

DANIELA CRISTINA LISBOA

LARISSA SAMMARTINO POZZEBON

O uso do Análogo do GnRH e suas repercussões em pacientes com mioma
uterino

São Paulo

2013

Hospital Municipal e Maternidade Escola de Vila Nova Cachoeirinha

“Dr. Mário de Moraes Altenfelder Silva

DANIELA CRISTINA LISBOA

LARISSA SAMMARTINO POZZEBON

O uso do Análogo do GnRH e suas repercussões em pacientes com mioma
uterino

Monografia de conclusão de Residência Médica em Ginecologia e Obstetrícia do

“Hospital Municipal e Maternidade Escola de Vila Nova Cachoeirinha

“Dr. Mário de Moraes Altenfelder Silva”

Orientadores: Dr. Marcio Kazuo Okada

Dra. Greicy Kenj

São Paulo

2013

SUMÁRIO

1- INTRODUÇÃO.....	1
2. OBJETIVOS	10
3- CASUÍSTICA E MÉTODO	11
4- ANÁLISE ESTATÍSTICA	13
5- RESULTADOS.....	14
6- DISCUSSÃO	25
7- CONCLUSÃO	27
8- ANEXOS	28
9- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	33

INTRODUÇÃO

Leiomiomas uterinos são tumores benignos originados de células musculares lisas do útero contendo uma quantidade aumentada de matriz extracelular. São envoltos por uma fina pseudo cápsula de tecido areolar e fibras musculares comprimidas. É a neoplasia benigna mais frequente do sexo feminino. Presente entre 20 a 30% das mulheres férteis, como também em mais de 40% em mulheres acima dos 40 anos, apresentando sintomas em aproximadamente 50% dos casos (1).

Apesar de ser assunto exhaustivamente estudado, não se conhece com precisão a origem e o mecanismo de desenvolvimento dos leiomiomas. Dentre as diversas teorias existentes, uma das mais aceitas sugere que as células miometriais sofrem mutações somáticas que levam à perda da regulação do crescimento originando um grupo de células monoclonais que irá compor o nódulo leiomatoso (2). Outra teoria sugere que o crescimento e desenvolvimento envolvem fatores, e aparecem de mutações somáticas, sendo seu crescimento resultado de uma interação entre hormônios esteróides e fatores de crescimento (3).

Há estudos bioquímicos que indicam o estrógeno como o principal promotor de crescimento do leiomioma, demonstrando maior concentração deste hormônio no tumor do que no miométrio adjacente (2). Não está esclarecido, porém, que esse hormônio estimule diretamente o crescimento do tumor, pois os efeitos mitogênicos do estrógeno são mediados por outros fatores e seus receptores. Existem evidências que o estrógeno estimula os receptores de progesterona, fator de crescimento, proteínas e polipeptídeos produzidos localmente (2).

Os níveis de progesterona, assim como do estrógeno, são ciclicamente elevados durante a menacme e gestação, suprimidos após a menopausa, e com o uso de análogos de GnRH. Segundo descrito por Kawagushi et al (1999), há um maior numero de mitoses nos leiomiomas removidos de mulheres que se encontravam em na fase secretória, sugerindo que o crescimento poderia ser afetado pela progesterona. Com isso, a distinção entre o papel do estrógeno versus progesterona torna-se difícil. (4)

Os miomas são comumente descritos em relação à parede do útero (1):

Intramurais: desenvolvem-se dentro da parede uterina

Submucosos: derivados das células miometriais localizadas logo abaixo do endométrio, podendo estender-se por toda cavidade uterina.

Subserosos: originados na superfície serosa do útero e podem ter uma base ampla ou pedunculada.

Em relação à sua localização podem ser fúndicos, ístmicos ou cervicais.

Em relação à profundidade, os miomas submucosos seguem a classificação da European Society of Gynaecological Endoscopy (ESGE): Tipo 0 (miomas totalmente na cavidade uterina), Tipo 1 (miomas > 50% na cavidade uterina) Tipo 2 (mioma < 50% na cavidade uterina (1,3). Esta tem por finalidade definir o procedimento cirúrgico histeroscópico e seu grau de dificuldade, sendo aplicada em miomas submucosos (3).

Outra classificação para miomas submucosos é baseada em cinco parâmetros: tamanho, topografia, extensão da base em relação à parede uterina e penetração no miométrio (STEPW) e foi desenvolvida em 2005 por Lasmar et al (19).

Os leiomiomas uterinos são uma causa comum de morbidade em mulheres em idade reprodutiva, não sendo descritos em pré-puberais. Os fatores de risco relacionados ao desenvolvimento desta patologia são diversos, pacientes com uma ou mais gestações acima de 20 semanas diminuem a chance de formação de miomas (1). Os leiomiomas são pouco freqüentes como causa de esterilidade e a fisiopatologia é mal compreendida, pois, independente da distancia da cavidade endometrial, podem comprometer a penetração dos espermatozóides e dificultar o processo de nidação, ou manutenção da gestação. (3, 12)

O uso de anticoncepcional oral (ACO), de uma maneira geral, protege contra o desenvolvimento de miomatose (2). Há estudos que associam o uso de ACO a uma prevalência maior de miomatose, porém esse aumento pode ser devido a uma maior taxa de diagnósticos em pacientes que utilizam hormônios, pois estas são frequentemente monitorizadas. (2,3)

A obesidade tem relação importante com o desenvolvimento do leiomioma uterino, o que pode ser atribuído ao aumento da conversão de andrógenos adrenais em estrona, diminuindo os níveis de estrógeno livre circulante (2). Mulheres com peso acima de 70 kg apresentam um risco 3 vezes maior do que mulheres com peso ate 50 kg. (1,13)

Mulheres negras apresentam risco 2-3 vezes maior de desenvolver miomatose uterina do que as caucasianas (13). História familiar em parentes de primeiro grau apresenta uma prevalência de 2,2 vezes maior de miomatose. (2)

O tabagismo diminui o risco de desenvolvimento de miomatose por mecanismo não compreendido (1). Porém, no estudo de Barbieri et al (1986), o

tabagismo reduz a biodisponibilidade do estrogênio nos tecidos, inibindo a enzima aromatase, influenciando a conversão de androgênios em estrona. (14)

As manifestações clínicas dependem de sua localização, entretanto a maioria dos miomas não produz qualquer sintoma (2). As principais manifestações clínicas são: sangramento vaginal excessivo (sintoma mais comum), dor pélvica (depende da localização do mioma), aumento do volume abdominal e até mesmo disfunção reprodutiva (1) e prolapso do tumor para a vagina (4).

O sangramento uterino da miomatose tem como característica a menorragia e hipermenorragia (prolongado e excessivo) (1). A presença e grau de sangramento são definidos pela localização do mioma e secundariamente, por seu tamanho, sendo os submucosos os que mais frequentemente apresentam menorragia (1).

A dor pélvica esta relacionada à localização e tamanho dos miomas, estes quando estão localizados anteriormente podem comprimir a bexiga, causando urgência miccional. A degeneração ou torção do pedículo do tumor podem ocorrer e nestas situações pode haver dor aguda, sinais de irritação peritoneal, leucocitose. (4)

A disfunção reprodutiva tem sido relatada em alguns estudos, a ovulação não é afetada, mas alterações na implantação da placenta trabalho de parto prematuro, apresentação anômala, abortamentos já foram descritos em estudos (4). Já o risco de infertilidade aumenta quando a cavidade endometrial é distorcida por miomas submucosos. (3)

O diagnóstico do leiomioma uterino é feito pela anamnese, pelo exame físico e exames complementares, porém o diagnóstico de certeza é apenas com anatomopatológico (5).

Os exames complementares de imagem são necessários para confirmação diagnóstica e para definir localização do tumor. A ultrassonografia pode ser realizada por via transabdominal ou transvaginal. A via transvaginal apresenta alta sensibilidade (95 – 100 %) para detectar miomas em úteros menores que 300cm³. (5) em um estudo prospectivo, o uso de ultrassonografia transvaginal demonstrou ser capaz de poupar 40% de exames adicionais invasivos. (10)

Histerossalpingografia é útil para avaliação do contorno da cavidade interna do útero, oferecendo poucas informações a respeito do restante do miométrio (5). A histeroscopia permite a visualização da cavidade uterina, sendo importante em diagnósticos diferenciais com pólipos endometriais, hiperplasias endometriais, adenomiose e carcinoma de endométrio. (4.5)

A histerossonografia é a realização de injeção de solução salina intrauterina durante a realização de ultrassonografia, transvaginal ou transabdominal, tendo uma caracterização da extensão da invasão da cavidade endometrial dos miomas submucosos (5). Dijkhuizen et al (1996) em estudo comparando histeroscopia com ultrassonografia transvaginal com histerossonografia demonstra achados similares. (15)

Tomografia computadorizada, apesar de visualizar a pelve feminina por completo, não está indicada como exame diagnóstico primário, pois possui baixa resolução para avaliar a arquitetura interna dos órgãos pélvicos, sendo superada pela ultrassonografia transvaginal (3).

Ressonância magnética (RM) é o exame mais adequado em visualizar o tamanho e localização dos tumores. Permite diferenciar leiomiomas, adenomioses e leiomiossarcoma. (4) Como é um exame de alto custo, sua indicação restringe-se aos

casos de difícil diagnóstico diferencial, que poderiam ocasionar condutas terapêuticas inadequadas (13). Estudos comparando a RM com a ultrassonografia pélvica evidenciou um valor preditivo positivo e sensibilidade maiores para a RM (1,4).

Segundo estudo, BOZZINI et al (1997) demonstrou que a baixa incidência de transformação sarcomatosa (0,29%), e as novas modalidades de diagnóstico e tratamento, houve diminuição da indicação de histerectomias, evitando o comprometimento do futuro obstétrico de mulheres com desejo reprodutivo (1).

Em relação ao tratamento da miomatose, deverá ser considerado tamanho e localização do(s) mioma (s), a terapia deve ser individualizada baseada nos sintomas clínicos, idade e desejo reprodutivo. No tratamento cirúrgico, a histerectomia é o tratamento definitivo, sendo possíveis também alternativas como miomectomia, ablação endometrial e embolização das artérias uterinas. (4)

A histerectomia é recomendada para mulheres com prole constituída, tendo redução significativa na intensidade dos sintomas, e melhora da qualidade de vida, pode ser realizada via abdominal, vaginal, ou laparoscópica. (7) A miomectomia, onde ocorre a ressecção do mioma, é uma opção para as mulheres com desejo reprodutivo, ou que não aceitam a retirada do útero, realizada principalmente em mioma submucoso ou intramural por via histeroscópica e nos intramurais e subserosos por via laparotômica ou laparoscópica (4,7). A ablação endometrial pode diminuir a ocorrência de sangramento com procedimento minimamente invasivo assim como a embolização da artéria uterina (5,7).

Na terapia medicamentosa a paciente tem a vantagem de não se submeter aos riscos do procedimento cirúrgico, permitindo a preservação do útero. O análogo do

hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH) é considerado o principal tratamento clínico dos miomas. (4)

O GnRH é liberado de forma pulsátil por ação de estímulos no centro hipotalâmico em intervalos de 90 a 200 minutos, de acordo com a fase do ciclo menstrual. Pelo sistema porta-hipofisário chega à hipófise anterior e estimula a síntese e liberação de hormônio folículo estimulante (FSH) e hormônio luteinizante (LH). (7)

Os análogos do GnRH regulam a função hipofisária nas mulheres. Inicialmente aumentam a liberação de gonadotrofinas (LH e FSH), seguida por um *downregulation*, e dessensibilização, levando a um estado de hipogonadismo hipogonadotrófico. A administração deve ser realizada na fase lútea do ciclo menstrual. Este medicamento é produzido a partir de alterações da estrutura química do hormônio endógeno. Na prática clínica são usados análogos com atividade agonista que possuem uma ação inicial estimuladora e, após um período de tempo, passam a inibir o eixo hipotálamo hipófise, levando a uma diminuição da síntese de esteroides ovarianos. (9,10)

O hipoestrogenismo causada pela ação dos análogos do GnRH permite o tratamento da puberdade precoce, da endometriose, da esterilidade e do leiomioma uterino. (5,6)

BOZZINI et al (1997) concluíram que a indicação do uso do análogo depende do volume prévio do útero, e dos leiomiomas (> 300 cm³), da sintomatologia, e da localização dos tumores em relação às tubas uterinas. (5)

O benefício do tratamento com o análogo de GnRH já foi demonstrada para sintomas de compressão, sangramento uterino excessivo, dor pélvica e dismenorreia (5. 10).

Em um ensaio clínico, o alívio da dismenorreia ocorreu em 91%, da dor pélvica em 72%. (6) Já em outro ensaio clínico randomizado, duplo-cego, que avaliou o uso de análogo de GnRH, placebo ou sulfato ferroso, demonstrou após 12 semanas, que o nível de hemoglobina estava maior no grupo que utilizou o análogo de GnRH, do que no placebo ou sulfato ferroso. Ocorreu diminuição do volume uterino das pacientes que usaram o análogo, e aumento no grupo do placebo. (16)

Suspender o tratamento leva à recorrência ao estado pré-tratamento. Durante o uso desta medicação, irá ocorrer amenorréia transitória, decorrente da diminuição dos níveis hormonais, principalmente do estradiol. O desenvolvimento de sintomas intensos de hipoestrogenismo, como ondas de calor, dores articulares e secura vaginal, ocasiona limitação desta conduta (2). O desenvolvimento de osteoporose é reversível com a suspensão do medicamento, conforme estudo prospectivo, onde a densitometria óssea das pacientes retornou ao estado pré-tratamento em 6 a 9 meses. (16).

Têm sido utilizados para minimizar seus efeitos adversos, alguns esteroides. O uso de progesteronas ao análogo do GNRH, não se demonstrou eficaz em relação volumétrica do conjunto útero e leiomiomas. Porém diminuiu a sintomatologia climatérica. (6)

O uso pré-operatório de análogos de GnRH leva a redução do tamanho uterino, aumento dos níveis de hemoglobina e hematócrito, reduzindo assim o sangramento transoperatório e a duração da cirurgia. (10)

Em pacientes com indicação de histerectomia, o uso de análogo de GnRH, 3 meses antes da cirurgia, os níveis de hemoglobina tiveram significativo aumento e houve redução do volume uterino, conforme estudo com pacientes que utilizaram a medicação e as que não fizeram tratamento. (17)

Muneyyirci-Delale O. e colaboradores em 2007, realizaram um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, multicêntrico, comparando o uso de análogo de GnRH associado a suplementação de ferro, com o uso de placebo associado ao ferro. Após 12 semanas de uso da medicação, os níveis de hemoglobina estavam significativamente elevados no grupo do Análogo de GnRH do que no placebo. A metrorragia ocorreu com menor frequência no grupo em tratamento. Ocorreu redução da densidade óssea no grupo em uso de análogo de GnRH em relação ao grupo placebo. (15)

Os exemplos de agonistas de GnRH incluem: goserelina, nafarelina, buserelina e leuprolida. Um estudo comparando a goserelina com a leuprolida para tratamento pré histerectomia não houve diferença significativa entre os dois grupos em relação ao nível de hemoglobina pré cirúrgico, perda sanguínea e tempo cirúrgico. (11)

A importância do estudo dos leiomiomas uterinos ancora-se na sua frequência, diversidade de apresentações, impacto sobre a função reprodutiva e na multiplicidade de conduta terapêutica. (5)

O tratamento com o análogo de GnRH tem o benefício de diminuição do volume uterino, bem como do sangramento uterino excessivo, alívio da dor pélvica dismenorreia, aumento nos níveis de hemoglobina e hematócrito. (7,8)

OBJETIVOS

1- Avaliar o impacto na redução do volume uterino em pacientes com Miomatose Uterina submetidas ao uso do análogo do GnRH

2 – Avaliar as repercussões clínico-cirúrgicas no uso do análogo do GnRH, através da sintomatologia e desfecho cirúrgico.

CASUÍSTICAS e MÉTODOS

Estudo retrospectivo não controlado com coleta e análise de dados de prontuários de pacientes com diagnóstico de miomatose uterina, que se submeteram ao tratamento com Análogo de GnRH, no período de janeiro 2010 a Abril 2012, no Ambulatório de Miomas, no setor de Ginecologia do Hospital Municipal Maternidade de Vila nova Cachoeirinha “Dr. Mário de Moraes Altenfelder Silva”.

Os critérios de inclusão neste trabalho foram: idade reprodutiva, manifestação clínica, diagnóstico de mioma através da Ultrassonografia.

Os Critérios de exclusão: Osteoporose estabelecida, hipersensibilidade/intolerância aos medicamentos.

O análogo de GnRH utilizado foi a Acetato de Gosserelina 10,8 mg de uso subcutâneo dose trimestral.

A eficácia do análogo de GnRH será avaliado pelo volume uterino do exame ultrassonográfico inicial e de 3 a 6 meses após o tratamento. As repercussões clínicas desta medicação serão avaliadas de acordo com a sintomatologia, exames laboratoriais e desfecho cirúrgico.

Será avaliado o valor de hemoglobina e hematócrito prévio e seis meses após o uso da medicação assim como as sintomatologias: parada do sangramento, melhora da dor pélvica e dispareunia, presença de fogachos, secreta vaginal, artralgia, palpitação e *spotting* (sangramento de escape).

Em anexo protocolo de coleta de dados. (anexo 1)

Este trabalho teve aprovação pelo Comitê de Ética e Pesquisa e inscrição na Plataforma Brasil (anexo 2). Foi realizada a dispensa de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, pois se trata de uma pesquisa de caráter retrospectivo, por se tratar de levantamento e análise de dados contidos no prontuário de pacientes que já foram submetidas ao tratamento (análogo de GnRH). Com tudo isso, os dados e resultados obtidos neste estudo não irão influenciar nas pacientes estudadas. (anexo 3)

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Este estudo foi formulado em um banco de dados contendo as variáveis do projeto de programa EPI DATA 3.1. Na análise qualitativa foi utilizado o teste T de Student, e na análise quantitativa foi utilizado o Teste de Mantel-Haennszel e Teste exato de Fischer.

RESULTADOS

Foram analisados os dados de 42 prontuários de pacientes com diagnóstico de miomatose uterina, que se submeteram ao tratamento com Análogo de GnRH, no período de janeiro 2010 a Abril 2012.

A média da idade foi de 38 anos e 9 meses com desvio padrão de 7.76 anos; com variação de 20 a 49 anos. Na tabela abaixo nota-se que 52,38% das pacientes encontram-se na faixa etária acima dos 41 anos.

Tabela 1- Frequência por faixa etária

Idade (anos)	Frequência	Porcentagem	
		Porcentagem	Cumulativa
20-30	6	14.29 %	14.29%
31-40	14	33.33%	47.62%
> 41	22	52.38%	100%
Total	42	100%	100%

Na tabela 2 observa-se uma maior prevalência da raça branca.

Tabela 2 – Frequência por raça

Raça	Porcentagem	Frequência	Porcentagem cumulativa
Branca	52.38%	22	52.38%
Negras	47.62%	20	100%
TOTAL	100%	42	100%

Em relação ao uso de Anticoncepcional Oral, foi evidenciado que a maioria das pacientes fazia uso deste método.

Tabela 3- Uso de anticoncepcional oral (ACO)

Uso de aco	Frequência	Porcentagem
Sim	26	61.9%
Não	16	38.1%
TOTAL	42	100%

Quanto à paridade, 38,10% das pacientes são nulíparas, e 61,9% apresentaram um ou mais partos.

Tabela 4 – Frequência de Paridade

Paridade	Frequência	Porcentagem	
		Porcentagem	cumulativa
Nulíparas	16	38.10%	38.10%
1-2 filhos	15	35.72%	73.81%
>3 filhos	11	26.19%	100%
TOTAL	42	100%	

Analisando a menarca, foi encontrado a média de 12 anos e 7 meses, com desvio padrão de 1,34 anos, sendo que a idade menor foi de 10 anos e a maior de 15 anos.

Dentre as patologias encontradas neste estudo a mais prevalente foi a Hipertensão Arterial Crônica (16,67%), seguida das Tireoidopatias (11,90%). Em 54,77% das pacientes estudadas, não relataram patologias.

Tabela 5 – Patologias Associadas

Patologias Associadas	Frequência	Porcentagem
HAC	7	16.67%
DM	2	4.76%
Cardiopatía	2	4.76%
Tireoidopatía	5	11.90%
Outros	3	7.14%
sem patologias	23	54.77%
TOTAL	42	100%

Analisando os sintomas existentes antes do uso do análogo do GnRH, encontramos metrorragia como a principal queixa (83,33%), seguida de dor pélvica (39,02%), dismenorreia (9,52%) e dispareunia (2,38%).

Tabela 6 – Sintomas Pré-Tratamento

Sintomas Pré-Tratamento	Frequência	Porcentagem
Dor pélvica	16	39.02%
Metrorragia	35	83.33%
Dispareunia	1	2.38%
Dismenorreia	4	9.52%

A maioria das pacientes referia sintomas por um período de no mínimo 12 meses (64,28%). Outras até 24 meses (16,67 %), e algumas com sintomas que permaneciam por mais de 25 meses (19,05%).

As tabelas 7 e 8 mostram as alterações significativas nos valores dos exames laboratoriais pré e pós uso do Análogo de GnRH

Tabela 7 – Exames Laboratoriais Anterior ao uso do Análogo de GnRH

VALOR	Frequência	Porcentagem	Valor	Frequência	Porcentagem
Hb < 12g/dL	26	61.9%	Ht < 35 g/dL	26	61.9%
Hb ≥ 12g/dL	16	38%	Ht ≥ 35g/dl	16	38.1%

Tabela 8- Exames Laboratoriais Posterior ao uso do Análogo de GnRH

Valor	Frequência	Porcentagem	Valor	Frequência	Porcentagem
Hb < 12 g/dL	16	38.1%	Ht < 35 g/dL	16	38.1%
Hb > 12 g/dL	26	61.9%	Ht > 35 g/dL	26	61.9%

Observamos neste estudo que 42.86% das pacientes apresentavam útero com volume maior que 600 cm³ antes do uso do análogo de GnRH.

Tabela 9- Volume uterino anterior ao uso do Análogo de GnRH

VOLUME	Frequência	Porcentagem	Porcentagem cumulativa
< 300 cm ³	13	30.95%	30.95%
301 - 600 cm ³	11	26.19%	57.05%
>601 cm ³	18	42.86%	100%
TOTAL	42	100%	100%

Após o uso do análogo de GnRH foi observado uma redução da porcentagem de pacientes com volume uterino $> 600 \text{ cm}^3$ (14.29%).

Tabela 10 – Volume uterino posterior ao uso do análogo do GnRH

VOLUME	Frequência	Porcentagem	
		Porcentagem	cumulativa
$< 300 \text{ cm}^3$	20	47.62%	47.62%
301 - 600 cm^3	16	38.09%	85.71%
$>601 \text{ cm}^3$	06	14.29%	100%
TOTAL	42	100%	100%

Na tabela 11 evidenciamos que 08 pacientes tiveram redução do volume uterino total em $\geq 50\%$, 17 pacientes reduziram entre 30-49% e 17 pacientes tiveram redução $<30\%$.

Tabela 11- Porcentagem de redução do volume uterino total

Redução	Frequência	Porcentagem
$\geq 50\%$	8	19,06%
30-49%	17	40,47%
$<30\%$	17	40,47%
TOTAL	42	100%

Na tabela 12 nota-se como a principal repercussão clínica após o uso do análogo de GnRH a diminuição do sangramento vaginal (57.14%) seguida de fogachos (52.38%) e alívio da dor pélvica (40.48%).

Tabela 12 – Repercussão clínica após uso de análogo de GnRH

SINTOMAS	Frequência	Porcentagem
Diminuição do sangramento	24	57.14
Alívio da Dor Pélvica	17	40.48%
Dispareunia	4	9.52%
Fogachos	22	52.38%
Secura Vaginal	16	38.10%
Artralgia	9	21.43%
Palpitação	2	4.76%
Spotting	2	4.76%

Conforme tabela 13 observa-se que o desfecho cirúrgico em 14 pacientes (33.33%) foi miomectomia via histeroscópica, em 11 pacientes foi miomectomia via abdominal (26.19%), em 10 pacientes foi histerectomia total abdominal (23.81%) e em 07 pacientes não houve necessidade de tratamento cirúrgico pela indução da menopausa (16.67%).

Tabela 13 – Desfecho Cirúrgico

TIPO DE CIRURGIA	Frequência	Porcentagem
MIOMECTOMIA (ABDOMINAL)	11	26.19%
MIOMECTOMIA HISTEROSCOPICA	14	33.33%
HTA	10	23.81%
AUSENTE	7	16.67%

DISCUSSÃO

O leiomioma uterino é um tumor benigno de evolução lenta que se desenvolve no miométrio, constituído de fibras musculares lisas e tecido conjuntivo. Está presente em até 30% das mulheres em idade fértil. Na nossa casuística a média de idade das pacientes foi de 38 anos e 9 meses, com pequena diferença em relação à literatura, na qual a maior frequência ocorre por volta dos 40 anos. A maioria das pacientes com miomatose uterina tem sintomas entre 40-50 anos de idade conforme apresentado por Stewart EA (17).

De acordo com a literatura as mulheres negras tem um risco maior de desenvolver miomatose uterina do que mulheres brancas (2, 3, 5,10). Neste estudo constatamos uma maior prevalência de mioma uterino em raça branca.

Sabe-se que a maioria dos leiomiomas são assintomáticos. Assim como Bozzini et al observamos que a maioria das pacientes com miomatose uterina são nulíparas (38,1%) e aproximadamente 35% com 1 ou 2 filhos mostrando um predomínio na população ainda com perspectivas para ter filhos.

Porém quando há manifestação clínica a principal é a metrorragia seguida por dor pélvica (1,4). Este dado foi concordante com o presente estudo. O uso do análogo de GnRH tem sido indicado no tratamento do mioma uterino com objetivo de promover sua redução volumétrica e possibilitar a realização de tratamento conservador. Neste estudo foi observado uma importante redução volumétrica uterina após o uso de análogo de GnRH conforme apresentado por Muneyyirci-Defale O et al.(16). Observamos que anterior ao uso do análogo 42% das pacientes encontravam-se com volume uterino maior que 600 cm³ contra 30,95% menor que

300cm³. Após o uso, 14,29% maior que 601 cm³ e 47,62% menor que 300 cm³ demonstrando redução do volume dos úteros pós medicação (16).

Avaliando as repercussões clínicas após o uso do análogo de GnRH evidenciamos em 57,14% a diminuição do sangramento vaginal e em 40,48% alívio da dor pélvica concordando com a literatura(16,21). Quanto aos efeitos adversos foi observado em 52% das pacientes a presença de fogachos seguido por secura vaginal(38,10%) e artralgia (21,43%).

Na análise laboratorial dos níveis de hemoglobina e hematócrito deste estudo houve um aumento quando comparado aos valores prévios ao uso do análogo de GnRH em concordância ao estudo de Muneyyirci-Delale O. et al(16).

O desfecho cirúrgico esteve presente na maioria dos casos, porém dentre estes o tratamento cirúrgico conservador foi o mais prevalente. A miomectomia via histeroscópica foi a principal abordagem sendo vantagem, pois além de evitar cirurgia de maior morbidade diminui o tempo de internação hospitalar (6). No nosso estudo 07 pacientes não necessitaram de intervenção cirúrgica após o uso do análogo de GnRH pelo fato do medicamento ter induzido a menopausa.

CONCLUSÃO

Na análise do uso de análogo de GnRH em pacientes com mioma uterino concluímos:

- 1- Melhorou a sintomatologia, com a diminuição do sangramento e alívio da dor pélvica melhorando a qualidade de vida da paciente.
- 2- Levou a efeitos adversos como fogachos, secura vaginal e artralgia, que não comprometeram o tratamento.
- 3- Reduziu o volume uterino
- 4- Melhorou dos níveis de hemoglobina e de hematócrito.
- 5- Possibilitou o tratamento cirúrgico conversador para a maioria das pacientes.

Anexo 1 – Protocolo de Coleta de Dados

RH: _____

Idade: _____ Naturalidade: _____

Cor: _____

Queixa e duração: _____

Dor Metrorragia Dispareunia Cólica pré-menstrual

Antecedentes toco-ginecológicos: G: _____ P: _____ A: _____

Menarca: _____ anos Menopausa: S N Hormônios: S N

Aco: S N Qual? _____

Comorbidades:

HAC DM Cardiopatia Tireoidiopia Outros

Resultado de Exames

Data	HB	Ht

USG (TV/ pélvico)

Data	Vol. Uterino

Repercussões Clínicas

Parou sangramento			
Melhora da Dor Pélvica			
Dispareunia			
Fogachos			
Secura Vaginal			
Artralgia			
Palpitação			
<i>Spotting</i>			

Desfecho cirúrgico

Tipo de Cirurgia	
------------------	--

Anexo 2 – Termo de Dispensa do Consentimento Livre e Esclarecido**TERMO DE DISPENSA DO CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

“Por este termo, solicito ao Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Maternidade Escola de Vila Nova Cachoeirinha “Dr. Mário de Moraes Altenfelder Silva” a dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, para “ O uso do Análogo de GnRH e suas repercussões em pacientes com Mioma uterino”, em razão de esta pesquisa apresentar caráter retrospectivo, por se tratar de levantamento e análise de dados junto a prontuários, os quais serão mantidos em sigilo, sendo que a utilização dos mesmos restringe-se tão somente às finalidades do estudo, em conformidade com o que prevê os termos da Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde.

Anexo 3

HOSPITAL MUN.MAT.ESC.DR
MÁRIO E MORAES
ALTENFELER SILVA / SMS/SP -

**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: O uso do Análogo do GnRH e suas repercussões em pacientes com mioma uterino

Pesquisador: DANIELA CRISTINA LISBOA

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 05963612.1.0000.5454

Instituição Proponente: HOSPITAL MUN. MATER. ESCOLA DR. MARIO E MORAES A. SILVA

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 117.794

Data da Relatoria: 08/10/2012

Apresentação do Projeto:

O uso de medicações podem trazer efeitos colaterais aos seres humanos portanto estes devem ser relatados na Introdução do trabalho, caso a medicação não tenha efeito colateral deixar claro que não há efeitos colaterais.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo sem impedimento ético.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

O trabalho retrospectivo com análise dos dados coletados de prontuários não trará riscos ao sujeito de pesquisa. Entretanto, medicações podem ter efeitos colaterais que devem ser especificadas na introdução do trabalho.

O trabalho trará benefício por determinar fatores que melhoram ou pioram com uso do GnRH podendo ajudar em futuros tratamentos com a medicação.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Os critérios de avaliações que foram citados foram sintomatologia, exames laboratórias e desfecho cirúrgico. Entretanto, o critério de inclusão no trabalho é contra-indicação cirúrgica, portanto temos a impressão de que pacientes com contra-indicação cirúrgica foram submetidas a procedimento cirurgico.O critério de exclusão seria ter interrompido o tratamento antes dos seis meses de medicação.

Endereço: DEPUTADO EMILIO CARLOS 3100

Bairro: LIMA O

CEP: 02.720-200

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)3986-1058

E-mail: cepcachoerinha@prefeitura.sp.gov.br

HOSPITAL MUN.MAT.ESC.DR
MÁRIO E MORAES
ALTENFELER SILVA / SMS/SP -



Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Como o trabalho é retrospectivo com análise de dados dos prontuários podemos dispensar o termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Recomendações:

Sugiro ajustar o critério de inclusão no trabalho referente a contra-indicação cirúrgica, deixando claro que a contra-indicação cirúrgica é apenas no momento da primeira avaliação ou retirar esse item.

Acrescentar na Introdução os efeitos colaterais que o uso do analogo de GnRH pode causar no sujeito estudado.

Determinar quais exames laboratoriais serão usados no trabalho.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O trabalho em questão será importante para ajudar em futuros tratamentos de pacientes com miomatose uterina.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Refazer os pontos apontados neste parecer

SAO PAULO, 08 de Outubro de 2012

Assinador por:

**Elisa Chalem
(Coordenador)**

Endereço: DEPUTADO EMILIO CARLOS 3100

Bairro: LIMA O

CEP: 02.720-200

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)3986-1058

E-mail: cepcachoerinha@prefeitura.sp.gov.br

REFERÊNCIAS

- 1-Bozzini N. Mioma uterino: manual de orientação da FEBRASGO. 2004.
- 2- Ross RK, Pike MC, Vessey MP, Bull D, Yeats D, Casagrande JT. Risk factors for uterine fibroids: reduced risk associated with oral contraceptives. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1986; 293 (6543):359-62.
- 3 – Farquhar C, Arroll B, Ekeroma A, Fentiman G, Lethaby A, Rademaker L, et al. An evidence-based guideline for the management of uterine fibroids. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2001; 41(2):125-40.
- 4- Levens ED, Wesley R, Premkumar A, Blocker W, Nieman LK. Magnetic resonance imaging and transvaginal ultrasound for determining fibroid burden: implications for research and clinical care. *Am J Obstet Gynecol*. 2009; 200(5): 537
- 5 – Bozzini N, Liao AW, Pereira PAA, Pompei LM, Ramos LO. Análogos de GnRH no tratamento do leiomioma uterino: experiência de 4 anos. *Femina*, v.25, p.701-4, 1997.
- 6 – Friedman AJ, Barbieri RL, Benacerraf BR, Schiff I. Treatment of leiomyomata with intranasal or subcutaneous leuprolide, a gonadotropin-releasing hormone agonist. *Fertil. Steril*. v.48, p. 560-4, 1987.
- 7 – Vercellini P, Trespidi L, Zaina B, Vicentini S, Stellato G, Crosignani PG. Gonadotropin-releasing hormone agonist treatment before abdominal myomectomy: a controlled trial. *Fertil Steril*. 2003; 79(6):1390-5.
- 8 – Jassoni VM, D’Anna R, Mancuso A, Caruso C, Corrado F, Leonardi I. Randomized Double-blind study evaluating the efficacy on uterine fibroids shrinkage and on intra-operative blood loss of different length of leuprolide acetate depot treatment before myomectomy. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2001; 80(10): 956-8.
- 9- Palagianò A, Trotta C, Izzo A, Ragucci N. L’impiego della triptorelina nella terapia medica dei miomi uterini. *Minerva Ginecol.*, v. 45, p.171-5, 1993.
- 10- Malatesta MLF, Veneziano M, Scarazzo T, Paolucci A, Bandiera AF, Fiorelli C, Mileto F, D’Anna A. Gli analoghi Del GnRH nel trattamento della patologia ginecológica benigna: orientamenti attuali. *Minerva Ginecol.*, v. 47, p. 349-53, 1995.
- 11- Lim SS, Sockalingam JK, Tan PC. Goserelin versus leuprolide before hysterectomy for uterine fibroids. *Int J Gynaecol Obstet*. 2008; 101(2): 178-83.
- 12 – Rosati P, Exacoustos C, Mancuso S. Longitudinal evaluation of uterine myoma growth during pregnancy. A sonographic study. *J Ultrasound Med*. 1992; 11(10)
- 13 – Marshall LM, Spiegelman D, Goldman MB, Manson JE, Colditz GA, Barbieri RL, et al. A prospective study of reproductive factors and oral contraceptive use in relation to the risk of uterine leiomyomata. *Fertil Steril*. 1998; 70 (3): 432-9
- 14 – Barbieri, RL; Rein MS; Dilena, M; Friedman, AJ; Chumas, J. Leuprolide acetate depot decreases the number of nucleolar organizer regions in uterine leiomyomata. *Fertil Steril*. v.60, p.569-70, 1993.

- 15 – Dijkhuizen FP, Broilman HA, Potters AE, Bongers MY, Heinz AP. The accuracy of transvaginal ultrasonography in the diagnosis of endometrial abnormalities. *Obstet Gynecol.* 1996; 87 (3): 345 -9
- 16 – Muneyyirci-Delale O, Richard Davis G, Morris T, Armstrong J. Goserelin Acetate 10.8mg plus iron versus iron monotherapy prior to surgery in premenopausal women with iron deficiency anemia due to uterine leiomyomas: results from a Phase III, randomized, Multicenter, Double-blind, controlled trial. *Clin Ther.* 2007; 29 (8) 1682-91
- 17 – Minaguchi H, Wong JM, Snabes MC. Clinical use of nafarelin in the treatment of leiomyomas. A review of the literature. *J Reprod Med.* 2000; 45 (6): 481 -9
- 18 – Seracchioli R, Venturoli S, Colombo FM, Bagnoli A, Vianello F, et al. GnRH agonist treatment before total laparoscopic hysterectomy for large uteri. *J Am Assoc Gynecol Laparosc.* 2003; 10 (3): 316-9
- 19- Lasmar RB, Barrozo PR, Dias R, Oliveira MA. Submucous fibroids: a new presurgical classification to evaluate the viability of hysteroscopic surgical treatment— preliminary report. *J Minim Invasive Gynecol* 2005; 12:308–11.
- 20 – Stewart EA. Overview of treatment of uterine leiomyomas (fibroids). Waltham (MA): UpToDate; 2010 [citado 15 Jun 2010].
- 21 – Lethaby A, Vollenhoven B, Sowter M. Efficacy of pre-operative gonadotrophin hormone releasing analogues for women with uterine fibroids undergoing hysterectomy or myomectomy : a systematic review. *BJOG.* 2002; 109(10):1682-91.