

# Análise do tratamento com dose única do análogo do GnRH (acetato de goserrelina - 10,8 mg) em pacientes com leiomiomatose uterina atendidas no Ambulatório de Ginecologia Endócrina de um Hospital Terciário de Curitiba

Analysis of single dose GnRH analog (goserelin acetate – 10.8 mg) treatment in patients with uterin leiomyomatosis treated at the Outpatient Clinic of Endocrine Gynecology of a Tertiary Hospital in Curitiba

Anna Paula Bueno Haurani<sup>1</sup>, Ariadne Decarli<sup>1</sup>, Patrícia Arenas Rocha<sup>1</sup>, Mila Schettini de Andrade<sup>1</sup>, Flávia Centenaro de Oliveira<sup>1</sup>, Sheldon Rodrigo Botogoski<sup>1</sup>

## Resumo

**Introdução:** Leiomiomas são tumores benignos que surgem no miométrio e são comuns em mulheres em idade fértil. Eles podem ser assintomáticos ou podem estar associados a sintomas pélvicos, como sangramento e dor. **Objetivo:** Neste presente estudo, foram analisadas situações clínicas de 64 mulheres portadoras de leiomiomatose uterina sintomática que foram submetidas ao tratamento com a injeção de análogo de GnRH (agonista do hormônio liberador de gonadotrofina), sendo acompanhadas no período de 2009-2019. **Material e Método:** Os dados foram coletados de prontuários do ambulatório de Ginecologia do Hospital Santa Casa de Curitiba. Trata-se de um método observacional, retrospectivo com variáveis quantitativas e qualitativas. Os critérios de inclusão foram mulheres portadoras de leiomiomatose uterina comprovada por ultrassonografia e que se submeteram ao tratamento com o análogo de GnRH. A quantificação da redução do volume uterino após aplicação do GnRH; avaliação na melhora dos níveis hematimétricos; mensuração e discriminação de quantas pacientes foram submetidas a cirurgia e correlação com a história clínica; a aferição de qual cirurgia foi mais realizada e a identificação das queixas pré e pós aplicação da injeção correspondem aos objetivos encontrados no atual estudo. **Resultados:** O uso com análogo de GnRH pré-operatório contribuiu para melhora dos índices hematimétricos onde se foi observado um aumento médio de 20,1% de hemoglobina. Além disso,

a pré-aplicação colaborou com uma redução de volume uterino em 90,6% das pacientes. Mediante isso, obteve-se um cenário cirúrgico mais seguro para as 23 pacientes que necessitaram de cirurgia, seja via histerectomia abdominal, vaginal ou mesmo miomectomia. Concordante com o arsenal literário, neste estudo observou-se que as queixas principais pré aplicação do análogo foram sangramento uterino anormal e dismenorreia; assim como a queixa pós injeção foi principalmente o fogacho, que ocorre devido ao estado de hipoestrogenismo o qual o GnRH ocasiona. **Conclusão:** À luz dessas evidências, o análogo de GnRH traz inúmeros benefícios, como tratamento terapêutico e pré-operatório da leiomiomatose uterina, porém seus efeitos adversos e seu alto custo contribuem para a menor acessibilidade às pacientes.

**Palavras-chave:** Leiomiomatose, Goserrelina, Sangramento uterino, Infertilidade, Dor pélvica, Dismenorreia

## Abstract

**Introduction:** Leiomyomas are benign tumors that appear in the myometrium and are common in women of childbearing age. They may be asymptomatic or may be associated with pelvic symptoms, such as bleeding and pain. **Objective:** In the present study, we analyzed clinical situations of 64 women with symptomatic uterine leiomyomatosis who underwent treatment with GnRH analogue (gonadotropin releasing hormone agonist) injection, these patients were followed up in 2009-2019. Data were collected from medical records of the Gynecology outpatient clinic of the Santa Casa Hospital in Curitiba. **Material and Method:** It is an observational, retrospective study, with quantitative and qualitative variables. Inclusion criteria were women with ultrasound-proven uterine leiomyomatosis who underwent GnRH analogue treatment. Quantification of uterine volume reduction after GnRH application; assessment of improvement in hematimetric levels; measurement and

1. Pontificia Universidade Católica do Paraná (PUCPR). Curso de Medicina. Curitiba – PR – Brasil

**Trabalho realizado:** Pontificia Universidade Católica do Paraná (PUCPR). Curso de Medicina. Curitiba – PR – Brasil

**Endereço para correspondência:** Mila Schettini de Andrade. Rua Doutor Alexandre Gutierrez, 826, sala 1508, Água Verde – 80240-130 - Curitiba – PR – Brasil. E-mail: dramilaschettini@gmail.com

*discrimination of how many patients underwent surgery and correlation with clinical history; the assessment of which surgery was mostly performed and the identification of complaints before and after injection correspond to the objectives found in the current study. Results: The use of preoperative GnRH analogue contributed to the improvement of hematimetric indices, in which an average increase of hemoglobin of 20.1% was observed, and pre-application contributed to a reduction of uterine volume by 90.6% of the patients. Thus, a safer surgical scenario was obtained for the 23 patients who required surgery, whether abdominal or vaginal hysterectomy, or even myomectomy. In accordance with the literary arsenal, this study noted that the main complaints – pre-application of the analogue – were abnormal uterine bleeding and dysmenorrhea; just as the complaint after injection was mainly of hot flashes, that occurs due to the state of hypoestrogenism, caused by the GnRH. Conclusion: Considering this evidence, the GnRH analogue has numerous benefits as a therapeutic and preoperative treatment for uterine leiomyomatosis; its adverse effects and high cost, however, contribute to lower accessibility to patients.*

**Keywords:** *Leiomyomatosis, Goserelin, Uterine bleeding, Infertility, Pelvic pain, Dysmenorrhea*

## Introdução

O sangramento uterino anormal (SUA) é uma queixa bastante importante e presente nas consultas ginecológicas. Conforme sua etiologia, é subdividido de acordo com a classificação mnemônica PALM-COEIN, podendo ser do tipo estrutural – pólipos, adeniose, leiomioma e malignidade ou hiperplasia – ou não estrutural – coagulopatias, disfunção ovulatória, causas endometriais, iatrogenia e causas ainda não classificadas<sup>(1)</sup>.

Uma causa estrutural de SUA, os leiomiomas uterinos são tumores benignos originados de células musculares lisas do útero contendo uma quantidade aumentada de matriz extracelular. São envoltos por uma fina pseudocápsula de tecido areolar e fibras musculares comprimidas. Os miomas são costumadamente descritos de acordo com sua localização<sup>(2,3)</sup>:

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

Cerca de 20 a 30% das mulheres em idade fértil – e mais de 40% das mulheres acima de 40 anos – possuem leiomiomatose uterina, tornando-se sintomáticas em apenas 50% dos casos. É de acometimento raro antes da menarca e, geralmente, regride após a menopausa. Estima-se que a incidência do diagnóstico de leiomioma gira em torno de 12,8 por 1000 mulheres/ano, sendo essa afecção responsável por 1/3 das indicações de histerectomia (aproximadamente 300.000/ano)<sup>(4)</sup>.

Fatores que afetam o risco do desenvolvimento de leiomiomas incluem<sup>(2,5)</sup>:

- Paridade: gestações superando 20 semanas diminuem a chance de formação de miomas. Mulheres com 5 ou mais filhos têm uma chance 4 vezes menor de desenvolver miomas do que nulíparas. Esta relação, entretanto, pode ser atribuída à associação da infertilidade à miomatose;
- Anticoncepcional oral (ACO): de uma maneira geral, o uso de ACO protege contra o desenvolvimento de miomatose. O uso precoce, entre 13 e 16 anos, entretanto, pode correlacionar-se com aumento do risco;
- Tabagismo: diminui o risco de desenvolvimento de miomatose por mecanismo não compreendido;
- Dieta: consumo de grandes quantidades de carnes vermelhas associa-se ao aumento do risco de miomatose; já o consumo de vegetais verdes o diminui. Não há evidências, entretanto, de que intervenções sobre dieta ofereçam benefícios terapêuticos;
- Obesidade: mulheres com mais de 70 kg apresentam um risco 3 vezes maior de desenvolverem miomas do que mulheres com menos de 50 kg;
- Etnia: mulheres negras têm um risco 2-3 vezes maior de desenvolverem miomatose do que brancas;
- História familiar: pacientes com parentes de 1º grau com histórico de miomatose apresentam uma prevalência 2,2 vezes maior de terem a doença do que indivíduos da população geral;
- Genética: o desenvolvimento de miomatose já foi relacionado a alterações genotípicas específicas, assim como miomas com genótipos específicos apresentam características particulares. A patogênese dos leiomiomas não está esclarecida. Embora o crescimento desses tumores seja responsivo a esteroides gonadais, esses hormônios não são necessariamente responsáveis pela gênese desses tumores.

Os sintomas ocasionados pela leiomiomatose, quando presentes, relacionam-se com o número, tamanho e localização dos miomas. As principais manifestações clínicas envolvem aumento do sangramento uterino, dor pélvica e disfunção reprodutiva<sup>(3,4)</sup>.

O sangramento uterino da miomatose é caracterizado por sangramento menstrual prolongado e fluxo

sanguíneo excessivo. Sangramento fora do período menstrual não é comum. A presença e grau de sangramento são definidos pela localização do mioma e por seu tamanho. Os submucosos causam mais frequentemente sangramento uterino anormal. Dor e compressão de estruturas pélvicas relacionam-se com a localização, formato e tamanho. Aqueles localizados anteriormente podem comprimir a bexiga vesical e causar urgência miccional<sup>(3)</sup>.

Disfunção reprodutiva é outro sinal relacionado à leiomiomatose. Cerca de 2 a 7% das mulheres sob investigação de infertilidade apresentam miomatose uterina em exames de imagem. O risco de infertilidade aumenta quando a cavidade endometrial é distorcida por leiomiomas submucosos, já o papel dos intramurais sobre a infertilidade é menor. Quando o endométrio é normal, a presença de mioma não afeta a taxa de fertilização *in vitro*<sup>(6-8)</sup>.

Pacientes com leiomiomatose uterina correm mais risco de complicações obstétricas, como abortamento, implantação prévia da placenta, sangramento de terceiro trimestre, trabalho de parto disfuncional, trabalho de parto pré-termo, retenção da placenta e ruptura prematura das membranas<sup>(8)</sup>.

O diagnóstico de miomas uterinos é, usualmente, baseado no achado de um útero aumentado, móvel e com contornos irregulares ao exame bimanual, podendo ser um achado ultrassonográfico casual<sup>(9)</sup>.

Exames de imagem são necessários para confirmação diagnóstica e definição da localização do tumor. A ultrassonografia pode ser realizada por via transabdominal ou transvaginal, sendo que a primeira ainda representa um importante meio diagnóstico em centros menores. O método transvaginal tem alta sensibilidade (95-100%) para detectar miomas em úteros com tamanho menor ao equivalente a 10 semanas de gestação. Localizar os miomas em úteros muito grandes ou quando os tumores são múltiplos pode ser difícil<sup>(10)</sup>.

O tratamento medicamentoso do sangramento uterino anormal baseia-se na ação dos hormônios e de outros mediadores inflamatórios sobre o endométrio, além do controle hemostático do sangramento<sup>(11,12)</sup>.

Os análogos do GnRH, neuropeptídeos que regulam a função hipofisária nas mulheres, são considerados um dos mais eficazes tratamentos clínicos dos miomas. Inicialmente, aumentam a liberação de gonadotrofinas, seguidas por *downregulation* e dessensibilização, levando a um estado de hipogonadismo hipogonadotrófico, mimetizando a menopausa. A maioria das mulheres desenvolve amenorreia e apresenta uma redução significativa (25 a 80%) do tamanho uterino com o tratamento, tendo efeito máximo em 12 semanas. Associados ao uso da medicação, pode haver sintomas climatéricos, como perda de massa óssea e distúrbio do perfil lipídico.

Os esquemas de administração da Goserrelina são de 3,6 mg, por via subcutânea, injetados no abdome, mensalmente, ou de 10,8 mg por esta mesma via, trimestralmente.

O tratamento com análogo do GnRH, isoladamente, não deve ultrapassar 6 meses, pelo risco de desenvolvimento de osteoporose. Pacientes com contraindicação ao tratamento cirúrgico curativo, sob tratamento clínico para leiomiomatose, devem ser reavaliadas a cada 6 meses. Se houver solicitação de uso de análogos por mais de 1 ano, devem ser avaliadas em serviço especializado de ginecologia. Normalmente, com a chegada da menopausa, há uma queda natural dos hormônios, não havendo mais necessidade de tratamento<sup>(13,14)</sup>.

Os efeitos adversos associados à terapia com análogos podem ser minimizados pela administração concomitante (*add-back therapy*) de estrogênios, progestogênios, associação de estrogênios e progestogênios, tibolona e raloxifeno. Terapia hormonal com baixas doses de estrogênios mantém a amenorreia e a redução uterina, além de prevenir os efeitos adversos de hipoestrogenismo.

Não havendo resposta ao tratamento clínico, deve-se considerar a abordagem cirúrgica, na qual a via e o tipo de abordagem dependerão do número, da localização, do tamanho do mioma e do desejo futuro de concepção<sup>(15)</sup>.

Os análogos do GnRH podem ser considerados antes da cirurgia, em especial para possibilitar a recuperação do organismo e a redução do volume uterino. Recomenda-se análogo de GnRH por três meses e cirurgia antes do retorno da menstruação<sup>(16)</sup>.

Na impossibilidade de realização de miomectomia ou quando não há desejo de preservar a fertilidade, a histerectomia está indicada no controle do sangramento uterino anormal, decorrente de leiomiomatose. Pode ser realizada por via vaginal, laparoscópica ou laparotômica<sup>(17)</sup>.

## Objetivo

### Objetivo geral

Avaliar a resposta das pacientes ao tratamento da leiomiomatose uterina com uso do Análogo do GnRH (Acetato de Goserrelina 10,8 mg), acompanhadas no ambulatório de Ginecologia do Hospital Santa Casa de Curitiba, no período de 2009 a 2019.

### Objetivos específicos

1. Quantificar a redução do volume uterino das pacientes submetidas ao tratamento;
2. Estimar a melhora dos níveis hematimétricos com uso da medicação;

3. Identificar as queixas pré-tratamento e pós-tratamento apresentadas pelas pacientes;
4. Mensurar e discriminar quantas pacientes foram submetidas a cirurgia e correlacionar com a história clínica;
5. Avaliar qual foi a cirurgia mais realizada.

## Material e Método

Trata-se de um estudo observacional, retrospectivo, com variáveis quantitativas e qualitativas, que foi decorrente de um processo de análise de prontuários.

A pesquisa foi baseada na análise dos prontuários manuais preenchidos de acordo com os objetivos do estudo, complementando com dados dos prontuários eletrônicos do ambulatório de Ginecologia do Hospital Santa Casa de Curitiba, no período de fevereiro a agosto de 2019.

Avaliou-se o prontuário de 93 pacientes com diagnóstico de leiomiomatose uterina acompanhadas no ambulatório de Ginecologia do Hospital Santa Casa de Curitiba, no período de junho de 2009 a setembro de 2019. Dessas, 64 preencheram os critérios de inclusão.

Foram incluídas no estudo as pacientes com diagnóstico ultrassonográfico compatível com leiomiomatose uterina e que se submeteram ao tratamento com análogo de GnRH (Acetato de Gosserrelina 10,8 mg).

Foram excluídas as pacientes portadoras de outras doenças pélvicas (como adeniose e endometriose), aquelas que fizeram uso de mais de uma dose da medicação e pacientes com prontuários incompletos.

Durante o período do estudo, as informações obtidas nos prontuários do ambulatório de Ginecologia foram distribuídas em uma planilha do Microsoft Excel®, em que estavam discriminadas as seguintes variáveis: idade, queixas pré-tratamento, volume uterino pré-tratamento, hemoglobina (Hb) pré-tratamento, queixas pós-tratamento, volume uterino pós-tratamento, Hb pós-tratamento, realização de cirurgia após o tratamento e tipo de cirurgia realizada.

As variáveis quantitativas foram descritas através das estatísticas de média, mediana, valores mínimo e máximo e desvio padrão. As variáveis qualitativas foram sumarizadas, considerando-se frequências e percentuais. Para avaliação da associação entre duas variáveis qualitativas foram considerados os testes de Qui Quadrado e Exato de Fisher. Valores de p menores do que 0,05 indicaram significância estatística.

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital Santa Casa de Misericórdia de Curitiba, sob o Certificado de Apresentação de Apreciação Ética de número 46204521.2.0000.0020.

## Resultados

A amostra foi composta por 64 pacientes, com média de idade de 43 anos, sendo a idade mínima 18 e a máxima 55 anos. Dessas, 53,1% da amostra eram pacientes acima de 45 anos (Gráfico 1).

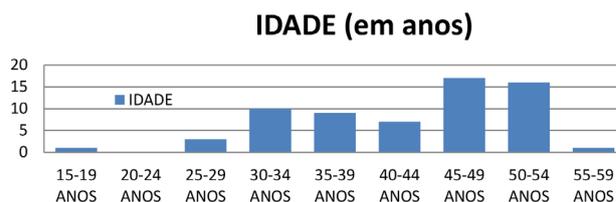


Gráfico 1 – Idade (em anos) das pacientes

As pacientes selecionadas foram questionadas quanto as suas principais queixas no momento da consulta, quando também foram solicitados a dosagem de Hb sérica e o exame ultrassonográfico transvaginal recente (realizado nos últimos seis meses da data da consulta).

Em relação às queixas apresentadas na pré-aplicação da injeção do análogo de GnRH, das 64 mulheres avaliadas: 58 (90,6%) queixavam-se de sangramento uterino anormal, 17 (26,6%) referiam dismenorreia, 8 (12,5%) referiam aumento do volume abdominal, 12 (18,8%) tinham desejo de gestar.

Após uma média de três meses da aplicação do análogo do GnRH (Acetato de Gosserrelina 10,8 mg – dose única), foram reavaliadas e questionadas a respeito do sangramento uterino e das principais queixas após uso da medicação. Também foram solicitadas nova dosagem de Hb sérica e nova ultrassonografia transvaginal.

Quanto ao questionamento sobre o sangramento uterino após aplicação do análogo do GnRH, 21 (32,8%) mantiveram a queixa de SUA e 43 (67,1%) negaram novos episódios de sangramento após uso da medicação (amenorreia pós-aplicação). Quanto aos efeitos colaterais, 22 (34,3%) referiram fogachos relacionados à aplicação do análogo do GnRH.

Analisando a correlação entre o relato de amenorreia após aplicação do análogo do GnRH e a idade, observou-se que, das 31 mulheres com idade maior que 45 anos, 24 (77,4%) delas apresentaram amenorreia, enquanto que, nas 33 com idade menor ou igual a 45 anos, 19 (57,6%) referiram o sintoma ( $p = 0,091$ ).

Ao analisar as variáveis idade e queixa de fogacho, das 31 mulheres acima de 45 anos, 15 (48,4%) apresentaram o sintoma, ao passo que, das 33 com idade abaixo de ou igual a 45 anos, 7 (21,2%) tiveram queixa de fogachos ( $p = 0,022$ ), conforme Tabela 1.

De acordo com a análise laboratorial, após aplicação do análogo do GnRH, 57 (89,1%) obtiveram aumento da Hb sérica, correspondente a um aumento de

Tabela 1

**Relação da idade (em anos) e queixa de fogacho**

| Queixa de fogacho | Idade (em anos) |        |      |        |
|-------------------|-----------------|--------|------|--------|
|                   | ≤ 45            |        | > 45 |        |
|                   | n               | %      | n    | %      |
| Não               | 26              | 78,8%  | 16   | 51,6%  |
| Sim               | 7               | 21,2%  | 15   | 48,4%  |
| Total             | 33              | 100,0% | 31   | 100,0% |

20,1% na Hb quando comparado com a medida prévia, com a média e desvio padrão pré e pós respectivamente (Pré Hb: 11,3 ± 2,3 g/dL; Pós Hb: 13,1 ± 1,4 g/dL). Quanto às 7 (10,9%) que apresentaram redução da Hb, todas apresentavam níveis séricos acima de 12,5 mg/dl e mantiveram-se dentro do valor de referência (12 a 16 g/dL), não representando nenhum significado quanto a esta redução.

Em relação à análise ultrassonográfica, com avaliação do volume uterino, das 64 mulheres que participaram do estudo, 58 apresentaram redução do volume uterino (90,6%), enquanto 6 tiveram aumento (9,4%). A média de redução do volume uterino foi de 48,8%, sendo a redução mínima correspondente a 37,6% do volume total, e a máxima correspondendo à redução de 86,3% desse.

Na correlação entre a redução do volume e o sangramento uterino anormal pós-aplicação do análogo do GnRH, notou-se que das 58 mulheres com redução do volume, 41 (70,7%) não apresentaram SUA pós-aplicação da injeção. Ao passo que, das 6 mulheres que não tiveram redução do volume uterino, 3 (50%) tiveram SUA pós-aplicação e 3 (50%) apresentaram amenorreia, com  $p = 0,366$  (Tabela 3).

As pacientes mantiveram acompanhamento no serviço, sendo que 23 (35,9%) foram submetidas a cirurgia. Dessas, 10 (15,6% do total) foram submetidas à histerectomia total abdominal, 12 (18,7% do total) à miomectomia e 1 (1,5% do total) à histerectomia via vaginal.

Dentre as 12 (18,8%) pacientes com desejo de gestação: 11 (91,6%) apresentaram redução do volume uterino após aplicação do análogo do GnRH e apenas 1 (8,3%) apresentou aumento. Todas essas pacientes foram submetidas à cirurgia (miomectomia).

Ao relacionar a idade – mulheres acima de 45

anos – e a realização de cirurgia, notou-se que, das 31 pacientes, 25 (80,6%) não foram submetidas à cirurgia. Ao passo que, das 33 mulheres com idade menor ou igual a 45, 17 (51,5%) realizaram a cirurgia ( $p = 0,007$ ), conforme encontra-se na Tabela 4.

Comparando-se as variáveis redução de volume uterino e realização de cirurgia, das 6 mulheres que não obtiveram redução do volume uterino pós aplicação do análogo do GnRH, 5 (83,3%) realizaram cirurgia. Por outro lado, das 58 mulheres que obtiveram redução uterina, 40 (69,0%) não realizaram cirurgia, obtendo-se um valor de  $p = 0,020$ , conforme a Tabela 5.

Dentre as 20 (31,2%) pacientes que mantiveram queixa de sangramento uterino anormal após a medicação, 14 (70,0%) realizaram a cirurgia ( $p = 0,001$ ), conforme a Tabela 6.

**Discussão**

A caracterização da amostra – composta por uma predominância de pacientes com média de 43 anos – corrobora com os dados da literatura, os quais evidenciam que a maior parte das pacientes acometidas por leiomiomatose uterina estão dentro dessa faixa etária<sup>(2,4)</sup>.

As pacientes apresentaram, no momento da consulta, predominância de queixas de SUA (90,6%), dismenorreia (26,6%), aumento do volume abdominal (12,5%) e desejo de gestação (18,8%). Tais dados coincidem com a literatura, a qual refere que as principais manifestações relacionadas à miomatose uterina são sangramento uterino, dor pélvica e disfunção reprodutiva<sup>(3,5)</sup>.

Foi-se optado pelo tratamento com aplicação de dose única de 10,8 mg do análogo de GnRH acetato de goserrelina, por se acreditar em melhores resultados de tratamento com essa forma de administração. Observou-se, no presente estudo, uma média de redução de volume uterino de 48,8%, corroborando com o estudo realizado no Hospital de Clínicas de São Paulo. Nesse hospital, foi realizado um estudo comparativo de diferentes esquemas de administração de acetato de goserrelina, em que um grupo fez administração mensal de 3,6 mg por três meses, e o outro foi submetido a dose única de 10,8 mg. O resultado obtido foi favorável ao esquema de dose única de 10,8 mg de acetato de goserrelina, com média de redução do volume uterino

Tabela 2

**Índices hematimétricos (g/dL) pré e pós-aplicação do análogo do GnRH**

| Variável        | n  | Média | Mediana | Mínimo | Máximo | Desvio Padrão |
|-----------------|----|-------|---------|--------|--------|---------------|
| HB              | 64 | 11,3  | 11,8    | 5,3    | 15,1   | 2,3           |
| HB PÓS          | 64 | 13,1  | 13,1    | 9,0    | 16,3   | 1,4           |
| Aumento % de HB | 64 | 20,1% | 11,2%   | -6,3%  | 150,9% | 28,2%         |

**Tabela 3**

**Relação entre redução do volume uterino (cm<sup>3</sup>) e SUA pós-aplicação do análogo do GnRH.**

| SUA PÓS | Redução do Volume uterino |        |     |        |
|---------|---------------------------|--------|-----|--------|
|         | Não                       |        | Sim |        |
|         | n                         | %      | n   | %      |
| Não     | 3                         | 50,0%  | 41  | 70,7%  |
| Sim     | 3                         | 50,0%  | 17  | 29,3%  |
| Total   | 6                         | 100,0% | 58  | 100,0% |

**Tabela 4**

**Relação entre as variáveis idade (em anos) e realização de cirurgia**

| Realizou Cirurgia | Idade (em anos) |        |           |        |
|-------------------|-----------------|--------|-----------|--------|
|                   | ≤ 45 anos       |        | > 45 anos |        |
|                   | n               | %      | n         | %      |
| Não               | 16              | 48,5%  | 25        | 80,6%  |
| Sim               | 17              | 51,5%  | 6         | 19,4%  |
| Total             | 33              | 100,0% | 31        | 100,0% |

**Tabela 5**

**Relação entre as variáveis redução do volume uterino (cm<sup>3</sup>) e realização de cirurgia**

| Realizou Cirurgia | Redução do volume uterino (cm <sup>3</sup> ) |        |     |        |
|-------------------|--|--------|-----|--------|
|                   | Não  |        | Sim |        |
|                   | n  | %      | n   | %      |
| Não               | 1  | 16,7%  | 40  | 69,0%  |
| Sim               | 5  | 83,3%  | 18  | 31,0%  |
| Total             | 6  | 100,0% | 58  | 100,0% |

**Tabela 6**

**Relação entre SUA pós-aplicação do análogo do GnRH e realização de cirurgia**

| Realizou Cirurgia | SUA PÓS |        |     |        |
|-------------------|---------|--------|-----|--------|
|                   | Não     |        | Sim |        |
|                   | n       | %      | n   | %      |
| Não               | 35      | 79,5%  | 6   | 30,0%  |
| Sim               | 9       | 20,5%  | 14  | 70,0%  |
| Total             | 44      | 100,0% | 20  | 100,0% |

de 54%, contra média de 43% obtida no grupo que fez utilização mensal do análogo do GnRH<sup>(11)</sup>.

O principal efeito adverso referido pelas pacientes foi a queixa de fogachos (34,5%), acordado com a literatura, que relata que, dentre os principais efeitos adversos dos análogos do GnRH, estão aqueles relacionados ao hipopostrogenismo. No uso de dose única do

acetato de goserrelina, há predominância de fogachos como efeito adverso em relação a outros (osteoporose, atrofia genital, depressão e insônia)<sup>(14)</sup>.

Ao se comparar a idade das pacientes com a queixa de fogachos, foi demonstrado que a maioria das pacientes que referiram esse sintoma tinha idade acima de 45 anos, podendo-se justificar uma menor reserva ovariana prévia, com maior sensibilidade aos efeitos da medicação. Esses dados tiveram relevância estatística no nosso estudo ( $p = 0,022$ ), porém não há dados suficientes na literatura que reforcem essa análise.

Em relação à avaliação das concentrações séricas e o uso do análogo do GnRH, obtivemos um aumento da Hb em 89,1% das pacientes, com média de 20,1% (2,2 mg/dL) de aumento em relação aos valores pré-aplicação. Os dados vão ao encontro de um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, multicêntrico, que avaliou uma dose de goserrelina (10,8 mg) ou placebo associado a sulfato ferroso. Esse estudo demonstrou que, após 12 semanas, a concentração sérica de Hb estava significativamente maior no grupo goserrelina do que no placebo (1,17 g/dL) e que houve aumento significativo de mais de 2g/dL na Hb<sup>(18)</sup>.

Outro ensaio clínico randomizado avaliou a goserrelina com e sem a coadministração de sulfato ferroso, comparada com sulfato ferroso isoladamente em pacientes na pré-menopausa com anemia secundária a sangramento por leiomiomatose. A terapia com goserrelina melhorou parâmetros hematológicos, sendo o aumento da Hb superior quando comparado à terapia isolada com sulfato ferroso<sup>(19)</sup>.

Dentre as pacientes estudadas, 35,9% foram submetidas à cirurgia. Correlacionando-se os resultados desse estudo e os dados da literatura, as cirurgias foram mais seguras após a aplicação do análogo do GnRH: seu uso pré-operatório está associado à diminuição do tamanho uterino, aumento das concentrações séricas de Hb e hematócrito, redução do sangramento transoperatório e duração da cirurgia<sup>(20,21)</sup>.

Do total de pacientes do estudo, 18,8% tinham como principal motivação do tratamento o desejo de gestar. Dessas pacientes, apenas uma não apresentou redução do volume uterino, e todas foram submetidas a cirurgia (miomectomia). A técnica ideal para realização de miomectomia relacionada à infertilidade deve ser a menos agressiva possível, com bons resultados e baixo índice de sequelas. Nesse sentido, segundo a literatura, o uso de análogos de GnRH e a posterior abordagem cirúrgica que preencha os requisitos anteriores é a mais adequada<sup>(22,23)</sup>.

Um estudo que comparou pacientes submetidas diretamente à miomectomia a um grupo que recebeu análogo do GnRH pré-operatório demonstrou diminuição de volume uterino:  $473 \pm 88 \text{ cm}^3$  de volume inicial no grupo que fez uso de análogo de GnRH

para  $396 \pm 79 \text{ cm}^3$ , enquanto que, no grupo que foi direto para miomectomia, o volume era de  $458 \pm 92 \text{ cm}^3$ . Evidenciou-se também menor perda sanguínea ( $171,8 \pm 70,9 \text{ mL}$  versus  $232,1 \pm 68,1 \text{ mL}$ ), taxas maiores de Hb ( $12,2 \pm 1,1 \text{ gm/dL}$  versus  $11,4 \pm 1,3 \text{ gm/dL}$ ) e menor tempo cirúrgico ( $98,5 \pm 26,1$  minutos versus  $113,3 \pm 35,1$  minutos)<sup>(15)</sup>.

No Reino Unido, um estudo randomizado que reforça esses resultados foi realizado com 247 pacientes submetidas à histerectomia total via abdominal. Dessas, 123 fizeram tratamento prévio com análogo de GnRH (acetato de goserrelina 10,8 mg). As pacientes submetidas à cirurgia apresentaram importante redução de volume uterino e de miomas, assim como um aumento médio significativamente maior da Hb – desde a entrada no pré-operatório – no grupo que foi submetido ao tratamento prévio (1g/dL contra 0,3 g/dL do grupo que não fez uso do análogo do GnRH). Houve também tendência para uma maior facilidade operatória e perda sanguínea reduzida. Além disso, as pacientes tratadas com análogo do GnRH tiveram uma permanência hospitalar menor<sup>(24)</sup>.

Da mesma maneira, uma metanálise publicada em 2011 avaliou a comparação de condições operatórias em paciente que fizeram uso prévio de análogo de GnRH com grupo controle. Houve variação significativa de perda sanguínea intra-operatória entre pacientes (média de 60 mL), com diferença de Hb pós-operatória de 1,15 mg/dL, sem desconformidade com relação ao ferro sérico. Nessa metanálise, não houve discrepância significativa em tempo cirúrgico entre os grupos<sup>(14)</sup>.

Em contrapartida, uma análise de custo-efetividade realizada por um grupo neozelandês não encontrou benefício da terapia pré-operatória com análogos do GnRH. O custo adicional para uma histerectomia foi de 1.190,00 dólares neozelandeses (NZD), enquanto o custo para prevenir um procedimento abdominal ou realizá-lo com uso prévio do análogo de GnRH foi de 4.577,00 NZD<sup>(23)</sup>.

Correlacionando-se, neste estudo, idade maior que 45 anos e realização de cirurgia, observou-se que a maioria das pacientes desse grupo (80,6%) não foi submetida à cirurgia, enquanto, do grupo com idade igual ou inferior a 45 anos, 51,5% das pacientes foram submetidas à cirurgia ( $p = 0,007$ ). Dessa forma, inferimos que mulheres que estão próximas da menopausa podem se beneficiar do tratamento do análogo do GnRH, com chances de se evitar exposição à uma possível cirurgia, já que na menopausa haverá uma queda natural dos hormônios, não havendo mais necessidade de tratamento<sup>(14)</sup>.

## Conclusão

Concluiu-se, com o estudo, que o leiomioma ute-

rino acomete grande parte de mulheres na menacme, principalmente acima dos 40 anos. A maioria dos sintomas associados ao leiomioma uterino estão relacionados a SUA, dismenorreia e infertilidade.

A diminuição do volume uterino foi uma das vantagens identificadas no tratamento da leiomiomatose uterina com análogo do GnRH: 90,6% das pacientes obtiveram redução do volume uterino, com média de redução de 48,8% do volume total.

A amenorreia acontece na maioria das pacientes, e a melhora dos níveis hematimétricos é significativa. Obteve-se uma média de aumento de 20,1% de Hb pré e pós-aplicação do análogo do GnRH. Para pacientes que apresentam anemia, esse tratamento é uma boa opção.

Com melhora dos níveis hematimétricos e redução do volume uterino, atingiu-se um melhor cenário para as pacientes que necessitaram de cirurgia, apresentando, assim, melhores condições cirúrgicas.

O uso do análogo do GnRH é um aliado e uma boa opção no tratamento da leiomiomatose uterina e como tratamento prévio a cirurgias. Os efeitos adversos estão relacionados, principalmente, a fogachos, e, nesse estudo, pacientes acima de 45 anos tiveram maior relação com a queixa.

As pacientes com desejo de gestação foram todas submetidas a miomectomias. Com redução do volume uterino, a cirurgia passou a ser menos agressiva, com chances de melhores resultados e baixo índice de sequelas, aumentando a possibilidade de uma futura gestação. Neste sentido, o uso de análogos de GnRH e a posterior abordagem cirúrgica constituíram um método mais seguro para estas pacientes.

A maioria das pacientes com mais de 45 anos não foi submetida à cirurgia, apresentando amenorreia persistente após o tratamento. Dessa forma, essas pacientes podem se beneficiar com o uso do análogo do GnRH, tendo chances de evitar exposição a uma possível cirurgia, uma vez que, na menopausa, haverá uma queda natural dos hormônios, sem necessidade de tratamento posterior.

Apesar disso, os efeitos adversos e o alto custo fazem com que o uso do análogo do GnRH seja restrito e menos acessível às pacientes.

## Referências

1. Munro MG, Critchley HOD, Broder MS, Fraser IS. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nongravid women of reproductive age. Int J Gynecol Obstet. 2011;113(1):3–13.
2. ACOG. Practice bulletin clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists - alternatives to hysterectomy in the management of leiomyomas. Obstet Gynecol. 2009;113(6):1405–13.
3. Donnez J, Dolmans M. Uterine fibroid management: from the present to the future. 2016; Hum Reprod Update. 2016; 22(6):665–86.

4. Boclin K de LS, Faerstein E. Prevalência de diagnóstico médico auto-relatado de miomas uterinos em população brasileira: Padrões demográficos e socioeconômicos no Estudo Pró-Saúde\*. Rev Bras Epidemiol. 2013; 6(2):301-13.
5. Banu NS, Manyonda IT. Myometrial tumours. Curr Obstet Gynaecol. 2004; 14(5):327-36.
6. Mukhopadhaya N, Pokuah Asante G, Manyonda IT. Uterine fibroids: impact on fertility and pregnancy loss. Obstet Gynaecol Reprod Med. 2007;17(11):311-7.
7. 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.
8. Moghissi K. A clinician's guide to the use of gonadotropin-releasing hormone analogues in women. Medscape Womens Health. 2000; 5:5.
9. Borsari R, Bozzini N, Junqueira CR, Soares JM, Hilário SG, Baracat EC. Genic expression of the uterine leiomyoma in reproductive-aged women after treatment with goserelin. Fertil Steril. 2010; 94(3):1072-7.
10. Bassaw B, Mohammed N, Jaggat A, Singh-Bhola M, Ramkissoon A, Singh P, et al. Experience with a gonadotrophin-releasing hormone agonist prior to myomectomy--comparison of twice- vs thrice-monthly doses and a control group. J Obstet Gynaecol J Inst Obstet Gynaecol. 2014; 34(5):415-9.
11. Bozzini N, Messina M, Borsari R, Hilário S, Pinotti J. Comparative study of different dosages of goserelin in size reduction of myomatous uteri. J Am Assoc Gynecol Laparosc. 2004; 11:462-3.
12. Islam MS, Protic O, Giannubilo SR, Toti P, Tranquilli AL, Petraglia F, et al. Uterine leiomyoma: available medical treatments and new possible therapeutic options. J Clin Endocrinol Metab. 2013; 98(3):921-34.
13. Lethaby AE, Vollenhoven BJ. An evidence-based approach to hormonal therapies for premenopausal women with fibroids. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2008; 22(2):307-31.
14. Chen I, Motan T, Kiddoo D. Gonadotropin-releasing hormone agonist in laparoscopic myomectomy: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Minim Invasive Gynecol. 2011; 18(3):303-9.
15. Sharma M, Buck L, Mastrogamvrakis G, Kontos K, Magos A, Taylor A, et al. Cost effectiveness of pre-operative gonadotrophin releasing analogues for women with uterine fibroids undergoing hysterectomy or myomectomy. BJOG. 2003; 110(7):712.
16. Gerris J, Degueldre M, Peters AA, Romao F, Stjernquist M, al-Taher H. The place of Zoladex in deferred surgery for uterine fibroids. Zoladex Myoma Study Group. Horm Res. 1996; 45(6):279-84.
17. Muneyyirci-Delale O, Richard-Davis G, Morris T, Armstrong J. Goserelin acetate 10.8 mg plus iron versus iron monotherapy prior to surgery in premenopausal women with iron-deficiency anemia due to uterine leiomyomas: results from a Phase III, randomized, multicenter, double-blind, controlled trial. Clin Ther. 2007; 29(8):1682-91.
18. Benagiano G, Kivinen ST, Fadini R, Cronjé H, Klintorp S, van der Spuy ZM. Zoladex (goserelin acetate) and the anemic patient: results of a multicenter fibroid study. Fertil Steril. 1996; 66(2):223-9.
19. Hudecek R, Ivanová Z, Smerdová M, Pánková S, Krajcovicová R. Effect of GnRH analogues pre-treatment on myomectomy outcomes in reproductive age women. Ces Gynekol. 2012; 77(2):109-17.
20. Nikolov A, Karag'ozov I. [A comparative efficacy study of the preoperative use of GnRH agonists in women with uterine fibromyomas]. Akush Ginekol (Sofia). 1999; 38(4):38-42.
21. Petta CA, Aldrighi JM. Qual é a técnica ideal de miomectomia em infertilidade? Rev Assoc Méd Bras. 2000; 46(4):289-301.
22. Mavrellos D, Ben-Nagi J, Davies A, Lee C, Salim R, Jurkovic D. The value of pre-operative treatment with GnRH analogues in women with submucous fibroids: A double-blind, placebo-controlled randomized trial. Hum Reprod. 2010; 25(9):2264-9.
23. Lethaby A, Vollenhoven B, Sowter M. Efficacy of pre-operative gonadotrophin hormone releasing analogues for women with uterine fibroids undergoing hysterectomy or myomectomy: a systematic review. BJOG. 2002; 109(10):1097-108.
24. 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.

---

Trabalho recebido: 16/08/2021

Trabalho aprovado: 22/10/2021

Trabalho publicado: 29/10/2021

Editora Responsável: Profa. Dra. Sônia Maria Rolim Rosa Lima  
(Editora de Área)