



**SPG**  
SOCIEDADE  
PORTUGUESA DE  
GINECOLOGIA

Atualização  
Consenso Nacional sobre

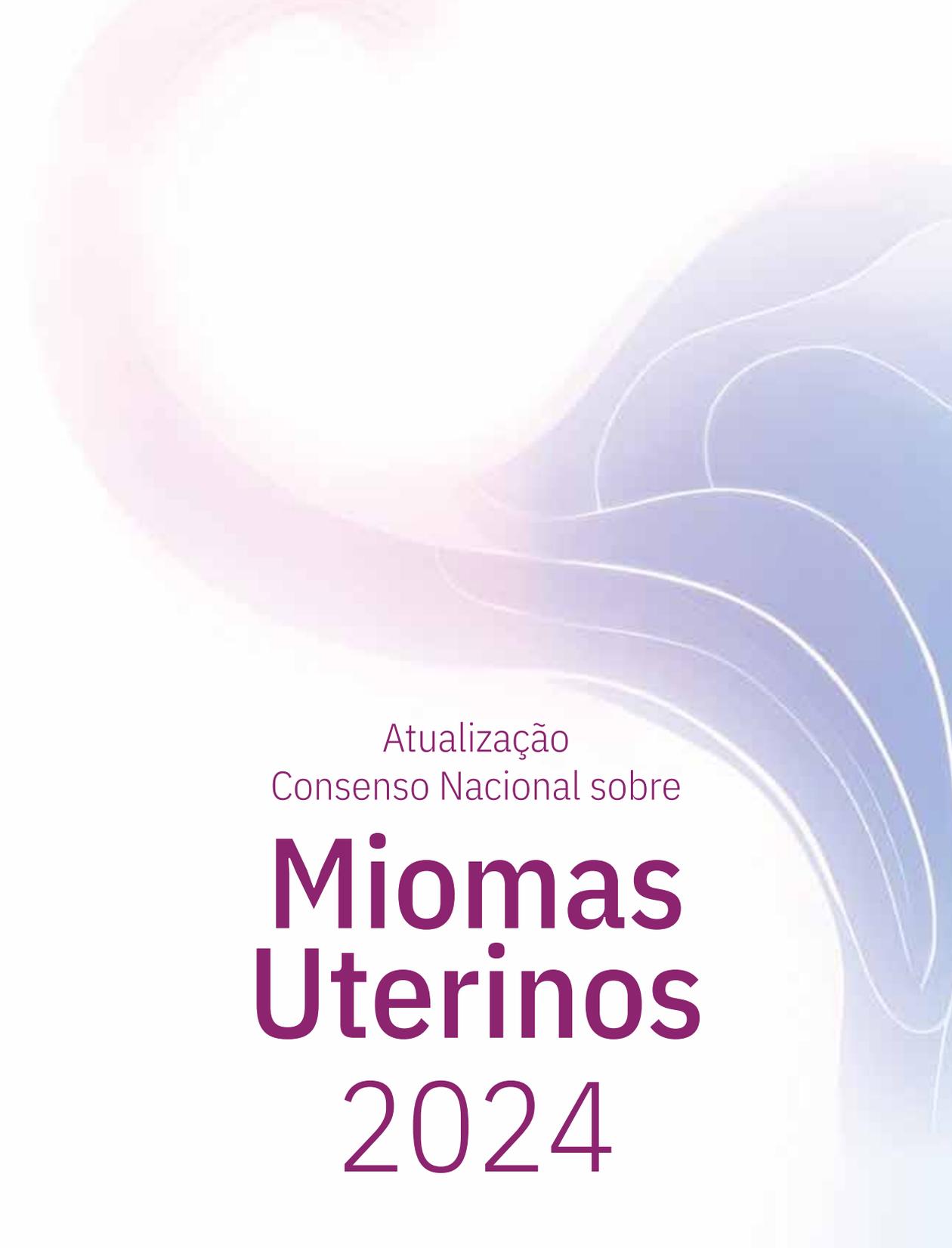
# Miomas Uterinos

## 2024



**SPG**

SOCIEDADE  
PORTUGUESA DE  
GINECOLOGIA



Atualização  
Consenso Nacional sobre

# Miomas Uterinos 2024

# Í N D Í C E

INTRODUÇÃO	7
<b>CAPÍTULO 1</b>	
<b>CLÍNICA E DIAGNÓSTICO</b>	8
INTRODUÇÃO	8
INCIDÊNCIA	8
ETIOLOGIA E PATOGÊNESE	9
FATORES DE RISCO	9
FATORES PROTETORES	10
CLASSIFICAÇÃO E LOCALIZAÇÃO	10
SINTOMAS	12
<b>A) Hemorragia uterina anormal</b>	13
<b>B) Sintomas decorrentes do volume</b>	14
<b>C) Disfunção reprodutiva</b>	14
<b>D) Malignização</b>	14
<b>E) Degenerescência</b>	15
DIAGNÓSTICO	15
Exame Clínico	15
Ecografia Pélvica	16
Ressonância Magnética (RM)	17
Histeroscopia	18
COMENTÁRIO FINAL	18
BLIBLIOGRAFIA	19

## CAPÍTULO 2

### TRATAMENTO MÉDICO

INTRODUÇÃO	20
CLASSES DE FÁRMACOS UTILIZADOS	21
1 - Antifibrinolíticos e Anti-inflamatórios não esteroides	21
2 - Progestativos e Estroprogestativos	23
3 - Inibidores da Aromatase	24
4 - Análogos da GnRH	25
AGONISTAS GNRH	25
ANTAGONISTAS GNRH	26
5 - Moduladores seletivos dos recetores da progesterona ( <i>selective progesterone receptor modulators</i> [MSRPs])	30
RECOMENDAÇÕES	32
BIBLIOGRAFIA	33

## CAPÍTULO 3

### TRATAMENTO CIRÚRGICO

CONSIDERAÇÕES GERAIS	36
INDICAÇÕES GERAIS	37
HISTERECTOMIA	37
Técnicas de Histerectomia	38
MIOMECTOMIA	41
ALTERNATIVAS NÃO EXCISIONAIS À CIRURGIA CONVENCIONAL	48
Embolização das artérias uterinas	48
Miólise	50
Cirurgia por Ultrassom Focalizado	50
Radiofrequência	51
Micro-ondas	51
Laqueação das artérias uterinas por via laparoscópica	51
MORCELAÇÃO	52
CONSIDERAÇÃO FINAL	54
BIBLIOGRAFIA	54

## CAPÍTULO 4

### CASOS ESPECIAIS

INFERTILIDADE	58
GRAVIDEZ	63
CONTRACEÇÃO	66
PERIMENOPAUSA E MENOPAUSA	72
BIBLIOGRAFIA	75

## ANEXOS

ABREVIATURAS	82
ANEXO I - ALGORITMO DO TRATAMENTO DE MIOMAS SINTOMÁTICOS	84
ANEXO II - TABELA DE FÁRMACOS	86

# I N T R O D U Ç Ã O

Os fibromiomas uterinos são tumores benignos de etiologia desconhecida, que se desenvolvem a partir da camada muscular do útero (miométrio), sendo os tumores pélvicos mais frequentes. Afetam cerca de 50 a 60 % das mulheres com mais de 30 anos e 20 a 40 % das mulheres em idade reprodutora.

Devido a fatores sociais e médicos, os miomas uterinos tornaram-se um problema relevante para um número crescente de mulheres em idade reprodutiva, porque o atraso na estabilidade socioprofissional e familiar condiciona o adiar do projeto reprodutivo e uma idade tardia da primeira gravidez.

Por outro lado, os novos métodos cirúrgicos para tratamento de miomas permitindo conservar o útero, através de técnicas minimamente invasivas e as inovações na terapêutica médica permitem-nos lidar com esta patologia de forma mais conservadora.

O primeiro Consenso sobre Miomas Uterinos da Sociedade Portuguesa de Ginecologia foi publicado em 2013. Nos três anos subsequentes a essa publicação, registaram-se progressos em diferentes áreas terapêuticas e surgiram novos estudos que nos fizeram sentir a necessidade de uma atualização das linhas de orientação anteriormente divulgadas e as inovações continuaram a surgir com a rapidez inerente à ciência atual. Daí a necessidade de continuar a atualização do documento elaborado em 2013 e revisto em 2017.

Foi assim que representantes de cada um dos grupos de trabalho em conjunto com novos elementos fizeram uma revisão bibliográfica à luz de dados atuais, graduados em função dos níveis de comprovação científica e adaptando a respetiva recomendação (*Oxford Center for Evidence-Based Medicine: Levels of evidence - March 2009*).

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

**M<sup>a</sup> Fátima Faustino**

Presidente da SPG

# C A P Í T U L O 1

## CLÍNICA E DIAGNÓSTICO

**Coordenadora:** Eunice Capela

**Relatora:** Ana Casquilho

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

**Revisores:** Ana Casquilho, Ana Sofia Fernandes, Eunice Capela, Lília Remesso, Maria Geraldina Castro, Mónica Cruz Pires

### INTRODUÇÃO

O mioma uterino é o tumor pélvico benigno mais frequente na mulher, associando-se a significativa morbilidade e constituindo a principal causa de histerectomia.

Do ponto de vista histológico é um tumor mesenquimatoso benigno monoclonal, com origem nas células musculares lisas e fibroblastos do miométrio.

### INCIDÊNCIA

A verdadeira incidência é desconhecida dada a escassez de estudos longitudinais e o facto de muitas mulheres serem assintomáticas. Estima-se, no entanto, que a sua incidência varie entre 5 e 80% dependendo da idade e da raça<sup>1</sup>, com uma prevalência de 20-40% nas mulheres em idade reprodutiva<sup>2</sup> e de 70-80% aos 50 anos<sup>3</sup>.

A incidência e prevalência aumentam com a idade, atingindo um pico aos 50 anos. A sua frequência diminui com a menopausa<sup>4</sup>.

A incidência dos miomas é 2 a 3 vezes superior na raça negra, sendo mais vezes sintomáticos, de maiores dimensões e múltiplos. Os sintomas surgem mais precocemente do que na raça caucasiana<sup>4</sup>.

## ETIOLOGIA E PATOGÊNESE

A sua patogênese não está totalmente esclarecida. Pelo menos dois componentes estão envolvidos no desenvolvimento dos miomas: a transformação dos miócitos normais em miócitos alterados através de mutações somáticas e o posterior crescimento dos miócitos alterados<sup>5</sup>.

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

**Fatores genéticos:** 40% dos miomas apresentam anomalias cromossômicas detetáveis (translocações, deleções, trissomias). Algumas mutações genéticas somáticas e adquiridas foram já identificadas, nomeadamente nos genes MED12, HMGA1, FH, colagénio tipo IV, COL4A5 e COL4A6<sup>4,5</sup>.

**Fatores ambientais:** a exposição a algumas substâncias químicas como o dietilestilbestrol (DES) e o difenilcloroetano, causam uma disrupção endócrina e associam-se ao aumento do risco de miomas.

**Fatores hormonais:** as evidências sugerem que os estrogénios e a progesterona promovem o seu desenvolvimento. Os estrogénios atuam inicialmente provocando um aumento da responsividade celular à progesterona. Os miomas apresentam maiores concentrações de estradiol, aromatase, recetores de progesterona e recetores de estrogénio alfa<sup>6</sup>.

**Fatores de crescimento:** nomeadamente fatores de crescimento vasculares e fibroblásticos produzidos pelas células musculares lisas e fibroblastos que promovem o crescimento dos miomas<sup>6</sup>.

## FATORES DE RISCO

Têm sido apontados vários fatores de risco para o desenvolvimento de miomas uterinos<sup>4,7-9</sup>:

- Idade.
- Menarca precoce (<10 anos).
- História familiar (1º grau, por provável predisposição genética).
- Raça negra.
- Obesidade (gordura visceral).
- Hipertensão arterial.
- Dieta (carnes vermelhas, leite de soja, álcool, cafeína).

- Deficiência ou insuficiência em vitamina D (a vitamina D parece inibir a proliferação celular e reduzir a dimensão dos miomas).
- Nuliparidade.
- Tempo desde o último parto > 5 anos.
- Exposição prenatal ao DES.
- Exposição ambiental a substâncias químicas (disruptores endócrinos como os ftalatos, bifenilpoliclorinado, bisfenol A, organoclorados).
- Stress crónico e eventos de vida *major*.

## FATORES PROTETORES

Diversos fatores têm sido investigados como potencialmente protetores<sup>4,9,10</sup>:

- Idade mais avançada no primeiro parto.
- Tempo mais curto decorrido desde o último parto.
- A paridade associa-se a um risco menor de desenvolver miomas, particularmente se igual ou superior a 3 partos.
- O acetato de medroxiprogesterona e o dispositivo intrauterino de levonorgestrel (DIU LNG) parecem proteger contra o desenvolvimento dos miomas. A relação entre contraceptivos orais e miomas não está esclarecida, com resultados contraditórios nos estudos realizados.
- O consumo de vegetais, frutas, peixe e produtos lácteos diminui o risco de aparecimento de miomas.
- O exercício físico parece reduzir o risco de miomas.
- A associação entre o tabaco e uma diminuição do risco de miomas, possivelmente pela inibição da aromatase, é contraditória entre os estudos.
- Alguns estudos demonstram uma redução do risco de miomas nas mulheres com diabetes *mellitus* tipo 2.

## CLASSIFICAÇÃO E LOCALIZAÇÃO

Os miomas podem ser únicos ou múltiplos.

Na literatura podemos encontrar diferentes tipos de classificação atendendo à localização dos miomas. Quando o intuito é essencialmente terapêutico, a associação da classificação da *European Society of Gynecologic Endoscopy (ESGE)* e *International Federation of Obstetrics and Gynecology (FIGO)* permite estabelecer uma estratégia de abordagem definida e uma procura de padrões de classificação para estudos ulteriores<sup>3</sup>. Apesar de ser atualmente a classificação mais consensual e mais utilizada, existe ainda algum desacordo entre peritos.<sup>9</sup>

## Incidência segundo a localização:

Localização	Incidência
Subserosos	20%
Intramurais	75%
Submucosos	5%

### Quadro 1: Incidência dos miomas uterinos segundo a localização

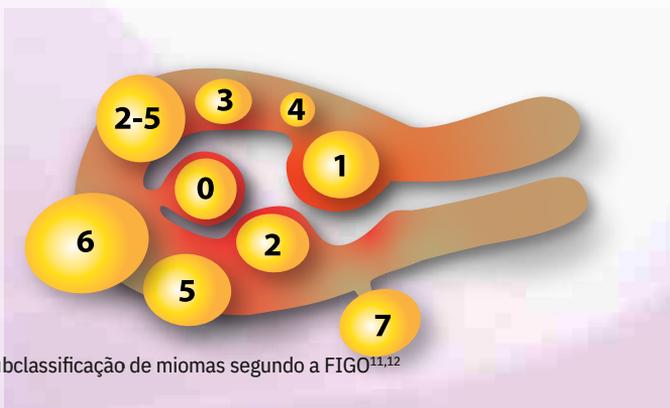


Figura 1: Sistema de subclassificação de miomas segundo a FIGO<sup>11,12</sup>

### Quadro 2: Sistema de subclassificação de miomas da FIGO<sup>12</sup>

Submucoso	0	Intracavitário pediculado
	1	<50% intramural
	2	≥50% intramural
Outros	3	Contacta o endométrio, 100% intramural
	4	Intramural
	5	Subseroso ≥50% intramural
	6	Subseroso <50% intramural
	7	Subseroso pediculado
	8	Especificar, por ex. cervical, parasita

## Híbridos

Listar dois números separados por um hífen. Por convenção, o primeiro refere-se à relação com o endométrio e o segundo à relação com a serosa.

Por exemplo: 2-5 - submucoso e subseroso, cada com menos de metade do diâmetro na cavidade endometrial e peritoneal, respectivamente.

Os tipos 0 e 7 incluem atualmente os miomas que têm um diâmetro do pedículo que é 10% ou menos do que o diâmetro médio do mioma; o tipo 0 ligado ao endométrio e o tipo 7 ligado à serosa.

Os miomas tipo 8 são aqueles que não estão relacionados com o miométrio, e incluem os cervicais, os que existem nos ligamentos redondos ou largos, sem ligação direta ao útero e outros ditos parasitas<sup>12</sup>.

A FIGO fornece agora orientações adicionais para os investigadores que utilizam o sistema de subclassificação FIGO para miomas. Um conjunto mínimo de dados para a sua descrição deve incluir uma estimativa do volume uterino total com base em exames de imagem (ecografia transabdominal ou transvaginal ou RM), bem como uma estimativa do número de miomas (1, 2, 3, 4, ou mais de 4). Quando a ecografia transvaginal ou a RM estão disponíveis, a localização (anterior, posterior, esquerda, direita ou central) e o volume estimado de até quatro miomas individuais, devem ser registados. Quando houver mais de quatro miomas, deve ser registado, pelo menos, o volume do maior. Se outros forem considerados de igual ou maior relevância para a tomada de decisões clínicas com base na localização, o seu volume deve também ser registado. Se o endométrio for visualizado, a relação dos miomas com o endométrio deve ser documentada e descrita utilizando o sistema de classificação FIGO<sup>12</sup>.

## SINTOMAS

Os miomas uterinos são habitualmente identificados pela sintomatologia ou incidentalmente em exames imagiológicos.

A maioria tem dimensões reduzidas e são assintomáticos, mas em mulheres em idade reprodutiva, 25-30% interferem com a qualidade de vida e necessitam de tratamento.<sup>13</sup>

Os sintomas podem ser classificados em 3 categorias:

**Quadro 3:** Classificação dos sintomas<sup>14</sup>

Hemorragia uterina anormal	
Sintomas decorrentes do volume	Dor Compressão pélvica
Disfunção reprodutiva	Infertilidade Complicações obstétricas
Associações raras	Metastização benigna Malignização

## A) Hemorragia uterina anormal

A hemorragia uterina anormal (HUA) cíclica é o padrão hemorrágico mais típico e frequente na sintomatologia miomatosa, ocorrendo em cerca de 40% das mulheres.<sup>15</sup>

A HUA pode estar associada a outros aspetos clínicos como a anemia ferropénica, a perda de qualidade de vida e o absentismo laboral.

A fisiopatologia da HUA nos miomas não está ainda completamente esclarecida admitindo-se:

- Anomalias macroscópicas e microscópicas da vascularização uterina.
- Alterações na hemostase endometrial.
- Alterações na angiogénese com um aumento da resposta proliferativa aos estrogénios e progesterona nas células musculares lisas do mioma comparativamente ao restante miométrio.
- Desregulação molecular de fatores angiogénicos, particularmente VEGF (*vascular endothelial growth factor*)<sup>16</sup>.

## B) Sintomas decorrentes do volume

### Tumor Pélvico

A sintomatologia pode ser variável decorrente do volume uterino e localização dos miomas:

- **Dor pélvica** – pode ser referida como dor lombar, pélvica e/ou dor menstrual, ou como sensação de pressão na região pélvica.

A dor de caráter agudo pode dever-se a necrobiose do mioma ou em miomas submucosos pediculados, à torção do pedículo ou expulsão cervical.

- **Compressão pélvica de estruturas do trato urinário ou intestinal:**

- = **Alterações urinárias:** aumento da frequência urinária, dificuldade no completo esvaziamento vesical ou mesmo retenção urinária, hidronefrose uni ou bilateral por compressão ureteral.

- = **Alterações intestinais:** obstipação e tenesmo.

- **Alterações venosas:** compressão das veias pélvicas ou mesmo da veia cava com risco tromboembólico.

- **Alterações nervosas:** ciatalgia e compressão do nervo obturador (dor na face interna da coxa).

## C) Disfunção reprodutiva

# Infertilidade (ver capítulo: casos especiais)

# Complicações obstétricas (ver capítulo: casos especiais)

- Aborto espontâneo
- Parto pré-termo
- Baixo peso ao nascer
- Apresentação anômala

## D) Malignização

A transformação sarcomatosa do mioma é extremamente rara, ocorrendo em 0,13 – 0,23% dos casos, no entanto, o crescimento de um mioma na pós-menopausa deve fazer suspeitar de malignidade<sup>17</sup>.

## E) Degenerescência

Os miomas podem sofrer degenerescência, por discrepância entre crescimento e suprimento sanguíneo, podendo esta ser de vários tipos:

- Hialina – 65%
- Mixomatosa – 15%
- Calcificação – 10%
- Quística
- Vermelha – secundária a enfarte agudo. Ocorre em 5- 10% dos casos na gravidez, manifestando-se por dor aguda, intensa, por vezes acompanhada por irritação peritoneal<sup>18</sup>

## DIAGNÓSTICO

Exame clínico	
Exames imagiológicos:	Ecografia Pélvica
	Histerossonografia
	Ressonância magnética
	Outros exames de imagem
Histeroscopia	
Análises Sanguíneas	

Quadro 4: Diagnóstico dos miomas uterinos

## EXAME CLÍNICO

Ao exame físico podem ser identificados os miomas de maiores dimensões, podendo ser palpáveis no abdômen, inclusivamente pela doente.

O exame com espéculo permite o diagnóstico de miomas paridos, neste caso identificando-se um colo dilatado com uma tumefação sólida em exteriorização pelo canal cervical. No toque bimanual os miomas intramurais e subserosos são geralmente diagnosticados como um útero aumentado, bosselado, bem delimitado, consistência duro-elástica, geralmente indolor, sendo a mobilidade da tumefação solidária com o corpo uterino.

Os miomas tipo 7 e 8 da classificação da FIGO devem ser considerados no diagnóstico diferencial de tumor pélvico de outra origem, nomeadamente lesão anexial.

## ECOGRAFIA PÉLVICA

A ecografia pélvica é o meio complementar de eleição na avaliação inicial da suspeita clínica de miomas por se tratar de um exame acessível, não invasivo, de baixo custo, sem radiação, reprodutível e de fácil curva de aprendizagem<sup>19</sup>.

A ecografia pélvica transvaginal tem maior acuidade diagnóstica, no entanto deverá ser complementada com ecografia transabdominal na presença de úteros volumosos<sup>19</sup>.

Se os miomas deformam a cavidade uterina, é aconselhável a realização de histerossonografia (HSN) para melhor definir o grau de protusão do mioma<sup>20</sup>.

Quando disponível e na presença de um operador experiente, a avaliação 3D facilita o mapeamento das lesões.

A descrição ecográfica das lesões sugestivas de miomas deve ser sistemática, de acordo com os critérios do grupo MUSA (*Morphological Uterus Sonographic Assessment*)<sup>21</sup>.

### **Sugere-se que seja avaliada e reportada:**

- a localização no miométrio;
- as dimensões nos três planos ortogonais com cálculo do volume;
- a classificação quanto ao tipo de acordo com o sistema de classificação da FIGO;
- a distância mínima da margem interna ao endométrio e da margem externa à serosa;
- a forma e regularidade do contorno externo;
- a ecogenicidade interna;
- a presença de sombras acústicas;
- a avaliação Doppler (preferencialmente *Power Doppler* com deteção de velocidade de fluxo sanguíneo de 3-9 cm/seg; PRF 0.30–0.60 kHz;), quanto à:
  - localização
  - grau subjetivo de intensidade (Score 1, 2, 3 e 4)

### **O mioma é classificado como ecograficamente típico quando se identifica uma lesão:**

- localizada ou com ponto de partida no miométrio;
- bem definida;
- de forma redonda/oval/lobulada;
- com contorno regular (hipo ou hiperecogénico);
- com sombra acústica na periferia e /ou sombra acústica em leque no interior;
- com ecogenicidade interna homogénea (iso/hipo ou hiperecogénica) ou

heterogénea (mista);

- com vascularização circunferencial na avaliação *Doppler*.

Na ausência destas características, os miomas deverão ser classificados como **ecograficamente atípicos**.

As manifestações clínicas dos miomas e dos sarcomas uterinos são similares e o diagnóstico diferencial imagiológico mantém-se um desafio. Por este motivo, impõe-se uma cuidadosa avaliação antes da opção por tratamentos conservadores como resseções cirúrgicas limitadas ou técnicas não excisionais, pois estes tratamentos estão contraindicados em patologia maligna.

Atualmente, não existe nenhum exame de imagem ou laboratorial que permita o diagnóstico diferencial entre lesões benignas e malignas<sup>22,23</sup>.

## RESSONÂNCIA MAGNÉTICA ( RM)

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

É um exame não invasivo, sem radiação, que, com protocolos bem definidos, apresenta uma baixa variabilidade interobservador.

Contudo os miomas têm apresentações variáveis na RM, com uma proporção significativa sofrendo degenerescência quística ou hemorrágica ou sendo muito celulares, e por isso tornando-se um desafio do diagnóstico imagiológico.

Encontram-se publicados protocolos de RM apropriados para a caracterização de miomas uterinos, como os da *European Society of Urogenital Radiology (ESUR)*<sup>24</sup>.

As sequências captadas por RM permitem a avaliação da intensidade de sinal, forma, limites e restrição à difusão que permitem o diagnóstico diferencial entre miomas com degenerescência, celulares e sarcomas<sup>25</sup>.

Sugere-se assim, complementar a avaliação ecográfica com ressonância magnética pélvica sempre que<sup>26</sup>:

- visualização ecográfica inadequada por volume uterino aumentado ou múltiplos miomas;

- avaliação ecográfica inconclusiva, nomeadamente em mioma descrito como ecograficamente atípico e de acordo com a clínica;
- indicação para técnicas não excisionais ou para mapeamento pré-operatório de casos selecionados.

## HISTEROSCOPIA

A histeroscopia (HSC) é uma técnica invasiva que apresenta uma melhor sensibilidade no diagnóstico diferencial entre pólipos e miomas submucosos, permitindo no mesmo ato o tratamento<sup>8</sup>.

### OUTROS EXAMES NÃO RELEVANTES:

**Raio X simples do abdómen** - Papel limitado no diagnóstico de miomas: surgem como um achado nos casos de miomas volumosos ou mioma calcificado.

**Tomografia axial computadorizada (TC)** - Papel limitado dado que os miomas são indistinguíveis do miométrio saudável, exceto se calcificados ou necróticos.

**Histerossalpingografia (HSG)** - Limitado à avaliação da cavidade endometrial, na verificação da proximidade dos miomas em relação ao ostium tubário e da permeabilidade tubária.

### ANÁLISES SANGUÍNEAS:

Alguns estudos mostram que o doseamento sérico da desidrogenase láctica (DHL) e das suas isoenzimas pode ser útil no diagnóstico de sarcomas uterinos quando associado a suspeita clínica e imagiológica, podendo estar elevado nestes casos<sup>27,28</sup>.

## COMENTÁRIO FINAL

A expressão clínica da patologia miomatosa é polimorfa. A sintomatologia apresenta-se variada e inespecífica o que condiciona uma conduta de vigilância/terapêutica dependente da apresentação clínica.

A repercussão nas diferentes áreas da vida reprodutiva carece, habitualmente, de uma conduta diagnóstica quando o crescimento, volume ou número dos miomas impõem sintomas e sinais. A imagiologia (ecografia, fundamentalmente) representa um papel importante na avaliação dessa repercussão clínica e na elaboração de um plano terapêutico.

## BIBLIOGRAFIA

1. Faria J, Godinho C, Rodrigues M. Miomas uterinos- revisão de literatura. *Acta Obstet Ginecol Port.* 2008;2(3):131-142.
2. Wallach EE, Vlahos NF. Uterine myomas: an overview of development, clinical features, and management. *Obstetrics and gynecology.* 2004;104(2):393-406. doi:10.1097/01.AOG.0000136079.62513.39.
3. AAGL practice report: practice guidelines for the diagnosis and management of submucous leiomyomas. *J Minim Invasive Gynecol.* 2012;19(2):152-171. doi:10.1016/j.JMIG.2011.09.005.
4. Pavone D, Clemenza S, Sorbi F, Fambrini M, Petraglia F. Epidemiology and Risk Factors of Uterine Fibroids. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018;46:3-11. doi:10.1016/j.bpobgyn.2017.09.004.
5. Stewart E, Laughlin-Tommaso S. Uterine fibroids (leiomyomas) Histology and pathogenesis. In: Barbieri R, ed. *UpToDate.* Wolters Kluwer. ; 2023.
6. McWilliams MM, Chennathukuzhi VM. Recent Advances in Uterine Fibroid Etiology. *Semin Reprod Med.* 2017;35(2):181-189. doi:10.1055/s-0037-1599090.
7. Giuliani E, As-Sanie S, Marsh EE. Epidemiology and management of uterine fibroids. *International Journal of Gynecology and Obstetrics.* 2020;149(1):3-9. doi:10.1002/ijgo.13102.
8. Donnez J, Dolmans MM. Uterine fibroid management: from the present to the future. *Hum Reprod Update.* 2016;22(6):665-686. doi:10.1093/HUMUPD/DMW023.
9. Stewart E, Laughlin-Tommaso S. Uterine Fibroids- epidemiology, clinical features, diagnosis and natural history. In: Barbieri RL, Levine D, eds. *UpToDate.* Wolters Kluwer. ; 2023.
10. Viner AC, Menezes MQ. An Overview of the Aetiology, Epidemiology, Symptomatology and Management of Uterine Fibroids. *Curr Obstet Gynecol Rep.* 2016;5(2):65-72. doi:10.1007/s13669-016-0150-6.
11. Munro MG, Critchley HOD, Broder MS, Fraser IS. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nongravid women of reproductive age. *Int J Gynaecol Obstet.* 2011;113(1):3-13. doi:10.1016/J.IJGO.2010.11.011.
12. Munro MG, Critchley HOD, Fraser IS, *et al.* The two FIGO systems for normal and abnormal uterine bleeding symptoms and classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years: 2018 revisions. *International Journal of Gynecology and Obstetrics.* 2018;143(3):393-408. doi:10.1002/ijgo.12666.
13. Borah BJ, Nicholson WK, Bradley L, Stewart EA. The impact of uterine leiomyomas: A national survey of affected women. In: *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* Vol 209. Springer-Verlag; 2013:319.e1-319.e20. doi:10.1016/j.ajog.2013.07.017.
14. Stewart EA, Laughlin-Tommaso SK, Catherino WH, Lalitkumar S, Gupta D, Vollenhoven B. Uterine fibroids. *Nat Rev Dis Primers.* 2016;2(1):16043. doi:10.1038/nrdp.2016.43.
15. Uimari O, Subramaniam KS, Vollenhoven B, Tapmeier TT. Uterine Fibroids (Leiomyomata) and Heavy Menstrual Bleeding. *Frontiers in Reproductive Health.* 2022;4. doi:10.3389/frph.2022.818243.
16. Ryntz T, Lobo RA. 26 - Abnormal uterine bleeding: Etiology and Management of Acute and Chronic Excessive Bleeding. In: *Gershenson DM, Lentz GM, Valea FA, Lobo RA, eds. Comprehensive Gynecology (Eighth Edition).* Elsevier; 2022:594-605.e4. doi:https://doi.org/10.1016/B978-0-323-65399-2.00035-8.
17. Duhan N, Sirohiwal D. Uterine myomas revisited. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2010;152(2):119-125. doi:10.1016/J.EJOGRB.2010.05.010.
18. Wilde S, Scott-Barrett S. Radiological appearances of uterine fibroids. *Indian J Radiol Imaging.* 2009;19(3):222-231. doi:10.4103/0971-3026.54887.
19. Parker WH. Etiology, symptomatology, and diagnosis of uterine myomas. *Fertil Steril.* 2007;87(4):725-736. doi:10.1016/J.FERTNSTERT.2007.01.093.
20. Becker E, Lev-Toaff AS, Kaufman EP, Halpern EJ, Edelweiss MI, Kurtz AB. The Added Value of Transvaginal Sonohysterography Over Transvaginal Sonography Alone in Women With Known or Suspected Leiomyoma. *Journal of Ultrasound in Medicine.* 2002;21(3):237-247. doi:10.7863/jum.2002.21.3.237.
21. Van Den Bosch T, Dueholm M, Leone FPG, *et al.* Terms, definitions and measurements to describe sonographic features of myometrium and uterine masses: A consensus opinion from the Morphological Uterus Sonographic Assessment (MUSA) group. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology.* 2015;46(3):284-298. doi:10.1002/uog.14806.
22. Brohi AS, Li L, Andikyan V, *et al.* Age-Stratified Risk of Unexpected Uterine Sarcoma Following Surgery for Presumed Benign Leiomyoma. *Oncologist.* 2015;20(4):433-439. doi:10.1634/theoncologist.2014-0361.
23. Roberts ME, Aynardi JT, Chu CS. Uterine leiomyosarcoma: A review of the literature and update on management options. *Gynecol Oncol.* 2018;151(3):562-572. doi:10.1016/j.jygy.2018.09.010.
24. Kubik-Huch RA, Weston M, Nougaret S, *et al.* European Society of Urogenital Radiology (ESUR) Guidelines: MR Imaging of Leiomyomas. *Eur Radiol.* 2018;28(8):3125-3137. doi:10.1007/s00330-017-5157-5.
25. Smith J, Zawaideh JP, Sahin H, Freeman S, Bolton H, Addley HC. Differentiating uterine sarcoma from leiomyoma: BET 1 T 2 ER Check! *Br J Radiol.* 2021;94(1125):20201332. doi:10.1259/bjr.20201332.
26. Lumsden MA, Hamoodi I, Gupta J, Hickey M. Fibroids: Diagnosis and management. *BMJ (Online).* 2015;351. doi:10.1136/bmj.h4887.
27. Song KJ, Yu XN, Lv T, *et al.* Expression and prognostic value of lactate dehydrogenase-A and -D subunits in human uterine myoma and uterine sarcoma. *Medicine (United States).* 2018;97(14). doi:10.1097/MD.00000000000010268.
28. Goto A, Takeuchi S, Sugimura K, Maruo T. Usefulness of Gd-DTPA Contrast-Enhanced Dynamic MRI and Serum Determination of LDH and Its Isozymes in the Differential Diagnosis of Leiomyosarcoma from Degenerated Leiomyoma of the Uterus. *Vol 12.*; 2002.

# C A P Í T U L O 2

## TRATAMENTO MÉDICO

**Coordenador:** Fernanda Águas

**Relatora:** Fernanda Geraldes

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

**Revisores:** Cláudio Rebelo, Cristina Nogueira-Silva, Fernanda Águas, Fernanda Geraldes, Hugo Gaspar, João Cavaco Gomes, Pedro Tiago Silva.

### INTRODUÇÃO

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

A opção por uma terapêutica médica num contexto de miomas deverá ser individualizada e ter em conta: a gravidade da sintomatologia, o tamanho e a localização das lesões, a idade e o desejo de fertilidade futura. Há ainda que ter em conta as preferências individuais da mulher<sup>1</sup>.

No caso de miomas assintomáticos e sem suspeição de malignidade, por regra, não há razão para qualquer intervenção.

O tratamento médico tem como principal objetivo o controlo sintomático, nomeadamente da hemorragia uterina anormal (HUA), sobretudo quando excessiva e prolongada, frequentemente associada a quadros de anemia mais ou menos grave<sup>2</sup>.

A terapêutica médica pode fazer parte de um plano pré-operatório e, nalguns casos, a cirurgia poderá vir a ser dispensada se a doente entrar na menopausa ou tiver controlo da sintomatologia.

Assim, o contributo dos novos fármacos fez redefinir os objetivos da terapêutica médica, passando a incluir, não apenas, o controlo dos sintomas, mas também a diminuição do volume do útero e dos miomas.

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

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

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

## CLASSES DE FÁRMACOS UTILIZADOS

- 1 – Antifibrinolíticos e anti-inflamatórios não esteroides (AINEs)
- 2 – Progestativos e Estroprogestativos
- 3 – Inibidores da Aromatase
- 4 – Análogos da GnRH (agonistas e antagonistas)
- 5 – Moduladores seletivos dos recetores da progesterona (*selective progesterone receptor modulators* [SPRMs])

### 1. Antifibrinolíticos e Anti-inflamatórios não esteroides

A hemorragia menstrual excessiva e prolongada é o sintoma mais comumente reportado em mulheres com miomas<sup>3,4</sup> podendo ou não ser complicada por anemia.

A fisiopatologia da HUA associada aos miomas é desconhecida<sup>5,6</sup>. Algumas teorias são: aumento da superfície endometrial; aumento da vascularização uterina; interferência com a contratilidade uterina; inflamação crónica local ou ulceração provocada pelos miomas submucosos; desregulação de vários fatores de crescimento e seus recetores, com efeitos diretos na função vascular e angiogénese dos miomas<sup>6</sup>.

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

## ANTIFIBRINOLÍTICOS

Os antifibrinolíticos, isolados ou em associação com outros fármacos, são das opções terapêuticas mais utilizadas para o controlo da hemorragia uterina aguda associada aos miomas uterinos.

A fibrinólise local mantém a hemorragia uterina associada aos miomas uterinos. Esta classe farmacológica inibe competitivamente a ligação do plasminogénio à lisina na superfície da fibrina e previne a conversão do plasminogénio em plasmina<sup>7</sup>. Em Portugal, encontram-se comercializados o ácido aminocapróico e o ácido tranexâmico.

O ácido aminocapróico está disponível na formulação injetável (dose inicial de 5 g em perfusão intravenosa durante uma hora, seguida de uma perfusão contínua de 1 g por hora, até ao máximo diário de 24 g) e oral (dose inicial de 3 a 6 g, podendo prolongar-se o tratamento para 3 g a cada 3 horas ou 6 g a cada 6 horas). É contraindicação ao seu uso a coagulação intravascular disseminada<sup>8</sup>.

O ácido tranexâmico é 6 a 10 vezes mais potente que o ácido aminocapróico e tem maior semivida (3h). Reduz a hemorragia menstrual em 26-60%<sup>5,9</sup>, sendo significativamente mais eficaz que o placebo,<sup>10,11</sup> os AINE's e os progestativos cíclicos, mas menos eficaz do que DIU – LNG<sup>9,12</sup>. O ácido tranexâmico foi ainda avaliado no controlo da hemorragia per operatória durante a miomectomia, por diferentes vias de abordagem, não tendo no entanto sido verificadas diferenças significativas em comparação com o grupo placebo<sup>13</sup>.

Pode ser uma alternativa em mulheres com hemorragia uterina moderada e que tenham contraindicação ou não pretendam tratamentos hormonais. Não existe evidência de aumento de incidência de eventos trombóticos com o seu uso<sup>9,14</sup>. Contudo, a doença tromboembólica ativa é contraindicação à sua utilização<sup>14,15</sup>.

Em Portugal, está disponível na formulação injetável (dose inicial 1g, em perfusão intravenosa lenta, 1 ml/minuto, a cada 6 a horas, equivalente a 15 mg/Kg de peso corporal) e oral (1-1,5 g por via oral, 3-4 vezes ao dia, máximo de 5 dias)<sup>16</sup>.

## ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDES

Estes agentes diminuem a síntese de prostaglandinas pela inibição da ciclooxigenase. Reduzem a HUA e a dor, nomeadamente a dismenorreia associada à necrobiose asséptica dos miomas<sup>9,17</sup>. São menos eficazes em reduzir a HUA do que o ácido tranexâmico ou os contraceptivos hormonais combinados (CHC). Não existe, contudo, um efeito terapêutico comprovado na HUA na presença de miomas<sup>18</sup>.

O ácido mefenâmico tem melhor resposta (29%), comparativamente a outros AINEs (diclofenac 26,9%; naproxeno 26,4% e ibuprofeno 16,2%)<sup>15</sup>. Os AINEs são mais eficazes se iniciados um dia ou dois antes do início da menstruação e continuados ao longo dos dias de hemorragia<sup>19,20</sup>.

## 2 - Progestativos e Estroprogestativos

Os miomas têm mais recetores de estrogénios e progesterona que o miométrio circundante, bem como sobre-expressão de aromatase, pelo que o seu ambiente é hiperestrogénico<sup>3</sup>. Ocorrem picos de atividade mitótica durante a fase lútea<sup>21</sup>.

### PROGESTATIVOS

Os progestativos e a progesterona natural podem ter um duplo efeito sobre o crescimento dos miomas. A progesterona natural aumenta o fator de crescimento epidérmico, porém inibe o fator de crescimento *insulina-like* que diminui o crescimento dos miomas. Os progestativos têm um papel de *down-regulation* nos recetores de estrogénio e de progesterona nos miomas.<sup>22</sup>

Ambos produzem um efeito hipoestrogénico a nível celular, através da inibição da secreção de gonadotrofinas e pela supressão da função ovárica, responsáveis pela atrofia do endométrio e redução da hemorragia menstrual<sup>23</sup>. Desta forma se compreende que os resultados do tratamento dos miomas com progestativos sejam contraditórios, estando descrito, quer o seu crescimento, quer a sua regressão<sup>3,24,25</sup>.

O uso de progestativos por via oral diminui a prevalência de sintomas em 25 a 50%, se tomados na segunda fase do ciclo ou 21 dias por mês, não existindo evidência de qualquer efeito se administrados 7 a 10 dias por mês na fase luteínica<sup>15,26</sup>. Os progestativos não estão recomendados para tratamento dos miomas, mas podem ser usados para tratamento da HUA associada<sup>9</sup>, por períodos de curta a média duração. Os efeitos benéficos são transitórios<sup>23,27</sup>. Poderão, contudo, ser a escolha em mulheres na pré-menopausa, com miomas pouco sintomáticos, e para as quais o DIU-LNG não é uma opção<sup>27</sup>.

O **DIU-LNG de 52 mg** está contraindicado no caso de miomas submucosos tipo 0 e tipo 1, que ocupam a cavidade endometrial<sup>15,26</sup>, mas pode ser usado nos miomas submucosos de tipo 2<sup>27</sup>. A sua utilização tem sobretudo impacto na redução do fluxo menstrual<sup>3,28</sup>, ficando cerca de 40% das mulheres em amenorreia<sup>3</sup>.

A HUA associada aos miomas é a indicação mais frequente para histerectomia<sup>29</sup>. Embora nalgumas séries o DIU-LNG tenha obviado a necessidade de histerectomia em 90%<sup>30</sup>, os resultados em termos de controlo de sintomas não são unânimes<sup>5,15,23,27</sup>. Uma revisão

sistemática concluiu que o DIU-LNG reduz o volume uterino e a espessura endometrial e aumenta os níveis de hemoglobina, ferritina e o hematócrito, porém a revisão da *Cochrane* de 2020 refere que a qualidade da evidência é baixa e não permite ter certezas nestes efeitos atribuídos ao DIU-LNG<sup>31</sup>. Não há evidência de redução do volume dos miomas<sup>32,33</sup>. Não existem estudos relativos aos DIUs-LNG de menor dosagem (19,5 e 13,5 mg) e controle de sintomatologia associada aos miomas uterinos, estando aprovados apenas para contraceção<sup>34</sup>.

## ESTROPROGESTATIVOS

Não há evidência na literatura de que os estroprogestativos promovam a gênese ou o crescimento de miomas, pelo que podem ser uma opção contracetiva em mulheres com miomas<sup>15,25,26</sup>. Por outro lado, estes fármacos também não diminuem o volume dos miomas<sup>18</sup>. A sua utilização pode melhorar a HUA e a dismenorreia<sup>23,26</sup>, embora sem evidência demonstrada especificamente nas mulheres com miomas. A combinação do valerato de estradiol com dienogest mostrou ser superior na redução da HUA, comparativamente a outros estroprogestativos<sup>35,36</sup> e poderá igualmente considerar-se como uma alternativa válida para o controlo da HUA associada aos miomas, apesar da evidência sobre esta situação particular ser limitada.

### 3 – Inibidores da Aromatase

Os inibidores da aromatase são um grupo de fármacos que bloqueiam a ação da aromatase, enzima limitante na produção de estrogénios<sup>37</sup>. Os níveis de aromatase nos miomas uterinos são superiores aos do miométrio<sup>5,38</sup>. Os inibidores da aromatase, ao promoverem uma redução rápida dos níveis de estrogénios,<sup>39</sup> podem ser eficazes no tratamento da sintomatologia relacionada com os miomas. Existe alguma evidência de que possam mesmo promover a redução do volume tumoral<sup>40</sup>.

Estes fármacos são classificados em 1ª, 2ª e 3ª geração, sendo mais utilizados estes últimos, pela sua maior especificidade<sup>41</sup> e menor incidência de efeitos secundários. Destes, salientam-se o anastrozol (1 mg) e o letrozol (2,5 mg), que têm demonstrado alguma eficácia no tratamento dos miomas, em estudos limitados e de curta duração<sup>42</sup>. Num estudo randomizado que compara o letrozol com a triptorrelina, o letrozol apresentou uma maior redução do volume uterino (45,6% vs. 33,2%, respetivamente)<sup>43</sup>, associando-se a menos sintomas vasomotores.

A perda de massa óssea com o uso prolongado é um dos problemas reportados<sup>44</sup>. Na pré-menopausa a sua utilização é, também, limitada pela indução da ovulação e, eventual, formação de quistos do ovário<sup>45</sup>. Assim, o uso de inibidores da aromatase no tratamento dos miomas uterinos continua discutível e deve ser reservado para situações especiais

com contraindicação ou falha de resposta a outros tratamentos médicos<sup>22,26,40,46</sup>.

## 4 – Análogos da GnRH

A hormona libertadora de gonadotrofinas (*gonadotrophin releasing hormone* [GnRH]) é um decapeptídeo com um papel central na regulação do eixo hipotálamo-hipófise-ovário (HHO). Desta forma, o recetor da GnRH apresenta-se como um alvo terapêutico apelativo para diferentes patologias sensíveis aos esteroides sexuais, tais como os miomas uterinos<sup>47</sup>.

Os análogos da GnRH são peptídeos bioquimicamente semelhantes à GnRH, que resultam de pequenas modificações na molécula original, e que se classificam em agonistas e antagonistas da GnRH, de acordo com a ação no seu recetor. Os agonistas estimulam numa fase inicial os recetores de GnRH, promovendo a secreção das reservas hipofisárias de gonadotrofinas (*flare-up*), seguida de dessensibilização dos gonadotrofos (*downregulation*) pela ativação crónica dos recetores. Por sua vez, os antagonistas inibem direta e competitivamente a atividade dos recetores de GnRH na hipófise anterior, condicionando a inibição imediata do eixo HHO e a redução dos níveis de hormonas esteroides.

O mecanismo de ação dos análogos da GnRH no tratamento dos miomas uterinos está relacionado com:

- 1) inibição do eixo HHO, suprimindo a libertação hipofisária das gonadotrofinas e, conseqüentemente, a produção ovárica de esteroides sexuais (mecanismo indireto);
- 2) inibição da expressão da enzima aromatase, com diminuição da produção de estrogénios *in situ* (mecanismo direto)<sup>48</sup>.

Tais ações condicionam atrofia do endométrio e redução da hemorragia uterina<sup>49</sup>.

### AGONISTAS GnRH

Os agonistas da GnRH, após a reversão do *flare-up*, induzem amenorreia e uma rápida diminuição do volume dos miomas (até 65%), com efeito mais pronunciado ao fim de 3 meses de tratamento.<sup>5,50</sup>

Os efeitos secundários, relacionados com o hipoestrogenismo (sintomas vasomotores, cefaleias, secura vaginal, diminuição da libido, depressão e perda de massa óssea) são frequentes e limitam a duração do tratamento. Para minimizar estes efeitos pode ser associada terapêutica de suporte, preferencialmente com tibolona<sup>50-52</sup>. O uso concomitante de progestativos e/ou estroprogestativos é suscetível de interferir com a eficácia dos agonistas da GnRH<sup>52</sup>. Após a suspensão do tratamento, há um atraso no retomar do ciclo menstrual, porém os miomas readquirem rapidamente o seu volume

inicial<sup>53,54</sup>. Os agonistas da GnRH podem ser administrados por via intramuscular ou subcutânea, em injeções mensais ou trimestrais, a sua utilização pode levar a dificuldades na definição do plano de clivagem, na abordagem cirúrgica conservadora<sup>55</sup>.

O uso de agonistas da GnRH deve limitar-se aos 3 a 6 meses prévios à cirurgia, para redução do volume dos miomas e correção de uma eventual anemia.<sup>50,51</sup> Deste modo, poderá ser possível uma abordagem cirúrgica mais conservadora, por técnicas menos invasivas e menor necessidade de transfusão de sangue<sup>50,56</sup>.

Em mulheres na perimenopausa, com contraindicação para outras terapêuticas médicas e elevado risco cirúrgico, poderá ser ponderada a utilização até à menopausa<sup>1</sup>.

Atualmente, em Portugal, encontram-se comercializados a goserrelina (3,6 mg, via SC, uma administração mensal, até 3 meses ou 10,8 mg, via SC, a cada 3 meses), a leuprorelina (3,75 mg, via IM, uma administração mensal, até 6 meses ou 22,5 mg, via IM, a cada 3 meses) e a triptorrelina (3,75 mg, via IM, uma administração a cada 28 dias, até 3 meses e 11,25 mg, via IM, a cada 3 meses).

## ANTAGONISTAS GnRH

Os antagonistas da GnRH, foram inicialmente desenvolvidos para prevenir o pico prematuro da hormona luteinizante (LH) em mulheres submetidas a hiperestimulação ovárica controlada, no contexto de técnicas de procriação medicamente assistida (PMA). Durante muito tempo, a falta de estudos randomizados demonstrando a sua utilidade no tratamento de miomas uterinos, associada à necessidade de injeções diárias e ao seu elevado preço, impedia a sua recomendação para uso neste contexto.

O recente desenvolvimento de antagonistas da GnRH (elagolix, linzagolix e relugolix) de administração oral e com eficácia demonstrada em estudos randomizados, marca uma nova era no tratamento dos miomas uterinos. Foram realizados estudos similares de fase III para o Elagolix (*Elaris Trials*), Linzagolix (*Primrose trials*) e Relugolix (*Liberty trials*)<sup>57-59</sup>.

Todos definiram o mesmo desfecho primário: a redução da hemorragia menstrual (perda de sangue menstrual inferior a 80 ml durante o último mês de tratamento e pelo menos uma redução de 50% na perda de sangue menstrual em relação ao início do tratamento). Os três fármacos apresentaram bons resultados no controlo da hemorragia menstrual intensa relacionada com os miomas.

É ainda de referir que quando administrados em monoterapia, sem associação à terapêutica ‘add-back’, os antagonistas da GnRH reduzem significativamente o volume do mioma, o que não acontece com igual eficácia quando associados a terapia (‘add-back’).

## RELUGOLIX

O relugolix em tratamento combinado (40 mg de Relugolix + 1 mg de estradiol + 0,5 mg de acetato de noretisterona (NETA)– Ryeqo®) é, até ao momento, o único antagonista oral comercializado em Portugal, estando indicado para o tratamento de sintomas moderados a graves de miomas uterinos em mulheres adultas em idade reprodutiva, na posologia de um comprimido diário, graças à sua semivida de cerca de 25 horas.

O tratamento combinado reúne as vantagens de uma administração por via oral, em dose diária única e no mesmo comprimido, evitando simultaneamente o *flare-up* inicial dos agonistas de GnRH e os efeitos secundários hipoestrogénicos.

A associação da terapêutica *add-back* com o nível de estradiol dentro da faixa fisiológica do início da fase folicular do ciclo menstrual, permite uma concentração de estrogénio suficiente para evitar os efeitos do hipoestrogenismo (p.ex. afrontamentos, efeito deletério na massa óssea), mas limitada o suficiente para controlar a sintomatologia associada aos miomas.

## Evidência

Dois estudos similares de fase III (*LIBERTY 1* e *2*), incluíram mulheres entre os 18 e os 50 anos, com o diagnóstico ecográfico de miomas e com hemorragia menstrual intensa, tratadas ao longo de 24 semanas com: i. placebo; ii. tratamento combinado com relugolix (40 mg de relugolix, 1 mg de estradiol e 0,5 mg de NETA); iii. ou 12 semanas de 40 mg de relugolix em monoterapia, seguido por tratamento combinado com relugolix durante outras 12 semanas (n= 388 no *Liberty 1* e n= 382 no *Liberty 2*)<sup>58</sup>.

Um total de 73% e 71% das participantes no grupo de tratamento combinado com relugolix atingiram o desfecho primário (ver definição acima), em comparação com 19% e 15% nos grupos de placebo, respetivamente no *Liberty 1* e *Liberty 2*.

A terapêutica combinada com relugolix apresentou também melhoria significativa, em comparação com os grupos de placebo, em seis dos sete desfechos secundários definidos, incluindo medidas de perda de sangue menstrual (até à amenorreia), dor, desconforto devido a hemorragia e desconforto pélvico, anemia e volume uterino, mas não no volume dos miomas.

A incidência de eventos adversos foi semelhante entre o grupo placebo e o tratamento combinado com relugolix. Especificamente, a densidade mineral óssea foi semelhante no grupo placebo e tratamento combinado com relugolix, mas diminuiu no grupo com relugolix em monoterapia. Num estudo de extensão, todas as participantes dos estudo

*Liberty 1 e 2* que completaram as 24 semanas, independentemente do ramo do estudo, foram tratadas com relugolix em combinação por mais 28 semanas (num total de 52 semanas), mantendo consistência na melhoria da hemorragia menstrual intensa e na recuperação dos níveis de hemoglobina em mais do que 2g/dl (em 59% das mulheres com anemia), sem se identificar nenhuma questão adicional de segurança ou perda da densidade mineral óssea<sup>60</sup>).

## LINZAGOLIX

O linzagolix (Yselyt<sup>®</sup>) foi aprovado em junho de 2022 pela *European Medicines Agency* (EMA) para o tratamento de sintomas moderados a graves de miomas uterinos, na posologia de 100 ou 200 mg diários. Não se encontra, contudo, até ao momento, comercializado em Portugal.

Este antagonista oral da GnRH é o único disponível em duas doses: a dose de 100 mg visa a supressão parcial do eixo HHO, enquanto a dose de 200 mg visa a supressão total. Além disso, pode ou não ser administrado com terapêutica *add-back*. Assim, estão aprovadas diferentes posologias: i. 100 mg ou 200 mg, uma vez por dia, com terapêutica *add-back*, sem limitação na duração do tratamento; ii) 100 mg uma vez por dia para mulheres a quem não é recomendada *add-back* ou que preferam evitar a terapia hormonal, sem limitação na duração do tratamento; iii. 200 mg, uma vez por dia, para uso a curto prazo (< 6 meses) em situações clínicas em que se deseja redução do volume uterino e dos miomas.

São disto exemplo situações em que se procura restaurar distorções da cavidade uterina responsáveis por infertilidade e diminuir, conseqüentemente, a necessidade de cirurgia<sup>61</sup>.

## Evidência

Dois estudos similares de fase III (PRIMROSE 1, realizado nos Estados Unidos da América (EUA), n= 511; e PRIMROSE 2, realizado nos EUA e na Europa, n= 501)<sup>59</sup> avaliaram a eficácia e segurança do tratamento com linzagolix na hemorragia menstrual abundante relacionada com os miomas, durante 52 semanas. As doentes foram alocadas a 5 grupos: i. placebo; ii. 100 mg de linzagolix por dia; iii. 100 mg de linzagolix por dia com terapia de *add-back* (1 mg de estradiol e 0,5 mg de NETA); iv. 200 mg de linzagolix por dia; v. 200 mg de linzagolix por dia com terapia de *add-back*. Foi alcançado o desfecho primário, respetivamente no PRIMROSE 1 e PRIMROSE 2, em: 56 e 57% com 100 mg linzagolix isolado; 66 e 77% com 100 mg de linzagolix e terapêutica *add-back*; 71 e 78% com 200 mg de linzagolix isolado e 76 e 94% com 200 mg de linzagolix e terapêutica *add-back*, comparativamente com 35 e 29% no grupo placebo.

É relevante salientar que o linzagolix, em monoterapia (em qualquer dose), comparativamente

com o linzagolix mais terapêutica *add-back*, apresenta maior redução no volume dos miomas. De igual forma, o linzagolix 100 mg isoladamente é a única opção para o tratamento crónico de miomas uterinos sintomáticos em mulheres que não querem ou não podem fazer terapêutica hormonal. Relativamente à redução na densidade mineral óssea, esta foi dependente da dose e, como expectável, menor com a terapêutica *add-back*<sup>55</sup>.

## ELAGOLIX

Inicialmente aprovado para o tratamento da endometriose, o elagolix encontra-se atualmente aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA) e comercializado nos EUA (Oriahnn®), em combinação com estradiol e NETA para o tratamento da hemorragia menstrual abundante relacionada com os miomas, até 24 meses. É administrado duas vezes ao dia, sendo o comprimido da manhã a terapêutica combinada (300 mg de elagolix + 1mg de estradiol + 0,5 mg de NETA) e o comprimido da noite 300 mg de elagolix, isoladamente. Este antagonista da GnRH não se encontra disponível na Europa, até ao momento.

## Evidência

Em dois estudos similares de fase III (Elaris UF-1, realizado nos EUA, n= 412; e Elaris UF-2, realizado nos EUA e Canadá, n= 378)<sup>57</sup>, mulheres com hemorragia menstrual abundante relacionada com miomas foram tratadas durante 6 meses com: i. placebo; ii. elagolix em tratamento combinado (elagolix 300 mg duas vezes ao dia + estradiol 1 mg diário + NETA 0,5 mg diário); e iii. elagolix 300 mg, duas vezes dia, isoladamente.

O tratamento com elagolix combinado atingiu o desfecho primário em 69% e 77% das mulheres, em comparação com 8,7% e 10% no grupo placebo, respetivamente para o UF-1 e UF-2 e 56,8% encontravam-se em amenorreia após 6 meses de tratamento. Contudo, os sintomas vasomotores e perdas hemáticas fora da menstruação, foram reportados mais frequentemente no grupo tratado com elagolix combinado. Foi também demonstrada uma redução sustentada da hemorragia menstrual quando o tratamento foi continuado por mais 6 meses (EXTEND, num total de 12 meses), com 88% das mulheres no grupo de tratamento a atingir o desfecho primário<sup>62</sup>.

Relativamente ao tratamento com elagolix isolado, o desfecho primário foi alcançado numa proporção ainda maior de doentes (77 a 84% após 6 meses e 89% após 12 meses). Por outro lado, o volume dos miomas foi reduzido em 40 a 50% após 6 meses, e uma redução ainda maior foi observada após 12 meses de tratamento. O tratamento sem *add-back*, associou-se a perda de massa óssea, bem como efeitos adversos na tensão arterial, nos níveis de lípidos e enzimas hepáticas.<sup>57,62</sup>

Durante o tratamento combinado com elagolix, os efeitos secundários foram ligeiros,

incluindo afrontamentos em apenas 7% das participantes. No final de 12 meses de tratamento, a densidade mineral óssea na coluna lombar foi reduzida 21,5% em 1,5 por cento (Z-score médio 0,8) neste grupo comparativamente com 24,8 % no grupo elagolix isolado <sup>57,62</sup>).

## **5 – Moduladores seletivos dos recetores da progesterona (*selective progesterone receptor modulators* [MSRPs])**

Os MSRPs são moléculas sintéticas, capazes de se ligarem aos recetores intracelulares da progesterona, provocando efeitos mistos que variam entre o agonismo e antagonismo, com repercussões específicas nos diferentes tecidos.

Alguns dos seus efeitos biológicos são: o bloqueio da ovulação por ação direta na hipófise mantendo níveis de estrogénios da fase folicular, ação direta nos miomas com redução do volume através da inibição da proliferação celular e efeito direto no endométrio com controlo das HUA, apresentando em simultâneo alterações benigna e reversíveis neste tecido (*Progesterone Receptor Modulator Associated Endometrial Changes* [PAEC]<sup>63,64</sup>).

Neste grupo de fármacos estão incluídos: mifepristone, telapristone, onapristone, asoprisnil, acetato de ulipristal e vilaprisan.

O acetato de ulipristal (AUP), é um MSRP comercializado inicialmente para contraceção de emergência e posteriormente para o tratamento dos miomas uterinos. A eficácia do AUP no controlo das HUA é semelhante à dos agonistas da GnRH, mas com maior rapidez de atuação, obtendo-se amenorreia, em média, após 7 dias de tratamento. Em 75 a 80% dos casos os miomas reduzem em mais de 25% o seu volume e este efeito permanece durante 6 meses após o final do tratamento<sup>4,65,66</sup>. A administração é feita por via oral na dose de 5 mg por dia. Apesar de o AUP ser anovulatório na maioria das mulheres,<sup>67</sup> sempre que se pretenda manter uma contraceção eficaz é aconselhável o uso de um método contraceptivo não hormonal.

Com a utilização de AUP foram descritas PAEC, que surgem em cerca de 60-70% das doentes que fazem 3 meses de tratamento<sup>65,68</sup> e em 16% das que fazem tratamento intermitentemente<sup>69</sup>), reversíveis ao fim de alguns meses após a cessação da toma do fármaco e não devem ser confundidas com hiperplasia endometrial<sup>70-72</sup>. Não há vantagem em acrescentar progestativos para controlo destas alterações.<sup>65</sup> O espessamento endometrial só deve ser valorizado se persistir para além dos 3 meses após a suspensão da terapêutica.

Em 2012, o AUP foi aprovado pela EMA para o tratamento pré-cirúrgico de miomas uterinos sintomáticos, por um período de até 3 meses e na dose de 5 mg/dia<sup>73</sup>.

Em 2015, foi aprovado tratamento intermitente de longo prazo dos miomas uterinos sintomáticos com 5 mg de UPA.

Em Fevereiro de 2018, o *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC) da EMA emitiu uma recomendação de suspensão temporária de utilização do medicamento para reavaliação da segurança devido a relatos de casos de toxicidade hepática severa, *drug induced liver injury* (DILI). O uso de AUP voltou a ser autorizado pela EMA em 2020 para o tratamento dos miomas uterinos, mas com vigilância hepática apertada e com indicações muito restritas, podendo ser utilizado apenas em mulheres na pré menopausa quando os procedimentos cirúrgicos (incluindo embolização das artérias uterinas) não são apropriados ou falharam<sup>74</sup>.

## Evidência

Em 2012 foram publicados dois estudos com AUP - PEARL I<sup>4</sup> e PEARL II.<sup>65</sup> Destes estudos concluiu-se que 5 mg de AUP permitem o controlo das HUA em 90-98% dos casos, com elevadas taxas de amenorreia (>75%) e sendo esta habitualmente atingida em menos de 10 dias. O AUP na dose de 5 mg reduziu o volume dos miomas em 21-35% e a redução de volume manteve-se 6 meses após a suspensão do tratamento. O AUP foi bem tolerado, sem evidência bioquímica (níveis de estradiol e marcadores de remodelação óssea) ou clínica de hipoestrogenismo (afrontamentos relatados apenas por 10% das mulheres).

Nos estudos PEARL III<sup>75</sup> e PEARL IV<sup>69</sup> avaliou-se a segurança e eficácia da utilização do AUP a longo prazo (até 4 ciclos de 3 meses). Nestes estudos, a taxa de amenorreia ao fim do 2º, 3º e 4º ciclos aproximou-se dos 90%, sendo obtida, em média, ao fim de 2-3 dias, sem aumento dos efeitos adversos. Com a repetição dos ciclos, verificou-se uma diminuição contínua do volume dos miomas (45,1% no final do 1º ciclo vs. 72,1% no final do 4º). Na maioria dos casos (58,8%), esta diminuição manteve-se 3 meses após a cessação da terapêutica.

Numa fase pós-comercialização, em 2018, quando se estimava uma exposição ao fármaco de 765.000 doentes, foram reportados oito casos de toxicidade hepática severa, 4 necessitaram de transplante hepático<sup>76</sup>. O AUP não pertence a nenhuma classe de fármacos relacionados com maior frequência de DILI, pelo que se considera tratar-se de uma reação idiossincrática.<sup>77</sup> A incidência estimada desta complicação é aproximadamente 10/100.000 e não tem uma relação dose ou tempo de exposição/resposta, tratando-se de vulnerabilidade individual, que os biomarcadores disponíveis não permitem previamente identificar<sup>78</sup>.

Em 2021, foi publicado um estudo sobre a experiência portuguesa na utilização de AUP após as recomendações de monitorização da função hepática<sup>79</sup>. Nos 96 casos em que foi

efetuada a avaliação analítica das provas hepáticas, foram descritas alterações em cinco doentes, duas das quais tinham antecedentes de doença hepática. Todos os casos tiveram uma evolução favorável e em dois deles o tratamento prosseguiu sem que houvesse agravamento dessas alterações nem aparecimento de outros efeitos adversos <sup>79</sup>.

## RECOMENDAÇÕES

Recomendação	Grade
A opção por uma terapêutica médica num contexto de miomas deverá ser individualizada e ter em conta: a gravidade da sintomatologia, o tamanho e a localização das lesões, a idade e o desejo de fertilidade futura	1C
Os tratamentos médicos eficazes no controlo da HUA associada aos miomas uterinos são:	
DIU LNG	1B
Análogos da GnRH	1A
MSRPs	1A
Ácido Tranexâmico	1B
Os tratamentos médicos que reduzem o volume dos miomas são:	
Agonistas da GnRH	1A
Antagonistas da GnRH isolados	1B
MSRPs	1A
Os antagonistas da GnRH (com ou sem terapêutica <i>add back</i> , consoante o antagonista e a dose utilizada) são uma opção eficaz e segura em tratamento a longo prazo	1B

## BIBLIOGRAFIA

1. Management of Symptomatic Uterine Leiomyomas. *Obstet Gynecol.* 2021;137(6):1131-1133. doi:10.1097/AOG.0000000000004403
2. Ferreira H, Faustino F, Águas F, Osório F, Martinho M, Silva DP. Update on medical treatment for symptomatic uterine myomas. *Acta Obs e Ginecológica Port.* 2022;16:134-144.
3. Taylor HS, Pal L, Sell E. *Speroff's Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility.* Wolters Kluwer Health; 2019. <https://books.google.pt/books?id=5uuhDwAAQBAJ>
4. Donnez J, Tatarchuk TF, Bouchard P, *et al.* Ulipristal Acetate versus Placebo for Fibroid Treatment before Surgery. *N Engl J Med.* 2012;366(5):409-420. doi:10.1056/NEJMoa1103182
5. Sabry M, Al-Hendy A. Medical Treatment of Uterine Leiomyoma. *Reprod Sci.* 2012;19(4):339-353. doi:10.1177/1933719111432867
6. Gupta S, Jose J, Manyonda I. Clinical presentation of fibroids. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2008;22(4):615-626. doi:10.1016/j.bpobgyn.2008.01.008.
7. Dejouvencel T, Dœuvre L, Lacroix R, *et al.* Fibrinolytic cross-talk: a new mechanism for plasmin formation. *Blood.* 2010;115(10):2048-2056. doi:10.1182/blood-2009-06-228817.
8. Infomed/Infarmed. Resumo das Características do Medicamento - Epsicaprom. Accessed April 19, 2024. <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml#>
9. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). Heavy Menstrual Bleeding. RCOG Press. Published online 2007.
10. Eder S, Baker J, Gersten J, Mabey RG, Adomako TL. Efficacy and safety of oral tranexamic acid in women with heavy menstrual bleeding and fibroids. *Women's Heal.* 2013;9(4):397-403. doi:10.2217/whe.13.28.
11. Naoulou B, Tsai MC. Efficacy of tranexamic acid in the treatment of idiopathic and non-functional heavy menstrual bleeding: A systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2012;91(5):529-537. doi:10.1111/j.1600-0412.2012.01361.x
12. Qiu J, Cheng J, Wang Q, Hua J. Levonorgestrel-releasing intrauterine system versus medical therapy for menorrhagia: A systematic review and meta-analysis. *Med Sci Monit.* 2014;20:1700-1713. doi:10.12659/MSM.892126.
13. Opoku-Anane J, Vargas M V., Marfori CQ, Moawad G, Maasen MS, Robinson JK. Intraoperative tranexamic acid to decrease blood loss during myomectomy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;223(3):413.e1-413.e7. doi:10.1016/j.ajog.2020.02.019.
14. Hurskainen R, Leminen. Tranexamic acid for the treatment of heavy menstrual bleeding: efficacy and safety. *Int J Womens Health.* Published online August 2012:413. doi:10.2147/IJWH.S13840.
15. CNGOF. [Update of myoma management: guidelines for clinical practice - text of the guidelines]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 2011;40(8):953-961. doi:10.1016/j.jgyn.2011.09.025.
16. Infarmed. Infomed. Accessed April 19, 2024. <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/index.xhtml>.
17. Chavez NF, Stewart EA. Medical treatment of uterine fibroids. *Clin Obstet Gynecol.* 2001;44(2):372-384.
18. Kashani BN, Centini G, Morelli SS, Weiss G, Petraglia F. Role of Medical Management for Uterine Leiomyomas. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2016;34:85-103. doi:10.1016/j.bpobgyn.2015.11.016.
19. Giuliani E, As-Sanie S, Marsh EE. Epidemiology and management of uterine fibroids. *Int J Gynecol Obstet.* 2020;149(1):3-9. doi:10.1002/ijgo.13102.
20. Lethaby A, Duckitt K, Farquhar C. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev.* Published online January 31, 2013. doi:10.1002/14651858.CD000400.pub3.
21. Andersen J. Factors in fibroid growth. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol.* 1998;12(2):225-243.
22. Lefebvre G, Vilos G, Allaire C, *et al.* The management of uterine leiomyomas. *J Obstet Gynaecol Can.* 2003;25(5):396-418; quiz 419-422.
23. Duhan N, Sirohiwal D. Uterine myomas revisited. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2010;152(2):119-125. doi:10.1016/j.ejogrb.2010.05.010.
24. Rayburn WF. Myomas. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2006;33(1):xv-xvi. doi:10.1016/j.ogc.2006.01.002.
25. Arici A. Myomas. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2006;33(1):xvii-xviii. doi:10.1016/j.ogc.2006.01.001.
26. Marret H, Fritel X, Ouldamer L, *et al.* Therapeutic management of uterine fibroid tumors: updated French guidelines. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2012;165(2):156-164. doi:10.1016/j.ejogrb.2012.07.030.
27. Duhan N. Current and emerging treatments for uterine myoma - an update. *Int J Womens Health.* 2011;3:231-241. doi:10.2147/IJWH.S15710.
28. Maruo T, Ohara N, Matsuo H, *et al.* Effects of levonorgestrel-releasing IUS and progesterone receptor modulator PRM CDB-2914 on uterine leiomyomas. *Contraception.* 2007;75(6):S99-S103. doi:10.1016/j.contraception.2007.01.025.
29. Geethamala K, Murthy VS, Vani BR, Rao S. Uterine Leiomyomas: An ENIGMA. *J Midlife Health.* 2016;7(1):22-27. doi:10.4103/0976-7800.179170.
30. Machado RB, de Souza IM, Beltrame A, Bernardes CR, Morimoto MS, Santana N. The levonorgestrel-releasing intrauterine system: its effect on the number of hysterectomies performed in perimenopausal women with uterine fibroids. *Gynecol Endocrinol.* 2013;29(5):492-495. doi:10.3109/09513590.2013.769517.
31. Sangkomkarn US, Lumbiganon P, Pattanittum P. Progestogens or progestogen-releasing intrauterine systems for uterine fibroids (other than preoperative medical therapy). *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;2020(11). doi:10.1002/14651858.CD008994.pub3.
32. Jiang W, Shen Q, Chen M, *et al.* Levonorgestrel-releasing intrauterine system use in premenopausal women with symptomatic uterine leiomyoma: A systematic review. *Steroids.* 2014;86:69-78. doi:10.1016/j.steroids.2014.05.002.
33. Sangkomkarn US, Lumbiganon P, Laopaiboon M, Mol BWJ. Progestogens or progestogen-releasing intrauterine systems for uterine fibroids. In: Sangkomkarn US, ed. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* John Wiley & Sons, Ltd; 2013. doi:10.1002/14651858.CD008994.pub2.
34. Melvin L, Scott J, Craik J. Jaydess® levonorgestrel intrauterine system. *J Fam Plann Reprod Health Care.* 2014;40(3):165-169. doi:10.1136/jfprhc-2014-100980.
35. Jensen JT, Parke S, Mellinger U, MacHlitt A, Fraser IS. Effective treatment of heavy menstrual bleeding with estradiol valerate and

- dienogest: A randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2011;117(4):777-787. doi:10.1097/AOG.0b013e3182118ac3
36. Nappi RE, Serrani M, Jenen JT. Noncontraceptive benefits of the estradiol valerate/dienogest combined oral contraceptive: A review of the literature. *Int J Womens Health.* 2014;6(1):167-175. doi:10.2147/IJWH.S65481.
37. Goss PE, Strasser K. Aromatase inhibitors in the treatment and prevention of breast cancer. *J Clin Oncol.* 2001;19(3):881-894.
38. Shozu M, Murakami K, Inoue M. Aromatase and leiomyoma of the uterus. *Semin Reprod Med.* 2004;22(1):51-60. doi:10.1055/s-2004-823027.
39. Smith IE, Dowsett M. Aromatase inhibitors in breast cancer. *N Engl J Med.* 2003;348(24):2431-2442. doi:10.1056/NEJMra023246
40. Song H, Lu D, Navaratnam K, Shi G. Aromatase inhibitors for uterine fibroids. *Cochrane database Syst Rev.* 2013;(10):CD009505. doi:10.1002/14651858.CD009505.pub2.
41. Buzdar A, Howell A. Advances in aromatase inhibition: clinical efficacy and tolerability in the treatment of breast cancer. *Clin Cancer Res.* 2001;7(9):2620-2635.
42. Ishikawa H, Reierstad S, Demura M, *et al.* High aromatase expression in uterine leiomyoma tissues of African-American women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(5):1752-1756. doi:10.1210/jc.2008-2327.
43. Parsanezhad ME, Azmoon M, Alborzi S, *et al.* A randomized, controlled clinical trial comparing the effects of aromatase inhibitor (letrozole) and gonadotropin-releasing hormone agonist (triptorelin) on uterine leiomyoma volume and hormonal status. *Fertil Steril.* 2010;93(1):192-198. doi:10.1016/j.fertnstert.2008.09.064.
44. Bedaiwy M, Lui J. Long-term management of endometriosis: medical therapy and treatment of infertility. *Sex Reprod Menopause.* 2010;8(3):5.
45. Sinai Talaulikar V. Medical therapy for fibroids: An overview. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018;46:48-56. doi:10.1016/j.bpobgyn.2017.09.007.
46. Hilário SG, Bozzini N, Borsari R, Baracat EC. Action of aromatase inhibitor for treatment of uterine leiomyoma in perimenopausal patients. *Fertil Steril.* 2009;91(1):240-243. doi:10.1016/j.fertnstert.2007.11.006.
47. Wilson AC, Meethal SV, Bowen RL, Atwood CS. Leuprolide acetate: A drug of diverse clinical applications. *Expert Opin Investig Drugs.* 2007;16(11):1851-1863. doi:10.1517/13543784.16.11.1851
48. Shozu M, Sumitani H, Segawa T, Yang H-J, Murakami K, Inoue M. Inhibition of in Situ Expression of Aromatase P450 in Leiomyoma of the Uterus by Leuprolerin Acetate. *J Clin Endocrinol Metab.* Published online 2011.
49. Ito T, Mattingly PJ, Jan AG, Biscette SM, Kim JHJ. Alternatives to excisional therapy: A clinical review of our current options to conservatively manage symptomatic leiomyomas. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2018;30(4):279-286. doi:10.1097/GCO.0000000000000470.
50. Lethaby A, Vollenhoven B, Soutter M. Efficacy of pre-operative gonadotropin hormone releasing analogues for women with uterine fibroids undergoing hysterectomy or myomectomy: a systematic review. *BJOG.* 2002;109(10):1097-1108.
51. 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):1390-1395.
52. Moroni RM, Martins WP, Ferriani RA, *et al.* Add-back therapy with GnRH analogues for uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2013(12). doi:10.1002/14651858.CD010854
53. Felberbaum RE, Küpker W, Krapp M, Gehl B, Ludwig M, Diedrich K. Preoperative reduction of uterine fibroids in only 16 days by administration of a gonadotropin-releasing hormone antagonist (Cetrotide). *Reprod Biomed Online.* 2001;3(1):14-18.
54. Schultze-Mosgau A, Griesinger G, Altgassen C, von Otte S, Hornung D, Diedrich K. New developments in the use of peptide gonadotropin-releasing hormone antagonists versus agonists. *Expert Opin Investig Drugs.* 2005;14(9):1085-1097. doi:10.1517/13543784.14.9.1085
55. De Falco M, Staibano S, Mascolo M, *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):44-47. doi:10.1016/j.ejogrb.2009.02.006.
56. Lethaby A, Puscasiu L, Vollenhoven B. Preoperative medical therapy before surgery for uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;2017(11). doi:10.1002/14651858.CD000547.pub2.
57. Schlaff WD, Ackerman RT, Al-Hendy A, *et al.* Elagolix for Heavy Menstrual Bleeding in Women with Uterine Fibroids. *N Engl J Med.* 2020;382(4):328-340. doi:10.1056/NEJMoa1904351.
58. Al-Hendy A, Lukes AS, Poindexter AN, *et al.* Treatment of Uterine Fibroid Symptoms with Relugolix Combination Therapy. *N Engl J Med.* 2021;384(7):630-642. doi:10.1056/NEJMoa2008283.
59. Donnez J, Taylor HS, Stewart EA, *et al.* Linzagolix with and without hormonal add-back therapy for the treatment of symptomatic uterine fibroids: two randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet.* 2022;400(10356):896-907. doi:10.1016/S0140-6736(22)01475-1
60. Al-Hendy A, Lukes AS, Poindexter AN, *et al.* Long-term Relugolix Combination Therapy for Symptomatic Uterine Leiomyomas. *Obstet Gynecol.* 2022;140(6):920-930. doi:10.1097/AOG.0000000000004988.
61. Ferreira H, Faustino F, Águas F, Ósorio F, Martinho M, P. Silva D. Tratamento médico dos miomas uterinos sintomáticos – update Helder. *Acta Obs Ginecol Port.* 2022;16(2):134-144.
62. Simon JA, Al-Hendy A, Archer DF, *et al.* Elagolix Treatment for Up to 12 Months in Women With Heavy Menstrual Bleeding and Uterine Leiomyomas. *Obstet Gynecol.* 2020;135(6):1313-1326. doi:10.1097/AOG.0000000000003869.
63. Chabbert-Buffet N, Pintiaux A, Bouchard P. The imminent dawn of SPRMs in obstetrics and gynecology. *Mol Cell Endocrinol.* 2012;358(2):232-243. doi:10.1016/j.mce.2012.02.021.
64. Bouchard P, Chabbert-Buffet N, Fauser BCJM. Selective progesterone receptor modulators in reproductive medicine: pharmacology, clinical efficacy and safety. *Fertil Steril.* 2011;96(5):1175-1189. doi:10.1016/j.fertnstert.2011.08.021
65. Donnez J, Tomaszewski J, Vázquez F, *et al.* Ulipristal acetate versus leuprolide acetate for uterine fibroids. *N Engl J Med.* 2012;366(5):421-432. doi:10.1056/NEJMoa1103180.
66. Ghoni M, Magdy R, Sabbour M, Ghoni M, Nabhan A. A systematic review and meta analysis of ulipristal acetate for symptomatic uterine fibroids. *Int J Gynecol Obstet.* 2019;146(2):141-148. doi:10.1002/ijgo.12868.
67. Merviel P, Lourdel E, Sanguin S, Gagneur O, Cabry R, Nasreddine A. [Interest of selective progesterone receptor modulators in endometriosis]. *Gynécologie, Obs Fertil.* 2013;41(9):524-528. doi:10.1016/j.gyobfe.2013.07.016.
68. Donnez J, Dolmans M-M. Uterine fibroid management: from the present to the future. *Hum Reprod Update.* Published online 2016:1-22.

doi:10.1093/humupd/dmw023.

69. Donnez J, Hudecek R, Donnez O, *et al.* Efficacy and safety of repeated use of ulipristal acetate in uterine fibroids. *Fertil Steril.* 2015;103(2):519-27.e3. doi:10.1016/j.fertnstert.2014.10.038.
70. Williams ARW, Bergeron C, Barlow DH, Ferenczy A. Endometrial morphology after treatment of uterine fibroids with the selective progesterone receptor modulator, ulipristal acetate. *Int J Gynecol Pathol.* 2012;31(6):556-569. doi:10.1097/PGP.0b013e318251035b
71. Mutter GL, Bergeron C, Deligdisch L, *et al.* The spectrum of endometrial pathology induced by progesterone receptor modulators. *Mod Pathol.* 2008;21(5):591-598. doi:10.1038/modpathol.2008.19.
72. Bettocchi S, Baranowski WE, Doniec J, *et al.* Hysteroscopic Patterns in Women on Treatment With Ulipristal Acetate 5 mg/day: A Preliminary Study. *J Minim Invasive Gynecol.* 2016;23(5):664-669. doi:10.1016/j.jmig.2016.01.010.
73. Pérez-López FR. Ulipristal acetate in the management of symptomatic uterine fibroids: facts and pending issues. *Climacteric.* 2015;18(2):177-181. doi:10.3109/13697137.2014.981133.
74. Donnez J, Dolmans MM. Fibroids and medical therapy: bridging the gap from selective progesterone receptor modulators to gonadotropin-releasing hormone antagonist. *Fertil Steril.* 2020;114(4):739-741. doi:10.1016/j.fertnstert.2020.07.028.
75. Donnez J, Vázquez F, Tomaszewski J, *et al.* Long-term treatment of uterine fibroids with ulipristal acetate. *Fertil Steril.* 2014;101(6):1565-73.e1-18. doi:10.1016/j.fertnstert.2014.02.008.
76. Ekanem E, Talaulikar V. Medical Therapy for Fibroids: What Next for Ulipristal Acetate? *Adv Ther.* 2021;38(1):137-148. doi:10.1007/s12325-020-01555-z.
77. Middelkoop MA, Bet PM, Drenth JPH, Huirne JAF, Hehenkamp WJK. Risk-efficacy balance of ulipristal acetate compared to surgical alternatives. *Br J Clin Pharmacol.* 2021;87(7):2685-2697. doi:10.1111/bcp.14708.
78. Liu JH. Medical treatment with ulipristal acetate for uterine fibroids: Will it be resurrected? *Fertil Steril.* 2021;116(1):80. doi:10.1016/j.fertnstert.2021.05.079.
79. Carvalho MJ, Nogueira-Silva C, Águas F. Survey of Portuguese gynaecologists regarding drug-induced liver injury associates with ulipristal acetate in the treatment of uterine fibroids TT - Inquérito aos ginecologistas portuguesas sobre lesão hepática induzida por drogas associada ao acetato ul. *Acta Obs e Ginecológica Port.* 2021;15(3):244-248. [http://www.scielo.pt/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1646-58302021000300244&lang=pt%0Ahttp://www.scielo.mec.pt/pdf/aogp/v15n3/1646-5830-aogp-15-03-244.pdf](http://www.scielo.pt/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1646-58302021000300244&lang=pt%0Ahttp://www.scielo.mec.pt/pdf/aogp/v15n3/1646-5830-aogp-15-03-244.pdf).

# C A P Í T U L O 3

## TRATAMENTO CIRÚRGICO

**Coordenador:** Fátima Faustino

**Relatora:** Margarida Martinho

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

**Revisores:** Fátima Faustino, Margarida Martinho, Filipa Osório, Hélder Ferreira, Liana Negrão, Henrique Nabais, Bruno Nogueira

### CONSIDERAÇÕES GERAIS

O tratamento cirúrgico foi durante muito tempo o tratamento de eleição para os miomas uterinos e continua a ser uma das principais indicações para histerectomia. Em Portugal, são ainda o principal motivo para a realização de histerectomia com valores estáveis ao longo dos últimos anos [59.3% (n = 3495) em 2000 *versus* 59.2% (n = 2165) em 2014 ( $p > 0.05$ )]<sup>1</sup>.

Atualmente continua a ser o tratamento mais eficaz e definitivo, no entanto outras abordagens terapêuticas, nomeadamente a terapêutica médica com os antagonistas da GnRH, o AUP com indicações precisas, e as técnicas destrutivas não cirúrgicas sobretudo a embolização das artérias uterinas (EAU) e o tratamento com ultrassons focalizados de alta intensidade guiados por ecografia (USgHIFU) ou RM (MRg-HIFU), têm vindo a ganhar crescente importância e devem por isso ser consideradas.

A escolha do melhor tratamento depende de vários fatores, incluindo características e preferência da mulher, tipo de miomas e experiência da equipa médica.

A histerectomia é neste contexto o tratamento com maior eficácia, sobretudo a longo prazo, mas a miomectomia é, em casos específicos, uma abordagem terapêutica não só possível, mas até a mais indicada, permitindo a preservação da fertilidade.

Em doentes com anemia ferropénica é de considerar a utilização de antagonistas da GnRH,

agonistas GnRh ou AUP como preparação pré-operatória<sup>2,3</sup> bem como a sua utilização pode permitir ou facilitar uma abordagem endoscópica, pela redução do volume dos miomas<sup>2</sup>.

## INDICAÇÕES GERAIS

1. Mulheres com miomas sintomáticos (HUA, dor pélvica, sintomas de compressão).
2. Infertilidade ou perda embriofetal recorrente (ver capítulo específico).
3. Fracasso de opções terapêuticas não cirúrgicas.

## HISTERECTOMIA

A histerectomia é um dos procedimentos cirúrgicos mais frequentemente realizados na prática clínica em ginecologia e a opção mais utilizada no tratamento de miomas a nível mundial<sup>4</sup>.

De acordo com os dados de um Resumo Estatístico do Projeto de Custos e Utilização de Cuidados de Saúde de 2013, que analisou os dados de 13 estados dos EUA<sup>5</sup>, estima-se que represente 66,8-76,5% de todos os procedimentos cirúrgicos incluindo os minimamente invasivos realizados neste contexto. De acordo com outro estudo, os miomas uterinos são o motivo para a realização de 33,5% das histerectomias<sup>6,7</sup>.

Sendo o procedimento que com maior eficácia trata os sintomas relacionados com os miomas uterinos é também um procedimento cirúrgico definitivo e que se associa a um período de recuperação mais longo, a custos elevados e a uma taxa de complicações maior de 0,4%<sup>8,9</sup>.

As complicações cirúrgicas, a morbimortalidade a curto prazo, incluindo aumento do risco de aderências intra-abdominais, infeções pós-operatórias, disfunção dos órgãos pélvicos e eventos tromboembólicos associados à histerectomia, são conhecidos<sup>10-13</sup> assim como são conhecidas as estratégias para os minimizar, sendo a mais importante a escolha da via de abordagem menos invasiva<sup>14</sup>.

Os potenciais riscos a longo prazo associados à histerectomia como as doenças cardiovasculares, hipertensão e acidente vascular cerebral, neoplasia do trato urinário e da tiroide, incontinência urinária, prolapso dos órgãos pélvicos, infeções urinárias, insuficiência ovárica prematura e menopausa precoce e suas consequências, são menos conhecidos. Foram avaliados numa revisão sistemática recente<sup>15</sup> que concluiu que a evidência científica é ainda limitada e pouco consistente sugerindo possíveis hipóteses e associações mais do que uma relação de causalidade.

A indicação mais importante para histerectomia são os miomas sintomáticos em mulheres que não desejem preservar a fertilidade e que pretendam um tratamento definitivo<sup>16</sup>. Podem ser indicações adicionais, mulheres pós-menopáusicas com miomas assintomáticos com crescimento recente e/ou alterações imagiológicas suspeitas (discutível e sem evidência científica que comprove o benefício) ou Síndrome de Lynch<sup>16</sup>.

## TÉCNICAS DE HISTERECTOMIA

A histerectomia pode realizar-se por via vaginal clássica ou vNOTES (*vaginal natural orifice transluminal endoscopic surgery*), abdominal clássica, laparoscópica ou robótica, podendo ser total ou subtotal nas três últimas abordagens.

## ESCOLHA DA VIA DE ABORDAGEM PARA A HISTERECTOMIA

### Histerectomia abdominal *versus* vaginal *versus* laparoscópica

Na decisão quanto à via de abordagem vários fatores devem ser ponderados: número e localização dos miomas, cirurgias prévias e risco de aderências, características da doente (índice de massa corporal, acesso vaginal e comorbilidades), experiência do cirurgião, disponibilidade de equipamento adequado, riscos *versus* vantagens e perfil de segurança de cada via de abordagem cirúrgica e o balanço custo-benefício. Finalmente deve ser sempre uma decisão informada e partilhada com a doente.

A histerectomia vaginal (HV) é a via preferencial sempre que possível e é considerada a via mais segura e com um perfil custo-benefício mais favorável.<sup>14,17</sup>

A via abdominal pelo contrário está associada a um aumento do risco de morbidade em comparação com a via laparoscópica ou vaginal<sup>14</sup>.

Assim, se a histerectomia vaginal não for viável, a histerectomia laparoscópica é a via mais indicada<sup>17</sup>. Uma abordagem minimamente invasiva está associada a uma recuperação mais rápida em comparação com a laparotomia; algumas doentes em que a cirurgia laparoscópica se prevê mais complexa (volume uterino e peso da paciente) pode considerar-se a abordagem laparoscópica assistida por robótica<sup>18</sup>.

Segundo Kovac, são três as questões críticas que influenciam a seleção da via da histerectomia: volume uterino, acessibilidade vaginal e extensão da doença.<sup>19</sup>

Vários estudos comprovam a possibilidade de remoção por via vaginal de úteros aumentados de volume. O *American College of Obstetrics and Gynaecology* (ACOG) afirma que a HV é possível para úteros móveis com tamanho < 12 semanas de gestação (280g)<sup>20</sup>.

O volume uterino “aumentado” tem sido considerado uma indicação para histerectomia abdominal, no entanto não é claro o que se considera um útero com volume “aumentado” e cerca de 80% dos úteros que são removidos por várias indicações pesam menos de 280g e são removidos por via abdominal<sup>19</sup>.

Outros estudos demonstram que o recurso a técnicas de redução do volume uterino como “*coring*”, hemiseção ou morcelação, permite a realização de HV em segurança em úteros com mais de 280g<sup>21,22</sup>.

A acessibilidade vaginal é um fator determinante na opção pela HV. São fatores de risco para um mau acesso a nuliparidade, antecedentes de radioterapia pélvica, lesões vaginais do fundo de saco, nomeadamente endometriose do septo retovaginal ou malformações vaginais<sup>19</sup>.

São também limitações à realização de uma HV a suspeita de malignidade, existência ou suspeita de patologia anexial, um elevado risco de aderências pélvicas, um útero muito volumoso e pouco móvel com ausência de descida do mesmo<sup>19</sup>, bem como a inexperiência da equipa cirúrgica<sup>23</sup>. A laparoscopia, com ou sem assistência robótica, tem nestes casos um papel fundamental<sup>19</sup>.

Em Portugal a histerectomia realizada por via abdominal clássica, apesar de ter vindo a diminuir em anos mais recentes<sup>1</sup>, é ainda a mais prevalente traduzindo um melhor domínio desta técnica por um número significativo de ginecologistas e esse é também um fator que deve ser considerado na escolha da via de abordagem.<sup>14</sup>

**Uso de dispositivo cirúrgico assistido por robot** - O uso de um sistema assistido por robot para cirurgia vaginal (nome comercial *Hominis*), particularmente para histerectomia por indicações benignas, tem sido avaliado<sup>24,25</sup>.

No entanto, a evidência é escassa e ainda inconsistente, não sendo ainda possível definir a população de mulheres que podem beneficiar desta abordagem (histerectomia vaginal assistida por robot) em comparação com a cirurgia vaginal tradicional.

**Uso de laparoscopia vaginal - Cirurgia endoscópica transluminal pelo orifício natural vaginal (vNOTES)**

vNOTES utiliza uma plataforma de acesso vaginal específico, semelhante ao utilizado para laparoscopia com porta única. A plataforma é colocada através da vagina, após a colpotomia, para completar a histerectomia por via vaginal sem incisões abdominais<sup>26</sup>.

A disponibilidade da plataforma e o treino do cirurgião ainda são limitações à sua utilização, mas é cada vez mais uma opção disponível e viável nos EUA e na Europa. Existem alguns

dados que sugerem benefícios do vNOTES em relação à laparoscopia tradicional, incluindo menos dor pós-operatória, menor tempo hospitalar e recuperação mais rápida<sup>27,28</sup>.

Uma revisão sistemática de seis estudos encontrou resultados semelhantes entre vNOTES e histerectomia laparoscópica no que se refere a taxa de complicações, readmissão e dor, mas menor tempo de cirurgia, de internamento e de perda de sangue. Os potenciais benefícios do vNOTES em relação à histerectomia vaginal incluem uma melhor visualização, maior capacidade de realizar histerectomia vaginal em úteros maiores e a capacidade de tratar patologia anexial e aderências que por via vaginal clássica seriam de difícil realização<sup>29</sup>.

### Histerectomia total *versus* subtotal

A maior parte das histerectomias inclui a remoção do colo em continuidade com o corpo uterino. Os defensores da histerectomia subtotal referem que esta técnica estaria associada, no pós-operatório, a menor disfunção sexual e do pavimento pélvico. Dois estudos randomizados e uma revisão da *Cochrane* de 2012<sup>30</sup> vieram, no entanto, demonstrar que a realização de uma histerectomia subtotal para evitar disfunção do pavimento pélvico e sexual não se justifica<sup>31,32</sup>.

### RECOMENDAÇÕES

Recomendação	Grade
Em mulheres que não desejem preservar a fertilidade, após aconselhamento quanto a riscos e alternativas terapêuticas, a histerectomia constitui uma opção de tratamento definitivo válida e com um elevado nível de satisfação	1C
Considerando os resultados operatórios semelhantes e a melhor relação custo-benefício, a HV deve ser preferida em relação à histerectomia abdominal clássica sempre que possível. Quando a via vaginal não é possível a histerectomia laparoscópica deve ser considerada em alternativa à histerectomia abdominal clássica	1A
A realização de histerectomia subtotal para evitar disfunção do pavimento pélvico e no desempenho sexual não se justifica.	1A

A escolha da via de abordagem cirúrgica deve, no entanto, ser individualizada de acordo com o caso clínico (tipo de doente, volume uterino, acessibilidade vaginal), a experiência do cirurgião e o equipamento disponível	5
A histerectomia laparoscópica com apoio da plataforma robótica deve ser considerada nas situações de maior complexidade cirúrgica e IMC mais elevado, no entanto a evidência científica é ainda escassa	5
A histerectomia vaginal assistida por laparoscopia, vNOTES, pode ser uma opção disponível e viável em alternativa à histerectomia laparoscópica, em casos selecionados	1B

## MIOMECTOMIA

### Indicações:

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

A miomectomia pode ser realizada dependendo do tipo de mioma, tamanho e número, por via abdominal, laparoscópica {miomectomia laparoscópica convencional (MLC) ou com assistência robótica (MLAR)}, histeroscópica ou uma combinação destas, tendo em consideração a experiência da equipa cirúrgica. Não existe evidência científica consistente de que a plataforma robótica ofereça vantagens em relação à abordagem laparoscópica convencional<sup>33</sup>.

Recentemente os dados de uma revisão sistemática e meta-análise parecem sugerir que a MLC tem um tempo operatório mais curto e a MLAR se associa a uma menor hemorragia intraoperatória, menor taxa de transfusões de sangue, menor tempo de internamento hospitalar, menor taxa de conversão para laparotomia e de complicações pós-operatórias, sugerindo que a MLAR é superior à MLC em termos de trauma cirúrgico e recuperação pós-operatória<sup>34</sup>.

No entanto, não há ainda estudos suficientes e de qualidade que permitam recomendar esta abordagem *versus* a abordagem laparoscópica convencional.

A morbilidade operatória associada a este tipo de procedimento não mostrou ser mais

alta do que na histerectomia<sup>6,35</sup>, no entanto o risco de hemorragia, febre, infecção, lesão de bexiga ou intestino, formação de aderências, ou rotura uterina em caso de gravidez, deve ser discutido com a doente.

As doentes propostas para miomectomia devem ser informadas do risco da persistência de sintomas ou recorrência de miomas exigindo nova cirurgia<sup>16</sup>.

## MIOMAS INTRAMURAIS E SUBSEROSOS

Os miomas intramurais e subserosos podem ser tratados por laparoscopia ou laparotomia, com resultados sobreponíveis, estando a laparoscopia recomendada pelos benefícios na recuperação pós-operatória da doente<sup>36</sup> e menor risco de aderências.

Na ausência de sintomas, os estudos são controversos em relação à interferência deste tipo de miomas com a fertilidade ou gravidez<sup>37</sup>.

No entanto são descritas complicações obstétricas (aborto espontâneo, anomalias da apresentação fetal, alterações da placentação, parto pré-termo, restrição do crescimento fetal, descolamento prematuro de placenta normalmente inserida, distocia, cesariana e hemorragia pós-parto) numa percentagem mais elevada, em doentes com miomas<sup>16,38</sup>.

Estudos recentes apontam para as vantagens da miomectomia nos miomas intramurais com > 5 cm (mesmo sem alteração da cavidade endometrial), em mulheres que desejam engravidar ou que vão ser submetidas a técnicas de PMA. Não se verificou efeito benéfico na fertilidade no caso de serem subserosos<sup>36,39</sup>.

É recomendado informar as mulheres dos riscos e complicações relacionados com os miomas, que podem afetar a fertilidade e gravidez, bem como dos riscos inerentes à técnica cirúrgica<sup>16</sup>.

Considerando as vantagens da miomectomia laparoscópica (MLC e MLAR), a laparotomia deve, em função da experiência do cirurgião, ser considerada nos seguintes casos:

- Múltiplos miomas (>3) ou medindo mais que 9 cm<sup>16</sup>
- Suspeita de malignidade

No entanto, a abordagem deve ser individualizada considerando o tipo de mioma e a experiência do cirurgião. Cirurgiões experientes poderão aplicar a técnica laparoscópica em múltiplos miomas e em miomas com 10 cm ou mais<sup>40</sup> com ou sem assistência robótica.

Vantagens e desvantagens da técnica laparoscópica (MLC, MLAR) comparativamente à

técnica convencional (laparotomia)<sup>6,16,34,41</sup>:

### Vantagens

- Diminuição da dor pós-operatória
- Mais rápida recuperação
- Menor perda de sangue intraoperatória
- Menos aderências pós-operatórias
- Melhores resultados cosméticos

### Desvantagens

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

O uso de barreiras antiaderências na miomectomia laparoscópica ou laparotômica é recomendado para a sua prevenção<sup>16,35</sup>.

A taxa de recorrência após 5 anos é similar nas duas técnicas (laparoscópica 27% vs laparotômica 23%)<sup>42</sup>. A taxa de histerectomia após miomectomia varia entre 4,3%-16,8% aos 5 anos<sup>35</sup>.

A taxa de gravidez subsequente é similar em ambas as técnicas (45%).<sup>16</sup>

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

No caso de disseção extensa do miométrio, independentemente da abertura da cavidade uterina, deve ser considerada uma cesariana.<sup>6</sup>

O risco de morcelação de um leiomiossarcoma é baixo, no entanto deve ser discutido com a doente. A prevalência de sarcomas uterinos em úteros miomatosos varia entre 0,06% e 0,3%<sup>43</sup>.

## MIOMAS SUBMUCOSOS

A miomectomia por histeroscopia é o tratamento de eleição em miomas submucosos (SM)<sup>37</sup>. Um sistema de classificação adequado é fundamental para orientar as opções terapêuticas e avaliar os seus riscos.

## Classificação da FIGO<sup>44</sup> (semelhante à da ESGE)

- Tipo 0 - Mioma totalmente na cavidade uterina (pediculado)
- Tipo 1 - com <50% de extensão miometrial (sésil)
- Tipo 2 - com ≥ 50% de extensão miometrial (sésil)
- Tipo 3 - mioma que se localiza totalmente na espessura do miométrio mas contacta com o endométrio e distingue-se do mioma tipo 2 por só ser visível em histeroscopia quando se usam baixas pressões intra-uterinas<sup>45</sup>.

A classificação proposta por Ricardo Lasmar designada por **STEP-W**<sup>46</sup> utiliza uma pontuação que é atribuída com base em cinco características dos miomas submucosos: Tamanho (*Size*), Topografia, Extensão da base, Penetração e localização na parede lateral do útero (*lateral Wall position*). Estudos prospetivos multicêntricos demonstraram que a classificação STEP-W permite prever de forma mais adequada a dificuldade, o tempo operatório, a remoção incompleta do mioma, o balanço hídrico, a probabilidade e gravidade das complicações que o sistema anteriormente desenvolvido pela ESGE<sup>47-51</sup>.

### Na preparação pré-operatória dos miomas submucosos deve ser ponderado:

- Agonista GnRH/ antagonista GnRH/ AUP.  
A sua utilização pré-operatória permite corrigir a anemia em mulheres com cirurgia planeada. O seu papel na redução do tempo operatório, na quantidade de absorção sistémica do meio de distensão e no risco de ressecção incompleta ainda não está seguramente estabelecido<sup>3,6,27</sup>.
- Vários estudos demonstraram benefício na utilização de misoprostol previamente a histeroscopia cirúrgica, sobretudo na pós-menopausa, ausência de partos vaginais ou estenose do colo, facilitando a dilatação cervical e diminuindo o risco de lesões traumáticas<sup>52</sup>. Pode ser administrado misoprostol vaginal 200µg 8 a 12 horas antes (na pós-menopausa administrar também 25µg de estradiol vaginal nas duas semanas anteriores<sup>44</sup>) no entanto outras doses e vias de administração também têm demonstrado ser eficazes.
- A antibioterapia profilática não está recomendada (risco de infeção 0.51%).<sup>44</sup>

### Técnicas de miomectomia histeroscópica

- Secção seriada do mioma com ansa bipolar/ monopolar.
- Vaporização (considerar avaliação histológica, evitar na pós-menopausa).
- Fragmentação do mioma por sistemas histeroscópicos de extração de tecidos (energia mecânica).

A secção do mioma com ansa bipolar/ monopolar é ainda considerada a técnica padrão para o tratamento dos miomas SM. Uma revisão sistemática que avaliou a eficácia dos sistemas histeroscópicos de extração de tecidos no tratamento de miomas SM tipo 0 e 1, mostrou que esta técnica parece ter resultados positivos. O mesmo não se demonstrou para miomas tipo 2, no entanto, a evidência fornecida pelos estudos incluídos nesta revisão é ainda muito limitada<sup>53</sup>.

Apesar da miomectomia histeroscópica ser o tratamento padrão para miomas SM sintomáticos (HUA e infertilidade) não há consenso sobre o tratamento de miomas tipo 3 e sobre qual a melhor abordagem cirúrgica. Mesmo considerando os dados de uma revisão sistemática recente acerca do tema, não foi possível estabelecer normas orientadoras. Apenas se concluiu que é possível o tratamento por histeroscopia, mas que este deve limitar-se a cirurgiões experientes com competências técnicas para a sua realização com baixo risco de complicações<sup>54</sup>.

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

No caso de miomas sintomáticos a ressecção completa trata eficazmente as menorragias na presença de mioma SM único inferior a 4 cm, predominantemente intracavitário<sup>7</sup>.

A ressecção histeroscópica de miomas assintomáticos está indicada na presença de miomas que deformam a cavidade uterina nas mulheres que pretendem uma gravidez<sup>16,36</sup>.

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

A ressecção histeroscópica é a primeira linha de tratamento para<sup>16</sup>:

Miomas tipo 0 e 1

Miomas tipo 2 até 4 cm

É possível para miomas entre 4-6 cm e para miomas tipo 3, em casos selecionados.

Se ressecção incompleta, completar em dois tempos para miomas inferiores a 6 cm<sup>16</sup>.

Em mulheres que desejam engravidar ponderar uma abordagem abdominal se miomas submucosos múltiplos (>3), sobretudo de grande volume e de tipo 2, antecipando uma grande destruição da superfície endometrial<sup>44</sup>.

Em caso de ressecção histeroscópica utilizar<sup>16</sup>:

- Energia bipolar.
- A utilização de um gel antiaderente é recomendada particularmente no caso de miomectomia múltipla.<sup>55</sup>

- Histeroscopia de revisão após primeiro ciclo menstrual para prevenir ou corrigir sinéquias.<sup>44</sup>

### **Benefícios:**

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

As complicações são raras (1-5%)<sup>56</sup>

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

A espessura do miométrio residual até a serosa deve ser superior ou igual a 5 mm para diminuir risco de complicações<sup>16</sup>. O risco de rotura uterina na gravidez após miomectomia histeroscópica é praticamente nulo<sup>16</sup>.

A taxa de remoção completa numa histeroscopia inicial oscila entre 65-100%, sendo necessária uma cirurgia subsequente em cerca de 5-15% dos casos, habitualmente um procedimento histeroscópico<sup>56</sup>.

A taxa de recorrência aos 5 anos dos miomas e/ou da HUA é de 20-25%<sup>57</sup>.

### **Perimenopausa e pósmenopausa**

A recomendação será tratar apenas os miomas sintomáticos, providenciando a informação sobre as diversas técnicas possíveis e respeitando a opinião da doente <sup>16</sup>.

Para os miomas submucosos sintomáticos a resseção histeroscópica continua a ser a opção de 1ª linha. A doente deve ser informada da possibilidade de resseção incompleta e recorrência, implicando segunda intervenção<sup>16</sup>.

## RECOMENDAÇÕES

Recomendação	Grade
As doentes propostas para miomectomia devem ser informadas do risco da persistência de sintomas ou recorrência de miomas exigindo nova cirurgia	1C
É recomendado informar as mulheres dos riscos e complicações relacionados com os miomas que podem afetar a fertilidade e gravidez, bem como dos riscos inerentes à técnica cirúrgica	5
A miomectomia por histeroscopia é o tratamento de eleição em miomas submucosos e deve usar-se energia bipolar	1A
Após miomectomia ressetoscópica está recomendada a realização de histeroscopia de revisão após primeiro ciclo menstrual para prevenir ou corrigir sinequias	1A
A resseção histeroscópica está indicada na presença de miomas que deformam a cavidade uterina nas mulheres que pretendem uma gravidez	1A
Para miomas SM tipo 0, além da ressetoscopia (técnica de corte), recomenda-se a utilização dos sistemas histeroscópicos de extração de tecidos, sendo mais rápida e tendo uma curva de aprendizagem mais curta em relação à ressetoscopia	3A
O uso de barreira antiaderências na miomectomia histeroscópica, laparoscópica ou laparotómica é recomendada para a sua prevenção	2B
Em caso de desejo de gravidez, a doente submetida a técnicas de miomectomia laparoscópica deve ser informada do risco de rotura uterina (<1%). A gestação deve ser evitada no mínimo por 4 a 6 meses	5

No caso de disseção extensa do miométrio, independentemente da abertura da cavidade uterina, deve ser recomendada uma cesariana	5
Na perimenopausa e pós-menopausa, a recomendação será tratar apenas os miomas sintomáticos, providenciando a informação sobre as diversas técnicas possíveis e respeitando a opinião da doente	1A

## ALTERNATIVAS NÃO EXCISIONAIS À CIRURGIA CONVENCIONAL

A principal limitação destas técnicas, não excisionais, continua a ser a ausência de exame histológico<sup>43</sup>.

### EMBOLIZAÇÃO DAS ARTÉRIAS UTERINAS (EAU)

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

#### Indicações:

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

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

Vários estudos mostraram maior risco de parto pré-termo, má apresentação, maior incidência de abortos, placentação anómala, maior probabilidade de parto por cesariana e hemorragia pós-parto. Comparativamente ao tratamento cirúrgico, a EAU está associada a uma menor duração do procedimento, menor tempo de internamento e recuperação mais rápida<sup>3</sup>.

Entre as mulheres com miomas uterinos sintomáticos, aquelas que foram submetidas a miomectomia tiveram uma melhor qualidade de vida relacionada com os miomas aos 2 anos do que aquelas que foram submetidas a EAU<sup>58</sup>.

A embolização pode resultar em isquemia do útero/endométrio e ovários, com risco de falência ovárica e sinéquias.

#### **São contraindicações absolutas:**

- Gravidez.
- Doença inflamatória pélvica.
- Doença maligna genital.
- Imunodepressão.
- Doença vascular grave.
- Coagulopatia.
- Alergia ao produto de contraste.

#### **São contraindicações relativas:**

- Desejo de gravidez.
- Mioma pediculado subseroso.
- Mioma submucoso.
- Miomas com mais de 10-12 cm de diâmetro máximo (ou volume uterino superior a 20 semanas).
- Tratamento recente com agonistas GnRH.
- Doença vascular que limita o acesso.
- Pós-menopausa.

A EAU é eficaz a curto prazo no tratamento da hemorragia grave e nos sintomas de compressão e dor pélvica em 90% dos casos. A longo prazo, a eficácia na hemorragia grave e sintomas de compressão é de 75% aos 5 a 7 anos.

A redução do volume uterino a 6 meses varia entre 30 a 60 % e o volume do maior mioma entre 50 a 80%.

A taxa de complicações durante a hospitalização é de 3 %.

A taxa de histerectomia por ineficácia clínica ou recorrência é de 13 a 28% aos 5 anos, 13 a 24 % aos 2 anos.

A taxa de amenorreia definitiva nas mulheres com idade inferior a 45 anos é inferior 5%. O efeito da EAU nos resultados da gravidez permanece pouco estudado.

As candidatas ideais ao procedimento seriam as portadoras de miomas sintomáticos, sem desejo de gravidez e pré-menopáusicas.

## MIÓLISE

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

**Cirurgia por ultrassom focalizado** - A cirurgia por ultrassom focalizado utiliza energia de ultrassom de alta intensidade para induzir necrose de coagulação dos miomas. O tratamento pode ser guiado por ecografia, mais amplamente utilizado na Ásia e normalmente chamado de ultrassom focalizado de alta intensidade (**USgHIFU**)<sup>59,60</sup> ou por ressonância magnética, designado **MRgHIFU**. Esta técnica não invasiva e termoablativa aplica múltiplas ondas de energia de ultrassom através da parede abdominal e pode ser realizada como um procedimento ambulatorio com sedação.<sup>61-65</sup>

Tal como a miomectomia cirúrgica, cada mioma é alvo individualmente e, assim, o tamanho, vascularização, heterogeneidade, calcificações e cicatrizes abdominais pelas quais a energia de ultrassom passa podem afetar o tratamento. Os candidatos ideais ao tratamento têm três ou menos miomas, com tamanho inferior a 10 centímetros na dimensão máxima, homogêneos e escuros em imagens ponderadas em T2 e bem vascularizados, sem calcificação<sup>66,67</sup>.

A MRgHIFU resulta numa redução do volume do mioma de aproximadamente 37 a 40%<sup>68</sup>. É observada uma melhoria sintomática nos primeiros três meses pós-procedimento, sendo que esta melhoria se manteve pelo menos até 24 a 36 meses de acompanhamento, e que uma ablação mais completa conduz a melhores resultados<sup>69-71</sup>.

As taxas de eventos adversos parecem diminuir com a experiência do profissional, apesar de um tratamento mais extenso. O procedimento é demorado e dispendioso, mas a morbidade a curto prazo é baixa e a recuperação é rápida. O procedimento apresenta uma boa relação custo-benefício<sup>72-77</sup>.

Pequenos estudos randomizados que compararam a MRgHIFU com a EAU sugerem que as taxas de complicações são baixas em ambos os grupos. Ao longo de 24 meses, a qualidade de vida melhorou, e os sintomas gerais de miomas e as pontuações de dor diminuíram significativamente com ambos os tratamentos, mas de forma mais acentuada no grupo da EAU. O MRgHIFU resultou numa taxa mais elevada de reintervenção para miomas sintomáticos (30,0 *versus* 12,5 por cento) em três anos. A reintervenção era mais provável quando os tratamentos ocorriam em idades mais jovens e em doentes com níveis mais altos de hormona anti-mulleriana (HAM) antes do tratamento. Finalmente, os níveis de HAM aos 24 meses eram mais baixos no grupo da EAU<sup>78</sup>.

**Gravidez pós-procedimento** - Existem relatos de gravidezes após MRgHIFU e USgHIFU.

A série de casos de MRgHIFU descreveu 54 gravidezes em 51 pacientes com um peso médio ao nascer de 3,3 kg e uma taxa de parto vaginal de 64%. Não existia um padrão específico de complicações; 9% das pacientes tiveram problemas de placentação, mas, nesta série, todas tinham tido cirurgia uterina prévia como fator de risco para esta complicação. A série de HIFU descreveu 80 gravidezes em 78 pacientes que deram à luz com uma média de 38,1±2,2 semanas, com 89% das gravidezes resultando em parto e 85 % em parto a termo<sup>79-83</sup>.

**Radiofrequência (RFA)** - A ablação de miomas por radiofrequência é um tratamento baseado em energia, minimamente invasivo, que reduz os sintomas relacionados com miomas através da diminuição do volume dos mesmos. A RFA de miomas pode ser realizada em regime ambulatorio utilizando uma abordagem laparoscópica, transvaginal ou histeroscópica (transcervical) com resultados clínicos semelhantes (NE-IV). Um algoritmo calcula o volume de tecido do mioma e a duração necessária para o tratamento<sup>84,85</sup>. Nos meses subsequentes, os miomas são reabsorvidos com uma diminuição no volume e uma redução nos sintomas relacionados com miomas<sup>86,87</sup>.

A maioria dos estudos sobre RFA inclui pequenos números de doentes e é limitada a miomas <10 cm e um tamanho uterino ≤16 semanas. Numa revisão sistemática de 32 estudos incluindo 1283 pacientes com miomas uterinos tratados com RFA, os scores de qualidade de vida melhoraram 30 e 39 pontos aos 3 e 12 meses, e os sintomas relacionados com miomas diminuíram 29 e 42 pontos para os mesmos períodos. A taxa de reintervenções por sintomas relacionados com miomas foram de 4, 8 e 11,5% a um, dois e três anos de seguimento. Não foram registadas complicações graves associadas aos procedimentos<sup>88,89</sup>.

**Micro-ondas** - A ablação por micro-ondas é um método minimamente invasivo promissor para tratar miomas uterinos. Apresenta uma alta tolerabilidade e menor utilização de recursos em comparação com a EAU. Todavia, está ainda em fase de investigação<sup>90</sup>.

## **LAQUEAÇÃO DAS ARTÉRIAS UTERINAS POR VIA LAPAROSCÓPICA**

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

Atualmente não existe nenhuma publicação que permita ou proíba esta técnica em mulheres que desejem engravidar.

## RECOMENDAÇÕES

Recomendação	Grade
A embolização das artérias uterinas é um tratamento seguro e eficaz, a curto e longo prazo, com baixa morbidade, sendo uma opção de tratamento em mulheres selecionadas e que não queiram engravidar	1A
Em relação aos outros métodos de tratamento não excisionais a evidencia científica é fraca e não permite a elaboração de recomendações consistentes.	

## MORCELAÇÃO

A morcecação pode ser efetuada durante a cirurgia vaginal, laparotómica e laparoscópica com ou sem assistência robótica. Na morcecação pode ser utilizado bisturi frio, tesoura ou morcelador mecânico (*power morcellator*).

A morcecação na cirurgia minimamente invasiva tem como objetivo evitar a cirurgia laparotómica que se associa a maior morbidade e mortalidade e a menor qualidade de vida.

A morcecação de um tumor maligno está contraindicada pelo risco de disseminação com um agravamento do prognóstico, em particular a morcecação mecânica. Também está descrita a disseminação de tecido benigno com repercussão clínica importante<sup>91,92</sup>.

A doente deve ser avaliada pré-operatoriamente de forma adequada para excluir tumores com risco elevado de malignidade. A grande maioria destes tumores são os sarcomas, em particular os leiomiossarcomas. A avaliação de estratificação de risco deve incluir exames de imagem adequados (nomeadamente a RM), rastreio de cancro do colo do útero e eventual avaliação histológica do endométrio. No entanto, o diagnóstico pré-operatório de sarcoma uterino não é possível, sendo o diagnóstico definitivo histológico<sup>93,94</sup>.

**Existem vários fatores de risco para sarcoma a ter em consideração nas doentes com tumor uterino<sup>95</sup>:**

- 1 - Toma de tamoxifeno por  $\geq 2$  anos, embora com um risco absoluto baixo (17/100.000 mulheres).
- 2 - História de irradiação pélvica.
- 3 - Alguns síndromes genéticos, em particular o Síndrome de *Li Fraumeni*, o Síndrome de Retinoblastoma Hereditário e Síndrome de Leiomiomatose Hereditária

e Carcinoma de Células Renais (HLRCC).

**4** - Idade, sendo aceite pela maioria dos autores que a morcelação mecânica não deve ser efetuada em mulheres com mais de 50 anos e em mulheres pós-menopáusicas.

De acordo com a FDA a morcelação eletromecânica de um mioma ou do útero deve ser apenas efetuada com um sistema de contenção de tecidos e devem ser consideradas as possíveis complicações deste procedimento, nomeadamente a rotura do sistema de contenção e lesão de órgãos abdominais<sup>95,96</sup>.

O ginecologista e a doente devem tomar uma decisão partilhada, incluindo o consentimento informado que deve explicar os riscos e benefícios de cada abordagem cirúrgica para prováveis miomas, os riscos e benefícios da morcelação e alternativas a esta.

## RECOMENDAÇÕES

Recomendação	Grade
Uma avaliação pré-operatória adequada de mulheres com miomas, com base em seus fatores de risco e exames imagiológicos, é obrigatória de forma a minimizar o risco de malignidade embora seja impossível excluir malignidade de forma definitiva.	5
A miomectomia em mulheres na perimenopausa e pós-menopausa e com síndromes oncológicas hereditárias que aumentam o risco de malignidade uterina deve ser desencorajada	5
As técnicas de morcelação em sistemas de contenção devem ser privilegiadas	5
Aconselha-se uma decisão partilhada entre médico/doente incluindo o consentimento informado após explicação detalhada acerca dos riscos e benefícios de cada abordagem cirúrgica para prováveis miomas, os riscos e benefícios da morcelação e alternativas	5

## CONSIDERAÇÃO FINAL

Com o aumento da prevalência dos miomas e do número de mulheres que adiam os projetos de gravidez, aumenta também a procura por opções terapêuticas conservadoras para miomas sintomáticos. Como a apresentação clínica e os objetivos pessoais são variáveis, cada opção deve ser individualizada, com discussão detalhada das vantagens e desvantagens e com uma tomada de decisão partilhada com a paciente.

## BIBLIOGRAFIA

1. Gante I, Medeiros-Borges C, Águas F. Hysterectomies in Portugal (2000–2014): What has changed? *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2016;208:97-102. doi:doi.org/10.1016/j.ejogrb.2016.11.021.
2. Kashani B, Centini G, Morelli S, Weiss G, Petraglia F. Role of Medical Management for Uterine Leiomyomas. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2015;34(December):1-19. doi:10.1016/j.bpobgyn.2015.11.016.
3. ACOG Practice Bulletin No. 228: Management of Symptomatic Uterine Leiomyomas: Correction. *Obstetrics & Gynecology*. 2021;138(4). doi:10.1097/aog.0000000000004557.
4. Williams ARW. Uterine fibroids - What's new? *F1000Res*. 2017;6. doi:10.12688/f1000research.12172.1.
5. Barrett ML, Weiss AJ, Stocks C, Steiner CA, Myers ER. Procedures to Treat Benign Uterine Fibroids in Hospital Inpatient and Hospital-Based Ambulatory Surgery Settings, 2013.; 2006.
6. Duhan N SD. 1. Uterine myomas revisited. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2010;152:119-125.
7. Wallach EE, Vlahos NF. Uterine myomas: an overview of development, clinical features, and management. *Obstetrics and gynecology*. 2004;104(2):393-406. doi:10.1097/01.AOG.0000136079.62513.39
8. Abbott JA GR. The surgical management of menorrhagia. *Hum Reprod Update*. 2002;8:68-78.
9. Marsh EE, Brocks ME, Ghant MS, Recht HS, Simon M. Prevalence and knowledge of heavy menstrual bleeding among African American women. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2014;125(1):56-59. doi:10.1016/j.ijgo.2013.09.027
10. Clarke-Pearson DL, Geller EJ. Complications of Hysterectomy. *Obstetrics & Gynecology*. 2013;121(3):654-673. doi:10.1097/AOG.0b013e3182841594
11. Wiser A, Holcroft, CA, Tolandi, T, Abenheim HA. Abdominal versus laparoscopic hysterectomies for benign diseases:evaluation of morbidity and mortality among 456,798 cases. *Gynecol Surg*. 2013;10(2):117-122.
12. Göksever Çelik H, Çelik E, Turan G, Seçkin KD, Gedikbaşı A. Risk factors for surgical site infection after hysterectomy. *The Journal of Infection in Developing Countries*. 2017;11(04):355-360. doi:10.3855/jidc.9053.
13. Tabibian N, Swehli E, Boyd A, Umbreen A, Tabibian JH. Abdominal adhesions: A practical review of an often overlooked entity. *Annals of Medicine & Surgery*. 2017;15:9-13. doi:10.1016/j.amsu.2017.01.021.
14. ACOG. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Gynecologic Practice, Committee Opinion No 701: Choosing the route of hysterectomy for benign disease. *Obstet Gynecol* 2017, 129, e155–e159. 2017;129:155-159.
15. Madueke-Laveaux OS, Elsharoud A, Al-Hendy A. What We Know about the Long-Term Risks of Hysterectomy for Benign Indication—A Systematic Review. *J Clin Med*. 2021;10(22):5335. doi:10.3390/jcm10225335.
16. Marret H, Fritel X, Ouldamer L, et al. Therapeutic management of uterine fibroid tumors: updated French guidelines. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2012;165(2):156-164. doi:10.1016/j.ejogrb.2012.07.030.
17. Aarts JW, Nieboer TE, Johnson N, et al. Surgical approach to hysterectomy for benign gynaecological disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015;2015(8). doi:10.1002/14651858.CD003677.pub5.
18. ACOG. Robot-Assisted Surgery for Noncancerous Gynecologic Conditions. *Obstetrics & Gynecology*. 2020;136(3):640-641. doi:10.1097/AOG.0000000000004049.
19. SR. K. Clinical opinion: guidelines for hysterectomy. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;191(2):635-640.
20. Gynecologists AC of O and N. Quality assurance in obstetrics and gynecology. The College. Published online 1989.
21. Magos A, Bournas N, Sinha R, Richardson RE OH. Vaginal hysterectomy for the large uterus. *Br J Obstet Gynaecol*. 1996;103(3246-51).
22. Benassi L, Rossi T, Kaihura CT, Ricci L, Bedocchi L, Galanti B VE. Abdominal or vaginal hysterectomy for enlarged uteri: a randomized clinical trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2002;187(6):1561-1565.
23. Zimmerman CW. Vaginal Hysterectomy. In: *TeLinde's Operative Gynecology*. Vol 11. Wolters Kluwer.; 2015.
24. FDA. FDA Authorizes First Robotically-Assisted Surgical Device for Performing Transvaginal Hysterectomy.; 2021.
25. Lowenstein L, Mor O, Matanes E, et al. Robotic Vaginal Natural Orifice Transluminal Endoscopic Hysterectomy for Benign Indications. *J Minim Invasive Gynecol*. 2021;28(5):1101-1106. doi:10.1016/j.jmig.2020.10.021.
26. Su H, Yen CF, Wu KY, Han CM, Lee CL. Hysterectomy via transvaginal natural orifice transluminal endoscopic surgery (NOTES): Feasibility of an innovative approach. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2012;51(2):217-221. doi:10.1016/j.tjog.2012.04.009.
27. Baekelandt J, De Mulder P, Le Roy I, et al. Hysterectomy by transvaginal natural orifice transluminal endoscopic surgery versus laparoscopy as a day care procedure: a randomised controlled trial. *BJOG*. 2019;126(1):105-113. doi:10.1111/1471-0528.15504.
28. Baekelandt J, De Mulder PA, Le Roy I, et al. Postoperative outcomes and quality of life following hysterectomy by natural orifice transluminal endoscopic surgery (NOTES) compared to laparoscopy in women with a non-prolapsed uterus and benign gynaecological

- disease: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2017;208:6-15. doi:10.1016/j.ejogrb.2016.10.044.
29. Housmans S, Noori N, Kapurbandara S, *et al*. Systematic Review and Meta-Analysis on Hysterectomy by Vaginal Natural Orifice Transluminal Endoscopic Surgery (vNOTES) Compared to Laparoscopic Hysterectomy for Benign Indications. *J Clin Med*. 2020;9(12):3959. doi:10.3390/jcm9123959.
  30. Lethaby A, Mukhopadhyay A NR. Total versus subtotal hysterectomy for benign gynaecological conditions. *Cochrane Database Syst Rev*. Published online 2012.
  31. Thakar R, Ayres S, Clarkon P, Stanton S MI. Outcomes after total versus subtotal hysterectomy. *N Engl J Med*. 2002;347:1318-1325.
  32. Learman LA, Summitt RL, Varner re *et al*. A randomised comparison of total or supracervical hysterectomy: surgical complications and clinical outcomes. *Obstet Gynecol*. 2003;103:453-462.
  33. AAGL position statement: robotic-assisted laparoscopic surgery in benign gynecology. *J Min Invasiv Gynecol*. 2013;20:2-9.
  34. Lonnerfors C. Robot-assisted myomectomy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018;46:113-119. doi:10.1016/j.bpobgyn.2017.09.005
  35. Parker WH. Uterine myomas: management. *Fertil Steril*. 2007;88(2):257-251.
  36. Zepiridis LI, Grimbizis GF, Tarlatzis BC. Infertility and uterine fibroids. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2015;34:1-8. doi:10.1016/j.bpobgyn.2015.12.001.
  37. ASRM. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine; Society of Reproductive Surgeons. Myomas and reproductive function. *Fertil Steril*. 2008;90(S):125-130.
  38. Parazzini F, Tozzi L, Bianchi S. Pregnancy outcome and uterine fibroids. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2015;34(2015):74-84. doi:10.1016/j.bpobgyn.2015.11.017
  39. Cook H, Ezzati M, Segars JH MKD. The impact of uterine leiomyomas on reproductive outcomes. *Minerva Gynecol*. 2010;62:225-236.
  40. Walid MS HRL. The role of laparoscopic myomectomy in the management of uterine fibroids. *Curr Opin Obstet and Gynecol*. 2011;23:273-277.
  41. WH. P. Laparoscopic myomectomy and abdominal myomectomy. *Clin Obstet Gynecol*. 2006;49(6):789-797.
  42. Rossetti A, Sizzi O *et al*. Longterm results of laparoscopic myomectomy: recurrence rate in comparison with abdominal myomectomy. *Human Reprod*. 2001;16:770-774.
  43. Donnez J, Dolmans MM. Uterine fibroid management: from the present to the future. *Hum Reprod Update*. Published online 2016:1-22. doi:10.1093/humupd/dmw023.
  44. AAGL Practice Report: Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Submucous Leiomyomas. *J Minim Invasive Gynecol*. 2012;19(2):152-171.
  45. Munro MG, Critchley HOD, Fraser IS. The two FIGO systems for normal and abnormal uterine bleeding symptoms and classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years: 2018 revisions. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2018;143(3):393-408. doi:10.1002/ijgo.12666.
  46. Lasmar RB, Barrozo PRM, Dias R, de Oliveira MAP. Submucous myomas: A new presurgical classification to evaluate the viability of hysteroscopic surgical treatment—Preliminary report. *J Minim Invasive Gynecol*. 2005;12(4):308-311. doi:10.1016/j.jmig.2005.05.014.
  47. Murakami T, Hayasaka S, Terada Y, *et al*. Predicting Outcome of One-Step Total Hysteroscopic Resection of Sessile Submucous Myoma. *J Minim Invasive Gynecol*. 2008;15(1):74-77. doi:10.1016/j.jmig.2007.08.597.
  48. Mazzoni I, Favilli A, Grasso M, *et al*. Predicting success of single step hysteroscopic myomectomy: A single centre large cohort study of single myomas. *International Journal of Surgery*. 2015;22:10-14. doi:10.1016/j.ijsu.2015.07.714.
  49. Keskin M, Çakmak D, Yarıcı Gürsoy A, Alhan A, Pabuçcu R, Çağlar GS. Single-step hysteroscopic myomectomy for submucous leiomyoma. *Journal of Turkish Society of Obstetric and Gynecology*. 2020;17(2):139-142. doi:10.4274/tjod.galenos.2020.64280.
  50. Lasmar RB, Xinmei Z, Indman PD, Celeste RK, Di Spiezio Sardo A. Feasibility of a new system of classification of submucous myomas: a multicenter study. *Fertil Steril*. 2011;95(6):2073-2077. doi:10.1016/j.fertnstert.2011.01.147.
  51. Lasmar RB, Lasmar BP, Celeste RK, da Rosa DB, Depes D de B, Lopes RGC. A New System to Classify Submucous Myomas: A Brazilian Multicenter Study. *J Minim Invasive Gynecol*. 2012;19(5):575-580. doi:10.1016/j.jmig.2012.03.026.
  52. Al-Fozan H, Firwana B, Al Kadri H, Hassan S TT. Preoperative ripening of the cervix before operative hysteroscopy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015;4.
  53. Vitale SG, Sapia F, Rapisarda AMC, *et al*. Hysteroscopic Morcellation of Submucous Myomas: A Systematic Review. *Biomed Res Int*. 2017;2017:1-6. doi:10.1155/2017/6848250.
  54. Etrusco A, Laganà A, Chiantera V, *et al*. Feasibility and Surgical Outcomes of Hysteroscopic Myomectomy of FIGO Type 3 Myoma: A Systematic Review. *J Clin Med*. 2023;12(15):4953. doi:10.3390/jcm12154953.
  55. Loddio A, Djokovic D, Drizi A, De Vree BP, Sedrati A, van Herendael BJ. Hysteroscopic myomectomy: The guidelines of the International Society for Gynecologic Endoscopy (ISGE). *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2022;268:121-128. doi:10.1016/j.ejogrb.2021.11.434.
  56. TR. J. Hysteroscopic myomectomy: a review. *Female Patient*. 2006;31:37-44.
  57. Polena V, Mergui JL, Perrot N, Poncelet C *et al*. Long-term results of hysteroscopic myomectomy in 235 patients. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2007;130:232-237.
  58. Manyonda I, Belli AM, Lumsden MA, *et al*. Uterine-Artery Embolization or Myomectomy for Uterine Fibroids. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(5):440-451. doi:10.1056/NEJMoa1914735.
  59. Chen J, Li Y, Wang Z, *et al*. Evaluation of high intensity focused ultrasound ablation for uterine fibroids: an <sc>IDEAL</sc> prospective exploration study. *BJOG*. 2018;125(3):354-364. doi:10.1111/1471-0528.14689.
  60. Chen J, Chen W, Zhang L, *et al*. Safety of ultrasound-guided ultrasound ablation for uterine fibroids and adenomyosis: A review of 9988 cases. *Ultrason Sonochem*. 2015;27:671-676. doi:10.1016/j.ulstsonch.2015.05.031.
  61. Stewart EA, Gedroyc WMW, Tempany CMC, *et al*. Focused ultrasound treatment of uterine fibroid tumors: Safety and feasibility of a noninvasive thermoablative technique. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;189(1):48-54. doi:10.1067/mob.2003.345
  62. Stewart EA, Rabinovici J, Tempany CMC, *et al*. Clinical outcomes of focused ultrasound surgery for the treatment of uterine fibroids. *Fertil Steril*. 2006;85(1):22-29. doi:10.1016/j.fertnstert.2005.04.072.

63. Fennesy FM, Tempamy CM, McDannold NJ, *et al.* Uterine Leiomyomas: MR Imaging–guided Focused Ultrasound Surgery—Results of Different Treatment Protocols 1. *Radiology.* 2007;243(3):885-893. doi:10.1148/radiol.2433060267.
64. Gorny KR, Borah BJ, Brown DL, Woodrum DA, Stewart EA, Hesley GK. Incidence of Additional Treatments in Women Treated with MR-Guided Focused US for Symptomatic Uterine Fibroids: Review of 138 Patients with an Average Follow-up of 2.8 Years. *Journal of Vascular and Interventional Radiology.* 2014;25(10):1506-1512. doi:10.1016/j.jvir.2014.05.012.
65. Gorny KR, Bijan BJ, Weaver AL, *et al.* Clinical predictors of successful magnetic resonance-guided focused ultrasound (MRgFUS) for uterine leiomyoma. *J Ther Ultrasound.* 2013;1(1):15. doi:10.1186/2050-5736-1-15.
66. Hesley GK, Gorny KR, Henrichsen TL, Woodrum DA, Brown DL. A Clinical Review of Focused Ultrasound Ablation With Magnetic Resonance Guidance. *Ultrasound Q.* 2008;24(2):131-139. doi:10.1097/RUQ.0b013e31817c5e0c.
67. Yoon SW, Lee C, Cha SH, *et al.* Patient selection guidelines in MR-guided focused ultrasound surgery of uterine fibroids: a pictorial guide to relevant findings in screening pelvic MRI. *Eur Radiol.* 2008;18(12):2997-3006. doi:10.1007/s00330-008-1086-7.
68. Funaki K, Fukunishi H, Sawada K. Clinical outcomes of magnetic resonance guided focused ultrasound surgery for uterine myomas: 24 month follow up. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology.* 2009;34(5):584-589. doi:10.1002/uog.7455.
69. Gorny KR WDBD *et al.*, I. Magnetic resonance-guided focused ultrasound of uterine leiomyomas: review of a 12-month outcome of 130 clinical patients. 2011; 22:857. 2011;22:857.
70. Stewart EA, Gostout B, Rabinovici J, Kim HS, Regan L, Tempamy CMC. Sustained Relief of Leiomyoma Symptoms by Using Focused Ultrasound Surgery. *Obstetrics & Gynecology.* 2007;110(2):279-287. doi:10.1097/01.AOG.0000275283.39475.f6.
71. Kim HS, Baik JH, Pham LD, Jacobs MA. MR-guided High-intensity Focused Ultrasound Treatment for Symptomatic Uterine Leiomyomata. *Acad Radiol.* 2011;18(8):970-976. doi:10.1016/j.acra.2011.03.008.
72. O'Sullivan AK, Thompson D, Chu P, Lee DW, Stewart EA, Weinstein MC. Cost-effectiveness of magnetic resonance guided focused ultrasound for the treatment of uterine fibroids. *Int J Technol Assess Health Care.* 2009;25(01):14-25. doi:10.1017/S0266462309090035
73. Zowall H, Cairns J, Brewer C, Lamping D, Gedroyc W, Regan L. Cost effectiveness of magnetic resonance guided focused ultrasound surgery for treatment of uterine fibroids. *BJOG.* 2008;115(5):653-662. doi:10.1111/j.1471-0528.2007.01657.x.
74. Nice. NICE Guidance. Magnetic Resonance Image-Guided Transcutaneous Focused Ultrasound for Uterine Fibroids. .; 2011.
75. NICE. NICE Guidance. Ultrasound-guided high-intensity transcutaneous focused ultrasound for symptomatic uterine fibroids. . Published online 2019.
76. Barnard EP, AbdElmagied AM, Vaughan LE, *et al.* Perioperative outcomes comparing fibroid embolization and focused ultrasound: a randomized controlled trial and comprehensive cohort analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;216(5):500.e1-500.e11. doi:10.1016/j.ajog.2016.12.177.
77. AbdElmagied AM, Vaughan LE, Weaver AL, *et al.* Fibroid interventions: reducing symptoms today and tomorrow: extending generalizability by using a comprehensive cohort design with a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;215(3):338.e1-338.e18. doi:10.1016/j.ajog.2016.04.001.
78. Laughlin-Tommaso S, Barnard EP, AbdElmagied AM, *et al.* FIRSTT study: randomized controlled trial of uterine artery embolization vs focused ultrasound surgery. *Am J Obstet Gynecol.* 2019;220(2):174.e1-174.e13. doi:10.1016/j.ajog.2018.10.032.
79. Hanstede MM TCSE. Hanstede MM, Tempamy CM, Stewart EA. Focused ultrasound surgery of intramural leiomyomas may facilitate fertility: a case report. . *Fertil Steril.* 2007;88:497.
80. Gavrilova-Jordan LP, Rose CH, Traynor KD, Brost BC, Gostout BS. Successful term pregnancy following MR-guided focused ultrasound treatment of uterine leiomyoma. *Journal of Perinatology.* 2007;27(1):59-61. doi:10.1038/sj.jp.7211624.
81. Rabinovici J, David M, Fukunishi H, Morita Y, Gostout BS, Stewart EA. Pregnancy outcome after magnetic resonance–guided focused ultrasound surgery (MRgFUS) for conservative treatment of uterine fibroids. *Fertil Steril.* 2010;93(1):199-209. doi:10.1016/j.fertnstert.2008.10.001.
82. Qin J, Chen J, Zhao W, Hu L, Chen W, Wang Z. Outcome of unintended pregnancy after ultrasound guided high intensity focused ultrasound ablation of uterine fibroids. *International Journal of Gynecology & Obstetrics.* 2012;117(3):273-277. doi:10.1016/j.ijgo.2012.01.011.
83. Zou M, Chen L, Wu C, Hu C, Xiong Y. Pregnancy outcomes in patients with uterine fibroids treated with ultrasound guided high intensity focused ultrasound. *BJOG.* 2017;124(S3):30-35. doi:10.1111/1471-0528.14742.
84. Toub DB. A New Paradigm for Uterine Fibroid Treatment: Transcervical, Intrauterine Sonography-Guided Radiofrequency Ablation of Uterine Fibroids with the Sonata System. *Curr Obstet Gynecol Rep.* 2017;6(1):67-73. doi:10.1007/s13669-017-0194-2.
85. Krämer B, Hahn M, Taran F, Kraemer D, Isaacson KB, Brucker SY. Interim analysis of a randomized controlled trial comparing laparoscopic radiofrequency volumetric thermal ablation of uterine fibroids with laparoscopic myomectomy. *International Journal of Gynecology & Obstetrics.* 2016;133(2):206-211. doi:10.1016/j.ijgo.2015.10.008.
86. Jiang X, Thapa A, Lu J, Bhujohory VS, Liu Y, Qiao S. Ultrasound-guided transvaginal radiofrequency myolysis for symptomatic uterine myomas. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology.* 2014;177:38-43. doi:10.1016/j.ejogrb.2014.03.017.
87. Stewart KA, Greenberg JA, Kho KA, Cohen Rassier SL. Radiofrequency Ablation of Leiomyomas. *Obstetrics & Gynecology.* 2023;141(6):1063-1071. doi:10.1097/AOG.0000000000005196.
88. Bradley LD, Pasic RP, Miller LE. Clinical Performance of Radiofrequency Ablation for Treatment of Uterine Fibroids: Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Studies. *Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques.* 2019;29(12):1507-1517. doi:10.1089/lap.2019.0550.
89. Young RJ, Puma L, Latham M, Kho KA. Radiofrequency Ablation for Treatment of Leiomyomas. *Obstetrics & Gynecology.* 2023;142(1):147-150. doi:10.1097/AOG.0000000000005213.
90. Jonsdottir G, Beermann S, Lundgren Cronsoe A, Hasselrot K, Kopp Kallner H. Ultrasound guided microwave ablation compared to uterine artery embolization treatment for uterine fibroids – a randomized controlled trial. *International Journal of Hyperthermia.* 2022;39(1):341-347. doi:10.1080/02656736.2022.2034991.
91. Tan-Kim J, Hartzell KA, Reinsch CS, *et al.* Uterine sarcomas and parasitic myomas after laparoscopic hysterectomy with power morcellation. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;212(5):594.e1-594.e10. doi:10.1016/j.ajog.2014.12.002.
92. Tulandi T, Leung A, Jan N. Nonmalignant Sequelae of Unconfined Morcellation at Laparoscopic Hysterectomy or Myomectomy. *J Minim*

Invasive Gynecol. 2016;23(3):331-337. doi:10.1016/j.jmig.2016.01.017.

93. Laughlin-Tommaso SK, Stewart EA. Moving Toward Individualized Medicine for Uterine Leiomyomas. *Obstetrics & Gynecology*. 2018;132(4):961-971. doi:10.1097/AOG.0000000000002785.

94. Tong A, Kang SK, Huang C, Huang K, Slevin A, Hindman N. MRI screening for uterine leiomyosarcoma. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2019;49(7). doi:10.1002/jmri.26630.

95. FDA. UPDATE: Perform Only Contained Morcellation When Laparoscopic Power Morcellation Is Appropriate: FDA Safety Communication. Published online 2020.

96. Uterine Morcellation for Presumed Leiomyomas: ACOG Committee Opinion, Number 822: Correction. *Obstetrics & Gynecology*. 2021;138(2):313-313. doi:10.1097/AOG.0000000000004507.

# C A P Í T U L O 4

## CASOS ESPECIAIS

**Coordenador:** Luís Ferreira Vicente

**Relatora:** José Reis

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

**Revisores:** António Pipa, Carla Leitão, Irina Ramilo, José Reis, Luís Ferreira Vicente, Maria João Carvalho, Nuno Nogueira Martins.

### INFERTILIDADE

É difícil estabelecer o verdadeiro impacto dos miomas na reprodução, numa população de mulheres cada vez mais idosa, dada a relação inversa da idade com a fertilidade e a relação direta da mesma com a miomatose uterina. Assim, torna-se evidente a importância que esta patologia está a adquirir numa consulta de Infertilidade e Medicina da Reprodução, nas sociedades ocidentais modernas, em que se torna cada vez mais frequente o adiamento da idade de concepção<sup>1</sup>.

Os motivos pelos quais os miomas podem comprometer a fertilidade são os seguintes:<sup>1-3</sup>

- Alteração da contratilidade uterina, com interferência na progressão dos gâmetas e embriões, como é o caso dos miomas com atingimento da zona juncional, ou camada subendometrial do miométrio.
- Alteração do endométrio, com distorção da cavidade, comprometimento da vascularização e libertação de substâncias inflamatórias. Todos estes fatores interferem no transporte dos espermatozoides e na implantação do embrião.
- Distorção anatómica, com obstrução tubária ou deformação da cavidade uterina.

As técnicas de PMA ultrapassam o transporte de gâmetas, sendo primordiais os aspetos que comprometem a implantação. Assim, a interferência dos miomas na ocorrência de gravidez e o impacto do seu tratamento, deve ser avaliado consoante a gravidez possa ocorrer espontaneamente ou apenas com recurso a técnicas de PMA<sup>4</sup>.

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

## **CONDUTA EM SITUAÇÕES DE INFERTILIDADE SEM NECESSIDADE DE TRATAMENTOS DE PMA**

### **Miomas subserosos**

Não existem estudos que avaliem a gravidez espontânea na presença isolada de miomas subserosos, nem do impacto da cirurgia da sua remoção. Não há evidência de que influenciem a gravidez espontânea, exceto em situações de dimensões muito aumentadas, acima dos 5 cm ou com distorção anatômica significativa<sup>4-7</sup>.

### **Miomas submucosos**

As metanálises e revisões sistemáticas demonstram um efeito negativo evidente destes miomas na ocorrência de gravidez. A realização de miomectomia histeroscópica nos miomas tipo 0, 1 e 2 aumenta claramente a ocorrência de gravidez<sup>4-10 11</sup>.

### **Miomas intramurais**

As metanálises apontam também para um impacto negativo destes miomas na ocorrência de gravidez espontânea, embora não seja clara a influência das dimensões e número dos miomas<sup>5,7,10</sup>. O impacto destes miomas e a sua correção decorrem de estudos em gravidezes associadas a PMA, com a determinação das taxas de implantação, gravidez clínica e taxa de recém-nascido.

## **CONDUTA EM SITUAÇÕES DE INFERTILIDADE COM NECESSIDADE DE TRATAMENTOS DE PMA**

O aumento do recurso a tratamentos de procriação assistida, reavivou o interesse em demonstrar o impacto dos miomas nas taxas de implantação embrionária e gravidez, dado nada consensual entre a comunidade científica<sup>1</sup>. Na verdade, escasseiam na literatura estudos prospetivos, randomizados e controlados que permitam responder a questões primordiais relativas a este assunto, principalmente para validar se a atitude terapêutica como a miomectomia, tem benefícios.

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

**Miomas Subserosos** - uma vez que não comprometem a cavidade endometrial, não afetam as taxas de implantação e gravidez nos tratamentos de fertilização *in vitro* (FIV)<sup>8,12,13</sup>. Assim sendo, o tratamento cirúrgico dos miomas subserosos assintomáticos, prévio a tratamentos de PMA (miomectomia laparoscópica ou por laparotomia), não está recomendado.

No entanto, há situações excepcionais em que a cirurgia dos miomas subserosos está indicada, como é o caso de situações sintomáticas ou em que tornam os ovários inacessíveis à punção ovárica<sup>11,14</sup>.

**Miomas Submucosos** - diminuem de forma significativa as taxas de implantação e de gravidez clínica, como comprovado em diversas metanálises<sup>9,15,16</sup>.

Torna-se, portanto, indicada a miomectomia histeroscópica prévia a qualquer tratamento de PMA.

A ressecção histeroscópica destes miomas é a técnica de eleição para o seu tratamento, estando descritas taxas de gravidez pós-cirúrgicas variando entre 16,7% e 76,9%<sup>10,15,17</sup>.

**Miomas Intramurais** - a controvérsia acentua-se quando se pretende demonstrar o impacto destes miomas nos resultados das técnicas de PMA.

Nos miomas FIGO tipo 3, que contactam com a camada do endométrio, um mioma acima de 2 cm pode ter um impacto no sucesso reprodutivo em PMA<sup>18</sup>.

O impacto dos miomas FIGO tipo 4 e 5, que não causam distorção da cavidade endometrial tem sido motivo de várias publicações desde o estudo de Pritts em 2009, envolvido em vários problemas metodológicos<sup>19</sup>.

Outras metanálises posteriores, como a de *Sunkara*<sup>20</sup>, *Wang*<sup>21</sup>, e *Rikhraj*<sup>22</sup> demonstraram uma redução da taxa de gravidez e de recém-nascido inferiores em tratamentos de PMA em mulheres com miomas intramurais (até 44% inferior). Esta inferioridade manteve-se, mesmo em análise de subgrupos com exclusão de outros tipos de miomas, em mulheres com apenas 1 ciclo FIV, ou incluindo apenas estudos prospetivos.

No entanto, os autores concluem que, apesar de se verificar um impacto negativo na taxa de gravidez destes miomas sem distorção da cavidade, não se pode inferir o benefício da sua remoção cirúrgica<sup>22</sup>.

Também aqui se questionam os efeitos da miomectomia via abdominal (laparoscópica/laparotomia) na melhoria dos resultados reprodutivos, tornando polémica a sua indicação sistemática antes do recurso a técnicas de PMA.

Numa análise comparativa das recomendações das várias sociedades como a ACOG, ASRM, RANZCOG, CNOGOF e SOGC, apenas a Sociedade francesa aceita a associação negativa dos miomas intramurais com as taxas de gravidez<sup>14</sup>.

**Assim, esta pode ser ponderada apenas nas seguintes situações<sup>1,11</sup>:**

- Mioma de maior diâmetro superior a 3 cm.
- Presença de infertilidade idiopática.
- Falhas sucessivas de implantação.
- Mioma condicionando inacessibilidade ao ovário na punção ovárica.

Quando a terapêutica cirúrgica está indicada num contexto de Medicina da Reprodução, apesar da prevenção de aderências não estar ainda comprovada, é razoável o uso de energia bipolar na via histeroscópica, o recurso a histeroscopia de *second look* para lise de eventuais sinéquias e o uso de barreiras antiaderências nos procedimentos laparoscópicos/laparotômicos<sup>4,13,23</sup>.

### **Terapêuticas médicas**

Enquanto são instituídas, as terapêuticas médicas não permitem a ocorrência de gravidez, por inibirem a ovulação e estarem associadas a hipoestrogenismo (como o caso dos análogos da GnRH), ou por atuarem a nível dos recetores da progesterona (como o caso do AUP)<sup>24</sup>.

### **Novas terapêuticas no contexto da Medicina Reprodutiva:**

Existem terapêuticas não excisionais dos miomas uterinos (vide capítulo 3). Duas metanálises avaliaram a sua eficácia na redução do volume dos miomas<sup>25</sup> e dos resultados obstétricos associados<sup>26</sup>. Apesar de demonstrarem a sua eficácia, não existe ainda segurança da sua utilização em contexto preconcepcional, com exceção de situações em que a miomectomia esteja contraindicada<sup>27</sup>.

## RECOMENDAÇÕES

Recomendação	Grade
A gravidez espontânea pode ser influenciada em miomas de dimensões muito aumentadas, acima dos 5 cm ou com distorção anatômica significativa	1C
A realização de miomectomia histeroscópica nos miomas tipo 0, 1 e 2 aumenta a ocorrência de gravidez.	1A
Os miomas intramurais podem ter impacto negativo na ocorrência de gravidez espontânea e em contexto de PMA, embora não seja clara a influência das dimensões e número dos miomas.	1C
Nos miomas submucosos, está indicada a miomectomia histeroscópica previamente a qualquer tratamento de PMA.	1A
A miomectomia de miomas intramurais pode ser ponderada se:  - Diâmetro superior a 3 cm - Infertilidade idiopática - Falhas sucessivas de implantação - Mioma condicionando inacessibilidade ao ovário na punção ovárica	2A 2B 2B 2B
Nas miomectomias em contexto de medicina da reprodução, é recomendada a energia bipolar na via histeroscópica, o recurso a histeroscopia de <i>second look</i> para lise de eventuais sinéquias e o uso de barreiras antiaderências nos procedimentos laparoscópicos/ laparotômicos.	2B

# GRAVIDEZ

A prevalência de miomas uterinos durante a gravidez, que varia consoante a etnia e a idade da grávida<sup>1</sup>, estima-se entre 1,5% e 12,6%<sup>2</sup>. O aumento da paridade relaciona-se com uma menor incidência de miomas, mas o aumento progressivo da idade média das grávidas tenderá a tornar a sua presença mais frequente.

## Impacto dos miomas uterinos no risco de aborto

Em alguns estudos retrospectivos os miomas uterinos foram associados a um maior risco de aborto espontâneo.<sup>3,4</sup> Num estudo de 2001 que incluiu 143 mulheres com miomas e 715 em grupo controlo verificou-se que, embora o tamanho destes não se tenha correlacionado com a taxa de abortos espontâneos, a existência de miomas múltiplos aumentou significativamente a probabilidade de perda gestacional comparativamente com um mioma único (23,6% vs 8,0%). Entre as 88 doentes que tinham apenas um mioma, o risco de aborto não aumentou comparativamente com mulheres sem esta patologia<sup>3</sup>.

Em três revisões sistemáticas, de 2009, 2010 e 2012 os autores concluíram por um aumento da probabilidade de aborto espontâneo em mulheres com miomas<sup>5-7</sup>.

No entanto, uma das críticas apontadas foi a não representatividade da população obstétrica na medida em que os estudos considerados incluíram maioritariamente mulheres com história de infertilidade.

Posteriormente, uma revisão sistemática de *Sundermann et al.*<sup>8</sup>, com o intuito de minimizar o viés de seleção, cingiu-se a estudos que não incluíam doentes com história de infertilidade ou abortos de repetição. Comparou-se a evolução de 1394 mulheres grávidas diagnosticadas com miomas com 20435 sem miomas. Os resultados desta análise não revelaram um aumento significativo do risco de aborto espontâneo das mulheres com miomas (11,5% vs 8%), com um risco relativo de 1,16<sup>8</sup>.

Também um estudo prospetivo realizado em 2017, que envolveu 5512 mulheres, multicêntrico, concluiu que os miomas, independentemente do seu tamanho ou volume, não se associaram a um aumento da taxa de abortos<sup>9</sup>.

## Impacto da miomectomia na evolução da gravidez

No que se refere à influência da miomectomia sobre o risco de aborto, uma revisão sistemática de 2008 não demonstrou diferença estatisticamente significativa entre mulheres que realizaram excisão dos miomas prévia à gravidez, comparativamente com as que optaram por conduta expectante<sup>10</sup>.

Uma revisão da Cochrane de 2020<sup>11</sup> concluiu igualmente não existir evidência de que a miomectomia prévia à gravidez altere a taxa de aborto espontâneo. Os miomas não são, contudo, uma entidade única quando se trata de avaliar o impacto da miomectomia nos resultados da gravidez; existem diferenças em termos de tamanho e localização, com comportamentos diferentes consoante sejam intramurais, subserosos ou submucosos.

Apenas um estudo<sup>12</sup> analisou o impacto na gravidez de forma individualizada para cada tipo de mioma. Após um ano, entre 30 mulheres com miomas submucosos submetidas a miomectomia histeroscópica, houve cinco abortos espontâneos e oito gravidezes em curso, resultando numa taxa de aborto espontâneo de 38,5%. Em contraste, entre 22 mulheres em que a opção foi conduta expectante, houve três abortos espontâneos e três gravidezes evolutivas, com uma taxa de aborto de 50%<sup>12</sup>.

No entanto, devido ao pequeno tamanho da amostra, não é possível deste estudo tirar conclusões claras. Além disso a investigação limitou-se a miomas únicos com um diâmetro máximo de 4 cm. Há falta de estudos sobre miomas maiores ou múltiplos. Também não há evidência de que um determinado método cirúrgico (laparoscopia ou laparotomia) em detrimento de outro traga benefícios em termos de melhoria dos resultados gestacionais<sup>11,13</sup>. O facto de a prática cirúrgica variar significativamente, incluindo a experiência do cirurgião ou a técnica cirúrgica utilizada, podendo estas variáveis afetar o resultado da cirurgia e o impacto na gravidez, torna a comparação das duas técnicas difícil até que existam estudos mais abrangentes.

Atualmente, o tratamento dos miomas em mulheres que desejam preservar a fertilidade continua a ser um desafio. A miomectomia é considerada a técnica padrão. A embolização das artérias uterinas habitualmente não é recomendada nestas doentes pois o seu efeito sobre a fertilidade não é claro. As técnicas não excisionais incluem o ultrassom focal de alta intensidade, guiado por ecografia ou ressonância magnética e a ablação por radiofrequência.

Uma revisão sistemática de 2020<sup>14</sup> avaliou os diferentes métodos de tratamento dos miomas em mulheres que pretendiam preservar a fertilidade. A miomectomia e as técnicas não excisionais apresentaram taxas mais elevadas de gravidez bem-sucedida (75 e 70% respetivamente). A embolização das artérias uterinas teve a maior taxa de aborto espontâneo (27,4%). Os resultados da gravidez após a ablação de miomas foram semelhantes aos da miomectomia, com taxas de aborto de 11,9% *versus* 19,0%<sup>14</sup>.

Esta revisão é, contudo, limitada pela baixa qualidade da evidência disponível, o que acarreta um risco significativo de viés. No entanto, podemos afirmar que o tratamento padrão para mulheres que pretendem manter a fertilidade continua a ser a miomectomia. A ablação de miomas é um tratamento que embora promissor, necessita de mais estudos controlados para avaliar os seus potenciais benefícios nas mulheres que pretendem

engravidar.

A investigação centrada nas taxas de conceção e de nados-vivos apresenta frequentemente resultados variados e difíceis de interpretar no que respeita à perda gestacional precoce, devido à pequena dimensão das amostras estudadas e à sua aplicabilidade limitada à população geral.

Se os miomas tiverem um impacto negativo no início da gravidez, este será raro e com impacto global mínimo. Consequentemente, aconselhar as mulheres de que os miomas aumentam o risco de aborto espontâneo não se justifica, à luz dos conhecimentos atuais.

### **Miomas e complicações obstétricas**

A existência de miomas tem sido relacionada, nem sempre de modo consistente, com uma maior frequência de dores abdominopélvicas, placenta prévia, restrição de crescimento fetal, parto pré-termo, descolamento de placenta, rotura prematura de membranas, apresentações anómalas, distócia, cesarianas e hemorragia pós-parto<sup>15-17</sup>. Estas circunstâncias não parecem ser alteradas pela miomectomia. Os estudos existentes demonstram pouca qualidade de evidência para definir a evolução dos miomas, em termos de volume, durante a gravidez<sup>18-20</sup>.

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

O risco de rotura uterina após uma miomectomia (laparotómica ou laparoscópica) está mal caracterizado,<sup>21,22</sup> no entanto, uma meta-análise sugeriu um risco estimado de 0,75%<sup>23,24</sup>. Este dado, contudo, pode estar enviesado pelo facto das grávidas com 2 ou mais cirurgias uterinas anteriores serem propostas para cesariana antes do início de trabalho de parto. A indicação para cesariana eletiva nos casos de miomectomia com entrada na cavidade uterina foi sugerida por alguns autores, ainda que não exista evidência científica robusta que suporte esta recomendação<sup>25</sup>.

Nos casos de miomectomia com dissecação uterina extensa pode ser considerada esta recomendação.

## RECOMENDAÇÕES

Recomendação	Grade
Não há evidência de que a miomectomia prévia à gravidez, de miomas intramurais ou subserosos (laparotômica ou laparoscópica) diminua a taxa de aborto espontâneo.	2C
Existe evidência de baixa qualidade que aponta para uma menor taxa de aborto espontâneo em mulheres sujeitas a miomectomia histeroscópica de miomas submucosos.	2C
Os dados conhecidos não favorecem um método cirúrgico (laparoscopia, laparotomia) em detrimento de outro em termos de melhoria dos resultados gestacionais.	2B
A existência de miomas uterinos não é indicação para miomectomia prévia à gravidez, podendo ser considerada em mulheres que tenham tido uma gravidez anterior com complicações, relacionadas com esses miomas.	2C
Mulheres com miomas detetados durante a gravidez devem ter uma vigilância materno-fetal individualizada.	5

## CONTRACEÇÃO

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

Os estroprogestativos e os progestativos isolados (orais, injetável, implante) podem ser utilizados nas mulheres com miomas, melhorando a HUA e a dismenorreia, não promovendo a diminuição do seu volume. Não podem ser considerados como terapêutica. Estão assim indicados nas mulheres que necessitam de contraceção e são elegíveis para a sua utilização<sup>2,11,12</sup>.

O DIU-LNG reduz a HUA e melhora os níveis de hemoglobina, hematócrito e ferritina nas mulheres com miomas uterinos<sup>12-15</sup>. Parece ser mais efetivo que as terapêuticas orais e com melhores resultados na melhoria da qualidade de vida<sup>3-8</sup>. Não são elegíveis para contraceção intrauterina as mulheres portadoras de miomas submucosos tipo 0 e tipo 1, mas o DIU-LNG pode ser usado nos miomas submucosos de tipo 2. São elegíveis para contraceção intrauterina as mulheres com miomas tipo 3 a 7<sup>16</sup>.

<b>Uso de contraceptivos na presença de miomas (Critérios OMS*)</b>	<b>Benefícios não contraceptivos:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• controle de hemorragia</li> <li>• controle de dismenorreia</li> </ul>	<b>Comentários</b>
<p style="text-align: center;"><b>CHC</b></p> <p>oral, vaginal, transdérmico</p> <p style="text-align: center;"><b>Categoria 1<sup>1-3</sup></b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Os CHC são eficazes no tratamento das HUA associadas aos miomas uterinos<sup>8</sup>.</li> <li>• Melhoria da dismenorreia<sup>8</sup>.</li> <li>• Favorável o uso em regime contínuo<sup>8</sup>.</li> <li>• Melhoria dos níveis de hemoglobina, hematócrito e ferritina<sup>1</sup>.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• A literatura não apresenta evidências de que os CHC promovam o crescimento dos miomas uterinos. Este facto é válido para os CHC em geral e independente da dose de EE, tipo de progestativo e via de administração<sup>4</sup>.</li> <li>• Estudos revelaram uma diminuição do risco de miomas com o aumento temporal de uso do CHC oral<sup>6,7</sup>.</li> </ul>
<p style="text-align: center;"><b>COP</b></p> <p style="text-align: center;"><b>Categoria 1<sup>1-3</sup></b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reduzem as HUA em 25 a 50% e a dismenorreia<sup>4</sup>.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• A literatura não apresenta evidências sugerindo que os COP promovam o crescimento dos miomas uterinos<sup>4</sup>.</li> <li>• Podem ser usados para o tratamento das HUA por um período curto ou intermédio<sup>4</sup>.</li> </ul>

Uso de contraceptivos na presença de miomas (Critérios OMS\*)

Benefícios não contraceptivos:

- controle de hemorragia
- controle de dismenorreia

Comentários

## LARC's

<p><b>DIU-LNG</b></p> <p>Sem distorção da cavidade:</p> <p><b>Categoria 1<sup>1-3</sup></b></p> <p>Com distorção da cavidade:</p> <p><b>Categoria 3<sup>1-3</sup></b></p>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Aprovado para o tratamento da HUA, também associada a miomas<sup>11</sup>. Melhor resposta com DIU-LNG 52 mg.</li><li>• Diminuição em 97% da HUA, superior aos CHC e inibidores das prostaglandinas<sup>12</sup>.</li><li>• Mulheres com DIU-LNG melhoram os níveis de hemoglobina, hematócrito e ferritina<sup>1,13</sup>.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Permite uma ação local progestativa com menores efeitos sistêmicos<sup>9</sup>.</li><li>• A taxa de expulsão parece ser maior em mulheres com miomas (11%) em relação às que não têm esta patologia (0-3%), mas a diferença não é estatisticamente significativa<sup>1,3,16</sup>.</li><li>• Redução da taxa de crescimento dos miomas submucosos<sup>14,16</sup>.</li></ul>
<p><b>DIU cobre</b></p> <p>Sem distorção da cavidade:</p> <p><b>Categoria 1<sup>1-3</sup></b></p> <p>Com distorção da cavidade:</p> <p><b>Categoria 3<sup>1-3</sup></b></p>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Sem benefícios não contraceptivos.</li><li>• Na presença de HUA e dismenorreia (sem distorção da cavidade) passa a Categoria 2<sup>1,3</sup>.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Na literatura não foram identificados estudos sobre a segurança e efetividade do DIU de cobre nas mulheres com miomas<sup>16</sup>.</li><li>• As mulheres com miomas, assintomáticas e portadoras de dispositivos de cobre podem manter o método.</li></ul>
<p><b>Implante</b></p> <p><b>Categoria 1<sup>1-3</sup></b></p>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Reduzem a HUA e a dismenorreia<sup>4,15</sup>.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• São escassas as referências à contraceção com implante nas mulheres com miomas.</li></ul>

<p>Uso de contraceptivos na presença de miomas (Critérios OMS*)</p>	<p>Benefícios não contraceptivos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• controle de hemorragia</li> <li>• controle de dismenorreia</li> </ul>	<p>Comentários</p>
<p><b>Injetável</b></p> <p>Medroxiprogesterona</p> <p><b>Categoria 1<sup>1-3</sup></b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• É eficaz no tratamento das HUA associadas aos miomas uterinos. Aos 6 meses de uso, verifica-se diminuição de 70% das HUA. Frequente amenorreia ao fim de 1 ano<sup>9</sup>.</li> <li>• Melhoria da dismenorreia<sup>9</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• A literatura não apresenta evidências sugerindo que os contraceptivos com progestativo injetável promovam o crescimento dos miomas uterinos<sup>4</sup>.</li> <li>• Associado a diminuição da densidade óssea, embora não demonstrado aumento risco de fratura, não deve ser utilizado por períodos prolongados na perimenopausa<sup>10</sup>.</li> </ul>
<p><b>Contraceção definitiva:</b></p> <p>1. Laqueação tubar/ salpingectomia</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sem benefícios não contraceptivos.</li> <li>• Na presença de HUA e dismenorreia a LT/ salpingectomia passa a Categoria 3<sup>1-3</sup>.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Risco cirúrgico aumentado dependendo da localização e tamanho dos miomas e da presença de processos aderências<sup>17</sup>.</li> </ul>
<p>Contraceção de emergência</p> <p><b>Categoria 1<sup>1-3</sup></b></p>	<p>1. Levonorgestrel 1.5 mg 2. Acetato de ulipristal 30 mg</p>	

A presença de miomas não contraindica a contraceção de emergência.

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

**CHC** = Contraceptivos hormonais combinados; **COP** = Contraceptivos orais com progestativo isolado; **Implante** = Contraceção progestativa subdérmica; **Injetável** = Contraceção progestativa injetável; **DIU-LNG** = Sistema intra-uterino com levonorgestrel; **LT** = Laqueação tubar; **LARCs**: contraceção reversível de longa duração.

Dada a utilização de novos fármacos para tratamento sintomático dos miomas (posologias prolongadas) com eficácia no controlo da HUA, da dismenorreia e na diminuição do volume dos miomas, são referenciadas a presença ou ausência dos benefícios contraceptivos destas terapêuticas.

Tratamento sintomático de miomas	Contraceção	Comentários
<p><b>Acetato ulipristal 5 mg</b></p>	<p>Ausência de benefício contraceptivo exceto em contraceção de emergência (<b>toma única de 30 mg</b> até 120 horas após relação desprotegida).</p>	<p>Modulador seletivo do recetor de progesterona</p> <p>Eficácia terapêutica alterada com a utilização concomitante de um CHC ou Progestativo isolado. Considerar o uso de um método contraceptivo não hormonal.</p>
<p><b>Relugolix 40 mg/ 1mg Estradiol/ 0.5 mg Acetato noretisterona</b></p>	<p>Benefício contraceptivo com a utilização contínua do fármaco em período superior a 1 mês.</p>	<p>Inibe a ovulação em mulheres que tomam a dose recomendada e fornece contraceção adequada<sup>18</sup>.</p> <p>Recomenda-se a utilização de um método contraceptivo não hormonal durante 1 mês após o início do tratamento e, durante 7 dias após 2 ou mais falhas diárias consecutivas do fármaco.</p> <p>A utilização concomitante de contraceptivos hormonais está contraindicada.</p> <p>Iniciar contraceção imediatamente após a interrupção do tratamento.</p> <p>O estudo SERENE Fase III, revelou uma taxa de inibição de ovulação de 100% e portanto indicação para prevenção de gravidez.</p>

## RECOMENDAÇÕES

Recomendação	Grade
Nas mulheres sintomáticas o uso de métodos contraceptivos hormonais não condiciona o crescimento dos miomas, melhora as manifestações clínicas e tem impacto positivo na qualidade de vida da mulher.	1C
A presença de miomas não é uma contraindicação para o uso de CHC, contraceptivos só com progestativo ou contraceção de emergência.	5
Nas mulheres assintomáticas, a presença de miomas não implica mudança de método contraceptivo.	5
O DIU-LNG está aprovado para o tratamento da HUA associada a miomas.	1B
A decisão de realização de contraceção definitiva, deve considerar a presença de sintomatologia, os riscos / benefícios do procedimento cirúrgico, o risco de gravidez e a aceitabilidade por parte da mulher de um método contraceptivo alternativo viável, seguro e com benefício na sua qualidade de vida.	5

# PERIMENOPAUSA E MENOPAUSA

## PERIMENOPAUSA

Os miomas uterinos são as lesões ginecológicas benignas mais comuns em mulheres na perimenopausa (*Straw - 2 a 0*)<sup>1,2</sup>. A faixa etária dos 45-49 anos contribui para mais de 30% dos miomas diagnosticados de novo<sup>1</sup>.

A sua evolução natural é imprevisível. Em mulheres com mais de 45 anos a taxa de crescimento pode ser da ordem dos 15% e habitualmente diminui após a menopausa<sup>3</sup>.

Globalmente, a orientação dos miomas assintomáticos ou com sintomatologia ligeira é apenas manter a sua vigilância até à menopausa<sup>1</sup>. A sintomatologia, especialmente as algias pélvicas e a HUA, carecem de diagnóstico diferencial entre as hemorragias de causa orgânica e as hemorragias disfuncionais, por deficiência de progesterona<sup>4,5</sup>.

Nas mulheres assintomáticas, a vigilância anual com exame ginecológico é recomendada. No caso de aparecimento de nova sintomatologia ou modificação ao exame ginecológico deve ser realizada investigação adicional. O crescimento rápido com outra sintomatologia associada, desde urinária ou desconforto abdominal, necessita de estudo imagiológico adicional<sup>6</sup>.

## Tratamento

A atitude expectante está apenas indicada nas mulheres assintomáticas, uma vez que não é possível prever individualmente a duração da perimenopausa<sup>5-7</sup>.

O tratamento médico segue os princípios globais da abordagem dos miomas, integrando as comorbilidades e possíveis contra-indicações. O tratamento médico permite um alívio dos sintomas e pode ser uma ponte para a menopausa.

A combinação do Relugolix com estradiol 1 mg e acetato de noretisterona 0,5mg em mulheres com mais de 45 anos reduziu o volume da perda hemática, apresentou aumento da taxa de amenorreia e melhoria dos níveis de hemoglobina com preservação da massa óssea<sup>8-10</sup>.

A terapêutica médica com AUP, permite a redução do volume dos miomas e a possibilidade de controlo dos sintomas até à data da menopausa<sup>11</sup>. No entanto, dados os casos de desenvolvimento da falência hepática com necessidade de transplante reportados com o fármaco, apenas deve ser considerado em situações particulares e excecionais após exclusão das outras terapêuticas<sup>12</sup>.

Os miomas submucosos sintomáticos podem ser removidos por histeroscopia cirúrgica<sup>6,7</sup>. Dadas as vantagens da cirurgia minimamente invasiva, cada vez mais mulheres pretendem preservar o útero por motivos que vão para além dos planos reprodutivos<sup>6</sup>.

## **PÓS-MENOPAUSA**

Os miomas uterinos sofrem regressão em tamanho e sintomas na pós-menopausa, o que é acompanhado pela atrofia do endométrio e suspensão da hemorragia uterina<sup>1</sup>. No entanto esta premissa não é universal e de facto alguns miomas não regredem nesta fase devido a influência hormonal. O aumento da adiposidade em mulheres obesas com hiperestrogenismo pela conversão periférica, predispõe ao crescimento de miomas mesmo após a menopausa<sup>1</sup>.

Em casos de aumento de sintomatologia ou aumento de tamanho dos miomas, a escolha do tratamento nas mulheres em pós-menopausa é frequentemente a histerectomia<sup>3,6</sup>.

### **Terapêutica hormonal**

A terapêutica hormonal (TH) não está contraindicada na presença de miomas<sup>13</sup>.

O efeito da TH no crescimento dos miomas é inconsistente. Alguns estudos apontam o papel do progestativo no crescimento, particularmente o acetato de medroxiprogesterona<sup>14</sup>.

As mulheres com sintomatologia associada à menopausa com indicação para TH devem ter vigilância clínica e ecográfica dos miomas. Embora não sejam frequentes, devido às baixas doses hormonais utilizadas, podem surgir ou reaparecer as HUA (principalmente nos miomas submucosos) e não se observar regressão dos mesmos, podendo mesmo aumentar de volume. Nestes casos, a terapêutica deverá ser interrompida e o tratamento dos miomas deve ser ponderado<sup>1,15</sup>.

### **Terapêutica estroprogestativa**

A TH pode estar associada a aumento de dimensões nos primeiros 2 anos de tratamento, sobretudo nos miomas com mais de 3cm, e decresce no terceiro ano. Devem ser utilizadas baixas doses para evitar o crescimento dos miomas<sup>1,16</sup>.

### **Tibolona**

A tibolona não parece associar-se a aumento das dimensões dos miomas<sup>1</sup>. Apontam-se a necessidade de aumentar a amostra e o tempo de seguimento<sup>17</sup>. Comparando com estrogénios, o efeito da tibolona será neutro ou contribuir para um ligeiro decréscimo, enquanto que os estrogénios podem causar aumento das dimensões<sup>18</sup>.

## Moduladores seletivos dos recetores de estrogénios

O efeito do tamoxifeno é inconclusivo. Em relação ao raloxifeno, alguns estudos mostraram redução do tamanho do mioma na pós-menopausa<sup>19,20</sup>.

## Inibidores da aromatase

Alguns autores apontam para um possível tratamento com inibidores da aromatase para os miomas sintomáticos<sup>1</sup>.

## RECOMENDAÇÕES

Recomendação	Grade
Os miomas não são contraindicação à TH.	2B
Algumas formulações com estrogénios e progestativo aumentaram as dimensões de miomas pré-existentes ou de novos miomas.	1B
A tibolona associa-se a risco reduzido de crescimento dos miomas em comparação com os estrogénios.	1B

## BIBLIOGRAFIA

### INFERTILIDADE

1. Sociedade Portuguesa de Medicina da Reprodução. Orientações Técnicas Em Medicina Da Reprodução. Biblioteca Nacional Portuguesa; 2012.
2. Kolankaya A, Arici A. Myomas and assisted reproductive technologies: when and how to act? *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2006;33(1):145-152. doi:10.1016/J.OGC.2005.12.008.
3. Don EE, Mijatovic V, Huirne JAF. Infertility in patients with uterine fibroids: a debate about the hypothetical mechanisms. *Human Reproduction.* 2023;38(11):2045-2054. doi:10.1093/humrep/dead194.
4. Fallah E, Dre E. Actualisation de la prise en charge des myomes : recommandations pour la pratique clinique – Texte des recommandations. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 2011;40(8):953-961. doi:10.1016/j.jgyn.2011.09.025.
5. Pritts EA, Parker WH, Olive DL. Fibroids and infertility: an updated systematic review of the evidence. *Fertil Steril.* 2009;91(4):1215-1223. doi:10.1016/J.FERTNSTERT.2008.01.051
6. Donnez J, Jadoul P. What are the implications of myomas on fertility? A need for a debate? *Hum Reprod.* 2002;17(6):1424-1430. doi:10.1093/HUMREP/17.6.1424.
7. Metwally M, Raybould G, Cheong YC, Horne AW. Surgical treatment of fibroids for subfertility. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;2020(1). doi:10.1002/14651858.CD003857.PUB4.
8. Somigliana E, Vercellini P, Daguati R, Pasin R, De Giorgi O, Crosignani PG. Fibroids and female reproduction: a critical analysis of the evidence. *Hum Reprod Update.* 2007;13(5):465-476. doi:10.1093/HUMUPD/DMM013.
9. AAGL practice report: practice guidelines for the diagnosis and management of submucous leiomyomas. *J Minim Invasive Gynecol.* 2012;19(2):152-171. doi:10.1016/J.JMIG.2011.09.005.
10. Casini ML, Rossi F, Agostini R, Unfer V. Effects of the position of fibroids on fertility. *Gynecol Endocrinol.* 2006;22(2):106-109. doi:10.1080/09513590600604673.
11. Penzias A, Bendikson K, Butts S, et al. Removal of myomas in asymptomatic patients to improve fertility and/or reduce miscarriage rate: a guideline. *Fertil Steril.* 2017;108(3):416-425. doi:10.1016/j.fertnstert.2017.06.034.
12. Cook H, Ezzati M, Segars JH MKD. The impact of uterine leiomyomas on reproductive outcomes. *Minerva Ginecol.* 2010;62:225-236.
13. Mercorio A, Della Corte L, Boccia D, et al. Myomectomy in infertile women: More harm than good? *Front Surg.* 2023;10. doi:10.3389/fsurg.2023.1151901.
14. Michos G, Dagklis T, Papanikolaou E, et al. Uterine Leiomyomas and Infertility: A Comparison of National and International Guidelines. *Cureus.* Published online December 23, 2023. doi:10.7759/cureus.50992.
15. Bosteels J, Weyers S, Puttemans P, et al. The effectiveness of hysteroscopy in improving pregnancy rates in subfertile women without other gynaecological symptoms: a systematic review. *Hum Reprod Update.* 2010;16(1):1-11. doi:10.1093/HUMUPD/DMP033.
16. Sunkara SK, Khairy M, El-Toukhy T, Khalaf Y, Coomarasamy A. The effect of intramural fibroids without uterine cavity involvement on the outcome of IVF treatment: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod.* 2010;25(2):418-429. doi:10.1093/HUMREP/DEP396.
17. Lasmar RB, Lasmar BP, Moawad NS. HYSTEROSCOPIC MYOMECTOMY. *Medicina (Kaunas).* 2022;58(11). doi:10.3390/medicina58111627.
18. Donnez J. Intramural myomas-related infertility: should the myomas be removed? Not easy to reach a consensus. *Fertil Steril.* 2021;116(4):943-944. doi:10.1016/j.fertnstert.2021.08.015.
19. Pritts EA, Parker WH, Olive DL. Fibroids and infertility: an updated systematic review of the evidence. *Fertil Steril.* 2009;91(4):1215-1223. doi:10.1016/J.FERTNSTERT.2008.01.051.
20. Sunkara SK, Khairy M, El-Toukhy T, Khalaf Y, Coomarasamy A. The effect of intramural fibroids without uterine cavity involvement on the outcome of IVF treatment: A systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction.* 2010;25(2):418-429. doi:10.1093/humrep/dep396.
21. Wang X, Chen L, Wang H, Li Q, Liu X, Qi H. The Impact of Noncavity-Distorting Intramural Fibroids on the Efficacy of in Vitro Fertilization-Embryo Transfer: An Updated Meta-Analysis. *Biomed Res Int.* 2018;2018. doi:10.1155/2018/8924703.
22. Rikhranj K, Tan J, Taskin O, Albert AY, Yong P, Bedaiwy MA. The Impact of Noncavity-Distorting Intramural Fibroids on Live Birth Rate in in Vitro Fertilization Cycles: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Womens Health.* 2020;29(2):210-219. doi:10.1089/jwh.2019.7813.
23. Carranza-Mamane B, Havelock J, Hemmings R, et al. The management of uterine fibroids in women with otherwise unexplained infertility. *J Obstet Gynaecol Can.* 2015;37(3):277-285. doi:10.1016/S1701-2163(15)30318-2.
24. Donnez J, Dolmans MM. Uterine fibroid management: from the present to the future. *Hum Reprod Update.* 2016;22(6):665-686. doi:10.1093/HUMUPD/DMW023.
25. Taheri M, Galo L, Potts C, Sakhel K, Quinn SD. Nonresective treatments for uterine fibroids: a systematic review of uterine and fibroid volume reductions. *International Journal of Hyperthermia.* 2019;36(1):295-301. doi:10.1080/02656736.2018.1564843.
26. Akhatova A, Aimagambetova G, Bapayeva G, et al. Reproductive and Obstetric Outcomes after UAE, HIFU, and TFA of Uterine Fibroids: Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health.* 2023;20(5). doi:10.3390/ijerph20054480.
27. Clements W, Brown N, Buckley B, Rogan C, Kok HK, Liang E. Quality care guidelines for uterine artery embolisation in women with symptomatic uterine fibroids in Australia and New Zealand: According to the AGREE-II checklist and endorsed by the Interventional Radiology Society of Australasia. *J Med Imaging Radiat Oncol.* 2022;66(6):819-825. doi:10.1111/1754-9485.13455.

1. Laughlin SK, Baird DD, Savitz DA, Herring AH, Hartmann KE. Prevalence of uterine leiomyomas in the first trimester of pregnancy: an ultrasound-screening study. *Obstetrics and gynecology*. 2009;113(3):630-635. doi:10.1097/AOG.0b013e318197bbaf.
2. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine in collaboration with Society of Reproductive Surgeons. Myomas and reproductive function. *Fertil Steril*. 2008;90(5 Suppl):S125-30. doi:10.1016/j.fertnstert.2008.09.012.
3. Benson CB, Chow JS, Chang-Lee W, Iii JAH, Doubilet PM. Outcome of Pregnancies in Women with Uterine Leiomyomas Identified by Sonography in the First Trimester. *J Clin Ultrasound*. 2001;29:261-264.
4. Eldar-Geva T, Meagher S, Healy DL, MacLachlan V, Breheny S, Wood C. Effect of intramural, subserosal, and submucosal uterine fibroids on the outcome of assisted reproductive technology treatment. *Fertil Steril*. 1998;70(4):687-691.
5. Pritts EA, Parker WH, Olive DL. Fibroids and infertility: an updated systematic review of the evidence. *Fertil Steril*. 2009;91(4):1215-1223. doi:10.1016/J.FERTNSTERT.2008.01.051
6. Sunkara SK, Khairy M, El-Toukhy T, Khalaf Y, Coomarasamy A. The effect of intramural fibroids without uterine cavity involvement on the outcome of IVF treatment: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod*. 2010;25(2):418-429. doi:10.1093/HUMREP/DEP396.
7. Metwally M, Cheong YC, Horne AW. Surgical treatment of fibroids for subfertility. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;11:CD003857. doi:10.1002/14651858.CD003857.pub3.
8. Sundermann AC, Velez Edwards DR, Bray MJ, Jones SH, Latham SM, Hartmann KE. Leiomyomas in pregnancy and spontaneous abortion: A systematic review and meta-analysis. *Obstetrics and Gynecology*. 2017;130(5):1065-1072. doi:10.1097/AOG.0000000000002313.
9. Hartmann KE, Edwards DRV, Savitz DA, et al. Prospective Cohort Study of Uterine Fibroids and Miscarriage Risk. *Am J Epidemiol*. 2017;186(10):1140-1148. doi:10.1093/aje/kwx062.
10. Klatsky PC, Tran ND, Caughey AB, Fujimoto VY. Fibroids and reproductive outcomes: a systematic literature review from conception to delivery. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;198(4):357-366. doi:10.1016/j.ajog.2007.12.039.
11. Metwally M, Raybould G, Cheong YC, Horne AW. Surgical treatment of fibroids for subfertility. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;2020(1). doi:10.1002/14651858.CD003857.PUB4.
12. Casini ML, Rossi F, Agostini R, Unfer V. Effects of the position of fibroids on fertility. *Gynecol Endocrinol*. 2006;22(2):106-109. doi:10.1080/09513590600604673.
13. Penzias A, Bendikson K, Butts S, et al. Removal of myomas in asymptomatic patients to improve fertility and/or reduce miscarriage rate: a guideline. *Fertil Steril*. 2017;108(3):416-425. doi:10.1016/j.fertnstert.2017.06.034.
14. Khaw SC, Anderson RA, Lui M wa. Systematic review of pregnancy outcomes after fertility-preserving treatment of uterine fibroids. *Reprod Biomed Online*. 2020;40(3):429-444. doi:10.1016/j.rbmo.2020.01.003.
15. Wang X, Wang G, Han R, et al. Uterine fibroids increase the risk of preterm birth and other adverse birth events: a systematic review and meta-analysis. *Transl Pediatr*. 2022;11(6):978-986. doi:10.21037/tp-22-215.
16. Stout MJ, Odibo AO, Graseck AS, Macones GA, Crane JP, Cahill AG. Leiomyomas at routine second-trimester ultrasound examination and adverse obstetric outcomes. *Obstetrics and gynecology*. 2010;116(5):1056-1063. doi:10.1097/AOG.0b013e3181f7496d.
17. Klatsky PC, Tran ND, Caughey AB, Fujimoto VY. Fibroids and reproductive outcomes: a systematic literature review from conception to delivery. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;198(4):357-366. doi:10.1016/j.ajog.2007.12.039.
18. Vitagliano A, Noventa M, Di Spiezo Sardo A, et al. Uterine fibroid size modifications during pregnancy and puerperium: evidence from the first systematic review of literature. *Arch Gynecol Obstet*. 2018;297(4):823-835. doi:10.1007/s00404-017-4621-4.
19. Hammoud AO, Asaad R, Berman J, Treadwell MC, Blackwell S, Diamond MP. Volume change of uterine myomas during pregnancy: do myomas really grow? *J Minim Invasive Gynecol*. 2006;13(5):386-390. doi:10.1016/j.jmig.2006.04.003.
20. Neiger R, Sonek JD, Croom CS, Ventolini G. Pregnancy-related changes in the size of uterine leiomyomas. *J Reprod Med*. 2006;51(9):671-674.
21. Miomectomy Choice or need Fviews.
22. Parker WH. Etiology, symptomatology, and diagnosis of uterine myomas. *Fertil Steril*. 2007;87(4):725-736. doi:10.1016/J.FERTNSTERT.2007.01.093.
23. Claeys J, Hellendoorn I, Hamerlynck T, Bosteels J, Weyers S. The risk of uterine rupture after myomectomy: A systematic review of the literature and meta-analysis. *Gynecol Surg*. 2014;11(3):197-206. doi:10.1007/s10397-014-0842-8.
24. Tinelli A, Kosmas IP, Carugno JT, et al. Uterine rupture during pregnancy: The URIDA (uterine rupture international data acquisition) study. *Int J Gynaecol Obstet*. 2022;157(1):76-84. doi:10.1002/ijgo.13810.
25. Mu YL, Wang S, Hao J, Shi M, Yelian FD, Wang XT. Successful pregnancies with uterine leiomyomas and myomectomy at the time of caesarean section. *Postgrad Med J*. 2011;87(1031):601-604. doi:10.1136/pgmj.2009.089748.

## CONTRACEÇÃO

1. Consenso sobre Contraceção 2011. Sociedade Portuguesa de Ginecologia; Sociedade Portuguesa da Contraceção; Sociedade Portuguesa de Medicina da Reprodução.
2. Medical eligibility criteria for contraceptive use. OMS, Fourth edition, 2009.
3. CDC-U.S. Medical eligibility criteria for contraceptive use, 2010.
4. Therapeutic management of uterine fibroid tumors: update French guidelines. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 165 (2012) 156-164.
5. Ross RK, *et al.*, Risk factors for uterine fibroids: Reduced risk associated with oral contraceptives, *Br Med J* 293:359,1986.
6. Chiaffarino F, *et al.*, Use of oral contraceptives and uterine fibroids: results from a case-control study. *Br J Obstet Gynaecol.* 1999 Aug; 106 (8): 857-60.
7. Orsini G, *et al.*, Low dose combination oral contraceptive use in women with uterine leiomyomas: *Minerva Ginecol* 2002;54:253-61.
8. Hugo Maia Jr, *et al.* Effect of oral contraceptives on vascular endothelial growth factor, Cox-2 and aromatase expression in the endometrium of uteri affected by myomas and associated pathologies. *Contraception* 78 (2008) 479-485.
9. Venkatachalam S, Bagratee JS, Moodley Medical management of uterine fibroids with medroxyprogesterone acetate (Depo-Provera) a pilot study *Obstet Gynaecol.* 2004 Oct;24(7):798-800.
10. Berenson AB, Rahman M: Changes in weight, total fat, percent body fat, and central-to-peripheral fat ratio associated with injectable and oral contraceptive use. *AMJ Obstet Gynecol* 200.(3) 329.2009.
11. Donnette Simms-Stewart and Horace Fletcher-Counseling patients with uterine fibroids: A review of the management and complications *Obstetrics and Gynecology International Volume 2012, Article ID 539365, 6 pages.*
12. Rodríguez, Maria Isabel, Warden Merith, Darney Philip, Meredith Warden, Philip D. Darney, Intrauterine progestins, progesterone antagonists, and receptor modulators: a review of gynecologic applications *American Journal of Obstetrics and Gynecology - Volume 202, Issue 5 (May 2010).*
13. Wildemeersch D. Schacht E. The effect on menstrual blood loss in women with uterine fibroids of a novel “frameless intrauterine levonorgestrel-releasing drug delivery system: a pilot study. *European Journal of Contraception and Reproductive Health.* 2002; 66:99-99.
14. AAGL Practice Report: Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Submucous Leiomyomas AAGL: ADVANCING MINIMALLY INVASIVE GYNECOLOGY WORLDWIDE *Journal of Minimally Invasive Gynecology* (2012) 19, 152-171 \_ 2012 AAGL
15. Mansour D, *et al.*, The effects of Implanon on menstrual bleeding patterns. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2008;13 (Suppl):13-28.
16. Lauren B. Zapata, *et al.*, Intrauterine device among women with uterine fibroids: A Systematic review. *Contraception* 82(2010)41-55.
17. Luca Mencaglia, Luca Minelli, Arnaud Wattiez: *Manual of Gynecological Laparoscopic Surgery*, 2008 Verlag Endo Press Tuttlingen, Germany.
18. Duijkers Ingrid, *et al.*, Characterization of pituitary and ovarian hormone concentrations during treatment with Relugolix combinations therapy. *Fertility and Sterility* (2020) e81, 114(3).

## PERIMENOPAUSA E MENOPAUSA

1. Ulin M, Ali M, Chaudhry ZT, Al-Hendy A, Yang Q. Uterine fibroids in menopause and perimenopause. *Menopause.* 2020;27(2):238-242. doi:10.1097/GME.0000000000001438.
2. Harlow SD, Gass M, Hall JE, *et al.* Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *Menopause* (New York, N.y). 2012;19(4):387. doi:10.1097/GME.0B013E31824D8F40
3. Wise LA, Laughlin-Tommaso SK. Epidemiology of Uterine Fibroids: From Menarche to Menopause. *Clinical obstetrics and gynecology.* 2016;59(1):2-24. doi:10.1097/GRF.0000000000000164.
4. Donnez J. Menometrorrhagia during the premenopause: an overview. *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology.* 2011;27 Suppl 1(SUPPL. 1):1114-1119. doi:10.3109/09513590.2012.637341.
5. National Institute for Health, Excellence C. Heavy Menstrual Bleeding: Assessment and Management NICE Guideline.; 2018.
6. Vitale SG, Riemma G, Ciebiera M, Cianci S. Hysteroscopic treatment of submucosal fibroids in perimenopausal women: when, why, and how? *Climacteric.* 2020;23(4):355-359. doi:10.1080/13697137.2020.1754390.
7. Vilos GA, Allaire C, Laberge PY, *et al.* The management of uterine leiomyomas. *Journal of obstetrics and gynaecology Canada : JOGC = Journal d'obstetrique et gynecologie du Canada : JOGC.* 2015;37(2):157-178. doi:10.1016/S1701-2163(15)30338-8.
8. 2023 Annual Meeting NAMS.; 2023 P-3.
9. 2023 Annual Meeting NAMS.; 2023 P-47.
10. Al-Hendy A, Lukes AS, Poindexter AN, *et al.* Long-term Relugolix Combination Therapy for Symptomatic Uterine Leiomyomas. *Obstetrics and Gynecology.* 2022;140(6):920-930. doi:10.1097/AOG.0000000000004988.
11. Donnez J, Dolmans MM. Uterine fibroid management: from the present to the future. *Human Reproduction Update.* Published online 2016:1-22. doi:10.1093/humupd/dmw023.
12. Meunier L, Meszaros M, Pageaux GP, *et al.* Acute liver failure requiring transplantation caused by ulipristal acetate. *Clinics and research in hepatology and gastroenterology.* 2020;44(3):e45-e49. doi:10.1016/j.clinre.2020.02.008.
13. Baber RJ, Panay N, Fenton A. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric : the journal of the International Menopause Society.* 2016;19(2):109-150. doi:10.3109/13697137.2015.1129166.
14. Brennan A, Rees M. Menopausal hormone therapy in women with benign gynaecological conditions and cancer. *Best Practice & Research*

Clinical Endocrinology & Metabolism. 2021;35(6):101575. doi:10.1016/j.beem.2021.101575.

15. Chang IJ, Hong GY, Oh YL, *et al.* Effects of menopausal hormone therapy on uterine myoma in menopausal women. *Journal of menopausal medicine*. 2013;19(3):123-129. doi:10.6118/jmm.2013.19.3.123.

16. Srinivasan V, Martens MG. Hormone therapy in menopausal women with fibroids: is it safe? *Menopause*. 2018;25(8):930-936. doi:10.1097/GME.0000000000001105.

17. Gregoriou O, Vitoratos N, Papadias C, Konidaris S, Costomenos D, Chryssikopoulos A. Effect of tibolone on postmenopausal women with myomas. *Maturitas*. 1997;27(2):187-191. doi:10.1016/s0378-5122(97)00036-4.

18. Fedele L, Bianchi S, Raffaelli R, Zanconato G. A randomized study of the effects of tibolone and transdermal estrogen replacement therapy in postmenopausal women with uterine myomas. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2000;88(1):91-94. doi:10.1016/s0301-2115(99)00115-3.

19. Jirecek S, Lee A, Pavo I, Crans G, Eppel W, Wenzl R. Raloxifene prevents the growth of uterine leiomyomas in premenopausal women. *Fertility and sterility*. 2004;81(1):132-136. doi:10.1016/j.fertnstert.2003.06.009.

20. Palomba S, Orio F, Russo T, *et al.* Antiproliferative and proapoptotic effects of raloxifene on uterine leiomyomas in postmenopausal women. *Fertility and sterility*. 2005;84(1):154-161. doi:10.1016/j.fertnstert.2004.12.058.





An abstract graphic design featuring flowing, organic shapes in shades of purple, blue, and pink. A prominent circular shape is formed by a thick, curved line in the upper right quadrant. The overall aesthetic is soft and modern.

# **ANEXOS**

# A B R E V I A T U R A S

**ACOG** - *American College of Obstetrics and Gynaecology*

**ASRM** - *American Society of Reproductive Medicine*

**AINEs** - Anti-inflamatórios não esteróides

**AUP** - Acetato de ulipristal

**CHC** - Contraceptivos hormonais combinados

**CNGOF** - *Collège national des gynécologues et obstétriciens français*

**COL4A5/A6** - *Collagen chain alpha (genes)*

**COP** - Contraceção com progestativo isolado

**DES** - Dietilestilbestrol

**DILI** - “*Drug induced liver injury*”

**DIU** - Dispositivo intra-uterino

**DIU LNG** - Dispositivo intra-uterino com levonorgestrel

**DHL** - Desidrogenase láctica

**EE** - Etinilestradiol

**EMA** - *European Medicines Agency*

**EAU** - Embolização das artérias uterinas

**EUA** - Estados Unidos da América

**ESGE** - *European Society of Gynecologic Endoscopy*

**ESUR** - *European Society of Urogenital Radiology*

**FDA** - *Food and Drug Administration*

**FH** - *Fumarate hydratase (gene)*

**FIGO** - *International Federation of Obstetrics and Gynecology*

**FIV** - Fertilização “*in vitro*”

**GnRH** - Hormona libertadora de gonadotrofinas

**HAM** - Hormona anti-mulleriana

**HHO** - hipotálamo-hipófise-ovário

**HMGA1** - *High mobility group A1 (gene)*

**HUA** - Hemorragia uterina anormal

**HSC** - Histeroscopia

**HSG** - Histerossalpingografia

**HSN** - Histerossonografia

**HV** - Histerectomia vaginal

**LARCs** - *Long-acting reversible contraceptives*

**LNG** - Levonorgestrel

**LH** - Hormona luteinizante

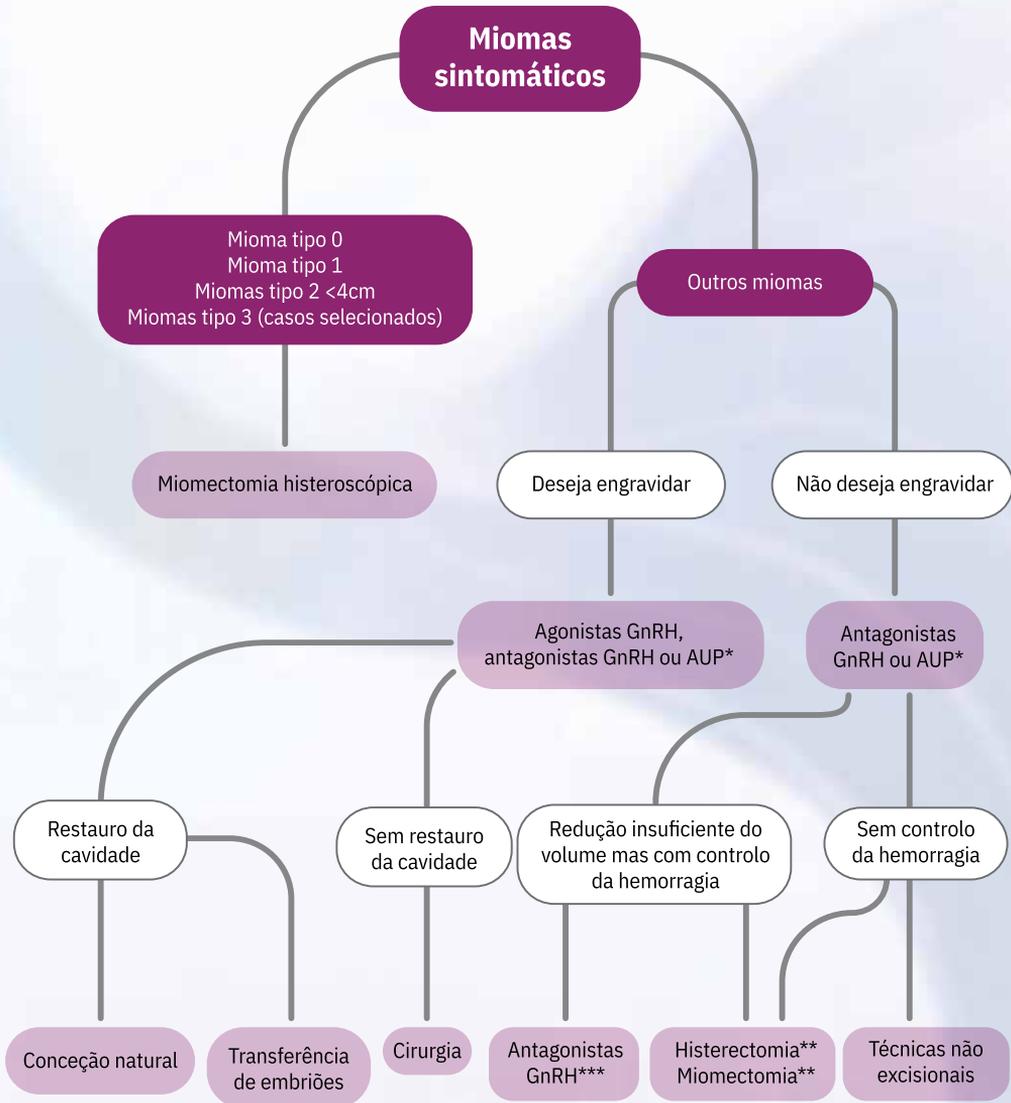
**LT** - Laqueação tubar

**MED 12** - *Mediator complex subunit 12 (gene)*

**MLC** - Miomectomia laparoscópica convencional  
**MLAR** - Miomectomia laparoscópica com assistência robótica  
**MRg-HIFU** - ultrassons focalizados de alta intensidade guiados por RM  
**MSRP** - Modulares selectivos dos receptores de progesterona  
**MUSA** - *Morphological Uterus Sonographic Assessment*  
**NE** - Nível de evidência  
**NETA** - Acetato de noretisterona  
**OMS** - Organização Mundial de Saúde  
**OUA** - Oclusão da artéria uterina  
**PAEC** - *Progesterone Receptor Modulator Associated Endometrial Changes*  
**PMA** - Procriação medicamente assistida  
**PRAC** - Pharmacovigilance Risk Assessment Committee  
**RANZCOG** - *The Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists*  
**RFA** - Radiofrequência  
**RM** - Ressonância magnética  
**SHBG** - Globulina transportadora de hormonas sexuais  
**SOGC** - *Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada*  
**SPG** - Sociedade Portuguesa da Ginecologia  
**SPRM** - *Selective progesterone receptor modulators*  
**TC** - Tomografia axial computadorizada  
**TH** - Terapêutica hormonal da pós- menopausa  
**USgHIFU** - ultrassons focalizados de alta intensidade guiados por ecografia  
**VEGF** - *Vascular endothelial growth factor*  
**vNOTES** - *Vaginal natural orifice transluminal endoscopic surgery*

# ANEXO - I

## ALGORITMO



**Legenda:** Algoritmo do tratamento de miomas uterinos sintomáticos.

Adaptado de Dolmans *et al.*<sup>1</sup> e de Ferreira *et al.*<sup>2</sup>

**AUP:** acetato de ulipristal.

\*Conforme as indicações aprovadas e monitorização do tratamento.

\*\*Dependendo da idade e desejo de preservar o útero

\*\*\*Na perimenopausa considerar não fazer cirurgia e manter o tratamento até à menopausa.

1. Dolmans M-M, Cacciottola L, Donnez J. *Conservative Management of Uterine Fibroid-Related Heavy Menstrual Bleeding and Infertility: Time for a Deeper Mechanistic Understanding and an Individualized Approach.* J Clin Med. 2021;10(19):4389. doi:10.3390/jcm10194389

2. Ferreira H, Faustino F, Águas F, Ósorio F, Martinho M, P. Silva D. Tratamento médico dos miomas uterinos sintomáticos – *update Acta Obs Ginecol Port.* 2022;16(2):134-144.

# ANEXO - II

Família de fármacos	Fármaco	Posologia*	
Progestativos e estroprogestativos	Acetato de Nomegestrol Lutenyl®)	5 mg	21 dias/mês ou 2ª fase do ciclo
	Didrogesterona (Duphaston®)	10 - 20 mg	
	Progesterona (Progeffik®, Utrogestan®)	100-200 mg vaginal 0,25 - 0,5 mg	
	DIU-LNG 52 mg (Mirena®, Levosert® One)	Até 8 anos	
	Dienogest (Visanne®, Zafril®, Metrius®, Endovelle®)	2 mg 1 <i>id</i>	
	Drospirenona (Slinda®)	4 mg 1 <i>id</i>	
	Desogestrel (Cerazette®, Azalia®, Minipop®, Desogestrel Aurovitas®)	0,075 mg 1 <i>id</i>	

Indicações			Contra-indicações	Efeitos adversos/ Complicações
Controlo de hemorragia	Controlo da dor	Diminuição de volume		
+	+	-	<p>Doença tromboembólica ativa</p> <p>Doença hepática grave</p> <p>Tumores progestagéneo dependentes</p> <p>Hemorragia vaginal de causa não diagnosticada</p> <p>Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer dos excipientes</p>	<p>Cefaleias, insónia</p> <p>Depressão</p> <p>Distúrbios gastrointestinais e hepatobiliares</p> <p>Edema/retenção hídrica</p> <p>Dor e sensibilidade mamária</p> <p>Diminuição da libido</p> <p>Aumento de peso</p> <p>Acne e hirsutismo</p>
+	+	+ (do útero)	<p>Miomas submucosos que ocupem a cavidade uterina (Tipo 0 ou Tipo 1)</p> <p>Anomalias congénitas da cavidade uterina</p> <p>Infecção pélvica</p> <p>Tumores progestagéneo dependentes</p> <p>Suspeita de neoplasia do colo ou endométrio</p> <p>Terapêutica imunossupressora</p>	<p>Náuseas, vômitos</p> <p>Cefaleias, vertigens</p> <p>Depressão</p> <p>Dor abdominal/pélvica</p> <p>“Quistos” nos ovários</p> <p>Tensão mamária e mastodinia</p> <p>Acne</p> <p>Raros: Perfuração uterina no momento da inserção e expulsão</p>
+	+	-	<p>Doença tromboembólica ativa;</p> <p>Doença hepática grave</p> <p>Tumores progestagéneo dependentes</p> <p>Hemorragia vaginal de causa não diagnosticada</p> <p>Hipersensibilidade à substância activa ou a qualquer dos excipientes</p>	<p>Cefaleias</p> <p>Desconforto mamário</p> <p>Humor depressivo</p> <p>Acne</p> <p>Alterações no padrão de hemorragia uterina:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>hemorragia pouco frequente</li> <li>hemorragia frequente</li> <li>hemorragia irregular</li> <li>hemorragia prolongada</li> </ul> <p>Náuseas</p> <p>Diminuição da libido</p>

Família de fármacos	Fármaco	Posologia*
<p>Progestativos e estroprogestativos</p>	<p>Contracetivos hormonais combinados</p>	<p>21/22/24 dias em 28*/ regime alargado</p> <p>via oral, via transdérmica, via vaginal</p>
<p>Antifibrinolíticos</p>	<p>Ácido <math>\Sigma</math>-aminocapróico, 300 mg (Epsicaprom®)</p> <p>Ácido <math>\Sigma</math>-aminocapróico, (Epsicaprom 25®), 2500 mg/10 ml</p> <p>Ácido tranexâmico 500 mg (Tafixyl®)</p> <p>Ácido tranexâmico (Formulário hospitalar, via iv)</p>	<p>3-6 g numa dose inicial seguido de 3 g cada 3 horas ou 6 g cada 6 horas (ou máx. dia 24 g)</p> <p>dose inicial de 5 g em perfusão intravenosa durante uma hora, seguida de uma perfusão contínua de 1 g por hora, até ao máximo diário de 24 g</p> <p>1-1,5 g por via oral, 3-4 vezes ao dia, máximo de 5 dias)</p> <p>dose inicial 1 g (1 ampola de 10 ml, em perfusão intravenosa lenta, 1 ml/minuto, a cada 6 a horas, equivalente a 15 mg/Kg de peso corporal</p>

Indicações			Contra-indicações	Efeitos adversos/ Complicações
Controlo de hemorragia	Controlo da dor	Diminuição de volume		
+	+	-	<p>Doença cardiovascular grave</p> <p>Doença hepática grave</p> <p>Enxaqueca com aura</p> <p>Eventos tromboembólicos</p> <p>Tumores hormonodependentes</p>	<p>Cefaleias, irritabilidade, fadiga</p> <p>Náuseas, vômitos, cólicas abdominais,</p> <p>Retenção hídrica/edema</p> <p>Tensão mamária e mastodinia</p> <p>Depressão e diminuição da libido</p> <p>Aumento do risco de tromboembolismo venoso</p>
+	-	-	<p>Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes</p> <p>Trombose venosa ou arterial aguda</p>	<p>Distúrbios gastrointestinais</p> <p>Vertigens, zumbidos, cefaleias, congestão nasal e conjuntival</p> <p>Perturbações oculares</p> <p>Prurido e erupção cutânea</p> <p>Convulsões sobretudo em caso de má utilização de ác. tranexâmico</p>
++	-	-	<p>Condições fibrinolíticas posteriores a coagulopatia de consumo exceto naqueles com ativação predominante do sistema fibrinolítico com hemorragia aguda grave</p> <p>Compromisso renal grave (risco de acumulação)</p>	
++	-	-	<p>História de convulsões (ac. tranexâmico)</p> <p>Advertência ao uso concomitante de estrogénios</p>	
++	-	-		

Família de fármacos	Fármaco	Posologia*
AINEs	<p>Diclofenac</p> <p>Naproxeno</p> <p>Ibuprofeno</p>	<p>100 a 150 mg id, em duas a três tomas</p> <p>500 a 1000 mg id, em duas tomas</p> <p>800 a 1600 mg id, em várias tomas com intervalos mínimos de 4 a 6 horas</p>
Inibidores da aromatase **	<p>Anastrozol</p> <p>Letrozol</p>	<p>1 mg id</p> <p>2,5 mg id</p>
Agonistas da GnRH	<p>Goserrelina 3,6 mg/10,8 mg (Zoladex/LA®)</p> <p>Leuprorrelina 7,5 mg/22,5 mg (Eligard®, Lutrate®)</p> <p>Triptorrelina 3,75 mg/ 11,25 mg (Decapeptyl®)</p>	<p>1 injeção subcutânea 4/4 semanas ou trimestral (10,8 mg)</p> <p>1 injeção subcutânea 4/4 semanas ou trimestral (22,5 mg)</p> <p>1 injeção subcutânea 4/4 semanas ou trimestral (11,25 mg)</p>

Indicações			Contra-indicações	Efeitos adversos/ Complicações
Controlo de hemorragia	Controlo da dor	Diminuição de volume		
+/-	+	-	<p>Antecedentes de hemorragia gastrointestinal</p> <p>Antecedentes de úlcera péptica</p> <p>Insuficiência hepática, renal ou cardíaca</p> <p>Broncoespasmo relacionado com AINEs</p>	<p>Sintomas gastrointestinais</p> <p>Insuficiência renal</p> <p>Hipertensão arterial</p>
+/-	+/-	+/-	<p>Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes</p>	<p>Sinais de hipoestrogenismo (afrontamentos, sudção e secura vaginal)</p> <p>Depressão</p> <p>Diminuição da libido</p> <p>Náuseas</p> <p>Fadiga</p> <p>Perda de massa óssea e dores osteoarticulares</p>
+	+	+	<p>Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes</p>	<p>Hemorragia uterina (após a 1ª injeção)</p> <p>Sinais de hipoestrogenismo (afrontamentos, sudção e secura vaginal)</p> <p>Perda de massa óssea e artralgia</p> <p>Cefaleias</p> <p>Fadiga</p> <p>Depressão</p> <p>Diminuição da libido</p>

Família de fármacos	Fármaco	Posologia*
Antagonistas da GnRH	Relugolix 40 mg + estradiol + acetato de noretisterona (Ryeqo®)	1 comprimido id
MSRPs	Acetato de ulipristal (Esmya®)	Ciclos de 5 mg id até 3 meses, com intervalos de duas menstruações entre cada ciclo

\* Poderá variar; seguir esquema habitual recomendado para cada caso

\*\* *Usó off label*

Indicações			Contra-indicações	Efeitos adversos/ Complicações
Controlo de hemorragia	Controlo da dor	Diminuição de volume		
+	+	+/-	<p>Doença cardiovascular grave Doença hepática grave Enxaqueca com aura Eventos tromboembólicos Tumores hormonodependentes Hemorragia vaginal de causa não esclarecida Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes</p>	<p>Hemorragia uterina Irritabilidade Cefaleias Rubor Afrontamentos Diminuição da libido</p>
+	+	+	<p>Doença hepática Hemorragia genital de causa não esclarecida Cancro genital ou da mama Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes</p>	<p>Lesão hepática (rara, mas grave, pode levar a transplante)</p> <p>Alterações endometriais (PAEC) (benignas)</p> <p>Cefaleias Vertigens Dor/sensibilidade mamária Náuseas Afrontamentos Fadiga Acne</p> <p>Dores músculo-esqueléticas</p> <p>Dores abdominais/pélvicas “Quistos” nos ovários</p>













Atualização  
Consenso Nacional sobre

# Miomas Uterinos 2024

Patrocínio da publicação



**GEDEON RICHTER**

Health is our mission