

Capítulo 8

MIOMAS

CARLOS EUGÊNIO SOCORRO TRINDADE JUNIOR¹

JÚLIA ALVIM AGUIAR¹

MICHAEL DESLANDES BICALHO SILVA ARAÚJO¹

RAFAEL RODRIGUES DA CUNHA VIEGAS¹

1. *Discente - Medicina da Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais*

Palavras Chave: Neoplasia benigna; Neoplasias pélvicas; Miomas.

INTRODUÇÃO

Os miomas uterinos, também chamados de leiomiomas ou fibromas, são os tumores pélvicos benignos mais prevalentes em mulheres em idade reprodutiva (GIULIANI *et al.*, 2020). Esses tumores são neoplasias monoclonais benignas, estrogênio-dependentes, que se originam das células musculares lisas do miométrio uterino. Histologicamente, os leiomiomas são processos fibróticos com matriz extracelular anormal. São envolvidos por uma pseudocápsula de tecido conjuntivo, que a separa do miométrio periférico normal, e são constituídos por fibras musculares lisas maduras, dispostas de forma desorganizada. Apresentam celularidade maior que o tecido de origem. Também possuem uma composição abundante em matriz extracelular, contendo colágeno, fibronectina e proteoglicanos.

Atualmente, os miomas são frequentemente classificados de acordo com a escala proposta pela Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO) em 9 categorias. É de extrema importância que as lesões miomatosas sejam classificadas sistematicamente de acordo com sua localização em relação a cavidade do útero, ao miométrio e a camada serosa que recobre o útero. Existem miomas intracavitários, intramurais, subserosos, submucosos e parasitários. Todas as classificações existentes auxiliam de forma determinante no diagnóstico e principalmente na escolha do tratamento das pacientes.

Apesar da alta prevalência, acometendo mais de 70% das mulheres no mundo todo, a sua complexa patogênese ainda não é completamente elucidada (YANG *et al.*, 2022). Todavia, sabe-se que pelo menos dois fatores distintos contribuem para o seu desenvolvimento, a transformação de células tronco do

miométrio em células neoplásicas e a proliferação anormal delas.

Os pacientes com leiomiomas, em sua maioria, são assintomáticos, entretanto, cerca de 30% das mulheres com os tumores podem apresentar sintomatologia grave (Giuliani *et al.*, 2020). Em alguns casos existem quadros que afetam a qualidade de vida das portadoras. Os sintomas apresentados variam de acordo com as características, localização e número dos tumores.

Como abordado anteriormente, o elevado número de miomas assintomáticos prejudica a consolidação de dados epidemiológicos e fatores de risco associados. Assim, a incidência relatada provavelmente está subestimada (MONLEÓN *et al.*, 2018).

O diagnóstico do leiomioma é confirmado por meio de exames de imagem, visto que essa patologia normalmente não apresenta sintomas clínicos. Até o momento, tratamentos não invasivos enfrentam obstáculos devido ao desconhecimento de muitos mecanismos moleculares dos miomas. Esse capítulo busca abordar desde os mecanismos patológicos do desenvolvimento dos miomas até a sintomatologia, as opções terapêuticas e os impactos dessa doença.

Patogênese

A patogênese dos leiomiomas estão associados a dois fatores principais, sendo eles a transformação dos miócitos uterinos em miócitos anormais e o crescimento exacerbado dessas células (UPTODATE, 2023). Embora sua etiologia ainda não tenha sido totalmente elucidada, sabe-se que o início do desenvolvimento dos fibromas vem de mutações somáticas que provocam uma reprogramação das células tronco levando a sua transformação em células tumorais (YANG *et al.*, 2021). Ademais, fatores hormonais e fatores de crescimento (PARKER *et al.*, 2007), que podem levar a uma inibição apoptótica, proliferação anormal das

células e aumento na deposição de matriz extracelular, que, associados aos fatores genéticos, também participam do desenvolvimento dessas neoplasias

Os leiomiomas uterinos são uma condição fenotípica comum a diversas alterações somáticas nas portadoras. A identificação de diferentes mutações permitiu a observação de alguns genes específicos como sendo os principais responsáveis pelo início do desenvolvimento dessas neoplasias, dentre os quais estão a expressão elevada do HMGA, disruptão do locus COL4A5 e alterações no gene MED-12, sendo esse o mais prevalente, estando presente em cerca de 45-90% dos casos da doença, independente da etnia. As alterações no gene MED-12 estão associadas ao surgimento de leiomiomas por dois modelos principais, sendo o primeiro da alteração da molécula CDK8 T-loop, associada a atividade de um mediador cinase e fosforilação de alvos que controlam a função e o destino das células tronco miometriais. O segundo modo está associado a proteínas de regulação transcricional, que são cinase independentes, modificando também a função das células tronco do miométrio (YANG *et al.*, 2021). Outra associação entre a alteração do gene MED-12 e os leiomiomas observada, diz respeito a estrutura das neoplasias, uma vez que, essas mutações estão relacionadas a tumores de menor tamanho (YANG *et al.*, 2021,), histologia convencional e maior número de fibromas (YANG *et al.*, 2021).

Outro fator importante no desenvolvimento dessas neoplasias pélvicas é a atividade dos hormônios esteroides, de modo que tanto a progesterona, quanto o estrógeno estão associados ao crescimento dos miomas (PARKER *et al.*, 2007). Acredita-se que bem como os receptores da progesterona estão aumentados nos miomas, quando comparados a um

miométrio hígido, os receptores alfa do estrogênio também estão aumentados em todos os leiomiomas (UPTODATE, 2023), de modo que, condições que aumentam a exposição a esta substância, como a obesidade e puberdade precoce, aumentam a incidência dessa neoplasia, e o contrário também é verdadeiro (PARKER *et al.*, 2007).

Ademais, nota-se que as células dos miomas uterinos são caracterizadas por uma deposição abundante e desorganizada de uma matriz extracelular (YANG *et al.*, 2021), na qual se destaca o colágeno I e III como principal componente (UPTODATE, 2023). O acúmulo de MEC é afetado por diversos fatores de crescimento, como o TGF-B, que muitas vezes estão desregulados na ocorrência de leiomiomas. Esse fator de transformação do crescimento beta, tal como seu receptor, aparenta estar aumentados nos leiomiomas, quando em comparação com o miométrio (UPTODATE, 2023). Ele é responsável por aumentar tanto a proliferação de células musculares lisas, ao aumentar o potencial mitótico das células, quanto a síntese e deposição de MEC (PARKER *et al.*, 2007). Outra molécula cuja participação no desenvolvimento de miomas tem sido investigada nos últimos anos é a vitamina D. Foi observado que níveis elevados de calciferol levaram a uma inibição ou redução dos níveis de TGF-B e do depósito de proteínas extracelulares como colágeno e fibronectina, estimuladas por essa molécula. Por fim, a vitamina D também inibe o crescimento e proliferação dos miócitos uterinos fibroides ao regular negativamente o PCNA, CDK1 e algumas outras estruturas que estimulam esse processo (YANG *et al.*, 2021).

Epidemiologia e Fatores de Risco

Os miomas uterinos são a forma mais comum de neoplasias que acometem o sexo feminino (STEWART *et al.*, 2017). Contudo, a prevalência dos leiomiomas tem sido historicamente subesti-

mada ao longo dos anos em estudos epidemiológicos que focam principalmente em portadoras da doença com manifestações clínicas, ignorando uma grande parcela de doentes assintomáticos (GIULIANE *et al.*, 2020), ou de mulheres com sintomas leves, visto que apenas 25-30% das mulheres acometidas reportam sinais da doença (YANG *et al.*, 2021). Estudos recentes realizados detectaram a presença dessas neoplasias em cerca de 70% das mulheres brancas e em 80% das mulheres afro-descendentes, nas mulheres acima de 50 anos (GIULIANE *et al.*, 2020). Atualmente, os estudos de maior relevância em andamento abordam os fatores de risco relacionados, que serão citados a seguir:

Idade:

A idade entra como um fator de risco de grande significância para o desenvolvimento de miomas e sua patogenicidade. Com o aumento da faixa etária, há maior incidência de diagnósticos de fibromas patológicos, sendo observado um pico aos 50 anos (PAVONE *et al.*, 2018). Os miomas ocorrem apenas em mulheres em idade reprodutiva, tendo frequência diminuída em mulheres que estão em menopausa (PAVONE *et al.*, 2018). É válido ressaltar que mulheres afro-americanas demonstram início em idade mais precoce de tumores fibroides e seguem com maiores incidências em todos os níveis de faixa etária, se comparado com mulheres caucasianas (PAVONE *et al.*, 2018). A hospitalização devido aos leiomiomas cresce juntamente com a idade das pacientes, apresentando queda entre mulheres de 50 a 54 anos (PAVONE *et al.*, 2018). O aumento da idade estar relacionado aos fatores de risco é um reflexo da história natural dos miomas, que possuem crescimento ao longo do tempo, sendo mais facilmente diagnosticados em idades avançadas.

Raça e genética:

Mulheres pretas possuem uma incidência maior de miomas e maior risco ao longo da vida para miomas que as estatísticas encontradas em mulheres brancas, asiáticas e hispânicas (PAVONE *et al.*, 2018). No quesito de fibromas clinicamente significativos, tendo em vista critérios de tamanho e ou de acordo com a classificação de localização (FIGO), mulheres pretas também apresentaram resultados com maiores riscos (PAVONE *et al.*, 2018). Miomas em mulheres negras, além de surgirem em idade mais precoce, costumam ser vários e maiores, levando a quadros mais graves de sintomas. Com isso, os procedimentos de histerectomia e miomectomia possuem maior probabilidade de ocorrerem neste grupo (PAVONE *et al.*, 2018). Essa importante disparidade estatística entre as mulheres afro-americanas e as demais etnias tem relação com o hormônio estrogênio e suas interações metabólicas no organismo, mediada geneticamente.

Existem também síndromes genéticas relacionadas à predisposição para o desenvolvimento de leiomiomas (OKOLO *et al.*, 2005). A síndrome Leiomiomatose hereditária e o carcinoma de células renais merece destaque, sendo autossômica dominante, e relacionada com fibromas uterinos e cutâneos. A etiologia da síndrome está ligada a alteração de supressão dos tumores para miomas uterinos. Além disso, alterações genéticas diversas e mecanismos epigenéticos podem ter associação também com maior predisposição. A composição genética dos próprios tumores de tecido muscular e fibroso é relevante para destacar frequentes anomalias citogenéticas encontradas, que podem estar relacionadas com proliferação de células, matriz extracelular e inflamação.

Fatores reprodutivos:

A gravidez com alta paridade entra como um fator protetor na desenvoltura de miomas (STEWART *et al.*, 2017). Isso se deve a instabilidade hormonal de progesterona e estrogênio durante o

início da gestação e após o parto, o que interfere diretamente no crescimento dos tumores. Cerca de 36% dos miomas presentes durante a gravidez não são identificados após 3 a 6 meses do fim da gestação, e os que continuam presentes têm o tamanho reduzido (PAVONE *et al.*, 2018). Mulheres, tanto pretas como brancas, que deram à luz recentemente têm menos chances de desenvolver os fibromas (PAVONE *et al.*, 2018).

Fatores hormonais:

A atividade dos ovários, com o estrogênio e a progesterona, é fundamental para o crescimento do leiomioma. Em relação à diabetes e a insulina, a incidência de miomas é inversamente proporcional, devido à disfunção vascular nessas mulheres portadoras de hiperglicemia (PAVONE *et al.*, 2018). Em pacientes com a síndrome do ovário policístico, há chance aumentada de incidência de miomas em até 65% devido a maior produção de estrogênio (PAVONE *et al.*, 2018). Em relação aos contraceptivos orais, a relação ainda não é totalmente compreendida. Em mulheres após a menopausa que fazem reposição hormonal, é demonstrada uma correlação com o crescimento de miomas (YANG *et al.*, 2002).

Estilo de vida e dieta:

Eventos cotidianos, como praticar atividade física e consumir álcool ou cafeína podem ter efeitos a nível molecular no desenvolvimento e crescimento dos miomas. Uma relação ainda pouco aprofundada pelos estudos é o benefício protetor do exercício físico contra os miomas. A prática física pode interferir em níveis de hormônios sistêmicos, como por exemplo diminuir as taxas de estrogênio circulante.

Já na área do risco, pode-se considerar a exposição a experiências estressantes como fator de risco possível (PAVONE *et al.*,

2018). Isso ocorre porque os hormônios relacionados ao estresse regulam alguns fatores de crescimento que influenciam o desenvolvimento dos fibromas. Além disso, o eixo hipofisário gonadal pode aumentar a produção de estrogênio. Em relação à dieta, é válido entender a interação alimentar com o metabolismo hormonal, principalmente o de estrogênio. Assim, dietas de lugares diferentes poderiam explicar em parte a epidemiologia de miomas local. Entretanto, é difícil avaliar a alimentação de forma isolada. A vitamina D também pode ser relacionada a um fator de risco para miomas uterinos. Como já visto, mulheres afro-americanas, com maior incidência de miomas, possuem níveis baixos de vitamina D3 no sangue, que é um agente antitumoral (PAVONE *et al.*, 2018). Em relação ao álcool, vários estudos mostram o risco aumentado, devido à subida dos níveis de estrogênio biodisponíveis (PAVONE *et al.*, 2018). Com a cafeína ocorre algo parecido, aumentando a produção de esteróides sexuais.

Obesidade:

A obesidade, indicada pelo alto IMC, está associada a um maior risco de desenvolvimento de fibromas (PAVONE *et al.*, 2018). O tecido adiposo atua de forma inflamatória e hormonal, com conversão de andrógenos adrenais e diminuição na globulina ligadora de hormônios性uais, permitindo que maior quantidade de estrogênio se encontre livre. Além disso, doenças secundárias à obesidade, como a hipertensão, são componentes da síndrome metabólica e potencializadoras dos miomas (PROTIC *et al.*, 2016).

Sintomatologia

Os pacientes com leiomiomas em sua maioria são assintomáticos, sendo cerca de 30 a 50% de mulheres ainda na pré-menopausa diagnosticadas de maneira incidental em exames de ultrassom. Entretanto, em alguns casos existem sintomas, os quais dependem do tamanho, quantidade e

localização da neoplasia, sendo o sangramento menstrual excessivo e irregular, o sintoma mais comum associado ao leiomioma na região da submucosa uterina, o qual pode acometer 33,3% das pacientes, causando complicações graves no quadro clínico, como o surgingimento da anemia (MATHEW *et al.*, 2021).

Além disso, podem ter outras manifestações da doença, como pressão pélvica, o qual é causada pela pressão dos leiomiomas nos órgãos adjacentes a eles, gerando uma sensação de plenitude abdominal, retenção urinária e constipação (SANGKOMKAMHANG *et al.*, 2013). A dor pélvica aguda também é uma manifestação importante dessa neoplasia, sendo oriundas de miomas pedunculares originados da região subserosa que podem sofrer torção e infartar (MATHEW *et al.*, 2021).

A infertilidade também é importante sinal clínico da manifestação da doença, sendo associado a 10% dos casos aproximadamente. Atuam semelhantes a irritantes físicos no endométrio interferindo na sua estabilidade e não permitindo que o embrião consiga se implantar corretamente. Já durante a gravidez os leiomiomas podem ser responsáveis por diversos abortos e trabalho de partos prematuros (MATHEW *et al.*, 2021). Estudos mostraram resultados que mulheres com miomas subserosos não apresentavam diminuição da fertilidade, porém em casos de miomas submucosos e intramurais foi observado uma redução da fertilidade e aumento dos abortos naturais (PRITTS *et al.*, 2009).

Diagnóstico

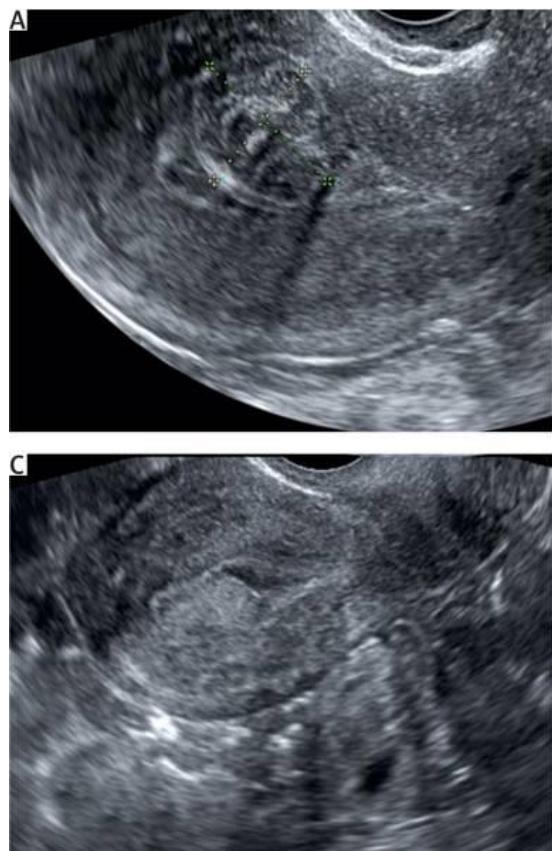
A maioria dos casos de leiomiomas são assintomáticos, por isso a suspeita diagnóstica da neoplasia ocorre normalmente pela palpa-

ção do contorno uterino, o qual pode estar aumentado e irregular no exame pélvico (SANGKOMKAMHANG *et al.*, 2013). Entretanto, o diagnóstico só é confirmado por meio de exames de imagem, sendo a ultrassonografia por varredura transvaginal ou varredura transabdominal a modalidade de exame principal para a confirmação dessa patologia. Os tumores benignos podem ser visualizados nesses exames de imagem de forma circunscrita, sólida e hipoecóica formando uma sombra acústica variável. Além disso, esse tipo de exame pode permitir a diferenciação de um mioma uterino para um pólipos uterino, o qual aparece de forma mais hiperecóica (**Figura 8.1**) (MATHEW *et al.*, 2021).

O ultrassom por varredura transvaginal (TVS) é o mais utilizado para o diagnóstico de pequenos leiomiomas, avaliação em pacientes obesos ou com muitos gases abdominais e em casos de úteros retrovertidos. Entretanto, a TVS é limitada pela sua pouca profundidade de visualização, dificultando o achado de leiomiomas de tamanho aumentado e pedunculares, com isso necessitando de uma abordagem ultrassonografia por varredura transabdominal (MATHEW *et al.*, 2021).

Contudo, em casos de leiomiomas maiores de 3 à 5 cm e extrauterinos podem ocorrer degeneração, dessa maneira apresentando-se de forma confusa na ultrassonografia, podendo variar sua visualização em anecóica a ecogênica. Nesses casos a ressonância magnética é uma ferramenta necessária para a melhor caracterização desse mioma (MATHEW *et al.*, 2021). A ressonância magnética permite uma melhor visualização de miomas individuais e maiores em razão de apresentar um melhor contraste e resolução espacial que o ultrassom, no entanto, na maioria dos casos é preferível a utilização deste último devido ao custo elevado da ressonância (SANGKOMKAMHANG *et al.*, 2013).

Figura 8.1 Imagem da ultrassonografia associando pólipos e leiomiomas: A) massa heterogênea na cavidade uterina - mioma; C) massa hiperecogênica homogênea na cavidade uterina - pólipos endometriais



Legenda: imagem ultrassonográfica visualizando mioma e pólipos endometriais.

Fonte: Wozniak, A *et al.*, 2017

Tratamento

Até o momento, não existe opção de tratamento de longo prazo ou não invasivo para miomas uterinos dependentes de hormônio, devido ao conhecimento limitado sobre os mecanismos moleculares subjacentes ao início e desenvolvimento de miomas uterinos. Atualmente, os métodos de tratamento utilizados incluem terapias médicas que agem no sistema intrauterino como o uso de anticoncepcionais e antagonistas do hormônio liberador de gonadotropina (GnRH), ambos atuando nos níveis de estrogênio e progesterona. Além disso, são utilizados tratamentos cirúrgicos como a miomectomia e histerectomia,

entretanto, devido ao crescente interesse das mulheres por opções de tratamento que evitem a cirurgia e preservem o útero, isso tem contribuído para o desenvolvimento de métodos minimamente invasivos, como: embolização da artéria uterina (EAU), ultrassom focalizado de alta intensidade guiado por ressonância magnética (MR - HIFU), ablação por micro-ondas e miólise por radiofrequência.

Os miomas uterinos são uma causa comum de sangramento menstrual intenso e dor. O tratamento com a combinação de relugolix, estradiol e acetato de noretindrona, administrado uma vez ao dia, pode ser eficaz em mulheres com miomas uterinos e sangramento intenso, evitando efeitos hipostrogênicos (AL-HENDY *et al.*, 2021). O Relugolix é um antagonista oral do receptor do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH), ele se liga competitivamente aos receptores e bloqueia a ligação e a sinalização do GnRH endógeno, provocando uma diminuição da produção ovariana de estradiol e progesterona, na qual é dose dependente das concentrações de gonadotrofinas. Quando combinado com outras substâncias, tem-se demonstrado uma solução eficaz para minimizar a hemorragia menstrual intensa, anemia, dor, além de preservar a densidade mineral óssea.

A miomectomia e a histerectomia são métodos cirúrgicos bastante utilizados na atualidade, na qual a miomectomia tem como o objetivo principal a retirada de miomas uterinos por meio de dois tipos de cirurgia: a abdominal, em que é realizada semelhante a uma cesariana, onde é necessário realizar um corte na região da pelve até o útero, permitindo a retirada do mioma e a histeroscópica, em que o médico introduz o estereoscópico pela vagina e retira o mioma, sem a necessidade de cortes. Já a histerectomia tem como objetivo a retirada do útero, que também pode incluir a retirada das trompas adjacentes e do ovário.

Existem também métodos menos invasivos, o primeiro a ser citado será a embolização da artéria

uterina (EAU), que foi inicialmente usado para reduzir a perda de sangue após a miomectomia. Em 1995, foi proposto como uma opção de tratamento separada para miomas sintomáticos em mulheres que desejavam preservar o útero (CLEMENTS *et al.*, 2020). Esse método é realizado sob anestesia local sob orientação de fluoroscopia e leva cerca de 30 a 60 minutos. Depois de obter o acesso percutâneo, mais comumente realizado na região inguinal, o cateter vascular é inserido através da artéria femoral na aorta, artéria ilíaca interna e artéria uterina. Após a confirmação da posição correta do cateter, um agente embólico é injetado na artéria uterina junto com um agente de contraste. A injeção continua até que o fluxo na artéria uterina seja bloqueado. O cateter é então removido e um curativo pressurizado é aplicado no local da punção. Com isso, são reduzidos o volume dos miomas, a dor pélvica, sintomas de pressão, além de promover uma resolução de sangramento menstrual intenso (KRYZANOWSKI *et al.*, 2022).

Outra técnica é o ultrassom focalizado de alta intensidade guiado por ressonância magnética (MR - HIFU), na qual é um método termoablativo seguro e eficaz para tratar sintomas relacionados a miomas, logo ele é mais indicado para a forma sintomática da doença (KRÖNCKE & DAVID, 2019). A técnica consiste no aquecimento dos miomas utilizando o ultrassom focalizado até que a ablação completa seja confirmada, necessitando de um monitoramento constante via ressonância magnética ou o ultrassom. É importante salientar que a paciente pode ter complicações mais simples como a distensão abdominal, secreção vaginal ou complicações mais graves e

raras como queimaduras cutâneas de segundo ou terceiro grau, retenção urinária, insuficiência renal aguda, perfuração intestinal, hérnia na parede abdominal (KRYZANOWSKI *et al.*, 2022).

Em adição, ablação percutânea por microondas guiada por ultrassom (PMWA) é um procedimento simples e minimamente invasivo amplamente utilizado no tratamento de tumores em outros órgãos além do útero. Nesse procedimento, antenas com gerador de micro-ondas são colocadas no tumor. No caso de tumores maiores, é possível utilizar diversas antenas para obter maior uniformidade de ablação (KRYZANOWSKI *et al.*, 2022). Por fim, a ablação por radiofrequência (RFA) é outro procedimento guiado por ultrassom que permite a ablação de miomas. A técnica consiste na utilização de um eletrodo de radiofrequência que é colocado por via percutânea ou transvaginal com uma agulha guiada no mioma selecionado. O procedimento é realizado sob orientação ultrassonográfica e anestesia intravenosa moderada, na qual é considerado um tratamento eficaz e durável para miomas, com melhorias sustentadas no volume dos miomas, sangramento e resultados relatados pelos pacientes com baixas taxas de reintervenção (BAXTER *et al.*, 2022).

A EAU é um método comprovado e amplamente aceito em casos particulares, o HIFU ainda são métodos experimentais, mas mostra-se ser segura e principalmente rentável. Já a ablação por microondas e radiofrequência são técnicas minimamente invasivas interessantes que têm potencial para serem reconhecidas como um método de tratamento de miomas no futuro, desde que os resultados iniciais sejam confirmados por ensaios clínicos randomizados.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BAXTER, B.L. *et al.* Radiofrequency ablation methods for uterine sparing fibroid treatment. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*. 2022 Aug 1;34(4):262-269.
- CLEMENTS, W. *et al.* Treatment of symptomatic fibroid disease using uterine fibroid embolisation: An Australian perspective. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 2020 Jun;60(3):324-329. doi: 10.1111/ajo.13120.
- GIULIANI, E. *et al.* Epidemiology and management of uterine fibroids. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, Apr;149(1):3-9. doi: 10.1002/ijgo.13102.
- KRÖNCKE, T. & DAVID, M. MR-Guided Focused Ultrasound in Fibroid Treatment – Results of the 4th Radiological-Gynecological Expert Meeting. *RöFo - Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren*, 2019 Jul;191(7):626-629. doi: 10.1055/a-0884-3143.
- KRZYŻANOWSKI, J. *et al.* Minimally invasive treatment options for uterine fibroids — state-of-the art 2021. *Ginekologia Polska*, 2022;93(3):242-247. doi: 10.5603/GP.a2021.0202.
- MATHEW, R.P. *et al.* Uterine leiomyomas revisited with review of literature. *Abdominal Radiology*, 2021 Oct;46(10):4908-4926. doi: 10.1007/s00261-021-03126-4.
- MONLEÓN, J. *et al.* Epidemiology of uterine myomas and clinical practice in Spain: An observational study. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology*, 2018 Jul;226:59-65. doi: 10.1016/j.ejogrb.2018.05.026.
- OKOLO, S.O. *et al.* Familial prevalence of uterine fibroids is associated with distinct clinical and molecular features. *Human Reproduction (Oxford, England)*, Aug;20(8):2321-4. doi: 10.1093/humrep/dei049.
- PARKER, W.H. Etiology, symptomatology, and diagnosis of uterine myomas. *Fertility and Sterility*, 2007 Apr;87(4):725-36. doi: 10.1016/j.fertnstert.2007.01.093.
- PAVONE, D. *et al.* Epidemiology and risk factors of uterine fibroids. *Best Practice & Research. Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 2018 Jan;46:3-11. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2017.09.004.
- PRITTS, E.A. *et al.* Fibroids and infertility: an updated systematic review of the evidence. *Fertility and Sterility*, 2009 Apr;91(4):1215-23. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.01.051.
- PROTIC, O. *et al.* Possible involvement of inflammatory/reparative processes in the development of uterine fibroids. *Cell and Tissue Research*, 2016 May;364(2):415-27. doi: 10.1007/s00441-015-2324-3.
- SANGKOMKAMHANG, U.S. *et al.* Progestogens or progestogen-releasing intrauterine systems for uterine fibroids. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2013 Feb 28;(2):CD008994. doi: 10.1002/14651858.CD008994.pub2.
- STEWART, E. *et al.* Epidemiology of uterine fibroids: a systematic review. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 2017 Sep;124(10):1501-1512. doi: 10.1111/1471-0528.14640.
- UPTODATE. Disponível em: <<https://www.uptodate.com/contents/uterine-fibroids-leiomyomas-histology-and-pathogenesis>>. Acesso em: 01 out. 2023.
- WOŹNIAK, A. & WOŹNIAK, S. Ultrasonography of uterine leiomyomas. *Menopausal Review*, 2017 Dec;16(4):113-117. doi: 10.5114/pm.2017.72754.
- YANG, Q. *et al.* Comprehensive review of uterine fibroids: Developmental origin, pathogenesis, and treatment. *Endocrine Reviews*, 43(4), 678–719. <https://doi.org/10.1210/endrev/bnab039>. 2022.