

I. Introdução

A relação entre miomas uterinos, infertilidade e gravidez tem sido um tema de discussão entre ginecologistas e a literatura classifica este tópico como problemático.

Há muito tempo que se especula que os miomas uterinos diminuem a fertilidade e que sua remoção aumenta as taxas de gestação, principalmente quando se tratam de lesões de localização submucosa.. De uma forma geral, quando todas as outras causas possíveis de infertilidade são excluídas, estima-se que esses tumores estejam associados com a disfunção reprodutiva em 2% a 3% dos casos.

Os miomas uterinos são tumores benignos que se desenvolvem a partir das células musculares lisas do miométrio. Eles podem ser classificados como intramurais, submucosos, subserosos e pediculados. ⁽²¹⁾ São tumores heterogêneos quanto à sua composição, tamanho, localização e número; variações em qualquer um destes aspectos podem interferir com a função reprodutiva da mulher. Os resultados obstétricos mais comuns em mulheres com miomas são o aumento das taxas de cesariana, as quais são maioritariamente atribuídas às más apresentações fetais, parto pré-termo e hemorragia. ⁽²¹⁾

II. Objectivos

Esta revisão bibliográfica tem como principal objectivo abordar a temática da relação existente entre a presença de miomas uterinos, infertilidade e consequências possíveis sobre uma gravidez conseguida. É uma problemática comum e que arrasta consigo uma grande carga emocional pelo facto de colocar em risco a fertilidade da mulher ou mesmo a vida de um bebé já conseguido.

Pretendo, através de uma revisão bibliográfica, realizar inicialmente uma abordagem teórica ao tema numa perspectiva geral, não focalizada apenas para a mulher jovem e grávida, e posteriormente focalizar este meu trabalho no impacto dos miomas sobre a função reprodutiva da mulher, tentando estabelecer a relação existente entre esta patologia, infertilidade e complicações numa possível gravidez.

III. Enquadramento Teórico

1. Epidemiologia

Os miomas uterinos são o tipo mais comum de tumores sólidos presentes em mulheres de idade reprodutiva. São formações nodulares benignas que se desenvolvem na parede muscular do útero. ⁽²⁾

A sua incidência varia numa faixa de 20% a 70% em mulheres na fase pré-menopausa tendo tendência a aumentar com a idade. São clinicamente aparentes em 25% de todas as mulheres e em cerca de 30-40% das mulheres com menos de 40 anos de idade. ⁽¹⁹⁾ A investigação de uma série de parâmetros concluiu que apesar da frequência ser elevada, era possível separar uma população mais vulnerável ao aparecimento deste processo patológico. Os factores epidemiológicos que têm sido relacionados com os miomas uterinos são a raça, factores hereditários, reprodutivos, níveis de estrogénio, estilo de vida e factores ambientais. ^(19,16)

Quando comparadas com mulheres de raça caucasiana, os miomas uterinos são mais comuns em mulheres de raça negra (cerca de três a cinco vezes), sendo ainda mais sintomáticos, de maior número e tamanho e aparecendo em idades mais precoces à altura do diagnóstico. ^(19,16) A prevalência etária também varia com a raça, sendo que nas mulheres de raça negra a incidência máxima ocorre entre os 35-39 anos, e nas mulheres caucasianas entre 40-44 anos. ⁽⁶⁾

Embora nenhum gene específico tenha sido identificado como causa directa para o seu desenvolvimento, parece haver alguma evidência epidemiológica da hereditariedade desta condição. Têm sido evidenciados clusters familiares e estudos

em gémeos indicam um aumento do risco em monozigóticos em comparação com os dizigóticos. ⁽¹⁹⁾

Os miomas uterinos são mais comuns em mulheres nulíparas, com um risco 4 vezes superior em comparação com mulheres múltíparas. ⁽¹⁹⁾ O risco diminui de 20%-50% em mulheres que apresentam um filho nascido vivo. O risco continua a diminuir com o aumento do número de filhos nascidos vivos (a mulher que tem 4 a 5 filhos a termo apresenta um risco 70%-80% menor do que a mulher nulípara). O risco de diagnóstico desta patologia é maior quanto mais precoce for a idade da menarca, quanto mais tardia for a primeira gravidez e quanto maior o intervalo decorrido após o último parto, independente do número de filhos nascidos vivos. ^(19,6)

O efeito dos contraceptivos orais (CO) é ainda controverso; alguns estudos demonstram uma associação positiva enquanto outros negativa. No entanto, todos estes estudos demonstram que a associação está relacionada com a duração da sua utilização e com a quantidade de estrogénios que possuem. ⁽²⁸⁾ O uso do dispositivo intra-uterino (DIU) não influencia o risco. ⁽²³⁾

A obesidade também tem sido relacionada com o desenvolvimento dos miomas uterinos. Um peso corporal de 70 Kg ou mais está associado a uma risco três vezes superior quando comparado com um peso corporal de ≤ 50 Kg. ^(19,24, 27)

A *Diabetes Mellitus* (DM) e a hipertensão arterial também têm sido associadas ao aumento do risco de miomas.⁽²⁾

O tabagismo, devido ao seu efeito anti-estrogénico ou talvez pelo aumento dos radicais livres que favorece nos tecidos, diminui o risco desta patologia.⁽²²⁾

Finalmente, existe pouca evidência quanto à influência da dieta no risco de desenvolver miomas uterinos, sendo que os poucos estudos disponíveis são inconsistentes nesta associação.⁽³⁾

2. Patofisiologia

Os miomas são tumores estrogénio-dependentes, podendo atingir um tamanho significativo sob a influência desta hormona. Raramente aparecem antes da menarca, tendem a regredir no período da menopausa e sob efeito do tratamento com agonistas da hormona libertadora de gonadotrofina (GnRH). Tudo isto leva a crer que as hormonas ovarianas exercem um papel na promoção do seu crescimento.⁽⁷⁾ Evidências sugerem que outros factores, incluindo factores de crescimento e outros péptidos, também estão envolvidos na regulação do seu crescimento. O crescimento dos miomas é caracterizado pela combinação dos seguintes factores: aumento desregulado da matriz extracelular, alteração na vascularização e proliferação de músculo liso.⁽⁷⁾

Os miomas variam de tamanho e estão frequentemente localizados no corpo do útero podendo, no entanto, ocorrer no cérvix⁽⁴⁾.

A irrigação sanguínea dos miomas é mais escassa em relação ao suprimento sanguíneo do miométrio, sendo que um mioma pode degenerar quando este suprimento falha. A degeneração hialina é a forma mais comum de degeneração, ocorrendo em cerca de 65% dos miomas. Com a degeneração hialina as células do músculo liso do mioma são substituídas por tecido conectivo. Outros tipos de degeneração miomatosa podem incluir a degeneração cística, mixomatosa, gorda, vermelha, necrótica ou degeneração calcificada.⁽¹⁰⁾

A etiologia e a patogénese dos miomas permanecem, no entanto, um grande enigma.

3. Apresentação Clínica

Os miomas são tumores benignos que raramente se associam a mortalidade, mas que provocam morbilidade significativa e afectam a qualidade de vida da mulher. Devido à sua elevada prevalência, a incidência de sintomas pode ser elevada, no entanto, a maioria dos miomas (mais de 50%) são assintomáticos. Os sintomas associados a esta patologia são variáveis (Tabela 1), mas frequentemente se iniciam de forma insidiosa.⁽⁸⁾

Aproximadamente 62% das mulheres com doença sintomática apresentam-se com múltiplos sintomas. A incidência e a severidade destes variam com o tamanho, o número e a localização das lesões, assim como alterações degenerativas concomitantes. O pico de prevalência dos miomas clinicamente significativos é a altura da perimenopausa. A partir deste momento, após a menopausa, a prevalência tende a diminuir.⁽⁸⁾

Tabela 1 - Clínica do mioma uterino

Desconforto/dor pélvico(a) (crônica ou aguda)
Hemorragia anormal
Dismenorreia
Dispareunia
Obstipação
Aumento da frequência urinária, urgência e retenção.
Abortos de repetição
Infertilidade

A excessiva hemorragia menstrual é o sintoma mais frequentemente referenciado. O padrão de hemorragia mais característico é a menorragia. É um sintoma que pode promover o isolamento social e perda de tempo produtivo pelos cuidados de higiene que acarreta. Algumas teorias têm sido avançadas para explicar este sintoma (Tabela 2).⁽⁸⁾

Tabela 2 – Mecanismos de hemorragia⁽⁸⁾

Aumento da área de tecido endometrial.
Aumento da vascularização do útero.
Interferência com a normal contractilidade uterina.
Ulceração endometrial sobre os miomas submucosos.

Compressão de plexos venosos sem miométrio, com ectasias venosas, o que resulta em congestão do miométrio e endométrio causando hemorragia menstrual profusa.

A dor pélvica (ou pressão pélvica) é também um sintoma comum. O desconforto é referido como uma sensação de pressão e pode ser semelhante ao desconforto típico de uma gravidez. A dor aguda é rara e está frequentemente associada a torção de miomas pediculados ou a dilatação cervical devido a um mioma que sofreu protusão pelo óstio cervical do útero.⁽⁸⁾

Dependendo de seu tamanho, número e localização, os miomas podem distorcer a anatomia uterina e, por conseguinte, interferir com a fisiologia normal do útero e a função reprodutiva. Tem sido sugerido que esta interferência pode manifestar-se por diminuição da fertilidade, aumento das taxas de aborto ou outras complicações tardias na gravidez como: ruptura prematura das membranas, parto pré-termo, descolamento da placenta, restrição do crescimento intra-uterino, hemorragia pós-parto, retenção placentária e sépsis puerperal.

4. Diagnóstico e classificação anatómica

4.1. Diagnóstico

A história, incluindo antecedentes e intercorrências, para além do exame físico e

ginecológico, deve direccionar a programação e mesmo a interpretação de cada prova imagiológica. Uma vez que os sintomas provocados pelos miomas mimetizam os de numerosas patologias pélvicas, os métodos de imagem tornam-se exames fundamentais no diagnóstico desta patologia. ⁽⁶⁾

Na avaliação inicial do mioma uterino a ecografia pélvica é o exame de imagem primordial. Pode ser realizada por via abdominal ou transvaginal (ETV) (Figura 1). É um procedimento rápido, que não requer anestesia, não apresenta nenhum risco de distensão da cavidade uterina e não utiliza radiação, o que faz deste um método seguro para utilizar durante a gravidez. A ecografia abdominal, pode apresentar limitações na medição do tamanho do útero

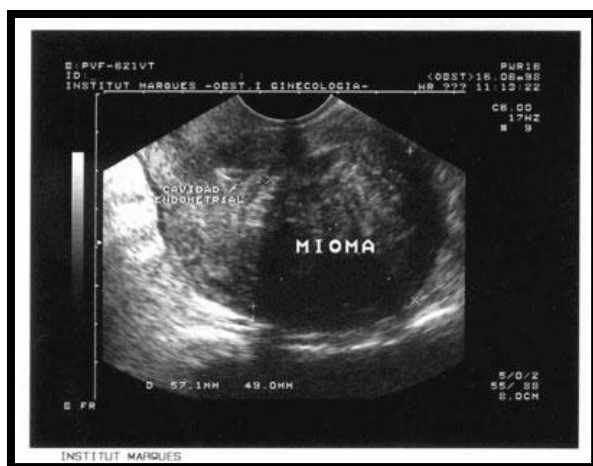


Figura 1. Mioma uterino na ETV

quando este tem um volume superior a 300 mL e na avaliação de um útero com múltiplos miomas, uma vez que estes podem produzir sombras acústicas. ^(16,17)

A histerossonografia é utilizada para complementar a ecografia quando o mioma é do tipo submucoso; este exame permite definir a condição do tumor em relação à cavidade uterina. ⁽¹⁷⁾

A utilização da ecografia com *doppler* permite obter dados acerca da vascularização do mioma, o que pode ser útil na distinção entre massas uterinas sólidas ou quísticas e na preparação para o tratamento minimamente invasivo, como a embolização da artéria uterina. ⁽¹⁷⁾

A ressonância magnética constitui um excelente método para avaliação do útero miomatoso pois permite uma avaliação detalhada da individualidade dos nódulos, bem como suas relações com as diversas estruturas uterinas e órgãos anexos. ⁽¹⁷⁾

4.2. Classificação anatómica

Os miomas são classificados em subgrupos de acordo com a sua posição e relação com as camadas uterinas.

4.2.1. Miomas intramurais

A maioria dos miomas tem origem dentro da parede uterina, no miométrio. Estes são miomas bem delimitados devido à compressão pelo miométrio com posterior formação de uma pseudocápsula. Embora seja o tipo mais comum, o crescimento da sua massa para outra camada da parede

uterina altera a sua classificação para subseroso ou submucoso.^(10,25)

4.2.2. Miomas submucosos

O termo submucoso refere-se ao local do tumor imediatamente próximo do endométrio. Estes miomas representam cerca de 5-10% do total e tendem a ser mais sintomáticos devido à distorção que provocam no miométrio. Aqueles que se estendem para a cavidade uterina e estão ligados ao miométrio por um pedículo são designados de pediculados. Uma vez que o suprimento sanguíneo destes miomas é frequentemente insuficiente, a ocorrência de infecção e de necrose são fenómenos comuns.⁽¹⁷⁾



Figura 2. Miomas subserosos

4.2.3 Miomas subserosos

Estão localizados sob o peritôneo que recobre o corpo do útero (Figura 2). Este tipo de miomas pode tornar-se pediculado, crescendo para dentro da cavidade peritoneal, e provocar compressão de órgãos como a bexiga ou o intestino. Tal

como os miomas submucosos, os miomas subserosos pediculados correm o risco de torção, isquemia e necrose.⁽¹⁰⁾

5. Abordagem Terapêutica

Até à cerca de 15-20 anos atrás, as opções de tratamento para mulheres com miomas sintomáticos baseavam-se na histerectomia abdominal ou na miomectomia abdominal convencional. No entanto, a histerectomia é um método inaceitável para mulheres que desejam manter o seu estado de fertilidade. A miomectomia, por outro lado, é uma cirurgia associada a um menor risco de morbidade e mortalidade, permitindo manter o útero em mulheres que desejam manter a sua função reprodutiva.⁽¹⁵⁾

No entanto, nestes últimos anos têm emergido novas opções terapêuticas para a abordagem desta patologia, as quais incluem a embolização da artéria uterina (EAU), a miomectomia por via vaginal ou via laparoscópica.⁽¹⁵⁾

A tabela 3 revela e compara algumas das opções de tratamento para mulheres com miomas uterinos.

A maioria das terapias médicas correntes baseia-se no pressuposto que os miomas uterinos têm um aumento significativo da concentração de receptores de estrogénio e progesterona quando comparados com o miométrio normal. Sendo assim, a maioria das terapias

Tabela 3- Comparação entre as várias opções de tratamento dos miomas uterinos ⁽²⁹⁾				
Tratamento	Descrição	Vantagens	Desvantagens	Preservação da fertilidade?
GnRH	Tratamento pré-cirúrgico para diminuir o tamanho da lesão antes da histerectomia ou miomectomia.	Diminui as hemorragias e o tempo de recuperação no pós-operatório.	A longo prazo tem custos elevados, sintomas na menopausa, perda da massa óssea;	Depende dos procedimentos subsequentes.
Histerectomia	Remoção cirúrgica do útero (via transabdominal, transvaginal ou laparoscópica).	Tratamento definitivo para mulheres que não desejam engravidar; A técnica transvaginal está associada a menor hemorragia e dor;	Riscos cirúrgicos.	Não
Miomectomia	Remoção cirúrgica ou endoscópica dos miomas.	Resolve os sintomas e preserva a fertilidade; morbilidade perioperatória semelhante à histerectomia.	Taxa de recorrência dos miomas de 25%-30% aos 5 anos; o sucesso do procedimento é determinado pelo número e tamanho dos miomas.	Sim
Embolização da artéria uterina	Procedimento de intervenção radiológica que oclui as artérias uterinas	Minimamente invasivo; curta estadia hospitalar.	Recorrência sintomatológica em 17% dos casos aos 30 meses;	Sim (experiência limitada)

disponíveis são hormonais ou actuam nos seus receptores interferindo com o seu crescimento, tais como os análogos da GnRH, modeladores selectivos dos receptores de estrogénio, inibidores da aromatase, anti-progestativos, entre outros.

(29)

IV. Miomas Uterinos, Infertilidade e Gravidez

1. Impacto dos miomas uterinos na fertilidade da mulher

Os miomas são conhecidos como a patologia mais frequente nas mulheres com história de infertilidade.

Apesar da existência de muitos estudos sobre esta relação, os mecanismos pelos quais a função reprodutiva é alterada permanecem desconhecidos, pois existem problemas óbvios que tornam esta associação difícil de admitir, tais como o facto de tanto os miomas como a infertilidade aumentarem com a idade, assim como o risco de aneuploidias e abortos consequentes. Em associação a estes, a

função reprodutiva normal envolve numerosos factores tais como a ovulação, função tubária, fertilização e nidação. Todas estas são variáveis confundidoras que podem ser difíceis de controlar quando o objectivo é verificar o impacto de um único factor na infertilidade. Foram, no entanto, sugeridas algumas teorias (Tabela 4).⁽¹²⁾

Tabela 4 - Mecanismos pelos quais os miomas causam infertilidade⁽¹²⁾

Interferência com a função endócrina normal.
Distorção do endométrio e interferência na implantação.
Contractilidade uterina anormal, prejudicando a movimentação normal dos espermatozóides.
Distorção anatômica da cavidade uterina.
Distorção ou obstrução do óstio tubar.
Vascularização uterina anormal.
Inflamação crónica do endométrio.

As alterações patológicas do endométrio, tais como a atrofia, distorção das glândulas endometriais, ectasia venular e ulceração, têm sido incluídos como mecanismos que prejudicam a implantação. Por outro lado, pensa-se que a disfunção na contractilidade uterina é responsável pelo transporte anormal dos espermatozóides, óvulo e embrião, podendo prejudicar a nidação. Também a localização anatômica do mioma no útero pode ser um importante factor. Os miomas que distorcem a cavidade uterina interferem com a implantação e com a manutenção de uma gravidez na fase inicial, enquanto os miomas que obstruem o óstio tubar têm a capacidade de interferir

com o transporte de espermatozóides e do embrião. Finalmente tem sido evidenciado que a inflamação local resultante da ulceração dos miomas submucosos é responsável pela alteração do ambiente bioquímico normal e dos fluidos endometriais, criando um ambiente hostil para os espermatozóides, o que diminui o potencial reprodutivo.⁽¹²⁾

Foi realizado um estudo que comparava as taxas de gravidez em mulheres inférteis com e sem miomas. Foram excluídos factores de infertilidade masculina e factores de infertilidade relacionados com a tuba uterina. Foram encontradas taxas de fertilidade de 11% em mulheres com miomas e de 25% em mulheres sem miomas. No entanto, o período de follow-up foi curto, a amostra era pequena e o efeito do tamanho do mioma e da sua localização não foram avaliados.⁽¹⁾

Vários estudos têm comparado os resultados da fertilização in vitro em mulheres com e sem miomas. Alguns evidenciaram uma diminuição nas taxas de gravidez quando os miomas distorciam a cavidade uterina comparativamente com pacientes sem distorção da cavidade e pacientes sem miomas (9% vs 29.1% vs 25.1% respectivamente).⁽¹⁾

Outros estudos demonstram que a presença de miomas submucosos e intramurais provocam baixas taxas de implantação e de gravidez em comparação

com mulheres sem miomas (taxas de gravidez de 10% vs 16.4% vs 30%, respectivamente), enquanto que a presença de miomas subserosos não afectam as taxas de gravidez. Um estudo recente que comparou 112 mulheres com miomas intramurais com 322 mulheres sem miomas demonstrou que a presença de miomas intramurais reduziam em 50% a hipótese de manter uma gravidez após concepção medicamente assistida. Outro estudo demonstrou que miomas acima de 7 cm que não destorciam a cavidade uterina não afectavam as taxas de gravidez na fertilização in vitro. ⁽¹⁾

Actualmente a maioria dos investigadores dá grande plausibilidade há hipótese de que os miomas submucosos são aqueles associados a maiores complicações na fase de implantação. O papel dos miomas intramurais é mais controverso e os miomas subserosos e pediculados, com mais de 50% da sua massa fora do miométrio, são mais prováveis de causar complicações. ⁽¹⁴⁾

Não existe, portanto, um consenso que permita explicar de que maneira é que os miomas uterinos afectam as taxas de fertilidade. As guidelines actuais publicadas pelo *American College of Obstetricians e Gynecologists* (ACOG) sugerem

que mulheres assintomáticas devem ser seguidas através de uma abordagem expectante, enquanto aquelas com sintomas devem ser tratadas de acordo com o seu desejo em engravidar ou não. Parece razoável que os miomas submucosos que, como são frequentemente sintomáticos e distorcem a cavidade uterina, e uma vez que a maioria dos estudos demonstram que estes prejudicam a fertilidade da mulher, sejam removidos. ⁽¹⁾

Quando avaliamos os resultados de mulheres com miomas independentemente da sua localização no útero, os riscos de implantação, gravidez e nascimento do recém-nascido vivo são significativamente baixos quando comparados a uma amostra controlo de mulheres sem miomas. Em oposição, as taxas de aborto espontâneo são significativamente altas, e nenhuma diferença foi encontrada no que diz respeito às condições do parto. (Tabela 5). ⁽²⁴⁾

Ao avaliar o efeito dos miomas em

Tabela 5 – Efeito dos miomas na fertilidade: miomas em qualquer localização ⁽²⁴⁾				
Resultados	Numero de estudos	Risco relativo	Intervalo de confiança de 95%	P
Taxas de gravidez clínica	18	0,849	0,734-0,983	0,0299
Taxas de implantação	14	0,821	0,722-0,932	0,002
Taxas de gravidez completa/nascimento vivo	17	0,697	0,589-0,826	< 0,001
Taxas de aborto espontâneo	18	1,678	1,373-2,051	< 0,001
Taxas de parto pré termo	3	1,357	0,607-3,036	Não significativo

conjunto, como representado na tabela anterior, percebemos a necessidade que existe na avaliação do seu efeito segundo cada localização

Miomas submucosos

Estudos sobre miomas de localização submucosa (Tabela 6) revelam taxas mais baixas de gravidez, de implantação e de gravidez de termo quando comparadas com

Resultados	Numero de estudos	Risco relativo	Intervalo de confiança de 95 %	P
Taxas de gravidez clínica	4	0,363	0,179-0,737	0,005
Taxas de implantação	2	0,283	0,123-0,649	0,003
Taxas de gravidez completa/nascimento nado vivo	2	0,318	0,119-0,850	< 0,001
Taxas de aborto espontâneo	2	1,678	1,373-2,051	0,022
Taxas de parto pré termo	0	-	-	-

mulheres sem miomas. As taxas de aborto encontram-se aumentadas e nenhuma diferença foi observada no que diz respeito às condições do parto. ⁽²⁴⁾

Uma revisão de resultados sobre a fertilização in vitro que incluía 24 pacientes demonstrou uma diminuição de 70% na taxa de gravidez em mulheres com miomas submucosos. Esta diminuição foi atribuída maioritariamente á diminuição nas taxas de implantação (72%), pelo que a maioria dos

endocrinologistas reprodutivos tem recomendado, desde então, a remoção dos miomas submucosos antes do início dos procedimentos de preparação para a reprodução medicamente assistida. Infelizmente, as evidências que suportam esta recomendação continuam limitadas a escassos dados, os quais incluem uma amostra de apenas 24 pacientes. ⁽²⁴⁾

Miomas intramurais

Como podem distorcer a cavidade uterina com consequente alteração da fisiologia uterina, tem sido admitido que este tipo de miomas pode ter influência na função reprodutiva. No entanto, este tema mantém-se muito controverso. Estudos recentes evidenciaram resultados de mulheres assintomáticas com miomas intramurais que apresentavam infertilidade e por isso recorreram á

fertilização in vitro. Infelizmente os resultados desses estudos foram inconclusivos (Tabela 7). *Hart et al* publicou dados do estudo mais alargado acerca do efeito de pequenos miomas intramurais (<5mm) na implantação do embrião. Este estudo revelou baixas taxas de implantação e de gravidez em pacientes com miomas comparativamente àquelas sem miomas (11,9% vs 20,2% e 15,1% vs 28,3% respectivamente). ⁽¹⁴⁾

Tabela 7- Miomas intramurais – estudos controlados ⁽¹⁴⁾								
Design do estudo; número de pacientes		Diâmetro do mioma	Taxas de implantação		Taxas de gravidez		Taxas de aborto espontâneo	
			C/ miomas	S/ miomas	C/ mioma	S/ mioma	C/ mioma	S/ mioma
Farhi et al	Coorte retrospectivo; 28 pacientes com mioma IM e 50 pacientes controlo	< 70 mm	8,9%	9,8%	29,1%	25,2%	36%	25%
Ramzy et al	Coorte retrospectivo; 39 pacientes com mioma e 367 pacientes controlo	32 ± 11 mm	12,5%	13,8%	38,5%	33,5%	16,7%	12,3%
Eldar-Geva et al	Coorte retrospectivo; 46 pacientes com mioma e 249 pacientes controlo	24 ± 7 mm	6,6%	12,3%	16,4%	30,8%	33,3%	16,7%
Hart et al	Coorte prospectivo observacional; 112 pacientes com mioma e 322 pacientes controlo	23 ± 11 mm	12,2%	20,2%	23,3%	34,1%	N/A	N/A
Oliveira et al	Coorte retrospectivo pareado por idades; 245 pacientes com miomas e 245 pacientes controlo	19 mm	N/A	N/A	47,8%	44,9%	15,9%	13,1%
Yarali and Bukulmez	Coorte retrospectivo; 108 pacientes com miomas e 406 pacientes controlo.	31± 20 mm	9,8%	11,2%	21,9%	27,8%	6,3%	6,7%
Benson et al	Estudo coorte prospectivo; 143 pacientes com miomas, 715 pacientes controlo.	33 ± 21 mm	N/A	N/A	N/A	N/A	14%	7,6%
Feinberg et al	Estudo Coorte retrospectivo; 183 pacientes com miomas; 1044 pacientes controlo	25 mm	25,6%	31,1%	35%	43,2%	25%	16,6%
Legenda: N/A – não avaliado								

Em 2004, *Oliveira et al* publicou um estudo que evidenciava baixas taxas de gravidez num subgrupo de pacientes com miomas intramurais e/ou subserosos maiores do que 4 cm quando comparados com pacientes com miomas menores de 4 cm. No entanto não foram encontradas diferenças significativas nos resultados das taxas de nascidos vivos em pacientes com e sem miomas. Estes achados não são consistentes com aqueles de *Hart et al.* ⁽¹⁴⁾

A tabela 7 fornece uma série de dados cumulativos que sumarizam os resultados de alguns estudos, no entanto é preciso alguma precaução na sua interpretação, uma vez que estes resultados resultam de estudos individuais. Quando estudos relevantes são revistos em conjunto, os miomas intramurais parecem estar associados com uma ligeira diminuição nas taxas de implantação embrionária de 22% para 18%, e a um aumento nas taxas de aborto espontâneo, de 8% para 15%. ⁽¹⁴⁾

Quando a análise é restrita a estudos prospectivos, apenas as taxas de gravidez clínica perdem significância estatística; todos os outros resultados permanecem inalteráveis. Quando a análise é restrita a estudos que utilizam em todas as pacientes métodos de alta qualidade para aceder à cavidade uterina, apenas as taxas de implantação mantêm a sua significância estatística. ⁽¹⁴⁾

Miomas subserosos

Em estudos de comparação de mulheres com miomas subserosos com mulheres sem miomas não se encontraram diferenças em nenhuma variável.

2. Performance reprodutiva pós-cirúrgica

Os estudos revelam que a ressecção dos miomas submucosos estão relacionados com melhorias nas taxas de concepção e de gravidez posteriores (Tabela 11). Ainda um estudo de *Ubaldi et al* (1995) com 134 mulheres inférteis que realizaram miomectomia histeroscópica revelou uma taxa de gravidez posterior de 58,9%. Apesar de não ter sido incluído nenhum grupo de controlo neste estudo, os resultados foram animadores e os autores concluíram que esta técnica é segura e efectiva para melhorar a fertilidade da mulher. ⁽¹⁹⁾

Uma vez que os benefícios da miomectomia histeroscópica são óbvios e os riscos são baixos, esta é uma técnica que deve ser aplicada em mulheres sem outras causas óbvias de infertilidade e que querem melhorar a sua função reprodutiva. ⁽¹⁸⁾

Quando o mioma é do tipo intramural ou subseroso, a miomectomia é realizada por laparotomia ou laparoscopia, técnicas estas que estão associadas a alguma morbilidade cirúrgica e pós-cirúrgica, como infecções,

dano de órgãos internos, risco de hemorragia, formação de aderências e risco de ruptura uterina.⁽¹⁹⁾

Conclui-se que a miomectomia é um procedimento adequado para melhorar as taxas da função reprodutiva e de parto. Os melhores resultados são obtidos em mulheres jovens com um único mioma. O tempo de infertilidade pós-cirúrgico está relacionado com a idade da mulher e ausência de outros factores que possam interferir com a fertilidade da mulher.

A EAU é um procedimento recente,

muito popular como alternativa à histerectomia para miomas sintomáticos. O primeiro estudo que avaliou esta técnica foi em 1995, liderado pelo radiologista Dr. Ravina e seus colegas. Foi evidenciado que muitas mulheres experienciaram uma diminuição nos seus sintomas. No entanto alguns cientistas preocupam-se quanto ao possível impacto negativo que esta técnica pode ter futuramente no que diz respeito à inserção placentária anormal, restrição do crescimento uterino, aborto, partos pré-termo e hemorragias pós-parto.⁽¹⁸⁾ Em 2002,

Tabela 11 – Fertilidade após miomectomia de miomas submucosos⁽¹⁹⁾

Estudo	Tipo	Mioma	Número de mulheres	Taxas de gravidez (%)	Taxas de parto (%)	Taxas de aborto (%)
Narayan (1994)	Histeroscopia	SM	27	13/27 (48,2)	-	-
Bernard (2000)	Histeroscopia	SM	31	11/31 (35,5)	9/13 (69,3)	3/13 (23)
Varasteh (1999)	Histeroscopia	SM	36	19/36 (53)	13/36 (36)	(31,5)
Garcia and Tureck (1984)	Laparotomia	SM	15	8/15 (53)	7/15 (46)	1/16 (6)*
Vercellini (1999)	Histeroscopia	SM	108	15/40 (38)	14/40 (35)	1/15 (6)
Goldenberg (1995)	Histeroscopia	SM	15	7/15 (47)	6/15 (40)	-
Seracchioli (2000)	Laparotomia	SM	65	55,9	12	-
	Laparoscopia	SM	66	53,6	20	-
Fernandez (2001)	Histeroscopia	SM	59	16/59 (27)	6/59 (10)	-
Fertilidade após miomectomia de miomas intramurais e subserosos⁽¹⁹⁾						
Campo (2003)	Laparotomia	SS	19	78,9	20	-
	Laparoscopia	IM	22	63,6	7,1	-
Marchionni (2004)	Laparotomia	SS	72	70	22	-
Seracchioli (2006)	Laparoscopia	IM	514	158/514 (30,7)	43	-
Legenda: SM- submucoso; SS – subseroso; IM – intra-mural; - sem dados disponíveis; * mulher que concebeu dois						

Goldberg e os seus colegas publicaram dados de 50 gravidezes que se seguiram a esta técnica. Estes dados revelaram que estas mulheres estavam mais susceptíveis a desenvolver hemorragias pós-parto, parto pré-termo, parto por cesariana e más apresentações fetais na altura do parto, quando comparadas com a população geral. *Walker* e colegas, em 2006, publicaram séries de 56 gravidezes completas em aproximadamente 1200 mulheres após EAU, seno que 58,9% gravidezes tiveram término com sucesso, enquanto 30,4% terminaram em aborto.⁽¹⁹⁾

Um estudo de follow-up de 100 pacientes após EAU revelou que destas pacientes 43 não tinham interesse em seguir com uma nova gravidez e 57 desejavam preservar a sua função reprodutiva. Neste último grupo 39 mulheres tinham idade inferior a 40 anos e destas 11 engravidaram durante o período de follow-up (9 gravidezes espontâneas e 2 através de reprodução medicamente assistida). A média do tempo desde a embolização à concepção foi de 15 meses (variações de 5 a 30 meses).⁽²²⁾

Teoricamente esta técnica (EAU) apresenta vantagens sobre a miomectomia, mas também desvantagens. Dados de um estudo *Fedele et al* apontam para uma taxa de 43% de recorrência dos miomas após miomectomia num período de follow-up de cinco anos. No entanto, existem fortes

evidências clínicas de que a recorrência é rara quando se procede á remoção completa de um único mioma e não existem evidências claras na literatura acerca deste resultado.⁽⁴⁾

3. Miomas uterinos na gravidez

A incidência de miomas durante a gravidez varia de 0,1 a 3,9% e é mais frequente actualmente em relação ao passado. Esta tendência deve-se ao facto da mulher actual adiar a sua gestação, sobretudo para após os 30 anos, ocasião em que a prevalência dos miomas é também mais comum.⁽¹²⁾

3.1. Influência da gravidez sobre o mioma

A influência da gravidez sobre os miomas ainda não foi completamente estabelecida. Na gravidez, em decorrência da hipertrofia do miométrio, da maior vascularização local e das modificações nos receptores de estrogénio, o crescimento dos miomas é favorecido. Por outro lado, a actividade dos factores de crescimento locais e a própria actividade uterina durante o parto, associada aos princípios endócrinos relacionados com a lactação, involução uterina no pós-parto e retorno das condições circulatórias às condições pré-gravídicas, são factores favorecedores de degeneração.⁽²⁴⁾

Defende-se que os miomas aumentam de tamanho durante a gravidez devido aos altos níveis de hormonas sexuais e à presença da hormona lactogénica placentária (HPL) que tem actividade semelhante à da hormona do crescimento (GH) que, por sua vez, actua sinergicamente com o 17 β -estradiol para promover o aumento destes tumores. Porém, trabalhos actuais não demonstram este comportamento. Os estudos demonstram taxas de aumento de apenas 20% dos miomas durante a gestação, enquanto dos restantes, 60% permaneceram inalterados e 20% diminuíram de tamanho.

A degeneração vermelha atinge cerca de 10% dos miomas devido à ruptura das arteríolas no seu interior consequente à obstrução venosa na sua periferia, dificultando a drenagem sanguínea.

3.2. A influência do mioma sobre a gravidez

Está descrito um aumento da incidência de abortos espontâneos, partos pré-termo, apresentações fetais anómalas, aumento da incidência de cesarianas, descolamento da placenta, acretismo placentário e hemorragia pós-parto (Tabela 8). Outras consequências menos comuns são a gestação cervical, inversão uterina, coagulação intravascular disseminada, retenção urinária e anomalias fetais. ⁽¹⁴⁾

3.2.1. Abortos Espontâneos

A taxa de aborto espontâneo em mulheres com miomas varia na literatura, com taxas de 40% no primeiro trimestre e de 17% no segundo trimestre, quando perante

	Com miomas	Sem miomas	P	Odds ratio
Cesariana	48.8%	13.3%	< 0.001	3.7
Má-apresentação fetal	13.0%	4.5%	< 0.001	2.9
Parto distócico	7.5%	3.1%	< 0.001	2.4
Hemorragia pós-parto	2.5%	1.4%	< 0.001	1.8
Histerectomia peri-parto	3.3%	0.2%	< 0.001	13.4
Retenção da placenta	1.4%	0.6%	0.001	2.3
Corio ou Endometrite	8.7%	8.2%	0.63	1.06
RCIU	11.2%	8.6%	< 0.001	1.4
Parto pré-termo	16.0%	10.8%	< 0.001	1.5
Placenta prévia	1.4%	0.6%	< 0.001	2.3
Descolamento da placenta	3.0%	0.9%	< 0.001	3.2
Ruptura prematura das membranas	6.2%	12.2%	< 0.001	0.5

miomas do tipo intramural ou submucoso. ⁽¹²⁾

O estudo *Benson et al* revelou um aumento de cerca do dobro nas taxas de aborto espontâneo entre 143 mulheres com miomas diagnosticados ecograficamente no primeiro trimestre de gravidez quando comparados com mais de 715 mulheres controlo sem miomas (14% vs 7,6%,

$P<0,05$). Os resultados evidenciaram ainda que a presença de múltiplos miomas foi um predictor para a taxa de perda; entre 88 pacientes com apenas um mioma, não houve aumento do risco de aborto espontâneo comparativamente com a amostra de controlo. *Feinberg et al* não referenciaram o tamanho ou o número de miomas no seu estudo, mas encontraram uma tendência aumentada na taxa de aborto espontâneo em 64 gravidezes com miomas intramurais comparativamente com 451 gravidezes de pacientes sem miomas (25% vs 16,1%, respectivamente).⁽¹⁴⁾

3.2.2. Complicações antes do parto a termo

A causa mais comum de morbilidade

neonatal verificada em qualquer um destes estudos é o parto pré-termo. Cinco estudos evidenciaram tempos de gestação curtos no momento do parto em mulheres com miomas, com um estudo adicional a demonstrar uma alta incidência de internamentos. (Tabela 9).⁽¹⁴⁾

Segundo a dados da literatura a incidência de RCIU é de aproximadamente 14% em gravidezes com miomas submucosos, retroplacentários e de 6,6% em gravidezes onde não se detectaram miomas. Este elevado índice de RCIU não foi evidenciado perante miomas intra-murais ou subserosos.⁽¹⁶⁾ Nenhum estudo foi capaz de demonstrar taxas elevadas de RCIU entre mulheres com miomas uterinos sendo que o peso ao nascer foi semelhante em todos os

Tabela – 9 Complicações antes do parto a termo⁽¹⁴⁾

Estudo (n= pacientes com miomas)	RCIU	Parto pré-termo	Placenta prévia	Hemorragias no 1º Trimestre	Descolamento de placenta	Ruptura prematura das membranas
Vergani et al (n=183)	-	-	-	N/A	-	-
Davis et al (n=85)	-	+	N/A	N/A	N/A	+
Exacoustos and Rosati (n=492)	-	- PTD + PTL	N/A	+	+	-
Qidwai et al (n=401)	N/A	+	+	N/A	-	-
Coronado et al (n=2065)	+	+	-	+	+	N/A (+PROM)
Roberts et al (n=51)	-	-	N/A	-	N/A	-
Vergani et al (n= 251)	-	-	+	N/A	-	-

Legenda: (N/A) não avaliado; (+) associação positiva; (-) associação negativa; (PROM) Ruptura prematura das membranas; (RCIU) restrição do crescimento intra-uterino.

neonatos dos seis estudos. Apenas um estudo evidenciou um peso ao nascer de 2500g de um recém-nascido de uma mulher com a patologia. No entanto, estes dados não foram ajustados para o tempo gestacional, que é caracteristicamente baixo em pacientes com miomas. Dados cumulativos sugerem a hipótese de um pequeno aumento do risco de baixo peso para a idade gestacional, mas não existem evidências de que a miomectomia venha melhorar este risco.⁽¹⁴⁾

O descolamento da placenta é uma condição rara e potencialmente devastadora que tem sido inconsistentemente associada aos miomas (3 estudos negativos e 4 positivos). Nos estudos que encontraram uma associação positiva, a relação mais forte foi documentada em pacientes com miomas submucosos ou retroplacentários.⁽¹⁴⁾ Um estudo com 12.708 gestantes, das quais 492 mulheres tinham miomas, evidenciou que os factores de risco para o descolamento placentário foram maiores naquelas com miomas de maior volume ($> 200 \text{ cm}^3$).⁽¹⁴⁾

3.2.3. Complicações durante o parto

Durante parto os possíveis problemas incluem aumento das taxas de cesariana, mal-estar, dor, hemorragia, retenção da placenta e ruptura uterina pós-miomectomia.⁽¹⁵⁾

A maioria dos estudos suporta as evidências na relação entre a miomatose e a maior taxa de partos por cesariana (Tabela 10). Apesar do tamanho e dos dados prospectivos documentados, *Excoustos et al* não encontrou um aumento nesta incidência; no entanto, todos os outros estudos que avaliaram o tipo de parto encontraram altas taxas de cesariana entre as mulheres com miomas (48,8%) comparativamente com as das mulheres sem a patologia (13,3%). A causa mais comum para as altas taxas de cesariana parece ser a inadequada apresentação fetal.⁽¹⁴⁾

Um número substancial de mulheres grávidas com miomas pode ter sido submetida a uma miomectomia prévia e, dependendo da integridade das cicatrizes, pode haver risco de ruptura uterina na gravidez e no trabalho de parto posterior. Uma vez que a ruptura é um caso raro, não existem dados suficientes sobre este índice. Estudos recentes têm, no entanto, investigado a possibilidade de ruptura depois de miomectomia laparoscópica. Dubuisson *et al.* constatou que de uma série de 145 mulheres que engravidaram após miomectomia ocorreram 100 partos e 3 rupturas uterinas espontâneas. Estas ocorreram antes do trabalho de parto nas 25, 32 e 34 semanas de gestação.

3.2.4. Complicações após o parto

Durante o puerpério o suprimento sanguíneo do útero encontra-se amplamente reduzido quando comparado aquele que ocorre durante a gravidez. Este facto pode resultar em degeneração isquémica dos miomas uterinos. Esta degeneração permite um meio de cultura ideal para microrganismos anaeróbios que frequentemente invadem a cavidade uterina durante o período pós-parto o que por sua vez pode resultar em endometrite. Ocasionalmente os miomas podem ser expelidos espontaneamente pelo orifício

vaginal durante o puerpério e, menos comumente, necessitar de uma intervenção cirúrgica. ⁽¹⁴⁾

A complicação mais comum no pós-parto de mulheres com miomas é a hemorragia provocada pela diminuição da contractilidade uterina. No entanto os dados são conflituosos, havendo quatro estudos que demonstram uma associação positiva entre hemorragia e atonia severa, enquanto outros dois não conseguem estabelecer essa diferença (Tabela 10). O aumento dos pedidos de histerectomia de emergência

Tabela 10 – Complicações durante o parto e pós-parto ⁽¹⁴⁾

Estudo	Cesariana	Má apresentação fetal	Parto distócico	Hemorragia PP	Retenção placentária	Endometrite ou corioamnionite
Vergani et al (n=183)	+	N/A	N/A	-	-	N/A
Davis et al (n=85)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Rice et al (n=93)	+	+	N/A	+(histerectomia PP)	N/A	N/A
Exacoustos and Rosati (n=492)	-	N/A	N/A	+(histerectomia PP)	N/A	+(endometrite)
Qidwai et al (n= 401)	+	+	-	+	N/A	-
Coronado et al (n= 2065)	+	+	+	-	N/A	N/A
Sheiner et al (n=690)	+	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Vergani et al (n=251)	+	+	-	+	-	N/A
Benson et al	+	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Roberts et al (n=51)	+	-	N/A	-	N/A	N/A
Legenda: (N/A) não avaliado; (+) associação positiva; (-) associação negativa; (PP) pós-parto.						

(evidenciado em 2 estudos de mulheres com miomas) suporta a hipótese que a contractilidade alterada do útero miomatoso torna-o mais propenso à hemorragia. Associado a este facto, um aumento das taxas de endometrite evidenciado pelo estudo de Qidwai et al parece ser significativo após o controlo da hemorragia pós-parto. A retenção placentária é outra complicação rara que tem sido avaliada e não parece estar relacionada com a miomatose uterina (Tabela 10).⁽¹⁴⁾

3.3. Tratamento dos miomas na gravidez

O tratamento tradicional dos miomas em gestantes é essencialmente conservador, com controlo da dor e monitorização fetal. Entretanto o tratamento cirúrgico durante a gravidez foi considerado possível e a sua segurança deve-se principalmente ao controlo da hemorragia. Por este motivo, a decisão pela indicação cirúrgica é uma escolha difícil pelos riscos anestésicos e cirúrgicos para a mãe, assim como pelo pior prognóstico para o feto.

Embora a maioria das pacientes com miomas não deseje uma nova gravidez, existe um grupo de pacientes para as quais esta questão adquire um papel principal na decisão do tratamento. Actualmente, a miomectomia é o tratamento invasivo de escolha, mas não é a opção de tratamento ideal, principalmente para casos de

múltiplos miomas, miomas intramurais ou de localização ístmica. A miomectomia pode ser realizada por histeroscopia, se miomas forem submucosos; por laparoscopia ou laparotomia, dependendo do seu tamanho, número e localização. A miomectomia por laparoscopia tem sido aplicada em miomas sintomáticos, e os seus resultados nas taxas de gravidez e parto são comparáveis à laparotomia, no entanto esta técnica oferece um menor tempo de hospitalização, recuperação mais rápida, menor taxa de aderências cirúrgicas, menos dor no pós-operatório e riscos reduzidos de hemorragia. *Hurst et al* (2005) realizaram um estudo de revisão acerca desta técnica e concluíram que é um procedimento aceitável, se não o preferido, quando comparado com a laparotomia, especialmente em mulheres que querem engravidar. *Seracchiolo et al* (2006) estudaram uma amostra de 514 mulheres que realizaram miomectomia laparoscópica, no qual 158 gravidezes foram conseguidas; ocorreram 27,2% abortos espontâneos e 2,7% gravidezes ectópicas. A taxa de partos vaginais foi de 25,5% e de cesariana 74,5%.⁽¹⁹⁾

V. Conclusão

A associação entre miomas e distúrbios reprodutivos, como ressalta a maioria dos autores, ainda hoje permanece

incerta. O sucesso demonstrado pelas taxas de gestação após a sua ressecção cirúrgica, principalmente em pacientes com miomas submucosos, leva-nos a acreditar no facto de que estes tumores exercem um papel na etiologia da infertilidade.

A questão de quando indicar a uma mulher infértil a remoção da lesão miomatosa é um dilema clínico frequente, mas tomar decisões baseadas apenas nos dados da literatura disponível tem sido problemática. Por muitos anos o julgamento clínico foi substituído por dados de estudos. Desde a publicação da revisão de 2001, emergiram uma série de consensos acerca de vários pontos-chave. Um deles é que os miomas subserosos não afectam a fertilidade; de facto, poucas investigações se preocuparam em abordar este ponto. Da mesma maneira, é de concordância entre todos que os miomas submucosos diminuem as taxas de fertilidade e que a sua remoção melhora as taxas de concepção e de nascimento de nados-vivos. Ambos os pontos têm sido reforçados pelas revisões sistemáticas mais recentes, como foi descrito atrás.

O maior problema que permanece é, no entanto, a importância e o impacto dos miomas intramurais. Em 2001 não foram verificadas evidências de que os miomas intra-murais, na ausência de distorção intracavitária, afectavam a fertilidade. No entanto, essa conclusão sofreu uma mudança

com os estudos mais recentes. Agora existem evidências de que os miomas intramurais podem prejudicar a concepção e ameaçar a viabilidade de uma gravidez. No entanto, estes dados são balanceados com a escassez de avaliações da cavidade uterina na maioria destes estudos.

Apesar de a maioria dos estudos exibirem resultados satisfatórios em termos de melhoria reprodutiva após a remoção da lesão miomatosa, os dados da literatura nem sempre são concordantes e, muitas vezes, estão em total contradição. Desta forma, fica a dúvida a respeito do benefício do tratamento destes tumores somente para finalidade reprodutiva. No que diz respeito às intercorrências durante a gravidez, torna-se necessário manter uma atitude expectante, atenta quanto às complicações que podem surgir, preparando/alertando a paciente e mantendo vigilância apertada.

Concluindo, em pacientes sintomáticas, decidir pelo tratamento dos miomas não é uma decisão difícil. Mas, muitas vezes, decidir qual o tratamento mais adequado pode ser algo mais delicado e o desejo de gravidez deve ser sempre respeitado. Já em pacientes assintomáticas, a decisão por realizar o tratamento dos miomas pode ser bastante complexa. Por este motivo, devemos sempre pensar na relação risco-benefício de realizar ou não o tratamento e no risco-benefício do tratamento proposto, não esquecendo que a

nossa decisão depende, em grande parte, das evidências científicas e da experiência da equipa que executará determinado procedimento.

No que toca às diferentes técnicas terapêuticas, está claro que a miomectomia consiste no procedimento de escolha para mulheres inférteis com miomas e que ainda desejam engravidar e a via histeroscópica parece ser a preferida para casos em que existem miomas submucosos. Outras opções, como a embolização de vasos uterinos ainda não se aplicam para esse objectivo.

VI. Agradecimentos

Quero agradecer principalmente à doutora Ana Maria Antunes por ter aceite o papel de tutora na realização desta tese, mas principalmente por toda a disponibilidade e paciência que demonstrou ao longo da realização do trabalho.

Não posso deixar de agradecer a João Oliveira, pela ajuda e disponibilidade na impressão do material bibliográfico e das cópias das diferentes fases da evolução desta tese, e claro, pelos momentos de apoio e de descontração que me proporcionou.

Quero ainda agradecer a Carla Duarte, uma boa amiga, sempre presente, que amavelmente me emprestou um dos seus portáteis, o que facilitou muito a realização deste trabalho.

VII. Bibliografia

1. Banu Nassera S, Manyonda IT (2004). Myometrial tumours. *Current Obstetrics and Gynaecology*. Vol. 14, 327-336.
2. Beverley Vollenhoven PhD (1998). The epidemiology of uterine leiomyomas. *Baillière's Clinical Obstetrics and Gynaecology* – vol 12, Nº. 2, June.
3. Chiaffarino F, Parazzini F, La Vecchia C et al (1999). Diet and uterine miomas. *Obstet Gynecol*; 94: 395-398.
4. Evans P et al (2007). Uterine fibroid tumors: diagnosis and treatment. *American Family Physician*. Vol. 75, Nº. 10, pp. 1503-1508.
5. Faerstein E, Szklo M and Rosenshein NB, (2001). Risk factors for uterine leiomyoma: a practice-based case-control study. II. Atherogenic risk factors and potencial sources of uterine irritation. *Am J Epidemiol*. 153: 11-19.
6. Febrasgo. Leiomioma Uterino - manual de orientação. Federação brasileira das sociedades de Ginecologia e Obsetrícia. Editor Nilo Bozzini.
7. Fleischer R, Weston GC et al, (2008). Pathophysiology of fibroid disease: angiogenesis and regulation of smooth muscle proliferation. *Best Practice and*

- research clinical Obstetrics and Gynaecology. Vol.22, N° 4, pp 603-614.
8. Gupta S, Jude J, Manyonda I, (2008). Clinical presentation of fibroids. Best Practice and research clinical Obstetrics and Gynaecology. Vol.22, N° 4, pp 615-626.
 9. Huang SC, Yu CH, Huang RT et al, (1996). Intratumoral blood flow in uterine mioma correlated with a lower tumor size and volume, but not correlated with cell proliferation or angiogenesis. *Obstet Gynecol*; 87: 1019-1024.
 10. Katz VL, Lentz GM, Lobo RA and Garshenson DM (eds), (2007). *Comprehensive Gynecology*. 5th edn. Philadelphia: Mosby.
 11. Kenney A, Papadopoulos AJ (2001). Uterine fibroids. *Current Obstetrics and Gynaecology*. Vol. II, 285-289.
 12. Khaund A, (2008). Impact of fibroids on reproductive function. *Best Practice and research clinical Obstetrics and Gynaecology*. Vol.22, N° 4, pp 749-760.
 13. Kjerulff KM, Langenberg P, Seidman JD et al (1996). Uterine leiomyomas. Racial differences in severity, symptoms and age diagnosis. *J Reprod Med*; 41: 483-490.
 14. Klatsky PC et al, (2008). Fibroids and reproductive outcomes: a systematic literature review from conception to delivery. *American Journal of obstetrics and Gynecology*.
 15. Manyonda I, (2008). Medical management of fibroids. *Best Practice and research clinical Obstetrics and Gynaecology* 2008. Vol.22, N° 4, pp 655-676.
 16. Marchionni M et al, (2004). Reproductive performance before and after abdominal myomectomy: a retrospective analysis. *Fertility and Sterility*,. Vol. 82, n°. 1, pp. 154-159.
 17. Marshall LM, Spiegelman D, Barbieri RL et al (1997). Variation in the incidence of uterine leiomyoma among premenopausal women by age and race. *Obstet Gynecol*; 90: 967-973.
 18. McLucas B, (2008). Diagnosis, imaging and anatomical classification of uterine fibroids. *Best Practice and research clinical Obstetrics and Gynaecology*. Vol.22, N° 4, pp 627-642.
 19. Mukhopadhyaya N et al, (2007). Uterine fibroids: impact on fertility and pregnancy loss. *Obstetrics, Gynaecology and Reproductive Medicine*,. pp 311-317.
 20. Okolo S, (2008). Incidence, aetiology and epidemiology of uterine fibroids. *Best practice and research clinical*

- obstetrics and gynaecology – vol. 22, Nº. 4, pp. 571-588,.
21. Okolo SO, Gentry CC, Perrett CW et al (2005). Familial prevalence of uterine fibroids is associated with distinct clinical and molecular features. *Hum Reprod*; 20: 2321-2324.
22. Pabón IP et al (2008). Pregnancy after uterine fibroid embolization: follow-up of 100 patients embolized using tris-acryl gelatine microspheres. *Fertility and Sterility*.
23. Parazzini F, Negri E, La Vecchia C et al. Uterine myomas and smoking. Results from a Italian study. *J Reprod Med* 1996; 41: 316-320.
24. Pritts EA, Parker WH et al. Fibroids and infertility: an updated systematic review of the evidence. *Fertility and Sterility* 2008.
25. Shikora SA, Niloff JM, Bistran BR et al. Relationship between obesity and uterine leiomyomata. *Nutrition* 1991; 7: 193-198.
26. Spies JB, Ascher SA, Roth AR et al. Uterine artery embolization for leiomyomata. *Obstet Gynecol* 2001; 98: 29-34.
27. Summers WE, Watson RL, Wooldridge WH et al. Hypertension, obesity and fibromyomata uteri, as a syndrome. *Arch Intern Med* 1971; 128: 750-754.
28. Wise LA, Palmer JR, Spiegelman D et al (2005). Influence of body size and body fat distribution on risk of uterine leiomyomata in U.S. black women. *Epidemiology*; 16: 346-354.
29. Evans P, (2007). Uterine Fibroid tumors: diagnosis and treatment. *American family Physician*, Vol 75, N 10, May 15.
30. www.portaldeginecologia.com
31. www.portaldomioma.com