

# Update on medical treatment for symptomatic uterine myomas

## Tratamento médico dos miomas uterinos sintomáticos – *update*

Helder Ferreira<sup>1</sup>, Fátima Faustino<sup>2</sup>, Fernanda Águas<sup>3</sup>, Filipa Osório<sup>4</sup>, Margarida Martinho<sup>5</sup>, Daniel P. Silva<sup>6</sup>

1. Centro Hospitalar Universitário do Porto, Centro Materno-Infantil do Norte e Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar (ICBAS), Universidade do Porto

2. Departamento de Ginecologia e Obstetrícia – Hospital Lustadas, Lisboa

3. Serviço de Ginecologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

4. Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, Hospital da Luz e Departamento de Obstetrícia, Ginecologia e Medicina da Reprodução, Hospital Santa Maria

5. Serviço de Ginecologia, Centro Hospitalar e Universitário de S. João, Faculdade de Medicina do Porto

6. Instituto Médico de Coimbra, Centro da Mulher – Hospital CUF Coimbra

### Abstract

The medical treatment of uterine fibroids is a subject of growing interest, often associated to difficult decisions, especially in women who wish to preserve fertility and the uterus. The existing treatments are only used for short or limited periods, due to the evidence paucity on the benefits and risks of long-term use. New molecules are being tested showing improved efficacy in the management of uterine fibroids associated symptoms, especially in abnormal uterine bleeding and good safety profiles. The recent data which supports the new treatment options for symptomatic uterine fibroids, particularly in the control of abnormal uterine bleeding, are reviewed herein.

**Keywords:** Uterine diseases; Uterine fibroids; Long-term care; Uterine hemorrhages.

### Resumo

O tratamento médico dos miomas uterinos sintomáticos continua a ser um dos grandes desafios, existindo cada vez mais a preocupação da preservação anatômica e da fertilidade. Os tratamentos existentes são utilizados apenas por períodos curtos e limitados, devido à escassez de evidências sobre os benefícios e riscos do uso a longo prazo. Novas moléculas inovadoras têm sido investigadas, mostrando melhorias no controlo da hemorragia uterina anormal e perfis de segurança apropriados. Os dados recentes que suportam as novas opções de tratamento para miomas uterinos sintomáticos, particularmente no controlo da hemorragia uterina anormal, são aqui revistos e sistematizados.

**Palavras-chave:** Miomas uterinos; Hemorragia uterina anormal; Tratamento médico; Histerectomia; Miomectomia.

### INTRODUÇÃO

Os miomas uterinos (MU), também designados fibromiomas, leiomiomas ou fibroleiomiomas, são tumores pélvicos, mesenquimatosos e benignos, com origem nas células musculares lisas do miométrio<sup>1</sup>. A real incidência destas lesões é, ainda, desconhecida, uma vez que na maioria das mulheres são assintomáticos. Estima-se que sejam os tumores mais frequentes na mulher em idade reprodutiva, afetando entre 25 a 40%

da população feminina, podendo atingir uma prevalência de 60 a 70% por volta dos 50 anos<sup>2</sup>.

Quando sintomáticos, a morbilidade associada a estas lesões é elevada. Estima-se que aproximadamente 30% das mulheres com MU apresente sintomatologia grave. Os sintomas como hemorragia uterina anormal (HUA), dor/compressão pélvica, infertilidade, complicações obstétricas como aborto espontâneo ou parto pré-termo e incontinência urinária, são manifestados pelas mulheres e afetam consideravelmente a sua qualidade de vida<sup>1,3,4</sup>.

O tratamento médico dos MU sintomáticos continua a ser um dos grandes desafios da ginecologia. Embora o tratamento cirúrgico conservador (miomectomia) seja eficaz, esta estratégia torna-se menos efetiva em doentes jovens, pois novos miomas podem desenvolver-se no intervalo de alguns anos, com a indesejável repetição de cirurgias. Acresce a preocupação e vontade crescentes de preservação anatómica e da fertilidade, assim como a sobrecarga económica que as cirurgias (histerectomias e miomectomias) acarretam para os sistemas de saúde. É perfeitamente compreensível a procura de novos tratamentos, que sejam menos invasivos, que não envolvam internamentos hospitalares (ou que estes sejam reduzidos), que apresentem baixas taxas de complicações e reintervenções, com controlo eficaz dos sintomas, melhoria da qualidade de vida e garantia de segurança, que mereçam elevada aceitação por parte das doentes e tendam a tornar-se abordagens de eleição para o tratamento de MU sintomáticos<sup>5</sup>.

O tratamento médico dos MU visa sobretudo controlar a HUA e prolongada frequentemente associada a quadros de anemia mais ou menos graves. A fisiopatologia exata subjacente à HUA associada aos UM não é completamente conhecida. A vascularização acrescida na superfície dos miomas, a perturbação da hemóstase e interferência na contractilidade do miométrio, a desregulação de vários fatores de crescimento e seus recetores, são fatores apontados como elementos mais relevantes<sup>6</sup>.

Até recentemente, as opções de tratamento médico existentes eram apenas utilizadas por períodos curtos ou limitados no tempo, devido à escassez de evidência sobre os benefícios e riscos do uso a longo prazo. Esta revisão pretende sistematizar os resultados publicados nos últimos anos relativos à utilização das diversas opções de tratamento médico dos MU sintomáticos, particularmente no controlo da HUA.

## CONTROLO DA HUA ASSOCIADA A MU: OPÇÕES ATUAIS

A escolha da abordagem terapêutica apropriada para o tratamento dos MU sintomáticos depende de vários fatores, tais como a idade da mulher, paridade, intenção de engravidar e/ou desejo de preservar a fertilidade, extensão e gravidade dos sintomas, tamanho, número e localização dos miomas, risco de malignidade e proximidade da menopausa. Atualmente, algumas opções de tratamento médico disponíveis permitem o controlo dos sintomas e a redução, mais ou menos significativa, do volume dos miomas e do útero. Estão disponíveis agentes não hormonais que atuam na hemóstase, como são exemplo os anti-fibrinolíticos e os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) e tratamentos hormonais mais específicos, que incluem os progestativos, contraceptivos hormonais combinados (CHC), agonistas da hormona libertadora de gonadotrofinas (*gonadotrophin releasing hormone* [GnRH]), moduladores seletivos dos recetores da progesterona (*selective progesterone receptors modulators* [SPRMs]) e, mais recentemente, os antagonistas da GnRH. Cada opção de tratamento apresenta vantagens e desvantagens, que devem ser tidas em consideração para cada doente e situação clínica (Quadro I)<sup>7</sup>.

### Tratamento não hormonal

Os anti-fibrinolíticos, isolados ou em combinação com outros fármacos, são das opções terapêuticas mais utilizadas para o controlo da HUA aguda, reduzindo-a em 26 a 60%<sup>8</sup>. Estes agentes atuam inibindo a fibrinólise com o objetivo de reduzir o volume da perda sanguínea e, quando comparados com placebo, os anti-fibrinolíticos, nomeadamente o ácido tranexâmico, foram associados a uma redução da perda hemática e taxas de melhoria de qualidade de vida<sup>9-12</sup>. A toma de ácido tranexâmico melhorou significativamente a HUA em comparação com os AINEs<sup>13</sup>. Existem poucos dados para determinar um eventual aumento do risco de eventos adversos e a maioria dos estudos não inclui especificamente o tromboembolismo na avaliação<sup>14</sup>. A doença tromboembólica ativa, a insuficiência renal grave e a hipersensibilidade ao fármaco são contraindicações ao seu uso<sup>15</sup>.

Outra opção de tratamento classicamente referida são os AINEs, atendendo à sua ação na redução de

1. Centro Hospitalar Universitário do Porto, Centro Materno-Infantil do Norte e Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar (ICBAS), Universidade do Porto.

2. Departamento de Ginecologia e Obstetrícia – Hospital Lusíadas, Lisboa.

3. Serviço de Ginecologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra.

4. Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, Hospital da Luz e Departamento de Obstetrícia, Ginecologia e Medicina da Reprodução, Hospital Santa Maria.

5. Serviço de Ginecologia, Centro Hospitalar e Universitário de S. João, Faculdade de Medicina do Porto.

6. Instituto Médico de Coimbra, Centro da Mulher – Hospital CUF Coimbra.

**QUADRO I. COMPARAÇÃO DE DIFERENTES TERAPIAS PARA O TRATAMENTO DE MU.****Adaptada de Donnez *et al*.**

Terapia	Vantagens	Desvantagens
Anti-fibrinolíticos e AINEs	Reduzem a HUA	Desconhece-se efeitos adversos do tratamento de longo prazo
Progestativos orais e CHC	Administração oral Efeito contraceptivo concomitante Seguro em tratamento prolongado	Sem eficácia na redução do tamanho do mioma pode mesmo haver aumento Efeito transitório/limitado no controlo da HUA
SIU- LNG 52 mg	Efeito contraceptivo concomitante Seguro em tratamento prolongado Aplicação intrauterina	Sem eficácia na redução do tamanho do mioma, pode mesmo haver aumento Efeito transitório/limitado no controlo da HUA Taxas mais elevadas de expulsão Contraindicados no caso de miomas submucosos tipo 0 e 1
Inibidores da aromatase*	Reduzem a HUA e tamanho do mioma	Desconhece-se efeitos adversos do tratamento de longo prazo
Agonistas da GnRH	Libertação prolongada Redução no tamanho do mioma Eficácia no controlo da HUA	Administração injetável Crescimento do mioma após cessação do tratamento Duração máxima do tratamento de 6 meses Efeitos adversos – sintomas vasomotores e perda de massa óssea
SPRM	Administração oral Controlo rápido da hemorragia Redução sustentada no tamanho do mioma	Indução de alterações endometriais Risco de toxicidade hepática – Necessidade de monitorização hepática
Antagonistas da GnRH c/ <i>add-back</i>	Administração oral Efeito contraceptivo concomitante após 3 semanas Controlo eficaz da HUA	Não há redução no tamanho do mioma

CHC: contraceptivos hormonais combinados; GnRH: hormona libertadora de gonadotrofinas; HUA: hemorragia uterina anormal; SIU-LNG: sistema intrauterino de libertação prolongada de levonorgestrel; SPRM: moduladores seletivos dos recetores da progesterona.

\*Não tem indicação aprovada.

produção de prostaglandinas por inibição da enzima ciclooxigenase, baixo custo, efeitos adversos limitados e fácil acessibilidade. Não foram demonstradas diferenças na eficácia dos diferentes tipos de AINEs, quando usados no contexto de tratamento da HUA<sup>16</sup>. Uma revisão sistemática da Cochrane mostra que os AINEs têm eficácia limitada na redução da HUA<sup>17</sup>. Os AINEs devem ser evitados em mulheres com hipersensibilidade conhecida a esta classe de medicamentos, úlceras gástricas ou pépticas ativas ou doença renal, sendo uma opção em mulheres que não toleram o tratamento hormonal.

Há que referir que os dados que suportam o uso de tratamentos não hormonais no tratamento de longo prazo da HUA associada aos miomas uterinos são muito limitados.

### Tratamento hormonal

É amplamente aceite que, tanto a progesterona como o estradiol, promovem o crescimento dos MU, atendendo a que a frequência e crescimento dos miomas aumentam durante a idade fértil e gravidez, e que a respetiva regressão é observada durante a menopausa<sup>18</sup>.

Vários estudos *in vitro* e *in vivo* concluíram que as células dos miomas uterinos expressam de forma aumentada os recetores de estrogénios e progesterona, o que evidencia a sua sensibilidade acrescida aos esteroides sexuais<sup>15</sup>. Estas observações justificaram o desenvolvimento de moléculas capazes de bloquear a ação dos estrogénios e progesterona nos MU, procurando, por essa via, inibir o seu crescimento e controlar os sintomas associados, nomeadamente a HUA.

Algumas doentes beneficiam também do tratamento médico hormonal pré-operatório, para otimizar o controlo da perda hemorrágica, aumentar os níveis da hemoglobina e, se possível, reduzir o tamanho do mioma e o volume uterino<sup>19</sup>.

## PROGESTATIVOS

O uso de progestativos orais e os sistemas intrauterinos com 52 mg de levonorgestrel (SIU-LNG) são tratamentos hormonais relativamente comuns para o controlo da HUA<sup>19</sup>.

Apesar de não serem tratamentos específicos, os progestativos orais podem ser utilizados para o tratamento da HUA associada aos MU, por períodos de curta a média duração, dado o controlo que promovem da ação proliferativa dos estrogénios no endométrio. Estudos clínicos mostraram que o uso de progestativos diminui a prevalência dos sintomas em 25 a 50% dos casos, quando tomados de forma cíclica ou durante 21 dias em períodos de 28<sup>8,20</sup>. Após 6 meses de toma diária de 150 mg acetato de medroxiprogesterona, 30% das mulheres tratadas ficaram amenorreicas, tendo 70% reportado uma melhoria do padrão hemorrágico mensal, assim como um aumento nos níveis de hemoglobina<sup>21</sup>. Todavia, os efeitos benéficos são transitórios, atendendo a que a progesterona e os progestativos em geral desempenham um papel crítico na patogénese dos miomas, aumentando o fator de crescimento epidérmico, a proliferação celular e a deposição de matriz extracelular, o que pode justificar, em alguns casos, o aumento do volume dos miomas<sup>22</sup>. Não deixam de ser, contudo, uma opção válida em mulheres na pré-menopausa com miomas pouco sintomáticos<sup>8</sup>.

Os SIU-LNG (52 mg), embora potenciem uma baixa absorção sistémica de levonorgestrel, têm uma ação

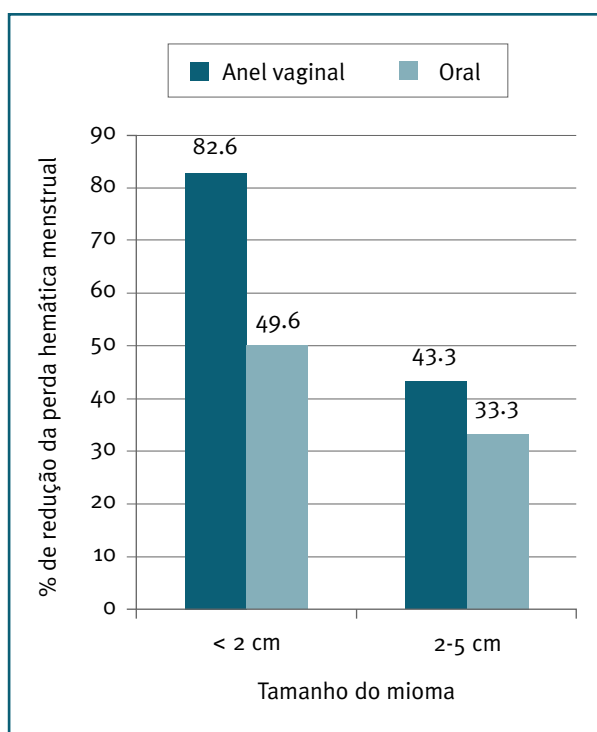
local no endométrio, induzindo amenorreia e/ou melhoria da HUA. Estima-se que este efeito ocorra em até 60% das mulheres após 6-12 meses de uso, incluindo mulheres com miomas. Infelizmente, vários estudos relataram taxas de expulsão mais elevadas em mulheres com MU com componente submucoso, sobretudo quando são maiores que 3 cm, em comparação com mulheres sem miomas (6%-12% *versus* 0%-3%). Desta forma, os SIU-LNG são contraindicados no caso de miomas submucosos tipo 0 e tipo 1<sup>23,24</sup>. Por outro lado, apesar de ser um método menos prevalente no controlo da HUA, os dados mostram que mulheres cuja opção é o SIU-LNG são mais propensas a manter este tratamento de ação prolongada, em comparação com outras opções médicas, e a apresentarem taxas mais reduzidas de cirurgia pós-tratamento<sup>23,24</sup>.

## CONTRACETIVOS HORMONAIS COMBINADOS (CHC)

Devido ao modo de ação e sensibilidade dos miomas às hormonas sexuais, os CHC são, por vezes, considerados fator de risco para o desenvolvimento dos MU. No entanto, tal risco não está claramente demonstrado, embora a prática clínica o identifique de forma casuística, e a contraceção seja também considerada um benefício *per se*<sup>2</sup>.

Para além da eficácia contracetiva, estes agentes têm sido descritos como benéficos para o controlo da HUA associada ou não a MU. O tratamento hormonal auxilia a redução da espessura do endométrio e pode potencialmente diminuir a HUA, apesar do seu efeito não ser específico nos miomas.

Um estudo retrospectivo realizado na população feminina norte-americana em idade reprodutiva, entre os anos 2000 e 2013, demonstrou que os contraceptivos orais são o tratamento hormonal mais usado no controlo da HUA relacionada com miomas uterinos<sup>24</sup>. Adicionalmente, evidências de qualidade moderada recolhidas numa meta-análise sugerem que a utilização de CHC durante seis meses reduz a HUA, embora não necessariamente associada aos MU<sup>25</sup>. Dos 8 estudos incluídos, apenas 3 não excluíram mulheres com miomas uterinos, enfraquecendo a sua utilidade neste contexto. Agarwal et al. (um dos estudos incluídos nesta



**FIGURA 1.** Percentagem de redução na perda de hemática menstrual após 6 meses de utilização de um anel vaginal ou de contraceptivo oral de baixa dosagem. Adaptado de Argawal *et al*<sup>26</sup>.

meta-análise) conclui que a toma diária de CHC de baixa dosagem ou a utilização do anel vaginal contendo etinilestradiol e desogestrel, reduz a perda hemática após 6 meses. Neste estudo, apenas foram incluídas mulheres com miomas de tamanho inferior a 5 cm. A análise detalhada deste subgrupo (n=8 para cada grupo) permitiu concluir que a utilização do CHC será benéfica na redução da HUA nos miomas com tamanho inferior a 2 cm, embora sem significância estatística entre formulações utilizadas (Figura 1)<sup>26</sup>. Esta revisão sistemática destaca ainda que a evidência sobre o uso de CHC como tratamento para mulheres com miomas sintomáticos é muito escassa e de baixa qualidade<sup>25</sup>.

Embora não existam evidências robustas do controlo da HUA em contexto específico de MU, os CHC reduzem de forma geral o fluxo menstrual. Dos CHC atualmente presentes no mercado, apenas se identifica a combinação valerato de estradiol com dienogest com indicação para o tratamento da HUA, mas sem associação a patologias orgânicas. Os CHC podem ser opções viáveis a considerar após serem revistos critérios

de elegibilidade como a idade, tabagismo, história de trombose venosa e ponderados os possíveis efeitos adversos, incluindo náuseas, cefaleias e hemorragias irregulares, em mulheres em período fértil que desejam contraceção<sup>27</sup>.

## INIBIDORES DA AROMATASE

Uma classe adicional de agentes para o tratamento de MU em mulheres na pré-menopausa inclui inibidores da aromatase, como o letrozol e o anastrozol. No entanto, neste momento, as evidências são limitadas para apoiar o seu uso no tratamento de longa duração de miomas<sup>28</sup>.

Os inibidores da aromatase induzem um estado hipoestrógeno, inibindo a aromatização dos andrógenos em estrogénios, o que provoca a redução da proliferação do endométrio conduzindo a uma redução da hemorragia uterina. Uma revisão da Cochrane sobre a eficácia dos inibidores da aromatase mostrou uma redução aproximada de 40 a 50% no tamanho do mioma, bem como uma melhoria na dismenorrea, duração e volume do cataménio e fluxo menstrual<sup>29</sup>.

Estes fármacos são geralmente melhor tolerados que os agonistas da GnRH, têm menor incidência de efeitos antiestrogénicos graves a curto prazo, mas não têm aprovação para esta indicação<sup>30</sup>.

## AGONISTAS DA GNRH

Os agonistas da GnRH provocam uma estimulação inicial da GnRH (efeito *'flare-up'*), após induzirem um bloqueio do eixo hipotálamo-hipófise, com inibição das gonadotrofinas e consequentemente inibição da produção de estrogénios endógenos, provocando atrofia do endométrio e consequente redução das perdas sanguíneas<sup>31</sup>. Na maioria das mulheres, a toma destes fármacos conduz à amenorreia dentro de algumas semanas e à redução de 35 a 65% no volume dos miomas após 3 meses de tratamento. Estes fármacos assumem especial destaque em contexto pré-operatório na diminuição do volume do mioma e melhoria da hemoglobina, reduzindo a necessidade de recorrer a transfusões e permitindo intervenções cirúrgicas menos invasivas<sup>8,32</sup>.

No entanto, a terapêutica baseada em agonistas da GnRH deve ser limitada no tempo. As evidências demonstram que o controlo da hemorragia é apenas clinicamente relevante após três meses do tratamento e que, após a sua suspensão, os miomas regressam ao tamanho inicial. Por outro lado, os agonistas da GnRH induzem artificialmente uma pseudo-menopausa com todo o cortejo de sintomas inerentes: afrontamentos, alterações de humor, secura vaginal, diminuição da libido, distúrbios do sono e perda de massa óssea, o que motiva frequentemente o abandono do tratamento<sup>33</sup>. A associação com outros fármacos (terapia ‘add-back’) pode ser útil para minimizar estes efeitos adversos<sup>32</sup>.

## MODULADORES SELETIVOS DOS RECETORES DA PROGESTERONA (SPRM)

O desenvolvimento de moléculas sintéticas, moduladoras seletivas dos recetores da progesterona, aumentou a gama de tratamentos aplicáveis aos miomas uterinos. Estes compostos, ao contrário dos agonistas da GnRH, não induzem a carência de estrogénios, nem a perda da massa óssea. Biologicamente, os SPRMs bloqueiam a ovulação, reduzem o volume dos miomas através da indução de apoptose e inibição da proliferação celular, e controlam a HUA por ação direta no endométrio, induzindo alterações específicas<sup>8,31</sup>.

Em pacientes com miomas uterinos, o mifepristone e o acetato de ulipristal (AUP) demonstraram eficácia de forma consistente, enquanto os estudos de asoprisnil e telapristona foram interrompidos por questões de segurança<sup>31,34</sup>. O Vilaprisan foi uma molécula pertencente ao grupo dos SPRMs que também esteve em estudo. O tratamento de 12 semanas conduziu à amenorreia em 62,9% das mulheres, em comparação com 0,0% no grupo placebo, revelando uma elevada eficácia no controlo hemorrágico<sup>35</sup>. Contudo, os ensaios clínicos foram interrompidos pela identificação de sinais de alerta sobre questões de segurança<sup>36</sup>.

O AUP é um medicamento oral, bem tolerado pela maioria das mulheres e eficaz no tratamento dos miomas uterinos sintomáticos, não apenas no controlo dos sintomas, nomeadamente a HUA, mas também na redução do volume dos miomas e do útero e na melho-

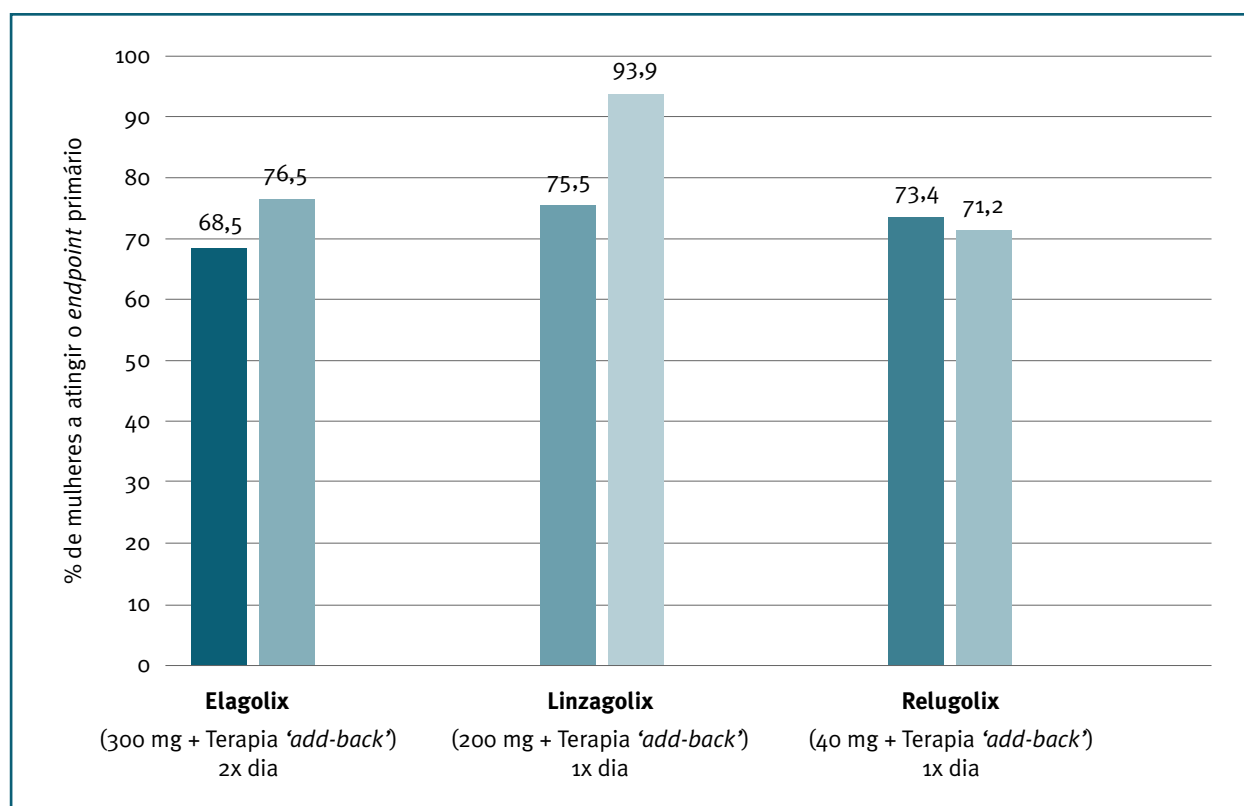
ria da qualidade de vida<sup>37-39</sup>. Quando comparado com o acetato de leuprorrelina, os efeitos hipostrogénicos são mínimos, uma vez que os níveis circulantes de estradiol são mantidos nos níveis médios da fase folicular do ciclo ao longo do tratamento, melhorando a satisfação e aceitação pelas doentes<sup>40</sup>.

Os estudos de administração intermitente de longo prazo reforçaram a eficácia e tolerância do AUP<sup>41,42</sup>. Após 4 períodos de tratamento, cerca de 87,5% das utilizadoras tiveram uma redução significativa da perda hemática. Nesses estudos, foi também demonstrada uma redução clinicamente significativa do volume dos miomas e do volume uterino. A segurança no endométrio foi também reforçada, pois apesar do AUP induzir alterações endometriais em aproximadamente 70% das mulheres, estas são benignas e reversíveis após cessação do tratamento<sup>8,34</sup>.

A Agência Europeia de Medicamentos (EMA) aprovou em 2012 o tratamento intermitente de longo prazo dos miomas uterinos sintomáticos com 5 mg diários de AUP. Entretanto, e no seguimento de relatos de insuficiência hepática grave com necessidade de transplantação associados à utilização de AUP, que levou a transplante do fígado, esta aprovação esteve suspensa. O uso de AUP voltou a ser autorizado pela EMA em 2020 para o tratamento de MU mas com vigilância hepática apertada e com indicações muito restritas, podendo ser utilizado apenas em mulheres na pré-menopausa quando os procedimentos cirúrgicos (incluindo embolização das artérias uterinas) não são apropriados ou falharam<sup>43</sup>. Estes alertas e restrições na sua indicação limitam muito a sua utilização na prática clínica no tratamento das doentes com MU sintomáticos.

## ANTAGONISTAS DA GNRH: TRATAMENTOS EMERGENTES

São necessárias novas abordagens para responder de forma efetiva ao controlo da sintomatologia associada aos MU, nomeadamente dos sintomas mais alarmantes, como é o caso da HUA e dor pélvica moderada a severa, em tratamentos de duração variável, de forma a preservar o órgão e o potencial de fertilidade, reduzindo intervenções cirúrgicas e acima de tudo, melhorando a qualidade de vida das mulheres.



**FIGURA 2.** Percentagem de mulheres que atingiram o *endpoint* primário (perda hemática menstrual menor que 80 mL) quando tratadas por um antagonista da GnRH combinado com terapia 'add-back' (1,0 mg de estradiol e 0,5 mg de acetato de noretisterona) em ensaios clínicos fase 3. As diferentes barras representam os resultados do tratamento em cada estudo. Adaptado de Dolmans *et al*<sup>54</sup>.

Até recentemente, o uso de antagonistas da GnRH não era indicado para o tratamento médico de MU devido à necessidade de injeções diárias e elevado preço, apesar dos bons resultados comprovados clinicamente<sup>8,28</sup>. Porém, nos últimos anos, foram identificados novos antagonistas da GnRH, desta feita administrados por via oral, tendo sido demonstrada eficácia elevada na redução da HUA, no volume dos miomas e uterino, em ensaios clínicos randomizados (Figura 2).

O Elagolix é uma dessas moléculas, que, quando administrada em associação com o estradiol e acetato de noretisterona (NETA) – terapia 'add-back' – reduz a hemorragia uterina intensa em mulheres com miomas uterinos<sup>44</sup>. Foi demonstrado que, ao fim de um mês de tratamento, 76,5% das mulheres reduziram a perda hemática menstrual para um volume menor que 80 mL, em comparação com 10% no grupo placebo ( $p < 0,001$ ). Todavia, os afrontamentos e perdas sanguíneas fora do período menstrual foram reportados mais frequente-

mente no grupo de tratamento do que no placebo. A administração isolada de Elagolix apresenta uma eficácia ligeiramente superior em comparação com a combinação com a terapia 'add-back', no entanto, está associada a uma perda de massa óssea ao fim de 1 ano de uso e a efeitos adversos na pressão arterial, nos níveis de lípidos e enzimas hepáticas<sup>45</sup>.

Um estudo posterior de fase 3, multicêntrico, randomizado, duplamente-cego, avaliou a eficácia de longo prazo, tolerância e segurança do prolongamento de mais 6 meses (até 12 meses no total) de Elagolix 300 mg, duas vezes ao dia, com terapia hormonal adicional (estradiol 1 mg e 0,5 mg de acetato de noretisterona [NETA], uma vez ao dia) em mulheres que tinham completado o estudo anterior<sup>46</sup>. Os resultados mostraram que, no final dos 12 meses, 87,9% (95% CI [83,4-92,3]) das participantes tinham uma redução de pelo menos 50% do volume da perda hemática em comparação com a *baseline*. Não ocorreu adicionalmente



nenhum evento adverso inesperado e o uso de terapia ‘add-back’ atenuou os efeitos hipoestrógenicos de Elagolix em monoterapia. Face a estas evidências, o Elagolix foi aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA) em combinação com estradiol e NETA para o tratamento da HUA associado a miomas uterinos, em mulheres na pré-menopausa, até 24 meses (Figura 2)<sup>47</sup>.

Um outro estudo avaliou a eficácia e segurança de Linzagolix, outro antagonista oral da GnRH desenvolvido para o tratamento da HUA associada aos MU<sup>48</sup>. Adicionalmente, avaliou os efeitos no padrão hemorrágico em mulheres saudáveis usando terapia ‘add-back’ em combinação ou intercalada. O Linzagolix em monoterapia com terapia ‘add-back’ reduziu a perda hemática, levando à amenorreia de todas as mulheres participantes no estudo. O ‘spotting’ observado foi mais elevado no grupo de tratamento, contudo a tendência de redução da perda hemática foi confirmada.

Relugolix é outro antagonista do recetor da GnRH, não peptídico, oralmente ativo, adequado para uma única toma diária, atendendo à sua semivida de cerca de 25 horas<sup>49</sup>. Liga-se competitivamente aos recetores da GnRH hipofisários, bloqueando a ligação e sinalização da GnRH endógeno e, portanto, levando a reduções reversíveis, dependentes da dose, nas concentrações de gonadotrofinas e subsequente supressão da produção de estradiol e progesterona pelos ovários. Em estudos de fase 3 envolvendo mulheres japonesas com miomas sintomáticos, o Relugolix numa dose de 40 mg levou a melhorias semelhantes às observadas com o acetato de leuprorrelina no controlo da hemorragia menstrual intensa e correção da anemia, com maior rapidez de ação<sup>50</sup>, reduzindo significativamente a dor quando comparado com o placebo<sup>51</sup>.

Para minimizar os sintomas associados ao hipoestrógenismo induzidos pelo Relugolix e preservar a massa óssea, foi desenvolvido um tratamento de Relugolix (40 mg) combinado com 1 mg de estradiol e 0,5 mg de NETA, em apenas um comprimido, uma vez por dia, de modo a garantir os níveis de estradiol dentro da faixa fisiológica do início da fase folicular do ciclo menstrual e a proteção do endométrio<sup>51</sup>.

Num ensaio subsequente que envolveu 388 mulheres, o tratamento de Relugolix combinado, uma vez ao dia, durante 24 semanas, resultou numa redução significativa na hemorragia menstrual em mulheres com

MU, em comparação com o placebo, e preservou a massa óssea, com uma incidência de efeitos adversos semelhante ao placebo<sup>52</sup>. Uma extensão deste estudo até às 52 semanas de tratamento com Relugolix combinado, mostrou consistência na melhoria da HUA, sem identificar nenhuma questão adicional de segurança ou perda de massa óssea<sup>53</sup>.

Quando administrados em monoterapia, sem associação à terapêutica ‘add-back’, os antagonistas da GnRH reduzem significativamente o tamanho do mioma, o que não acontece com igual eficácia quando estão associados ao estrogénio e progestativo (‘add-back’). Estes compostos isolados, quando utilizados por um curto período de tempo (3 meses), podem ajudar a restaurar distorções da cavidade uterina responsáveis por infertilidade e diminuir consequentemente a necessidade de cirurgia, mas apenas a combinação com a terapêutica ‘add-back’ está disponível no mercado nacional (Ryeqo®)<sup>54,55</sup>.

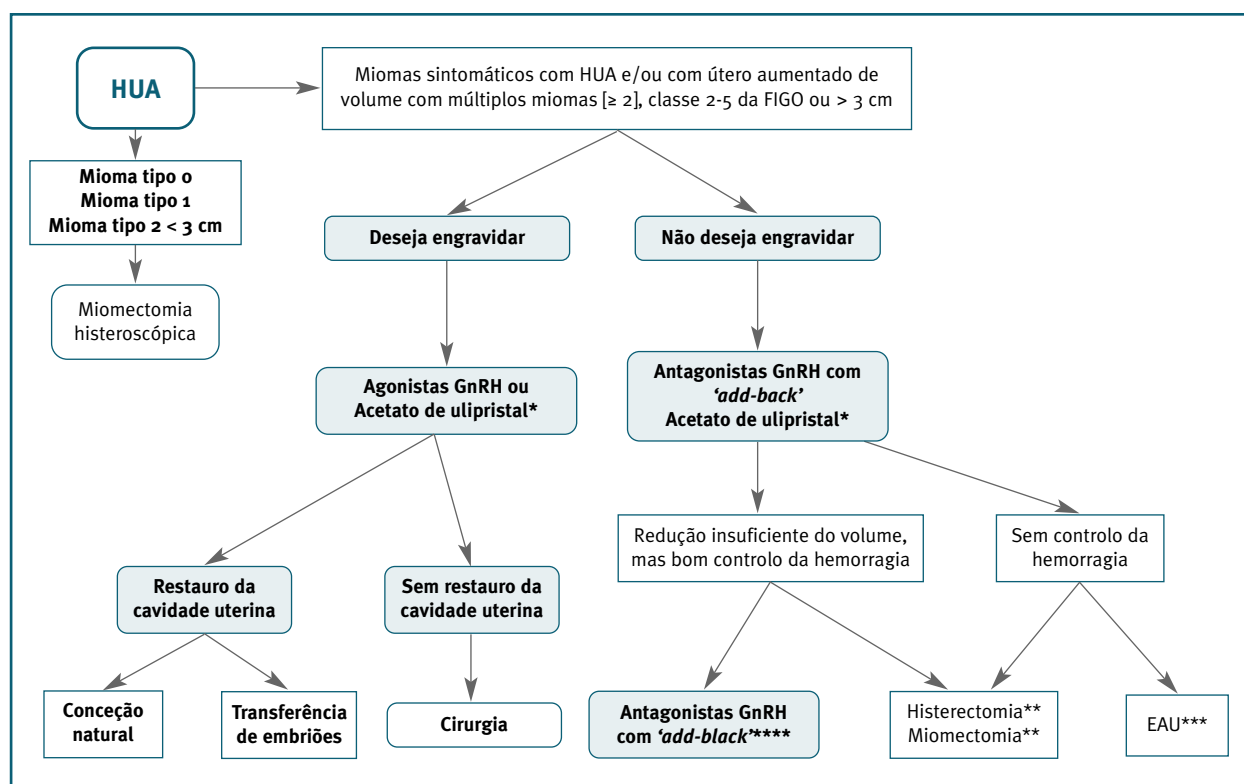
Considerando a evidência apresentada referente às formulações terapêuticas disponíveis para o tratamento das HUA associadas aos MU, há margem para a definição de novos algoritmos de decisão terapêutica, tendo em consideração o tipo de mioma (de acordo com a Classificação FIGO), a intensidade da hemorragia e outros fatores no contexto clínico da doente (Figura 3).

## CONCLUSÃO

O tratamento médico deve ser considerado como primeira opção no tratamento dos MU sintomáticos (Quadro II). A seleção do tratamento médico deve ser baseada na gravidade dos sintomas e características da doente, bem como nos objetivos que se pretende atingir, de modo a diminuir a morbilidade associada, otimizar todo o potencial dos tratamentos, respeitando a vontade das doentes e melhorando a sua qualidade de vida.

Entre os tratamentos aprovados, os contraceptivos orais são os mais utilizados nas hemorragias pouco abundantes, embora existam escassos resultados que suportem a sua eficácia, sobretudo na utilização a longo prazo no controlo da HUA em contexto de MU sintomáticos. O seu uso afigura-se adequado desde que não haja contraindicações e em HUA de menor





**FIGURA 3.** Algoritmo do tratamento médico da HUA associadas aos miomas uterinos. Adaptado de Dolmans *et al*<sup>54</sup>. \* Conforme as indicações aprovadas e monitorização do tratamento \*\*Depende da idade e desejo de preservar o útero \*\*\*EAU, embolização das artérias uterinas, \*\*\*\*Na perimenopausa, considerar não fazer cirurgia e manter o tratamento até à menopausa.

#### QUADRO II. DESTAQUES DAS EVIDÊNCIAS ENCONTRADAS RELATIVAS A TRATAMENTOS MÉDICOS DE MIOMAS UTERINOS SINTOMÁTICOS.

- Os contraceptivos orais são os mais utilizados, sobretudo para o tratamento das HUA menos abundantes, embora existam escassos resultados que suportem a sua eficácia de utilização a longo prazo no controlo da HUA em contexto de miomas uterinos sintomáticos.
- O acetato de ulipristal controla efetivamente a HUA, reduz o volume dos miomas e melhora a qualidade de vida, mas não está aprovado para tratamento de longo prazo e tem indicações muito restritas dado o risco de toxicidade hepática.
- Relugolix, Linzagolix e Elagolix são antagonistas da GnRH que têm mostrado resultados de elevada eficácia e segurança no tratamento dos sintomas dos miomas uterinos sintomáticos, isolados ou associados com terapêutica 'add-back'.

abundância, podendo ser associados aos anti-fibrinolíticos, embora se desconheça o risco potencial de tromboembolismo venoso. Os agonistas da GnRH e o AUP são eficazes na redução das perdas hemáticas e no tamanho dos miomas. Contudo, a terapia com agonistas de GnRH só tem indicação de curto prazo ( $< 6$  meses) e apresenta elevado grau de intolerância. O AUP, por recomendação da EMA, tem indicações muito restritas,

apenas em mulheres na pré-menopausa, nas quais os procedimentos cirúrgicos não são apropriados ou falharam, tendo uma oportunidade acrescida quando o restauero da cavidade uterina é uma prioridade, dada a sua eficácia nesse parâmetro, no entanto o risco de toxicidade hepática é altamente limitante.

Os antagonistas da GnRH associados à terapêutica 'add-back' proporcionam uma elevada eficácia no

controle hemorrágico e têm um bom perfil de tolerância e segurança. O Elagolix com terapêutica ‘add-back’ está aprovado pela FDA<sup>47</sup> e o Relugolix com terapêutica ‘add-back’ tem aprovação na Europa e Estados Unidos da América para tratamento dos miomas com sintomas moderados/severos em mulheres em idade reprodutiva, com demonstração de elevada eficácia no controle hemorrágico.

As opções de tratamento médico são diversificadas e com perfis de eficácia diferenciados, o que permite personalizar o tratamento médico em conjunção com a cirurgia, em função da intensidade dos sintomas e vontade da mulher, de modo a otimizar os resultados.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Stewart E. Uterine fibroids. *N Engl J Med* 2015;369:1344-1355.
2. Kwas K, Nowakowska A, Fornalczyk A, et al. Impact of Contraception on Uterine Fibroids. *Medicina (B Aires)* 2021;57.
3. Monleón J, Cañete ML, Caballero V, et al. Epidemiology of uterine myomas and clinical practice in Spain: An observational study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2018;226:59-65.
4. Ghant MS, Sengoba KS, Recht H, Cameron KA, Lawson AK, Marsh EE. Beyond the physical: A qualitative assessment of the burden of symptomatic uterine fibroids on women's emotional and psychosocial health. *J Psychosom Res* 2015;78:499-503.
5. Havryliuk Y, Setton R, Carlow JJ, Shaktman BD. Symptomatic Fibroid Management: Systematic Review of the Literature. *JSL J Soc Laparosc Surg* 2017;21.
6. Aninye IO, Laitner MH. Uterine Fibroids: Assessing Unmet Needs from Bench to Bedside. *J Women's Heal* 2021;30:1060.
7. Donnez J, Dolmans MM. Hormone therapy for intramural myoma-related infertility from ulipristal acetate to GnRH antagonist: a review. *Reprod Biomed Online* 2020;41:431-442.
8. Sociedade Portuguesa de Ginecologia. Consenso Sobre Miomas Uterinos – Normas de Orientação Clínica.; 2017.
9. Freeman E, Lukes A, VanDrie D, Mabey R, Gersten J, Adomako T. A dose-response study of a novel, oral tranexamic formulation for heavy menstrual bleeding. *Am J Obstet Gynecol* 2011;205:e1-e7.
10. Callender S, Warner G, Cope E. Treatment of menorrhagia with tranexamic acid. A double-blind trial. *Br Med J* 1970;4:214-216.
11. Edlund M, Andersson K, Rybo G, Lindoff C, Astedt B, von Schoultz B. Reduction of menstrual blood loss in women suffering from idiopathic menorrhagia with a novel antifibrinolytic drug (Kabi 2161). *Br J Obstet Gynaecol* 1995;102:913-917.
12. Lukes A, Moore K, Muse K, et al. Tranexamic acid treatment for heavy menstrual bleeding: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2010;116:865-875.
13. Bonnar J, Sheppard BL. Treatment of menorrhagia during menstruation: randomised controlled trial of ethamsylate, mefenamic acid, and tranexamic acid. *BMJ Br Med J* 1996;313:579.
14. Bryant Smith AC, Lethaby A, Farquhar C, Hickey M, Group CG and F Antifibrinolytics for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;2018.
15. Kashani BN, Centini G, Morelli SS, Weiss G, Petraglia F. Role of Medical Management for Uterine Leiomyomas. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2016;34:85-103.
16. Potter J, Sari Z, Lindblad AJ. NSAIDs for heavy menstrual bleeding. *Can Fam Physician* 2021;67:598-598.
17. Rodriguez MB, Lethaby A, Farquhar C. Non steroidal anti-inflammatory drugs for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;2019.
18. Reis FM, Bloise E, Ortiga-Carvalho TM. Hormones and pathogenesis of uterine fibroids. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2016;34:13-24.
19. Giuliani E, As-Sanie S, Marsh E. Epidemiology and management of uterine fibroids. *Int J Gynaecol Obstet* 2020;149:3-9.
20. Marret H, Fritel X, Ouldamer L, et al. Therapeutic management of uterine fibroid tumors: updated French guidelines. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2012;165:156-164.
21. Venkatachalam S, Bagratee J, Moodley J. Medical management of uterine fibroids with medroxyprogesterone acetate (Depo Provera): a pilot study. <https://doi.org/10.1080/01443610400009543> 2009;24:798-800.
22. Donnez J. Uterine Fibroids and Progestogen Treatment: Lack of Evidence of Its Efficacy: A Review. *J Clin Med* 2020;9:1-17.
23. Bonine NG, Banks E, Harrington A, Vlahiotis A, Moore-Schiltz L, Gillard P. Contemporary treatment utilization among women diagnosed with symptomatic uterine fibroids in the United States. *BMC Womens Health* 2020;20.
24. Yao X, Stewart E, Laughlin-Tommaso S, Heien H, Borah B. Medical therapies for heavy menstrual bleeding in women with uterine fibroids: a retrospective analysis of a large commercially insured population in the USA. *BJOG* 2017;124:322.
25. Lethaby A, Wise MR, Weterings MA, Rodriguez MB, Brown J. Combined hormonal contraceptives for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;2019.
26. Agarwal N, Gupta M, Kriplani A, et al. Comparison of combined hormonal vaginal ring with ultralow-dose combined oral contraceptive pills in the management of heavy menstrual bleeding: A pilot study. *J Obstet Gynaecol J Inst Obstet Gynaecol* 2016;36:71-75.
27. Moroni RM, Martins WP, Dias S V, et al. Combined oral contraceptive for treatment of women with uterine fibroids and abnormal uterine bleeding: a systematic review. *Gynecol Obstet Invest* 2015;79:145-152.
28. Giuliani E, As-Sanie S, Marsh EE. Epidemiology and management of uterine fibroids. *Int J Gynaecol Obstet Off organ Int Fed Gynaecol Obstet* 2020;149:3-9.
29. Song H, Lu D, Navaratnam K, Shi G. Aromatase inhibitors for uterine fibroids. *Cochrane database Syst Rev* 2013;CD009505.

30. Accord Healthcare S.L.U. Resumo de Características Do Medicamento Anastrozol Accord 1 mg comprimidos revestidos por película. 2018.
31. Islam MS, Afrin S, Jones SI, Segars J. Selective Progesterone Receptor Modulators – Mechanisms and Therapeutic Utility. *Endocr Rev* 2020;41:643-694.
32. Faustino F, Martinho M, Reis J, Águas F Update on medical treatment of uterine fibroids. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2017;216:61-68.
33. Lewis TD, Malik M, Britten J, San Pablo AMA, Catherino WH. A Comprehensive Review of the Pharmacologic Management of Uterine Leiomyoma. *Biomed Res Int* 2018;2018.
34. Donnez J, Courtroy G, Dolmans M-M. Fibroid management in premenopausal women. *Climacteric* 2019;22:27-33.
35. Gemzell-Danielsson K, Heikinheimo O, Zatik J, et al. Efficacy and safety of vilaprisan in women with uterine fibroids: Data from the phase 2b randomized controlled trial ASTEROID 2. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2020;252:7-14.
36. Ciebiera M, Vitale SG, Ferrero S, et al. Vilaprisan, a New Selective Progesterone Receptor Modulator in Uterine Fibroid Pharmacotherapy-Will it Really be a Breakthrough? *Curr Pharm Des* 2020;26:300-309.
37. Águas F, Guerreiro F, Ponte C, et al. Management of symptomatic uterine fibroids with ulipristal acetate: A retrospective, multicentric and nationwide study. *J Gynecol Obstet Hum Reprod* 2020;49.
38. Lukes AS, Soper D, Harrington A, et al. Health-Related Quality of Life With Ulipristal Acetate for Treatment of Uterine Leiomyomas: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol* 2019;133:869-878.
39. Liu J, Soper D, Lukes A, et al. Ulipristal Acetate for Treatment of Uterine Leiomyomas: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol* 2018;132:1241-1251.
40. Osuga Y, Nakano Y, Yamauchi Y, Takanashi M. Ulipristal acetate compared with leuporelin acetate for Japanese women with symptomatic uterine fibroids: a phase III randomized controlled trial. *Fertil Steril* 2021;116:189-197.
41. Donnez J, Donnez O, Matule D, et al. Long-term medical management of uterine fibroids with ulipristal acetate. *Fertil Steril* 2016;105:165-173.e4.
42. Donnez J, Hudecek R, Donnez O, et al. Efficacy and safety of repeated use of ulipristal acetate in uterine fibroids. *Fertil Steril* 2015;103:519-527.e3.
43. European Medicines Agency. Ulipristal acetate for uterine fibroids: EMA recommends restricting use. Available at [https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/ulipristal-acetate-5mg-medical-products-article-31-referral-ulipristal-acetate-uterine-fibroids\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/ulipristal-acetate-5mg-medical-products-article-31-referral-ulipristal-acetate-uterine-fibroids_en.pdf). Accessed 28 October 2021.
44. Schlaff W, Ackerman R, Al-Hendy A, et al. Elagolix for Heavy Menstrual Bleeding in Women with Uterine Fibroids. *N Engl J Med* 2020;382:328-340.
45. Carr BR, Stewart EA, Archer DF, et al. Elagolix Alone or With Add-Back Therapy in Women With Heavy Menstrual Bleeding and Uterine Leiomyomas: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol* 2018;132:1252-1264.
46. Simon J, Al-Hendy A, Archer D, et al. Elagolix Treatment for Up to 12 Months in Women With Heavy Menstrual Bleeding and Uterine Leiomyomas. *Obstet Gynecol* 2020;135:1313-1326.
47. Ali M, AR S, Al-Hendy A. Elagolix in the treatment of heavy menstrual bleeding associated with uterine fibroids in premenopausal women. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2021;14:427-437.
48. Pohl O, Marchand L, Bell D, Gotteland J. Effects of combined GnRH receptor antagonist linzagolix and hormonal add-back therapy on vaginal bleeding-delayed add-back onset does not improve bleeding pattern. *Reprod Sci* 2020;27:988-995.
49. Rocca M, Palumbo A, Lico D, et al. Relugolix for the treatment of uterine fibroids. *Expert Opin Pharmacother* 2020;21:1667-1674.
50. Osuga Y, Enya K, Kudou K, Tanimoto M, Hoshiai H. Oral Gonadotropin-Releasing Hormone Antagonist Relugolix Compared With Leuporelin Injections for Uterine Leiomyomas: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol* 2019;133:423-433.
51. Osuga Y, Enya K, Kudou K, Hoshiai H. Relugolix, a novel oral gonadotropin-releasing hormone antagonist, in the treatment of pain symptoms associated with uterine fibroids: a randomized, placebo-controlled, phase 3 study in Japanese women. *Fertil Steril* 2019;112:922-929.e2.
52. Al-Hendy A, Lukes AS, Poindexter AN, et al. Treatment of Uterine Fibroid Symptoms with Relugolix Combination Therapy. *N Engl J Med* 2021;384:630.
53. Al-Hendy A, Lukes AS, Poindexter A, et al. Liberty: Long-term extension study demonstrating one-year efficacy and safety of Relugolix combination therapy in women with symptomatic uterine fibroids. *Fertil Steril* 2020;114:e1.
54. Dolmans MM, Cacciottola L, Donnez J. Conservative Management of Uterine Fibroid-Related Heavy Menstrual Bleeding and Infertility: Time for a Deeper Mechanistic Understanding and an Individualized Approach. *J Clin Med* 2021, Vol 10, Page 4389 2021; 10:4389.
55. Gedeon Richter. Resumo de Características Do Medicamento Ryeqo® 40 mg/1 mg/0,5 mg comprimidos revestidos por película. 2021.

#### CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores não têm conflitos de interesse a declarar, com exceção de Daniel P. Silva, que é consultor da Gedeon Richter, mas cujo contributo que deu para este trabalho é exclusivamente da sua responsabilidade pessoal.

#### ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA

Daniel Pereira-da-Silva  
E-mail: dpdasilva@sapo.pt

RECEBIDO EM: 14/02/2022

ACEITE PARA PUBLICAÇÃO: 11/05/2022