

Artigo de Revisão Bibliográfica

Miomas e a sua relação com o sucesso reprodutor

Autor: Diana Isabel Pires Fernandes

Mestrado Integrado em Medicina- 6ºano

Ano letivo 2013/2014

Orientador: Cláudia Margarida do Nascimento Marques Pereira | Assistente Hospitalar Graduado (Centro Hospitalar do Porto, EPE – CMIN)

Afiliação: Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar

Endereço: Rua de Jorge Viterbo Ferreira n.º 228, 4050-313 PORTO

“A maior recompensa pelo nosso trabalho não é o que nos pagam por ele,
mas aquilo em que ele nos transforma”

John Ruskin

Agradecimentos

À Doutora Cláudia Marques por, desde o primeiro minuto, me ter acolhido de braços abertos e ter demonstrado uma disponibilidade excepcional. O seu exemplo de profissionalismo, dinamismo e, acima de tudo, o amor que demonstra pelo seu trabalho tornam-se inspiradores para qualquer pessoa.

Aos meus pais e irmã, pelo amor incondicional, paciência e valores que me foram transmitidos. De cada um de vocês tirei um pedacinho para construir a mulher que sou hoje. Aos avós, um especial obrigada, do fundo do meu coração, pelo carinho com que me receberam em vossa casa e pelo amparo nas horas menos fáceis.

Ao Dani, pelo amor e amizade, pela presença e apoio em todos os momentos cruciais da minha vida. Obrigada por fazeres de mim uma pessoa melhor.

Aos meus amigos, mas em especial às minhas seis meninas, por terem partilhado comigo todos os momentos desta aventura e a terem tornado muito mais divertida!

Índice

Abreviaturas	5
Resumo	6
1. Introdução	8
2. Objetivo	9
3. Enquadramento teórico	10
3.1. Epidemiologia	10
3.2. Patofisiologia	11
3.3. Classificação anatómica	12
3.4. Apresentação clínica	13
3.5. Diagnóstico	14
4. Infertilidade	16
5. Miomas na gravidez	18
6. Evolução no tratamento de miomas	20
6.1. Conduta expectante	20
6.2. Tratamento médico	20
6.3. Técnicas minimamente invasivas	24
6.4. Técnicas cirúrgicas convencionais	26
7. Conclusão	28
8. Bibliografia	29

Abreviaturas

HUA- Hemorragia uterina anormal

FIV- Fertilização *in vitro*

GnRH- Hormona libertadora de gonadotrofinas

SIU-LNG- Sistema de libertação intrauterino de levonorgestrel

AINE's- Anti inflamatórios não esteroides

SPRMs- Moduladores seletivos dos recetores de progesterona

UAE- Embolização da artéria uterina

Nd-YAG- Neodymium-doped yttrium aluminium garnet

MRgFUS- Ultrassom focalizado guiado por ressonância magnética

LAVH- Histerectomia vaginal assistida por laparoscopia

PMA- Produção medicamente assistida

ESGE- Sociedade Europeia de Endoscopia Ginecológica

Resumo

Introdução: O mioma uterino é o tumor benigno mais frequente na mulher em idade reprodutiva e, como tal, a sua contribuição para a morbilidade e impacto na qualidade de vida das pacientes é muito significativa.

A histerectomia e a miomectomia são os tratamentos mais comuns para a miomatose uterina. Porém, o seu carácter invasivo e a preocupação com a fertilidade feminina têm impulsionado o desenvolvimento de novas terapêuticas.

Objetivo: Apresentar os novos tratamentos, médicos e cirúrgicos, e as suas vantagens/desvantagens no tratamento de miomas e na preservação da capacidade reprodutora.

Desenvolvimento: Foi feita uma abordagem geral à doença e esclarecidas quais as implicações desta na fertilidade feminina e numa possível gravidez ou parto.

Para análise das abordagens terapêuticas, foram definidas quatro categorias que permitiram comparar as vantagens e desvantagens de cada uma e os contextos a que se aplicam.

Conclusões: Apesar de os miomas, por si só, constituírem explicação para poucos casos de infertilidade, a sua associação a complicações durante a gravidez/parto é consistente.

A conduta expectante pode ser indicada para mulheres assintomáticas e implica acompanhamento regular das mesmas. O tratamento médico é mais eficaz como preparação pré-cirúrgica do que para fins reprodutivos, pois a sua descontinuação conduz a recidiva dos miomas.

O desenvolvimento de técnicas minimamente invasivas tem permitido a preservação de estruturas e da fertilidade, assim como um menor número de complicações e tempo de recuperação.

A miomectomia associa-se ao reaparecimento de fibromas e necessidade de segundas intervenções, mas tem sido vantajosa em casos de aborto recorrente e infertilidade pois proporciona resolução dos sintomas e permite que, rapidamente, as mulheres possam engravidar.

A histerectomia, *gold standard*, é a única terapia definitiva e a mais eficaz, mas a agressividade do procedimento e o comprometimento irreversível da fertilidade fazem com que, cada vez mais, sejam procuradas outras alternativas de tratamento.

Palavras-chave: miomas uterinos, insucesso reprodutor, tratamento, impacto na fertilidade.

Abstract

Introduction: The uterine fibroid is the most common benign tumor in women of reproductive age, so its contribution to morbidity and impact on the quality of life of the patients is very significant.

Although hysterectomy and myomectomy are the most common treatments for uterine fibroids, its invasive nature and concern for female fertility have led to the development of new therapies.

Aim / purpose: To present the new, medical and surgical treatments and its advantages in the fibroids treatment and preservation of the reproductive capacity.

Development: it was made a general approach to the disease and were clarified its implications on female fertility and on a possible pregnancy or childbirth.

For the therapeutic approaches analysis, four categories were created in order to allow comparing the advantages and disadvantages of each one, and the contexts to which they apply.

Conclusion: Despite the fact that fibroids as a single cause are the explanation for a small number of cases of infertility, its association with complications during pregnancy / childbirth is consistent.

Being vigilant may be indicated for asymptomatic women and it might involve regular monitoring. Medical treatment is more effective as a pre-surgical preparation than for reproductive purposes because the discontinuation can lead to the recurrence of fibroids.

The development of minimally invasive techniques has allowed the preservation of structures and fertility, as well as smaller complications and recovery time.

Myomectomy is associated with the reappearance of fibroids and the need for secondary interventions; however, it has been useful in cases of recurrent miscarriage and infertility as it provides symptom resolution and allows women a faster way of getting pregnant.

Even though the hysterectomy, gold standard, is the only definitive and the most effective therapy, the aggressiveness of the procedure and irreversible impairment of fertility mean that, increasingly, other alternative treatments are sought.

Key-words: uterine myomas, reproductive failure, therapies, impact on fertility.

1. Introdução

O leiomioma, mioma ou fibroma uterino é o tumor pélvico benigno mais frequente na mulher em idade reprodutiva, pelo que a dimensão desta patologia tem chamado a atenção da comunidade científica (1).

É um tumor mesenquimatoso monoclonal, com origem nas células musculares lisas do miométrio, dotado de características bastante heterogéneas (1). As variadas implicações clínicas e o impacto na qualidade de vida dependem do número, localização, tamanho e conteúdo dos miomas.

Ao longo do tempo, esta patologia tem sido objeto de investigação dada a significativa morbilidade que provoca na mulher.

Relativamente ao tratamento, à semelhança de outros países, em Portugal, os miomas uterinos constituem a principal causa de histerectomia, sendo a miomectomia a segunda cirurgia mais comum (1). Pelo seu carácter invasivo, estes procedimentos acarretam consequências na reprodução e recuperação das pacientes, sendo urgente explorar alternativas menos agressivas e radicais que permitam à mulher preservar a sua capacidade reprodutora e melhorar a prestação de cuidados.

2.Objetivo

Nesta revisão bibliográfica pretendo, para além de fazer uma abordagem geral à doença em que são visados os aspetos mais comuns para a sua compreensão, enfatizar o progresso científico registado nas últimas décadas no que diz respeito ao tratamento cirúrgico e médico desta patologia. Se, por um lado, o desenvolvimento de novas tecnologias de cirurgia endoscópica pouco invasiva permite, cada vez mais, o tratamento de miomas, por outro, a terapêutica médica tem evoluído no sentido de facilitar esses procedimentos cirúrgicos ou até mesmo vir a constituir o tratamento principal.

Assim, o meu objetivo neste trabalho é abordar os novos tratamentos que se têm vindo a desenvolver como alternativa à histerectomia e que permitem uma recuperação mais rápida, com menos complicações e menor impacto na fertilidade.

3. Enquadramento teórico

3.1. Epidemiologia

Apesar de os miomas uterinos serem o tipo de tumor pélvico mais comum na mulher, a sua incidência é subestimada devido aos casos assintomáticos. Deste modo, estima-se que ocorram em 20-40% das mulheres em idade reprodutiva, alcançando uma prevalência de 70-80% aos 50 anos (2,3,1).

A dimensão deste problema torna-se ainda mais evidente quando se constata que os miomas são responsáveis por grande parte dos internamentos em Ginecologia e constituem a principal indicação para 200.000 a 300.000 histerectomias anuais em mulheres em fase pré-menopausa, nos Estados Unidos da América (4).

Quanto à etiologia, as causas precisas do desenvolvimento de miomas são desconhecidas, mas têm sido registados avanços na compreensão de fatores hormonais, genéticos e de crescimento e da biologia molecular destes tumores (5). Possivelmente, os fatores responsáveis pela iniciação de alterações genéticas adquiridas encontradas em miomas incluem: anormalidades intrínsecas e aumento congénito dos recetores de estrogénio no miométrio, alterações hormonais ou resposta a lesões isquémicas durante a menstruação.

Vários estudos identificaram fatores de risco associados ao desenvolvimento deste tipo de tumores. Os que se seguem são aqueles que exibem uma relação de maior importância com a doença:

- **Idade**

Os miomas são raros antes dos 20 anos e a sua incidência aumenta com a idade até aos 50 anos (7). É mais comum as mulheres serem diagnosticadas na 4ª década de vida, contudo não é claro se a razão é o aumento da formação ou o crescimento dos miomas, secundário às alterações hormonais desta fase (6).

- **Fatores hormonais**

A menarca precoce foi associada à existência de miomas uterinos (8). Após a menopausa, quando os valores de estrogénio são mais baixos, os miomas são menores em número e tamanho e verificou-se que o tamanho das suas células é significativamente menor (9).

- **História familiar (1º grau)**

Gémeos homozigóticos são referenciados como hospitalizados mais vezes para tratamento de miomas do que gémeos dizigóticos e familiares em 1º grau de mulheres que tiveram miomas têm um risco acrescido de 2,5 vezes (10).

- **Raça negra**

As mulheres afro-americanas têm um risco cumulativo superior de desenvolver fibromas uterinos, assim como a incidência e risco relativo são três vezes maiores (11). Os miomas ocorrem mais precocemente, são mais numerosos e sintomáticos (12).

Ainda não foi esclarecido se o motivo da discrepância relativamente à raça caucasiana tem origem genética ou se deve a diferentes níveis de estrogénio e ao seu metabolismo.

- **Obesidade**

Um estudo prospetivo concluiu que o risco de formação de miomas é superior em 21% por cada aumento de 10kg no peso corporal (13). Esta relação é explicada pela associação de um IMC elevado e a um aumento dos níveis de estrogénio circulantes.

- **Hipertensão**

A pressão arterial elevada causa lesão do músculo liso, assim como libertação de citocinas, aumentando o risco de formação de fibromas: mulheres hipertensas (42%) em detrimento das normotensas (37%) (14).

- **Dieta**

Alguns estudos mostraram a relação entre o consumo de carnes vermelhas e álcool e o desenvolvimento de miomas, mas não é claro quais vitaminas, fibras ou fitoestrogénio são responsáveis pelos efeitos observados (6).

- **Nuliparidade**

Os miomas uterinos são mais comuns em mulheres nulíparas, apresentando estas um risco 4 vezes superior ao das mulheres múltíparas para o seu desenvolvimento (15). Esse risco diminui quanto maior for o número de nados vivos.

3.2.Patofisiologia

Apesar de não estar totalmente esclarecido, o processo de génese de miomas pode ser mais facilmente compreendido, tendo em conta um acontecimento inicial (iniciador) cujo desenvolvimento depende da ação de promotores (hormonas) e efetores (fatores de crescimento).

- **Iniciador**

O mais importante interveniente da etiologia de fibromas - iniciador- permanece desconhecido (16), mas as hipóteses mais relevantes incluem:

- Existência de níveis acrescidos de estrogénio e progesterona resultam no aumento do índice mitótico e da probabilidade de mutações somáticas (17);
- Aumento dos recetores de estrogénios no tecido miomatoso (18);
- Resposta similar à ocorrência de lesões isquémicas associadas ao aumento da libertação de substâncias vasoconstritoras aquando da menstruação (16);
- Alterações genéticas e/ou epigenéticas: aproximadamente 40-50% dos fibromas uterinos exibem alterações cromossómicas (16).

- **Promotores**

O estímulo estrogénico é apontado como um dos principais promotores envolvidos no crescimento de miomas uterinos, já que, segundo observações clínicas: os

fibromas ocorrem somente depois da menarca, desenvolvendo-se durante os anos reprodutivos e regredindo, frequentemente, após a menopausa (16).

Porém, distinguir a importância deste promotor do papel desempenhado pela progesterona torna-se difícil, uma vez que os níveis de ambas variam de forma semelhante ao longo da vida. As evidências clínicas e laboratoriais parecem indicar que ambas as hormonas são importantes (17).

- **Efetores**

O efeito promotor do estrogénio e da progesterona sobre o miométrio e miomas uterinos pode ser mediado por fatores de crescimento produzidos localmente pelo músculo liso e fibroblastos (19). Estes são essenciais no controlo do índice de proliferação celular, pelo que a sua maior expressão ou a do seu recetor podem contribuir para a génese do tumor (16).

O tecido miomatoso pode ser distinguido do restante tecido normal pelo excesso de matriz extracelular, vasculatura reduzida e anormal e exagerada proliferação de músculo liso (20). Apesar da possibilidade de degenerescência, o risco de malignização é reduzido, 0,13-0,23% (1).

3.3. Classificação anatómica

Os miomas podem ser classificados segundo a sua localização relativamente às camadas musculares uterinas (1):

- Intramurais (75%): localizados predominantemente na camada miometrial;
- Subserosos (20%): localizados logo abaixo da serosa;
- Submucosos (5%): localizados abaixo do endométrio, com projeção para a cavidade uterina.

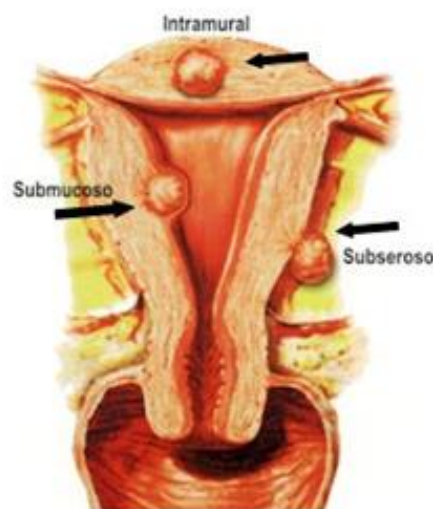


Fig.1- Classificação anatómica de miomas uterinos

Fonte: imarcors.wordpress.com

Apesar de esta classificação ser amplamente usada, é comum que os miomas tenham mais do que uma localização e, embora na maioria dos casos estes se desenvolvam no corpo uterino, existe a possibilidade destes surgirem no colo do útero e no ligamento largo.

3.4. Apresentação clínica

Os miomas são habitualmente assintomáticos (>50% dos casos), pelo que, muitas vezes, são achados ocasionais do exame pélvico ou ecográfico (1,7). Quando existem, os sintomas relacionam-se com o tamanho, número e localização dos leiomiomas. Os subserosos tendem a causar compressão e distorção anatómica de órgãos adjacentes, os intramurais causam sangramento e dismenorreia, enquanto os submucosos produzem frequentemente sangramentos irregulares e estão mais associados à disfunção reprodutiva (21).

Na Figura 2, constam os quadros que mais comumente se associam a esta patologia e que, apesar de pouco específicos, devem chamar a atenção de qualquer profissional de saúde para a possibilidade da existência de um ou mais miomas.

Hemorragia uterina anormal
Tumor pélvico
Dor / Compressão pélvica
Infertilidade
Complicações obstétricas
Aborto espontâneo
Parto pré-termo
Apresentação fetal anómala
Relacionadas com gravidez
Crescimento do mioma
Degenerescência e dor
Associações raras
Ascite
Policitémia
Metastização benigna
Malignização

Fig.2: Sintomatologia dos miomas uterinos segundo a localização

Fonte: Consenso sobre Miomas Uterinos 2013

- **Hemorragia uterina anormal (HUA)**

A HUA é o sintoma mais frequente, principalmente sob a forma de hemorragia menstrual abundante ou menorragia (1). Pode ser acompanhada de anemia ferropénica ligeira a grave, pelo que outras etiologias devem ser consideradas (21).

Os principais mecanismos apontados para a fisiologia da HUA são (1):

- Aumento da superfície endometrial;
- Aumento da vascularização do útero;
- Interferência com a normal contractilidade uterina;
- Ulceração endometrial sobre os miomas submucosos;
- Compressão do plexo venoso do miométrio, com consequente ectasia venular endometrial.

- **Tumor pélvico**

A suspeita clínica pode surgir perante a presença de um útero aumentado ou de contornos irregulares. Embora o crescimento dos miomas seja tipicamente lento, na mulher em fase pré-menopausa, a rápida expansão uterina raramente indica presença de sarcoma, mas a possibilidade de malignização não deve ser esquecida (6).

- **Compressão pélvica**

Como consequência do efeito de massa sobre a bexiga e vias urinárias, poderão surgir frequência e incontinência urinárias, disúria e, mais raramente, hidronefrose (7). Embora pouco frequentes, os sintomas de compressão intestinal (obstipação, oclusão, tenesmo) e venosa podem, também, fazer parte do quadro.

- **Dor**

A existência de miomas associa-se, muitas vezes, a dor pélvica, lombar ou cialgia por compressão no nervo obturador. A dor aguda pode resultar de (1):

- Torção do pedículo, simulando um quadro de abdómen agudo;
- Expulsão cervical de mioma submucoso (contrações uterinas);
- Necrose asséptica com hipertermia (necrobiose).

3.5. Diagnóstico

- **Exame físico**

Um exame físico cuidadoso e detalhado é essencial no diagnóstico desta patologia. Assim, existem 3 aspetos essenciais:

- Inspeção e palpação do abdómen em que os maiores miomas podem ser facilmente detetados;
- Exame com espéculo: permite diagnóstico de miomas cervicais e paridos (1);
- Toque bimanual: miomas subserosos e intramurais podem ser detetados por um útero aumentado de forma irregular, com massas bem delimitadas de consistência duro-elástica.

O exame ultrassonográfico de rotina não é necessário, quando o diagnóstico é quase certo (6). Porém, caso se trate de miomas submucosos, a sua realização não deve ser dispensada.

- **Ecografia abdominal/ transvaginal**

A ecografia é o exame *gold standard* para o diagnóstico de miomas, pois é segura e acessível (6). A sua sensibilidade e capacidade de caracterização relativamente ao número, dimensão e localização dos miomas permitem uma boa descrição da patologia. A ultrassonografia abdominal pélvica é utilizada nas grandes massas pélvicas e, a transvaginal, nos úteros menores (21).

As maiores limitações são a sensibilidade operador-dependente e o facto de não ser um método preciso para a distinção entre leiomiomas, leiomiossarcomas e adenomiose (6).

A instilação de solução salina intrauterina, na histerossonografia, providencia contraste e uma melhor definição dos miomas submucosos, pólipos, hiperplasia endometrial ou carcinoma (6).

- **Ressonância magnética**

Apesar do elevado custo, a ressonância magnética é um exame seguro, com baixa variabilidade entre observadores na interpretação de imagens, que permite uma excelente visualização de praticamente todos os miomas em úteros volumosos (1). Tem especial utilidade no diagnóstico diferencial com adenomiose e na distinção entre massas benignas e malignas.

- **Histeroscopia**

Ao permitir a inspeção da cavidade uterina, é o melhor método diagnóstico para miomas submucosos, permitindo distingui-los de pólipos (1). A sua grande vantagem, relativamente aos outros métodos, é a capacidade de determinar a viabilidade para a excisão e permitir executar, de imediato, o tratamento.

Apesar de todos estes métodos auxiliares, o diagnóstico definitivo só é conseguido através do exame anatomopatológico.

4. Infertilidade

A tendência para que as mulheres tenham filhos cada vez mais tarde tem constituído um facto de bastante importância na compreensão da relação entre a existência de miomas e a infertilidade, uma vez que ambos são mais frequentes com o avançar da idade.

Vários estudos têm sido realizados com o objetivo de clarificar se existe uma relação de causa-efeito e quais os casos em que a cirurgia pode ser benéfica. No entanto, os resultados têm-se mostrado divergentes.

Sabe-se, hoje, que os fibromas estão presentes em aproximadamente 5-10% das pacientes que se apresentam com infertilidade; porém investigações permitiram concluir que, por si só, os miomas são uma causa infrequente, justificando apenas 2,4% dos casos (22,23). Não obstante, existem duas evidências clínicas que suportam a teoria de que os fibromas interferem com a infertilidade (24):

- ✓ Em ciclos de Fertilização *in vitro* (FIV), a taxa de natalidade é reduzida em pacientes com fibromas, mas não afeta pacientes que foram submetidas a miomectomia;
- ✓ Tratamentos cirúrgicos parecem aumentar a taxa de gravidez: aproximadamente 50% das mulheres submetidas a miomectomia devido a infertilidade conseguiram engravidar posteriormente.

O mecanismo pelo qual estes tumores benignos podem alterar a função reprodutiva, em termos de dificuldade de concepção e abortamentos precoces, permanece pouco claro, porém as principais teorias apontadas são (25):

- Interferência com o padrão normal de função endócrina (hiperestrogenismo)
- Distorção do endométrio
- Contractilidade uterina disfuncional
- Distorção anatómica da cavidade uterina
- Distorção ou obstrução do *ostium* tubar
- Vascularização uterina anormal
- Inflamação endometrial crónica

Fig.3 Mecanismos postulados pelos quais os miomas causam infertilidade
Fonte: Impact of fibroids on reproductive function

Todos estes fatores podem comprometer o transporte de óvulos, espermatozoides e do embrião na cavidade uterina, assim como alterar as condições ideais necessárias à nidação e ao desenvolvimento fetal saudável. Deve ser lembrado que as conclusões de estudos baseados em técnicas de FIV avaliam o impacto dos fibromas na implantação do embrião, sendo os possíveis efeitos no transporte de ovócitos e/ou embriões ultrapassados pela técnica (22).

Relativamente à influência da localização dos miomas, as lesões submucosas parecem interferir significativamente na capacidade de engravidar enquanto o impacto dos miomas intramurais, ainda que significativamente estatístico, é menos dramático (22). Embora os dados não sejam plenamente esclarecedores, pensa-se que os

miomas subserosos não terão um papel relevante na fertilidade feminina, principalmente se não causarem distorção uterina.

Alguns dados suportam o impacto do número e dimensão das lesões e, embora limitados, sugerem que o tamanho dos fibromas se relaciona com o insucesso da implantação, em especial quando a lesão excede os 4cm de diâmetro (24,26).

Visto que muitas mulheres podem beneficiar da miomectomia para melhorar a sua capacidade reprodutora, estas devem ser informadas pelo seu médico acerca dos riscos *versus* benefícios desta intervenção.

Não é provável que uma resposta fácil seja encontrada, devido a variações consideráveis nas características dos fibromas e à presença de fatores de infertilidade adicionais e variações nas técnicas cirúrgicas (22). Apesar das limitações metodológicas, todo este trabalho tem contribuído para compreender qual a abordagem de tratamento mais adequada a cada caso e quais as medidas possíveis para evitar a infertilidade (25).

5. Miomas na gravidez

Atualmente, a prevalência de fibromas uterinos durante a gravidez é estimada entre 1,5% e 12,6%, mas devido à tendência atual para as mulheres engravidarem cada vez mais tarde, prevê-se que esta se torne uma situação mais frequente (27).

Apesar de, durante a gravidez, cerca de 80% dos miomas não sofrer alteração de tamanho, o efeito desta no seu crescimento é imprevisível, provavelmente devido a diferenças individuais genéticas, nos fatores de crescimento circulantes e nos recetores locais dos miomas (1,6). Caso se verifique aumento de tamanho, este ocorre geralmente no primeiro trimestre de gestação (1).

Raramente, os miomas uterinos conduzem a gravidez a um desfecho desfavorável; ainda que os estudos realizados sejam insuficientes e influenciados por viés (6). O processo pelo qual os fibromas se associam a complicações obstétricas permanece pouco claro, porém é provável que estes interfiram com a gravidez e trabalho de parto devido a obstrução mecânica (25).

Existem já relações estabelecidas entre a existência de miomas e uma maior frequência de (1):

- Abortamento espontâneo
- Dores
- Placenta Prévia
- Restrição de crescimento fetal
- Parto pré-termo
- Descolamento de placenta
- Apresentações anómalas
- Distocias
- Cesarianas
- Hemorragias pós-parto

O número de abortos espontâneos chega a 40%, no 1º trimestre, e 17%, no 2º trimestre, na presença de miomas submucosos e intramurais (25). Vários fatores como a proximidade do mioma relativamente à placenta, o crescimento e degeneração têm sido implicados como causas (28). Apesar de a miomectomia parecer reduzir as taxas de abortamentos, estas continuam superiores relativamente a mulheres da mesma idade sem fibromas (25).

A degeneração, com origem provável na mudança de orientação dos fibromas e conseqüente obstrução dos vasos, é responsável por sintomas clínicos e evidências ecográficas em cerca de 5% das mulheres grávidas com miomas (6). No período pós-parto, pode dar origem a endometrite, tratada com antibióticos ou realização de histerectomia, em casos extremos (25).

O tamanho, número e localização dos leiomiomas ainda têm um nível de influência incerto, mas miomas com mais de 3cm de diâmetro parecem adquirir maior importância (25).

Injúrias fetais atribuídas à compressão mecânica pelos miomas são muito infrequentes, tal como a rotura uterina durante a gravidez ou parto, como conseqüência de miomectomia abdominal (6).

Se os miomas forem prévios à gravidez, sugere-se a realização de uma cesariana eletiva e uma incisão uterina planeada (1). Em termos de tratamento, a miomectomia, durante a gravidez, só deve ser realizada se não existir alternativa e a miomectomia peri-cesariana deve ser feita se a cirurgia assim o exigir ou os miomas forem subserosos, com pedículo inferior a 5cm (1).

6. Evolução no tratamento de miomas uterinos

Apesar da frequência com que os miomas são diagnosticados e tratados, ainda existe controvérsia a respeito do seu tratamento (30).

Nos últimos anos, o desenvolvimento científico nesta área tem sido significativo a nível cirúrgico e médico, o que tem proporcionado novas alternativas à histerectomia e à miomectomia, as terapêuticas mais comuns. A abordagem clínica atual face aos miomas inclui a conduta expectante, as novas terapêuticas médicas e opções cirúrgicas menos invasivas, com intuito conservador (29).

O processo de decisão deve ser individualizado, pois vários fatores afetam a escolha da intervenção terapêutica (31):

- Idade
- Paridade
- Desejo de engravidar
- Extensão e severidade dos sintomas
- Tamanho, número e localização dos miomas
- Condições médicas associadas
- Risco de malignidade
- Proximidade da menopausa
- Desejo de preservação do útero

Todas as opções de tratamento conservador permitem o reaparecimento de miomas e o crescimento de outros pré-existentes ou indetetados; porém, possibilitam a preservação da fertilidade (30).

6. 1. Conduta expectante

Não há evidência que a ausência de tratamento dos miomas prejudique a utente, exceto em situações de anemia severa causada por HUA ou hidronefrose por obstrução de, pelo menos, um ureter (32). Segundo Piscitelli, observou-se dilatação dos ureteres em 56% das pacientes com tamanho uterino maior do que o equivalente a 12 semanas de gestação (o útero ultrapassa a pélvis e começa a ocupar o abdómen) e só em 5% daquelas com tamanhos inferiores (37).

Portanto, mulheres assintomáticas com mioma de tamanho inferior a 12 semanas são candidatas a esta abordagem, principalmente se estiverem próximas da menopausa, fase em que o desenvolvimento de novos sintomas é menos frequente, a hemorragia cessa e os miomas tendem a diminuir de tamanho (30, 33).

As pacientes que forem escolhidas para esta abordagem devem ser seguidas a cada 3-6 meses, onde uma história clínica detalhada, exame físico e controlo ecográfico serão realizados para monitorizar o crescimento uterino e a taxa de crescimento tumoral (30).

6. 2. Tratamento médico

Atualmente, o principal objetivo do tratamento médico é o de controlar sintomas (HUA, dor e peso pélvico) e não a redução/desaparecimento dos nódulos miomatosos, pelo que pacientes assintomáticas não beneficiam deste tratamento (1).

A maioria das terapias causa redução significativa e temporária do tamanho do mioma, o que pode ser vantajoso na preparação para a cirurgia, mas menos para fins reprodutivos, pois estes voltam a crescer com a descontinuação da terapêutica (30).

Este tratamento tem sido alvo de estudos constantes, porque não existe um agente terapêutico consensual quanto à eficácia e segurança a longo prazo.

I. Progestativos e Estroprogestativos

A terapia estroprogestativa ou progestativa isolada tem sido usada no controlo da hemorragia anómala associada a miomas, por induzir a atrofia ou estabilização endometrial e, simultaneamente, a contraceção (34). O seu uso pode fazer parte de um esquema monoterápico ou de uma associação a agonistas da Hormona Libertadora de Gonadotrofinas (GnRH) (1).

• Progestativos

O baixo custo e facilidade de administração fazem desta terapêutica a primeira escolha para o tratamento dos distúrbios menstruais funcionais (21).

Pensa-se que os agentes progestativos produzem um efeito hipoestrogénico ao inibir a secreção de gonadotrofina e ao suprimir a função ovariana, para além de exercer um efeito antiestrogénico direto a nível celular (30).

Os resultados quanto à redução do volume dos miomas são transitórios pelo que poderão ser tratamento de escolha em mulheres pré-menopausa com miomas pouco sintomáticos (Grau C) (1). Podem ser usados para tratamento de HUA por períodos de curta-média duração, chegando a diminuir a prevalência de sintomas em 25-50% (1).

Os derivados da 19-norprogesterona apresentam maior efeito antiestrogénico e menor efeito androgénico, melhorando quadros de menometrorragia, quando usados na 2ª fase do ciclo ou de forma contínua (21).

O sistema de libertação intrauterina de levonorgestrel (SIU-LNG) é aconselhado em mulheres sem distorção uterina e com um tamanho da cavidade uterina inferior a 12 semanas (30). Numerosos estudos comprovam a sua eficácia no tratamento da menorragia, tornando-o uma alternativa válida à histerectomia (Grau B) (1).

• Estroprogestativos

O uso de estroprogestativos, nomeadamente da Contraceção Hormonal Combinada, não se associa a maior risco de miomas (1). De facto, não há evidências na literatura de que os anticoncecionais tenham influência no aparecimento/crescimento de miomas, pelo que qualquer mulher, desejando um método contraceptivo sem apresentar contraindicações para tal, pode adotá-lo (1).

II. Antifibrinolíticos

Ocasionalmente, a terapêutica hormonal não é apropriada ou é contraindicada, pelo que fármacos não hormonais podem oferecer benefícios devido aos seus efeitos sobre a fisiologia do endométrio (1).

O ácido aminocapróico inibe competitivamente a ligação do plasminogénio à lisina, na superfície da fibrina, prevenindo a conversão de plasminogénio em plasmina (1).

Entretanto, o ácido tanexâmico tem constituído a primeira opção no que diz respeito à resolução de hemorragia intensa associada a fibromas e de hemorragia uterina anormal (30). Este derivado sintético da lisina atua bloqueando reversivelmente os locais de ligação da lisina ao plasminogénio, e inibindo a sua ativação. Em Portugal, está limitado à administração endovenosa em meio hospitalar, mas o benefício desta escolha é justificado pelas ótimas características farmacocinéticas (6-

10 vezes mais potente que o ácido aminocapróico) e melhora substancial da qualidade de vida da paciente (NE II/ Grau C) (1).

Relativamente à segurança, não há evidências de aumento da incidência de eventos trombóticos, porém deve evitar-se a sua utilização em pacientes com doença tromboembólica ativa, insuficiência renal grave e hipersensibilidade ao fármaco (1).

III. Anti-inflamatórios não esteróides (AINE's)

Estes fármacos inibem a enzima ciclooxigenase (COX) e, conseqüentemente, diminuem a síntese de prostaglandinas, agentes que estimulam a contração uterina, causando dor (30).

Ainda que utilizados no tratamento de menorragias idiopáticas, não existem evidências significativas na redução das hemorragias em mulheres com miomas, apresentando um efeito benéfico em situações de dismenorreia e dor associada a necrobiose asséptica dos fibromas (NE II/Grau B) (1).

Aspirina, ibuprofeno e naproxeno são efetivos na dismenorreia, mas o ácido mefenâmico tem apresentado uma maior resposta (30,1). O seu efeito nocivo na ulceração da mucosa gástrica e sangramento gastrointestinal levam a pensar nas vantagens do uso futuro de inibidores seletivos da COX-2 que permitem uma menor incidência de efeitos-laterais gastrointestinais (30).

IV. Danazol

O danazol é um esteróide químico sintético do isoxazol associado à 17- α -etinitestosterona que cria um ambiente hormonal rico em androgénios e diminui o seu teor estrogénico, resultando na diminuição do tamanho de miomas e atrofia uterina (30). O mecanismo de ação baseia-se no eixo hipotálamo-hipófise-ovário, competindo com esteroides androgénicos naturais, progesterona e glucocorticoides na ligação intracelular com recetores esteroides (1).

Pelo seu carácter androgénico, muitos pacientes abandonam a terapêutica devido a efeitos laterais significativos: acne, hirsutismo, aumento de peso, irritabilidade, dor músculo-esquelética, afrontamentos e atrofia mamária (30). Estes efeitos influenciam a qualidade de vida das pacientes e podem ser minimizados por uma correta prescrição com doses relativamente baixas. Não há estudos randomizados que abordem os riscos e benefícios no tratamento de miomas, pelo que, apesar dos benefícios na redução do seu tamanho e sintomatologia, a escolha por parte do médico deve ser cautelosa (35).

V. Inibidores da aromatase

A aromatase, membro da superfamília do citocromo P450, é uma enzima microsossomal que catalisa a conversão de androgénios em estrogénios e cuja expressão se encontra aumentada nos leiomiomas (30,36). Assim sendo, o uso dos seus inibidores no tratamento desta patologia (NE III /Grau C) permite uma rápida redução dos estrogénios, contrariando o aumento de tamanho dos miomas e conseqüente sintomatologia (1).

Fármacos de 3ª geração como o letrozol (2,5mg) e o anastrozol (1mg) têm sido utilizados, tendo a administração diária deste último, durante 3 ciclos, registado reduções de 55.7% no tamanho do mioma e de 22.9% no volume uterino total (36).

A eficácia deste tipo de tratamento está ao nível da dos análogos de GnRH com a vantagem de ter menos efeitos colaterais, mas a falta de dados restringe o seu uso a mulheres férteis (30).

VI. Análogos da GnRH

Dois mecanismos são responsáveis pela interferência destes fármacos no crescimento de miomas: a criação de um ambiente hipoestrogénico por inibição do eixo hipotálamo-hipófise-ovário e a inibição da enzima aromatase que origina diminuição de estrogénio local. O efeito é reversível com a paragem da administração.

São usados na redução rápida no tamanho de miomas e controlo de sintomas, como tratamento principal ou neoadjuvante à cirurgia. Nesse último caso, devem ser iniciados 3 a 4 meses antes da mesma, pois exibem várias vantagens: diminuição das perdas sanguíneas, indução de amenorreia com correção de anemias e/ou criação de reserva sanguínea para possível autotransfusão e possibilidade de histerectomia efetivada por via vaginal (1, 30). Assim, a tendência atual é limitar o seu uso a casos particulares de miomas volumosos e/ou associados a anemia (1).

Os efeitos laterais mais comuns consistem em sintomas de menopausa, dor pélvica e osteoporose (30). Estes, assim como os efeitos cognitivos da deposição de acetato de leuprolide, podem melhorar com tibolona como terapia *add-back* (NE I) (30,1).

VII. Moduladores Seletivos dos Recetores de Progesterona (SPRMs)

Tem-se constatado que a progesterona e respetivos recetores (presentes em maior concentração no tecido miomatoso) melhoram a atividade proliferativa de fibromas, pelo que o bloqueio da sua ação pelos SPRMs através da indução de apoptose e inibição da proliferação celular é vantajoso (1). Fármacos com atividade unicamente antagonista ou mista, agonista/antagonista, têm sido sintetizados e testados em ensaios clínicos (38). O mifepristone, telapristone, CP-8947, asoprisnil e o acetato de ulipristal são alguns exemplos. A redução da dor, sangramento, tamanho dos miomas e melhoria geral na qualidade de vida têm sido observadas, em associação ao menor número de efeitos laterais, quando comparados com os agonistas de GnRH (38).

- **Mifepristone**

Estudos mostraram que o uso de mifepristone conduz a melhora sintomática e redução no tamanho de miomas na ordem dos 50% (21). As funções deste fármaco dependem da dose e tempo de exposição, podendo ser usado no tratamento de patologias e na indução de abortamentos (30).

A administração de curta duração em pequenas doses (2-5mg) relaciona-se com anovulação e amenorreia em mais de 90% dos ciclos, enquanto os tratamentos de longa duração foram associados a hiperplasia endometrial, o que limitou o seu uso (30,37). Porém, se a segurança dos tratamentos prolongados com doses baixas for assegurada, avistam-se várias vantagens: as mulheres jovens poderão preservar a sua fertilidade e usufruir do mifepristone até que queiram engravidar e as mulheres na peri menopausa com miomas grandes e sintomáticos poderão ser medicadas até à chegada da menopausa.

- **Acetato de Ulipristal (UPA)**

O UPA, inicialmente comercializado como contraceptivo de emergência (30 mg); é, desde 2012, usado no tratamento pré-cirúrgico de miomas uterinos na dose de 5mg (Grau B), como consequência de dois ensaios clínicos de Fase III (PEARL I e II) que

foram realizados, demonstrando a eficácia e segurança do fármaco no tratamento de fibromas, em pacientes elegíveis para cirurgia (1,38). Num, doses de 5 e 10 mg foram comparadas com placebo e, noutro, com um análogo da GnRH, o acetato de leuprorrelina.

Em ambos, o ulipristal foi eficaz no controlo sintomático de hemorragia excessiva e hemorragia menstrual (90-98%), assim como na indução de amenorreia (75%) e redução do tamanho dos miomas. Contrariamente aos demais tratamentos analisados até agora, esta redução persistiu até 6 meses após a descontinuação da terapêutica (1). Para além de se ter revelado mais seguro que o agonista de GnRH, mostrou menos efeitos laterais (afrontamentos e *turnover* ósseo).

Tratamentos de duração superior a 3 meses revelaram aumento do espessamento endometrial associado com dilatação glandular cística e não com hiperplasia endometrial, mas mais investigação é necessária para conhecer as implicações deste tratamento a longo prazo (38).

6. 3. Técnicas minimamente invasivas

Apesar de só a histerectomia representar uma solução definitiva, várias técnicas têm sido desenvolvidas com o objetivo de preservar o útero e a fertilidade, diminuir a morbilidade e o tempo de recuperação das pacientes.

I. Embolização da artéria uterina (UAE)

Realizada numa tentativa de limitar o crescimento de miomas pela restrição do seu fornecimento sanguíneo, a UAE consiste na introdução de um cateter na artéria femoral direita e posterior embolização dos ramos ascendentes da artéria uterina. Este procedimento é indicado nas pacientes com anemia grave que recusam transfusão e quando a cirurgia é contraindicada/recusada (30).

A UAE é eficaz no tratamento de hemorragia grave e sintomas de compressão, a curto (90%) e longo prazo (75% aos 5-7anos), na redução do tempo de internamento e de recuperação, na necessidade de transfusão e em complicações durante a hospitalização (NE I) (1). Porém, a frequência de reintervenção a longo prazo é maior, com necessidade de histerectomia em 13-28% dos casos aos 5 anos (1,38). A redução do volume uterino aos 6 meses varia entre 30-60% e a do volume do mioma entre 50-80% (1).

São contraindicações absolutas (1): gravidez, doença inflamatória pélvica, doença maligna genital, imunodepressão, doença vascular grave, coagulopatia e alergia ao contraste. As contraindicações relativas são (1): desejo de gravidez, miomas pediculados subserosos, submucosos, com mais de 10 cm de diâmetro e/ou múltiplos de médias/grandes dimensões, tratamento recente com agonistas GnRH, doença vascular que limite o acesso e menopausa.

Relativamente à fertilidade, os índices de gravidez, partos e abortos parecem demonstrar que a miomectomia é a melhor opção e, sendo assim, a UAE tem conquistado lugar como tratamento em mulheres que não queiram engravidar (Grau A) (38,1). Vários estudos mostraram ainda que a UAE comporta um maior risco de parto pré-termo, má apresentação, placentação anómala, cesariana e hemorragia pós parto (1).

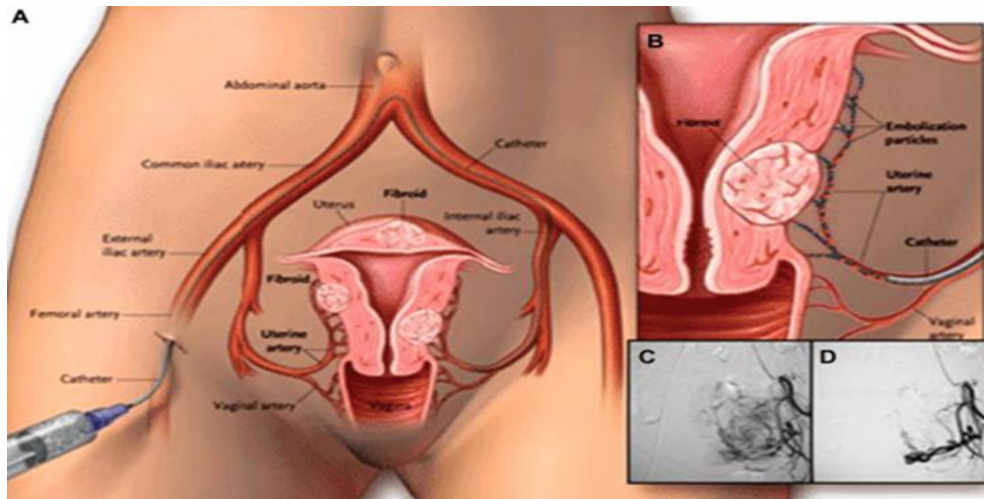


Fig. 4: O procedimento UAE

Fonte: Uterine fibroids: current perspectives

II. Miólise

Várias técnicas conservativas (agulha bipolar, criomiólise, laser Nd:YAG, radiofrequência e laser guiado por ressonância magnética) têm sido testadas como alternativa à miomectomia para preservação do útero (30). Apesar da sua precisão e melhoria da hemostase, a maioria está numa fase de investigação, pelo que ainda não podem ser recomendadas.

- **Ultrassom Focalizado guiado por Ressonância Magnética (MRgFUS)**

Este novo método de ablação usa ultrassons de alta intensidade por via transabdominal que convergem num alvo para causar aumento da temperatura (55-90°C) e consequente necrose (38). Devido ao seu carácter pouco agressivo, é a opção mais estudada.

A redução no volume de miomas é inversamente proporcional à intensidade do sinal na fase pré-tratamento e a eficácia, segurança e custo-benefício têm sido equiparadas às da UAE. Verificou-se a diminuição dos miomas e da sintomatologia em até 98% dos casos, assim como a preservação da vasculatura ovárica/endometrial; porém, a necessidade posterior de cirurgia chegou aos 28% e este procedimento não foi considerado adequado a mulheres que queiram engravidar (30, 1).

III. Oclusão da artéria uterina por via vaginal e laqueação das artérias uterinas via laparoscópica

Parecem ser boas alternativas de tratamento; porém, a informação, nomeadamente quanto à fertilidade, é escassa.

6. 4. Técnicas cirúrgicas convencionais

I. Histerectomia

Desde há muitos anos, a histerectomia é o tratamento mais comum e eficaz para miomas uterinos sintomáticos pois, apesar de comprometer irreversivelmente a fertilidade, é a única solução definitiva. Hoje em dia, as principais indicações são: mulheres que não respondem ao tratamento médico ou o declinaram, que já concretizaram os seus desejos de fertilidade ou existência de alta probabilidade de malignidade (30).

A programação da cirurgia deve ser individualizada, pois fatores como o volume uterino, acessibilidade vaginal e extensão da doença influenciam a seleção da via de histerectomia (1). Esta pode ser vaginal (adequada a miomas com tamanho inferior a 12 semanas ou 280g), abdominal (laparotomia ou laparoscopia) ou uma combinação das duas (histerectomia vaginal assistida por laparoscopia-LAVH). Segundo uma meta-análise, a histerectomia vaginal deve ser preferida à abdominal sempre que possível, pois apresenta iguais ou melhores resultados e, quando esta não é exequível, a laparoscopia pode evitar a necessidade de histerectomia abdominal (Grau A) (1).

A realização de histerectomia total/subtotal ainda não é consensual, mas concluiu-se que não existem evidências científicas que justifiquem a conservação do colo para evitar disfunção do pavimento pélvico e sexual (Grau A) (1). Relativamente à excisão dos ovários, se aparentemente saudáveis, não é aconselhada em mulheres com menos de 45 anos (38).

Devido ao seu carácter invasivo, o tempo de recuperação é significativamente mais longo e as complicações são mais frequentes do que em qualquer outro procedimento, sendo as mais relevantes o dano de estruturas urinárias/intestinais, hemorragia com necessidade de transfusão ou reintervenção, infeção e episódio tromboembólico (38).

II. Miomectomia

A excisão cirúrgica de miomas com preservação das estruturas anatómicas tem-se revelado uma excelente alternativa em mulheres que desejem conservar a sua fertilidade/útero, em situações de aborto recorrente e, antes do tratamento de Produção Medicamente Assistida (PMA), em casos de infertilidade sem outra explicação (1).

Esta cirurgia pode ser realizada por via abdominal, laparoscópica ou histeroscópica. A qualidade do reparo irá influenciar o risco de rotura uterina numa futura gravidez (<1%), pelo que todas as mulheres devem ser aconselhadas à realização de um intervalo de 4 a 6 meses entre a miomectomia e a gestação (1).

- **Miomias intramurais e subserosos**

O grau de interferência destes miomas na fertilidade continua a ser controverso, principalmente na ausência de sintomas; no entanto, a sua associação a complicações obstétricas tem sido constante.

As abordagens mais usadas no tratamento destes fibromas são a laparoscopia e a laparotomia, sendo a última a mais indicada quando existe suspeita de malignidade e quando os miomas são múltiplos (mais que 3) e de grandes dimensões (>9cm) (1). Apesar de exigir maior competência técnica e tempo operatório, a laparoscopia apresenta menor número de complicações (hemorragia, dor pós-operatória) e permite uma mais rápida recuperação. As taxas de gravidez e recorrência aos 5 anos são similares (1).

- **Miomas submucosos**

Para uniformizar os diagnósticos, tornando mais fácil a avaliação dos resultados terapêuticos e do prognóstico cirúrgico, foram criadas várias classificações para estes miomas. A mais usada, classificação da Sociedade Europeia de Endoscopia Ginecológica (ESGE), denomina os diferentes tipos de miomas submucosos com base na sua localização:

- Tipo 0: mioma na cavidade uterina em toda a sua extensão (pediculado);
- Tipo I: mioma maioritariamente na cavidade uterina, sendo o componente intramural inferior a 50% do seu volume (sésil);
- Tipo II: mais de 50% do volume do mioma é intramural (sésil).

A miomectomia por histeroscopia é o tratamento mais adequado para os miomas submucosos (Grau A); pois, ao preservar o útero e estruturas adjacentes, é adequada a mulheres em idade reprodutiva (1). Este procedimento é adequado em fibromas tipo 0, I e II (até 4cm), mas deve dar lugar a miomectomia abdominal, quando se prevê grande manipulação uterina (miomas múltiplos, de grandes dimensões, tipo II) em mulheres que queiram engravidar (1).

Sempre que os miomas forem sintomáticos, mesmo após a menopausa, devem ser sujeitos a intervenção. A excisão completa associa-se à resolução das principais manifestações.

Quanto a miomas assintomáticos, a excisão histeroscópica está indicada quando existe deformação da cavidade uterina em mulheres que pretendam engravidar (1). Qualquer mulher que se submeta a tal cirurgia deve ser informada da possibilidade de existir uma segunda intervenção devido a excisão incompleta ou recorrência dos fibromas e/ou sintomatologia (20-25% aos 5 anos) (39).

As técnicas (secção, vaporização ou morcelação) usadas devem ter em conta as características de cada paciente. Na preparação pré-cirúrgica, pode ser aconselhada a prescrição de:

- agonistas GnRH para corrigir anemia subjacente (30);
- misoprostol vaginal (200µg), 8 a 12 horas antes (1);
- estradiol (25µg) nas duas semanas anteriores, se pós-menopausa (1).

A miomectomia histeroscópica tem mostrado grandes vantagens: procedimento pouco invasivo realizado em ambulatório, que permite uma rápida recuperação com poucas complicações (<5%) e que rapidamente permite a gravidez.

7. Conclusão

Apesar de ainda haver muito por desvendar na relação entre miomas e infertilidade conclui-se que, por si só, estes representam explicação para um pequeno número de casos. Os miomas submucosos são aqueles com maiores implicações no transporte de gâmetas e condições ideais para a nidação, seguidos dos intramurais. O papel dos miomas subserosos parece pouco relevante, principalmente se não for associado a distorção uterina.

A associação a complicações obstétricas, durante a gravidez e parto, é consistente; no entanto, os desfechos desfavoráveis são relativamente raros.

O processo de decisão terapêutica deve ser individualizado, tendo em conta as características e ideais de fertilidade de cada paciente. A conduta expectante pode ser indicada para mulheres assintomáticas com miomas inferiores a 12 semanas e deve implicar um acompanhamento regular das mesmas. O tratamento médico, cuja principal função é o controlo sintomático, é mais eficaz como preparação pré-cirúrgica (anemia e miomas de grandes dimensões) pois a sua descontinuação conduz a recidiva no aparecimento/crescimento dos miomas. É uma alternativa a ter em conta em mulheres que queiram preservar o seu útero e as hipóteses de engravidar, assim como para aquelas cujas contra-indicações não lhe permitam recorrer aos tratamentos cirúrgicos.

Relativamente à área cirúrgica, o desenvolvimento de procedimentos cada vez menos invasivos tem permitido a preservação de estruturas e da fertilidade, assim como um menor número de complicações e tempo de recuperação.

Apesar de, em alguns casos, a miomectomia estar associada ao reaparecimento de fibromas e à necessidade de segundas intervenções, esta tem sido uma grande mais-valia nos casos de aborto recorrente e infertilidade, assim como na preparação para a PMA. Ao permitir a remoção do tecido fibroso, unicamente, proporciona resolução dos sintomas e permite que, rapidamente, as mulheres possam engravidar.

A histerectomia, *gold standard*, é a única terapia definitiva e a mais eficaz no tratamento de miomas. A consciencialização acerca do seu carácter invasivo, implicando mais complicações e maior tempo de recuperação, e do facto de comprometer irreversivelmente a fertilidade, tem sido a grande propulsora na investigação da miomatose uterina.

Concluindo, a eleição de um tratamento ideal não é possível pois todas as pacientes têm características individuais que influenciam a terapêutica; no entanto, esta é mais uma razão para que não se cessem os trabalhos em busca de novas alternativas, mais adequadas a cada mulher, permitindo a sua realização em todos os planos de vida, incluindo o de ser mãe.

8. Referências

- (1) Sociedade Portuguesa de Ginecologia (2013). Consenso sobre Miomas Uterinos.
- (2) Baird DD, Dunson DB, Hill MC, et al (2003). High cumulative incidence of uterine leiomyoma in black and white women: ultrasound evidence. *Am J Obstetric Gynecol.* 188:100.
- (3) Lumsden MA, Wallace EM (1998). Clinical presentation of uterine fibroids. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol*;12:177-95.
- (4) Wilcox LS, Koonin LM, Pokras R, et al (1994). Hysterectomy in the United States, 1988-1990. *Obstet Gynecol*; 83: 549-55.
- (5) Flake GP, Andersen J, Dixon D (2003). Etiology and pathogenesis of uterine leiomyomas: a review. *Environ Health Perspect*; 111:1037-54.
- (6) William H, Parker MD (2007) Etiology, symptomatology, and diagnosis of uterine myomas. *Fertility and Sterility*; 87:725-36.
- (7) Faria J, Godinho C, Rodrigues M (2008). Miomas uterinos-revisão da literatura. *Acta Obstet Ginecol Port* 2008; 2(3):131-42.
- (8) Terry KL, De Vivo I, Hankinson SE, Missmer SA (2010). Reproductive characteristics and risk of uterine leiomyomata. *Fertil Steril*; 94(7):2703-707.
- (9) Cramer SF, Marchetti C, Freedman J, Padela A (2000). Relationship of myoma cell size and menopausal status in small uterine leiomyomas. *Arch Pathol Lab Med*;124:1448-53.
- (10) Treloar SA, Martin NG, Dennerstein L, Raphael B, Heath AC (1992). Pathways to hysterectomy: insights from longitudinal twin research. *Am J Obstet Gynecol*;167:82-8.
- (11) Stewart EA, Nicholson WK, Bradley L, Borah BJ (2013). The Burden of Uterine Fibroids for African American Women: Results of a National Survey. *Journal of Women's Health*; 22:807-16.
- (12) Lumsden MA, Wallace EM (1998). Clinical presentation of uterine fibroids. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol*;12:177-95.
- (13) Ross RK, Pike MC, Vessey MP, Bull D, Yeates D, Casagrande JT (1986). Risk factors for uterine fibroids: reduced risk associated with oral contraceptives. *Br Med J(Clin Res Ed)*; 293 (6543): 359-62.
- (14) Luoto R, Rutanen EM, Auvinen A (2001). Fibroids and hypertension. A cross sectional study of women undergoing hysterectomy. *J Reprod Med*; 46(4):359-64.
- (15) Mukhopadhyaya N et al, (2007). Uterine fibroids: impact on fertility and pregnancy loss. *Obstetrics, Gynaecology and Reproductive Medicine*,. pp 311-317.

- (16) Flake GP, Andersen J, Dixon D (2003). Etiology and Pathogenesis of uterine leiomyomas: A Review. *Environmental Health Perspectives*; 11:1037-54.
- (17) Rein MS (2000). Advances in uterine leiomyoma research: the progesterone hypothesis. *Environ Health Perspect* 108(suppl 5):791–793.
- (18) Richards PA, Tiltman AJ (1996). Anatomical variation of the oestrogen receptor in the non-neoplastic myometrium of fibromyomatous uteri. *Virchows Arch* 428:347–351.
- (19) Mangrulkar RS, Ono M, Ishikawa M, Takashima S, Klagsbrun M, Nowak RA (1995). Isolation and characterization of heparin-binding growth factors in human leiomyomas and normal myometrium. *Biol Reprod* 53:636–646.
- (20) 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*; 22(4): 603-614
- (21) Freitas F, Menke CH, Rivoire WA, Passos EP (2011). Rotinas em Ginecologia, 6ª ed. In: *Miomas Uterinos* (Corleta H, Chaves EB, Capp E, ed); 135-43.
- (22) Desai P, Patel P (2011). Fibroids, Infertility and Laparoscopic Myomectomy. *J Gyneco Endosc Surg*; 2(1): 36-42.
- (23) Buttram VC, Jr, Reiter RC (1981). Uterine leiomyomata: Etiology, symptomatology, and management. *Fertil Steril*;36:433–45.
- (25) Khaund A, (2008). Impact of fibroids on reproductive function. *Best Practice and research clinical Obstetrics and Gynaecology*; 22(4): 749-60.
- (24) Somigliana E, Vercellini P, Daguati R, Pasin R, De Giorgi O, Crosignani PG, et al (2007). Fibroids and female reproduction: A critical analysis of evidence. *Hum Reprod*;13:465–76.
- (26) Eldar-Geva T, Meagher S, Healy DL, MacLachlan V, Breheny S, Wood C (1998). Effect of intramural, subserosal, and submucosal uterine fibroids on the outcome of assisted reproductive technology treatment. *Fertil Steril*;70:687–91
- (27) Myomas and reproductive function (2008). The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine in collaboration with the Society of Reproductive Surgeons. *Fertil Steril*; 90:125-30.
- (28) Muram D, Gillieson M & Walters JH (1980). Myomas of the uterus in pregnancy: ultrasonographic follow-up. *AmJ Obstet Gynecol*; 138: 16–19.
- (29) Myers ER, Barber MW, Couchman GM, et al (2001). Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality;. Management of uterine fibroids. Evidence Report/Technology Assessment No. 34. (Prepared by the Duke Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-97-0014.) AHRQ Publication 01-E052.
- (30) Duhan N (2011). Current and emerging treatments for uterine myoma – an update, *Int J Womens Health*; 3:231-241.

- (31)** Duhan N, Sirohriwal D (2010). Uterine myomas revisited. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*;152:119–125.
- (32)** Parker Wh (2007). Uterine myomas: management. *Fertility and Sterility*;88:255-271
- (33)** Cramer SF, Marchetti C, Freedman J, Padela A (2000). Relationship cell size and menopausal status in small uterine leiomyomas. *Arch Pathol Lab Med*;124:1448-53.
- (34)** Rackow BW, Arici A (2006). Options for medical treatment of myomas. *Obstet Gynecol Clin N Am*;33:97-113.
- (35)** KE, LO et al (2009). Danazol for uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev*; 8(3): CD007692.
- (36)** Varelas FK, Papanicolaou AN, Vatvatsi N, Makidos GA, Vlassis GD (2007). The effect of anastrozole on symptomatic uterine leiomyomata. *Obstet Gynecol*;110(3):643–649.
- (37)** Piscitelli JT, Simel DL, Addison WA (1987). Who should have intravenous pyelogram before hysterectomy for benign disease? *Obstet Gynecol*;69:541–545.
- (38)** Khan AT, Shehmar M, Gupta JK (2014). Uterine fibroids: current perspectives. *International Journal of Women's Health*;6:95-114.
- (39)** Polena V, Mergui JL, Perrot N, Poncet C et al (2007). Long-term results of hysteroscopic muomectomy in 235 patients. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*; 130:232-7.