

**Protocolo Clínico e Diretrizes
Terapêuticas
Leiomoma de Útero**

Setembro/2017
Nº303



protocolo

**RELATÓRIO
DE RECOMENDAÇÃO**





2017 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da CONITEC.

Informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: conitec@saude.gov.br

<http://conitec.gov.br>



CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401, que altera diretamente a Lei nº 8.080 de 1990 dispendo sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Essa lei define que o Ministério da Saúde tem assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC, como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas.

Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) são documentos que visam a garantir o melhor cuidado de saúde possível diante do contexto brasileiro e dos recursos disponíveis no Sistema Único de Saúde. Podem ser utilizados como material educativo dirigido a profissionais de saúde, como auxílio administrativo aos gestores, como parâmetro de boas práticas assistenciais e como documento de garantia de direitos aos usuários do SUS.

Os PCDT são os documentos oficiais do SUS para estabelecer os critérios para o diagnóstico de uma doença ou agravo à saúde; o tratamento preconizado incluindo medicamentos e demais tecnologias apropriadas; as posologias recomendadas; os cuidados com a segurança dos doentes; os mecanismos de controle clínico; e o acompanhamento e a verificação dos resultados terapêuticos a serem buscados pelos profissionais de saúde e gestores do SUS.

Os medicamentos e demais tecnologias recomendadas no PCDT se relacionam às diferentes fases evolutivas da doença ou do agravo à saúde a que se aplicam, bem como incluem as tecnologias indicadas quando houver perda de eficácia, contra-indicação, surgimento de intolerância ou reação adversa relevante, provocadas pelo medicamento, produto ou procedimento de primeira escolha. A nova legislação estabeleceu que a elaboração e atualização dos PCDT será baseada em evidências científicas, o que quer dizer que levará em consideração os critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade das intervenções em saúde recomendadas.



Para a constituição ou alteração dos PCDT, a Portaria GM nº 2.009 de 2012 instituiu na CONITEC uma Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT, com as seguintes competências: definir os temas para novos PCDT, acompanhar sua elaboração, avaliar as recomendações propostas e as evidências científicas apresentadas, além de revisar periodicamente, a cada dois anos, os PCDT vigentes.

Após concluídas todas as etapas de elaboração de um PCDT, a aprovação do texto é submetida à apreciação do Plenário da CONITEC, com posterior disponibilização do documento em consulta pública para contribuição de toda sociedade, antes de sua deliberação final e publicação.

O Plenário da CONITEC é o fórum responsável pelas recomendações sobre a constituição ou alteração de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas, além dos assuntos relativos à incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias no âmbito do SUS, bem como sobre a atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME). É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM. Cabe à Secretaria-Executiva da CONITEC – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE) – a gestão e a coordenação das atividades da Comissão.

Conforme o Decreto nº 7.646 de 2011, a publicação do PCDT é de responsabilidade do Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos após manifestação de anuência do titular da Secretaria responsável pelo programa ou ação, conforme a matéria.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias previstas no PCDT e incorporadas ao SUS, a lei estipula um prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.



APRESENTAÇÃO

A presente proposta de atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Leiomioma de Útero foi avaliada pela Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT da CONITEC e apresentada aos membros do Plenário da CONITEC, em sua 57ª Reunião Ordinária, que recomendaram favoravelmente ao texto. O PCDT segue agora para consulta pública a fim de que se considere a visão da sociedade e se possa receber as suas valiosas contribuições, que poderão ser tanto de conteúdo científico quanto um relato de experiência. Gostaríamos de saber a sua opinião sobre a proposta como um todo, assim como se há recomendações que poderiam ser diferentes ou mesmo se algum aspecto importante deixou de ser considerado.

DELIBERAÇÃO INICIAL

Os membros da CONITEC presentes na 57ª Reunião do plenário, realizada nos dias 05 e 06 de julho de 2017, deliberaram para que o tema fosse submetido à consulta pública com recomendação preliminar favorável à atualização do PCDT.

CONSULTA PÚBLICA

O PCDT foi submetido à consulta pública no período de 04 a 23 de agosto de 2017. Foram recebidas duas contribuições que não tinham relação com o tema do PCDT, desta forma, o PCDT não sofreu atualização pós consulta pública.

DELIBERAÇÃO FINAL

Os membros da CONITEC presentes na reunião do plenário realizada nos dias 30 e 31 de agosto de 2017, deliberaram, por unanimidade, recomendar a aprovação da atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de Leiomioma de Útero. O tema será encaminhado para a decisão do Secretário da SCTIE. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 285/2017. O tema será encaminhado para a decisão do Secretário da SCTIE.



DECISÃO

PORTARIA CONJUNTA Nº 11, DE 31 DE OUTUBRO DE 2017

Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Leiomioma de Útero.

O SECRETÁRIO DE ATENÇÃO À SAÚDE e o SECRETÁRIO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS, no uso das atribuições,

Considerando a necessidade de se atualizarem parâmetros sobre o leiomioma de útero no Brasil e diretrizes nacionais para diagnóstico, tratamento e acompanhamento das mulheres com esta doença;

Considerando que os protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas são resultado de consenso técnico-científico e são formulados dentro de rigorosos parâmetros de qualidade e precisão de indicação;

Considerando o Registro de Deliberação nº 285/2017, o Relatório de Recomendação nº 303 - Setembro de 2017 da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), a atualização da busca e avaliação da literatura; e

Considerando a avaliação técnica do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE/MS), do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos (DAF/SCTIE/MS) e do Departamento de Atenção Especializada e Temática (DAET/SAS/MS), resolvem:

Art. 1º Ficam aprovados, na forma do Anexo, disponível no sítio: www.saude.gov.br/sas, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Leiomioma de Útero.

Parágrafo único. O Protocolo de que trata este artigo, que contém o conceito geral do leiomioma de útero, critérios de diagnóstico, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação, é de caráter nacional e deve ser utilizado pelas Secretarias de Saúde dos Estados, Distrito Federal e Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes.



Art. 2º É obrigatória a cientificação da paciente ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso de procedimento ou medicamento preconizados para o tratamento do leiomioma de útero.

Art. 3º Os gestores estaduais, distrital e municipais do SUS, conforme a sua competência e pactuações, deverão estruturar a rede assistencial, definir os serviços referenciais e estabelecer os fluxos para o atendimento dos indivíduos com a doença em todas as etapas descritas no Anexo desta Portaria.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

Art. 5º Fica revogada a Portaria no 1.325/SAS/MS, de 25 de novembro de 2013, publicada no Diário Oficial da União - DOU nº 230, de 27 de novembro de 2013, seção 1, páginas 160-165.

FRANCISCO DE ASSIS FIGUEIREDO

Secretário de Atenção à Saúde

MARCO ANTÔNIO DE ARAÚJO FIREMAN

Secretário de Ciência e Tecnologia e Insumos Estratégicos



PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS

LEIOMIOMA DE ÚTERO

1 INTRODUÇÃO

Os leiomiomas, miomas ou fibromas uterinos são tumores benignos originados de células musculares lisas do miométrio. São costumeiramente descritos de acordo com sua localização (1):

- Intramurais: desenvolvem-se dentro da parede uterina e podem ser grandes o suficiente a ponto de distorcer a cavidade uterina e a superfície serosa;
- Submucosos: derivam de células miometriais localizadas imediatamente abaixo do endométrio e frequentemente crescem para a cavidade uterina;
- Subserosos: originam-se na superfície serosa do útero e podem ter uma base ampla ou pedunculada e ser intraligamentares; e
- Cervicais: localizados na cérvix uterina.

Os miomas são uma causa comum de morbidade em mulheres em idade reprodutiva, no entanto a maioria apresenta-se assintomática não necessitando de nenhuma intervenção. A maioria das mulheres sintomáticas apresenta mioma na 4ª e 5ª décadas de vida (2). A incidência varia grandemente – de 5% a 80% –, de acordo com o método diagnóstico utilizado. Em uma amostra aleatória de mulheres entre 25-40 anos de idade (1,3), ultrassonografia transvaginal detectou uma prevalência de 5,4%, com uma relação direta entre prevalência e idade das pacientes – 3,3% para mulheres entre 25 e 32 anos e 7,8% para mulheres entre 33-40 anos. Uma prevalência de 6% a 34% de miomas submucosos foi observada em mulheres que se submeteram a histeroscopia como parte da investigação de hemorragia anormal e de 2% a 7% nas mulheres sob investigação de infertilidade (4). Não têm sido descritos em meninas pré-puberais, embora já tenham sido descritos em adolescentes (5, 6).

Alguns fatores de risco relacionados ao desenvolvimento de miomas são a paridade (maior risco em nulíparas) (7), uso de anticoncepcional oral (ACO) (protegeria contra o desenvolvimento de miomatose) (2,7), tabagismo (diminuição de risco), dieta (carnes vermelhas associa-se a risco de desenvolvimento e vegetais verdes diminuição de risco) (8), obesidade (maior risco) (2), etnia – mulheres negras tem maior risco (5), história familiar (9) e genética (2,10).

A patogênese dos miomas não está esclarecida. Embora o crescimento desses tumores seja responsivo a esteroides gonadais, esses hormônios não são necessariamente responsáveis pela gênese dos tumores. Outras influências que não os hormônios gonadais ficam claras ao se avaliar o fato de que paridade e uso de ACO são fatores protetores para o desenvolvimento de miomas (5).

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

2 CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

- D25.0 Leiomioma submucoso do útero



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

3 DIAGNÓSTICO

3.1 DIAGNÓSTICO CLÍNICO

Embora a maioria dos miomas não produza qualquer sintoma, quando eles existem se relacionam com o número, tamanho e localização. As principais manifestações clínicas envolvem alterações menstruais (sangramento uterino aumentado ou prolongado), anemia por deficiência de ferro, sintomas devido ao volume (dor ou pressão em pelve, sintomas obstrutivos) e disfunção reprodutiva. (11-13).

O sangramento uterino da miomatose é caracterizado por menorragia e hipermenorréia (sangramento menstrual prolongado e excessivo). A presença e grau de sangramento são definidos pela localização do mioma e, secundariamente, por seu tamanho, sendo que os submucosos apresentam mais frequentemente menorragia (2). Dor e compressão de estruturas pélvicas relacionam-se com a localização, formato e tamanho dos miomas. Miomas localizados anteriormente podem comprimir a bexiga vesical e causar urgência miccional. Raramente dor aguda pode ocorrer por degeneração ou torção de pedúnculo de um tumor. Nestas situações, pode haver a concomitância de febre, sensibilidade abdominal, leucocitose e sinais de irritação peritoneal (5).

Disfunção reprodutiva tem sido relatada em alguns (14,15), mas não em todos (16) os estudos. A ovulação não é afetada, mas alterações como implantação prévia da placenta, sangramento de terceiro trimestre, trabalho de parto disfuncional, apresentação pélvica, trabalho de parto pré-termo, retenção da placenta, ruptura prematura das membranas, abortamento e parto cesáreo já foram relatadas (5,14,15,17).

3.2 DIAGNÓSTICO POR EXAME COMPLEMENTAR

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

A ultrassonografia transvaginal associada se necessário a via abdominal é o padrão ouro (18) para diagnóstico dos miomas uterinos, demonstrando alta sensibilidade (95 a 100%). É um exame não invasivo, de baixo risco, com boa acurácia e baixo custo.

Em úteros muito grandes ou com múltiplos miomas a ressonância magnética (RM) auxilia na informação sobre o número de miomas, tamanho e localização (19). A RM auxilia também no diagnóstico diferencial entre mioma, adenomiose e adenomiomas e leiomiossarcomas.

4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO



Serão incluídas neste protocolo de tratamento as pacientes que apresentarem todos os critérios a seguir:

- Dor ou hemorragia como manifestação clínica;
- Idade reprodutiva – mulheres pré-menopáusicas; **e**
- Diagnóstico de mioma por exame de imagem (preferencialmente ultrassonografia) ou por procedimento laparoscópico realizado por qualquer razão.

Para o tratamento medicamentoso, além dos critérios descritos a paciente deverá apresentar também contraindicação para procedimento cirúrgico curativo, conforme laudo médico.

5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídas deste protocolo de tratamento as pacientes que apresentarem qualquer um dos critérios abaixo:

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

6 CASOS ESPECIAIS

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

7 TRATAMENTO

Tamanho e localização do(s) mioma(s) devem ser considerados ao se avaliar o tratamento de pacientes com miomatose (2,3). O objetivo do tratamento escolhido é alívio dos sintomas (sangramento, dor, pressão). O momento e o tipo da intervenção devem ser individualizados, baseados no tipo e gravidade dos sintomas, tamanho e localização dos miomas, idade da paciente e de acordo com seus planos obstétricos e reprodutivos.

7.1 TERAPIA CIRÚRGICA

O tratamento de eleição para miomas é cirúrgico. A histerectomia é o tratamento definitivo, e a miomectomia por várias técnicas, ablação endometrial, miólise, embolização das artérias uterinas e ultrassonografia focado guiado por ressonância magnética são procedimentos alternativos (5).

A histerectomia elimina os sintomas e a chance de problemas futuros (20). Para mulheres com prole completa, sintomas significativos, múltiplos miomas e desejo de um tratamento definitivo, é o tratamento recomendado (2), pois foi demonstrada redução da intensidade dos sintomas, de depressão e de ansiedade e melhora da qualidade de vida (21). O procedimento pode ser realizado por via abdominal, por via vaginal ou por via vaginal com assistência laparoscópica (22). A cirurgia vaginal com assistência laparoscópica em relação à cirurgia transabdominal apresentou em alguns estudos menor tempo operatório, menor tempo de internação e menor quantidade de analgesia necessária no pós-operatório (23) e menor taxa de complicações.



Na comparação da histerectomia vaginal com a histerectomia vaginal laparoscopicamente assistida, os melhores resultados ocorreram com a primeira, como tempo cirúrgico mais curto, menor perda de sangue transoperatório, menor tempo de íleo pós-operatório e menor período de internação hospitalar de maneira significativa (24-26). A histerectomia vaginal se mostrou melhor também que a histerectomia abdominal, com menor tempo cirúrgico, menor incidência de febre, tempo de internação mais curto e custo menor (27,28), sendo esta a via preferencial para a realização de histerectomia.

A miomectomia, ressecção do mioma, é uma opção para mulheres que não aceitam a perda do útero (1) ou que desejam engravidar, principalmente se a localização do mioma for submucoso ou intramural (29). Pode ser transabdominal ou aberta, laparoscópica ou minilaparotomia. A miomectomia laparoscópica apresenta além das complicações cirúrgicas uma taxa de conversão para cirurgia aberta de 2% a 8%, formação de fístulas útero-peritoneais, risco de ruptura uterina em gestações subsequentes e risco de recorrência, de maneira que a utilização desta técnica tem sido questionada por alguns autores em mulheres que planejem gestar (1,30).

Estudos comparando miomectomia por laparoscopia a miomectomia aberta ou minilaparotomia (31-36) mostraram que a técnica laparoscópica foi associada a menor queda nos níveis da hemoglobina, menor perda de sangue operatório, melhor recuperação no 15º dia, diminuição de dor pós-operatória (37, 38) e menos complicações, porém com maior tempo cirúrgico. Complicações maiores, gestações e recorrência foram comparáveis entre os dois grupos.

Em ECR cego com tamanho amostral pequeno (36) e em uma metanálise (39) comparando miomectomia por minilaparotomia ou laparoscopia, os resultados favoreceram a técnica da minilaparotomia, em termos de menor tempo cirúrgico, menor perda sanguínea intraoperatória, e nível de hemoglobina com menor diminuição, e sem diferença nos resultados da escala analógica visual (EAV) de dor, dias de hospitalização e íleo pós-operatório. Enquanto que uma metanálise (40) demonstrou vantagens da laparoscopia em dor pós operatória significativamente menor em 6 e 48 horas, menor risco de febre pós operatória e menor tempo de internação na laparoscopia comparada a miomectomia aberta, no entanto, com maior tempo cirúrgico em minutos na laparoscopia e sem diferença significativa em escores de dor em 24 horas, retorno ao hospital e recorrência.

Assim, a minilaparotomia é a via preferencial para pacientes que serão submetidas a miomectomia, principalmente para as que desejam gestar (30). Metanálise comparando miomectomia laparoscópica com miomectomia vaginal demonstrou que esta última foi associada de maneira significativa com menor tempo cirúrgico, mas não houve diferença significativa entre perda de sangue, tempo de hospitalização e recuperação ou complicações menores (41).

A desvantagem da miomectomia é o desenvolvimento de novos miomas oriundos de novos clones de miócitos anormais. Aproximadamente 50% das mulheres apresentam novos miomas 5 anos após a realização do procedimento e 11% a 26% necessitarão de novo procedimento cirúrgico maior após uma primeira miomectomia, com o número de miomas tendo importância prognóstica (1,2,42).

Uma metanálise (43) avaliou a efetividade, segurança, tolerabilidade e custos de intervenções para reduzir perda de sangue durante a miomectomia e demonstrou redução significativa de perda sanguínea com misoprostol (44) e vasopressina. Outros



agentes (bupivacaína+epinefrina, ácido tranexâmico, matriz de gelatina, torniquete paracervical, ácido ascórbico, dinoprostone,) mostraram diminuição de perda de sangue em estudos de baixa qualidade. Não houve evidência de benefício com enucleação de mioma por morcelação ou uso de ocitocina. Nenhum dos estudos avaliou efeitos adversos e custos das diferentes intervenções, nem estudo fazendo comparação entre as diferentes intervenções.

A ablação endometrial – isolada ou em combinação com miomectomia histeroscópica – pode diminuir a ocorrência de sangramento com procedimento minimamente invasivo nas mulheres que tenham prole completa (1). Em avaliação da associação de ablação e miomectomia, apenas 8% das mulheres necessitaram de nova intervenção em um seguimento de 6 anos (5).

A miólise, que se refere à coagulação laparoscópica de tecido miomatoso (2), é, em mãos habilitadas, uma técnica alternativa de mais fácil execução do que a miomectomia; entretanto a destruição tecidual localizada pode aumentar a chance de ocorrência da formação de aderências e ruptura uterina (45).

A técnica de embolização da artéria uterina (EAU) baseia-se na hipótese de que o controle do fluxo sanguíneo miometrial pode controlar as manifestações clínicas (1,46), e consiste na liberação, via cateter colocado em ambas as artérias uterinas, de um agente que cause embolia, gerando infarto do mioma e evitando dano permanente ao útero (47). Em comparação a hysterectomia e miomectomia os estudos sugerem resultados diversos em relação aos benefícios da EAU, mas em geral demonstrando controle de menorragia, dos sintomas relacionados à compressão, dor menstrual e redução de tamanho uterino (2,46,48-53).

A EAU demonstrou necessitar menor tempo cirúrgico, menor tempo de internação (54,55), retorno mais rápido às atividades de rotina e menos complicações cirúrgicas imediatas (52,53,56- 60), menos dor durante as primeiras 24 horas e retorno mais precoce as atividades diárias (61-63), alguns sem relevância clínica. Os resultados foram inconclusivos entre os procedimentos para satisfação da paciente (64). No grupo submetido à hysterectomia ou miomectomia, houve melhor controle de sangramento, mais pacientes com melhora sintomática e maior taxa de alívio completo dos sintomas (52,54,56,57,61,62,65-68). A morbidade geral para o grupo da hysterectomia foi maior do que para o grupo de EAU (34% *versus* 14,7%, respectivamente); no entanto, não foram feitas hysterectomias vaginais neste estudo, as quais apresentam melhores resultados em relação às outras técnicas de hysterectomia (27,69). Enquanto que no EMMY Trial (63) as taxas de complicações maiores e menores foram maiores no grupo da EAU que no da hysterectomia, outros estudos mostraram maiores taxas de complicações menores (59).

Considerando-se a miomectomia, as complicações tardias foram leves; na pós-embolização, ocorreram complicações graves relacionadas à função ovariana, com aumento transitório de FSH e resposta ovariana insuficiente durante a estimulação para fertilização (56,57,70), menor taxa de nascidos vivos (64), taxas de aborto mais altas (71) devendo ser evitada em pacientes com infertilidade. Os resultados dos estudos também mostraram no seguimento que as pacientes submetidas à embolização necessitaram de mais procedimentos invasivos adicionais e reintervenções (tanto cirúrgicas como medicamentosas), mais consultas de emergência e apresentaram maiores taxas de reinternações (56, 63), principalmente após 5 anos (72), bem como efeitos adversos tardios graves (54,56,58,62,68,73,74). Na



análise econômica, a EAU foi associada com menor uso de recursos na hospitalização inicial; no entanto, no seguimento de 1 ano, houve maior uso de estudos de imagem e mais internações hospitalares.

A ocorrência de riscos de vieses nos estudos, na seleção e no seguimento deve ser considerada, bem como o fato de não haver uniformidade nas definições dos parâmetros clínicos avaliados. Sendo assim, a EAU é um procedimento ainda a ser considerado com cautela (56,60), e alguns autores sugerem este procedimento como experimental, por isso não é recomendado neste protocolo (1).

Outros procedimentos não invasivos restritos a protocolos de pesquisa são o ultrassom focado guiado por ressonância magnética, demonstrando diminuição de tamanho dos miomas, porém com altas taxas de re-tratamento. (75,76) e a ablação térmica por radiofrequência (77).

7.2 TERAPIA MEDICAMENTOSA

A terapia medicamentosa tem as vantagens de não submeter a paciente aos riscos cirúrgicos e permite a preservação do útero. Pacientes, entretanto, preferem submeter-se diretamente à cirurgia pelo fato de que a suspensão do tratamento medicamentoso associa-se a rápida recorrência dos sintomas, isso sem considerar os efeitos adversos dos medicamentos, não há estudos demonstrando melhora de taxas de gestação ou de nascimentos (18). Assim, a terapia medicamentosa está indicada neste protocolo apenas nos casos de contraindicação cirúrgica.

Análogos do Hormônio Liberador de Gonadotrofina (GnRH)

Os análogos do GnRH, neuropeptídeos que regulam a função hipofisária nas mulheres, são considerados o principal tratamento clínico dos miomas. Inicialmente aumentam a liberação de gonadotrofinas, seguidos por uma *downregulation* e dessensibilização, levando a um estado de hipogonadismo hipogonadotrófico, mimetizando a menopausa. A maioria das mulheres desenvolve amenorréia e apresenta uma redução significativa (25% a 80%) do tamanho uterino com o tratamento, com efeito máximo em 12 semanas (2,4,5).

O benefício do tratamento com análogos do GnRH já foi demonstrado para sintomas de compressão, sangramento uterino exagerado, dor pélvica e dismenorria (2,4,20,78,79). Em um estudo, alívio da dismenorréia ocorreu em 91% e 26,5% das pacientes tratadas com análogo do GnRH e placebo e alívio da dor pélvica ocorreu em 72% e 45%, respectivamente (4). Em ECR, duplo-cego, multicêntrico que avaliou uma dose de goserrelina (10,8 mg) ou placebo associado à sulfato ferroso demonstrou, após 12 semanas, que o nível de hemoglobina estava significativamente maior (1,17 g/dL) no grupo goserrelina do que no placebo. Ocorreu diminuição não significativa no volume uterino das pacientes que usaram goserrelina e aumento no grupo placebo. Hemorragia uterina ocorreu com menor frequência no grupo tratado (9,3% *versus* 28,6%). Um ou mais efeitos adversos foram relatados em 89% das pacientes no grupo tratamento. Houve maior diminuição da densidade mineral óssea (DMO) no grupo goserrelina em relação ao grupo placebo (80).

Em outro ECR (81), a goserrelina com e sem a coadministração de ferro foi comparada com ferro isoladamente em pacientes pré-menopáusicas com anemia secundária a sangramento por miomas. O tratamento com goserrelina melhorou



parâmetros hematológicos, diminuiu significativamente o tamanho do útero (37-40%) e dos miomas (44%-47%) e diminuiu o sangramento transoperatório.

Uma das limitações dessa estratégia terapêutica é que a suspensão do tratamento leva à recorrência ao estado pré-tratamento (5,82). Outra limitação é o desenvolvimento de sintomas intensos de hipoestrogenismo (2,5,20). O desenvolvimento de osteoporose, entretanto, é reversível com a suspensão do tratamento, conforme demonstrado em um estudo em que a densitometria óssea das pacientes retornou ao estado pré-tratamento em 6 a 9 meses (83). Por estes motivos, a terapia isolada com análogos do GnRH é utilizada somente para preparar a paciente para cirurgia (84).

O uso pré-operatório de análogos de GnRH diminui o tamanho uterino, aumenta os níveis do hematócrito (84) e da hemoglobina pré-operatórios, reduz o sangramento transoperatório e a duração da cirurgia e propicia uma maior taxa de conversão para cirurgia transvaginal, quando utilizado por 2 ou 3 meses antes do procedimento (1,20,78,82,85-87). Tal tratamento, entretanto, se associa com aumento de efeitos adversos e, em tumores grandes, pode dificultar a cirurgia (88). Na metanálise de Lethaby e colaboradores (82), a razão de chances de ocorrência de fogachos foi de 6,5 (IC95% 4,6-9,2), de vaginites 4,0 (IC 95% 2,1-7,6) e de alteração do tamanho das mamas de 7,7 (IC95% 2,4-24,9).

Na avaliação de uso de análogos do GnRH previamente a miomectomia foram encontrados estudos abertos e com tamanho amostral pequeno. Estudo (88) comparando pacientes submetidas diretamente a miomectomia com grupo que recebeu 2 doses de análogo do GnRH demonstrou diminuição de volume uterino ($473 \pm 88 \text{ cm}^3$ de volume inicial no grupo leuprorrelina para $396 \pm 79 \text{ cm}^3$, enquanto que no grupo que foi direto para miomectomia o volume era de $458 \pm 92 \text{ cm}^3$) menor perda sanguínea ($171,8 \pm 70,9 \text{ mL}$ versus $232,1 \pm 68,1 \text{ mL}$), taxas maiores de hemoglobina ($12,2 \pm 1,1 \text{ g/dL}$ versus $11,4 \pm 1,3 \text{ g/dL}$) e menor tempo cirúrgico ($98,5 \pm 26,1$ minutos versus $113,3 \pm 35,1$ minutos). Estas diferenças foram estatisticamente significativas, porém não têm relevância clínica. O número de miomas removidos, o número de incisões endometriais, o comprimento total das incisões e a dificuldade na realização do procedimento não foram diferentes de maneira significativa entre os grupos (86), mesmo com estudo aberto demonstrando dificuldade de identificação dos planos de clivagem após uso de análogo do GnRH (89). Da mesma maneira em metanálise de 2011 houve diferença significativa de perda de sangue intra-operatória (60 mL) com diferença de hemoglobina pós-operatória de 1,15 g/dL (não houve diferença no ferro sérico), não apresentando relevância clínica. Nesta metanálise e outra de 2014 não houve diferença significativa em tempo cirúrgico entre os grupos (90), tempo de hospitalização, complicações pós operatórias, recorrência de miomas e alterações de fertilidade (91).

Um ECR duplo cego, de tamanho amostral pequeno, comparando leuprorrelina com placebo mensal por 3 meses que antecederam o procedimento cirúrgico, demonstrou que o uso de análogo de GnRh pré-operatório não diminuiu a formação de aderências em relação ao placebo (o número de miomas extraídos), o tamanho médio da incisão, o número de incisões uterinas ou a área de aderências em cirurgia de *second-look* (92). Estas evidências não justificam o uso de análogos de GnRH previamente à miomectomia. Outros estudos apresentam resultados semelhantes (93,94).



Em pacientes com miomatose uterina sintomática com indicação de histerectomia, o uso de triptorelina (11,25 mg) três meses antes da cirurgia aumentou hematócrito e hemoglobina e reduziu o tamanho uterino quando comparado com não tratamento (95), demonstrou também diminuição de sintomas pélvicos pré-operatórios, diminuição da taxa de incisão vertical e taxas mais altas de pacientes sendo submetidas a cirurgia vaginal (91).

Quando comparadas goserrelina e leuprorelina para tratamento pré-histerectomia não houve diferença entre os dois grupos em relação ao nível de hemoglobina pré-cirúrgico, perda sanguínea cirúrgica e tempo cirúrgico (96).

Um ECR duplo-cego multicêntrico comparou goserrelina (dose única de 10,8 mg) associada a ferro (325 mg três vezes ao dia) com placebo (em dose única) associado a ferro (325 mg três vezes ao dia). Após 12 semanas de tratamento, o nível de hemoglobina estava significativamente mais elevado no grupo da goserrelina do que no do placebo. Hemorragia uterina ocorreu com menor frequência no grupo tratado. Houve redução da densidade óssea no grupo da goserrelina em relação ao grupo placebo. No grupo da goserrelina, 89% das pacientes tiveram algum efeito adverso (80). O uso de análogo de GNRh prévio a ressecção de miomas por histeroscopia não mostrou diferença significativa na redução dos sintomas e na ressecção completa dos miomas, nem nas taxas de complicação (94), no tempo cirúrgico houve diferença estatística (92), mas não clinicamente significativa, pacientes do grupo GNRh tiveram fogachos como efeito adverso (97).

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

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

A eficácia da nafarelina não difere da dos demais análogos (2) podendo ser considerada um medicamento *me-too*. Sua via de administração e esquema posológico dificultam a adesão ao tratamento, necessitando de duas aplicações diárias, razões pelas quais ela não se inclui entre os fármacos deste protocolo.

Análogos do GNRH associado à *add-back therapy*

Os efeitos adversos associados ao uso dos análogos são decorrentes da supressão ovariana da produção de hormônios esteroides, sendo sintomas vasomotores intensos e perda óssea, justificando sua indicação inicial por até 6 meses. Estes efeitos podem ser minimizados pela administração concomitante (*add-back therapy*) de estrogênios, progestogênios, associação de estrogênios e progestogênios, tibolona e raloxifeno após a fase inicial de *downregulation*. Terapia hormonal com baixas doses de estrogênios mantém a amenorréia e a redução uterina e previne os efeitos adversos de hipoestrogenismo (sintomas vasomotores e osteoporose, por exemplo) (2,5).



O uso associado de progestogênios aos análogos do GnRH não diminui o efeito benéfico, permanecendo a redução de sangramento e a diminuição de incidência de anemia (9% no grupo com *addback* e 62% de mulheres com hemoglobina menor que 12 g/dL no grupo placebo) e de sintomas vasomotores ou fogachos. Porém não houve evidência que a adição de progestogênio reduza a perda óssea ou previne o retorno do aumento de volume uterino após o tratamento ter cessado (84).

Estudos que compararam análogos do GnRH com e sem o uso de progestogênio ou associação de progestogênio-estrogênio demonstram eficácia clínica similar e com menor incidência de efeitos adversos - menos efeitos vasomotores, menos fogachos e menos comprometimento ósseo (diminuição de massa óssea à densitometria) (20, 99-103).

Os estudos que compararam tratamento com GnRH associado a tibolona (86,104-107) mostraram manutenção da melhora dos sintomas relacionados a miomatose, com diminuição de volume uterino e dos miomas associado à diminuição de sintomas de menopausa e de melhora de qualidade de vida. Uma metanálise mostrou melhora dos sintomas vasomotores com tibolona, mas efeitos clinicamente insignificantes em melhora de qualidade de vida e proteção de massa óssea, porém com aumento de volume uterino e sangramento (108). A grande maioria destes estudos possui delineamento sujeito a vieses por serem estudos abertos e com número pequeno de pacientes avaliados, assim, a tibolona não é indicada neste protocolo.

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

Outros tratamentos clínicos avaliados para tratamento de miomatose como danazol (2,104, 105), gestrinona (2,20,106), moduladores seletivos dos receptores estrogênicos-tamoxifeno/raloxifeno (107, 109-116), anticoncepcionais hormonais e progestágenos (101,117,118), antiprogestágenos (119-125), Guizhi Fuling (126), medicina herbal chinesa (127) apresentam evidências limitadas e não justificam sua recomendação neste protocolo.

7.3 FÁRMACOS

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

7.4 ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO

- **Goserrelina:** 3,6 mg, por via subcutânea, injetados no abdômen, mensalmente, ou 10,8 mg por esta mesma via, trimestralmente.
- **Leuprorrelina:** 3,75 mg, por via intramuscular, mensalmente, ou 11,25 mg por esta mesma via, trimestralmente.
- **Triptorrelina:** 3,75 mg, por via intramuscular, mensalmente, ou 11,25 mg por esta mesma via, trimestralmente.
- **Acetato de medroxiprogesterona:** 2,5 mg a 10 mg por dia, por via oral, durante o uso do análogo.



- **Estrogênios conjugados:** 0,3 mg a 0,6 mg, ao dia, por via oral, durante o uso do análogo.
- **Sulfato ferroso:** 120 mg ao dia de ferro elementar, por via oral, preferencialmente afastado das refeições.

7.5 TEMPO DE TRATAMENTO

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

7.6 BENEFÍCIOS ESPERADOS DO TRATAMENTO MEDICAMENTOSO

- Reduzir hemorragia uterina;
- Prevenir ou corrigir anemia de deficiência de ferro;
- Reduzir sintomas de compressão;
- Reduzir a dor pélvica.

8 MONITORIZAÇÃO

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

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

9 REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão, a duração e a monitorização do tratamento, bem como para a verificação periódica das doses prescritas e dispensadas e a adequação do uso dos medicamentos.

10 TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE -TER

Sugere-se cientificar o paciente, ou seu responsável legal, sobre os potenciais riscos, benefícios e efeitos adversos relacionados ao uso dos medicamentos preconizados neste Protocolo, levando-se em consideração as informações contidas no TER.

11 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS



1. Bulletins-Gynecology. ACoP. ACOG practice bulletin. Surgical alternatives to hysterectomy in the management of leiomyomas. Number 16, May 2000 (replaces educational bulletin number 192, May 1994). *Int J Gynaecol Obstet.* 2001;73(3):285-93.
2. UpToDate Versão 22.0. Overview of treatment of uterine leiomyomas (fibroids) [Internet]. 2017.
3. Borgfeldt C, Andolf E. Transvaginal ultrasonographic findings in the uterus and the endometrium: low prevalence of leiomyoma in a random sample of women age 25-40 years. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2000;79(3):202-7.
4. Farquhar C, Arroll B, Ekeroma A, Fentiman G, Lethaby A, Rademaker L, et al. An evidence-based guideline for the management of uterine fibroids. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2001;41(2):125-40.
5. Stewart EA. Uterine fibroids. *Lancet.* 2001;357(9252):293-8.
6. Moroni RM et al. Presentation and treatment of uterine leiomyoma in adolescence: a systematic review. *BMC Womens Health.* 2015 Jan 22;15:4.
7. Ross RK, Pike MC, Vessey MP, Bull D, Yeates D, Casagrande JT. Risk factors for uterine fibroids: reduced risk associated with oral contraceptives. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1986;293(6543):359-62.
8. Chiaffarino F, Parazzini F, La Vecchia C, Chatenoud L, Di Cintio E, Marsico S. Diet and uterine myomas. *Obstet Gynecol.* 1999;94(3):395-8.
9. Vikhlyaeva EM, Khodzhaeva ZS, Fantschenko ND. Familial predisposition to uterine leiomyomas. *Int J Gynaecol Obstet.* 1995;51(2):127-31.
10. Van de Ven WJ. Genetic basis of uterine leiomyoma: involvement of high mobility group protein genes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1998;81(2):289-93.
11. Vilos GA, Allaire C, Laberge PY, Leyland N; Special Contributors, Vilos AG(5), Murji A(6), Chen I. *J Obstet Gynaecol Can.* 2015 Feb;37(2):157-81
12. Yoshida M, Koshiyama M, Fujii H, Konishi M. Erythrocytosis and a fibroid. *Lancet.* 1999;354(9174):216.
13. LevGur M, Levie MD. The myomatous erythrocytosis syndrome: a review. *Obstet Gynecol.* 1995;86(6):1026-30.
14. Exacoustòs C, Rosati P. Ultrasound diagnosis of uterine myomas and complications in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1993;82(1):97-101.
15. Coronado GD, Marshall LM, Schwartz SM. Complications in pregnancy, labor, and delivery with uterine leiomyomas: a population-based study. *Obstet Gynecol.* 2000;95(5):764-9.
16. Davis JL, Ray-Mazumder S, Hobel CJ, Baley K, Sassoon D. Uterine leiomyomas in pregnancy: a prospective study. *Obstet Gynecol.* 1990;75(1):41-4.
17. Salvador E, Bienstock J, Blakemore KJ, Pressman E. Leiomyomata uteri, genetic amniocentesis, and the risk of second-trimester spontaneous abortion. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;186(5):913-5.
18. Boosz AS(1), Reimer P, Matzko M, Römer T, Müller A. *Dtsch Arztebl Int.* 2014 Dec 22;111(51-52):877-83. doi: 10.3238/arztebl.2014.0877.)
19. UpToDate Versão 23.0. Uterine leiomyomas (fibroids): Epidemiology, clinical features, diagnosis, and natural history -2017, 27.
20. A L, B V. Fibroids (uterine myomatosis, leiomyomas). *Clin Evid [Internet].* 2009; 12:[814-38 pp.].



21. Kjerulff KH, Langenberg PW, Rhodes JC, Harvey LA, Guzinski GM, Stolley PD. Effectiveness of hysterectomy. *Obstet Gynecol.* 2000;95(3):319-26.
22. Myers ER, Barber MD, Gustilo-Ashby T, Couchman G, Matchar DB, McCrory DC. Management of uterine leiomyomata: what do we really know? *Obstet Gynecol.* 2002;100(1):8-17.
23. Ferrari MM, Berlanda N, Mezzopane R, Ragusa G, Cavallo M, Pardi G. Identifying the indications for laparoscopically assisted vaginal hysterectomy: a prospective, randomised comparison with abdominal hysterectomy in patients with symptomatic uterine fibroids. *BJOG.* 2000;107(5):620-5.
24. Sesti F, Ruggeri V, Pietropolli A, Piccione E. Laparoscopically assisted vaginal hysterectomy versus vaginal hysterectomy for enlarged uterus. *JSLS.* 2008;12(3):246-51.
25. Daraï E, Soriano D, Kimata P, Laplace C, Lecuru F. Vaginal hysterectomy for enlarged uteri, with or without laparoscopic assistance: randomized study. *Obstet Gynecol.* 2001;97(5 Pt 1):712-6.
26. Ribeiro SC, Ribeiro RM, Santos NC, Pinotti JA. A randomized study of total abdominal, vaginal and laparoscopic hysterectomy. *Int J Gynaecol Obstet.* 2003;83(1):37-43.
27. Benassi L, Rossi T, Kaihura CT, Ricci L, Bedocchi L, Galanti B, et al. Abdominal or vaginal hysterectomy for enlarged uteri: a randomized clinical trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;187(6):1561-5.
28. Silva-Filho AL, Werneck RA, de Magalhães RS, Belo AV, Triginelli SA. Abdominal vs vaginal hysterectomy: a comparative study of the postoperative quality of life and satisfaction. *Arch Gynecol Obstet.* 2006;274(1):21-4.
29. Pritts EA, Parker WH, Olive DL. Fibroids and infertility: an updated systematic review of the evidence. *Fertil Steril.* 2009;91(4):1215-23.
30. Milad MP, Sankpal RS. Laparoscopic approaches to uterine leiomyomas. *Clin Obstet Gynecol.* 2001;44(2):401-11.
31. Jin C, Hu Y, Chen XC, Zheng FY, Lin F, Zhou K, et al. Laparoscopic versus open myomectomy--a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2009;145(1):14-21.
32. Alessandri F, Lijoi D, Mistrangelo E, Ferrero S, Ragni N. Randomized study of laparoscopic versus minilaparotomic myomectomy for uterine myomas. *J Minim Invasive Gynecol.* 2006;13(2):92-7.
33. Cicinelli E, Tinelli R, Colafiglio G, Saliani N. Laparoscopy vs minilaparotomy in women with symptomatic uterine myomas: a prospective randomized study. *J Minim Invasive Gynecol.* 2009;16(4):422-6.
34. Palomba S, Zupi E, Russo T, Falbo A, Marconi D, Tolino A, et al. A multicenter randomized, controlled study comparing laparoscopic versus minilaparotomic myomectomy: short-term outcomes. *Fertil Steril.* 2007;88(4):942-51.
35. Sesti F, Capobianco F, Capozzolo T, Pietropolli A, Piccione E. Isobaric gasless laparoscopy versus minilaparotomy in uterine myomectomy: a randomized trial. *Surg Endosc.* 2008;22(4):917-23.
36. Tan J, Sun Y, Zhong B, Dai H, Wang D. A randomized, controlled study comparing minilaparotomy versus isobaric gasless laparoscopic assisted minilaparotomy myomectomy for removal of large uterine myomas: short-term outcomes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2009;145(1):104-8.



37. Holzer A, Jirecek ST, Illievich UM, Huber J, Wenzl RJ. Laparoscopic versus open myomectomy: a double-blind study to evaluate postoperative pain. *Anesth Analg*. 2006;102(5):1480-4.
38. Shen Q et al. .Effects of Laparoscopic Versus Minilaparotomic Myomectomy on Uterine Leiomyoma: A Meta-analysis. *Journal of Minimally Invasive Gynecology* (2015) 22:2 (177-184).
39. Palomba S. et al. Reproductive BioMedicine Online (2015) Safety and efficacy of the minilaparotomy for myomectomy: A systematic review and meta-analysis of randomized and non-randomized controlled trials. *Reproductive BioMedicine Online* (2015) 30:5 (462-481).
40. Bhave Chittawar P et al. Minimally invasive surgical techniques versus open myomectomy for uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Oct 21;(10):CD004638. doi:10.1002/14651858.CD004638.pub3
41. Yi YX, Zhang W, Guo WR, Zhou Q, Su Y. Meta-analysis: the comparison of clinical results between vaginal and laparoscopic myomectomy. *Arch Gynecol Obstet*. 2011;283(6):1275-89.
42. Stewart EA, Faur AV, Wise LA, Reilly RJ, Harlow BL. Predictors of subsequent surgery for uterine leiomyomata after abdominal myomectomy. *Obstet Gynecol*. 2002;99(3):426-32.
43. Kongnyuy EJ et al. Interventions to reduce haemorrhage during myomectomy for fibroids. *Cochrane database of systematic reviews* (2014) 8 (CD005355). Date of Publication: 2014)
44. Iavazzo C et al. Use of misoprostol in myomectomy: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2015 Dec;292(6):1185-91. doi: 10.1007/s00404-015-3779-x.Epub 2015 Jun 4),
45. Arcangeli S, Pasquarette MM. Gravid uterine rupture after myolysis. *Obstet Gynecol*. 1997;89(5 Pt 2):857.
46. Spies JB, Ascher SA, Roth AR, Kim J, Levy EB, Gomez-Jorge J. Uterine artery embolization for leiomyomata. *Obstet Gynecol*. 2001;98(1):29-34.
47. Dariushnia SR et al. Society of Interventional Radiology Standards of Practice Committee. Quality improvement guidelines for uterine artery embolization for symptomatic leiomyomata. *J Vasc Interv Radiol*. 2014 Nov;25(11):1737-47. doi: 10.1016/j.jvir.2014.08.029.Epub 2014 Oct 23.
48. Walker WJ, Pelage JP. Uterine artery embolisation for symptomatic fibroids: clinical results in 400 women with imaging follow up. *BJOG*. 2002;109(11):1262-72.
49. Burn PR, McCall JM, Chinn RJ, Vashisht A, Smith JR, Healy JC. Uterine fibroleiomyoma: MR imaging appearances before and after embolization of uterine arteries. *Radiology*. 2000;214(3):729-34.
50. Jha RC, Ascher SM, Imaoka I, Spies JB. Symptomatic fibroleiomyomata: MR imaging of the uterus before and after uterine arterial embolization. *Radiology*. 2000;217(1):228-35.
51. Watson GM, Walker WJ. Uterine artery embolisation for the treatment of symptomatic fibroids in 114 women: reduction in size of the fibroids and women's views of the success of the treatment. *BJOG*. 2002;109(2):129-35.
52. Edwards RD, Moss JG, Lumsden MA, Wu O, Murray LS, Twaddle S, et al. Uterine-artery embolization versus surgery for symptomatic uterine fibroids. *N Engl J Med*. 2007;356(4):360-70.



53. Toor SS, Jaberi A, Blair Macdonald D, McInnes MDF, Schweitzer ME, Rasuli P. Complication rates and effectiveness of uterine artery embolization in the treatment of symptomatic leiomyomas: A systematic review and meta-analysis. *American Journal of Roentgenology*. 2012;199(5):1153-63.
54. Hehenkamp WJ, Volkers NA, Donderwinkel PF, de Blok S, Birnie E, Ankum WM, et al. Uterine artery embolization versus hysterectomy in the treatment of symptomatic uterine fibroids (EMMY trial): peri- and postprocedural results from a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;193(5):1618-29.
55. van der Kooij SM, Bipat S, Hehenkamp WJ, Ankum WM, Reekers JA. Uterine artery embolization versus surgery in the treatment of symptomatic fibroids: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;205(4):317.e1-18.
56. Gupta JK, Sinha AS, Lumsden MA, Hickey M. Uterine artery embolization for symptomatic uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006(1):CD005073.
57. Mara M, Fucikova Z, Maskova J, Kuzel D, Haakova L. Uterine fibroid embolization versus myomectomy in women wishing to preserve fertility: preliminary results of a randomized controlled trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2006;126(2):226-33.
58. Martin J, Bhanot K, Athreya S. Complications and reinterventions in uterine artery embolization for symptomatic uterine fibroids: a literature review and meta analysis. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2013;36(2):395-402.
59. Gupta JK, Sinha A, Lumsden MA, Hickey M. Uterine artery embolization for symptomatic uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;5:CD005073.
60. Jun F, Yamin L, Xinli X, Zhe L, Min Z, Bo Z, et al. Uterine artery embolization versus surgery for symptomatic uterine fibroids: a randomized controlled trial and a meta-analysis of the literature. *Arch Gynecol Obstet*. 2012;285(5):1407-13.
61. Hehenkamp WJ, Volkers NA, Birnie E, Reekers JA, Ankum WM. Pain and return to daily activities after uterine artery embolization and hysterectomy in the treatment of symptomatic uterine fibroids: results from the randomized EMMY trial. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2006;29(2):179-87.
62. Volkers NA, Hehenkamp WJ, Birnie E, de Vries C, Holt C, Ankum WM, et al. Uterine artery embolization in the treatment of symptomatic uterine fibroid tumors (EMMY trial): periprocedural results and complications. *J Vasc Interv Radiol*. 2006;17(3):471-80.
63. Mara M, Maskova J, Fucikova Z, Kuzel D, Belsan T, Sosna O. Midterm clinical and first reproductive results of a randomized controlled trial comparing uterine fibroid embolization and myomectomy. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2008;31(1):73-85.
64. Gupta Cochrane 2014 Uterine artery embolization for symptomatic uterine fibroids. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014).
65. Razavi MK, Hwang G, Jahed A, Modanlou S, Modanloo S, Chen B. Abdominal myomectomy versus uterine fibroid embolization in the treatment of symptomatic uterine leiomyomas. *AJR Am J Roentgenol*. 2003;180(6):1571-5.
66. Hehenkamp WJ, Volkers NA, Bartholomeus W, de Blok S, Birnie E, Reekers JA, et al. Sexuality and body image after uterine artery embolization and hysterectomy in the treatment of uterine fibroids: a randomized comparison. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2007;30(5):866-75.
67. Hehenkamp WJ, Volkers NA, Birnie E, Reekers JA, Ankum WM. Symptomatic uterine fibroids: treatment with uterine artery embolization or hysterectomy--



- results from the randomized clinical Embolisation versus Hysterectomy (EMMY) Trial. *Radiology*. 2008;246(3):823-32.
68. Volkens NA, Hehenkamp WJ, Birnie E, Ankum WM, Reekers JA. Uterine artery embolization versus hysterectomy in the treatment of symptomatic uterine fibroids: 2 years' outcome from the randomized EMMY trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2007;196(6):519.e1-11.
 69. Spies JB, Cooper JM, Worthington-Kirsch R, Lipman JC, Mills BB, Benenati JF. Outcome of uterine embolization and hysterectomy for leiomyomas: results of a multicenter study. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;191(1):22-31.
 70. Hehenkamp WJ, Volkens NA, Broekmans FJ, de Jong FH, Themmen AP, Birnie E, et al. Loss of ovarian reserve after uterine artery embolization: a randomized comparison with hysterectomy. *Hum Reprod*. 2007;22(7):1996-2005.
 71. Homer H, Saridogan E. Uterine artery embolization for fibroids is associated with an increased risk of miscarriage. *Fertil Steril*. 2010;94(1):324-30
 72. Sandberg E. Re-intervention risk after conservative surgical treatment for leiomyomas: A systematic review and meta-analysis. *Gynecological Surgery (2016)*: 13:1 Supplement 1 (S7).
 73. Spies JB, Spector A, Roth AR, Baker CM, Mauro L, Murphy-Skrynarz K. Complications after uterine artery embolization for leiomyomas. *Obstet Gynecol*. 2002;100(5 Pt 1):873-80.
 74. Vashisht A, Studd J, Carey A, Burn P. Fatal septicaemia after fibroid embolisation. *Lancet*. 1999;354(9175):307-8.
 75. Pron G. *Ont Health Technol Assess Ser*. 2015 Mar 1;15(4):1-86. eCollection 2015.
 76. Gizzo S. *Reprod Sci*. 2014
 77. Keltz, *Journal of Minimally Invasive Gynecology (2016)*
 78. Vercellini P, Bocciolone L, Colombo A, Vendola N, Meschia M, Bolis G. Gonadotropin releasing hormone agonist treatment before hysterectomy for menorrhagia and uterine leiomyomas. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1993;72(5):369-73.
 79. Jasonni VM, D'Anna R, Mancuso A, Caruso C, Corrado F, Leonardi I. Randomized double-blind study evaluating the efficacy on uterine fibroids shrinkage and on intra-operative blood loss of different length of leuprolide acetate depot treatment before myomectomy. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2001;80(10):956-8.
 80. Muneyyirci-Delale O, Richard-Davis G, Morris T, Armstrong J. Goserelin acetate 10.8 mg plus iron versus iron monotherapy prior to surgery in premenopausal women with iron-deficiency anemia due to uterine leiomyomas: results from a Phase III, randomized, multicenter, double-blind, controlled trial. *Clin Ther*. 2007;29(8):1682-91.
 81. Benagiano G, Kivinen ST, Fadini R, Cronjé H, Klintorp S, van der Spuy ZM. Zoladex (goserelin acetate) and the anemic patient: results of a multicenter fibroid study. *Fertil Steril*. 1996;66(2):223-9.
 82. Lethaby A, Vollenhoven B, Sowter M. Efficacy of pre-operative gonadotrophin hormone releasing analogues for women with uterine fibroids undergoing hysterectomy or myomectomy: a systematic review. *BJOG*. 2002;109(10):1097-108.
 83. Minaguchi H, Wong JM, Snabes MC. Clinical use of nafarelin in the treatment of leiomyomas. A review of the literature. *J Reprod Med*. 2000;45(6):481-9.



84. Lethaby AE, Vollenhoven BJ. An evidence-based approach to hormonal therapies for premenopausal women with fibroids. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2008;22(2):307-31.
85. Stovall TG, Muneyyirci-Delale O, Summitt RL, Scialli AR. GnRH agonist and iron versus placebo and iron in the anemic patient before surgery for leiomyomas: a randomized controlled trial. Leuprolide Acetate Study Group. *Obstet Gynecol.* 1995;86(1):65-71.
86. Vercellini P, Trespidi L, Zaina B, Vicentini S, Stellato G, Crosignani PG. Gonadotropin-releasing hormone agonist treatment before abdominal myomectomy: a controlled trial. *Fertil Steril.* 2003;79(6):1390-5.
87. Lethaby A, Vollenhoven B, Sowter M. Pre-operative GnRH analogue therapy before hysterectomy or myomectomy for uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001(2):CD000547.
88. Zullo F, Pellicano M, De Stefano R, Zupi E, Mastrantonio P. A prospective randomized study to evaluate leuprolide acetate treatment before laparoscopic myomectomy: efficacy and ultrasonographic predictors. *Am J Obstet Gynecol.* 1998;178(1 Pt 1):108-12.
89. De Falco M, Staibano S, Mascolo M, Mignogna C, Improda L, Ciociola F, et al. Leiomyoma pseudocapsule after pre-surgical treatment with gonadotropin-releasing hormone agonists: relationship between clinical features and immunohistochemical changes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2009;144(1):44-7.
90. Chen I, Motan T, Kiddoo D. Gonadotropin-releasing hormone agonist in laparoscopic myomectomy: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Minim Invasive Gynecol.* 2011;18(3):303-9.
91. Zhang Y. *Obstet Gynecol Surv.* 2014.
92. Coddington CC, Grow DR, Ahmed MS, Toner JP, Cook E, Diamond MP. Gonadotropin-releasing hormone agonist pretreatment did not decrease postoperative adhesion formation after abdominal myomectomy in a randomized control trial. *Fertil Steril.* 2009;91(5):1909-13.
93. Muzii L, Boni T, Bellati F, Marana R, Ruggiero A, Zullo MA, et al. GnRH analogue treatment before hysteroscopic resection of submucous myomas: a prospective, randomized, multicenter study. *Fertil Steril.* 2010;94(4):1496-9.
94. Mavrelou D, Ben-Nagi J, Davies A, Lee C, Salim R, Jurkovic D. The value of pre-operative treatment with GnRH analogues in women with submucous fibroids: a double-blind, placebo-controlled randomized trial. *Hum Reprod.* 2010;25(9):2264-9.
95. Seracchioli R, Venturoli S, Colombo FM, Bagnoli A, Vianello F, Govoni F, et al. GnRH agonist treatment before total laparoscopic hysterectomy for large uteri. *J Am Assoc Gynecol Laparosc.* 2003;10(3):316-9.
96. Lim SS, Sockalingam JK, Tan PC. Goserelin versus leuprolide before hysterectomy for uterine fibroids. *Int J Gynaecol Obstet.* 2008;101(2):178-83.
97. Kamath MS. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014)
98. Farquhar C, Brown PM, Furness S. Cost effectiveness of pre-operative gonadotrophin releasing analogues for women with uterine fibroids undergoing hysterectomy or myomectomy. *BJOG.* 2002;109(11):1273-80.



99. Somekawa Y, Chiguchi M, Ishibashi T, Wakana K, Aso T. Efficacy of ipriflavone in preventing adverse effects of leuprolide. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(7):3202-6.
100. Friedman AJ, Daly M, Juneau-Norcross M, Gleason R, Rein MS, LeBoff M. Long-term medical therapy for leiomyomata uteri: a prospective, randomized study of leuprolide acetate depot plus either oestrogen-progestin or progestin 'add-back' for 2 years. *Hum Reprod.* 1994;9(9):1618-25.
101. Friedman AJ, Barbieri RL, Doubilet PM, Fine C, Schiff I. A randomized, double-blind trial of a gonadotropin releasing-hormone agonist (leuprolide) with or without medroxyprogesterone acetate in the treatment of leiomyomata uteri. *Fertil Steril.* 1988;49(3):404-9.
102. Palomba S, Affinito P, Tommaselli GA, Nappi C. A clinical trial of the effects of tibolone administered with gonadotropin-releasing hormone analogues for the treatment of uterine leiomyomata. *Fertil Steril.* 1998;70(1):111-8.
103. Scialli AR, Jestila KJ. Sustained benefits of leuprolide acetate with or without subsequent medroxyprogesterone acetate in the nonsurgical management of leiomyomata uteri. *Fertil Steril.* 1995;64(2):313-20.
104. Ueki M, Okamoto Y, Tsurunaga T, Seiki Y, Ueda M S, O u. Endocrinological and histological changes after treatment of uterine leiomyomas with danazol or buserelin. *J Obstet Gynaecol.* 1995;21:1-7.
105. Ke LQ, Yang K, Li J, CM L. Danazol for uterine fibroids2009.
106. Coutinho EM, Gonçalves MT. Long-term treatment of leiomyomas with gestrinone. *Fertil Steril.* 1989;51(6):939-46.
107. Walker CL, Burroughs KD, Davis B, Sowell K, Everitt JI, Fuchs-Young R. Preclinical evidence for therapeutic efficacy of selective estrogen receptor modulators for uterine leiomyoma. *J Soc Gynecol Investig.* 2000;7(4):249-56.
108. Moroni RM (1), Martins WP, Ferriani RA, Vieira CS, Nastri CO, Candido Dos Reis FJ, Brito LG. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Mar 20;(3):CD010854. doi:10.1002/14651858.CD010854.pub2).
109. Sadan O, Ginath S, Sofer D, Rotmensch S, Debby A, Glezerman M, et al. The role of tamoxifen in the treatment of symptomatic uterine leiomyomata -- a pilot study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2001;96(2):183-6.
110. Bristow RE, Montz FJ. Leiomyomatosis peritonealis disseminata and ovarian Brenner tumor associated with tamoxifen use. *Int J Gynecol Cancer.* 2001;11(4):312-5.
111. Palomba S, Sammartino A, Di Carlo C, Affinito P, Zullo F, Nappi C. Effects of raloxifene treatment on uterine leiomyomas in postmenopausal women. *Fertil Steril.* 2001;76(1):38-43.
112. Palomba S, Orio F, Morelli M, Russo T, Pellicano M, Nappi C, et al. Raloxifene administration in women treated with gonadotropin-releasing hormone agonist for uterine leiomyomas: effects on bone metabolism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(10):4476-81.
113. Palomba S, Russo T, Orio F, Tauchmanová L, Zupi E, Panici PL, et al. Effectiveness of combined GnRH analogue plus raloxifene administration in the treatment of uterine leiomyomas: a prospective, randomized, single-blind, placebo-controlled clinical trial. *Hum Reprod.* 2002;17(12):3213-9.



114. Jirecek S, Lee A, Pavo I, Crans G, Eppel W, Wenzl R. Raloxifene prevents the growth of uterine leiomyomas in premenopausal women. *Fertil Steril.* 2004;81(1):132-6.
115. Palomba S, Orio F, Morelli M, Russo T, Pellicano M, Zupi E, et al. Raloxifene administration in premenopausal women with uterine leiomyomas: a pilot study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(8):3603-8.
116. Wu T, Chen X, Xie L. Selective estrogen receptor modulators (SERMs) for uterine leiomyomas. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007(4):CD005287.
117. Carr BR, Marshburn PB, Weatherall PT, Bradshaw KD, Breslau NA, Byrd W, et al. An evaluation of the effect of gonadotropin-releasing hormone analogs and medroxyprogesterone acetate on uterine leiomyomata volume by magnetic resonance imaging: a prospective, randomized, double blind, placebo-controlled, crossover trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993;76(5):1217-23.
118. Sangkomkamhang. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2013
119. Steinauer J, Pritts EA, Jackson R, Jacoby AF. Systematic review of mifepristone for the treatment of uterine leiomyomata. *Obstet Gynecol.* 2004;103(6):1331-6.
120. Murphy AA, Kettel LM, Morales AJ, Roberts VJ, Yen SS. Regression of uterine leiomyomata in response to the antiprogestosterone RU 486. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993;76(2):513-7.
121. Eisinger SH, Meldrum S, Fiscella K, le Roux HD, Guzick DS. Low-dose mifepristone for uterine leiomyomata. *Obstet Gynecol.* 2003;101(2):243-50.
122. Carbonell Esteve JL, Acosta R, Heredia B, Pérez Y, Castañeda MC, Hernández AV. Mifepristone for the treatment of uterine leiomyomas: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2008;112(5):1029-36.
123. Carbonell Esteve JL, Riveron AM, Cano M, Ortiz AI, Valle A, Texido CS, et al. Mifepristone 2.5 mg versus 5 mg daily in the treatment of leiomyoma before surgery. *International Journal of Women's Health.* 2012;4(1):75-84.
124. Bagaria M, Suneja A, Vaid NB, Guleria K, Mishra K. Low-dose mifepristone in treatment of uterine leiomyoma: a randomised double-blind placebo-controlled clinical trial. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2009;49(1):77-83.
125. Fiscella K, Eisinger SH, Meldrum S, Feng C, Fisher SG, Guzick DS. Effect of mifepristone for symptomatic leiomyomata on quality of life and uterine size: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2006;108(6):1381-7.
126. Chen NN. *BMC Complement Altern Med.* 2014
127. Liu J.P. *The Cochrane database of systematic reviews* 2013



TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

GOSSERRELINA, LEUPRORRELINA, TRIPTORRELINA

Eu, _____ (nome da paciente), declaro ter sido informada claramente sobre os benefícios, riscos, contra-indicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso de **gosserelelina**, **leuprorrelelina** e **triptorrelelina** indicados para o tratamento do **mioma de útero**.

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

Assim declaro que fui claramente informada de que o medicamento que passo a receber pode trazer os seguintes benefícios:

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

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

- contraindicado para gestantes ou para mulheres planejando engravidar durante o tratamento;
- contraindicado para mulheres amamentando;
- **efeitos adversos da gosserelelina**: freqüentes: calorões, distúrbios menstruais; menos freqüentes: visão borrada, diminuição da libido, cansaço, dor de cabeça, náuseas, vômitos, dificuldade para dormir, ganho de peso, vaginite; raros: angina ou infarto do miocárdio, tromboflebitis;
- **efeitos adversos da leuprorrelelina**: freqüentes: calorões, diarreia, distúrbios menstruais; menos freqüentes: arritmias cardíacas, palpitações; raros: boca seca, sede, alterações do apetite, ansiedade, náuseas, vômitos, desordens de personalidade, desordens da memória, diminuição da libido, ganho de peso, dificuldades para dormir, delírios, dor no corpo, perda de cabelo e distúrbios oftalmológicos;
- **efeitos adversos da triptorrelelina**: freqüentes: calorões, dores nos ossos, impotência, dor no local da injeção, hipertensão, dores de cabeça; menos freqüentes: dores nas pernas, fadiga, vômitos, insônia; raros: tonturas, diarreia, retenção urinária, infecção do trato urinário, anemia, prurido;
- contraindicados em casos de hipersensibilidade (alergia) aos fármacos;
- o risco de ocorrência de efeitos adversos aumenta com a superdosagem.

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

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

() Sim () Não

O meu tratamento constará do seguinte medicamento:

- () gosserelelina
- () leuprorrelelina
- () triptorrelelina

Local:

Data:



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

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



APÊNDICE 1

METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DE LITERATURA

1 LEVANTAMENTO DE INFORMAÇÕES PARA PLANEJAMENTO DA REUNIÃO COM OS ESPECIALISTAS

Foram consultados a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), sítio da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), Sistema de gerenciamento da tabela de procedimentos, medicamentos e órteses, próteses e materiais do SUS (SigTAP) e o Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica (PCDT) de Leiomioma de útero vigente para identificação das tecnologias disponíveis e tecnologias demandadas ou recentemente incorporadas.

A partir das consultas realizadas foi possível identificar:

- O tratamento no SUS segue o PCDT de Leiomioma de útero, conforme Portaria SAS/MS nº 1.325, de 25 de novembro de 2013;
- Os medicamentos atualmente disponíveis são: goserrelina, leuprorelina, triptorelina, acetato de medroxiprogesterona, estrogênios conjugados e sulfato ferroso.

As contribuições da enquete pública sobre PCDT foram consideradas na atualização do PCDT.

2 REUNIÃO COM ESPECIALISTAS

Em 11/07/2016, às 15h na sala da COMEX - HCPA (Comissão de medicamentos excepcionais e de fontes limitadas - Hospital de Clínicas de Porto Alegre) foi realizada reunião de escopo com a consultora especialista e metodologistas do comitê elaborador dos PCDT, na qual foram apresentados os resultados do levantamento de informações realizados pelos metodologistas.

3 BUSCAS NA LITERATURA PARA ATUALIZAÇÃO DO PCDT

Sendo assim, foi estabelecido que o protocolo destina-se a pacientes com leiomioma de útero em idade reprodutiva e tem por objetivo revisar práticas diagnósticas e terapêuticas.

A fim de guiar a revisão do PCDT vigente foi realizada busca na literatura sobre diagnóstico e intervenções terapêuticas baseadas em evidências definidas pelas seguintes perguntas PICO:

Quadro 1: Pergunta PICO

População	Pacientes com leiomioma de útero
Intervenção	Tratamento clínico e cirúrgico
Comparação	Sem restrição de comparadores
Desfechos	Segurança e eficácia
Tipos de estudos	Metanálises e revisões sistemáticas

As seguintes estratégias de busca foram utilizadas (quadros 2, 3 e 4):

Quadro 2: Buscas sobre tratamento medicamentoso - Revisões sistemáticas e metanálises

Base	Estratégia	Localizados	Selecionados
------	------------	-------------	--------------



Medline (via PubMed) Data da busca: 17/03/2017	"Leiomyoma"[Mesh] AND "Therapeutics"[Mesh] AND ((systematic[sb] OR Meta- Analysis[ptyp]) AND ("2013/10/09"[PDAT] : "3000/12/31"[PDAT]) AND "humans"[MeSH Terms])	25	9 Motivo das exclusões: - não avaliaram desfechos de interesse: 11 - artigos de revisão: 5
Embase	'leiomyoma'/exp AND 'therapy'/exp AND ([systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim) AND ([english]/lim OR [portuguese]/lim OR [spanish]/lim) AND [humans]/lim AND [9-10-2013]/sd	16	4 Motivo das exclusões: - não avaliaram desfechos de interesse: 6 - artigos duplicados em outras buscas: 4 - artigos de revisão: 2

Quadro 3: Buscas sobre tratamento cirúrgico - Revisões sistemáticas e metanálises

Base	Estratégia	Localizados	Selecionados
Medline (via PubMed) Data da busca: 18/01/2017	"Leiomyoma"[Mesh] AND "surgery"[Subheading] AND ((systematic[sb] OR Meta- Analysis[ptyp]) AND ("2013/10/09"[PDAT] : "3000/12/31"[PDAT]) AND "humans"[MeSH Terms])	26	3 Motivo das exclusões: - não avaliaram desfechos de interesse: 11 - artigos duplicados em outras buscas: 11 - artigo em búlgaro: 1
Embase	'leiomyoma'/exp AND 'surgery'/exp AND ([systematic review]/lim OR [meta-analysis]/lim) AND ([english]/lim OR [portuguese]/lim OR [spanish]/lim) AND [humans]/lim AND [embase]/lim AND [9-10- 2013]/sd	15	1 Motivo das exclusões: - não avaliaram desfechos de interesse: 9 - artigos duplicados em outras buscas: 5

Quadro 4: Buscas sobre tratamento medicamentoso e cirúrgico – Bases Cochrane Library

Base	Estratégia	Localizados	Selecionados
Cochrane Library	'Leiomyoma in Title, Abstract, Keywords , Publication Year from 2013 in Cochrane Reviews'	9	2 Motivo das exclusões: - não avaliaram desfechos de interesse: 1 - artigos duplicados em outras buscas: 6

A fim de guiar a revisão do PCDT vigente foram realizadas buscas na literatura sobre diagnóstico (Quadro 4):



Quadro 4: Busca por diagnóstico

Base	Estratégia	Localizados	Selecionados
Medline (via PubMed) Data da busca: 17/03/2017	"Leiomyoma"[Mesh] AND ((Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR Government Publications[ptyp] OR Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp]) AND ("2013/10/09"[PDAT] : "3000/12/31"[PDAT]) AND "humans"[MeSH Terms])	8	0 Motivos das exclusões: - não avaliaram desfechos de interesse: 3 - artigos duplicados em outras buscas: 4 - artigo em búlgaro: 1

Em buscas nas bases de dados foram encontradas 99 referências, sendo 19 selecionadas para atualização do PCDT.

Foram também utilizados como referência a base de dados *UpToDate* (2 referências) e uma referência de conhecimento dos autores. Da versão anterior do PCDT, 105 referências foram mantidas e as demais excluídas e/ou atualizadas.



Título do artigo/ano	Desenho	Amostra	População do estudo	Intervenção/ controle	Desfechos	Resultados	Limitações/ considerações
Pron, Ont Health Technol Assess Ser. 2015	<ul style="list-style-type: none">- Revisão Sistemática;- Período da busca: 1º de janeiro de 2000 a 27 de março de 2014;- Bases consultadas: Ovid MEDLINE, Ovid MEDLINE In-Process and Other Non-Indexed Citations, Ovid EMBASE, EBSCO Cumulative Index to Nursing & Allied Health Literature, EBM Reviews;- Critérios de elegibilidade: ECRs, RS, MA e estudos observacionais que avaliassem pelo menos um dos desfechos desta revisão sistemática	<ul style="list-style-type: none">- Número de estudos incluídos: 69- Número de participantes: 1594;	<ul style="list-style-type: none">- Mulheres em idade fértil com sintomas de leiomioma de útero que buscassem tratamento minimament e invasivo;	<ul style="list-style-type: none">- Intervenção: ultrassom focado de alta intensidade guiado por RNM;- Controle: não há (não há ECRs no estudo);- Tempo de seguimento pós-tratamento: em média 12 meses;	<ul style="list-style-type: none">- Eficácia: sucesso técnico e durabilidade do ultrassom no tratamento de leiomioma de útero sintomático;	<ul style="list-style-type: none">- Redução dos sintomas em 78% da população em 1 ano, 1,6% da população teve complicações maiores, taxas de reintervenções de até 33%;	<ul style="list-style-type: none">- Sem ECRs para comparar a outros tratamentos, tempo de seguimento curto, resultados baseados em estudos de coorte;



	<p>- Objetivo: revisar estudos que avaliaram elegibilidade de pacientes para o tratamento com ultrassom</p>						
<p>lavazzo C Arch Gynecol Obstet. 2015</p>	<p>- Revisão Sistemática</p> <p>- Período da busca: início até 27 de fevereiro de 2015;</p> <p>- Bases consultadas: PubMed, Scopus e Cochrane Central Register of Controlled Trials;</p> <p>- Critérios de elegibilidade: estudos que relataram dados sobre o uso de misoprostol para o tratamento cirúrgico de leiomioma</p> <p>- Objetivo: avaliar</p>	<p>- Número de estudos incluídos: 5;</p> <p>- Número de participantes: 283;</p>	<p>- Mulheres com leiomioma de útero com uma média de 34 anos, sem mais especificações;</p>	<p>- Intervenção: Misoprostol pré-op;</p> <p>- Controle: placebo pré-op;</p>	<p>- Primários: duração da cirurgia, perda sanguínea estimada, hemoglobina pré e pós-operatória, transfusão, morbidade febril;</p>	<p>- Sem diferença estatística significativa na duração da cirurgia, hemoglobina pré-operatória, necessidade de transfusões e febre.</p> <p>Menor perda de sangue no grupo misoprostol (-184.55 ml, 95% IC: -233.10 a -64) e menor redução na hemoglobina pós-operatória (0.68 gr/dl, 95% IC: 0.38-0.97);</p>	<p>- Pequeno número de estudos incluídos, alta heterogeneidade de entre os estudos, restrição de línguas aceitadas nos estudos (restringe número de estudos incluídos);</p>



	eficácia e segurança do uso de misoprostol em miomectomia para o controle de perda sanguínea						
Moroni RM Cochrane Database Syst Rev. 2015	<ul style="list-style-type: none">- Revisão Sistemática- Período da busca: início até 16 de junho de 2014- Bases consultadas: Cochrane Menstrual Disorders and Subfertility Group (MDSG) Specialised Register, Cochrane CENTRAL, MEDLINE, PubMed, EMBASE, LILACS, CINAHL, PsycINFO, ClinicalTrials.gov, Current Controlled Trials e World Health Organization	<ul style="list-style-type: none">- Número de estudos incluídos: 14- Número de participantes: 622	<ul style="list-style-type: none">- Mulheres com leiomioma uterino com irregular ou intenso sangramento uterino, dor pélvica cíclica ou não cíclica ou sintomas urinários	<ul style="list-style-type: none">- Intervenção: análogos de GnRH + terapia complementar- Controle: análogos de GnRH sozinho ou + placebo- Tempo de uso: variável de acordo com o estudo- Tempo de seguimento pós-tratamento: até 6 meses	<ul style="list-style-type: none">- Primários: qualidade de vida- Secundários: densidade óssea, tamanho uterino, sangramento uterino, gravidade de sintomas vasomotores, taxa de sintomas vasomotores	<ul style="list-style-type: none">- Resultados: análogo de GnRH + tibolone: atinge maior qualidade de vida mas a estimativa é imprecisa e o efeito poderia ser clinicamente insignificante (diferença média padronizada/SMD : 0.47 [0.09 a 0.85], IC 95%), fraca a moderada proteção de massa óssea (SMD: 0.36 [0.03 a 0.7], IC 95%), diminui sintomas vasomotores (dados não combinados, estudos com grande heterogeneidade)	<ul style="list-style-type: none">- 9 de 12 estudos com alto risco de viés em pelo menos 1 domínio (principalment e cegamento), não foi possível extrair dados quantitativos de 2 estudos elegíveis, não foi possível avaliar sangramento uterino de múltiplos estudos por inconsistência dos resultados para tibolone, alta heterogeneida de nos



	<p>International Clinical Trials Registry Platform</p> <p>- Critérios de elegibilidade: ECRs publicados e não publicados que comparassem o uso de análogos de GnRH + terapia complementar versus análogo de GnRH sozinho ou + placebo para mulheres com leiomioma uterino sintomático</p> <p>- Objetivo: avaliar efetividade e segurança a curto prazo (dentro de 12 meses) de terapia complementar para mulheres usando análogos de GnRH para sintomas de leiomioma uterino</p>					<p>, diminui eficácia em reduzir volume uterino (DM: 23.89 cm³ [8.13 a 39.66], IC 95%), pode aumentar sangramento vaginal (resultados não foram combinados); demais análogos de GnRH possuem evidência limitada a pequenos estudos</p>	<p>resultados para gravidade dos sintomas vasomotores, duração máxima de tratamento de 6 meses em todos os estudos elegíveis</p>
Gupta JK,	- Revisão	- Número de	- Mulheres	- Intervenção:	- Primários:	- Resultados:	- Qualidade de



<p>Cochrane Database Syst Rev. 2014</p>	<p>Sistemática</p> <ul style="list-style-type: none">- Período da busca: desde o início até 17 de abril de 2014- Bases consultadas: Cochrane CENTRAL, MEDLINE, EMBASE e registros de ensaios- Critérios de elegibilidade: ECRs de embolização arterial uterina (EAU) versus qualquer terapia medicamentosa ou cirúrgica para leiomioma uterino sintomático- Objetivo: revisar os riscos e benefícios de EAU versus outras intervenções para leiomioma uterino sintomático	<p>estudos incluídos: 7</p> <p>- Número de participantes: 793</p>	<p>com leiomioma uterino sintomático</p>	<p>EAU bilateral</p> <ul style="list-style-type: none">- Controle: cirurgia (histerectomia e miomectomia)- Tempo de seguimento pós-tratamento: até 24 meses e após 5 anos	<p>satisfação do paciente e nascidos-vivos (versus cirurgias poupadoras de útero)</p> <p>- Secundários: eventos adversos, intervenções posteriores, taxas de readmissão não agendada, custo, níveis de FSH pós-procedimento, taxa de recorrência de leiomioma, gravidez, qualidade de vida</p>	<p>taxas de satisfação do paciente variaram desde 41% menores a 48% maiores para EAU (RC: 0.94 [0.59 a 1.48], IC 95%) em até 24 meses e os achados também foram inconclusivos após 5 anos do procedimento (RC: 0.90 [0.45 a 1.80], IC 95%). Associação a desfechos de fertilidade menos favoráveis, mas é uma evidência de baixa qualidade de um único estudo (nascidos-vivos: RC 0.26 [0.08 a 0.84], IC 95%; gravidez: RC 0.29 [0.10 a 0.85], IC 95%). Maior risco de eventos adversos, maiores taxas de</p>	<p>evidência variável (muito baixa para nascidos-vivos, moderada para taxas de satisfação e para a maioria dos desfechos de segurança). Imprecisão importante devido a amplos intervalos de confiança, falha para relatar métodos de forma clara e falta de cegamento para desfechos subjetivos</p>
---	--	---	--	--	--	---	---



						intervenções cirúrgicas posteriores, menor propensão a demandar transfusão sanguínea e associação com procedimento mais curtos	
Kongnyuy EJ. Cochrane Database Syst Rev. 2014	<ul style="list-style-type: none">- Revisão Sistemática- Período da busca: do início até 17 de junho de 2014- Bases consultadas: Cochrane MDSG Specialised Register, Cochrane CENTRAL, MEDLINE, EMBASE, CINAHL, PsycINFO, PubMed e DARE- Critérios de elegibilidade: ECR publicados e não publicados que	<ul style="list-style-type: none">- Número de estudos incluídos: 18- Número de participantes: 1250	<ul style="list-style-type: none">- Mulheres pré-menopausais que realizaram miomectomia para leiomioma de útero	<ul style="list-style-type: none">- Intervenção: apenas intervenções realizadas durante, exatamente antes ou até 24h antes da cirurgia (ex: útero-tônicos, vasopressina, dissecação arterial uterina, torniquete mecânico pericervical, agentes fibrinolíticos...)- Controle: uso de placebo ou	<ul style="list-style-type: none">- Primários: perda sanguínea estimada em ml, necessidade de transfusão de sangue- Secundários: eficácia, segurança, custo	<ul style="list-style-type: none">- Resultados: misprostol, vasopressina, bupivacaína mais epinefrina, ácido tranexâmico, matriz gelatin-thrombin, torniquete pericervical, mesna, ácido áscorbico, dinoprostone, fibrin sealant patch, ligadura de laço da pseudocápsula do mioma reduziram o sangramento significativamente e comparados a placebo ou sem	<ul style="list-style-type: none">- Dados insuficientes de eventos adversos e custos de procedimentos, estudos com pequena amostragem (largos intervalos de IC)



	<p>comparassem potenciais intervenções para reduzir perda sanguínea durante miomectomia a placebo ou sem tratamento</p> <p>- Objetivo: avaliar efetividade, segurança, tolerabilidade e custos de intervenções para reduzir perda sanguínea durante miomectomia</p>			<p>nenhum tratamento além do cirúrgico</p>		<p>tratamento. Em contraste, oxitocina, morcelamento de mioma e clipagem temporária de artéria uterina não reduziram o sangramento significativamente.</p>	
<p>Panagiotopoul ou N. Acta Obstet Gynecol Scand. 2014</p>	<p>- Metanálise</p> <p>- Período da busca: até outubro de 2013</p> <p>- Bases consultadas: MEDLINE, EMBASE, Cochrane CENTRAL, registros de ensaios clínicos, conferências, fontes relevantes</p>	<p>- Número de estudos incluídos: 5</p> <p>- Número de participantes: 436</p>	<p>- Mulheres pré-menopausais com leiomioma uterino sintomático de tamanho significativo (≥ 2 cm) que desejassem manter o útero</p>	<p>- Intervenção: comparativo entre duas diferentes técnicas poupadoras de útero (ou até mesmo não tratamento)</p> <p>- Tempo de seguimento pós-tratamento:</p>	<p>- Eficácia: taxa de satisfação do paciente, reintervenção e taxas de complicação, desfechos reprodutivos, hospitalizações e tempo de recuperação</p>	<p>- Resultados: miomectomia e EAU apresentaram maiores taxas de satisfação (RC 2.56 [0.56-11.75], IC 95% e RC 2.7 [1.1-7.14], IC 95%, respectivamente) e menores taxas de falha clínica (RC 0.29 [0.06-</p>	<p>Evidência pobre sobre desfechos de fertilidade, estudos sem cegamento, número pequeno de pacientes.</p>



	<p>da internet e guidelines clínicos</p> <p>- Critérios de elegibilidade: ECRs que comparassem duas modalidades de intervenções citadas no artigo (como miomectomia e embolização arterial uterina) para o tratamento de leiomioma sintomático em mulheres pré-menopausais com leiomioma de tamanho significativo e que desejassem manter o útero; que relatassem pelo menos um desfecho de interesse</p> <p>- Objetivo: avaliar eficácia de intervenções poupadoras de</p>			até 5 anos		<p>1.46], IC 95% e RC 0.37 [0.13-0.93], IC 95%, respectivamente) que oclusão arterial uterina laparoscópica. Miomectomia resultou em menores taxas de reintervenção que EAU (RC 0.08 [0.02-0.27], IC 95%) e oclusão arterial uterina laparoscópica (RC 0.08 [0.01-0.37], IC 95%). Não houve diferença entre as três técnicas quanto a falha ovariana e taxas de complicações.</p>	
--	---	--	--	------------	--	---	--



	útero em mulheres com leiomioma						
Kamath MS. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2014	<ul style="list-style-type: none">- Revisão Sistemática- Período da busca: 1980 a julho de 2012- Bases consultadas: EMBASE, DARE, CENTRAL, clinicaltrials.gov e International Clinical Trial Registry Platform- Critérios de elegibilidade: ECRs publicados e não publicados sobre análogos de GnRH pré-operatórios versus análogos de GnRH não pré-operatórios antes de ressecção histeroscópica de leiomioma.- Objetivo:	<ul style="list-style-type: none">- Número de estudos incluídos: 2- Número de participantes: 86	<ul style="list-style-type: none">- Mulheres submetidas a ressecção histeroscópica de leiomioma uterino submucoso	<ul style="list-style-type: none">- Intervenção: análogos de GnRH dentro de 2 meses antes da cirurgia- Controle: cirurgia sem uso pré-operatório de análogos de GnRH, ou com uso pré-op de placebo ou qualquer outra intervenção médica- Tempo de uso: 12 semanas (1º estudo) e 8 semanas (2º estudo)- Tempo de seguimento pós-tratamento: 12	<ul style="list-style-type: none">- Primários: alívio de sintomas menstruais- Secundários: ressecção completa do leiomioma, tempo de procedimento, complicações, recorrência de leiomioma submucoso, dificuldade operatória, satisfação do cirurgião, efeitos adversos de medicação pré-operatória e custo	<ul style="list-style-type: none">- Resultados: não foi significativo redução dos sintomas nem ressecção completa dos miomas, tempo cirúrgico teve diferença estatística mas não clinicamente significativa (diferença média ou DM -5.34 min [-7.55 a -3.12, IC 95%), pacientes do grupo GNRh tiveram fogachos como efeito adverso	<ul style="list-style-type: none">- Um estudo não foi cegado e não citou fonte de fundos para a pesquisa, poucos estudos, número pequeno de pacientes



	determinar eficácia do uso de análogos de GnRH pré-operatório em termos de alívio de sintomas, complicações e facilidade de cirurgia			meses			
Chen NN. BMC Complement Altern Med. 2014	<ul style="list-style-type: none">- Revisão Sistemática- Período da busca: do início até maio de 2013- Bases consultadas: PubMed, Cochrane CENTRAL, EMBASE e 4 databases chineses- Critérios de elegibilidade: ECRs que avaliassem o efeito benéfico de Guizhi Fuling Formula no tratamento de leiomioma de útero	<ul style="list-style-type: none">- Número de estudos incluídos: 38- Número de participantes: 3816	<ul style="list-style-type: none">- Mulheres com leiomioma uterino diagnosticado com ultrassom e manifestações clínicas	<ul style="list-style-type: none">- Intervenção: Guizhi Fuling Formula sozinho ou combinado com outro medicamento- Controle: sem intervenção, placebo, medicamento ou medicamentos chineses patenteados aprovados no State Food and Drug Administration of China	<ul style="list-style-type: none">- Primários: volume do leiomioma uterino e melhora dos sintomas- Secundários: volume uterino, taxa de recorrência, qualidade de vida e eventos adversos	<ul style="list-style-type: none">- Resultados: GFF + mifepristone foram mais efetivos que mifepristone sozinho em reduzir tamanho de leiomioma (DM em volume total de múltiplos leiomiomas: - 19.41 cm³ [-28.68 a -10.14], IC 95%). GFF melhorou sintomas de dismenorria significativamente e tanto sozinho (RR: 2.27 [1.04 - 4.97], IC 95%) quanto combinado com mifepristone (RR:	<ul style="list-style-type: none">- Pobre qualidade metodológica dos estudos e ausência de cegamento que impedem os autores do estudo de afirmarem se GFF de fato é benéfico



	<p>- Objetivo: avaliar eficácia e segurança de Guizhi Fuling Formula (GFF) no tratamento de leiomioma de útero</p>			<p>- Tempo de uso: pelo menos 30 dias</p> <p>- Tempo de seguimento pós-tratamento: não mencionado</p>		<p>2.35 [1.15 – 4.82], IC 95%). Eventos adversos importantes não foram relatados.</p>	
<p>Gizzo S. Reprod Sci. 2014</p>	<p>- Revisão Sistemática</p> <p>- Período da busca: janeiro de 2004 a fevereiro de 2013</p> <p>- Bases consultadas: MEDLINE, EMBASE, Cochrane CENTRAL</p> <p>- Critérios de elegibilidade: estudos baseados em desfechos técnicos (desfechos do estudo) e recursos clínicos (questionário UFS-</p>	<p>- Número de estudos incluídos: 38</p> <p>- Número de participantes: 2500</p>	<p>- Mulheres com leiomioma uterino sintomático com idade média de 43 anos</p>	<p>- Intervenção: miomectomia por UFGRM</p> <p>- Tempo de seguimento pós-tratamento: 12 meses</p>	<p>- Primários: redução do leiomioma, volume não perfundido (VNP), taxa de NPV</p> <p>- Secundários: qualidade de vida e fertilidade</p>	<p>- Resultados: segundo os desfechos primários, a miomectomia por UFGRM é uma técnica segura, eficiente, custo-efetiva e minimamente invasiva no tratamento de leiomioma uterino. Quanto a qualidade de vida e fertilidade, a técnica está associada a melhores desfechos baseado nos questionários.</p>	<p>- Estudos de casos</p>



	<p>QOL)</p> <p>- Objetivo: determinar eficácia e segurança de miomectomia realizada por ultrassom focado guiado por ressonância magnética (UFGRM)</p>						
<p>Moroni . BMC Womens Health. 2015</p>	<p>- Revisão Sistemática</p> <p>- Período da busca: 1965 a 2014</p> <p>- Bases consultadas: PubMed, MEDLINE, EMBASE</p> <p>- Critérios de elegibilidade: estudos sobre leiomioma uterino na adolescência (<18 anos de idade)</p>	<p>- Número de estudos incluídos: 19</p> <p>- Número de participantes: 19</p>	<p>- Mulheres com idade média de 15 anos, com leiomioma uterino de diâmetro médio de 12.28 cm, e a maioria (87%) sintomática</p>	<p>- Intervenção: miomectomia histeroscópica, miomectomia abdominal, hysterectomia abdominal</p> <p>- Tempo de seguimento pós-tratamento: 3 meses a 6 anos, média de 1 ano e 8 meses</p>	<p>- Primários: idade, diâmetro do tumor, sintomas, tratamentos clínicos, tratamentos cirúrgicos, alterações hemodinâmicas</p>	<p>- Resultados: miomectomia é provavelmente a melhor terapêutica para esse tipo de paciente por ser duradoura, ter baixas taxas de recorrência (apenas um caso recidivou e 6 meses após o tratamento), preserva fertilidade e não interfere com o meio hormonal do adolescente</p>	<p>- Apenas relatos de caso, poucos estudos, em quase todos os estudos a terapêutica foi a mesma (miomectomia abdominal), pouca contribuição</p>



	- Objetivo: analisar todos os relatos disponíveis sobre leiomioma uterino na adolescência					em desenvolvimento	
Bhave Chittawar P. Cochrane Database Syst Rev. 2014	<p>- Revisão Sistemática</p> <p>- Período da busca: do início a julho de 2014</p> <p>- Bases consultadas: Cochrane CENTRAL, MDSG Specialised Register of Controlled Trials, MEDLINE, EMBASE, PsycINFO, CINAHL e registros de ensaios e referências de seletos ensaios relevantes e artigos de revisão</p> <p>- Critérios de elegibilidade: todos os ECRs</p>	<p>- Número de estudos incluídos: 9</p> <p>- Número de participantes: 808</p>	<p>- Mulheres pré-menopausais diagnosticadas com leiomioma uterino por exame clínico e ultrassonográfico em Itália, Áustria e China</p>	<p>- Intervenção: miomectomia via laparoscopia ou histeroscopia</p> <p>- Controle: miomectomia aberta (via laparotomia, mini laparotomia ou mini laparotomia assistida por laparoscopia)</p> <p>- Tempo de seguimento pós-tratamento: até 40 meses, mas a maioria foi de 6 meses</p>	<p>- Primários: dor pós-operatória e eventos adversos na hospitalização</p> <p>- Secundários: duração da hospitalização, tempo de procedimento e taxa de recorrência</p>	<p>- Resultados: a dor relatada (escala análoga visual, 0-10) por mulheres submetidas a miomectomia laparoscópica foi menor que as submetidas a miomectomia aberta em 6 horas (DM -2.40 [-2.88 a -1.92], IC 95%) e 48 horas (DM -1.90 [-2.80 a -1.00], IC 95%) após o procedimento. Risco de febre após o procedimento foi 50% menor via laparoscópica (RC 0.44 [0.26 a 0.77], IC 95%)</p>	<p>- Nem todos os ECRs foram cegados, qualidade das evidências variou desde muito baixa a moderada, alguns desfechos avaliados em poucos participantes, amplos intervalos de confiança</p>



	<p>publicados e não publicados comparando miomectomia aberta versus miomectomia endoscópica</p> <p>- Objetivo: determinar riscos e benefícios de miomectomia endoscópica versus aberta</p>						
<p>Zhang Y. Obstet Gynecol Surv. 2014</p>	<p>- Metanálise</p> <p>- Período da busca: 1980 a junho de 2013</p> <p>- Bases consultadas: PubMed, EMBASE</p> <p>- Critérios de elegibilidade: ECRs que comparassem a eficácia de a-GnRH versus outra terapêutica médica, placebo ou até mesmo sem</p>	<p>- Número de estudos incluídos: 26</p> <p>- Número de participantes: 2562</p>	<p>- Mulheres com leiomioma uterino submetidas a procedimento cirúrgico(hist erectomia, miomectomia ou ressecção histeroscópica)</p>	<p>- Intervenção: 6 semanas a 4 meses de a-GnRH antes da cirurgia</p> <p>- Controle: sem tratamento ou uso de placebo ou outros medicamentos pelo mesmo tempo</p> <p>- Tempo de uso: 6 semanas a 4</p>	<p>- Desfechos: desvio padrão para tamanho do leiomioma, alterações hemodinâmicas, alterações em hematócrito e hemoglobina, sintomas pélvicos, duração do procedimento, duração da hospitalização, e razão de chances para taxas de complicações, taxas de</p>	<p>- Resultados: a-GnRH pré-operatórios foram associados a menores volumes de leiomioma pré-operatório, maiores níveis de hematócrito e hemoglobina, reduções em sintomas pélvicos pré-operatórios, e maiores taxas de pacientes submetidos a procedimentos</p>	<p>- Estudos com poucos participantes (apenas 8 estudos com >100)</p>



	<p>tratamento e com amostras maiores que 20 pessoas</p> <p>- Objetivo: avaliar eficácia de análogos de GnRH em mulheres com leiomioma uterino antes de procedimento cirúrgico</p>			<p>meses</p> <p>- Tempo de seguimento pós-tratamento: não especificado</p>	<p>recorrência e alterações em fertilidade</p>	<p>vaginais (tratamentos de 12 semanas foram mais efetivos que 8 semanas em “tamanho de leiomioma pré-operatório” e “níveis de hematócrito e hemoglobina”). Não foram observadas diferenças em complicações pós-operatórias, recorrência de leiomioma e alterações em fertilidade.</p>	
<p>Palomba S. Reproductive BioMedicine Online (2015)</p>	<p>- Metanálise</p> <p>- Período da busca: 1966 a julho de 2014</p> <p>- Bases consultadas: MEDLINE, EMBASE, CINAHL, Cochrane Library,</p>	<p>- Número de estudos incluídos: 14</p> <p>- Número de participantes: 2151</p>	<p>- Mulheres com leiomioma uterino intramural ou subseroso</p>	<p>- Intervenção: minilaparotomia</p> <p>- Controle: laparotomia ou outra técnica cirúrgica minimamente invasiva</p>	<p>- Desfechos: tempo de procedimento, perda sanguínea (ml), queda de hemoglobina (g/dl), íleo pós-operatório, duração de hospitalização, dor pós-</p>	<p>- Resultados: não houve diferença significativa entre as técnicas cirúrgicas avaliadas quanto a taxas de gravidez, nascidos-vivos, abortos, partos vaginais e</p>	<p>- Alguns estudos sem cegamento e não randomizados, estudos com pouca transparência metodológica, baixa qualidade de</p>



	<p>Clinical Evidence, UpToDate, DARE, Institute for Scientific Information, Web of Science, Scopus, Google Scholar e sites para os registros de ensaios clínicos</p> <p>- Critérios de elegibilidade: estudos que comparassem miomectomia mini laparotômica com laparotomia, outras cirurgias minimamente invasivas ou ambas</p> <p>- Objetivo: avaliar eficácia e segurança de miomectomia mini laparotômica</p>			<p>- Tempo de seguimento pós-tratamento: até 63 meses</p>	<p>operatória (EAV), complicações intraoperatórias, conversões para laparotomia, complicações pós-operatórias, taxa de gravidez, taxa de nascidos-vivos, taxa de aborto, taxa de parto normal, taxa de parto cesareano, taxa de parto prematuro</p>	<p>cesareanos e de pré-termos. Mini laparotomia apresentou menor perda de sangue intraoperatório quando comparada com laparotomia. Mini laparotomia apresentou menor tempo de procedimento quando comparada com técnicas laparoscópicas. Embora não foi demonstrada diferença significativa em complicações intra e pós-operatórias, a técnica laparoscópica apresentou-se mais segura por resultar em menor perda de sangue, queda de</p>	<p>evidência dos estudos</p>
--	---	--	--	---	---	--	------------------------------



						hemoglobina, duração de íleo pós-operatório e tempo de hospitalização. Maior taxa de recorrência de leiomioma em técnica laparoscópica	
Liu J.P. The Cochrane database of systematic reviews (2013)	<p>- Revisão Sistemática</p> <p>- Período da busca: até setembro de 2012</p> <p>- Bases consultadas: Cochrane MDSG, Cochrane Complementary Medicine Field, Cochrane CENTRAL, MEDLINE, EMBASE, Chinese Biomedical Database, Traditional Chinese Medical Literature Analysis and</p>	<p>- Número de estudos incluídos: 21</p> <p>- Número de participantes: 2222</p>	<p>- Mulheres com leiomioma uterino diagnosticado por sintomas clínicos e sinais físicos, confirmado por US, TC ou RNM</p>	<p>- Intervenção: ervas medicinais chinesas patenteadas, outras ervas medicinais patenteadas pertencentes a outros medicamentos tradicionais, extratos de uma simples erva ou compostos de ervas, ou outros remédios ervais individualizados</p>	<p>- Primários: sintomas relacionados a leiomioma uterino e eventos adversos das preparações ervais</p> <p>- Secundários: número de mulheres submetidas a cirurgia por falha terapêutica, incidência de complicações, qualidade de vida (escala validada), número e tamanho e/ou volume do</p>	<p>- Resultados: as evidências atuais não apoiam o uso de preparações ervais para o tratamento de leiomioma uterino. Não há evidência conclusiva de benefício devido a um número limitado de ensaios conduzidos para preparações ervais individuais, qualidade metodológica dos estudos primários e seu poder insuficiente para</p>	<p>- Maioria dos estudos com risco alto ou não claro de vieses,</p>



	<p>Retrieval System, AMED e LILACS</p> <p>- Critérios de elegibilidade: ECRs publicados e não publicados, com ou sem cegamento, sem restrição de língua</p> <p>- Objetivo: avaliar a eficácia e segurança de ervas medicinais chinesas no tratamento de leiomioma uterino</p>			<p>- Controle: sem tratamento, placebo, terapia medicamentos a ou procedimentos cirúrgicos</p> <p>- Tempo de uso: 3 a 6 meses (média de 3.6 meses)</p> <p>- Tempo de seguimento pós-tratamento: 3 a 12 meses</p>	leiomioma	apontar conclusões definitivas.	
<p>Shen Q. Journal of Minimally Invasive Gynecology (2015)</p>	<p>- Metanálise</p> <p>- Período da busca: 1996 a 2014</p> <p>- Bases consultadas: MEDLINE, EMBASE e Cochrane Library</p> <p>- Critérios de elegibilidade: ECRs</p>	<p>- Número de estudos incluídos: 4</p> <p>- Número de participantes: 577</p>	<p>- Mulheres pré-menopausais com leiomioma uterino intramural, subseroso ou intraligamentar</p>	<p>- Intervenção: miomectomia laparoscópica</p> <p>- Controle: miomectomia minilaparotômica</p> <p>- Tempo de seguimento pós-</p>	<p>- Desfechos: queda na hemoglobina, perda sanguínea, tempo de procedimento, uso de analgesia pós-operatória, íleo pós-operatório, dias de hospitalização, recuperação,</p>	<p>- Resultados: o método laparoscópico teve menor queda na hemoglobina (DM -0.82 mg [-1.23 a -0.41], IC 95%) e perda sanguínea (DM -40.97 ml [-51.10 a -30.85], IC 95%) durante o</p>	<p>- Poucos estudos, apenas 1 estudo relatou desfechos reprodutivos, apenas um estudo comparou os parâmetros com um diferente</p>



	<p>que comparassem abordagens laparoscópica e minilaparotômica em miomectomia que avaliassem pelo menos 1 desfecho deste estudo</p> <p>- Objetivo: avaliar a eficácia e segurança da laparoscopia versus minilaparotomia em miomectomia de leiomioma uterino</p>			<p>tratamento: 12 meses (as pacientes que engravidaram tiveram 9 meses adicionais de seguimento)</p>	<p>complicações (intra e pós-operatórias), taxa de conversão a laparotomia, taxa de gravidez, taxa de nascidos-vivos e taxa de aborto</p>	<p>procedimento. Não houve diferença significativa no tempo médio de procedimento e na taxa de conversão a laparotomia. A laparoscopia também apresentou menor uso de analgésico pós-operatório (RC 0.20 [0.10 a 0.40], IC 95%), menor duração de íleo pós-operatório (DM -10.17 h? [-20.09 a -0.24], IC 95%), dias de hospitalização (DM -0.73 [-1.35 a -0.10] e recuperação (totalmente recuperado no 15º dia pós-op)(RC 3.21 [1.26 a 8.20], IC 95%). Não houve</p>	<p>número ou localização do leiomioma</p>
--	--	--	--	--	---	---	---



						diferença significativa entre complicações. Além disso, a laparoscopia apresentou maiores taxas de gravidez (RC 1.71 [1.02 a 2.87], IC 95%) e de nascidos-vivos (RC 1.80 [1.03 a 3.13], IC 95%). Não houve diferença significativa nas taxas de aborto	
Song H. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013	- Revisão Sistemática - Período da busca: do início a 21 de agosto de 2013 - Bases consultadas: Cochrane MDSG Specialised Register, Cochrane CENTRAL, MEDLINE, EMBASE, CINAHL e	- Número de estudos incluídos: 1 - Número de participantes: 70	- Mulheres em idade reprodutiva com leiomioma uterino sintomático diagnosticados por US, TC ou RNM e com idade entre 18 e 42 anos	- Intervenção: IA (letrozole) - Controle: agonista GnRH (triptorelin) - Tempo de uso: 12 semanas - Tempo de seguimento pós-tratamento:	- Primários: alívio de sintomas - Secundários: eventos adversos, redução no tamanho do leiomioma, taxa de recorrência, taxa de nascidos-vivos e de gravidez, qualidade de vida, custo-efetividade	- Resultados: letrozole reduziu significativamente e número de mulheres com fogachos (0/33 vs 26/27, $p < 0,05$). Letrozole reduziu tamanho do leiomioma em 46%, enquanto que o triptorelin reduziu em 32%, o que não é uma diferença	- Apenas um único estudo, poucos participantes, apenas parte dos desfechos foram avaliados (apenas redução no tamanho do leiomioma e fogachos), um medicamento era oral e



	<p>PsycINFO</p> <p>- Critérios de elegibilidade: ECR em mulheres de idade reprodutiva comparando os efeitos de qualquer IA versus placebo, sem tratamento ou qualquer outra terapêutica (medicamentosa ou cirúrgica)</p> <p>- Objetivo: avaliar eficácia e segurança de inibidores da aromatase (IA) em mulheres com leiomioma uterino</p>			<p>não fica claro se 6 meses, 1 ano ou outro número</p>		<p>significativa</p>	<p>diário enquanto outro era IM e mensal, tempo de seguimento curto, não há menção a origem dos fundos do estudo. Autores concluem que a evidência é insuficiente para apoiar o uso de IA no tratamento de mulheres com leiomioma uterino</p>
<p>Sangkomkhang. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2013</p>	<p>- Revisão Sistemática</p> <p>- Período da busca: até 17 de agosto de 2012</p> <p>- Bases consultadas:</p>	<p>- Número de estudos incluídos: 3</p> <p>- Número de participantes: 187</p>	<p>- Mulheres pré-menopausais com leiomioma uterino diagnosticado por manifestação</p>	<p>- Intervenção: dispositivo intrauterino liberador de levonorgestrel</p> <p>- Controle: anticoncepcional oral</p>	<p>- Primários: melhora nos sintomas relacionados ao leiomioma e redução no tamanho do leiomioma</p>	<p>- Resultados: houve diferença estatística significativa na perda de sangue menstrual para dispositivo intrauterino comparado com</p>	<p>- Poucos estudos, poucos participantes, apenas um estudo tinha dados disponíveis sobre</p>



	<p>Cochrane MDSG Specialised Register, Cochrane CENTRAL, DARE, MEDLINE, Ovid EMBASE, Ovid PsycINFO e CINAHL</p> <p>- Critérios de elegibilidade: ECRs que avaliassem a eficácia de progestágenos ou dispositivos intrauterinos liberadores de progestágenos no tratamento de mulheres pré-menopausais com leiomioma uterino</p> <p>- Objetivo: determinar a eficácia de progestágenos ou dispositivos intrauterinos liberadores de progestágenos no tratamento de mulheres pré-</p>		<p>clínica e sinais físicos confirmado por US, TC ou RNM</p>	<p>combinado (ACO)</p> <p>- Tempo de uso: 12 meses</p> <p>- Tempo de seguimento pós-tratamento: até 12 meses</p>	<p>- Secundários: qualidade de vida, taxa de recorrência, eventos adversos e custo-efetividade</p>	<p>ACO (DM 77.5% [71.3 a 83.67], IC 95%). Não houve diferença significativa na redução de tamanho entre os dois grupos (DM 1.90 cm [-8.04 a 11.84], IC 95%). Não houve dados disponíveis para outros desfechos.</p>	<p>dispositivos intrauterinos liberadores de progestágenos , estudos de qualidade baixa</p>
--	---	--	--	--	--	---	---



	menopausais com leiomioma uterino						
--	--------------------------------------	--	--	--	--	--	--