



**Câmara Técnica de Medicina Baseada em
Evidências**

Avaliação de Tecnologias em Saúde

**Sumário das Evidências e Recomendações para
Embolização da Artéria Uterina no Tratamento de
Miomias Uterinos Sintomáticos**

Porto Alegre, Março de 2009

Câmara Técnica de Medicina Baseada em Evidências

Revisão da Literatura e Proposição da Recomendação

Dra. Mariana Vargas Furtado (mvargasfurtadol@gmail.com),
Dr. Fernando H. Wolff, Dra. Michelle Lavinsky e Dr. Jonathas Stiff

Consultores Metodológicos

Dr. Luis Eduardo Rohde
Dra. Carísi Anne Polanczyk

Médico Consultor Especialista

Dra. Márcia Appel

Coordenador

Dr. Alexandre Pagnoncelli (pagnon@terra.com.br)

Cronograma de Elaboração da Avaliação

Outubro-08

Reunião do Colégio de Auditores: escolha do tópico para avaliação e perguntas a serem respondidas.

Janeiro-09

Início dos trabalhos de busca e avaliação da literatura.

Análise dos trabalhos encontrados e elaboração do plano inicial de trabalho.

Reunião da Câmara Técnica de Medicina Baseada em Evidências para análise da literatura e criação da versão inicial da avaliação.

Elaboração do protocolo inicial da Avaliação.

Fevereiro-09

Reunião da Câmara Técnica com Médico Especialista e Auditor para apresentação dos resultados e discussão.

Março-09

Revisão do formato final da avaliação: Câmara Técnica, Médico Especialista e Auditor.

Encaminhamento da versão inicial das Recomendações para os Médicos Auditores e Cooperados.

Apresentação do protocolo na reunião do Colégio de Auditores.

Encaminhamento e disponibilização da versão final para os Médicos Auditores e Médicos Cooperados.

MÉTODO DE REVISÃO DA LITERATURA

Estratégia de busca da literatura e resultados

1. Busca de avaliações e recomendações referentes ao emprego de embolização da artéria uterina no tratamento de miomas uterinos sintomáticos, elaboradas por entidades internacionais reconhecidas em avaliação de tecnologias em saúde:
 - National Institute for Clinical Excellence (NICE)
 - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)
 - National Guideline Clearinghouse (NGC)
2. Busca de revisões sistemáticas e metanálises (PUBMED, Cochrane e Sumsearch).
3. Busca de ensaios clínicos randomizados que não estejam contemplados nas avaliações ou metanálises identificadas anteriormente (PUBMED e Cochrane). Havendo metanálises e ensaios clínicos, apenas estes serão contemplados.
4. Na ausência de ensaios clínicos randomizados, busca e avaliação da melhor evidência disponível: estudos não-randomizados ou não-controlados (PUBMED).
5. Identificação e avaliação de protocolos já realizados por comissões nacionais e dentro das UNIMEDs de cada cidade ou região.

Foram considerados os estudos metodologicamente mais adequados a cada situação. Estudos pequenos já contemplados em revisões sistemáticas ou metanálises não foram posteriormente citados separadamente, a menos que justificado.

Descreve-se sumariamente a situação clínica e a questão a ser respondida, discutem-se os principais achados dos estudos mais relevantes e com base nestes achados seguem-se as recomendações específicas.

Para cada recomendação, será descrito o nível de evidência que suporta a recomendação.

Níveis de Evidência:

A Resultados derivados de múltiplos ensaios clínicos randomizados ou de metanálises ou revisões sistemáticas.

B Resultados derivados de um único ensaio clínico randomizado, pequenos ensaios clínicos de qualidade científica limitada, ou de estudos controlados não-randomizados.

C Recomendações baseadas em séries de casos ou diretrizes baseadas na opinião de especialistas.

1. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA

A embolização da artéria uterina (EAU) tem como princípio reduzir o suprimento sanguíneo ao útero, causando morte tecidual isquêmica, com redução do mioma, sem possuir aparente efeito permanente sobre o resto da musculatura normal uterina, que rapidamente estabelece um novo suprimento sanguíneo através de vasos colaterais. Os miomas são afetados por serem supridos por artérias distais sem enchimento colateral. O procedimento é realizado através de anestesia local, por um radiologista intervencionista, podendo a paciente ser sedada ou não. Um cateter é introduzido através de punção da artéria femoral, até atingir a artéria uterina (Figura 1). Um material embólico é injetado, sendo guiado por fluoroscopia, até que o fluxo sanguíneo para o mioma cesse. Os materiais utilizados incluem partículas de álcool de polivinila (PVA), este o mais utilizado, microesferas gelatinosas de tris-acryl, molas e esponjas gelatinosas absorvíveis. Ambas as artérias uterinas são embolizadas. O procedimento possui duração de aproximadamente 45 a 135 minutos, expondo a paciente a uma taxa de radiação em torno de 20 rads (20cGy).¹⁻⁴

As pacientes geralmente permanecem algumas horas hospitalizadas para o manejo da dor, entretanto o tempo de internação não costuma ser superior a 24 horas. Miomas pequenos e submucosos parecem responder melhor à terapêutica do que outros tipos de miomas.

Possui como principais efeitos adversos a dor pélvica após o procedimento que, em alguns casos, pode ser intensa, e a chamada síndrome pós-embolização (dor, náuseas, febre e vômitos). Algumas das complicações relatadas são: infecção, insuficiência ovariana prematura (por redução do fluxo sanguíneo ovariano), amenorréia secundária à atrofia endometrial e aderências uterinas.¹⁻⁴

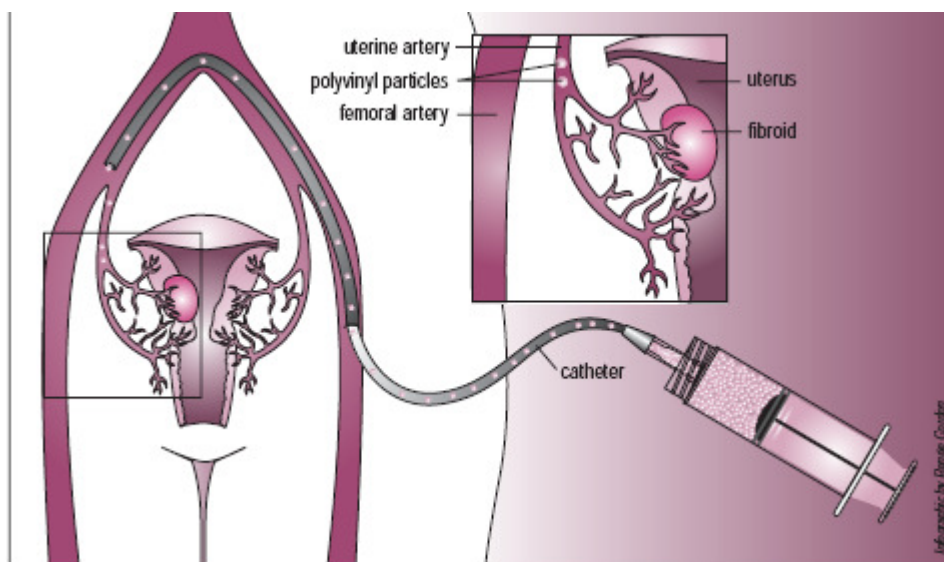


Figura 1. Técnica de embolização da artéria uterina: realização de punção da artéria femoral e injeção de material embólico.

2. CONDIÇÃO CLÍNICA

Os miomas ou leiomiomas são neoplasias benignas de células do músculo liso uterino que surgem no miométrio, contendo quantidade variável de tecido conjuntivo fibroso. São os tumores mais comuns do trato genital, acometendo 20-40% das mulheres em idade reprodutiva, sendo mais freqüentes e sintomáticos em mulheres na terceira e quarta décadas de vida. Os miomas são raros em adolescentes, sendo mais comuns em mulheres nulíparas, obesas, de raça negra e com história familiar de miomatose. Apesar de se constituírem em grande problema de saúde pública, os mecanismos envolvidos na fisiopatogênese destes tumores ainda não estão bem estabelecidos, sendo conhecida apenas a resposta de crescimento ao estímulo de hormônios sexuais esteróides, havendo regressão espontânea após a menopausa, provavelmente devido à redução da produção hormonal ovariana.^{4,5}

Os miomas são classificados de acordo com sua localização: intramurais quando localizados na camada miometrial, com menos de 50% do seu volume protruindo na superfície serosa do útero; submucosos quando presentes na camada interna do miométrio; subserosos quando possuem mais de 50% do seu volume projetado na camada serosa do útero; pediculados quando estão ligados ao útero por um pedículo, sem invadir a parede do útero.⁵

A maioria das mulheres que apresentam miomas uterinos são assintomáticas, 75% dos casos. Os sintomas, quando presentes, estão diretamente relacionados com o tamanho, número e localização dos miomas, sendo os mais freqüentes o sangramento anormal (prolongado e/ou excessivo), dor pélvica, dismenorréia, sensação de peso em baixo ventre e sintomas associados à compressão de órgãos adjacentes ao útero, como freqüência e urgência urinária. Além disso, estão relacionados a 2 a 3% dos casos de infertilidade feminina.⁵

3. TRATAMENTO ATUAL E ALTERNATIVOS

Os miomas uterinos assintomáticos não necessitam de tratamento, apenas acompanhamento ginecológico rotineiro. Quando a paciente possui sintomas, o seu tratamento deve levar em consideração a sua idade (proximidade com a menopausa), desejo de gestar, tamanho e localização do tumor. A maioria das pacientes torna-se assintomática após a menopausa devido à regressão do tumor neste período. Assim, o tratamento clínico medicamentoso tem como objetivo reduzir os sintomas até a entrada na menopausa e está indicado como opção terapêutica inicial para a maioria das mulheres. As drogas mais utilizadas são os progestágenos, que se constituem na primeira escolha quando os distúrbios menstruais representam o sintoma principal. Os análogos do hormônio liberador das gonadotrofinas (GnRH) poderão ser uma opção em miomas grandes, pois, comprovadamente, reduzem o volume destes em 35 a 60%. Entretanto, os GnRH não devem ser utilizados como terapia medicamentosa crônica (tempo de uso superior a 6 meses) em razão dos seus efeitos colaterais, especialmente sobre a densidade mineral óssea. Sua principal indicação é no preparo da paciente para o procedimento cirúrgico (histerectomia ou miomectomia), parecendo melhorar a hemoglobina pré-operatória e diminuir o tempo cirúrgico e a perda sanguínea trasoperatória.^{5,6}

O tratamento definitivo da miomatose uterina é cirúrgico. A histerectomia está indicada nas mulheres sintomáticas, com falha no tratamento clínico e sem desejo de engravidar, tendo efeito comprovado em reduzir em 90% dos sintomas e melhorar a qualidade de vida das pacientes. A miomectomia está indicada para mulheres sintomáticas que

desejam engravidar, entretanto a recorrência dos miomas pode chegar a 30%, com necessidade de re-intervenção cirúrgica em 10% das mulheres.^{5,6}

A embolização da artéria uterina é uma terapia alternativa à terapia hormonal crônica e aos procedimentos cirúrgicos tradicionais, para as mulheres com miomas uterinos sintomáticos e que desejam manter o útero. Teoricamente, apresenta a vantagem de tratar todos os miomas simultaneamente, ser pouco invasiva e permitir o rápido retorno ao trabalho. Não deve ser encorajada para mulheres que desejam engravidar devido aos relatos de insuficiência ovariana, ruptura uterina durante a gestação e teórica redução do fluxo placentário. Apesar disto, existem relatos de gestação com sucesso pós-procedimento.¹⁻⁵

4. RECOMENDAÇÃO QUANTO AO EMPREGO DE EMBOLIZAÇÃO DA ARTÉRIA UTERINA NO TRATAMENTO DE MIOMAS UTERINOS SINTOMÁTICOS

4.1 Objetivo

Avaliar se há evidências que embasem o emprego de embolização da artéria uterina no tratamento de miomas uterinos sintomáticos, quando comparada aos procedimentos cirúrgicos tradicionais: miomectomia e histerectomia, além de avaliar os tipos de materiais empregados na realização da embolização arterial.

4.2 Resultados

4.2.1 Avaliações em tecnologias em saúde e recomendações nacionais e internacionais

- CADTH (Canadá – Governo Federal): Avaliação publicada em agosto de 2002 (Issue 36): Embolização da artéria Uterina para o tratamento de leiomiomas.¹
- NICE (NHS - Inglaterra): Avaliação publicada em outubro de 2004: Embolização da artéria uterina para o tratamento de leiomiomas.²
- NGC (Dept of Health - Estados Unidos): Avaliação publicada em janeiro de 2005 e atualizada em 11/3/2008: Cuidados com o paciente e embolização da artéria uterina para leiomiomatose.³
- Diretrizes nacionais e internacionais: Diretriz da American College of Obstetricians and Gynecologists. Publicada em agosto de 2008. Não está disponível para acesso de não associado.

Avaliação da CADTH: até o momento da publicação (2002), apenas séries de casos estavam disponíveis na literatura, incluindo mais de 500 pacientes, e ensaios clínicos randomizados estavam em andamento. Um registro canadense inclui mais de 2000 pacientes, mas os resultados ainda não foram divulgados. Ressaltam que a terapêutica deve ter uma abordagem multidisciplinar, com ginecologista e radiologista intervencionista. As evidências demonstravam taxas elevadas de satisfação das pacientes, por permitir a preservação do útero, evitando um procedimento cirúrgico maior e internação hospitalar prolongada. A embolização da artéria uterina diminuiria, assim, os custos relacionados à doença. Entretanto, enfatizam que efetividade e segurança do procedimento são desconhecidos a longo prazo.¹

Avaliação da NICE: evidências atuais sugerem que a embolização da artéria uterina é segura para uso de rotina e que há benefício em melhora dos sintomas para a maioria

das mulheres em curto prazo; entretanto, não há evidências sobre efetividade a longo prazo. Os seus efeitos sobre a manutenção da fertilidade ainda precisam ser melhor avaliados. A terapêutica deve ser abordada de maneira multidisciplinar, incluindo ginecologista e radiologista intervencionista.²

Avaliação da NCG: recomendam que a embolização da artéria uterina seja oferecida para pacientes com mioma uterino sintomático. Reforçam a necessidade de avaliar adequadamente se o mioma é realmente o responsável pela sintomatologia da paciente. Não recomendam a embolização como primeira opção terapêutica de infertilidade em pacientes com miomatose, pois para estas pacientes o tratamento de escolha é miomectomia. Para mulheres que desejam engravidar, a decisão de realizar embolização da artéria uterina deve estar baseada na extensão da doença e na resposta prévia a outras terapêuticas, pois sua eficácia em manter a fertilidade não está estabelecida. Em relação aos materiais empregados na embolização, recomendam que sejam utilizados álcool de polivinila (PVA), microesferas gelatinosas de tris-acryl e partículas de esponja gelatinosa, pois conseguem uma embolização mais distal, com taxas de eficácia similares. Não recomendam o emprego de molas ou similares, pois fazem uma oclusão proximal, possuindo menor taxa de sucesso. Nesta avaliação são apresentadas as contra-indicações do procedimento que estão descritas no ANEXO 1.³

4.2.2 Resultados da busca da literatura: síntese dos estudos metodologicamente mais adequados

<i>Revisões sistemáticas comparando EAU com procedimento cirúrgico (histerectomia e miomectomia)</i>			
ESTUDO	MATERIAL E MÉTODOS	DESFECHOS	RESULTADOS
Gupta JK, 2008 ⁷	<ul style="list-style-type: none"> • Revisão Sistemática • N= 3 ECR (297 pacientes no total) • População: mulheres com miomas uterinos sintomáticos • Intervenção: EAU bilateral versus outra intervenção (2 ECR com histerectomia e 1 ECR com miomectomia) 	<ul style="list-style-type: none"> • Efetividade: tempo de internação hospitalar, retorno ao trabalho, grau de satisfação, melhora dos sintomas; • Segurança: taxas de complicações 	<p><u>EAU vs histerectomia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Redução de tempo de internação hospitalar: 3,27 dias (p<0,0001); • Média de tempo para retornar as atividades: 9,5 ± 7,2 dias (EAU) vs 36,2 ± 20,5 dias (histerectomia) (p<0,001); • Sem diferenças em complicações maiores (p=0,08); • Maior taxa de complicações menores para EAU (hematoma de punção, dor, febre, náuseas e vômitos) (p=0,0004); • Taxa de satisfação semelhante: 86% vs 88% <p><u>EAU vs miomectomia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Sem diferenças em complicações;* • Maior tempo de internação com miomectomia;* • Melhora dos sintomas semelhantes: 87,5% (EAU) e 93,7% (miomectomia);[†] • Pacientes completamente assintomáticas: 46% (EAU) vs 70% (miomectomia) (p<0,1); • Avaliação ecográfica do mioma: sem patologia significativa em 43% pós EAU e 82% pós miomectomia (p<0,01); • Necessidade de novo procedimento (miomectomia): 37% no grupo da EAU e 6% no grupo de miomectomia prévia;[†]
<p>* Não são apresentados os números [†] Não é apresentado o valor de P Esta revisão sistemática inclui os estudos EMMY Trial 2005⁸, Pinto 2003⁹ e Mara 2005¹⁰; estas publicações não serão descritas individualmente.</p>			

<i>Revisão Sistemática avaliando eficácia da EAU sem grupo de comparação</i>			
ESTUDO	MATERIAL E MÉTODOS	DESFECHOS	RESULTADOS
Coleman P, 2004 ⁴	<ul style="list-style-type: none"> • Revisão Sistemática; • N=29 estudos: 1 ECR, 1 série multicêntrica canadense, 2 estudos comparativos, 25 séries de casos; • População: mulheres com miomas uterinos sintomáticos com indicação de procedimento de intervenção; • Intervenção: EAU 	<ul style="list-style-type: none"> • Eficácia; • Segurança; 	<ul style="list-style-type: none"> • Redução do volume uterino: 26-59% • Redução do volume do mioma: 40-75% • Melhora dos sintomas: reportada por 60% da população; • Taxa de complicações: de 5% a 73%, esta variação se deve ao diferente tamanho das séries, tempo de seguimento e definição das complicações; • Complicações mais freqüentes: dor e síndrome pós embolização; Complicações maiores: 1,25% (IC95% 0,3- 2,5%); • A maioria dos estudos reporta um pequeno número de insuficiência ovariana; • Há vários relatos de pacientes que engravidaram pós EAU com gestação de sucesso; • Histerectomia após EAU: 1,3% a 11,5%
Comentários: as diversas séries de casos e estudos controlados não serão descritos individualmente por se tratarem de evidência de menor poder.			
<i>Ensaio clínico randomizado que compararam EAU com histerectomia</i>			
ESTUDO	MATERIAL E MÉTODOS	DESFECHOS	RESULTADOS
EMMY Trial ¹¹⁻¹⁵	<ul style="list-style-type: none"> • ECR multicêntrico • N= 177 • População: mulheres com miomas e sangramento menstrual intenso com indicação de histerectomia; • Intervenção: EAU com PVA (N=88) versus histerectomia (N=89) • Seguimento: 24 meses 	<ul style="list-style-type: none"> • Taxa de histerectomias subseqüentes evitadas; • Melhora de sintomas: dor, queixas relacionadas ao aumento de volume uterino; • Redução do volume do mioma; • Redução do sangramento: avaliado pelo aumento dos níveis de hemoglobina; • Qualidade de vida e satisfação com o procedimento; • Atividade sexual e imagem corporal; • Insuficiência ovariana após procedimento (avaliada por aumento de FSH); • Dor intra-hospitalar e em 6 semanas após procedimento; • Retorno ao trabalho; • Avaliação econômica 	<ul style="list-style-type: none"> • Falha na realização da EAU bilateral com subseqüente histerectomia: 4 pacientes (4,9%). 10 pacientes com EAU unilateral (12,3%). • Taxa de histerectomia em 2 anos: grupo EAU= 19 pacientes (23,5%) vs grupo histerectomia (necessidade de nova intervenção) = 6 pacientes (8%); • Melhora dos sintomas: EAU=84,9% vs histerectomia=78% (p=0,30); • Redução do volume do mioma: EAU = redução de 48% em relação ao basal • Níveis de hemoglobina: aumento nos dois grupos em relação ao basal. EAU:+1,37g/dl vs histerectomia: +2,03g/dl (p=0,037) • Escores de qualidade de vida (SF-36, EuroQol 5D, UDI) melhoraram em ambos os grupos (p<0,05); • Pacientes no grupo EAU tiveram melhores escores de PCS (physical component summary) quando comparadas às do grupo de histerectomia (p<0,001) em 6 meses; • Em 24 meses de seguimento, pacientes com histerectomia apresentavam maior satisfação (medida por escala de Likert de 7 pontos) do que às do grupo EAU (P=0,02) • Atividade sexual em 24 meses: EAU= 77% vs histerectomia= 64% (p=0,07); • Não houve diferenças nos questionários de satisfação sexual e imagem corporal entre os grupos

			<ul style="list-style-type: none"> • Escore de dor >5 (escala de 0 a 10) durante a internação hospitalar: EUA= 31% vs histerectomia 52% (p=0,012); • Dor em 6 semanas: EAU=10% vs histerectomia=16% (p=0,25); • Retorno ao trabalho, média em dias ± DP: EAU = 28,1 ± 25,7 vs histerectomia = 63,4 ± 33,2 (p<0,001); • O custo médio total por paciente foi menor no grupo EAU em comparação com histerectomia (\$11.626 vs \$18.563; diferença média -\$6.936 [-37%]).
Comentários: os desfechos avaliados neste ensaio clínico foram publicados em diferentes artigos, por se tratarem do mesmo estudo, foram descrito conjuntamente.			
Edwards, 2007 REST Trial ¹⁶	<ul style="list-style-type: none"> • ECR multicêntrico • N = 157 pacientes • População: mulheres com mioma uterino sintomático com indicação cirúrgica; • Intervenção: EAU (n=106) versus tratamento cirúrgico (n= 43 histerectomia e 8 miomectomia) • Seguimento: 1 ano 	<ul style="list-style-type: none"> • Qualidade de vida; • Segurança: eventos adversos maiores e menores; • Análise econômica 	<ul style="list-style-type: none"> • Qualidade de vida: sem diferença entre os grupos nos 8 componentes da SF-36; • Tempo de hospitalização: EAU = 1 dia vs cirurgia = 5 dias (P<0,001); • Tempo para retorno ao trabalho - mediana em dias: EAU= 20 vs cirúrgico= 62 (P<0,001); • Escores de sintomas em 1 ano: melhor no grupo cirúrgico (P=0,03); • Eventos adversos maiores (incluindo sangramentos maiores, dor intensa, necessidade de re-intervenções): semelhante entre os grupos – EAU=15% vs cirúrgicos 20%; • Eventos adversos menores: EAU=34% vs cirurgia 20% (P=0,06); • Falha do procedimento: EAU=20% com necessidade de procedimento invasivo adicional (nova embolização ou histerectomia) vs 1 paciente no grupo cirúrgico no qual a miomectomia foi convertida em histerectomia; • Análise econômica: em 1 ano a EAU apresentou custos totais mais baixos do que a cirurgia com diferença de \$ 1711,80 (custo da primeira hospitalização mais baixo, mas custos de seguimento mais altos à custa de mais re-intervenções);
Comentários: não é especificado o material empregado na embolização.			
<i>Ensaio clínico randomizado que compararam embolização da artéria uterina com miomectomia</i>			
ESTUDO	MATERIAL E MÉTODOS	DESECHOS	RESULTADOS
Mara, 2007 ¹⁷	<ul style="list-style-type: none"> • ECR • N= 121 • População: mulheres com miomatose uterina e desejo de engravidar (90% sintomática) • Intervenção: EAU com microesferas gelatinosas de tris-acryl (n=58) versus miomectomia (via histeroscopia ou laparoscopia preferencialmente (n=63); • Seguimento: 2 anos 	<ul style="list-style-type: none"> • Efetividade: taxa de falha na realização do procedimento, tempo de internação hospitalar, melhora dos sintomas e capacidade de engravidar. • Segurança: complicação peri procedimento e re-intervenções tardias 	<ul style="list-style-type: none"> • Falha de procedimento: 10% em cada grupo • Complicações durante procedimento: EAU= 1 caso de dissecação arterial, 3 casos de espasmo da artéria uterina Miomectomia= 3 penetrações uterinas não planejadas, 2 conversões não esperadas para laparotomia; • Tempo de internação hospitalar em horas: EAU= 60,2 ± 32,3 vs miomectomia 86,1 ± 40,4 (p<0,001) • Sem diferença entre os grupos em melhora dos sintomas: EAU= 88,5% vs miomectomia= 87,9% • Re-intervenções tardias: UAE= 19 (32,8%) vs miomectomia= 2 (3,2%) (p<0,001)

			<ul style="list-style-type: none"> • Gestação: 26 mulheres tentaram engravidar após EAU e 40 após miomectomia. -Taxa de gestação: EAU= 50% vs miomectomia=78% (p<0,05) -Taxa de nascimentos: EAU=19% vs miomectomia=48% (p<0,05) -Taxa de abortos: EAU=64% vs miomectomia=23% (p<0,05)
Ensaio clínico randomizado que compararam embolização com oclusão laparoscópica das artérias uterinas			
ESTUDO	MATERIAL E MÉTODOS	DESFECHOS	RESULTADOS
Hald, 2007 ¹⁸	<ul style="list-style-type: none"> • ECR • N=58 • População: mulheres pré-menopausa com miomas uterinos sintomáticos • Intervenção: EAU com PVA (n=29) versus oclusão laparoscópica bilateral das artérias uterinas com endoclips (n=29) • Seguimento: 6 meses 	<ul style="list-style-type: none"> • Melhora dos sintomas: redução de sangramento, alívio dos sintomas de pressão; • Falha do procedimento; • Dor e náuseas após o procedimento (escala análoga visual de 1 a 10); • Tempo de permanência hospitalar; 	<ul style="list-style-type: none"> • Redução de sangramento (n° de pacientes): EAU= 26 vs laparoscopia= 25 (P=0,69); • Alívio total do sintoma de pressão (n° de pacientes): EAU=16 vs laparoscopia=9 (P=0,15); • Todos os sintomas resolvidos completamente (n° de pacientes): EAU=20 vs laparoscopia=15 (P=0,18) • Falha do procedimento: <ul style="list-style-type: none"> - Tratamento adicional: EAU=24% vs laparoscopia=21% (P=NS) - Re-intervenção com histerectomia: 1 paciente em cada grupo; • Escala de dor (mediana): EAU=2,41 vs laparoscopia=1 (P=0,026); • Escala de náuseas (mediana): EAU=1,63 vs laparoscopia=0,46 (P=0,003); • Permanência hospitalar, média em horas: EAU= 57h (24-108) vs laparoscopia= 46h (24-72) (P=0,001);
Estudos que comparam o emprego de diferentes materiais para realização da embolização da artéria uterina			
ESTUDO	MATERIAL E MÉTODOS	DESFECHOS	RESULTADOS
Cunningham, 2008 ¹⁹	<ul style="list-style-type: none"> • ECR • N = 14 • População: mulheres pré-menopausa com sangramento uterino intenso relacionado à presença de miomas; • Intervenção: EAU com microesferas gelatinosas (n=8) versus oclusão da artéria uterina (OAU) com emprego de “microcoils” (molãs); • Seguimento: 3 meses 	<ul style="list-style-type: none"> • Dor e uso de analgésicos; • Permanência hospitalar; • Sangramento após o procedimento; 	<ul style="list-style-type: none"> • Escore de dor (1 a 10) 6 horas após procedimento (mediana ± DP): EAU= 5 ± 3,2 vs OAU= 1 ± 1,5(P=0,03); • Uso de analgésico opióide após o procedimento: EAU em 6 pacientes vs OAU em nenhuma paciente (P=0,03); • Noites de internação hospitalar (mediana ± DP): EAU= 1 ± 0,71 vs OAU= 0 ± 0,41 (p=0,09); • Sem diferenças em escala de gravidade de sangramento (AMSS) entre os grupos 3 meses após o procedimento;
Comentários: apenas o radiologista intervencionista sabia o material empregado no procedimento, os demais, paciente e equipe médica que realizou as avaliações eram cegos para o material empregado.			
Siskin, 2008 ²⁰	<ul style="list-style-type: none"> • ECR • N= 53 • População: mulheres com miomas uterinos candidatas à EAU; • Intervenção: EUA com microesferas de PVA (n=27) versus EUA com microesferas gelatinosas de tris-acryl (n=26); 	<ul style="list-style-type: none"> • Falha de tratamento definido por permanência de mais de 10% do tumor após o procedimento, avaliado por ressonância magnética. 	<ul style="list-style-type: none"> • Taxa de falha de tratamento: grupo PVA = 29,5% (8 pacientes) vs grupo tris-acryl = 3,8% (1 paciente) (P ≤ 0,025);

	• Seguimento: pós-operatório;		
<i>Estudos de coorte que avaliaram a efetividade da EAU</i>			
ESTUDO	MATERIAL E MÉTODOS	DESFECHOS	RESULTADOS
Hirst, 2008 HOPEFUL Study ²¹	<ul style="list-style-type: none"> • Estudo de coorte retrospectiva • N= 1108 pacientes • População: mulheres com mioma uterino sintomático • Grupos de comparação: EAU com PVA (n=649) versus histerectomia (n=459) • Seguimento: tempo médio de 4,6 anos no grupo EAU e 8,6 anos no grupo histerectomia 	<ul style="list-style-type: none"> • Segurança do procedimento; • Resolução dos sintomas; • Satisfação com o tratamento; • Fertilidade pós EAU 	<ul style="list-style-type: none"> • Menor taxa de complicações totais no grupo EAU (17,6%) vs histerectomia (26,1%): OR 0,48 (IC 95% 0,16-0,89); • Complicações maiores: menor no grupo EAU (3,9%) vs histerectomia (11,3%): OR 0,25 (IC95% 0,15-0,43); • Taxa de melhora dos sintomas: EAU = 80% vs histerectomia = 89% (p<0,0001) • Sentimento de melhora: EAU = 74% vs histerectomia = 81% (p<0,0001); • Taxa de pacientes que recomendariam o tratamento para uma amiga: EAU = 86% vs histerectomia = 70% (p=0,007); • Necessidade de novo procedimento no grupo EAU: 18,3% (incluindo histerectomia - 11,2%). Representando uma chance de 23% de necessidade de novo procedimento; • Gestação pós EAU: 27 mulheres (4,2%), idade média de 38 anos ± 3,3, reportaram 37 gestações; foram registradas 15 abortos espontâneos, 2 gravidezes ectópicas, 1 aborto provocado e 19 nascidos vivos;
<p>ECR = ensaio clínico randomizado EAU = embolização da artéria uterina Complicações maiores: condições clínicas que geram risco de vida, necessidade de internação hospitalar (ou prolongamento da internação), ou sequelas/repercussões a longo prazo. Complicações leves (menores): condições clínicas que possivelmente vão necessitar de tratamento, mas que não geram repercussões a longo prazo.</p>			

4.2.3 Estudos de custo-efetividade

O estudo de coorte HOPEFUL, realizado pela NICE, apresenta uma análise de custo-efetividade, baseada em seus achados e dados de qualidade de vida publicados por outros estudos. A análise foi desenhada em dois estágios: Estágio I (basal) avaliando o período de um ano após a realização da embolização ou histerectomia; e Estágio II, representando os anos subsequentes até atingir a menopausa, período em que procedimentos adicionais no grupo da embolização poderiam ser necessários. Custos indiretos associados com perda de produtividade (tempo de afastamento do trabalho) foram estimados em ambos os grupos. Na análise basal (Estágio I), a embolização da artéria uterina esteve associada a uma média de custos menores quando comparada à histerectomia (£1769 e £3462 respectivamente) e maior QALYs (qualidade ajustada por anos de vida) (0,820 e 0,815 respectivamente), apesar da diferença de QALYs ser pequena. Na análise do Estágio II, o grupo da embolização apresentou um incremento de custos de £907 associados com necessidade de novos procedimentos, enquanto o grupo da histerectomia não apresentou custos adicionais. Neste estágio, o QALYs da embolização foi menor quando comparado à histerectomia (7,38 e 7,43 respectivamente). O estudo apresenta uma análise global posterior, dividindo a população em grupos por faixa etária: idade do tratamento aos 44 anos e aos 35 anos. Quando o procedimento é realizado em mulheres mais velhas (44 anos) o resultado global (Estágio I + Estágio II) é de um menor custo para o grupo da embolização

(diferença de £-786) e uma menor QALYs (diferença de -0,038) quando comparada à histerectomia. Em pacientes mais jovens (35 anos) a embolização apresenta na análise global maiores custos (diferença de £138) e menor QALYs (diferença de -0,081) ²¹. Estes resultados são apresentados na tabela abaixo:

		EAU	Histerectomia	Diferença
Idade do procedimento: 44 anos				
Resultado total – Estágio I e II	Custo (£)	2.676	3.462	-786
(período de modelagem de 12 anos)	QALYs	8,203	8,241	-0,038
Idade do procedimento: 35 anos				
Resultado total – Estágio I e II	Custo (£)	3.600	3.462	138
(período de modelagem de 21 anos)	QALYs	12,459	12,540	-0,081

Em um estudo de custo-efetividade publicado por You JHS e *colaboradores*, em fevereiro de 2009, foi simulado os custos empregados e o ganho em QALYs em uma coorte hipotética de pacientes com miomas uterinos tratados com embolização da artéria uterina, histerectomia ou miomectomia. Os dados da coorte foram baseados em dados de ensaios clínicos randomizados que compararam a embolização com tratamento cirúrgico (histerectomia ou miomectomia). Os resultados da análise basal, em 5 anos, mostraram que a histerectomia foi a alternativa de menor custo e maior efetividade, portanto superior a EAU e miomectomia. ²²

Os dados acima apontam para relação muito próxima de benefício e custos entre as duas estratégias, em um cenário onde o custo com a cirurgia é 2 vezes maior que a EUA (£ 3.003 vs. £ 1.617). Na medida em que esta proporção entre custos é invertida e muito maior, os resultados desses estudos econômicos tornam-se de pouca validade.

5. BENEFÍCIOS ESPERADOS

5.1 Redução do volume uterino e do volume do mioma

Os ensaios clínicos randomizados e revisões sistemáticas demonstram efetividade da embolização da artéria uterina em reduzir o volume do útero e o volume do mioma.

5.2 Melhora dos sintomas

Os ensaios clínicos e revisões sistemáticas demonstram dados diversos em relação à melhora dos sintomas. Taxas semelhantes de melhora foram reportadas em alguns estudos quando comparada às técnicas cirúrgicas tradicionais e à oclusão da artéria uterina por laparoscopia. Um ensaio clínico randomizado, ao contrário, encontrou resultados piores em comparação à histerectomia.

5.3 Capacidade em manter a fertilidade

Os ensaios clínicos demonstram piores taxas de gestação e maiores taxas de abortamento após a embolização da artéria uterina quando comparada à miomectomia. Tem sido observado aumento dos níveis séricos de FSH secundário à embolização, o que pode explicar, em parte, o prejuízo sobre a reserva folicular ovariana e sobre a fertilidade.

5.4 Segurança: eventos adversos maiores e menores

Os ensaios clínicos randomizados e revisões sistemáticas mostram maiores taxas de eventos adversos menores, principalmente dor e síndrome pós embolização. Não são

observadas diferenças em complicações maiores. Taxas elevadas de falha do EAU são responsáveis por re-intervenção e realização de histerectomia em 10 a 20% dos casos.

5.5 Tempo de permanência hospitalar e retorno às atividades de trabalho

Os ensaios clínicos randomizados e revisões sistemáticas demonstram menor tempo de internação hospitalar e de retorno ao trabalho quando realizada embolização das artérias uterinas.

5.6 Comparação entre materiais utilizados no procedimento de embolização

Os ensaios clínicos que comparam materiais incluíram um pequeno número de pacientes e possuem curto período de seguimento (pós-operatório e 3 meses), sugerindo menor falha de tratamento em pacientes que utilizaram microesferas. Os ensaios clínicos maiores que compararam a embolização da artéria uterina com procedimentos cirúrgicos tradicionais, com período de seguimento de até 2 anos, utilizaram como materiais o PVA e microesferas gelatinas de tris-acryl.

6. INTERPRETAÇÃO E RECOMENDAÇÃO

1. A embolização da artéria uterina é efetiva em reduzir o volume uterino e dos miomas, assim como, em reduzir os sintomas relatados pelas pacientes, semelhante ao observado com as técnicas cirúrgicas tradicionais (histerectomia e miomectomia).

(Nível de Evidência A)

2. A embolização da artéria uterina está associada a maiores taxas de eventos adversos leves e a maior necessidade de realização de novo procedimento (embolização ou histerectomia) posterior ao tratamento.

(Nível de Evidência A)

3. A embolização de artéria uterina está relacionada com menor tempo de internação hospitalar e menor tempo de retorno ao trabalho.

(Nível de Evidência A)

4. A embolização da artéria uterina está associada a menores taxas de fertilidade.

(Nível de Evidência A)

5. Não há evidências suficientes para indicar o melhor tipo de material a ser empregado na embolização. Entretanto, dados indiretos sugerem maior segurança a longo prazo do álcool de polivinila (PVA) e microesferas gelatinosas de tris-acryl.

(Nível de Evidência B)

Com base nas evidências científicas acima descritas, pode-se concluir que a EAU, apesar de oferecer benefícios a curto prazo (melhora dos sintomas, menor tempo de internação e menor período de inatividade para o trabalho), associa-se, no médio e

longo prazo, à perda de eficácia, demonstrada pelas altas taxas de reintervenção (miomectomia ou histerectomia). Desta forma, a EAU, para tratamento da miomatose uterina, pode ser uma opção alternativa para pacientes com sintomas severos e com contra-indicação absoluta para procedimento cirúrgico. Para as pacientes que desejam gestar, a EAU não deve ser oferecida como tratamento primário.

ANEXO 1. Contra-indicações da embolização da artéria uterina.

Absolutas

- Gestantes
- Processo infeccioso ativo não tratado
- Suspeita de leiomiossarcoma ou outra patologia maligna ginecológica

Relativas

- Mulheres portadoras de coagulopatias
 - Alergia severa a contraste
 - Insuficiência renal (risco de piora da função renal pelo contraste)
 - Pacientes imunossuprimidas
 - Cirurgia ou radioterapia pélvica prévias
 - Endometriose ou adenomiose graves concomitante a miomatose (a embolização não vai ser efetiva na redução de sintomas)
 - Endometrite crônica
 - Uso de GnRH (reduz a taxa de sucesso do procedimento)
 - Mioma subseroso pedunculado (risco de ser expulso para dentro do útero após a embolização, necessitando procedimento cirúrgico)
-

Referências

1. CADTH. Issues in Emerging Health Technologies. Uterine artery embolization for the treatment of fibroids. Issue 36. August 2002.
2. National Institute for Clinical Excellence (NICE). Uterine artery embolization for the treatment of fibroids. October 2004.
3. National Guideline Clearinghouse (NGC): Andrews TR, Spies JB, Sacks D, et al. Patient care and uterine artery embolization for leiomyoma. January 21, 2005. Date Modified: 11/3/2008.
4. Coleman P, Ayiku L, Nicholl J, Cross E. Systematic review of the efficacy and safety of uterine artery embolisation in the treatment of fibroids. National Institute for Clinical Excellence Interventional Procedures Programme. July 2004.
5. Corleta HE, Chaves EBM, Capp E. Miomas Uterinos. Passos EP. Rotinas em Ginecologia. Freitas F, Menke CH, Rivoire WA. Porto Alegre: Artmed, 2006. 5ª Edição, pág 113-118.
6. William H. Parker. Uterine myomas: management. Fertil Steril. 2007;88:255–71.
7. Gupta JK, Sinha AS, Lumsden MA, Hickey M. Uterine artery embolization for symptomatic uterine fibroids (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 4, 2008.
8. Hehenkamp WJ, Volkers NA, Donderwinkel PF, et al. Uterine artery embolization versus hysterectomy in the treatment of symptomatic uterine fibroids (EMMY trial):

peri- and postprocedural results from a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2005 Nov;193(5):1618-29.

9. Pinto I, Chimeno P, Romo A, et al. Uterine fibroids: uterine artery embolization versus abdominal hysterectomy for treatment--a prospective, randomized, and controlled clinical trial. *Radiology.* 2003 Feb;226(2):425-31.

10. Mara M, Fucikova Z, Maskova J, et al. Uterine fibroid embolization versus myomectomy in women wishing to preserve fertility: preliminary results of a randomized controlled trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2006 Jun 1;126(2):226-33.

11. Volkers NA, Hehenkamp WJ, Birnie E, et al. Uterine artery embolization versus hysterectomy in the treatment of symptomatic uterine fibroids: 2 years' outcome from the randomized EMMY trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;196:519.e1-11.

12. Hehenkamp WJ, Volkers NA, Birnie E, et al. Symptomatic uterine fibroids: treatment with uterine artery embolization or hysterectomy- results from the randomized clinical Embolisation versus Hysterectomy (EMMY) Trial. *Radiology.* 2008;246:823-32.

13. Hehenkamp WJ, Volkers NA, Bartholomeus W, et al. Sexuality and body image after uterine artery embolization and hysterectomy in the treatment of uterine fibroids: a randomized comparison. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2007;30(5):866-75.

14. Hehenkamp WJ, Nicole A, Volkers NA, et al. Loss of ovarian reserve after uterine artery embolization: a randomized comparison with hysterectomy. *Human Reproduction.* 2007;22:1996-2005.

15. Hehenkamp WJ, Volkers NA, Birnie E, et al. Pain and return to daily activities after uterine artery embolization and hysterectomy in the treatment of symptomatic uterine fibroids: results from the randomized EMMY trial. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2006;29(2):179-87.

16. Edwards RD, Moss JG, Lumsden MA, et al. Uterine-artery embolization versus surgery for symptomatic uterine fibroids. *N Engl J Med.* 2007;356(4):360-70.

17. Mara M, Maskova J, Fucikova Z, et al. Midterm clinical and first reproductive results of a randomized controlled trial comparing uterine fibroid embolization and myomectomy. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2008;31(1):73-85.

18. Hald K, Kløw NE, Qvigstad E, Istre O. Laparoscopic occlusion compared with embolization of uterine vessels: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2007;109:20-7.

19. Cunningham E, Barreda L, Ngo M, et al. Uterine artery embolization versus occlusion for uterine leiomyomas: a pilot randomized clinical trial. *J Minim Invasive Gynecol.* 2008;15(3):301-7.

20. Siskin GP, Beck A, Schuster M, Leiomyoma infarction after uterine artery embolization: a prospective randomized study comparing tris-acryl gelatin microspheres versus polyvinyl alcohol microspheres. *J Vasc Interv Radiol.* 2008;19:58-65.

21. Hirst A, Dutton S, Wu O, et al. A multi-centre retrospective cohort study comparing the efficacy, safety and cost-effectiveness of hysterectomy and uterine artery embolisation for the treatment of symptomatic uterine fibroids. The HOPEFUL study. *Health Technol Assess.* 2008 Mar;12(5):1-248, iii.

22. You JHS, Sahota DS and Yuen PM. Uterine artery embolization, hysterectomy, or myomectomy for symptomatic uterine fibroids: a cost-utility analysis. *Fertil Steril.* 2009;91(2):580-8.