



Artigo de revisão

Uso de mifepristona para o tratamento de meningiomas irressecáveis: revisão sistemática e metanálise

Use of mifepristone for the treatment of unresectable meningiomas: systematic review e metanalysis

Marcelo José da Silva de Magalhães¹  | Nathalia Cristina Freitas Souza¹  | Heick Damasceno Batista¹ 

¹Centro Universitário do Norte de Minas, Montes Claros, MG, Brasil.

Resumo

Objetivo: realizar uma revisão sistemática e metanálise sobre o tratamento de meningiomas irressecáveis por meio do uso de mifepristona (RU-486). **Materiais e Métodos:** os descritores da busca foram *Meningiomas, Hormonal treatment, Mifepristone, Progesterone antagonist, Unresectable tumors, Systematic review, Meta-analysis, Central Nervous System neoplasms, Clinical efficacy, Endocrine therapy*. A data da busca foi 30/03/2024. As plataformas escolhidas para a pesquisa foram PubMed, Medline e Cochrane. A qualidade dos trabalhos incluídos foi avaliada pelas ferramentas Qualis e JBI. O trabalho foi registrado no PROSPERO-*International prospective register of systematic reviews* com o número: CRD42024550741. **Resultados:** após análise dos resultados, restaram 5 estudos elegíveis para esta revisão sistemática e metanálise, apenas um deles na fase III. Os trabalhos avaliaram um total de 219 pacientes portadores de meningiomas irressecáveis, dos quais 135 foram inicialmente destinados a receber mifepristona. Todos os trabalhos encontrados estudaram a posologia diária de 200 mg. A metanálise revelou que 58% dos pacientes tratados apresentaram pelo menos manutenção ou redução do volume tumoral nos exames de imagem, como tomografia e ressonância magnética do crânio, com significância estatística. **Conclusão:** a mifepristona parece promissora em pacientes do sexo masculino e feminino em idade fértil. Frente ao esgotamento das opções terapêuticas, é razoável considerar o tratamento com mifepristona.

Palavras-chave: Meningioma. Mifepristona. Mifepristona. RU-486.

Abstract

Objective: To conduct a systematic review and meta-analysis on the treatment of unresectable meningiomas using mifepristone (RU-486). **Materials and Methods:** The search descriptors were *Meningiomas, Hormonal treatment, Mifepristone, Progesterone antagonist, Unresectable tumors, Systematic review, Meta-analysis, Central Nervous System neoplasms, Clinical efficacy, and Endocrine therapy*. The search was performed on March 30, 2024, using PubMed, Medline, and Cochrane. The quality of the included studies was assessed using the Qualis and JBI tools, and the study was registered in PROSPERO - International Prospective Register of Systematic Reviews (registration number CRD42024550741). **Results:** Five studies were eligible for this systematic review and meta-analysis, only one of which was in phase III. The studies included 219 patients with unresectable meningiomas, of whom 135 were initially assigned to receive mifepristone. All studies analyzed a daily dosage of 200 mg. The meta-analysis revealed that 58% of treated patients achieved at least maintenance or reduction in tumor volume, as shown on imaging exams such as CT and MRI, with statistical significance. However, therapeutic responses varied according to clinical and histological subgroups, indicating the need for future studies to refine its indications. The drug showed good long-term tolerance, reinforcing its potential as an adjuvant therapy. **Conclusion:** Mifepristone appears promising for male and female patients of reproductive age. Given the exhaustion of other therapeutic options, mifepristone treatment is a reasonable consideration.

Keywords: Meningioma. Mifepristone. RU-486.

Autor correspondente: Marcelo José da Silva de Magalhães | marcelo7779@yahoo.com.br

Recebido em: 24|06|2024. **Aprovado em:** 05|06|2025.

Avaliado pelo processo de *double blind review*.

Como citar este artigo: Magalhães MJS, Souza NCF, Batista HD. Uso de mifepristona para o tratamento de meningiomas irressecáveis: revisão sistemática e metanálise. Revista Bionorte. 2025 jan-jun;14(1):691-708.

<https://doi.org/10.47822/bn.v14i1.1121>





Introdução

Meningiomas são tumores do Sistema Nervoso Central (SNC) que se originam da proliferação das células meningoteliais (MECs) aracnoideas¹. Critérios estabelecidos pela Organização Mundial de Saúde (OMS), em 2021, classificaram esses tumores em 15 subtipos, agrupados em três graus, sendo os de grau I benignos, os de grau II atípicos e os de grau III malignos e anaplásicos conforme é mostrado na tabela 1^{2,3}.

Tabela 1. Classificação dos Meningiomas conforme a Organização Mundial da Saúde.

Meningiomas de Grau I
Angiomatoso
Fibroso
Rico em linfócitos e plasmócitos
Meningotelial
Metaplásico
Microcístico
Psamomatoso
Secretor
Transicional
Meningioma de Grau II
Células claras
Cordoide
Atípico: mais de quatro mitoses por 10 campos de grande aumento ou pelo menos três dos seguintes atributos: celularidade aumentada, células pequenas com alta relação nuclear-citoplasmática, nucléolos proeminentes, crescimento sem padrão ou semelhante a lâminas, necrose.
Meningioma de Grau III
Rabdoide
Papilífero
Anaplásico: número de mitoses igual ou superior a 20 por 10 campos de grande aumento e/ou características malignas*

*Semelhantes ao sarcoma, carcinoma ou melanoma, como: perda dos padrões típicos de crescimento, mitoses abundantes com formas atípicas, invasão cerebral, necrose multifocal. Adaptado de: Merrit, Tratado de Neurologia, Guanabara Koogan LTDA, 2018.

Trata-se da neoplasia primária mais comum no SNC, correspondendo a 37,6% de todos os tumores primários do SNC e 53,3% dos tumores benignos do SNC¹. Cerca de 90% desses tumores apresentam comportamento benigno; os 10% restantes são atípicos, malignos ou anaplásicos². A prevalência desse diagnóstico aumenta com a idade, sendo mais comum no sexo feminino e na população afrodescendente^{1,4}.

O tratamento habitual para tumores sintomáticos, exuberantes ou em franco crescimento ocorre por intervenção cirúrgica. A radioterapia é reservada para meningiomas irresssecáveis ou como terapia complementar para pacientes submetidos à ressecção parcial².



A presença de receptores para estrógeno e progesterona em alguns tipos histológicos de meningiomas é bem estabelecida na literatura⁵. A ideia de que esses hormônios podem influenciar na velocidade de crescimento tumoral é sustentada por evidências clínico-radiológicas. É sabido que muitos desses tumores apresentam crescimento mais acelerado no segundo e terceiro trimestres da gestação, bem como na fase lútea do ciclo menstrual, situações fisiológicas que determinam elevação de progestágenos plasmáticos⁵. Um relato de caso de 1931 descreve surgimento de sintomas visuais em primigesta com resolução completa após o parto; na segunda gestação, a paciente evoluiu com amaurose total e, novamente, com desaparecimento completo dos sintomas após o parto; em 1935, mais detalhes foram publicados da mesma paciente, em que foi descoberto meningioma parasselar⁶. Diante dessas informações, trabalhos pré-clínicos apontam para a possibilidade de uso dos receptores de progesterona (RP) como alvo de um possível tratamento farmacológico.

Assim, a possibilidade de um tratamento endócrino baseado em antagonistas de progesterona é objeto de interesse acadêmico. Dentre as drogas testadas para essa finalidade, a mifepristona (RU-486) parece ser a mais promissora. Trata-se de um antagonista oral da progesterona, descoberto na França em 1982, inicialmente usado para induzir o abortamento. Dentre as propriedades farmacológicas da droga, destaca-se: a afinidade pelo RP, cinco vezes maior que a do hormônio endógeno, a capacidade de transpor livremente a barreira hematoencefálica (BHE) e a baixa afinidade pelo receptor de glicocorticóide⁷⁻⁹.

Em um estudo experimental realizado em 1987, foram transplantados fragmentos de meningioma humano em seis ratos e foram administrados 10 mg/kg/dia de mifepristona por três meses. Após o término do estudo, os autores relataram taxas de crescimento tumoral superiores às aquelas observadas no grupo controle em relação ao grupo teste¹⁰.

A revisão sistemática e metanálise proposta justificam-se pela necessidade de avaliar a eficácia da mifepristona no tratamento de meningiomas irressecáveis, dado o interesse acadêmico e clínico em explorar tratamentos endócrinos baseados em antagonistas de progesterona. Portanto, a revisão sistemática e meta-análise buscarão consolidar evidências clínicas do uso de mifepristona, fornecendo uma análise abrangente de estudos publicados entre 1990 e 2024, e visando contribuir para a definição de protocolos terapêuticos mais eficazes para meningiomas irressecáveis.

O objetivo deste trabalho é a confecção de uma revisão sistemática e metanálise para avaliar os resultados clínicos do uso de mifepristona no tratamento de meningiomas irressecáveis.



Materiais e Métodos

Para esta revisão sistemática e metanálise, os autores realizaram extensa pesquisa bibliográfica nas plataformas “PubMed”, “Medline” e “Cochrane”. A pergunta norteadora foi: “Qual é a eficácia da mifepristona para o tratamento de pacientes portadores de meningioma irremovível?”

A descrição do PICO:

Population: pacientes portadores de meningiomas cujo tratamento cirúrgico não mais é possível pelo seu volume.

Intervention: uso do medicamento mifepristona para o tratamento de meningioma irremovível.

Control: pacientes portadores de meningiomas irremovíveis que receberam placebo.

Outcome: avaliação do volume do meningioma após o uso do mifepristona.

Os idiomas utilizados para a pesquisa nos bancos de dados foram o português, inglês e espanhol. Os descritores utilizados estão presentes no Quadro 1.

Quadro 1. Descritores utilizados na revisão sistemática e metanálise.

Espanhol	<ol style="list-style-type: none"> 1. <i>Meningiomas</i> 2. <i>Tratamiento hormonal</i> 3. <i>Mifepristona</i> 4. <i>Antagonista de progesterona</i> 5. <i>Tumores irresecables</i> 6. <i>Revisión sistemática</i> 7. <i>Metanálisis</i> 8. <i>Neoplasias del Sistema Nervioso Central</i> 9. <i>Eficacia clínica</i> 10. <i>Terapia endocrina</i>
Inglês	<ol style="list-style-type: none"> 1. <i>Meningiomas</i> 2. <i>Hormonal treatment</i> 3. <i>Mifepristone</i> 4. <i>Progesterone antagonist</i> 5. <i>Unresectable tumors</i> 6. <i>Systematic review</i> 7. <i>Meta-analysis</i> 8. <i>Central Nervous System neoplasms</i> 9. <i>Clinical efficacy</i> 10. <i>Endocrine therapy</i>
Português	<ol style="list-style-type: none"> 1. <i>Meningiomas</i> 2. <i>Tratamento hormonal</i> 3. <i>Mifepristona</i> 4. <i>Antagonista de progesterona</i> 5. <i>Tumores irremovíveis</i> 6. <i>Revisão sistemática</i> 7. <i>Metanálise</i> 8. <i>Neoplasias do Sistema Nervoso Central</i> 9. <i>Eficácia clínica</i> 10. <i>Terapia endócrina</i>

Os critérios de inclusão e exclusão estão descritos no Quadro 2.

Quadro 2. critérios de inclusão e exclusão utilizados na revisão sistemática e metanálise.

Crítérios de Inclusão:	<ol style="list-style-type: none">1. Tipo de Estudo: Estudos clínicos (ensaios clínicos randomizados, estudos de coorte, estudos de caso-controle) publicados entre janeiro de 1990 e novembro de 2024.2. População: Pacientes diagnosticados com meningiomas irressecáveis, independentemente do grau histológico.3. Intervenção: Uso de mifepristona como tratamento, administrada isoladamente ou em combinação com outras terapias.4. Desfechos: Estudos que reportem dados sobre eficácia clínica, incluindo taxa de redução tumoral, controle do crescimento tumoral, sobrevida global, sobrevida livre de progressão e efeitos adversos relacionados ao tratamento.5. Linguagem: Artigos publicados em inglês, português ou espanhol.6. Acesso: Artigos disponíveis em texto completo.
Crítérios de Exclusão:	<ol style="list-style-type: none">1. Tipo de Estudo: Estudos pré-clínicos, revisões narrativas, relatos de casos isolados, cartas ao editor e opiniões de especialistas.2. População: Pacientes com meningiomas que foram submetidos à ressecção completa ou que portadores de meningiomas ressecáveis.3. Intervenção: Estudos que utilizem tratamentos hormonais diferentes da mifepristona ou que não detalhem o regime de mifepristona utilizado.4. Desfechos: Estudos que não forneçam dados específicos sobre os desfechos clínicos relevantes ou que não relatem a eficácia do tratamento com mifepristona.5. Linguagem: Artigos publicados em idiomas diferentes de inglês, português ou espanhol.6. Qualidade: Estudos com metodologia inadequada, amostra insuficiente ou dados inconclusivos que comprometam a validade dos resultados.

As estratégias de busca nos bancos de dados foram:

a) Em português:

((("Meningiomas" OR "Neoplasias do Sistema Nervoso Central" OR "Tumores Cerebrais") AND ("Tratamento Hormonal" OR "Mifepristona" OR "Antagonista de Progesterona") AND ("Revisão Sistemática" OR "Meta-análise" OR "Eficácia Clínica" OR "Taxa de Redução Tumoral" OR "Sobrevida Global" OR "Sobrevida Livre de Progressão" OR "Efeitos Adversos")))

b) Em inglês:

((("Meningiomas" OR "Central Nervous System Neoplasms" OR "Brain Tumors") AND ("Hormonal Treatment" OR "Mifepristone" OR "Progesterone Antagonist") AND ("Systematic Review" OR "Meta-analysis" OR "Clinical Efficacy" OR "Tumor Reduction Rate" OR "Overall Survival" OR "Progression-Free Survival" OR "Adverse Effects")))

c) Em espanhol:

((("Meningiomas" OR "Neoplasias del Sistema Nervioso Central" OR "Tumores Cerebrales") AND ("Tratamiento Hormonal" OR "Mifepristona" OR "Antagonista de Progesterona") AND ("Revisión Sistemática" OR "Metanálisis" OR "Eficacia Clínica" OR "Tasa de Reducción Tumoral" OR "Supervivencia Global" OR "Supervivencia Libre de Progresión" OR "Efectos Adversos")))



A qualidade dos trabalhos foi avaliada pelas ferramentas “QUALIS” e “*Joanna Briggs Institute*” (JBI).

Os trabalhos foram identificados isoladamente pelos dois pesquisadores utilizando a mesma estratégia de busca nos bancos de dados, levando-se em consideração os critérios de inclusão e exclusão nos bancos de dados indicados pela metodologia do trabalho. Em caso de dúvida quanto à seleção de determinado artigo, o autor MJSM ficou responsável pela avaliação do artigo e tomada de decisão pela sua inclusão na revisão sistemática.

Para a confecção da metanálise, foi utilizado o modelo de efeito fixo e teste de heterogeneidade. A respeito da análise de heterogeneidade foram utilizados o teste Q de Cochran e o teste I^2 .

Para o cálculo do peso ou contribuição de cada estudo, foram utilizados modelos de efeitos fixos. O intervalo de confiança utilizado foi de 95% e valor p significativo $<0,05$. O grupo controle da metanálise foi constituído pelos grupos controles presentes estudos. Os grupos intervenção foram constituídos pelos grupos de pacientes que receberam o medicamento mifepristona como forma de controle do meningioma.

Os cálculos para a confecção dos gráficos da metanálise foram processados por meio da ferramenta Meta-mar versão 3.5.1.

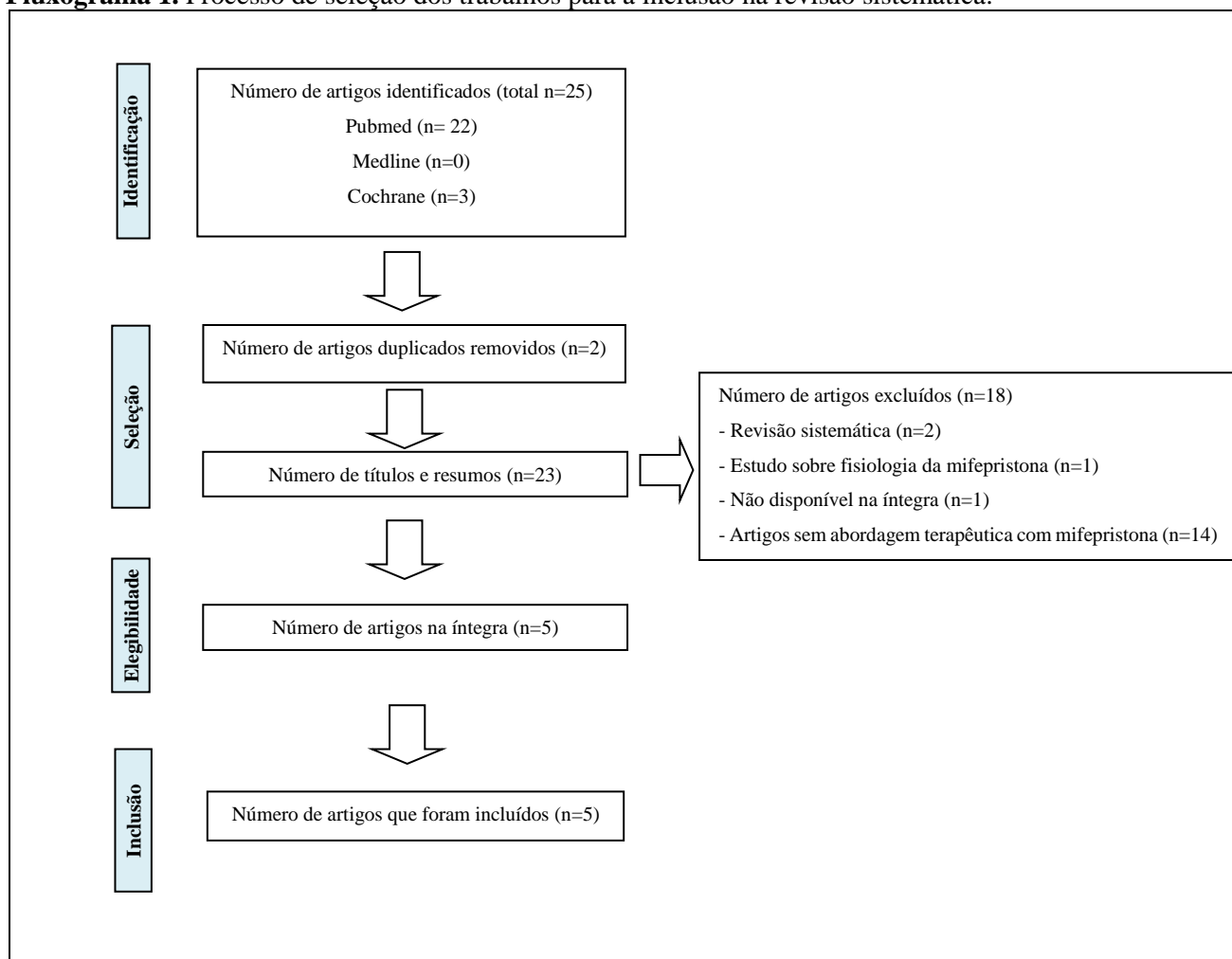
Este trabalho foi registrado no PROSPERO-*International prospective register of systematic reviews* com o número: CRD42024550741.

Resultados

Foram identificados, conforme ilustrado no Fluxograma 1, 22 trabalhos na plataforma PubMed, 0 na Medline e 3 na Cochrane, totalizando 25 trabalhos identificados por meio dos descritores supracitados. Destes, duas publicações foram excluídas por duplicidade. Após leitura de título e resumo dos 5 trabalhos restantes, estes foram separados para a avaliação na íntegra.

Dos 18 trabalhos excluídos, dois eram revisões sistemáticas, um foi descartado por indisponibilidade completa no banco de dados; outro por abordar a fisiologia da ação da mifepristona e 14 por não se alinharem ao tema proposto. Nenhum estudo foi eliminado devido a conflitos de interesse. Dos 5 artigos avaliados integralmente, todos foram incluídos nesta revisão sistemática. O Fluxograma 1 ilustra o processo de seleção dos artigos utilizados no estudo.

Os autores avaliaram quatro ensaios clínicos, havendo três trabalhos de nível II¹¹⁻¹³ e um trabalho de nível III¹⁴ (Quadro 3). Um dos trabalhos foi realizado nos Países Baixos, três dos trabalhos foram realizados com a população dos Estados Unidos da América (EUA) e um na França¹¹⁻¹⁵.

**Fluxograma 1.** Processo de seleção dos trabalhos para a inclusão na revisão sistemática.

Os trabalhos analisados contavam com um corte total de 219 pacientes, dos quais 135 foram tratados com mifepristona na dose de 200 mg/dia e 84 pacientes foram inicialmente designados a receber placebo. É possível que até 12 pacientes tenham sido duplamente contabilizados, por uma presumível repetição de pacientes entre os trabalhos de Grunberg *et al.* (1991) e (2006)^{11,13}.

Para a avaliação da qualidade dos trabalhos e inclusão nesta revisão, foram utilizadas as ferramentas Qualis e JBI. Três dos trabalhos encontrados foram publicados em revistas que possuíam classificação A1, e um trabalho em revista de classificação A4 pela classificação Qualis (Quadro 4).

Quadro 3. Trabalhos utilizados para a confecção da revisão sistemática sobre o tratamento de pacientes com meningioma irredutíveis com o uso de Mifepristona.

Autores	Ano	Pacientes	Objetivo	Desfecho	Efeitos adversos	Conclusão dos Autores
Grunberg <i>et. al.</i> ¹¹	1991	14 pacientes, 6 homens e 8 mulheres, duas na pré-menopausa	Verificar a eficácia da mifepristona em meningiomas irredutíveis	5 pacientes evoluíram com regressão tumoral e/ou melhora clínica, 5 pacientes permaneceram estáveis, 3 pacientes evoluíram com progressão da doença e 1 paciente recusou, posteriormente, a terapia.	Amenorreia, ginecomastia, fogachos, fadiga.	A terapia com mifepristona pode ser eficaz para controle de alguns meningiomas irredutíveis.
Lamberts <i>et al.</i> ¹²	1992	10 pacientes, 3 homens e 7 mulheres, 1 em idade reprodutiva, 12 tumores no total.	Investigar o efeito da terapia com mifepristona em pacientes com meningiomas irredutíveis apresentando crescimento progressivo	4 tumores em 3 pacientes evoluíram com redução tumoral transitória, 3 tumores em 3 pacientes permaneceram estáveis e 5 tumores em 4 pacientes apresentaram crescimento. 4 pacientes relataram melhora sintomática.	Náuseas, vômitos, anorexia, fadiga.	A terapia com mifepristona resulta em controle do crescimento tumoral em alguns pacientes com meningiomas irredutíveis.
Grunberg <i>et. al.</i> ¹³	2006	28 pacientes, 9 homens, 19 mulheres, 5 na pré-menopausa	Verificar eficácia clínica de terapia de longo prazo com mifepristona em meningiomas	8 pacientes apresentaram melhora clínica e radiológica	Fadiga, fogachos, ginecomastia, mudanças de humor, rash, alopecia parcial, edema de MMII e redução da libido.	O uso de mifepristona para meningiomas irredutíveis pode ser promissor em grupos selecionados de pacientes, como homens e mulheres na pré-menopausa e especialmente para tumores positivos para receptores de progesterona.
Touat <i>et al.</i> ¹⁵	2014	3 pacientes do sexo feminino.	Verificar eficácia clínica de terapia com mifepristona em meningiomas	Em 3 pacientes ocorreu a estabilidade do tamanho tumor após 5 a 9 anos de uso.	Hipotireoidismo subclínico em 1 paciente e espessamento do endométrio em 1 paciente.	O uso de mifepristona apresenta-se como uma droga eficaz no controle de meningiomas inoperáveis.
Ji Y. <i>et al.</i> ¹⁴	2015	164 pacientes, 48 homens e 116 mulheres, 33 na pré-menopausa. 80 designados a receber mifepristona e 84 a receber placebo.	Determinar o papel da mifepristona no tratamento de meningiomas irredutíveis em crescimento	O grupo teste apresentou 1 resposta parcial, 1 resposta não confirmada, 44 pacientes evoluíram com estabilidade da doença e 25 com avanço de doença. No grupo controle, 1 apresentou resposta parcial, 44 doença estável e 28 progressão de doença.	Fadiga, alopecia, fogachos, fraqueza por neuropatia motora, náuseas, ginecomastia.	A mifepristona não foi capaz de controlar a doença.

Quadro 4. Classificação Qualis dos estudos elegíveis

Autores	Classificação Qualis
Grunberg <i>et al.</i> 1991	A1
Lamberts <i>et al.</i> 1992	A1
Grunberg <i>et al.</i> 2006	A4
Touat <i>et al.</i> 2014	A1
Yongli Ji <i>et al.</i> 2015	A1

Pela ferramenta JBI, foram avaliados os quesitos de amostra apropriada, considerando população alvo, seleção e tamanho amostral, o detalhamento da amostra, avaliação de resultados com cobertura amostral adequada, métodos válidos para a identificação da condição, análise estatística apropriada e se houve adequada taxa de resposta (Quadro 5).

Quadro 5. Avaliação crítica da qualidade metodológica dos estudos incluídos usando a ferramenta JBI

JBI	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	Q6	Q7	Q8	Q9
Grunberg <i>et al.</i> 1991	S	S	N	S	S	S	S	S	S
Lamberts <i>et al.</i> 1992	S	S	N	S	S	S	S	S	S
Grunberg <i>et al.</i> 2006	S	S	N	S	S	S	S	S	S
Touat <i>et al.</i> 2014	S	S	N	S	S	S	S	NA	S
Ji <i>et al.</i> 2015	S	S	S	S	S	S	S	S	S

Legenda: S= Sim, N= Não, NC= Não Claro, NA= Não aplicável.

Q1- A base da amostra foi apropriada para abordar a população-alvo?
 Q2- Os participantes do estudo foram amostrados de maneira apropriada?
 Q3- O tamanho da amostra foi adequado?
 Q4- Os sujeitos do estudo e o ambiente foram descritos detalhadamente?
 Q5- A análise dos dados foi realizada com cobertura suficiente da amostra identificada?
 Q6- Foram utilizados métodos válidos para a identificação da condição?
 Q7- A condição foi medida de forma padrão e confiável para todos os participantes?
 Q8- Houve análise estatística apropriada?
 Q9- A taxa de resposta foi adequada e, caso contrário, a baixa taxa de resposta foi gerida de forma adequada?

A posologia de mifepristona adotada foi de 200 mg por dia, administrados por via oral, em todos os trabalhos clínicos encontrados¹¹⁻¹⁵. Os autores habitualmente justificaram a escolha dessa posologia por apresentar boa inibição da atividade progestágena com baixos efeitos anti-glicocorticoides. A maior parte dos autores adotou precauções, como o uso de pulseiras informativas para o risco de insuficiência adrenal aguda e a dose de glicocorticoide recomendada para reverter o quadro, além de testes de gravidez para as pacientes em menacme antes de iniciar o tratamento e uso de glicocorticoides orais nos primeiros dias.

O efeito colateral mais relatado foi a astenia. Foi descrito a ocorrência de náuseas, vômitos, anorexia, hipotireoidismo subclínico, hipertrofia do endométrio, amenorreia em mulheres na pré menopausa, ginecomastia sensível e palpável em pacientes do sexo masculino, alterações discretas

nos níveis séricos de cortisol e hormônios tireoidianos¹¹⁻¹⁵. Os efeitos com maior diferença estatística, em favor do grupo teste, foram: fadiga, alopecia, ondas de calor e fraqueza por neuropatia motora (Quadro 6). Nenhum dos trabalhos relatou efeitos colaterais ameaçadores à vida.

Quadro 6. Efeitos adversos não neurológicos e neurológicos nos grupos teste e controle de Ji *et al.* (2015)¹⁴.

Efeito Adverso	Mifepristona (80 pacientes)	Placebo (84 pacientes)
Não neurológicos		
Fadiga	60	46
Fogachos	31	22
Náusea	25	21
Alopecia	22	9
Alterações menstruais	14	12
Ginecomastia	13	9
Neurológicos		
Cefaleia	36	35
Fraqueza por neuropatia motora	23	14
Tontura	23	20
Ataxia	21	17
Mudança de humor ou de consciência	19	16
Dor	16	11
*80 pacientes; ** 84 pacientes. Adaptado de: Ji et al. 2015 ¹⁴		

A respeito da avaliação do crescimento do tumor durante o tratamento, a maior parte dos autores optou por avaliar a evolução tumoral por métodos clínicos e radiológicos. Os métodos de neuroimagem empregados para a avaliação de volume tumoral foram a tomografia computadorizada e a ressonância magnética do crânio. Em um estudo publicado em 1992, as dimensões dos tumores foram avaliadas em intervalos regulares com tomografia computadorizada. Essas imagens foram obtidas de um mesmo aparelho e as fatias foram mantidas em 3 mm; o volume tumoral foi calculado por planimetria, a partir de uma mesma imagem, por dois profissionais independentes e taxa de concordância de 95%¹².

Em dois trabalhos, publicados respectivamente em 1991 e 2006, foi realizado exame clínico neurológico mensalmente no primeiro ano e trimestralmente no segundo ano, além de medições objetivas dos tumores semestralmente com tomografia computadorizada, ressonância magnética, ou exame de campo visual^{11,13}. Um estudo clínico avaliou os pacientes por meio de exame clínico neurológico e ginecológico mensais no primeiro ano e trimestrais no segundo ano, exames séricos trimestrais e semestrais, campimetria visual semestral para os pacientes com alterações visuais, e exames de neuroimagem anuais¹⁴. Por fim, um trabalho de 2014 utilizou a ressonância magnética como forma de controle radiológico¹⁵.

Em um estudo realizado em 1991, os autores relataram a experiência do uso de mifepristona em 14 pacientes portadores de meningiomas irresssecáveis pelo período de um ano¹¹. O estudo foi



realizado com oito mulheres, duas em idade reprodutiva e seis menopausadas e seis homens. Quanto às características histológicas, oito tumores eram do tipo meningotelial ou celular, dois eram do tipo fibroso, dois eram malignos e dois não tinham sido submetidos à biópsia - por razões técnicas e de segurança do paciente. Dentre os 14 pacientes elegíveis, cinco pacientes evoluíram com regressão tumoral e/ou melhora clínica, cinco pacientes permaneceram estáveis, três pacientes evoluíram com progressão da doença e um recusou o tratamento¹¹.

Em um estudo realizado em 1992, foi avaliada a experiência com o uso de mifepristona por um ano em dez pacientes portadores de meningiomas irredutíveis em crescimento. Dos 10 pacientes conduzidos, existiam sete mulheres e três homens, com 12 tumores no total. Cinco pacientes apresentaram melhora subjetiva durante o tratamento. Dentre os pacientes avaliados, quatro apresentaram crescimento tumoral, três pacientes, os tumores permaneceram estáveis e três pacientes apresentaram regressão tumoral transitória. Um paciente evoluiu com redução considerável da massa tumoral palpável¹².

Em 2006, foi publicado um estudo que avaliou o uso de mifepristona em 28 pacientes com meningioma irredutíveis, alguns dos quais possivelmente pertenciam ao grupo de estudo de 1991. Dos 28 pacientes, 20 permaneceram em tratamento por, pelo menos, 12 meses; sete destes por 120 meses. O grupo estudado contava com cinco mulheres na pré menopausa, 14 mulheres na pós-menopausa e nove homens. Quanto à histologia, 13 eram meningoteliais, quatro fibroblásticos, dois malignos, cinco celulares sem outra especificação e quatro não foram biopsiados. Em relação aos resultados e eficácia clínica, não houve descrição detalhada, mencionou-se apenas que, dos 28 pacientes, oito apresentaram benefício relacionado pelo autor ao uso da droga, com melhora clínica e radiológica. Dentre esses pacientes com benefício descrito pelo trabalho, quatro eram mulheres na pré-menopausa, uma era mulher na pós-menopausa e três eram homens¹³.

Em estudo clínico randomizado duplo cego de fase III em que se avaliou a resposta do tratamento com mifepristona em 164 pacientes por um período de dois anos, os pacientes foram randomicamente separados em grupos de teste e de controle com 80 e 84 pacientes respectivamente. Segundo os autores, esses grupos foram equilibrados de acordo com as características basais - sexo, idade, etnia, estado da menopausa, antecedentes de radioterapia, histologia e estado da doença. Dos 80 pacientes designados para receber mifepristona, 24 receberam o tratamento por, pelo menos, dois anos, 34 interromperam o tratamento devido à progressão da doença ou recidiva, oito por intolerância à droga e 14 por motivos diversos. Destes, 71 pacientes foram avaliados quanto à resposta clínica, dos quais um apresentou resposta parcial, um apresentou resposta não confirmada por segunda avaliação, 44 apresentaram doença estável e 25 tiveram avanço da doença. Dos 84 pacientes

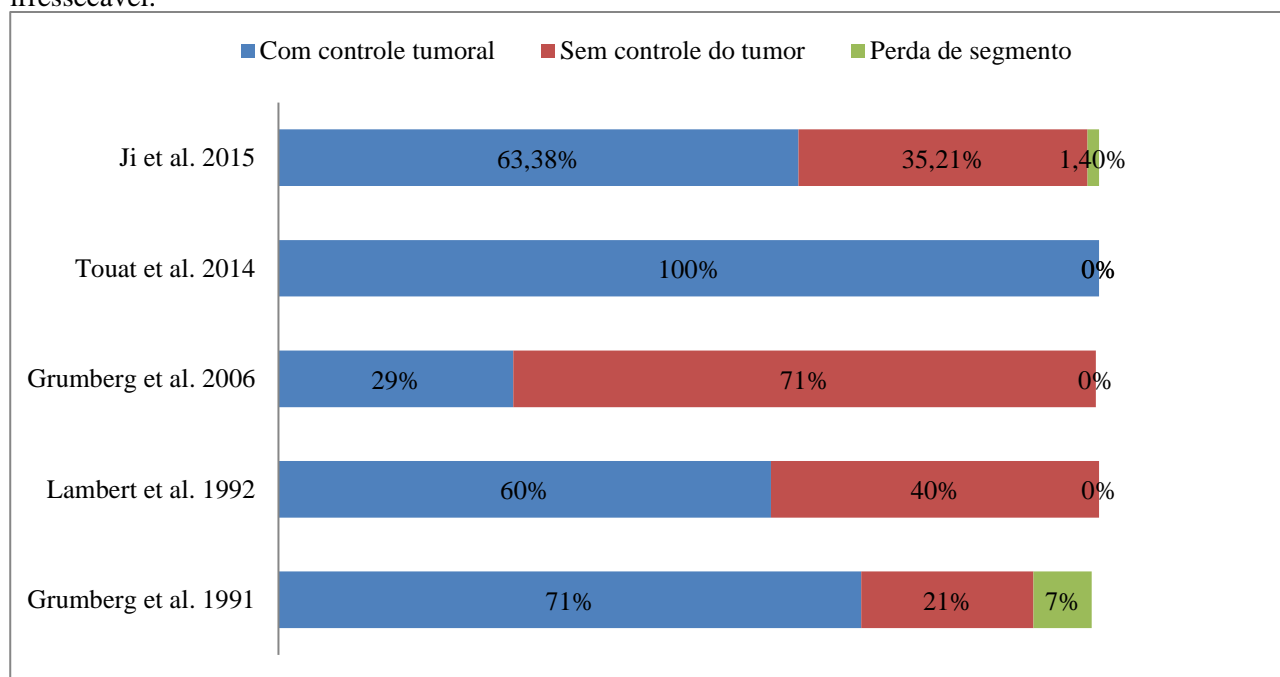


designados ao placebo, 73 pacientes foram avaliados, dos quais um apresentou resposta parcial; 44, doença estável e 28, doença progressiva¹⁴.

Em uma série de casos publicada em 2014, três mulheres portadoras de múltiplos meningiomas que foram tratadas com mifepristona na dose de 200mg/dia, houve controle da doença nos 3 casos. Apenas hipotireoidismo subclínico e espessamento do endométrio foram observados como efeito colateral do uso da medicação. Os casos apresentaram um acompanhamento de longo prazo, entre 3 a 5 anos¹⁵.

O gráfico 1 revela a visão global dos 5 trabalhos utilizados na metanálise no que diz respeito à eficácia do medicamento mifepristone no controle do tamanho do meningiomas. Em cor azul, observam-se os pacientes que apresentaram redução ou manutenção do tamanho do tumor durante o período de tratamento.

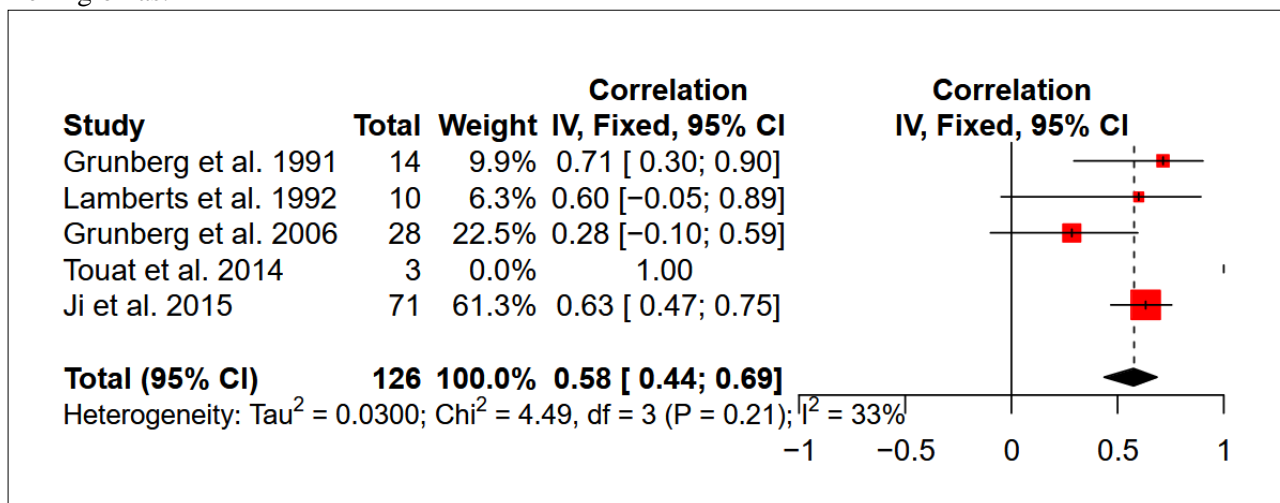
Gráfico 1. Avaliação da eficácia do uso de Mifepristone nos pacientes portadores de meningiomas irredutível.



A metanálise dos cinco estudos revelou que a média de controle radiológico por meio da redução ou manutenção do tamanho dos tumores dos pacientes foi de 58% com significância estatística e heterogeneidade de 33%, conforme revela o gráfico 2.



Gráfico 2. Metanálise dos trabalhos que utilizaram mifepristone para o tratamento de pacientes portadores de meningiomas.



Discussão

Como já citado, existe fundada relação do surgimento e crescimento dos meningiomas com a exposição a hormônios femininos endógenos e/ou exógenos^{4,16-18}. É conhecida a presença de receptores para estrógeno em aproximadamente 31% dos tumores e progesterona (RP) em aproximadamente 70% dos meningiomas^{2,14,19}. Supõe-se que a ação da progesterona sobre o RP dos meningiomas aumenta a sensibilidade das células à ação do fator de crescimento epidérmico e outros estímulos mitogênicos^{11,20}. Contudo, os mecanismos exatos pelos quais os progestágenos podem contribuir com o crescimento tumoral ainda não estão completamente elucidados na literatura. Por seu efeito antagonista aos RP, acredita-se que a mifepristona possa inibir a resposta tumoral aos estímulos mitogênicos, retardando a progressão.

No que tange à resposta terapêutica, deve-se pontuar que os meningiomas são diversos quanto à histologia, agressividade e localização anatômica²¹⁻²³, portanto seria improvável que um único quimioterápico fosse eficaz para essa variedade de contextos clínicos. Assim, é sensato avaliar a resposta da droga em grupos clínicos e/ou histológicos específicos. Infelizmente, a mais robusta das publicações incluídas nesta pesquisa bibliográfica não pormenoriza a avaliação de resposta em subgrupos específicos de pacientes, o que compromete análises mais detalhistas de seus resultados.

Em 2006, foi publicado um estudo que sugeriu que a população feminina pré menopausa e a população masculina seriam os grupos com maior probabilidade de resposta¹³. Dado o possível mecanismo de controle do crescimento tumoral pela mifepristona, pode-se inferir, também, que os pacientes cujos tumores sabidamente expressam RP têm maior propensão à resposta clínica²⁴; outro igual, é intuitivo esperar melhor resposta nas populações com níveis plasmáticos elevados de progesterona.



Em relação ao sexo, dentre todos os indivíduos estudados nos 5 estudos expostos, 66 eram homens e 153 eram mulheres¹¹⁻¹⁵. No subgrupo das mulheres, havia 41 em idade reprodutiva e 112 na pós-menopausa. Dos 66 homens, foi possível avaliar se houve ou não resposta à droga em 18 deles. Desses, cinco (27,7%) apresentaram melhora dos sintomas ou regressão tumoral. Na população feminina, das 153 mulheres, 37 eram passíveis de avaliação e, dessas, 6 (20,6%) das 29 pacientes na pós-menopausa e 6 (75%) das 8 pacientes na pré-menopausa apresentaram redução tumoral ou melhora clínica. Apesar de uma aparente resposta perceptível entre as mulheres na pré-menopausa, o grupo amostral ainda é pequeno e estes números são, possivelmente, conflitantes com os dados encontrados em um estudo publicado em 2015, que não discriminou a resposta por sexo¹⁴.

Do ponto de vista histológico, apenas dois trabalhos publicados respectivamente em 1991 e 2006 discriminaram os tumores avaliados e apenas a publicação de 1991 detalha a resposta em tipos histológicos específicos. Nestes dois trabalhos, com um total de 42 pacientes, 26 eram meningoteliais ou celulares (sendo a maior parte desses, meningoteliais), 4 fibroblásticos, 2 fibrosos, 4 malignos e 6 não tinham sido submetidos à biópsia^{11,13}. Na publicação de 1991, entre os 5 tumores meningoteliais estudados, 2 (40%) evoluíram com redução tumoral ou melhora clínica, 2 (40%) permaneceram estáveis e 1 (20%) apresentou aumento volumétrico ou piora clínica durante o tratamento com mifepristona; 2 (66%) dos 2 tumores celulares apresentaram redução tumoral ou melhora clínica, e o outro não pôde ser avaliado por interrupção do tratamento; os 2 tumores fibrosos permaneceram estáveis; para os 2 pacientes que apresentavam tumores malignos, a doença continuou progredindo; 1 tumor não biopsiado permaneceu estável e o outro apresentou regressão¹¹. Em um estudo publicado em 2015, incluiu 17 meningiomas atípicos, 8 no grupo de teste e 9 no grupo placebo, e 147 meningiomas sem outra especificação, 72 e 75 nos grupos teste e controle respectivamente¹⁴. Nenhum dos trabalhos incluídos relatou qualquer resposta positiva do tratamento com mifepristona em tumores sabidamente malignos. Não há dados suficientes para avaliar resposta terapêutica em grupos histológicos específicos. Outro estudo de 2014 especificou um paciente com meningioma transicional que apresentou resposta clínica com redução do tamanho do tumor e controle clínico dos sintomas¹⁵.

Nos grupos estudados, dos 135 pacientes que receberam mifepristona, 80 não puderam ser avaliados quanto ao tempo de tratamento por falta de dados disponíveis. Dos 55 restantes, 8 receberam o tratamento por menos de 6 meses; 44 por, pelo menos, 6 meses; 37 por pelo menos, 1 ano; 20 por, pelo menos, 2 anos e 7 por, pelo menos, 10 anos. Nos estudos avaliados, não foram encontradas informações suficientes para relacionar resposta terapêutica ao tempo de tratamento. Os trabalhos incluídos nesta revisão são concordantes com os achados publicados por um estudo publicado em 2005 que analisava os efeitos colaterais em longo prazo do uso de mifepristona²⁴. Um estudo publicado em 2005 avaliou de forma positiva a tolerância clínica do fármaco em longo prazo



após análise rigorosa em um corte de 1.620 pacientes-mês, alguns dos quais usaram a droga por mais de uma década. O trabalho dessa equipe chamou a atenção apenas para a necessidade de realizar, anualmente, avaliação de função tireoidiana e ultrassonografias para avaliar o espessamento endometrial em mulheres com amenorreia induzida por mifepristona²⁴. Um dos estudos dessa revisão apresentou, como efeito adverso, o hipotireoidismo subclínico e espessamento do endométrio¹⁵.

O trabalho publicado em 2006 avaliou a tolerância clínica de posologias diversas de mifepristona - estudos controlados para tratamento de condições oncológicas, ginecológicas e endócrinas - e também encontrou resultados concordantes para a dose de 200 mg/dia. Revelou, ainda, que o risco de insuficiência adrenal aguda grave relaciona-se apenas ao uso de doses mais elevadas - 5 - 25 mg/kg/dia testadas para o tratamento de síndrome de Cushing¹³.

Dentre as limitações deste estudo, é possível identificar que os critérios adotados por cada um dos autores para avaliar a progressão de doença, embora similares, têm divergências que podem prejudicar a análise comparativa dos resultados obtidos em cada um dos estudos. Em um dos trabalhos, que foi publicado em 2006, os autores discutiram o rigor dos critérios adotados no trabalho e reconhecem que os critérios de avaliação da progressão tumoral são brandos, quando comparados à maior parte dos trabalhos com quimioterápicos, que consideram como resposta parcial uma redução maior que 50% do volume tumoral¹³. Porém, argumentam que, no espaço fechado do crânio ou do canal medular, pequenas oscilações volumétricas podem provocar grandes alterações clínicas¹³. Ademais, não se pode esperar uma redução tão rápida em tumores majoritariamente benignos, quanto a que se espera em neoplasias malignas responsivas¹³. A terapia com mifepristona nunca pretendeu substituir os tratamentos convencionais, neurocirurgia e radioterapia, mas ser um adjuvante que possa controlar o crescimento de massas com localização cirurgicamente inacessível. Os autores consideram que a estabilização ou a redução da velocidade de crescimento tumoral são resultados encorajadores.

Conclusão

O tratamento proposto possui mecanismo de ação crível e razoável, além de estudos *in vitro* e *in vivo* favoráveis e promissores. Os resultados preliminares, três estudos clínicos de fase II, trouxeram resultados satisfatórios, com doença estável, melhora clínica e/ou regressão tumoral. Porém, o único estudo clínico multicêntrico randomizado duplo cego publicado até o momento não foi capaz de perceber qualquer mudança na progressão de doença relacionada ao uso de mifepristona, embora a metanálise realizada tenha revelado um controle radiológico por manutenção do tamanho ou redução dos tumores em 58% dos pacientes, com significância estatística. Dados os resultados



conflitantes entre os trabalhos publicados e a escassez de estudos disponíveis, os autores relatam a necessidade de mais estudos acerca do tema, para melhor elucidar as indicações clínicas da mifepristona no controle de meningiomas irresssecáveis.

Para fins de definir indicações clínicas precisas, é necessário discriminar a resposta em populações específicas, sobretudo as com maior probabilidade de resposta: mulheres na pré-menopausa e homens. Ademais, novos estudos *in vitro* podem facilitar o desenho de ensaios clínicos futuros, discriminando resposta por grupos histológicos específicos.

Avaliando as evidências encontradas, o perfil de efeitos colaterais do fármaco e o possível prognóstico da doença, deve-se considerar o tratamento com mifepristona para meningiomas benignos sintomáticos frente ao esgotamento das outras opções terapêuticas.

Contribuição dos autores

Marcelo José da Silva de Magalhães: Concepção e desenho da pesquisa; coleta de dados; Análise e interpretação dos dados; Redação do manuscrito; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual e apresentação final. **Nathalia Cristina Freitas Souza e Heick Damasceno Batista:** Concepção e desenho da pesquisa; coleta de dados; Análise e interpretação dos dados; Redação do manuscrito. Os autores aprovaram a versão final do manuscrito e se declararam responsáveis por todos os aspectos do trabalho, inclusive garantindo sua exatidão e integridade.

Conflito de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse

Referências

1. Ogasawara C, Philbrick B, Adamson DC. Meningioma: A Review of Epidemiology, Pathology, Diagnosis, Treatment, and Future Directions. *Biomedicines*. 2021 Mar 21;9(3):319. Available from: <https://doi.org/10.3390/biomedicines9030319>
2. Louis ED, Mayer SA, Rowland LP. Merritt Tratado de Neurologia. 13th ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan LTDA; 2018.
3. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvett A *et al.* The 2007 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. *Acta Neuropathol*. 2007 Aug;114(2):97-109. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00401-007-0243-4>
4. Bondy M, Ligon BL. Epidemiology and etiology of intracranial meningiomas: a review. *J Neurooncol*. 1996 Sep;39(3):197-205. Available from: <https://doi.org/10.1007/BF00165649>



5. Cahil DW, Bashirelahi N, Solomon LW, Dalton T, Salcman M, Ducker TB. Estrogen and progesterone receptors in meningiomas. *J Neurosurg.* 1984 May;60(5):985-993. Available from: <https://doi.org/10.3171/jns.1984.60.5.0985>
6. Bickerstaff ER, Small JM, Guest IA. The relapsing course of certain meningiomas in relation to pregnancy and menstruation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1958 May;21(2):89-91. Available from: <https://doi.org/10.1136/jnnp.21.2.89>
7. Sitruk-Ware R, Spitz IM. Pharmacological properties of mifepristone: toxicology and safety in animal and human studies. *Contraception.* 2003 Dec;68(6):409-420. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0010-7824\(03\)00171-9](https://doi.org/10.1016/S0010-7824(03)00171-9)
8. Baulieu EE. Contraception and Other Clinical Applications of RU 486, an Antiprogestosterone at the Receptor. *Science.* 1989 Sep 22;245(4919):1351-1357. <https://doi.org/10.1126/science.2781282>
9. Matsuda Y, Kawamoto K, Kiya K, Kurisu K, Sugiyama K, Uozumi T. Antitumor effects of antiprogestosterone on human meningioma cells in vitro and in vivo. *J Neurosurg.* 1994 Mar;80(3):527-534. Available from: <https://doi.org/10.3171/jns.1994.80.3.0527>
10. Olson JJ, Beck DW, Schlechte JA, Loh PM. Effect of the antiprogestosterone RU-38486 on meningioma implanted into nude mice. *J Neurosurg.* 1987 Apr;66(4):584-587. Available from: <https://doi.org/10.3171/jns.1987.66.4.0584>
11. Grunberg SM, Weiss MH, Spitz IM, Ahmadi J, Sadun A, Russell CA, *et al.* Treatment of unresectable meningiomas with the antiprogestosterone agent mifepristone. *J Neurosurg.* 1991 Nov;74(6):861-866. Available from: <https://doi.org/10.3171/jns.1991.74.6.0861>
12. Lamberts SW, Tanghe HL, Avezaat CJ, Braakman R, Wijngaarde R, Koper JW *et al.* Mifepristone (RU 486) treatment of meningiomas. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1992 Jun 1;55(6):486-490. Available from: <https://doi.org/10.1136/jnnp.55.6.486>
13. Grunberg SM, Weiss MH, Russell CA, Spitz IM, Ahmadi J, Sadun A, *et al.* Long-term administration of mifepristone (RU486): clinical tolerance during extended treatment of meningioma. *Cancer Invest.* 2006 Dec;24(8):727-733. Available from: <https://doi.org/10.1080/07357900601062339>
14. Ji Y, Rankin C, Grunberg S, Sherrod AE, Ahmadi J, Townsend JJ, *et al.* Double-Blind Phase III Randomized Trial of the Antiprogesterone Agent Mifepristone in the Treatment of Unresectable Meningioma: SWOG S9005. *J Clin Oncol.* 2015 Dec;33(35):4093-4098. Available from: <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.61.6490>
15. Touat M, Lombardi G, Farina P, Michel Kalamarides M, Sanson M. Successful treatment of multiple intracranial meningiomas with the antiprogestosterone receptor agent mifepristone (RU486). *Acta Neurochir.* 2014;156:1831-1835. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00701-014-2188-4>
16. Jhawar BS, Fuchs CS, Colditz GA, Stampfe MJ. Sex steroid hormone exposures and risk for meningioma. *J Neurosurg.* 2003 Nov;99(5):848-853. Available from: <https://doi.org/10.3171/jns.2003.99.5.0848>



17. Schoenberg BS, Christine BW, Whisnant JP. Nervous system neoplasms and primary malignancies of other sites. The unique association between meningiomas and breast cancer. *Neurology*. 1975 Aug;28(8):705-712. Available from: <https://doi.org/10.1212/WNL.25.8.705>
18. Longstreth WT Jr, Dennis LK, McGuire VM, Drangsholt MT, Koepsell TD. Epidemiology of intracranial meningioma. *Cancer*. 1993 Aug 1;72(3):639-48. Available from: [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19930801\)72:3<639::AID-CNCR2820720304>3.0.CO;2-P](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19930801)72:3<639::AID-CNCR2820720304>3.0.CO;2-P)
19. Wahab M, Al-Azzawi F. Meningioma and hormonal influences. *Climacteric*. 2003 Dec;6(4):285-92. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15006250/>
20. Koper JW, Foekens JA, Braakman R, Lamberts SW. Effects of progesterone on the response to epidermal growth factor and other growth factors in cultured human meningioma cells. *Cancer Res*. 1990 May 1;50(9):2604-7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2183929/>
21. Nasrallah MP, Aldape KD. Molecular classification and grading of meningioma. *J Neurooncol*. 2023 Jan;161(2):373-381. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11060-022-04228-9>
22. Maas SLN, Stichel D, Hielscher T, Sievers P, Berghoff AS, Schrimpf D, *et al*. Integrated Molecular-Morphologic Meningioma Classification: A Multicenter Retrospective Analysis, Retrospectively and Prospectively Validated. *J Clin Oncol*. 2021 Dec 1;39(34):3839-3852. Available from: <https://doi.org/10.1200/JCO.21.00784>
23. Buerki RA, Horbinski CM, Kruser T, Horowitz PM, James CD, Lukas RV. An overview of meningiomas. *Future Oncol*. 2018 Sep;14(21):2161-2177. Available from: <https://doi.org/10.2217/fon-2018-0006>
24. Spitz IM, Grunberg SM, Chabbert-Buff N, Lindenberg T, Gelber H, Sitruk-Ware R. Management of patients receiving long-term treatment with mifepristone. *FertilSteril*. 2005 Dec;84(6):1561-1844. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2005.05.056>