

Capítulo 5

MIOMAS

BERNARDO TRIVELLATO LINS¹
MANUELA BRION CAROSO VILLELA DIAS¹
SOFIA PONTES ANANIAS¹
VITOR AUGUSTO CASTRO SANTOS¹

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

Palavras Chave: *Leiomioma; Útero; Mulheres.*

INTRODUÇÃO

O leiomioma uterino é conhecido pela população humana desde a antiguidade. Sua primeira menção foi com a descrição de Hipócrates de “pedras uterinas”, enquanto Galeno, no segundo século da era cristã, descreveu os achados como “escleromas” (BOZINI & BARACAT, 2007). Atualmente é de conhecimento que o mioma, ou leiomioma, é uma neoplasia benigna monoclonal de células musculares lisas do miométrio que tem uma relação intrínseca com o estrogênio (PARKER, 2007; BORAHAY *et al.*, 2017). Histologicamente, é composto por células musculares lisas desordenadas envolvidas por uma grande quantidade de matriz extracelular que contém colágeno, fibronectina e proteoglicano.

Tradicionalmente, esses fibromas podem ser classificados, quanto à sua localização em relação ao útero e ao tipo de crescimento. Os quatro tipos principais de leiomiomas classificados principalmente por sua localização são: submucoso (abaixo do endométrio), intramural (tipo mais comum, crescimento dentro do miométrio), subseroso (abaixo da superfície serosa) e pedunculado (ligado ao útero, em sua parede interna ou externa, por um pedículo) (ALEKSANDROVYCH *et al.*, 2015).

Os leiomiomas são os tumores ginecológicos mais prevalentes (LABERGE *et al.*, 2019) afetando cerca de 80% das mulheres em idade reprodutiva e estima-se que 70% das mulheres caucasianas e 80% das negras irão desenvolver esse tumor durante a vida (ALEKSANDROVYCH *et al.*, 2015). O crescimento tumoral é majoritariamente assintomático, mas 25% a 50% das mulheres apresentam sintomas, sendo eles típicos, como sangramento uterino anormal, dor ou sensação de peso na pelve e infertilidade, bem como quadros atípicos, como tenesmo, dor lombar e sintomas urinários

(MARSH *et al.*, 2018; SU *et al.*, 2012). Os sintomas desse tumor dependem do tamanho, da localização e do número de fibromas.

Como a maioria das pacientes com fibromas são assintomáticas, é difícil diagnosticar a condição e a maioria dos casos é diagnosticada entre 28 e 52 anos (ALEKSANDROVYCH *et al.*, 2015), sendo o diagnóstico feito por uma combinação entre história clínica, exame clínico, ultrassonografia e exame de imagem (BANO *et al.*, 2023).

As estratégias terapêuticas são individualizadas e variam de acordo com fatores como a gravidade dos sintomas, o tamanho e a localização da lesão, a idade da paciente e sua proximidade da menopausa e o desejo de futura gestação. Portanto, os tumores devem ser acompanhados e monitorados para decisão de condutas adequadas, tais quais, terapia medicamentosa, opções cirúrgicas convencionais e abordagens cirúrgicas mais novas e menos invasivas (SABRY & AL-HENDY, 2012; DUHAN, 2013).

A seguir será abordado desde a patogênese até os tratamentos utilizados para minimizar complicações e melhorar a qualidade de vida dos pacientes, visando contribuir com o conhecimento acerca do tema.

Patogênese

O modelo de patogênese dos leiomiomas uterinos pressupõe uma mudança genética de uma célula única célula tronco miometrial em uma célula iniciadora de tumor que gera e mantém o crescimento do tumor clonal. Esse processo é caracterizado por um aumento no tamanho celular, no número de células e na produção excessiva de matriz extracelular, sob a influência de fatores de crescimento endócrinos, autócrinos e parácrinos e da sinalização dos receptores hormonais.

As causas de mioma não são totalmente conhecidas, entretanto, descobertas recentes mostram que células-tronco, fatores de crescimento, fatores genéticos e epigenéticos, hormônios esteroides ovarianos, citocinas e quimiocinas e componentes da matriz extracelular (ECM) são os fatores críticos envolvidos no desenvolvimento e crescimento de miomas uterinos (ALI *et al.*, 2023).

Alguns dos fatores de crescimento relacionados ao mioma identificados são fator de transformação do crescimento β (TGF- β), fator de crescimento fibroblástico básico (bFGF), fator de crescimento epidérmico (EGF), fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF), fator de crescimento semelhante à insulina (IGF) e prolactina. Muitos desses fatores de crescimento são expressos em excesso em miomas e exercem funções como aumentar a proliferação do músculo liso (TGF- β , bFGF), aumentar síntese de DNA (EGF, PDGF), estimular síntese de matriz extracelular (TGF- β), promover mitose (TGF- β , EGF, IGF, prolactina) e promover a angiogênese (bFGF, VEGF) (PARKER, 2007).

A maioria dos leiomiomas são geneticamente normais (60%) e o restante possuem anormalidades específicas de tumor semelhantes. Tumores de cromossomos anormais são normalmente maiores e um grande percentual desses é localizado na submucosa. A variedade de arranjos cromossômicos, entre eles a translocação, a deleção e a trissomia, prevê diferentes mecanismos genéticos para a formação e o crescimento de miomas uterinos. O perfil global de expressão gênica do mioma uterino demonstrou que centenas de genes são desregulados e causam mudança na proliferação celular, diferenciação e produção de matriz extracelular. As anormalidades genéticas mais comuns encontradas em miomas uterinos são a deleção

da porção 7q, trissomia do 12, rearranjo de 12q15, 6p21 ou 10q22. Outras anormalidades que aparecem com constância, mas não são tão frequentes são o rearranjo do cromossomo X, 1, 3 e 13. A variedade desses arranjos sugerem que existe mais de uma via molecular para a gênese desse fibroma.

A expressão de diversas citocinas é regulada por hormônios esteroides. A expressão de IL-1, IL-6, IL-11, IL-12, IL-15, IFN γ , TNF- α , CM-CSF e eritropoetina foram encontradas em leiomiomas uterinos, com evidências limitadas acerca de sua contribuição para a patogênese deles. Contudo IL-11 e IL-13 tem sua expressão excessiva e são regulados de forma diferente por estrógeno, progesterona, agonistas do hormônio liberador de gonadotrofina e TGF- β . Quimiocinas e seus receptores (MIP-1 α , MIP-1 β , RANTES, eotaxina, eotaxina-2, IL-8, CCR1, CCR3, CCR5, CXCR1) também contribuem para a patogênese do leiomioma.

Experimentos demonstraram que a combinação entre estrógeno e progesterona promove o crescimento de células lisas do miométrio e do fibroma. Ambos os hormônios também regulam a maioria dos genes que codificam fatores de crescimento. O estrógeno pode regular a expressão de fatores de crescimento através de alguns tipos de sinalização, podendo estimular a expressão de PDGF nas células fibroides e diminuir a expressão de EGF, enquanto aumenta a expressão de EGF-R no miométrio e nas células do mioma. A progesterona e seus receptores (PR-A e PR-B), que têm uma expressão maior em tecido correspondente ao leiomioma uterino em comparação com o tecido miometrial normal, são essenciais para a proliferação celular, acúmulo de matriz extracelular e hipertrofia celular. Além disso, a progesterona atua estimulando a expressão de EGF e TGF- β 3 e diminuindo a expressão de IGF-1 (ALEKSAN-

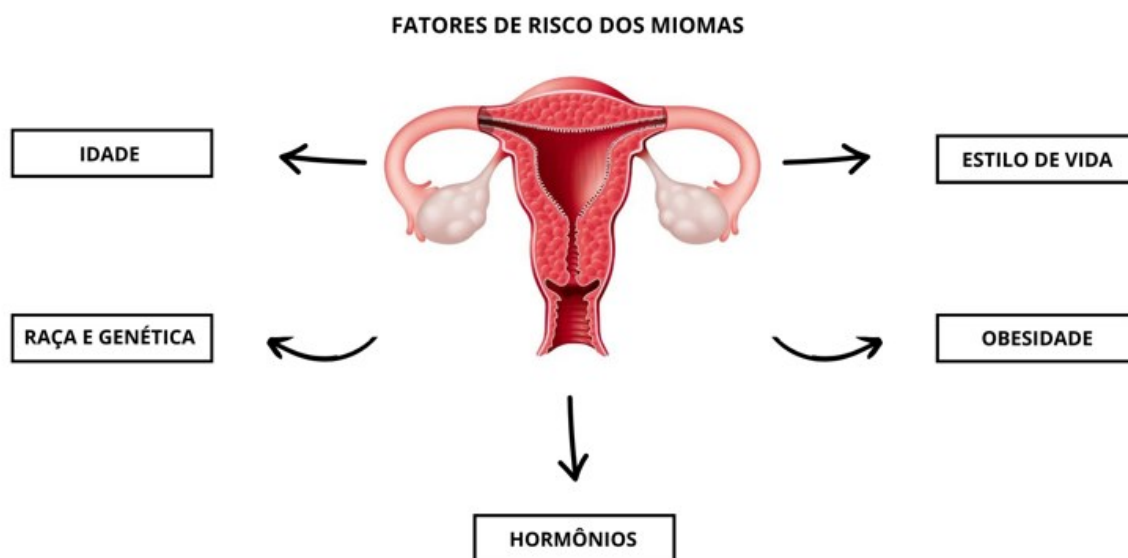
DROVYCH *et al.*, 2015). Ademais, recentemente foi descoberto outro papel para o estrógeno que é aumentar a expressão de receptores de progesterona permitindo que os ligantes desses receptores atuem nas células alvo (YANG *et al.*, 2022).

Epidemiologia e fatores de risco

Epidemiologicamente, os fibromas uterinos são considerados os tumores pélvicos mais prevalentes em mulheres (PAVONE, *et al.*, 2018). Estima-se que até 77% da população feminina irá desenvolver esse tumor durante a vida (MCWILLIAMS & CHENNATHUKUZH, 2017).

O desenvolvimento dos miomas depende da associação de inúmeros fatores (**Figura 5.1**). A predisposição genética, juntamente com a influência dos hormônios estrogênio e progesterona nas mulheres, afeta o crescimento desses tumores. Ademais, existe maior prevalência dos miomas em mulheres afro-americanas, devido a causas ainda pouco aprofundadas, mas que envolvem a combinação de aspectos genéticos, hormonais e ambientais (BANO, *et al.*, 2023). Estudos também apontam que mulheres com histórico familiar, considerando parentesco de primeiro grau, possuem 2,5 vezes mais chances de desenvolver essa condição (ALEKSANDROVYCH, 2015).

Figura 5.1 Fatores de risco miomas uterinos



Legenda: Esquema de fatores de risco dos leiomiomas.

Idade

Idade é um fator de risco importante no desenvolvimento dos miomas, principalmente, porque mulheres em idade reprodutiva possuem altos níveis de produção estrogênio e progesterona, hormônios essenciais para o crescimento e desenvolvimento desses tumores. Em mulheres afrodescendentes a incidência dos leiomiomas aumenta de 60% para 80% quando se compara as faixas etárias de 35 e 50 anos, respectivamente. Já em caucasianas, esse índice muda de 40% em mulheres com 35 anos para 70% em mulheres com 50 anos. Apesar de os tumores apresentarem uma tendência de involução de tamanho e crescimento após a menopausa, devido à queda dos níveis hormonais, eles ainda podem persistir em algumas instâncias (BANO *et al.*, 2023; PAVONE *et al.*, 2018).

Raça e genética

Apesar de as causas da maior incidência dos miomas em afrodescendentes não serem completamente explicadas, um estudo recente apresentou que o genótipo Val/Val de uma enzima essencial para o metabolismo de estrogênio, Catecol O-Metiltransferase, é encontrado em 47% de mulheres afro-americanas, enquanto está presente em somente 19% das caucasianas. Além da maior incidência, tumores maiores ao diagnóstico, sintomas mais severos e menor idade ao diagnóstico também são mais prevalentes no público feminino afrodescendente. Nos EUA a procura por tratamento de miomas é significativamente maior entre mulheres afro-americanas, sendo que elas são 2,4 vezes mais prováveis de realizarem o procedimento de histerectomia como exemplo dessa terapêutica (MCWILLIAMS & CHENNATHUKUZH, 2017; PARKER, 2007).

Fatores hormonais

Os fibromas uterinos têm crescimento e desenvolvimento hormônio-dependentes, principalmente de hormônios esteroides, como o estrogênio e a progesterona. Desse modo, com tal influência hormonal, a maioria dos miomas aparece após a puberdade, está mais presente na fase reprodutiva da mulher e regride após a menopausa. Isso porque, analisando as células tumorais dos leiomiomas, concluiu-se que existe o desenvolvimento de uma hiperresponsividade ao estrogênio, por meio de um aumento do número de receptores desse hormônio, estimulando o crescimento tumoral. Além disso, estudos revelam e confirmam a importância da progesterona na patogênese dos fibromas (PARKER, 2007). Outro fator predisponente da evolução dos miomas é a presença da Síndrome do Ovário Policístico (SOP) que, com o cenário de hiperestrogenismo característico da patologia, torna a incidência dos miomas 65% mais alta em mulheres com SOP (PAVONE *et al.*, 2018).

Obesidade

O estrógeno tem como uma das fontes de produção o tecido adiposo. Por isso, é importante ressaltar o quanto a obesidade aumenta as chances de uma mulher desenvolver miomas. Em um estudo prospectivo, o risco de leiomiomas aumentava em 21% a cada 10 kg ganho em peso corporal (PARKER, 2007). A obesidade também pode provocar altos níveis de insulina, o que diminui a resposta celular à insulina. As altas taxas desse hormônio no organismo podem, portanto, estimular o crescimento dos miomas, devido à influência da hiperinsulinemia na proliferação de músculo liso e aumento dos hormônios ovarianos circulantes. Essa doença metabólica também interfere no tratamento dos fibromas, visto que mulheres que ganharam

mais de 20 kg têm maior incidência de terapêutica cirúrgica do que aquelas que ganharam menos de 10 kg (BANO *et al.*, 2023; PAVONE *et al.*, 2018).

Estilo de vida

O consumo exagerado de cafeína, tabagismo, sedentarismo e alcoolismo são fatores de risco que tendem a aumentar as chances de aparecimento de miomas. A prática de exercícios físicos regularmente é biologicamente comprovada como fator de proteção para esses tumores, visto que essas atividades podem controlar os níveis hormonais e melhorar a sensibilidade insulínica no organismo. Dieta e baixos níveis de estresse também possuem importante papel na redução da incidência dessa patologia. Dados apontam que o alto consumo de carne vermelha eleva em até 70% o risco tumoral, contribuindo para resistência insulínica e desequilíbrio hormonal, enquanto uma alimentação rica em vegetais e verduras mostra-se redutora desses índices (BANO *et al.*, 2023).

Quadro clínico

Cerca de 70% dos pacientes com leiomiomas são assintomáticos, o que faz com que não tenham relevância clínica e que seja uma condição subdiagnosticada (BANO *et al.*, 2023). Entretanto, apesar de ser um tumor benigno, os miomas podem causar uma variedade de sintomas típicos e atípicos, que variam de acordo com o tamanho, localização e número de leiomiomas. Assim sendo, os sintomas típicos podem ser subdivididos em 3 apresentações clínicas principais: sangramento uterino anormal; sensação de peso/pressão ou dor na pelve e problemas reprodutivos (ALEKSANDROVYCH *et al.*, 2015).

Sangramento anormal

Os leiomiomas são altamente vascularizados e seu crescimento pode ocasionar em ruptura vascular e sangramento, o qual pode se apresentar de diferentes formas. Um estudo aponta que 30% dos pacientes com mioma possuem menorrágia, que consiste na eliminação de mais de 80 ml de sangue durante um ciclo menstrual (ALEKSANDROVYCH *et al.*, 2015; SU *et al.*, 2012). Sangramento vaginal prolongado também pode ocorrer e acredita-se ser presente principalmente em paciente com tumores submucosos por destruírem a cavidade endometrial (ALEKSANDROVYCH *et al.*, 2015).

Esses sintomas podem levar a um quadro de anemia se persistentes, evoluindo para palidez, desmaios, dispneia e fadiga por conta da perda massiva de sangue, sobretudo durante o período menstrual (SU *et al.*, 2012).

Peso/pressão e dor pélvica

A sensação de peso/pressão e a dor pélvica ocorrem pela compressão de órgãos e nervos à medida que o tumor cresce, e pode confundir mulheres em idade fértil com quadros de gravidez.

Além disso, dor pélvica aguda pode ser consequência da degeneração/necrose tumoral ou da torção de leiomiomas pediculados, sendo a última uma emergência médica que necessita de tratamento cirúrgico imediato (ALEKSANDROVYCH *et al.*, 2015; SU *et al.*, 2012).

Infertilidade

No que tange os problemas reprodutivos e a apresentação dos miomas na gravidez, reservamos um tópico neste capítulo para discorrer sobre tal assunto.

Sintomas atípicos

A compressão de diferentes estruturas pode levar a apresentação clínica atípica dos miomas. O crescimento tumoral anterior, por exemplo, pode causar sintomas urinários, enquanto o crescimento posterior pode causar sintomas retais, como o tenesmo, dor nas costas e constipação. Dor nos flancos, principalmente no direito, resultam de compressão do ureter e o alívio do sintoma com decúbito contralateral pode ser um sinal dessa condição rara (ALEKSANDROVYCH *et al.*, 2015; SU *et al.*, 2012).

Outra apresentação incomum é a invasão de leiomiócitos no sistema venoso pélvico, que têm potencial de crescer até atingirem a veia cava e o coração direito, produzindo sintomas cardíacos de obstrução. Apesar de ainda incerto na literatura, essa invasão vascular pode explicar a existência de leiomiomas à distância e de deterioração ocular por miomas orbitais (SU *et al.*, 2012).

Outrossim, dispneia, derrame pleural e ascites causadas por leiomiomas podem simular carcinomatosas peritoneais pélvicas e síndrome de Meigs (SU *et al.*, 2012). Entretanto, a transformação verdadeiramente maligna do mioma em leiomiosarcoma é muito rara, ocorrendo em menos de 0,1% dos fibroides e ocorre principalmente em mulheres na pós-menopausa (ALEKSANDROVYCH *et al.*, 2015).

Outros sintomas incomuns são soluços, que podem ocorrer por irritação do nervo vago ou frênico, hemorragias internas, por conta do rompimento de tumores subserosos de crescimento rápido, prurido e lesões cutâneas elevadas nas costelas, como manifestação do piloleiomioma - uma forma rara de leiomioma cutâneo - e, por fim, leiomiomas submucosos podem induzir uma inversão uterina e causar hemorragia (SU *et al.*, 2012).

Mioma X infertilidade

Sobre a relação dos miomas com a infertilidade, infelizmente a literatura é limitada pela falta de estudos randomizados, prospectivos e controlados que avaliem minuciosamente essa questão (PARKER, 2007). Apesar disso, alguns artigos abordam existirem algumas evidências de que os leiomiomas submucosos podem dificultar a implantação, aumentam a chance de aborto espontâneo e podem dificultar a circulação hematogênica para o útero e para o endométrio. Nesse sentido, alguns mecanismos que podem afetar a fertilidade são: deslocamento do colo do útero que pode acabar prejudicando a exposição ao espermatozoide, deformação na cavidade uterina que pode interferir na migração dos espermatozoides, obstrução da parte proximal da tuba uterina, contratilidade uterina aumentada ou alterada que pode impedir o transporte ou nidação de espermatozoides ou embriões, fluxo sanguíneo comprometido, inflamação endometrial e secreção de substâncias vasoativas (SU *et al.*, 2012).

Durante a gravidez, a incidência de miomas achados em ultrassonografia é baixa. Em um estudo realizado, de 12.600 mulheres atendidas em uma clínica pré-natal, a ultrassonografia de rotina do segundo trimestre identificou miomas em 183 mulheres (idade média: 33 anos), com uma incidência de 1,5%. A influência da gravidez no crescimento dos miomas é variável e imprevisível pois depende da genética individual de cada um e dos fatores de crescimento. No geral os miomas não alteram o seu tamanho durante a gravidez, mas em algumas mulheres o tamanho desses miomas é alterado (PARKER, 2007).

Acredita-se que o crescimento dos miomas durante a gravidez se deve a fatores como o aumento dos níveis de esteroide, hipertrofia e

edema e alargamento do miométrio. Pesquisadores que acompanharam mulheres durante as gestações concluíram que as taxas de crescimento de miomas são significativamente mais altas na primeira metade da gravidez em comparação com a segunda metade. Em contraposição, a expansão da cavidade amniótica e alterações degenerativas causadas por isquemia podem contribuir com o desaparecimento dos leiomiomas (GHOSH *et al.*, 2018).

Raramente a presença de miomas na gravidez tem um desfecho desfavorável (PARKER, 2007). Apesar disso alguns estudos apontam que a presença de leiomiomas submucosos está ligada a uma maior chance de aborto espontâneo durante as fases iniciais da gravidez. Quando os fibromas são grandes ou estão localizados próximos ao colo do útero, podem aumentar a probabilidade de trabalho de parto prematuro e parto prematuro. Dependendo de onde estão situados, os miomas podem levar a complicações como descolamento prematuro da placenta, onde a placenta se desliga prematuramente, ou placenta prévia, caracterizada pela placenta cobrindo o colo do útero. Notavelmente, tumores maiores podem até obstruir o canal de parto, necessitando de cesariana (BANO *et al.*, 2023).

Dessa forma, embora complicações na gravidez pelos miomas sejam raras, é importante ficar atento aos sinais como dor e febre que podem indicar degeneração vermelha do mioma, e deve-se monitorar o tumor durante a gravidez (SU *et al.*, 2012).

Diagnóstico

A maioria dos miomas são diagnosticados entre 28 e 52 anos. Geralmente as mulheres procuram médicos devido a um sangramento anormal ou infertilidade e após a consulta com o médico são direcionadas aos exames diagnósticos (ALEKSANDROVYCH *et al.*, 2015).

Miomas de tamanho significativamente grande podem ser identificados por exame pélvico pelo exame bi manual com achados de útero aumentado, formato irregular, consistência firme e falta de sensibilidade.

Quando o diagnóstico é quase certo, os métodos diagnósticos de imagem não são necessários, mas nos demais casos, existem exames de imagem como a ultrassonografia, ultrassonografia com infusão salina, histeroscopia ou ressonância magnética para o diagnóstico definitivo.

A ultrassonografia transvaginal é a técnica mais disponível e é útil em diferenciar os miomas de outras condições uterinas. Uma combinação de ultrassonografia transvaginal e transabdominal pode ser valorosa para identificação desses tumores (PARKER, 2007). Esse método é especialmente benéfico para avaliar a expansão do mioma, para confirmar diagnóstico e para distinguir de neoplasia de ovário (BANO *et al.*, 2023). A aparência ultrassonográfica dos miomas pode ser variável, mas frequentemente aparecem como massas simétricas, bem definidas, hipoeóicas e heterogêneas. Apesar disso, é importante citar que na ultrassonografia calcificações e hemorragias podem estar hipereóicas e degenerações císticas podem se apresentar como anecoicas. Sobre as limitações desse método, cabe citar que não é o melhor método para determinar o número e a posição precisos dos miomas.

A ultrassonografia com infusão salina é um procedimento em que se insere um contraste de solução salina na cavidade uterina e é útil para definir melhor miomas submucosos, pólipos, hiperplasia endometrial ou carcinoma (PARKER, 2007).

A histeroscopia é realizada com ajuda de um aparelho chamado histeroscópio, um tipo de endoscópio com uma câmera associada, que transmite imagens de ótima qualidade em

tempo real, e também é um método de tratamento, pois consegue remover esses miomas. Como o procedimento normalmente é feito com analgesia e sedação, são mais utilizados como tratamento do que como diagnóstico (MOAWAD & PALIN, 2022).

Já a ressonância magnética é considerada o método mais preciso para identificação desses miomas, oferecendo detalhes abrangentes sobre dimensões, posição, quantidade e irrigação sanguínea dos leiomiomas, além de identificar a presença de outras anomalias uterinas. Sua sensibilidade e especificidade são próximas de 100%, porém é um procedimento caro (BANO *et al.*, 2023). Esse método também se mostrou muito útil para diferenciar os miomas de adenomiose. Em um estudo analisado, em 22 mulheres agendadas para histerectomia, a ressonância magnética (sensibilidade 64%, especificidade 88%) foi superior à ultrassonografia transvaginal (sensibilidade 59%, especificidade 79%) para o diagnóstico de adenomiose (PARKER, 2007).

Por fim, a ressonância magnética permite a avaliação de miomas submucosos, intramurais e subserosos, ajuda a definir o que pode ser esperado na cirurgia e pode ajudar o cirurgião a evitar miomas não vistos durante a cirurgia (PARKER, 2007).

Tratamento

Atualmente, existe um vasto número de propostas terapêuticas, tanto medicamentosas quanto cirúrgicas, para pacientes com miomas. As terapias são individualizadas e variam de acordo com a gravidade dos sintomas, o tamanho, a localização da lesão, a idade da paciente e sua proximidade da menopausa, e o desejo de futura gestação (SABRY & AL-HENDY, 2012).

O questionário “The Uterine Fibroid Symptom and Quality of Life”, o qual consiste em 8

perguntas sobre sintomas e 29 sobre qualidade de vida, é uma ferramenta eficaz para avaliar a eficácia dos tratamentos utilizados (SU *et al.*, 2012).

Tratamento medicamentoso

Os anticoncepcionais orais (ACO) normalmente são utilizados para tratar menorragia e dismenorreia causadas pelos miomas. Atualmente, grande parte dos ACO possuem uma quantidade mínima de estrógeno, sendo essa insuficiente para causar o crescimento tumoral, mas, apesar disso, acredita-se que os contraceptivos com apenas progesterona sejam melhores para o tratamento (PARKER, 2007).

Anti-inflamatórios não esteroides também são utilizados para tratar dismenorreia e sangramentos uterinos anormais, ao passo que antagonizam prostaglandinas que estimulam a contração uterina (PARKER, 2007).

Os agonistas do hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH), juntamente com a suplementação de ferro, muitas vezes são utilizados no pré-operatório para corrigir a anemia por deficiência de ferro causada pela perda excessiva de sangue (SABRY & AL-HENDY, 2012). Os GnRH geralmente são utilizados 3-6 meses antes da cirurgia e atuam a princípio aumentando a liberação de gonadotrofinas, a qual é seguida de dessensibilização e *down-regulation* dos receptores, o que leva diminuição da produção de gonadotrofinas e, conseqüentemente, diminuição dos níveis de progesterona e estrógeno (BANO *et al.*, 2023). A administração de agentes terapêuticos, como progesterona, estrogênio, tibolona e raloxifeno, podem ser usados como *add-back* para diminuir os efeitos colaterais, melhorar a adesão e permitir maior tempo de tratamento com análogos do GnRH sem comprometer sua eficácia (SABRY & AL-HENDY, 2012).

Já os antagonistas do GnRH, como o Cetrotide e o Orgalutan) exercem sua ação inibindo competitivamente os receptores de GnRh na hipófise, induzindo redução nos níveis das gonadotrofinas e dos hormônios sexuais, o que pode levar à redução de até 50% do tamanho dos leiomiomas uterinos (SABRY & AL-HENDY, 2012).

Ademais, o uso do dispositivo intrauterino de Levonorgestrel (DIU-LNG) está associado à redução significativa do volume tumoral e redução da perda de sangue. Entretanto, mulheres com grandes miomas sofrem expulsão espontânea do DIU-LNG com maior frequência (PARKER, 2007).

Os inibidores de aromatase, ao inibirem a enzima aromatase que converte androgênio em estrogênio, reduzem os níveis desse hormônio sexual. Esses agentes demonstram-se ser mais bem tolerados do que os agonistas de GnRH, causando menos efeitos adversos anti-estrogênicos a curto prazo (BANO *et al.*, 2023).

Agentes fibrinolíticos, como o ácido tranexâmico, são indicados como um dos principais tratamentos não-hormonais para sangramento anormal associado aos leiomiomas uterinos. Teoricamente, seu uso prolongado aumenta o risco de trombose venosa profunda, mas a maioria dos estudos questionam tal relação e demonstram falta de evidências para comprovar esse efeito adverso (PARKER, 2007).

Tratamento cirúrgico

Tratamentos cirúrgicos são utilizados quando há sangramento anormal uterino que não responde aos tratamentos conservativos, alto grau de suspeita de malignidade pélvica, crescimento do mioma após menopausa, deformação da cavidade endometrial ou obstrução tubária em mulheres inférteis, em mulheres que têm abortos frequentes, dor ou sintomas de

pressão que interferem na qualidade de vida e anemia secundária a perda de sangue devido ao sangramento crônico do útero (DUHAN, 2013). Ademais, o método cirúrgico depende, além dos aspectos técnicos e estruturais, da intenção ou não de futura gravidez da paciente

A histerectomia é o único procedimento cirúrgico que se enquadra como solução definitiva para os miomas sintomáticos, ao passo que elimina tanto os sintomas quanto a possibilidade de recorrência. É uma opção para mulheres que não têm mais interesse em ter filhos e pode ser realizada por diferentes vias - laparoscópica, abdominal ou vaginal (BANO *et al.*, 2023).

A miomectomia pode ser feita via laparotomia, cirurgia laparoscópica ou robótica e é indicada para tumores intracavitários e subserosos em mulheres que ainda desejam ter filhos (MYOMAS AND REPRODUCTIVE FUNCTION, 2008). Esse procedimento consiste em remover o leiomioma mas deixar o útero intacto, mas tem a desvantagem de que 50-60% das mulheres que o fizeram terão novos miomas detectados por ultrassom dentro de 5 anos e, 1 terço dessas mulheres terão que passar por outra intervenção cirúrgica por conta dos leiomiomas dentro de 5 anos (BANO *et al.*, 2023).

A ablação endometrial é uma técnica minimamente invasiva usada para a destruição do revestimento endometrial e pode ser utilizada em mulheres que não desejam futuras gestações. É um método indicado para leiomiomas submucosos menores que 2 cm de diâmetro e contraindicado para pacientes com múltiplos miomas submucosos com mais de 2 cm de diâmetro ou para mulheres que desejam manter a fertilidade (BANO *et al.*, 2023).

A miólise é uma variação da miomectomia em que o tecido do mioma é coagulado ao invés de retirado e, assim como a miomectomia, pode ser uma estratégia para mulheres que desejam

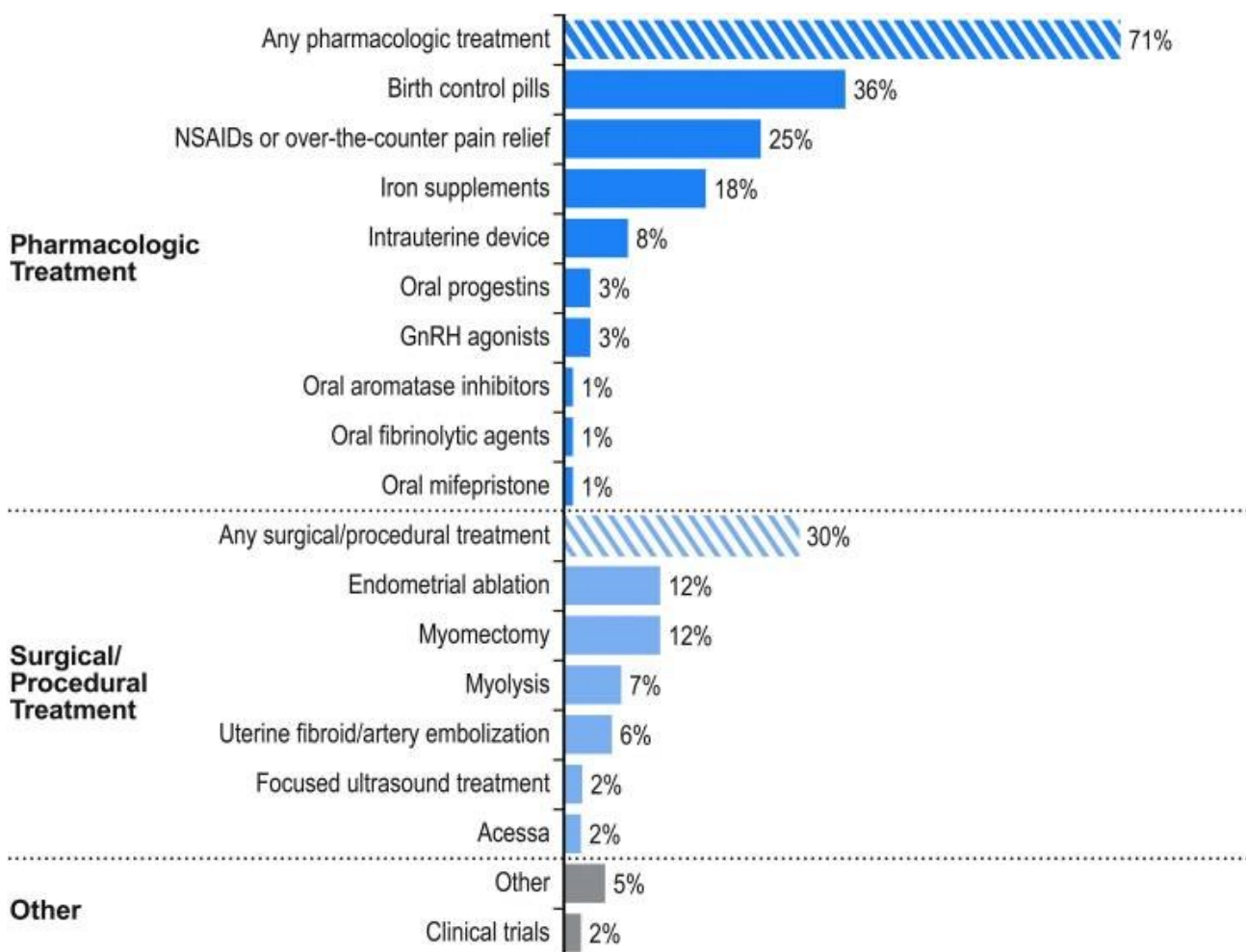
preservar o útero e a fertilidade (BANO *et al.*, 2023). Entretanto, a literatura publicada sobre as diversas técnicas de miólise é limitada, fazendo com que a técnica seja considerada ainda experimental (PARKER, 2007).

Embolização da artéria uterina consiste na injeção de partículas de álcool polivinílico dentro da artéria uterina para bloquear o fluxo sanguíneo e impedir o suprimento dos fibroides, fazendo-os regredir de tamanho. O colégio americano de ginecologia e obstetrícia indicou ser um procedimento viável para mulheres que

querem manter o útero, mas limita para aquelas que não desejam mais engravidar devido a complicações, como prematuridade e aborto espontâneo (SABRY *et al.*, 2007.)

Por fim, a cirurgia de ultrassom focalizado guiado por ressonância magnética é feita pela convergência de múltiplos focos de ultrassom que destroem termicamente o tecido do leiomioma. É um método não invasivo indicado para mulheres pré-menopausa que não desejam ter filhos (PARKER, 2007).

Figura 5.2 Diferentes opções terapêuticas entre 871 mulheres diagnosticadas com leiomiomas de um estudo de coorte



Legenda: GnRH, hormônio liberador de gonadotrofinas; NSAID, Anti-inflamatórios não esteroides

Fonte: MARSH *et al.*, 2018

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALEKSANDROVYCH, V. *et al.* Uterine fibroid: common features of widespread tumor (Review article). *Folia Medica Cracoviensia*, v. 55, n. 1, p. 61–75, 2015.
- ALI, M. *et al.* Progesterone signaling and uterine fibroid pathogenesis; Molecular mechanisms and potential therapeutics. *Cells (Basel, Switzerland)*, v. 12, n. 8, p. 1117, 2023.
- BANO, A. *et al.* A COMPREHENSIVE REVIEW OF UTERINE FIBROIDS: PATHOGENESIS, DIAGNOSIS, TREATMENT, AND FUTURE PERSPECTIVES. *Journal of Population Therapeutics and Clinical Pharmacology*, v. 30, n. 18, p. 1961–1974, 10 nov. 2023.
- BORAHAY, M.A. *et al.* Estrogen receptors and signaling in fibroids: Role in pathobiology and therapeutic implications. *Reproductive sciences (Thousand Oaks, Calif.)*, v. 24, n. 9, p. 1235–1244, 2017.
- BOZINI, N. & BARACAT, E. C. The history of myomectomy at the Medical School of University of São Paulo. *Clinics*, v. 62, n. 3, p. 209–210, 2007.
- DUHAN, N. Advances in management of uterine myomas. *Frontiers in bioscience (Elite edition)*, v. E5, n. 1, p. 12–22, 2013.
- GHOSH, S. *et al.* Natural History of Uterine Fibroids: A Radiological Perspective. *Current Obstetrics and Gynecology Reports*, v. 7, n. 3, p. 117–121, 8 maio 2018
- LABERGE, P.Y. *et al.* Guideline no. 389-medical Management of symptomatic uterine leiomyomas - an addendum. *Journal d'obstetrique et gynecologie du Canada [Journal of obstetrics and gynaecology Canada]*, v. 41, n. 10, p. 1521–1524, 2019.
- MARSH, E.E. *et al.* Burden, prevalence, and treatment of uterine fibroids: A survey of U.s. women. *Journal of women's health (2002)*, v. 27, n. 11, p. 1359–1367, 2018.
- MCWILLIAMS, M.M. & CHENNATHUKUZH, V.M. Recent Advances in Uterine Fibroid Etiology. *Seminars in reproductive medicine*, v. 35, n. 2, p. 181–189, 1 mar. 2017.
- MOAWAD, N. S. & PALIN, H. Hysteroscopic myomectomy. *Obstetrics and gynecology clinics of North America*, v. 49, n. 2, p. 329–353, 2022.
- MYOMAS AND REPRODUCTIVE FUNCTION. *Fertility and Sterility*, v. 90, n. 5, p. S125–S130, nov. 2008.
- PARKER, W.H. Etiology, symptomatology, and diagnosis of uterine myomas. *Fertility and Sterility*, v. 87, n. 4, p. 725–736, abr. 2007.
- PAVONE, D. *et al.* Epidemiology and Risk Factors of Uterine Fibroids. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, v. 46, p. 3–11, jan. 2018.
- SABRY, M. & AL-HENDY, A. Medical treatment of uterine leiomyoma. *Reproductive sciences (Thousand Oaks, Calif.)*, v. 19, n. 4, p. 339–353, 2012.
- STEWART, E. *et al.* Epidemiology of uterine fibroids: a systematic review. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, v. 124, n. 10, p. 1501–1512, 13 maio 2017
- SU, W.H. *et al.* Typical and atypical clinical presentation of uterine myomas. *Journal of the Chinese Medical Association: JCMA*, v. 75, n. 10, p. 487–493, 2012.
- YANG, Q. *et al.* Comprehensive review of uterine fibroids: Developmental origin, pathogenesis, and treatment. *Endocrine reviews*, v. 43, n. 4, p. 678–719, 2022.