

**UNIVERSIDADE DO EXTREMO SUL CATARINENSE
UNIDADE ACADÊMICA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE COLETIVA
(MESTRADO PROFISSIONAL)**

MARGARETE BRISTOT

**EFETIVIDADE DO ACETATO DE ULIPRISTAL PARA
MIOMATOSE UTERINA: REVISÃO SISTEMÁTICA E
METANÁLISE**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva (Mestrado Profissional) da Universidade do Extremo Sul Catarinense - UNESC, como requisito para a obtenção do título de Mestre em Saúde Coletiva.

Orientador: Prof^(a). Dr^(a). Maria Inês da Rosa

Coorientador: Prof^(a). Dr^(a). Antônio José Grande

**CRICIÚMA
2017**

Dados Internacionais de Catalogação na publicação

B861e Bristot, Margarete.
Efetividade do acetato de ulipristal para miomatose uterina : revisão sistemática e metanálise / Margarete Bristot. – 2017.
67p. : il. ; 21 cm.

Dissertação (Mestrado) - Universidade do Extremo Sul Catarinense, Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, Criciúma, SC, 2017.
Orientação: Maria Inês da Rosa.
Coorientação: Antônio José Grande.

1. Mioma uterino – Tratamento. 2. Miomatose uterina – Tratamento. 3. Útero – Tumores. 4. Acetato de ulipristal. I. Título.

CDD. 22^a ed. 618.14

FOLHA DE APROVAÇÃO



UNIVERSIDADE DO EXTREMO SUL CATARINENSE – UNESC

Pró-Reitoria de Pós-Graduação, Pesquisa e Extensão

Unidade Acadêmica de Ciências da Saúde

Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva (Mestrado Profissional)

Recomendado pela CAPES – Homologado pelo CNE – Portaria Nº 31, De 26.01.2016

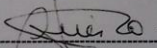
PARECER

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado de Coordenação do Programa de Pós Graduação em Saúde Coletiva (Mestrado Profissional) reuniram-se para realizar arguição da defesa de Mestrado apresentada pela candidata **Margarete Bristot** sob o título “EFETIVIDADE DO ACETATO DE ULIPRISTAL PARA MIOMATOSE UTERINA: REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE” para a obtenção do grau de Mestre em Saúde Coletiva do Curso de Pós Graduação em Saúde Coletiva (Mestrado Profissional) da Universidade do extremo Sul Catarinense – UNESC.

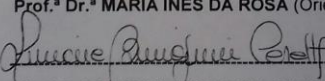
Após haver o referido trabalho e arguido a candidata, os membros são de parecer pela “APROVAÇÃO” na dissertação com conceito: A.

Criciúma, SC, 24 de março de 2017.

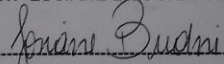
Assinatura Membros da Banca Examinadora:



Prof.ª Dr.ª **MARIA INÊS DA ROSA** (Orientadora)



Prof.ª Dr.ª **LUCIANE BISOGNIN CERETTA** (Membro/PPGSCol / UNESC)



Prof.ª Dr.ª **JOSIANE BUDNI** (Membro Externo /UNESC)

Folha Informativa

As referências da dissertação foram elaboradas seguindo o estilo ABNT e as citações pelo sistema de chamada autor/data da ABNT. Este trabalho foi realizado no cenário de práticas da Atenção Básica de Saúde do município de Criciúma.

Dedico este trabalho a minha orientadora e amiga Dra. Maria Inês da Rosa. Sem ela, nada disso teria sido possível.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a meus orientadores, Dra. Maria Inês da Rosa e Dr. Antônio José Grande. Aos meus colaboradores, Maria Laura Rodrigues Uggioni e Fábio Rosa da Silva, a todos que labutaram no laboratório de Epidemiologia da Universidade do Extremo Sul Catarinense e a minha família. Cada um, a seu modo, tornou possível a realização deste trabalho.

“Há verdadeiramente duas coisas diferentes: saber e crer que se sabe. A ciência consiste em saber; em crer que se sabe está a ignorância”

Hipócrates

RESUMO

Os miomas uterinos são os tumores mais comuns do trato genital feminino, afetando as mulheres na sua idade produtiva e reprodutiva. Como seu manejo curativo ainda é eminentemente cirúrgico, o tratamento dos mesmos produz alto impacto econômico, onerando os serviços públicos de saúde. Diante disto, a busca por uma resolução medicamentosa se faz necessária. A comprovação da ação da progesterona, estimulando o crescimento dos miomas suscitou estudos quanto à propriedade dos moduladores seletivos dos receptores de progesterona (SRPM) em reduzir o volume dos miomas e do sangramento por eles provocados. Este trabalho, uma revisão sistemática e metanálise, compara a ação do acetato de ulipristal (um SRPM) com placebo. Uma estratégia de busca foi desenvolvida usando os termos: "ulipristal acetate", "UPA", "uterine myoma", "fibromyoma" e "fibroid tumor". As bases de dados pesquisadas foram MEDLINE, EMBASE, Scopus, Registro Cochrane Central de Ensaio Controlados (CENTRAL), Biomed Central, Web of Science, IBECs, LILACS, Congress Abstracts e literatura cinza (Google Escolar e British Library), para estudos publicados no período de fevereiro de 1990 a fevereiro de 2017. Foram identificadas 438 referências, sendo que 106 delas foram relevantes após o rastreio inicial. Três estudos primários, envolvendo 291 pacientes, preencheram os critérios de inclusão. Neles pode-se observar que houve redução do sangramento vaginal (RR=0,23, IC 95%:0,18-0,30, $p<0,00$; $I^2:0\%$) e do volume dos miomas (RR=0,63 IC 95%:0,40-0,99; $p<0,04$; $I^2:74\%$). Desse modo, constata-se uma superioridade de ação do acetato de ulipristal na diminuição do volume do tumor e na redução do sangramento das portadoras de miomas.

Palavras-chave: Mioma. Útero. Revisão Sistemática. Progesterona. Acetato de ulipristal.

ABSTRACT

Uterine fibroids are the most common tumors of the female genital tract, affecting women in their productive and reproductive age. As their curative management is still eminently surgical, their treatment produces a high economic impact, burdening public health services. Faced with this, the search for a drug resolution is necessary. Evidence for the action of progesterone by stimulating the growth of fibroids has supported studies on the properties of Selective Modulators of Progesterone Receptors (SRPM) in reducing the volume of fibroids and the bleeding caused by them. This work, a systematic review and meta-analysis, compares the action of ulipristal acetate (a SRPM) with placebo. A search strategy was developed using the terms "ulipristal acetate", "UPA", "uterine myoma", "fibromyoma" and "fibroid tumor". The searched databases were MEDLINE, EMBASE, Scopus, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Biomed Central, Web of Science, IBECs, LILACS, Congress Abstracts and gray literature (Google Scholar and British Library) for studies published in the Period from January 2000 to December 2016. A total of 438 references were identified, of which 106 were relevant after the initial screening. Three primary studies, involving 291 patients, met the inclusion criteria. It can be observed that there was reduction of vaginal bleeding (RR = 0.23, 95% CI: 0.18-0.30, $p < 0.00$, I^2 : 0%) and fibroids volume (RR = 0, 63% CI: 0.40-0.99, $p < 0.04$, I^2 : 74%). Thus, an action superiority of ulipristal acetate is observed in the reduction of tumor volume and in the reduction of bleeding of fibrotic carriers.

Keywords: Myoma. Uterus. Sistematic Review. Progesterone. Ulipristal Acetate.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Fatores envolvidos na fisiopatologia dos miomas uterinos.	26
Figura 2 - Classificação dos miomas.....	27
Figura 3 - Seleção de estudos.....	41
Figura 4 - Avaliação da qualidade dos estudos incluídos.....	44
Figura 5 - Metanálise Sangramento vaginal.....	45
Figura 6 - Metanálise redução de volume do mioma	45

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABNT	Associação Brasileira de Normas Técnicas
UPA	Acetato de ulipristal
PLC	Placebo

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	23
1.1 CONCEITO.....	23
1.2 EPIDEMIOLOGIA	23
1.3 FISIOPATOLOGIA	24
1.4 CLASSIFICAÇÃO DOS MIOMAS	26
1.5 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS.....	28
1.6 DIAGNÓSTICO.....	29
1.6.1 Exame Pélvico.....	29
1.6.2 Ultrassonografia	29
1.6.3 Histerossonografia.....	30
1.6.4 Ressonância Magnética.....	30
1.6.5 Outros.....	30
1.7 TRATAMENTO	31
1.8 ACETATO DE ULIPRISTAL	35
1.9 JUSTIFICATIVA.....	36
2 OBJETIVOS	38
2.1 OBJETIVO GERAL	38
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	38
3 MÉTODOS	39
3.1 ESTRATÉGIA DE BUSCA.....	39
3.2 TRIAGEM DOS RESUMOS ELEGÍVEIS.....	39
3.6 SÍNTESE DE DADOS E ANÁLISE ESTATÍSTICA	40
4 RESULTADOS.....	41
5 DISCUSSÃO	47
6 CONCLUSÃO / CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	51

1 INTRODUÇÃO

1.1 CONCEITO

Os miomas uterinos são os tumores benignos ginecológicos mais comuns nas mulheres durante sua vida reprodutiva (HOELLEN; GRIESINGER; BOHLMANN, 2013). A palavra mioma tem origem grega (myo=músculo e oma=tumor) e os miomas podem ser denominados leiomiomas ou fibromas (CUNHA, 2010).

Os miomas estão presentes em 25-40% das mulheres em idade reprodutiva (LEVY et al., 2012) aumentando a incidência com a idade (OKOLO, 2008) ocorrendo em torno de 30-40% nas mulheres próximas dos 40 anos e 30-70% na pré-menopausa (REIN et al., 1998) com pico na quinta década (NOVAK et al., 2002). O período próximo a menopausa e a cor negra são os maiores fatores de risco para miomas (MARSHALL et al., 1997). Embora a maioria das portadoras de miomas seja assintomática (STEWART et al., 2003) estima-se que de 20 a 50% delas seja sintomática (SUNKARA et al., 2009; GUPTA et al., 2012; MARINO et al., 2004). O sintoma mais comum é o sangramento uterino anormal, o qual usualmente é intenso (ZIMMERMANN et al., 2012), podendo levar a anemia e fadiga crônica acompanhado de dor pélvica (SEGARS et al., 2014).

Com esta sintomatologia, facilmente se deduz que os miomas afetam negativamente a qualidade de vida da mulher e sua produtividade no trabalho (ZIMMERMANN et al., 2012). Assim os miomas representam uma sobrecarga para os serviços de saúde pública e geram alto impacto econômico (NICE, 2007). Somente nos Estados Unidos, os gastos com mulheres portadoras de miomas giram em torno de 6 a 34 bilhões de dólares anuais, incluindo os custos diretos (despesas médicas e cirúrgicas), os custos indiretos (inapetência, diminuição de produtividade e ausência do trabalho) e ainda custos relacionados a complicações obstétricas e tratamentos de infertilidade (CARDOZO et al., 2012). No Brasil, não temos esta estimativa geral, mas segundo o DataSUS, são realizados em média, 100 mil histerectomias ao ano, sendo que 66% delas são devidas aos miomas uterinos, com o custo direto em torno de 42 milhões de reais ao ano, sem contar os custos indiretos (BRASIL, 2016).

1.2 EPIDEMIOLOGIA

Mulheres de cor negra apresentam incidência três vezes maior de

miomatose uterina em relação as de cor branca (ISLAM et al., 2013) além de maior severidade dos sintomas, maior tamanho dos miomas e início mais precoce (BOUCHARD, 2011; SHENG et al., 2009). O mecanismo molecular que leva a esta disparidade étnica não é completamente compreendido (YE et al., 2008). Não há evidências se estas diferenças étnicas são de origem genética ou devido a variações no metabolismo hormonal, dietético ou ambiental (PARKER, 2007). Recentemente, alguns autores relataram uma significativa correlação estatística entre os níveis de 25 hidroxivitamina D e a prevalência de miomas em mulheres negras (BAIRD et al., 2013).

Outros fatores de risco incluem todos os que causam uma exposição alta e prolongada a estrógenos e progestágenos como menarca precoce (ISLAM et al., 2013) e nuliparidade (MORONI et al., 2014), além de diabetes, hipertensão arterial sistêmica, sobrepeso, uso de álcool e cafeína, hereditariedade e fatores dietéticos (ISLAM et al., 2013). O consumo de dietas com frutas e vegetais e baixo teor de gordura parece estar associado a menor risco para miomas, bem como a maior paridade (PARAZZINI et al., 1996; BAIRD et al., 2003).

1.3 FISIOPATOLOGIA

Os miomas são tumores monoclonais das células lisas do útero e consistem numa abundante quantidade de matriz extracelular que contém colágeno, fibronectina e proteoglicanos (SANKARAN; MANYONDA, 2008). Seu crescimento é estimulado por fatores hormonais, mediados por estrógeno e progesterona (PARKER et al., 1994). Embora o mecanismo pelos quais estes hormônios influenciem o início e a progressão destes tumores não sejam completamente entendidos, sabe-se que essas ações são mediadas, ao menos em parte, por fatores de crescimento (ISLAM et al., 2013). Portanto, o crescimento, a proliferação e a diferenciação das células do miométrio são reguladas por uma complexa interação entre os esteroides ovarianos e os fatores de crescimento produzidos localmente (CHEGINI, 2010). Parece evidente que o principal papel dos hormônios ovarianos é induzir o desenvolvimento e crescimento dos miomas através da hiperplasia e hipertrofia celular devido a mecanismos diretos e indiretos, como a liberação de citocinas e de fatores de crescimento (PARKER, 2007). Há muito se tem estabelecido o crescimento dos miomas promovido pelos estrógenos, estimulando os fatores de crescimento. Existem estudos que demonstram que os valores circulantes, tanto de estradiol como de progesterona, não são necessariamente mais elevados em mulheres com

miomas, mas que elas apresentam uma maior sensibilidade a ação estrogênica nas células uterinas que vão desencadear o mioma, apresentando um maior número de receptores estrogênicos e progesterogênicos (CIARMELA et al., 2014). Recentes estudos clínicos e bioquímicos têm sugerido que a progesterona e o receptor de progesterona podem também acentuar a atividade proliferativa dos miomas (MARUO et al, 2000). E crescem estas evidências já que o pico da atividade mitótica nos miomas ocorre na fase lútea (TILTMAN, 1985; YOSHIDA et al., 2010), onde os tecidos miometriais tem inata capacidade de responder ao estrógeno e progesterona para a expansão fisiológica e o crescimento (LONGO; BULUN, 2013). Além disso, a progesterona tem dupla ação no crescimento dos miomas, ativando o fator de crescimento epitelial (EGF) e da proteína Bcl-2 e inibindo o fator de necrose tumoral, ao mesmo tempo em que também diminui o fator de crescimento insulínico (IGF) (MARUO et al., 2000).

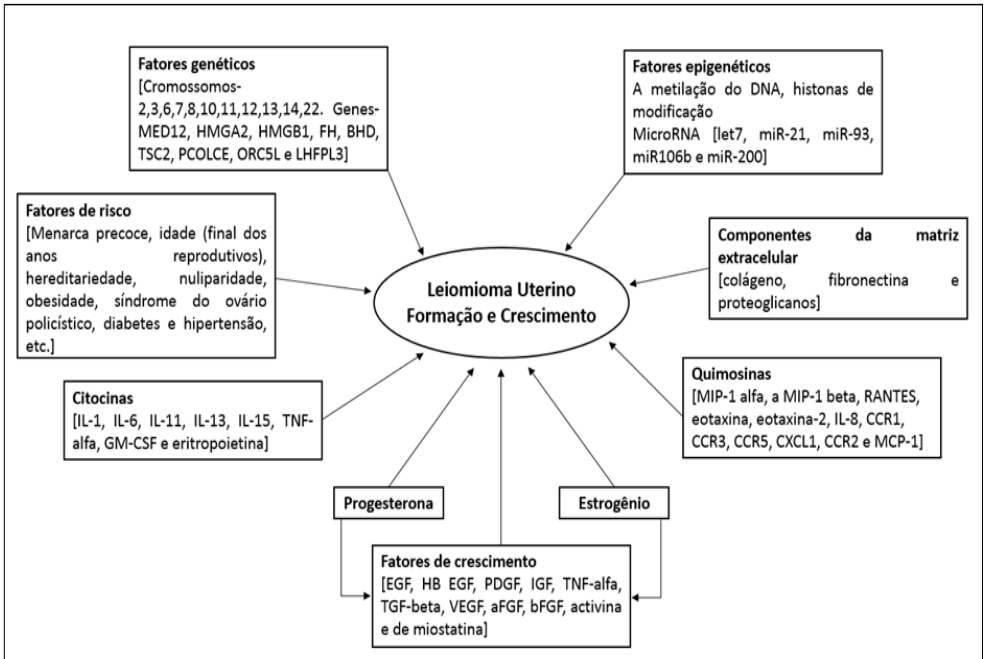
Precedendo todos estes processos, são descritos mecanismos genéticos e moleculares relacionados com a etiologia dos miomas (LEVY et al, 2012). É conhecido que os miomas são monoclonais em sua origem e que aproximadamente 40-50% deles abrigam uma anormalidade citogenética. A maioria destas anormalidades são encontradas nos cromossomos 6,7,12 e 14, com a translocação do braço longo dos cromossomos 12 e 14 (20%) e a deleção do braço longo do cromossomo 7 (15%) (LIGON; MORTON, 2001).

Por outro lado, as células tronco presentes nos miomas, comparadas com as células tronco do miométrio normal, contém uma mutação do MED 12 (Mediator Complex Submit 12), gene localizado no cromossomo X (ONO et al., 2012). Isso sugere um papel primário de eventos genéticos nas células tronco para permitir o crescimento do tumor (MÄKINEN et al., 2014). Na verdade, os miomas são um conjunto de interações do complexo autócrino e parácrino, dos efeitos hormonais esteroides nas células uterinas (WALKER; BARTON-SMITH, 2006) e da genética e dos fatores de crescimento, que são responsáveis por este desenvolvimento, sendo o RNA-m dos fatores de crescimento regulado pelos hormônios ovarianos (GHAHARY; MURPHY; LIAM, 1989). Estes fatores de crescimento são responsáveis pela miogênese uterina (MAGRI et al., 1994) e em adição aos fatores genéticos recentes, mecanismos como metilação do DNA, modificação histone e micro RNAs tem sido documentado (ISLAM et al., 2013).

Além disso, o desenvolvimento dos miomas que está associado a exposição aos hormônios ovarianos esteroides exige, para seu desenvolvimento, uma provisão vascular. Essa observação sugeriu que

os fatores de crescimento vasculares possam estar envolvidos no desenvolvimento dos miomas (HYDER et al., 2000). A Figura 1 resume os fatores envolvidos na fisiopatologia, formação, crescimento dos miomas uterinos.

Figura 1 - Fatores envolvidos na fisiopatologia dos miomas uterinos.



Adaptado de: Islam et al., 2013.

1.4 CLASSIFICAÇÃO DOS MIOMAS

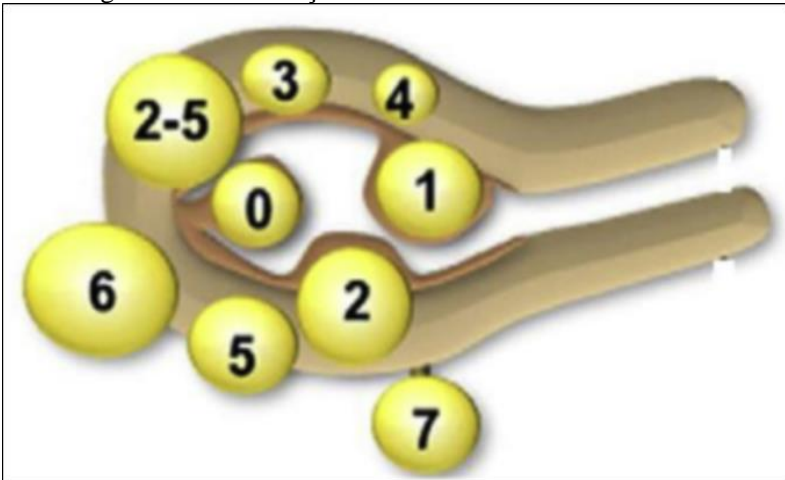
Os miomas são classificados de acordo com sua localização no útero. Segundo a Federação Internacional de Obstetrícia e Ginecologia (FIGO) são oito subtipos (MUNRO et al., 2011):

0. Mioma submucoso pediculado intracavitário
1. Mioma submucoso com uma porção intramural menor que 50%
2. Mioma submucoso com uma porção intramural maior que 50%

3. Mioma intramural contatando com o endométrio
4. Mioma intramural
5. Mioma subseroso com uma porção intramural maior ou igual a 50 %
6. Mioma subseroso com uma porção intramural menores que 50%
7. Mioma subseroso pediculado
8. Outros: cervical, ligamentar, etc.

A Figura 2 demonstra a localização dos miomas, conforme sua classificação.

Figura 2 - Classificação dos miomas.



Adaptado de: (MUNRO et al., 2011).

Os miomas híbridos correspondem aqueles miomas que impactam ao mesmo tempo o endométrio e a serosa tendo uma porção submucosa e uma porção serosa (representado na figura pelo número 2-5) (MUNRO et al., 2011).

Classicamente eles são descritos como subserosos, intramurais e submucosos (BAJEKAL; LI, 2000). Os miomas subserosos localizam-se 50% ou mais na superfície serosa do lado peritoneal podendo ser pedunculados ou sesséis. Podem alcançar grandes volumes e serem assintomáticos. Quando são sintomáticos apresentam sintomas por compressão das estruturas adjacentes como retenção urinária por compressão de bexiga e tenesmo por compressão do reto. Também podem produzir sintomatologia dolorosa quando pediculados devido a

sua torção (CALAF et al., 2013). Os miomas intramurais localizam-se no miométrio e não distorcem a cavidade endometrial, enquanto que os miomas submucosos distorcem a cavidade uterina e são descritos em três subtipos: pedunculado, sésil com extensão intramural dos miomas menores que 50% e sésil com extensão dos miomas maiores que 50% no miométrio (BAJEKAL; LI, 2000).

1.5 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Os sintomas dos miomas estão relacionados com o tamanho, a quantidade e a localização dos mesmos e tendem a aliviar após a menopausa (VILOS et al., 2012; CIARMELA et al., 2014). O sintoma mais comum, geralmente causado por miomas submucosos, é o sangramento uterino anormal, o qual usualmente é intenso, podendo levar a anemia (ZIMMERMANN et al., 2012).

Adicionalmente ao sangramento tem a dor pélvica, a dismenorreia e a dispareunia, sendo que a dor é descrita com frequência como uma sensação de pressão, semelhante ao desconforto que a mulher sofre durante a gestação (STOVALL, 2001). Grandes miomas podem sofrer degeneração e causar dor subsequente a isquemia e necrose dentro dos miomas (CIARMELA et al., 2014). Durante a gravidez, observa-se um crescimento rápido dos miomas, devido a produção hormonal, podendo levar a “degeneração vermelha” causando uma dor aguda (WALLACH; VLAHOS, 2004). Outra causa de dor aguda são as torções dos miomas pediculados (CIARMELA et al., 2014).

A pressão na região pélvica surge com o aumento uterino e é mais comumente relatada do que a dor pélvica. Com o crescimento do tumor, a pressão é exercida nos órgãos adjacentes especialmente do trato urinário e do reto sigmoide, sendo frequente as queixas de incontinência urinária e urgência miccional, tenesmo e constipação, conforme a localização e volume dos miomas (STOVALL, 2001; BUKULMEZ; DOODY, 2006).

O impacto dos miomas sobre a fertilidade também depende da localização dos mesmos. Assim os miomas intramurais e submucosos podem se associar a intenso sangramento menstrual, com redução da fertilidade por dificultarem a migração dos espermatozoides da cavidade uterina até a tuba ou obstruírem a migração se localizados próximos ao orifício interno do colo (MUKHOPADHAYA; ASANTE; MANYONDA, 2007), além do aumento da taxa de abortamentos. Os submucosos podem levar a deformidade da cavidade uterina dificultando a implantação e levando a perdas fetais precoces (PRITTS;

PARKER; OLIVE, 2009), degeneração miomatosa, dor e aumento de casos de prematuridade, descolamento placentário, ruptura prematura de membranas, má apresentação fetal e distócias de parto (LEE; NORWITZ; SHAW, 2010). Já os subserosos não apresentam impacto nestes fatores. Entretanto, ainda não há evidências suficientes sobre o exato impacto dos miomas sobre a fertilidade (PRITTS; PARKER; OLIVE, 2009).

1.6 DIAGNÓSTICO

Os miomas uterinos são frequentemente detectados incidentalmente no exame de rotina, quer seja no exame pélvico bi manual, ou no exame de ultrassom, já que a maioria dos miomas é assintomática (CHEN et al., 2008).

Mas quando causam problemas, como distúrbios menstruais, pressão local vesical ou intestinal e dor pélvica (LASMAR et al., 2011; YANG et al., 2011), utilizam-se as técnicas de imagem para confirmar o diagnóstico como: ultrassonografia, histerossalpingografia, ressonância magnética (considerada padrão ouro) e outros, que auxiliarão na seleção dos pacientes que irão para terapia medicamentosa, procedimentos não invasivos ou cirurgia, dependendo de uma acurada avaliação do tamanho, número e posição dos miomas (OMARI; VARGHESE; KLIEWER, 2012).

1.6.1 Exame Pélvico

A presença de miomas é presumida na palpação de um útero aumentado e de contornos irregulares no exame pélvico. Um útero aumentado para o equivalente a doze semanas de gestação pode ser palpado já no exame de abdômen (STEWART, 2001).

1.6.2 Ultrassonografia

As ultrassonografias transabdominais e transvaginais tem sido as mais frequentemente empregadas para diagnóstico dos miomas, devido a acessibilidade e relativo baixo custo (LEVENS et al., 2009). Tanto a via abdominal quanto a transvaginal podem ser utilizadas. A transvaginal é mais sensível para diagnóstico de pequenos miomas. Usualmente, os miomas aparecem como massas sólidas e bem definidas (WILDE et al., 2009). Dependendo da quantidade de músculo liso e tecido conjuntivo irá variar de hipocóico para hiperecócico. Alterações

secundárias como hemorragia, cisto e degeneração mixóide ou calcificação exibem imagens padrão à ultrassonografia (GROSS; SILVER; JAFFE, 1983). Os vasos sanguíneos que nutrem os miomas e o fluxo uterino podem ser detectados na ultrassonografia com dopplerfluxometria (KURJAK; KUPESIC-UREK; MIRIC, 1992; SHIMAMOTO et al., 1987). A ultrassonografia permite contar o número de miomas, seu tamanho, a relação dos miomas com a cavidade uterina e com a serosa, bem como suas variedades subserosas, intramural e submucosa. A existência de um halo periférico hipocogênico ou anecógeno é um elemento que facilita o diagnóstico diferencial com adenomiose e leiomiosarcoma cujos limites são imprecisos (FERNANDEZ; GERVAISE; DE TAYRAC, 2002).

1.6.3 Histerossonografia

É um exame que consiste em infundir soro fisiológico mediante cateter, na cavidade uterina, e realizar a seguir a ultrassonografia transvaginal. A principal indicação desta técnica é a existência de sangramento uterino anormal e ela permite observar a presença de estruturas que podem alterar a morfologia da região intracavitária, como os pólipos endometriais e os miomas submucosos (SCHWÄRZLER, 1998).

1.6.4 Ressonância Magnética

A ressonância magnética, embora mais dispendiosa, tem sido a modalidade com maior sensibilidade para avaliar os miomas uterinos, particularmente para detecção de pequenos miomas (DUEHOLM et al., 2002) e a diferenciação dos mesmos com adenomiose focal (ZAWIN et al., 1990). Os tipos (submucoso, intramural e subseroso), são facilmente diferenciados e os miomas menores que 5 mm, podem ser demonstrados. Também os miomas em localizações incomuns, como a cérvix, podem ser identificados, e a ressonância magnética pode ser de grande ajuda quando há suspeita de complicações agudas dos miomas (ROCHE et al., 2012) como a degeneração dos mesmos (BAZOT et al., 2002).

1.6.5 Outros

Histerossalpingografia: está em desuso para estudo de miomas. Avalia a percussão dos miomas na cavidade uterina (CALAF et al.,

2013).

Tomografia computadorizada: pouco eficaz para diagnóstico de mioma, devido à má resolução, uso de irradiação e impossibilidade de obter múltiplos planos (CALAF et al., 2013).

Histeroscopia: permite o diagnóstico de miomas intracavitários cujo diâmetro total se encontra na cavidade uterina (CALAF et al., 2013).

1.7 TRATAMENTO

O tratamento dos miomas dependerá da sintomatologia existente, do desejo de manter a fertilidade e do tamanho global do útero (LETE, 2013). A maioria das mulheres com miomas uterinos é assintomática. É de concordância geral que essas mulheres não requerem tratamento (HACKETHAL et al., 2009), pois miomas assintomáticos podem ser controlados com garantia e segurança através de cuidadoso seguimento (DUHAN; SIROHIWAL, 2010). Raramente eles podem malignar para miosarcomas e requerer uma terapia mais agressiva e específica. Eles não possuem uma sintomatologia específica nem um exame de imagem patognomônico que os diferencie dos miomas, sendo geralmente diagnosticados no anatomopatológico (VAN DEN BOSCH et al., 2012). A incidência de miosarcomas uterinos em pacientes submetidas a cirurgia por miomas presumidos gira em torno de 0,23% a 0,49% embora na sexta década seja em torno de 1% (PARKER; FU; BEREK, 1994; LEIBSOHN et al., 1990).

Quando sintomáticos, os miomas requerem tratamento. Em geral, há três estratégias no manejo das mulheres com miomas uterinos sintomáticos: tratamento medicamentoso, tratamento radiológico (ou minimamente invasivo) e tratamento por intervenções cirúrgicas (WALLACH; VLAHOS, 2004).

O tratamento medicamentoso, até o presente momento é utilizado somente para terapias de curto prazo, pois terapias de longo prazo têm um risco significativo para o desenvolvimento de osteoporose e hiperplasia de endométrio e ainda não apresenta evidências de benefícios consideráveis. Eles podem ser usados nas seguintes situações: em pacientes na peri menopausa ou que tenham contraindicações médicas para cirurgia, como pré-operatório para reduzir o tamanho do mioma, controlar o sangramento e melhorar o nível de hemoglobina e em pesquisas com intuito de avaliar novos potenciais terapêuticos (SANKARAN; MANYONDA, 2008). Estas terapias incluem:

- a) Análogos de GnRH, que atuam suprimindo o crescimento dos

miomas por hipogonadismo (ŞENER et al., 1996; YANG et al., 2002). Sua principal limitação para uso em tratamento é o elevado custo econômico, junto a seu perfil de efeitos secundários (LETHABY; VOLLENHOVEN; SOWTER, 2002) relacionados ao hipoestrogenismo como fogachos, secura vaginal e desmineralização óssea (TROPEANO; AMOROSO; SCAMBIA, 2008);

b) Moduladores Seletivos do Receptor Estrogênico (SERMS), que induzem a mudanças nos receptores estrogênicos e são mais utilizados em câncer de mama (MITLAK; COHEN, 1997);

c) Moduladores Seletivos de Receptor Progestogênico (SPRMS), os quais reduzem a dor, sangramento, tamanho dos miomas e melhoram a qualidade de vida. Diferente dos análogos de GnRH, eles não têm ação de profunda deficiência estrogênica e alteração na densidade óssea. Fazem parte deles o mifepristone, o telapristone, asoprisnil e o acetato de ulipristal (TALAULIKAR; MANYONDA, 2012). Importante saber que os SPRMS reduzem significativamente o peso do tumor miomatoso, sugerindo que, sinalizando como alvo no mioma, a progesterona, tem-se uma estratégia efetiva para reduzir o tamanho da doença (MURPHY; MAHESH, 1985; MURPHY et al., 1993; MURPHY et al., 1995; CERMIK; ARICI; TAYLOR, 2002; EISINGER et al., 2003; EISINGER et al., 2005; STEINAUER et al., 2004; FISCELLA et al., 2006; XU et al., 2008; EISINGER, 2009; CHWALISZ et al., 2007; WILLIAMS et al., 1997; WILKENS et al., 2008; DONNEZ et al., 2012);

d) Fármacos que diminuem a intensidade do sangramento, como: 1) Ácidotranexâmico, que tem sido associado a um decréscimo de 50% no sangramento de mulheres com menorragia, mas há poucos estudos em mulheres com miomas (LAUGHLIN; STEWART, 2011); 2) Anticoncepcionais, apesar de utilizados amplamente por médicos na tentativa de reduzir a perda sanguínea associada a miomas (ABDELRAHMAN; AL-HENDY; SABRY, 2012), os efeitos dos anticoncepcionais e progestogênicos na redução do tamanho dos miomas não está documentado (VENKATACHALAM; BAGRATEE; MOODLEY, 2004); 3) Dispositivo intrauterino com levonorgestrel, que é efetivo na redução da perda sanguínea menstrual e pode ser considerado uma alternativa ao procedimento cirúrgico (ROYAL COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNAECOLOGISTS, 1999), necessitando de mais pesquisas nesta área a fim de estabelecer se o número ou a localização dos miomas no útero é a causa de maior expulsão espontânea do dispositivo nas portadoras de miomas (MARUO et al., 2007); 4) Outras medicações tem sido investigadas como os inibidores da aromatase (SABRY; AL-HENDY, 2012), que bloqueiam

os ovários e a produção periférica de estrogênios, através da inibição da enzima aromatase que catalisa a conversão de hormônios androgênicos em estrogênio (SMITH, Ian E.; DOWSETT, 2003). Adicionalmente, há pesquisas encorajadoras para o papel dos suplementos como vitamina D e o extrato de chá verde (HALDER; SHARAN; AL-HENDY, 2012; ROSHDY et al., 2013). A vitamina D atua com sua atividade anti fibrinolítica e inibidor do crescimento, além de induzir a apoptose na cultura de células humanas de miomas (SHARAN et al., 2011; HALDER; SHARAN; AL-HENDY, 2012). O extrato de chá verde possui atividade antioxidante e antiinflamatória (CHUNG et al., 2004).

O tratamento radiológico, que realiza a embolização da artéria uterina, é uma técnica amplamente aceita, não cirúrgica, usada para tratar miomas uterinos sintomáticos (AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS et al., 2008). É percutânea, guiada por imagem e realizada por radiologista apropriadamente treinado e com experiência nesta intervenção (SPIES; SACKS, 2004). Na essência, envolve a colocação de um cateter até as artérias uterinas, via femural, e a injeção de agentes embolizantes (na maior parte dos casos, partículas de álcool polivinil ou microesferas gelatinosas de trisacril), até que a circulação comece a esmorecer (RAVINA et al., 1995; SPIES; SACKS, 2004). As complicações mais comuns do procedimento são as dores severas requerendo hospitalização e a síndrome pós embolização que consiste em dor de intensidade suave a moderada, febre baixa e mal-estar, a qual é bastante comum após o processo (WALKER; CARPENTER; KENT, 2004). Em geral, é uma opção excelente para mulheres cujo manejo com medicamentos falhou, que tem a prole completa ou contraindicação para cirurgia, ou ainda aquelas que desejam evitar uma intervenção cirúrgica. Porém, mais estudos são necessários para investigar os riscos e benefícios da embolização das artérias uterinas nas mulheres com história de infertilidade ou que desejam uma futura gestação (OWEN; ARMSTRONG, 2015).

A cirurgia focada na ultrassonografia guiada por ultrassom ou ressonância magnética, apresenta-se como outra opção de tratamento radiológico: trata-se de um novo método de ablação para tratamento de miomas, que utiliza o ultrassom focalizado, o qual passa através da parede anterior do abdômen e converge a um ponto alvo dentro do mioma, produzindo um aumento de temperatura (de 55-90 graus centígrados), suficiente para induzir uma necrose coagulativa em poucos segundos (STEWART et al., 2003; HINDLEY et al., 2004). As técnicas de destruição do tecido com ultrassonografia ou radiofrequência estão

em evolução como complementação ou técnica associada (TRUMM et al., 2013). A vantagem deste procedimento é sua característica completamente não invasiva e a visualização dos miomas e tecidos adjacentes, impedindo dano aos tecidos saudáveis (STEWART et al., 2006). A desvantagem é que, poucos pacientes são aptos para o procedimento; somente aqueles cujos miomas estão imediatamente abaixo da parede anterior do abdômen, sem interposição de intestino ou de cicatrizes na região de interesse (VOOGT et al., 2012).

O tratamento padrão para miomas uterinos sintomáticos tem sido invariavelmente cirúrgico, quer seja por histerectomia (Histero=útero, ectomia=corte) ou por miomectomia (mio=musculo, ectomia=corte) (CUNHA, 2010), o qual é mais conservador e indicado para as mulheres que desejam preservar a fertilidade (UEDA et al., 2008). A miomectomia é recomendada, portanto, para mulheres em idade reprodutiva que desejam preservar seu potencial de gestar e é necessária quando os miomas são sintomáticos, causando sangramento uterino anormal ou dor, ou são assintomáticos, mas com crescimento rápido causando infertilidade e abortos de repetição (CAGNACCI et al., 2003). A miomectomia é realizada por laparotomia ou histeroscopia, dependendo da localização, tamanho, número de miomas e da experiência do cirurgião (LUCIANO, 2009). A miomectomia por histeroscopia é utilizada frequentemente para remover os miomas submucosos (VAN DER KOOIJ; ANKUM; HEHENKAMP, 2012) ou os miomas intramurais com componentes submucosos (PRITTS; PARKER; OLIVE, 2009) levando ao desaparecimento dos sintomas de sangramento em 90% dos casos (MALCK-MELLOULI et al., 2012). As complicações pós-operatórias incluem hemorragia (2,4%), perfuração uterina (1,5%), laceração do colo (1-11%) e sobrecarga do fluido por vazamento interno de distensor; as complicações tardias incluem infertilidade e aderências intrauterinas (VAN DER KOOIJ; ANKUM; HEHENKAMP, 2012). As candidatas adequadas para a miomectomia por vídeo laparoscopia são as portadoras de miomas subserosos sintomáticos, ou até mesmo miomas intramurais dependendo da posição dos miomas e da habilidade do cirurgião (VAN DER KOOIJ; ANKUM; HEHENKAMP, 2012). Oferece a vantagem de menor perda sanguínea, retorno rápido às atividades, tempo mais curto de hospitalização e melhor aceitação da cicatriz (GRIFFIN et al., 2013). Entretanto, alguns cirurgiões consideram a miomectomia laparoscópica um desafio, devido à possibilidade de recorrência, ao maior custo, ao risco de conversão para outro procedimento, à necessidade de destreza na sutura e ao limite para a intervenção ser realizada, ou seja, em termo de número (menor ou

igual a 4) e em termo de tamanho dos miomas (de 8-10 cm) (PARKER et al., 2010; DESAI et al., 2011). Ultrapassando o número e o tamanho dos miomas acima relatados, já se considera a realização de miomectomia por via abdominal, a qual é realizada sempre que a histeroscopia e a laparoscopia não são as opções ou há outra indicação de laparotomia e a ela se pode associar a miomectomia (GRIFFIN et al., 2013). É um procedimento com maior duração, porém está associado a menor perda sanguínea (WISE et al., 2004) e ao menor índice de perdas após engravidar, comparando com as cirurgias anteriormente referidas (MACHUPALLI et al., 2013).

A histerectomia, cirurgia onde se retira o útero, é um procedimento definitivo e leva a um resultado notável, pois garante a completa remissão dos sintomas e acaba com o risco de recorrência dos miomas (SALAMA; KILIÇ, 2013). Ela pode ser realizada via vaginal ou vaginal assistida por vídeo laparoscopia, ou via abdominal através laparoscopia ou laparotomia (SESTI et al., 2014). A histerectomia vaginal está indicada quando o tamanho do útero permite sua extração via vaginal. Está contraindicada quando há suspeita de patologia anexial ou processos inflamatórios crônicos na pelve menor que possam dificultar o acesso ao fundo de saco de Douglas (LETE, 2013). Sempre que possível, é recomendado que esta via seja escolhida, por levar a pouca perda sanguínea, menor tempo de recuperação e por ser uma técnica operatória de rápida execução. Quando a via vaginal não é possível, ou a salpingo-ooforectomia é necessária, a histerectomia por laparoscopia ou abdominal é considerada (OWEN; ARMSTRONG, 2015). A técnica laparoscópica tem muitas vantagens sobre a laparotomia, incluindo menor dor operatória, curta estadia hospitalar, melhor estética e mais rápida recuperação e retomada das atividades diárias (SALAMA; KILIÇ, 2013). A indicação para a via abdominal deve ficar delegada a casos de úteros tão volumosos que impeçam a abordagem via vaginal ou laparoscópica (LETE, 2013). Importante salientar, que a histerectomia traz alguns sérios riscos, incluindo lesão de intestino, lesão do ureter, sangramento que pode exigir transfusão, deiscência de sutura e traumático retorno do sangramento, abscesso – infecção pélvica e trombose venosa ou embolia pulmonar (ROYAL COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNAECOLOGISTS, 1999).

1.8 ACETATO DE ULIPRISTAL

O acetato de ulipristal (UPA) é um esteróide sintético da 19 norprogesterona, sendo um modulador seletivo do receptor de progesterona

(BLITHE et al., 2003). Ele exerce uma ação anti proliferativa, proapoptótica e antifibrinolítica nas células dos miomas (CHEN et al., 2006). Assim, ele suprime a neovascularização, a proliferação celular e sobrevivência das células do mioma, sem, contudo, alterar as células normais do miométrio (SPITZ, 2009). Seus benefícios clínicos incluem a redução do sangramento, da anemia e da dor, e uma significativa redução do tamanho e volume dos miomas (DONNEZ et al., 2012). Como reações adversas pode-se ter: náuseas, cefaleia, dor pélvica e abdominal, dor na musculatura esquelética, acne, tonturas, espessamento do endométrio (o qual reverte cessado o uso) (DONNEZ et al., 2012).

Contudo é uma medicação, normalmente, bem tolerada e não provoca efeitos colaterais como fogachos ou perda de massa óssea. A anovulação por ele induzida é reversível, sugerindo que pode ser utilizado em mulheres que desejam preservar a fertilidade (NIEMAN et al., 2011). É uma terapia oral, utilizada na dose de 5mg ou 10 mg e foi aprovada pela Agencia Europeia de Medicina, em 2012, para uso por 3 meses no período pré-operatório de pacientes portadoras de miomas sintomáticos de moderada a severa intensidade, sendo comercializada na Europa com o nome de Esmya, a caixa contém 28 comprimidos e custa, em média, 170 euros (EUROPEAN MEDICINES AGENCY, 2014).

Até agora, não há perspectivas para aprovação do uso do acetato de ulipristal por mais de 3-4 meses. Entretanto, pacientes que necessitam de tratamento conservador para miomas por apresentarem contraindicação para terapia cirúrgica são o foco para os próximos estudos (RÖMER; AHRENDT; RABE, 2013).

1.9 JUSTIFICATIVA

Diante da magnitude desta patologia, evidencia-se que os miomas, além de serem um problema médico de suma importância, são também um grande entrave para a saúde pública, pois geram alto custo econômico para sua resolução (MURILLO; CANO, 2013), já que seu tratamento curativo ainda é cirúrgico, o que demanda, desde os gastos com a cirurgia até os custos inerentes a suas complicações pós-operatórias que giram em torno de 0,4-1,8%, aumentando em muito o impacto econômico (BAI et al., 2006). Por outro lado, associam-se os efeitos econômicos indiretos relacionados a incapacidade física e, absenteísmo, bem como consequências obstétricas devidas aos miomas (CARDOZO et al., 2012) como abortamentos espontâneos, infertilidade, etc. (OLIVE; PRITTS, 2010). Diante disto justifica-se a busca por um tratamento medicamentoso. Vários fármacos já foram testados para

tratamento dos miomas, porém os mesmos têm limitações por seus efeitos adversos. O acetato de ulipristal surge como uma nova opção terapêutica. Ele é um modulador seletivo do receptor de progesterona (DONNEZ et al., 2012). Seus benefícios clínicos incluem a redução do sangramento, da anemia, da dor e a diminuição do tamanho dos miomas (DONNEZ et al., 2012). Como se trata de um medicamento ainda pouco utilizado e não disponível no Brasil, resolveu-se fazer uma revisão sistemática e metanálise para verificar sua eficácia no tratamento dos miomas, baseando-se em evidências clínicas.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Analisar o efeito do acetato de ulipristal para o tratamento de miomatose uterina.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Verificar o efeito do acetato de ulipristal quanto redução do volume do mioma.

Verificar o efeito do acetato de ulipristal quanto a diminuição do sangramento.

3 MÉTODOS

Foi realizada uma revisão sistemática de acordo com o protocolo prospectivo, utilizando diretrizes da declaração do PRISMA (LIBERATI et al., 2009).

O protocolo de revisão foi registrado no PROSPERO (número de registro: 42015024333; <http://www.crd.york.ac.uk/prospero/>) em 17 de julho de 2015.

3.1 ESTRATÉGIA DE BUSCA

Uma estratégia de pesquisa foi desenvolvida usando os seguintes termos: "ulipristal acetate", "UPA", "uterine myoma", "fibromyoma" e "fibroid tumor" como palavras-chave e Medical Subject Headings (ie MeSH e Emtree) e se pesquisou nas bases de dados da MEDLINE, EMBASE, Scopus, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Biomed Central, Web of Science, IBECs, LILACS, Congress Abstracts e literatura cinzenta (Google Acadêmico e British Library), incluindo estudos publicados de janeiro de 1990 a fevereiro de 2017.

A pesquisa foi limitada a estudos em humanos, não tendo restrições linguísticas. As listas de referências de todos os estudos primários disponíveis, foram revistas para identificar citações relevantes adicionais.

3.2 TRIAGEM DOS RESUMOS ELEGÍVEIS

Dois revisores selecionaram os resumos conforme os critérios de inclusão do estudo. O processo de triagem foi conduzido no Covidence (www.covidence.org).

3.3 SELEÇÃO DE ESTUDOS

Foram incluídos apenas pacientes com miomas uterinos que utilizaram acetato ulipristal (UPA) ou placebo, em comparação com controles aleatórios.

3.4 EXTRAÇÃO DE DADOS

Dois investigadores extraíram de forma independente os dados dos estudos primários incluídos neste trabalho. A decisão final de

inclusão ou exclusão dos mesmos nesta revisão sistemática foi feita com referência ao projeto de estudo registrado no PROSPERO.

Quaisquer divergências sobre a inclusão ou exclusão de estudos foram resolvidas por consenso. O formulário de extração de dados foi composto por pacientes, métodos, informações de intervenção e resultados de cada estudo incluído.

3.5 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE

Todos os estudos incluídos foram avaliados pela sua qualidade metodológica. Esta avaliação envolveu o risco de viés na seleção de pacientes, cegamento de participantes e pessoal, dados de resultado incompletos, viés de publicação e outros vieses. O risco de viés foi classificado como de baixo, pouco claro e alto risco, de acordo com o manual da Cochrane.

3.6 SÍNTESE DE DADOS E ANÁLISE ESTATÍSTICA

A heterogeneidade do estudo foi determinada pela estatística I^2 , em que números maiores que 75% sugerem heterogeneidade substancial (DERSIMONIAN; LAIRD, 1986), e valores de P do teste χ^2 . Quando encontrada heterogeneidade substancial, não foi fornecida nenhuma estimativa combinada.

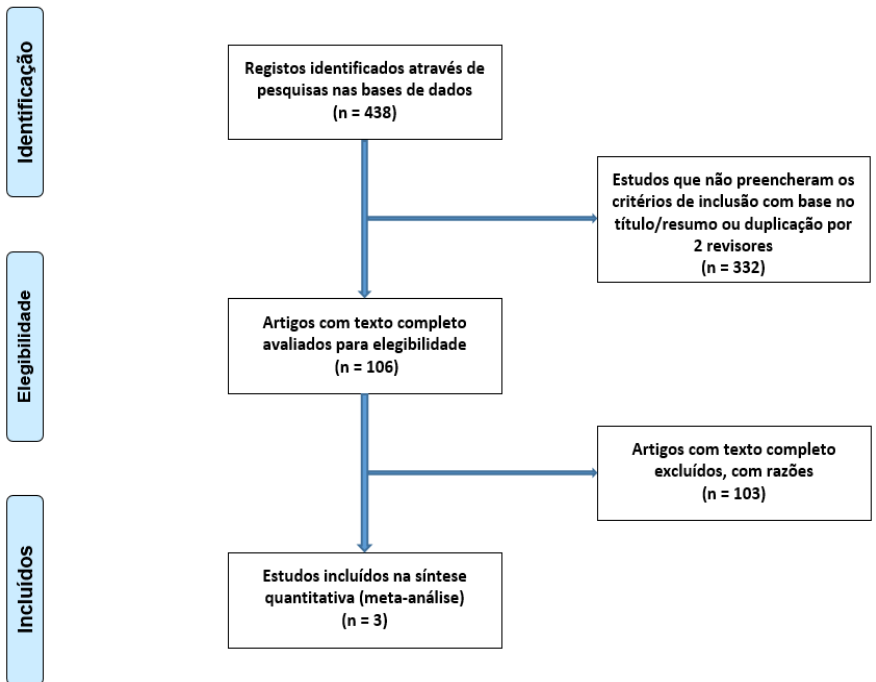
Uma análise de sensibilidade foi planejada a priori para comparar os resultados, os desenhos e a qualidade metodológica dos estudos, porém a mesma se tornou desnecessária, uma vez que todos apresentaram baixo risco de viés.

A análise estatística foi realizada no RevMan 5.3 (THE NORDIC COCHRANE CENTRE, The Cochrane Collaboration.).

4 RESULTADOS

O presente estudo identificou 438 referências. Um total de 106 estudos foram potencialmente relevantes após o rastreio inicial. Três estudos primários, envolvendo 291 pacientes, preencheram os critérios e foram incluídos (LEVENS et al., 2008; NIEMAN et al., 2011; DONNEZ et al., 2012). O processo de seleção do estudo está resumido na Figura 3.

Figura 3 - Seleção de estudos.



Os estudos incluídos no presente trabalho, foram ensaios clínicos randomizados de Levens et al. (2008), Nieman et al. (2011) e Donnez et al. (2012).

O trabalho de Levens e colaboradores, realizado nos Estados Unidos no ano de 2008, teve um total de 18 participantes, sendo que 6 utilizaram o UPA na dose de 10 mg e 6 utilizaram na dose de 20 mg e 6 utilizaram placebo, observou-se uma redução do volume do tumor de 36%, 21% e 6% respectivamente e uma redução de sangramento de 80%

com UPA e 17% com placebo.

O trabalho de Nieman e colaboradores, realizado nos Estados Unidos no ano de 2011 teve um total de 39 pacientes, sendo 13 utilizando UPA na dose de 10 mg, 13 utilizando UPA na dose de 20 mg e 13 utilizando placebo, obteve-se uma redução do volume do tumor em 17% e 24% no uso de UPA nas respectivas doses de 10 e 20 mg e aumento de volume nas usuárias de placebo na ordem de 7% e uma redução de sangramento de 76,9% com UPA e 0% com placebo.

O trabalho de Donnez e colaboradores, realizado em múltiplos países, no ano de 2012, contou com a participação de 235 mulheres, sendo 93 utilizando UPA na dose de 5 mg, 94 na dose de 10 mg e 48 utilizando placebo, onde a redução de volume foi de 34%, 28% e 6% e a redução de sangramento foi de 73%, 82% e 6%, respectivamente, conforme demonstrado na tabela 1.

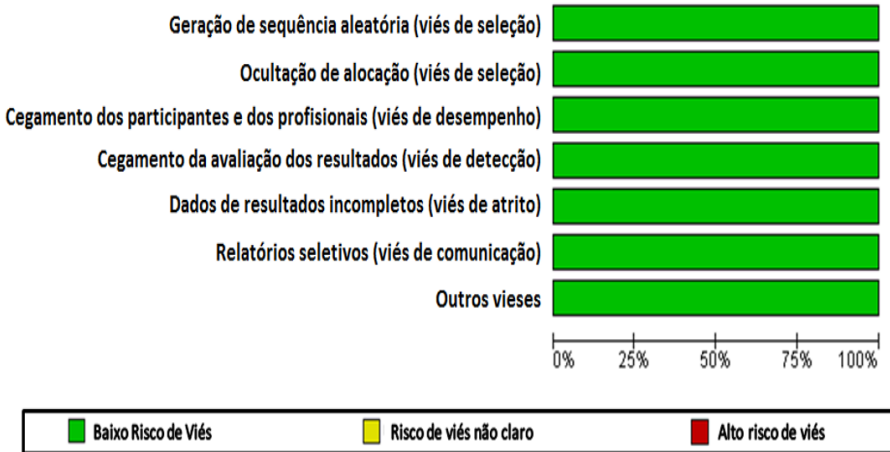
Tabela 1 - Características dos estudos incluídos: tratamento do mioma com acetato de ulipristal (UPA) versus placebo (PLC).

Autor e ano de publicação	País	Número de pacientes tratados	Número de pacientes controle	Idade dos pacientes; Média (DP)	Resultados
LEVENS et al., 2008	EUA	12	6	UPA (10 mg): 42,6 ($\pm 4,8$); UPA (20 mg): 44,3 ($\pm 4,2$); PLC: 45,1 ($\pm 5,1$)	Redução de volume miomatoso: UPA (10 mg) -21%; UPA (20 mg) -36%; PLC -6%; Redução de sangramento vaginal: UPA -80%; PLC -17%
NIEMAN et al., 2011	EUA	26	13	UPA (10 mg): 42,5 ($\pm 4,3$); UPA (20 mg): 41,3 ($\pm 5,0$); PLC: 43,1 ($\pm 6,0$)	Redução de volume miomatoso: UPA (10 mg) -17%; UPA (20 mg) -24%; PLC: aumento de 7%; Redução de sangramento vaginal: UPA -76,9%; PLC -0%
DONNEZ et al., 2012	Bélgica, França, Rússia, România, Hungria, República Tcheca, Índia, Reino Unido	187	48	UPA (5 mg): 41,2 ($\pm 5,9$); UPA (10 mg): 42,0 ($\pm 50,6$); PLC: 41,6 ($\pm 5,6$)	Redução de volume miomatoso: UPA (5 mg) -34%; UPA (10 mg) -28%; PLC -6%; Redução de sangramento vaginal: UPA (5 mg) -73%; UPA (10 mg) -82%; PLC -6%

4.1 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE

Todos os três estudos foram avaliados criticamente e considerados de baixo risco de viés, sendo assim, de boa qualidade metodológica (Figura 4).

Figura 4 - Avaliação da qualidade dos estudos incluídos

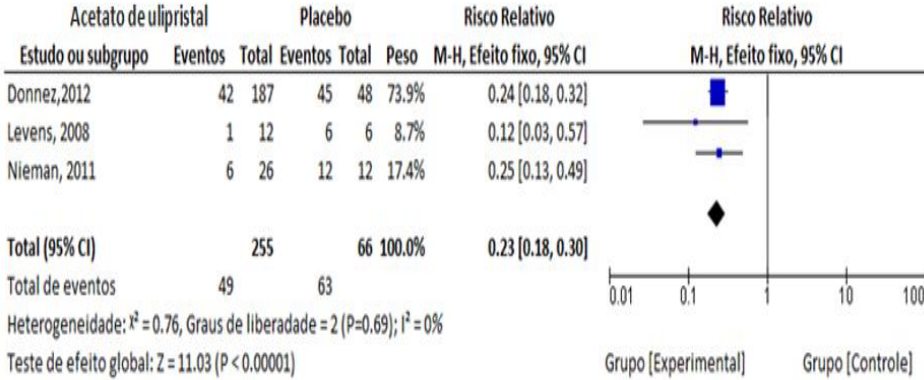


4.2 EFEITOS DAS INTERVENÇÕES (ACETATO DE ULIPRISTAL (UPA) VERSUS PLACEBO)

4.2.1 SANGRAMENTO VAGINAL

Foi realizada uma metanálise composta por três estudos que demonstrou um efeito estatisticamente significativo na diminuição do sangramento vaginal (RR = 0,23, IC95%: 0,18-0,30; $p < 0,001$; I²: 0%) (Figura 5).

Figura 5 - Metanálise Sangramento vaginal

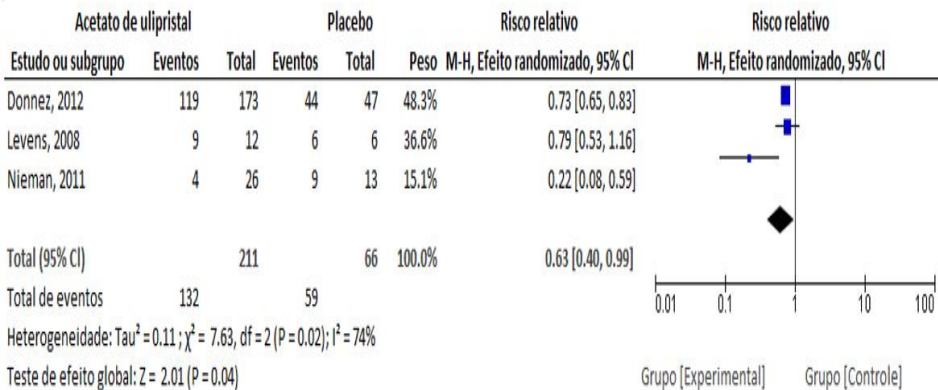


Utilizou-se um efeito fixo pois não houve heterogeneidade entre os estudos.

4.2.2 VOLUME DO MIOMA

Foi realizada uma metanálise composta por três estudos que também demonstrou um efeito estatisticamente significativo na redução do volume miomatoso (RR = 0,63 IC 95%: 0,40-0,99; p <0,04; I2: 74%) (Figura 6).

Figura 6 - Metanálise redução de volume do mioma



Utilizou-se um modelo de efeito aleatório, pois heterogeneidade foi encontrada entre os estudos.

5 DISCUSSÃO

O UPA é um modulador seletivo dos receptores de progesterona, sua liberação para uso durante 12 semanas em mulheres previamente selecionadas para cirurgia, por serem portadoras de miomatose uterina sintomática, suscitou muitos estudos sobre o mesmo. Nestes estudos, os itens mais avaliados incluem: a diminuição do volume do tumor e do sangramento, aliados a melhora de dor e qualidade de vida com presença ou não de efeitos adversos, além da segurança de sua utilização.

Para realizar esta revisão sistemática sobre a eficácia do UPA, três trabalhos puderam ser incluídos. O primeiro deles, um ensaio clínico randomizado, publicado em 2008, por Eric D. Levens et al., compara o UPA nas doses de 10 e 20 mg com o placebo por um período de 12 semanas em uma amostra de 18 mulheres. Neste trabalho não foi encontrado diferenças significativas de resultados entre essas duas doses, em relação aos efeitos adversos e a diminuição do sangramento. Em relação ao placebo, houve diferença no volume do tumor ao final, sendo que nas usuárias de UPA houve diminuição de volume de 36% e 21% nas doses de 10 e 20 mg, respectivamente, e apenas 6% no placebo. Quanto ao sangramento, apenas uma do total de usuárias de UPA apresentou permanência de sangramento, enquanto todas as pacientes usuárias de placebo permaneceram com sangramento (LEVENS et al., 2008).

O segundo ensaio clínico randomizado incluído, foi realizado por Lynnette K. Nieman et al., publicado em 2011 e também utilizou placebo e UPA em doses de 10 e 20 mg no período de 12 semanas em uma amostra de 39 mulheres. A conclusão quanto ao volume do tumor foi de que houve diminuição do mesmo com o uso de UPA, na ordem de 17% nas usuárias de 10 mg e 24% nas de 20 mg, sendo que nas usuárias de placebo, houve aumento de 7%. Quanto ao sangramento, houve diminuição do mesmo em 20 das 26 usuárias de UPA e em nenhuma das usuárias de placebo. Além disso, neste trabalho, ao final do ciclo de utilização, houve a opção para se realizar histerectomia, miomectomia ou continuação do tratamento por mais um ciclo de três meses. De um total de 28 mulheres, 8 delas optaram por receber este novo ciclo de UPA e ao final, foi observado que permanecia a redução do volume e do sangramento do mioma. O trabalho também avaliou a anovulação causada pelo uso deste modulador e concluiu que esse processo reverte após cessar a utilização do mesmo (NIEMAN et al., 2011).

Finalmente, o terceiro ensaio clínico randomizado, lançado em 2012, envolvendo um número maior de usuárias em diversos países,

editado por Jacquez Donnez et al., utilizou o UPA nas doses de 5 e 10 mg comparado ao placebo no período de 12 semanas, em uma amostra de 187 mulheres. Os resultados evidenciaram a diminuição do volume do tumor em relação ao placebo, sendo que nas usuárias de UPA houve uma média de redução de 34% e 28%, para as doses de 5 e 10 mg e apenas 6% para o placebo, considerando uma redução $\geq 25\%$ no volume do mioma. O controle do sangramento ocorreu em 91% das mulheres que receberam 5 mg de UPA, 92% nas que receberam 10 mg e somente em 19% das que receberam placebo. Porém, a diminuição do sangramento se instalou mais precocemente nas usuárias de 10 mg. Conseqüentemente o desfecho qualidade de vida e diminuição da dor, também avaliados neste trabalho, mostraram superioridade nas usuárias de UPA em relação ao placebo. Acerca dos efeitos adversos, os mais relacionados foram cefaleia, dor abdominal, desconforto mamário, etc., não houve diferença estatística entre as usuárias de UPA e o placebo. Outro efeito estudado foi a hiperplasia de endométrio, que pode ser induzida com o uso da medicação. A mesma quando ocorre, é do tipo benigno e reverte 6 meses após o término do tratamento (comprovado através de biópsia do endométrio) (DONNEZ et al., 2012).

Simultaneamente aos estudos incluídos, observou-se outras avaliações do UPA. Jacquez Donnez, lança um ensaio clínico utilizando UPA nas doses de 5 e 10 mg, comparado ao Leuprolide (um análogo do GnRH) na dose de 3,75 mg intramuscular mensal. Concluiu que os resultados são semelhantes para a diminuição do volume do tumor e do sangramento, com leve vantagem para o Leuprolide para diminuição do volume do tumor. Porém, o UPA inicia mais precocemente a diminuição do sangramento e não apresenta os efeitos colaterais dos análogos do GnRH (fogachos, secura vaginal, diminuição da densidade óssea, etc.) (DONNEZ et al., 2012). Em 2014, este mesmo autor, publicou um trabalho em que realiza ciclos sequenciais (1, 2, 3 e 4) de uso de UPA, acrescidos ao final de cada um do uso de acetato de noretisterona (NETA) ou placebo, para verificar se havia diferença de resultados quanto a manutenção da diminuição do sangramento e proteção do endométrio. Concluiu que a cada ciclo realizado havia manutenção das pacientes sem sangramento (Primeiro ciclo: 79%; segundo ciclo: 89%; terceiro ciclo: 88%; quarto ciclo: 90%), além de se manter a diminuição do volume do tumor. O uso do NETA após cada ciclo faz a menstruação retornar com fluxo mais controlado, em relação ao placebo, sendo que esta medicação não afeta as células do endométrio, porém, os achados ainda são insuficientes para indicar rotineiramente o seu uso após a utilização do UPA (DONNEZ; DONNEZ; DOLMANS, 2014).

Por fim, em 2016, Jacquez Donnez, lança seu quarto estudo, onde utiliza as doses de 5 e 10 mg de UPA, de forma repetida e intermitente por 4 cursos de 12 semanas, para verificar sua eficácia e segurança. Independente da dose utilizada, concluiu que não houve diferença na evolução em termos de segurança, o que incluiu os exames laboratoriais (gamaglutamiltransferase, colesterol, triglicérides, aspartato aminotransferase, hematócrito e hemoglobina) e as alterações endometriais (analisadas através de biopsia do endométrio), que não apresentaram alterações significativas (quando havia alteração endometrial era do tipo benigno). Quanto à eficácia do UPA, ambas as doses mostraram controle do sangramento, levando a ausência ou escassez, acompanhado da diminuição do volume do tumor, o que acarretou consequentemente na melhora da dor e na qualidade de vida. Esses resultados persistiram nos intervalos entre as doses e se sustentaram no segmento de três meses após o quarto período do tratamento, demonstrando ser possível utilizar de forma segura o UPA em doses repetidas (DONNEZ; DONNEZ; DOLMANS, 2016).

Corroborando com estes estudos, pesquisas paralelas acrescentam dados quanto à eficácia e segurança do UPA. Pohl, Osterloh e Gotteland, publicam resultados de um estudo randomizado onde comparam a segurança de doses variáveis de UPA (10, 20 e 50 mg), em relação ao placebo. Ao final, concluíram que não há diferenças significativas nos eventos adversos, em qualquer das doses, quando comparadas ao placebo (POHL; OSTERLOH; GOTTELAND, 2013).

Barlow et al., realiza em 2014, um ensaio clínico randomizado onde acompanha as pacientes que foram submetidas ao primeiro estudo de Donnez et al., e não realizaram histerectomia. Os autores deste estudo concluíram que no grupo de 5 mg, 63,1% das mulheres permaneceram sem sangramento, enquanto que nas de 10 mg esse fato ocorreu em 71,3% das pacientes. No grupo placebo, apenas 7% permaneceram sem sangramento. Esses dados foram coletados na 26ª e 38ª semana de tratamento (BARLOW et al., 2014; DONNEZ et al., 2012).

Briggs, em 2013, utilizou UPA de 5 mg em 12 mulheres por 12 semanas e inseriu o DIU com levonorgestrel em 9 delas. Destas 12, 10 tiveram seus miomas mensurados em duas ocasiões, antes e depois do uso da medicação, onde se observou uma redução de volume em média de 54 cm³ para 30 cm³, o que equivale a uma redução média de 49%. Além disso, a inserção do DIU manteve o controle do sangramento (BRIGGS, 2013).

Bizzarri et al., em 2015, publicou um estudo prospectivo comparativo onde, num total de 61 mulheres com indicação para a

retirada de mioma por histeroscopia, foi utilizado previamente por 3 meses: UPA 5 mg/dia em 7 mulheres, Letrozole 2,5 mg/dia em 11 mulheres e Triptorelin 3,75 mg/mês em 20 mulheres. As restantes realizaram miomectomia sem medicação prévia. Das que utilizaram o tratamento medicamentoso, concluiu-se que todos os fármacos diminuíram o volume do mioma e o tempo cirúrgico para a retirada do mesmo por histeroscopia, sendo que a percentagem de diminuição do volume foi de 37,1% para Triptorelin, 34,5% para o Letrozole e 21% para o UPA. Contudo, os dois primeiros apresentaram maiores efeitos adversos (Triptorelin: fogachos 85%, alteração de sono 15%, secura vaginal 10%, etc., e Letrozole: sangramento irregular 18,2%, fogachos 9,1%, dor abdominal 9,1%, etc.). Já no grupo UPA não houve relato de efeitos colaterais importantes (BIZZARRI et al., 2015).

Czuczwar et al., em 2015, lança um estudo utilizando o UPA na dose de 5 mg por 3 meses comparado a um grupo que realiza a embolização das artérias uterinas. Assim, num total de 34 mulheres, 17 realizaram embolização e 17 receberam UPA. Ao final das 12 semanas, utilizando a ultrassonografia 3 doppler, observou-se que o tamanho do mioma diminuiu em 48,1% com UPA e 47,3% na embolização (apesar do índice vascular ao doppler apresentar um decréscimo maior com a embolização, na ordem de: 54,3% para embolização e 30,9% para UPA) (CZUCZWAR et al., 2015).

Woźniak et al., em 2014, acompanhou em um estudo prospectivo observacional, 27 mulheres de um total de 56, que se recusaram a realizar o procedimento cirúrgico, por motivos variados, depois de concluído o ciclo de 12 semanas de UPA. Após 9 meses de acompanhamento, observou que 1/3 delas ainda se encontrava assintomática (WOŹNIAK et al., 2014).

Observa-se assim, que após a realização dos ensaios clínicos randomizados com placebo que foram incluídos em nossa revisão sistemática, muitos outros estudos envolvendo UPA foram realizados, todos obtendo também respostas positivas quanto a diminuição do volume do mioma e do sangramento, que foram o alvo de nossa revisão. Do mesmo modo, não houve encontro de efeitos adversos importantes deste modulador.

6 CONCLUSÃO / CONSIDERAÇÕES FINAIS

O UPA diminui o volume dos miomas uterinos, do sangramento de origem miomatosa e consequentemente a anemia derivada dos miomas.

Devido a elevada incidência de miomatose uterina em mulheres na sua fase produtiva e reprodutiva, bem como o alto custo advindo de seu tratamento, onerando os serviços públicos de saúde, o encontro de um tratamento medicamentoso eficaz é um desafio a ser conquistado.

O UPA se apresenta como uma medicação bem tolerada com poucos efeitos adversos, de fácil utilização e com boa resposta na diminuição do sangramento e do volume do mioma, além de levar a melhora da qualidade de vida e diminuição da dor. Porém, os estudos são restritos a períodos curtos e se tornam necessários estudos por períodos maiores de tempo para que o mesmo possa ser utilizado de forma contínua.

REFERÊNCIAS

- ABDEL-RAHMAN, Mohamed Y.; AL-HENDY, Ayman; SABRY, Mohamed. **Medical Treatment of Fibroid to Decrease Rate of Hysterectomy**. INTECH Open Access Publisher, 2012.
- AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS et al. ACOG practice bulletin. Alternatives to hysterectomy in the management of leiomyomas. **Obstetrics and Gynecology**, v. 112, n. 2 Pt 1, p. 387, 2008.
- BAI, Sang Wook et al. Urinary tract injuries during pelvic surgery: incidence rates and predisposing factors. **International Urogynecology Journal**, v. 17, n. 4, p. 360-364, 2006.
- BAIRD, Donna Day et al. High cumulative incidence of uterine leiomyoma in black and white women: ultrasound evidence. **American journal of obstetrics and gynecology**, v. 188, n. 1, p. 100-107, 2003.
- BAIRD, Donna Day et al. Vitamin D and the risk of uterine fibroids. **Epidemiology**, v. 24, n. 3, p. 447-453, 2013.
- BAJEKAL, Nitu; LI, Tin-Chiu. Fibroids, infertility and pregnancy wastage. **Human Reproduction Update**, v. 6, n. 6, p. 614-620, 2000.
- BARLOW, D. H. et al. Individualized vaginal bleeding experience of women with uterine fibroids in the PEARL I randomized controlled trial comparing the effects of ulipristal acetate or placebo. **Human Reproduction**, [s.l.], v. 29, n. 3, p.480-489, 23 jan. 2014. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/humrep/det467>.
- BAZOT, M. et al. Imaging of myomas: is preoperative MRI usefull?. **Gynecologie, obstetrique & fertilité**, v. 30, n. 9, p. 711-716, 2002.
- BIZZARRI, Nicolò et al. Three-month treatment with triptorelin, letrozole and ulipristal acetate before hysteroscopic resection of uterine myomas: prospective comparative pilot study. **European Journal Of Obstetrics & Gynecology And Reproductive Biology**, [s.l.], v. 192,

p.22-26, set. 2015. Elsevier BV.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2015.06.018>.

BLITHE, Diana L. et al. Development of the selective progesterone receptor modulator CDB-2914 for clinical indications. **Steroids**, v. 68, n. 10, p. 1013-1017, 2003.

BOUCHARD, Philippe. Current and future medical treatments for menometrorrhagia during the premenopause. **Gynecological Endocrinology**, v. 27, n. sup1, p. 1120-1125, 2011.

BRASIL. Ministério Da Saúde. DATASUS. Informações de Saúde. Disponível em: <<http://www.datasus.gov.br/cgi/sim/dxopcao.htm>. > Acesso em 12 fev. 2016.

BRIGGS, P e. Platform Posters, PP15. **Bjog: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology**, [s.l.], v. 120, p.577-581, jun. 2013. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1111/1471-0528.12354>.

BUKULMEZ, Orhan; DOODY, Kevin J.. Clinical Features of Myomas. **Obstetrics And Gynecology Clinics Of North America**, [s.l.], v. 33, n. 1, p.69-84, mar. 2006. Elsevier BV.

CAGNACCI, A. et al. Early outcome of myomectomy by laparotomy, minilaparotomy and laparoscopically assisted minilaparotomy. A randomized prospective study. **Human Reproduction**, v. 18, n. 12, p. 2590-2594, 2003.

CALAF, Joaquín et al. El mioma como problema clínico. **Medicina Clínica**, v. 141, p. 1-6, 2013. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ogc.2005.12.002>.

CARDOZO, Eden R. et al. The estimated annual cost of uterine leiomyomata in the United States. **American journal of obstetrics and gynecology**, v. 206, n. 3, p. 211. e1-211. e9, 2012.

CERMIK, Dilek; ARICI, Aydin; TAYLOR, Hugh S. Coordinated regulation of HOX gene expression in myometrium and uterine leiomyoma. **Fertility and sterility**, v. 78, n. 5, p. 979-984, 2002.

CHEGINI, Nasser. Proinflammatory and Profibrotic Mediators: Principal Effectors of Leiomyoma Development as a Fibrotic Disorder. **Seminars In Reproductive Medicine**, [s.l.], v. 28, n. 03, p.180-203, 22 abr. 2010. Thieme Publishing Group. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0030-1251476>.

CHEN, Szu-yu et al. Laparoscopic-Assisted Vaginal Hysterectomy with In Situ Morcellation for Large Uteri. **Journal Of Minimally Invasive Gynecology**, [s.l.], v. 15, n. 5, p.559-565, set. 2008. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jmig.2008.06.002>.

CHEN, Wei et al. A novel selective progesterone receptor modulator asoprisnil (J867) inhibits proliferation and induces apoptosis in cultured human uterine leiomyoma cells in the absence of comparable effects on myometrial cells. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 91, n. 4, p. 1296-1304, 2006.

CHUNG, Joo Eun et al. Amplification of antioxidant activity of catechin by polycondensation with acetaldehyde. **Biomacromolecules**, v. 5, n. 1, p. 113-118, 2004.

CHWALISZ, Kristof et al. A randomized, controlled trial of asoprisnil, a novel selective progesterone receptor modulator, in women with uterine leiomyomata. **Fertility and sterility**, v. 87, n. 6, p. 1399-1412, 2007.

CIARMELA, Pasquapina et al. Management of leiomyomas in perimenopausal women. **Maturitas**, [s.l.], v. 78, n. 3, p.168-173, jul. 2014. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.maturitas.2014.04.011>.

CUNHA, Antônio Geraldo da. **DICIONARIO ETIMOLOGICO DA LINGUA PORTUGUESA: EDIÇÃO ATUALIZADA DE ACORDO COM A NOVA ORTOGRAFIA**. 4. ed. São Paulo: Lexikon, 2010. 744 p.

CZUCZWAR, P. et al. Influence of ulipristal acetate therapy compared with uterine artery embolization on fibroid volume and vascularity indices assessed by three-dimensional ultrasound: prospective observational study. **Ultrasound In Obstetrics & Gynecology**, [s.l.], v. 45, n. 6, p.744-750, 11 maio 2015. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1002/uog.14668>.

DERSIMONIAN, Rebecca; LAIRD, Nan. Meta-analysis in clinical trials. **Controlled clinical trials**, v. 7, n. 3, p. 177-188, 1986.

DESAI, Pankaj et al. Fibroids, infertility and laparoscopic myomectomy. **Journal of gynecological endoscopy and surgery**, v. 2, n. 1, p. 36, 2011.

DONNEZ, Jacques et al. Ulipristal Acetate versus Leuprolide Acetate for Uterine Fibroids. **New England Journal Of Medicine**, [s.l.], v. 366, n. 5, p.421-432, 2 fev. 2012. New England Journal of Medicine (NEJM/MMS). <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa1103180>.

DONNEZ, Jacques et al. Ulipristal acetate versus placebo for fibroid treatment before surgery. **New England Journal of Medicine**, v. 366, n. 5, p. 409-420, 2012.

DONNEZ, Jacques; DONNEZ, Olivier; DOLMANS, Marie-madeleine. Safety of treatment of uterine fibroids with the selective progesterone receptor modulator, ulipristal acetate. **Expert Opinion On Drug Safety**, [s.l.], v. 15, n. 12, p.1679-1686, 2 nov. 2016. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/14740338.2016.1248943>.

DONNEZ, Jacques; DONNEZ, Olivier; DOLMANS, Marie-Madeleine. With the advent of selective progesterone receptor modulators, what is the place of myoma surgery in current practice?. **Fertility and sterility**, v. 102, n. 3, p. 640-648, 2014.

DUEHOLM, Margit et al. Accuracy of magnetic resonance imaging and transvaginal ultrasonography in the diagnosis, mapping, and measurement of uterine myomas. **American journal of obstetrics and gynecology**, v. 186, n. 3, p. 409-415, 2002.

DUHAN, Nirmala; SIROHIWAL, Daya. Uterine myomas revisited. **European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology**, v. 152, n. 2, p. 119-125, 2010.

EISINGER, Steve H. et al. Open-label study of ultra low-dose mifepristone for the treatment of uterine leiomyomata. **European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology**, v. 146, n. 2, p. 215-218, 2009.

EISINGER, Steven H. et al. Low-dose mifepristone for uterine leiomyomata. **Obstetrics & Gynecology**, v. 101, n. 2, p. 243-250, 2003.

EISINGER, Steven H. et al. Twelve-month safety and efficacy of low-dose mifepristone for uterine myomas. **Journal of minimally invasive gynecology**, v. 12, n. 3, p. 227-233, 2005.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY. Esmya- ulipristal.
<http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002041/human_med_001542.jsp&mid=WC0b01ac058001d124.Published> March 15, 2012. Updated May 25, 2014.

FERNANDEZ, H.; GERVAISE, A.; DE TAYRAC, R. Fibromas uterinos. **EMC-Ginecología-Obstetricia**, v. 38, n. 2, p. 1-11, 2002.

FISCELLA, Kevin et al. Effect of mifepristone for symptomatic leiomyomata on quality of life and uterine size: a randomized controlled trial. **Obstetrics & Gynecology**, v. 108, n. 6, p. 1381-1387, 2006.

GHAHARY, AZIZ; MURPHY, LIAM J. Uterine insulin-like growth factor-I receptors: regulation by estrogen and variation throughout the estrous cycle. **Endocrinology**, v. 125, n. 2, p. 597-603, 1989.

GRIFFIN, Leanne et al. Postoperative outcomes after robotic versus abdominal myomectomy. **JSLs: Journal of the Society of Laparoendoscopic Surgeons**, v. 17, n. 3, p. 407, 2013.

GROSS, Barry H.; SILVER, T. M.; JAFFE, M. H. Sonographic features of uterine leiomyomas: analysis of 41 proven cases. **Journal of Ultrasound in Medicine**, v. 2, n. 9, p. 401-406, 1983.

GUPTA, Janesh K et al. Uterine artery embolization for symptomatic uterine fibroids. **Cochrane Database Of Systematic Reviews**, [s.l.], 16 maio 2012. Wiley-Blackwell.
<http://dx.doi.org/10.1002/14651858.cd005073.pub3>.

HACKETHAL, Andreas et al. Surgical management of uterine fibroids in Hesse, Germany, between 1998 and 2004. **Fertility and sterility**, v. 91, n. 3, p. 862-868, 2009.

HALDER, Sunil K.; SHARAN, Chakradhari; AL-HENDY, Ayman. 1, 25-dihydroxyvitamin D3 treatment shrinks uterine leiomyoma tumors in the Eker rat model. **Biology of reproduction**, v. 86, n. 4, p. 116, 2012.

HINDLEY, Jonathan et al. MRI guidance of focused ultrasound therapy of uterine fibroids: early results. **American Journal of Roentgenology**, v. 183, n. 6, p. 1713-1719, 2004.

HOELLEN, Friederike; GRIESINGER, Georg; BOHLMANN, Michael K. Therapeutic drugs in the treatment of symptomatic uterine fibroids. **Expert Opinion On Pharmacotherapy**, [s.l.], v. 14, n. 15, p.2079-2085, 6 ago. 2013. Informa Healthcare.
<http://dx.doi.org/10.1517/14656566.2013.825607>.

HYDER, Salman M. et al. Regulation of vascular endothelial growth factor expression by estrogens and progestins. **Environmental health perspectives**, p. 785-790, 2000.

ISLAM, Md Soriful et al. Complex networks of multiple factors in the pathogenesis of uterine leiomyoma. **Fertility And Sterility**, [s.l.], v. 100, n. 1, p.178-193, jul. 2013. Elsevier BV.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.03.007>.

KURJAK, Asim; KUPESIC-UREK, Sanja; MIRIC, Danka. The assessment of benign uterine tumor vascularization by transvaginal color Doppler. **Ultrasound in medicine & biology**, v. 18, n. 6-7, p. 645-649, 1992.

LASMAR, Ricardo Bassil et al. Feasibility of a new system of classification of submucous myomas: a multicenter study. **Fertility and sterility**, v. 95, n. 6, p. 2073-2077, 2011.

LAUGHLIN, Shannon K.; STEWART, Elizabeth A. Uterine leiomyomas: individualizing the approach to a heterogeneous condition. **Obstetrics and gynecology**, v. 117, n. 2 Pt 1, p. 396, 2011.

LEE, Hee Joong; NORWITZ, Errol R.; SHAW, Julia. Contemporary management of fibroids in pregnancy. **Reviews in Obstetrics and Gynecology**, v. 3, n. 1, p. 20, 2010.

LEIBSOHN, Steven et al. Leiomyosarcoma in a series of hysterectomies performed for presumed uterine leiomyomas. **American journal of obstetrics and gynecology**, v. 162, n. 4, p. 968-976, 1990.

LETE, Iñaki. La histerectomía por miomas. **Medicina Clínica**, [s.l.], v. 141, p.13-16, jul. 2013. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0025-7753\(13\)70047-2](http://dx.doi.org/10.1016/s0025-7753(13)70047-2).

LETHABY, Anne; VOLLENHOVEN, Beverley; SOWTER, Martin. Efficacy of pre-operative gonadotrophin hormone releasing analogues for women with uterine fibroids undergoing hysterectomy or myomectomy: a systematic review. **BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology**, v. 109, n. 10, p. 1097-1108, 2002.

LEVENS, Eric D. et al. CDB-2914 for uterine leiomyomata treatment: a randomized controlled trial. **Obstetrics and gynecology**, v. 111, n. 5, p. 1129, 2008.

LEVENS, Eric D. et al. Magnetic resonance imaging and transvaginal ultrasound for determining fibroid burden: implications for research and clinical care. **American journal of obstetrics and gynecology**, v. 200, n. 5, p. 537. e1-537. e7, 2009.

LEVY, Gary et al. Leiomyoma: genetics, assisted reproduction, pregnancy and therapeutic advances. **Journal Of Assisted Reproduction And Genetics**, [s.l.], v. 29, n. 8, p.703-712, 15 maio 2012. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1007/s10815-012-9784-0>.

LIBERATI, A. et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. **Bmj**, [s.l.], v. 339, n. 211, p.2700-2700, 21 jul. 2009. BMJ. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.b2700>.

LIGON, Azra H.; MORTON, Cynthia C. Leiomyomata: heritability and cytogenetic studies. **Human reproduction update**, v. 7, n. 1, p. 8-14, 2001.

LONGO, Dan L.; BULUN, Serdar E.. Uterine Fibroids. **New England Journal Of Medicine**, [s.l.], v. 369, n. 14, p.1344-1355, 3 out. 2013. New England Journal of Medicine (NEJM/MMS). <http://dx.doi.org/10.1056/nejmra1209993>.

- LUCIANO, Anthony A. Myomectomy. **Clinical obstetrics and gynecology**, v. 52, n. 3, p. 362-371, 2009.
- MACHUPALLI, S. et al. Abdominal myomectomy increases fertility outcome. **Gynecol Obstet**, v. 3, n. 144, p. 2161-0932.1000144, 2013.
- MAGRI, KAREN A. et al. Negative feedback regulation of insulin-like growth factor-II gene expression in differentiating myoblasts in vitro. **Endocrinology**, v. 135, n. 1, p. 53-62, 1994.
- MÄKINEN, N. et al. Mutation analysis of components of the Mediator kinase module in MED12 mutation-negative uterine leiomyomas. **British journal of cancer**, v. 110, n. 9, p. 2246-2249, 2014.
- MALCK-MELLOULI M. et al. Hysteroscopic myomectomy. **Tinis/med**, v. 90, p. 458-462, 2012.
- MARINO, J. L. et al. Uterine leiomyoma and menstrual cycle characteristics in a population-based cohort study. **Human Reproduction**, v. 19, n. 10, p. 2350-2355, 2004.
- MARSHALL, Lynn M. et al. Variation in the incidence of uterine leiomyoma among premenopausal women by age and race. **Obstetrics & Gynecology**, v. 90, n. 6, p. 967-973, 1997.
- MARUO, Takeshi et al. Effects of levonorgestrel-releasing IUS and progesterone receptor modulator PRM CDB-2914 on uterine leiomyomas. **Contraception**, v. 75, n. 6, p. S99-S103, 2007.
- MARUO, Takeshi et al. Effects of progesterone on uterine leiomyoma growth and apoptosis. **Steroids**, v. 65, n. 10, p. 585-592, 2000.
- MITLAK, B. H.; COHEN, F. J. In search of optimal long-term female hormone replacement: the potential of selective estrogen receptor modulators. **Hormone Research in Paediatrics**, v. 48, n. 4, p. 155-163, 1997.
- MORONI, Rm et al. Pharmacological treatment of uterine fibroids. **Annals Of Medical And Health Sciences Research**, [s.l.], v.

4, n. 9, p.185-192, set. 2014. Medknow. <http://dx.doi.org/10.4103/2141-9248.141955>.

MUKHOPADHAYA, Neelanjana; ASANTE, Grace Pokuah; MANYONDA, Isaac T. Uterine fibroids: impact on fertility and pregnancy loss. **Obstetrics, Gynaecology & Reproductive Medicine**, v. 17, n. 11, p. 311-317, 2007.

MUNRO, Malcolm G. et al. FIGO classification system (PALM-COEN) for causes of abnormal uterine bleeding in nongravid women of reproductive age. **International Journal Of Gynecology & Obstetrics**, [s.l.], v. 113, n. 1, p.3-13, 22 fev. 2011. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijgo.2010.11.011>.

MURILLO, Ester Ortiz; CANO, Antonio. Análogos de la GnRH en el tratamiento de los miomas. **Medicina Clínica**, v. 141, p. 35-39, 2013.

MURPHY, Ana Alvarez et al. Regression of uterine leiomyomata in response to the antiprogesterone RU 486. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 76, n. 2, p. 513-517, 1993.

MURPHY, Ana Alvarez et al. Regression of uterine leiomyomata to the antiprogesterone RU486: dose-response effect. **Fertility and sterility**, v. 64, n. 1, p. 187-190, 1995.

MURPHY, LAURA L.; MAHESH, VIRENDRA B. Selective release of follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone by 5 alpha-dihydroprogesterone and 3 alpha, 5 alpha-tetrahydroprogesterone in pregnant mare's serum gonadotropin-primed immature rats exposed to constant light. **Biology of reproduction**, v. 32, n. 4, p. 795-803, 1985.

NICE. Clinical guideline 44: heavy menstrual bleeding. 2007, <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG44FullGuideline.pdf>.

NIEMAN, Lynnette K. et al. Efficacy and tolerability of CDB-2914 treatment for symptomatic uterine fibroids: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase IIb study. **Fertility and sterility**, v. 95, n. 2, p. 767-772. e2, 2011.

NOVAK E, et al. Novak's Gynecology. Piladelphia. PA and London : lippincott Williamse Wilkins; 2002.

OKOLO, Stanley. Incidence, aetiology and epidemiology of uterine fibroids. **Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology**, v. 22, n. 4, p. 571-588, 2008.

OLIVE, David L.; PRITTS, Elizabeth A. Fibroids and reproduction. In: **Seminars in reproductive medicine**. © Thieme Medical Publishers, 2010. p. 218-227.

OMARI, Eenas A.; VARGHESE, Tomy; KLIEWER, Mark A. A Novel Saline Infusion Sonohysterography-Based Strain Imaging Approach for Evaluation of Uterine Abnormalities In Vivo Preliminary Results. **Journal of Ultrasound in Medicine**, v. 31, n. 4, p. 609-615, 2012.

ONO, Masanori et al. Role of stem cells in human uterine leiomyoma growth. **PloS one**, v. 7, n. 5, p. e36935, 2012.

OWEN, Carter; ARMSTRONG, Alicia Y. Clinical management of leiomyoma. **Obstetrics and gynecology clinics of North America**, v. 42, n. 1, p. 67-85, 2015.

PARAZZINI, Fabio et al. Reproductive factors and risk of uterine fibroids. **Epidemiology**, v. 7, n. 4, p. 440-442, 1996.

PARKER, William H. et al. Risk factors for uterine rupture after laparoscopic myomectomy. **Journal of minimally invasive gynecology**, v. 17, n. 5, p. 551-554, 2010.

PARKER, William H.. Etiology, symptomatology, and diagnosis of uterine myomas. **Fertility And Sterility**, [s.l.], v. 87, n. 4, p.725-736, abr. 2007. Elsevier BV.

PARKER, William H.; FU, Yao Shi; BEREK, Jonathan S. Uterine sarcoma in patients operated on for presumed leiomyoma and rapidly growing leiomyoma. **Obstetrics & Gynecology**, v. 83, n. 3, p. 414-418, 1994.

POHL, O.; OSTERLOH, I.; GOTTELAND, J.-p.. Ulipristal acetate - safety and pharmacokinetics following multiple doses of 10-50 mg per day. **Journal Of Clinical Pharmacy And Therapeutics**, [s.l.], v. 38, n.

4, p.314-320, 3 abr. 2013. Wiley-Blackwell.
<http://dx.doi.org/10.1111/jcpt.12065>.

PRITTS, Elizabeth A.; PARKER, William H.; OLIVE, David L. Fibroids and infertility: an updated systematic review of the evidence. **Fertility and sterility**, v. 91, n. 4, p. 1215-1223, 2009.

RAVINA, J. H. et al. Arterial embolisation to treat uterine myomata. **The Lancet**, v. 346, n. 8976, p. 671-672, 1995.

REIN, Mitchell S. et al. Cytogenetic abnormalities in uterine myomas are associated with myoma size. **Molecular human reproduction**, v. 4, n. 1, p. 83-86, 1998.

ROCHE, Oran et al. Radiological appearances of gynaecological emergencies. **Insights into imaging**, v. 3, n. 3, p. 265-275, 2012.

RÖMER, T.; AHRENDT, H. J.; RABE, T. Medikamentöse therapie von myomen. **Frauenarzt**, v. 54, n. 4, p. 374-379, 2013.

ROSHDY, Eman et al. Treatment of symptomatic uterine fibroids with green tea extract: a pilot randomized controlled clinical study. **Int J Womens Health**, v. 5, p. 477-486, 2013.

ROYAL COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNAECOLOGISTS. The management of menorrhagia in secondary care. London: RCOG Press; 1999 (Evidence -based clinical guideline n5).

SABRY, Mohamed; AL-HENDY, Ayman. Innovative oral treatments of uterine leiomyoma. **Obstetrics and gynecology international**, v. 2012, 2012.

SALAMA, Salama S.; KILIÇ, Gökhan S. Uterine fibroids and current clinical challenges. **Journal of the Turkish-German Gynecological Association**, v. 14, n. 1, 2013.

SANKARAN, Srividhya; MANYONDA, Isaac T.. Medical management of fibroids. **Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology**, [s.l.], v. 22, n. 4, p.655-676, ago. 2008. Elsevier BV.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2008.03.001>.

- SCHWÄRZLER, P. et al. An evaluation of sonohysterography and diagnostic hysteroscopy for the assessment of intrauterine pathology. **Ultrasound in Obstetrics and Gynecology**, v. 11, n. 5, p. 337-342, 1998.
- SEGARS, J. H. et al. Proceedings from the Third National Institutes of Health International Congress on Advances in Uterine Leiomyoma Research: comprehensive review, conference summary and future recommendations. **Human Reproduction Update**, [s.l.], v. 20, n. 3, p.309-333, 8 jan. 2014. Oxford University Press (OUP).
<http://dx.doi.org/10.1093/humupd/dmt058>.
- ŞENER, A. Bilge et al. The effects of hormone replacement therapy on uterine fibroids in postmenopausal women. **Fertility and sterility**, v. 65, n. 2, p. 354-357, 1996.
- SESTI, Francesco et al. Randomized comparison of total laparoscopic, laparoscopically assisted vaginal and vaginal hysterectomies for myomatous uteri. **Archives of gynecology and obstetrics**, v. 290, n. 3, p. 485-491, 2014.
- SHARAN, Chakradhari et al. Vitamin D inhibits proliferation of human uterine leiomyoma cells via catechol-O-methyltransferase. **Fertility and sterility**, v. 95, n. 1, p. 247-253, 2011.
- SHENG, Jie et al. The LNG-IUS study on adenomyosis: a 3-year follow-up study on the efficacy and side effects of the use of levonorgestrel intrauterine system for the treatment of dysmenorrhea associated with adenomyosis. **Contraception**, v. 79, n. 3, p. 189-193, 2009.
- SHIMAMOTO, K. et al. Intratumoral blood flow: evaluation with color Doppler echography. **Radiology**, v. 165, n. 3, p. 683-685, 1987.
- SMITH, Ian E.; DOWSETT, Mitch. Aromatase inhibitors in breast cancer. **New England Journal of Medicine**, v. 348, n. 24, p. 2431-2442, 2003.
- SPIES, James B.; SACKS, David. Credentials for uterine artery embolization. **Journal of Vascular and Interventional Radiology**, v. 15, n. 2, p. 111-113, 2004.

SPITZ, Irving M. Clinical utility of progesterone receptor modulators and their effect on the endometrium. **Current Opinion in Obstetrics and Gynecology**, v. 21, n. 4, p. 318-324, 2009.

STEINAUER, Jody et al. Systematic review of mifepristone for the treatment of uterine leiomyomata. **Obstetrics & Gynecology**, v. 103, n. 6, p. 1331-1336, 2004.

STEWART, Elizabeth A. et al. Clinical outcomes of focused ultrasound surgery for the treatment of uterine fibroids. **Fertility and sterility**, v. 85, n. 1, p. 22-29, 2006.

STEWART, Elizabeth A. et al. Focused ultrasound treatment of uterine fibroid tumors: Safety and feasibility of a noninvasive thermoablative technique. **American Journal Of Obstetrics And Gynecology**, [s.l.], v. 189, n. 1, p.48-54, jul. 2003. Elsevier BV.
<http://dx.doi.org/10.1067/mob.2003.345>.

STEWART, Elizabeth A. Uterine fibroids. **The Lancet**, v. 357, n. 9252, p. 293-298, 2001.

STOVALL, Dale W. Clinical symptomatology of uterine leiomyomas. **Clinical obstetrics and gynecology**, v. 44, n. 2, p. 364-371, 2001.

SUNKARA, S. K. et al. The effect of intramural fibroids without uterine cavity involvement on the outcome of IVF treatment: a systematic review and meta-analysis. **Human Reproduction**, [s.l.], v. 25, n. 2, p.418-429, 12 nov. 2009. Oxford University Press (OUP).
<http://dx.doi.org/10.1093/humrep/dep396>.

TALAUlikAR, Vikram Sinai; MANYONDA, Isaac. Progesterone and progesterone receptor modulators in the management of symptomatic uterine fibroids. **European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology**, v. 165, n. 2, p. 135-140, 2012.

THE NORDIC COCHRANE CENTRE, The Cochrane Collaboration. Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.3. Copenhagen.

TILTMAN, Andrew J. The effect of progestins on the mitotic activity of uterine fibromyomas. **International journal of gynecological pathology**, v. 4, n. 2, p. 89-96, 1985.

TROPEANO, Giovanna; AMOROSO, Sonia; SCAMBIA, Giovanni. Non-surgical management of uterine fibroids. **Human reproduction update**, v. 14, n. 3, p. 259-274, 2008.

TRUMM, Christoph G. et al. Magnetic Resonance Imaging–Guided Focused Ultrasound Treatment of Symptomatic Uterine Fibroids. **Investigative Radiology**, [s.l.], v. 48, n. 6, p.359-365, jun. 2013. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/rli.0b013e3182806904>.

UEDA, Stefanie M. et al. Trends in demographic and clinical characteristics in women diagnosed with corpus cancer and their potential impact on the increasing number of deaths. **American journal of obstetrics and gynecology**, v. 198, n. 2, p. 218. e1-218. e6, 2008.

VAN DEN BOSCH, Thierry et al. Screening for uterine tumours. **Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology**, v. 26, n. 2, p. 257-266, 2012.

VAN DER KOOIJ, Sanne M.; ANKUM, Willem M.; HEHENKAMP, Wouter JK. Review of nonsurgical/minimally invasive treatments for uterine fibroids. **Current Opinion in Obstetrics and Gynecology**, v. 24, n. 6, p. 368-375, 2012.

VENKATACHALAM, S.; BAGRATEE, J. S.; MOODLEY, J. Medical management of uterine fibroids with medroxyprogesterone acetate (Depo Provera): a pilot study. **Journal of Obstetrics and Gynaecology**, v. 24, n. 7, p. 798-800, 2004.

VILOS, George A. et al. Uterine Smooth Muscle Tumors of Uncertain Malignant Potential: Diagnostic Challenges and Therapeutic Dilemmas. Report of 2 Cases and Review of the Literature. **Journal Of Minimally Invasive Gynecology**, [s.l.], v. 19, n. 3, p.288-295, maio 2012. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jmig.2011.12.025>.

VOOGT, M. J. et al. Volumetric feedback ablation of uterine fibroids using magnetic resonance-guided high intensity focused ultrasound therapy. **European radiology**, v. 22, n. 2, p. 411-417, 2012.

WALKER, W. J.; BARTON-SMITH, P. Long-term follow up of uterine artery embolisation—an effective alternative in the treatment of fibroids. **BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology**, v. 113, n. 4, p. 464-468, 2006.

WALKER, Woodruff J.; CARPENTER, Tyrone T.; KENT, Andrew SH. Persistent vaginal discharge after uterine artery embolization for fibroid tumors: cause of the condition, magnetic resonance imaging appearance, and surgical treatment. **American journal of obstetrics and gynecology**, v. 190, n. 5, p. 1230-1233, 2004.

WALLACH, Edward E.; VLAHOS, Nikos F.. Uterine Myomas: An Overview of Development, Clinical Features, and Management. **Obstetrics & Gynecology**, [s.l.], v. 104, n. 2, p.393-406, ago. 2004. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/01.aog.0000136079.62513.39>.

WILDE, Sue et al. Radiological appearances of uterine fibroids. **Indian Journal of Radiology and Imaging**, v. 19, n. 3, p. 222, 2009.

WILKENS, Julia et al. Effects of the selective progesterone receptor modulator asoprisnil on uterine artery blood flow, ovarian activity, and clinical symptoms in patients with uterine leiomyomata scheduled for hysterectomy. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 93, n. 12, p. 4664-4671, 2008.

WILLIAMS, Amy J. et al. HMGI (Y) expression in human uterine leiomyomata. Involvement of another high-mobility group architectural factor in a benign neoplasm. **The American journal of pathology**, v. 150, n. 3, p. 911, 1997.

WISE, Lauren A. et al. Risk of uterine leiomyomata in relation to tobacco, alcohol and caffeine consumption in the Black Women's Health Study. **Human reproduction**, v. 19, n. 8, p. 1746-1754, 2004.

WOŹNIAK, Sławomir et al. The effect of ulipristal acetate treatment on symptomatic uterine fibroids within 12-months follow-up. **Menopausal**

Review, [s.l.], v. 1, p.18-21, 2014. Termedia Sp. z.o.o..
<http://dx.doi.org/10.5114/pm.2014.41091>.

XU, Qin et al. Progesterone receptor modulator CDB-2914 induces extracellular matrix metalloproteinase inducer in cultured human uterine leiomyoma cells. **Molecular human reproduction**, v. 14, n. 3, p. 181-191, 2008.

YANG, C. H. et al. Effect of hormone replacement therapy on uterine fibroids in postmenopausal women—a 3-year study. **Maturitas**, v. 43, n. 1, p. 35-39, 2002.

YANG, Jehn-Hsiahn et al. Impact of submucous myoma on the severity of anemia. **Fertility and sterility**, v. 95, n. 5, p. 1769-1772. e1, 2011.

YE, Yi et al. CYP1A1 and CYP1B1 genetic polymorphisms and uterine leiomyoma risk in Chinese women. **Journal of assisted reproduction and genetics**, v. 25, n. 8, p. 389-394, 2008.

YOSHIDA, Shigeki et al. Cell-type specific actions of progesterone receptor modulators in the regulation of uterine leiomyoma growth. In: **Seminars in reproductive medicine**. © Thieme Medical Publishers, 2010. p. 260-273.

ZAWIN, Marlene et al. High-field MRI and US evaluation of the pelvis in women with leiomyomas. **Magnetic resonance imaging**, v. 8, n. 4, p. 371-376, 1990.

ZIMMERMANN, Anne et al. Prevalence, symptoms and management of uterine fibroids: an international internet-based survey of 21,746 women. **Bmc Women's Health**, [s.l.], v. 12, n. 1, 26 mar. 2012. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1186/1472-6874-12-6>.