

# Capítulo 5

## MIOMAS

FERNANDA MARTINS VILLELA<sup>1</sup>

GABRIELA MARTINS VILLELA<sup>1</sup>

JAYANA RODRIGUES LUCAS SOUZA<sup>1</sup>

JÚLIA FONSECA COELHO DE SOUZA<sup>1</sup>

1. Discente – Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora.

**Palavras Chave:** Leiomiomas; Miomas uterinos; Epidemiologia.

## INTRODUÇÃO

Miomas ou leiomiomas uterinos podem ser definidos como tumores benignos de origem clonal que se proliferaram no miométrio e são compostos de grandes quantidades de matriz extracelular (MEC) constituída de colágeno, fibronectina e proteoglicanos (DONNEZ & DOLMANS, 2016). São acometimentos frequentes em mulheres no período pré menopausa, sendo uma das principais causas de morbidade dessa parcela da população e a neoplasia benigna mais comum do sistema reprodutor feminino. Em geral, grande parte dos quadros é assintomático, porém pode apresentar diversas repercussões clínicas que afetam a qualidade de vida e a saúde das mulheres (KATON *et al.*, 2023).

De acordo com a Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO), a classificação dos miomas depende da localização e orientação de crescimento dos tumores no útero (posição em relação às camadas de musculatura). Esse aspecto apresenta impacto direto nas manifestações apresentadas pelas pacientes e nas escolhas de tratamento para o quadro. A divisão é feita em intramural, submucoso e subseroso (MCLUCAS, 2008).

### **Mioma intramural**

É o tipo mais comum da patologia. Esses tumores geram uma compressão do miométrio e formam uma pseudocápsula, o que faz com que eles sejam bem demarcados.

### **Mioma submucoso**

Essa classificação está relacionada com a proximidade imediata do tumor com o endométrio, que leva a uma distorção intramural. Tem grande possibilidade de ser sintomática, promovendo sintomas como infertilidade e sangramento intermenstrual. Está relacionada à alteração da circulação sanguínea local, podendo ser

insuficiente, o que aumenta risco de inflamação e necrose.

Alguns são denominados como pendulados, por se estender para a cavidade uterina ligados ao miométrio por um pedículo. Leiomiomas submucosos apresentam divisão de acordo com sua profundidade de protrusão. Assim, segundo a Sociedade Europeia de Endoscopia Ginecológica (ESGE), podem ser tipo 0 (pendulados), tipo I (miomas móveis com menos da metade de sua massa no miométrio ou mais da metade de sua massa na cavidade uterina) ou tipo II (miomas com mais da metade de massa no miométrio).

### **Miomas subserosos**

Esses tumores se posicionam abaixo do peritônio que cobre o corpo do útero. Essa classificação de tumor também pode se tornar pendulado, apresentando crescimento em direção a cavidade peritoneal, o que pode resultar em pressão na bexiga e no intestino.

## **Epidemiologia**

Os leiomiomas uterinos ainda são pouco compreendidos no que tange a história natural, incidência e progressão (PAYSON *et al.*, 2006). Entretanto, constituem a neoplasia que mais afeta o sistema reprodutor feminino, atingindo 70% das mulheres até o início da menopausa. Estima-se que a frequência da doença seja subestimada, já que grande parte das mulheres são assintomáticas ou não possuem os sintomas diagnosticados. Cerca de 25% das mulheres em idade reprodutiva possuem sintomas clinicamente aparentes (STEWART *et al.*, 2017).

Diversos fatores epidemiológicos influenciam no desenvolvimento dos miomas: raça, idade, herança genética, estilo de vida (consumo de café, álcool, estresse, atividade física e tabagismo), obesidade, hormônios sexuais e influência ambiental, embora alguns fatores ainda não

sejam compreendidos totalmente (SPARIC *et al.*, 2016)

Um estudo realizado nos Estados Unidos, constatou uma prevalência maior dos miomas em mulheres afro-americanas em relação às mulheres brancas, sendo discutido a relação da prevalência nessa população com predisposição genética e influências ambientais (PAYSON *et al.*, 2006). Em outro estudo, entre mulheres asiáticas, hispânicas e brancas, a incidência dos miomas foi semelhante, enquanto em mulheres negras, a incidência foi aproximadamente três vezes maior que em outras populações (STEWART *et al.*, 2017). Já a população europeia, parece ter uma menor prevalência da doença.

Em relação a idade, há um aumento da incidência dos miomas diagnosticados patologicamente com o avançar da idade (PAYSON *et al.*, 2006). Cerca de 60% das mulheres afro-americanas entre 35 e 49 anos possuem miomas, já aquelas com 50 anos ou mais, 80% possuem miomas. Nas mulheres brancas, aquelas com até 35 anos, 40% possuíam miomas, enquanto as mulheres com 50 anos ou mais, 70% desenvolveram a doença (YANG *et al.*, 2022). Essa abordagem se relaciona com o desenvolvimento biológico dos miomas, em que a maioria cresce com o tempo e espera-se um diagnóstico tardio (PAYSON *et al.*, 2006).

A obesidade também é um fator de risco significativo para o desenvolvimento dos leiomiomas uterinos. Estudo recente, incluindo 325.899 participantes e 19.593 casos, demonstrou uma associação entre a obesidade e o risco ou prevalência de miomas (PARAZZINI *et al.*, 1996). Essa associação está relacionada com as funções metabólicas do tecido adiposo, que produzem e liberam citocinas envolvidas na regulação de diversos processos fisiológicos e patológicos do organismo, principalmente na imunidade e na inflamação. O excesso de gordura visceral, associa-se à baixa produção da globulina ligadora

de hormônios sexuais (SHBG), que se liga aos hormônios circulantes, alterando, assim, a atividade hormonal para os tecidos mais sensíveis e promovendo um desequilíbrio. Nesse sentido, mulheres obesas pós-menopausa e mulheres que passaram por tratamento com reposição hormonal, são mais acometidas pelos miomas (YANG *et al.*, 2022).

## Fisiopatologia

Apesar de apresentar alta prevalência e de gerar repercussões clínicas significativas na saúde da mulher, ainda não se comprehende muito sobre a patogênese dos leiomiomas uterinos. Esses tumores raramente aparecem antes da menarca e apresentam a tendência de regredir com a menopausa, indicando que os hormônios ovarianos desempenham um papel na promoção de seu crescimento, o que classifica os tumores em hormônio-dependentes (FLEISCHER *et al.*, 2008). Assim, acredita-se, atualmente, que os fatores envolvidos no desenvolvimento dos miomas incluem os hormônios esteroides sexuais estrogênio e progesterona, bem como fatores de crescimento semelhantes à insulina, fator de crescimento epidérmico e fator de crescimento transformador. Outros aspectos associados são fatores genéticos, nuliparidade, obesidade, idade, estilo de vida e hábitos alimentares (LETHABY & VOLLENHOVEN, 2015).

A etiologia dos leiomiomas tem sido associada a fatores genéticos. Estudos citogenéticos apontam para a relação entre ocorrência de miomas e alteração de diversos genes (como MED12 e HMGA2), proto-oncogenes, vias de sinalização e mecanismos epigenéticos. Em 7,5 a 10% dos casos, podem ser observadas mutações no gene HMGA2, em que a formação de tumores está envolvida na sua superexpressão, a qual decorre da translocação cromossômica t(12; 14)(q14-q15; q23-q24). A mutação mais

comum ocorre em 50 a 70% dos quadros e afeta o gene MED12, o qual é um regulador de transcrição envolvido na ativação da via Wnt/beta-catenina e p53. A alteração do gene resulta, então, na desregulação do crescimento celular e na tumorigênese envolvidas no desenvolvimento dos leiomiomas (DA SILVA *et al.*, 2018).

Também não são conhecidos totalmente os processos e mecanismos que ocorrem durante o desenvolvimento da patologia. No entanto, admite-se que ocorre angiogênese desordenada, proliferação de células musculares lisas e deposição elevada de matriz extracelular. Assim, é possível observar que a rede vascular dos leiomiomas uterinos apresenta alterações em relação ao miométrio adjacente. Miomas pequenos apresentam número reduzido de vasos sanguíneos no seu interior, mas são circundados por uma borda vascular densa de tecido. Conforme o tamanho dos miomas aumentam, a vascularização dentro do tumor tende a aumentar, porém não alcança a densidade de suprimento vascular do miométrio normal. Os vasos que fazem o suprimento sanguíneo dos miomas apresentam uma estrutura diferente da rede vascular do miométrio, apresentando diâmetro reduzido, que atua na maior propensão à necrose isquêmica após embolização de artéria uterina. Esse aspecto se relaciona com a alteração nos níveis de promotores e inibidores de angiogênese no tecido fibroso, os quais, respectivamente, se encontram reduzidos e aumentados (FLEISCHER *et al.*, 2008).

Outra modificação que ocorre no processo de crescimento dos miomas, é a proliferação de células musculares lisas. Existe uma reação exacerbada ao estrogênio que, de acordo com estudos recentes, atuam aumentando a responsividade da célula à progesterona (PAVONE *et al.*, 2018). Diversos mecanismos, como alteração de vias de sinalização e da expressão de receptores, determinam que fatores de crescimento (TGF-

beta, EGF, beta-FGF, IGFs, PDGF) tenham efeitos diferenciados nos leiomiomas em comparação com o miométrio normal.

## Manifestações clínicas

A maior parte dos casos de leiomiomas são assintomáticos, apenas 30% a 40% dos casos apresentam sintomas, sendo relacionados com a localização e tamanho do mioma, além de serem caracterizados por uma produção excessiva de matriz extracelular que leva à contratilidade uterina anormal e diminuição do suprimento sanguíneo para o endométrio. Um dos principais sintomas é o sangramento menstrual intenso, que pode acarretar anemia e ser potencialmente fatal (DONNEZ & DOLMANS, 2016). Mulheres que desenvolvem esse sintoma possuem um maior risco de desenvolver depressão, angústia emocional e ansiedade, afetando drasticamente a qualidade de vida. O sangramento menstrual intenso se relaciona com processos de angiogênese, vasodilatação, vasoconstrição, coagulação e inflamação, de modo que os vasoconstritores menstruais mais significativos são a Endotelina-1 (ET1), que é expressa principalmente no endométrio, e a Prostaglandina F2 $\alpha$  (PGF $\alpha$ ). A ET1 se liga aos seus receptores, receptor tipo A de endotelina (ETAR) e receptor tipo B de endotelina (ETBR), e, mulheres com miomas uterinos possuem uma maior expressão endometrial de ETAR e uma menor expressão de ETBR do que o normal. Com isso, ocorre um desequilíbrio na sinalização da ET1, promovendo uma vasoconstrição defeituosa, contrações uterinas anormais e fluxo menstrual longo e excessivo. Além disso, os leiomiomas também promovem um aumento dos níveis de PGF2 $\alpha$  endometrial no corpo da mulher, resultando em contrações uterinas anormais e contribuindo ainda mais para o sangramento menstrual intenso (NAVARRO *et al.*, 2021).

Outro sintoma comum é a dor pélvica e a dismenorreia, que também impactam na qualidade de vida da mulher e restringem atividades diárias. Leiomiomas grandes podem causar sintomas de pressão, que desencadeiam disfunções intestinais e da bexiga, como urgência e aumento da frequência urinária (DONNEZ & DOLMANS, 2016).

A infertilidade e o aborto também são quadros preocupantes e recorrentes, sendo relacionados com o tamanho e, principalmente, com a localização, de modo que os miomas submucosos e intramurais são os mais frequentemente associados a essas manifestações, pois distorcem a cavidade uterina. O impacto dos miomas na fertilidade é complexo e controverso, entretanto, estão presentes em até 27% das pacientes que procuram a assistência reprodutiva e podem ser a única alteração apresentada pela mulher (NAVARRO *et al.*, 2021). A mudança na fertilidade ocorre por vários mecanismos, como a alteração da anatomia local e subsequente alteração da função endometrial, mudanças hormonais locais, que podem prejudicar o transporte de gametas e reduzir a implantação de blastocistos, além do aumento da contratilidade uterina e comprometimento do suprimento sanguíneo endometrial e miometrial. Também, devido a uma incidência maior de colo uterino curto, estudos recentes apontam a relação dos miomas com parto prematuro (DONNEZ & DOLMANS, 2016).

## Investigação diagnóstica e diagnósticos diferenciais

Os leiomiomas são usualmente reconhecidos através de exames (ultrassonografias, tomografias computadorizadas e ressonâncias magnéticas) como massas miometriais arredondadas com bordas bem definidas, muitas vezes

aparecendo em vários focos concomitantemente. No que tange às características histopatológicas, os miomas apresentam baixo índice mitótico e - em geral - não estão associados a atipias celulares e áreas de necrose (LIN *et al.*, 2022). De forma geral, o diagnóstico dos miomas uterinos acontece a partir da investigação após intensificação da sintomatologia anteriormente discutida. Entretanto, sintomas como a menorragia, a dor pélvica e a sensação de pressão na região pélvica são achados usuais em outras patologias do sistema reprodutor feminino, de modo que se torna essencial o diagnóstico diferencial da doença, principalmente no que tange à eliminação de hipóteses diagnósticas associadas à malignidade (MCLUCAS, 2008).

## Diagnósticos diferenciais

### Leiomiossarcoma uterino

O leiomiossarcoma uterino consiste em uma neoplasia maligna que se manifesta de forma clinicamente semelhante aos leiomiomas, principalmente no que tange à sensação de dor e pressão pélvica (MCLUCAS, 2008).

Essa patologia não é detectável através do ultrassom abdominal e do exame de Papanicolaou, de modo que a ressonância magnética (RM) se torna a melhor alternativa para diagnosticá-la. Entretanto, mesmo a detecção através da RM tem limitações, de modo que os leiomiomas e os leiomiossarcomas uterinos se apresentam de forma muito semelhante mesmo neste tipo de exame de imagem. Na ressonância magnética, a neoplasia maligna é vista como uma única grande massa com margens mal definidas e irregulares com possíveis focos de necrose. No entanto, a necrose das células tumorais pode ser

confundida com a degeneração hialina dos miomas, de modo que dificulta o diagnóstico diferencial (MCLUCAS, 2008).

Sendo assim, para diagnóstico diferencial, o resultado obtido pelos exames de imagem devem ser associados à história clínica da paciente, de modo que a presença de uma massa uterina solitária de crescimento rápido associado ao estado pós-menopausa é um exemplo de cenário que direciona para a presença de um Leiomiossalcoma (LIN *et al.*, 2022).

### **Pólipos endometriais**

Os pólipos endometriais são nódulos intrauterinos compostos de glândulas, estroma endometrial, vasos sanguíneos e tecido fibroso e que se apresentam em forma séssil ou pedunculada. De forma semelhante aos leiomiomas, a idade avançada e a obesidade são fatores de risco para o desenvolvimento de tais pólipos e a ocorrência de sangramentos uterinos anormais também é frequente em ambas as patologias (VITALE *et al.*, 2021).

Os pólipos são mais facilmente distinguíveis dos miomas se apresentarem a conformação pedunculada, em vez de sésseis. No que tange ao diagnóstico diferencial, embora os exames de ressonância magnética e o ultrassom transvaginal possibilitem a visualização das anormalidades submucosas, nesse caso a histerossonografia e a histeroscopia são mais eficazes para a diferenciação entre os pólipos endometriais e os leiomiomas (MCLUCAS, 2008).

### **Patologias ovarianas**

A determinação do órgão-origem de massas pélvicas é essencial para compreensão e tratamento adequado das patologias. Entretanto, quando há significativa proximidade das lesões com o ovário, há um grau de dificuldade para diferenciação entre tumorações ovarianas e uterinas/endometriais.

Nas ressonâncias magnéticas (RM), vasos de ligação - estruturas vasculares tortuosas que passam do útero até a lesão - sugerem a origem uterina da massa. Ademais, a morfologia ovariana preservada bilateralmente também colabora para o diagnóstico de uma origem não ovariana (KAWAGUCHI *et al.*, 2022).

Os carcinomas ovarianos são neoplasias malignas que podem ser confundidas com leiomiomas subserosos, principalmente no que tange à sintomatologia semelhante e à dificuldade de visualização em exames de imagem devido à sobreposição de camadas.

Este carcinoma pode ser visualizado a partir de exame de ultrassonografia, Doppler e tomografia computadorizada. No exame ultrassonográfico, a neoplasia se apresenta como uma estrutura cística multisseptada com margens mal definidas e detritos hipoecóicos. No exame de Doppler verifica-se a presença de septações e ascite, assim como na tomografia computadorizada (TC), que evidencia massa de parede espessa, multilocular, com septações e possível ascite (MCLUCAS, 2008).

Os teratomas são tumores ovarianos predominantemente benignos, frequentes em mulheres em idade reprodutiva. O diagnóstico diferencial entre essa proliferação de células germinativas e os leiomiomas uterinos gira em torno da presença da gordura intratumoral, ausente nos miomas. A TC e a ressonância magnética são as modalidades mais eficazes para visualização dos teratomas e a ultrassonografia não é ideal, uma vez que a gordura atenua os feixes de ultrassom, dificultando a visualização (MCLUCAS, 2008).

### **Adenomiose**

A adenomiose consiste no crescimento anormal de células endometriais, invadindo a camada muscular uterina (miométrio) (BRITTON, 1998).

Essa patologia pode ser difícil de distinguir dos leiomiomas, não só pela comum coexistência das duas patologias, bem como pela sintomatologia clínica semelhante. Na adenomiose, nota-se áreas de ecogenicidade aumentada no ultrassom transvaginal, além de um aumento difuso do útero na região. Já na ressonância magnética, é possível verificar o miométrio e a zona de junção com o endométrio com espessamento. Entretanto, casos de adenomiose focal podem ser confundidos com miomas intramurais tanto no exame de ultrassonografia quanto na RM, de modo que a biópsia guiada por ultrassom é indicada para obtenção de um diagnóstico mais preciso (MCLUCAS, 2008).

## Tratamento

Em relação à terapêutica de leiomiomas uterino, temos que diversas abordagens podem ser utilizadas, dependendo de fatores como: idade, sintomatologia, desejo reprodutivo da mulher, além de tamanho e localização dos tumores. Esse processo engloba um amplo espectro de alternativas, variando entre terapia farmacológica (inclui moduladores seletivos de receptores de progesterona), tratamento cirúrgico (miomectomia por histeroscopia e histerectomia) e procedimentos minimamente invasivos (laparoscopia, embolização da artéria uterina e intervenções radiológica). Assim, a escolha do método de manejo do quadro de cada paciente varia, sendo realizada de modo individualizado, considerando o contexto clínico específico (SPARIC *et al.*, 2022).

### Tratamento farmacológico

Os agonistas de GNRH são capazes de induzir um estado hipoestrogenismo e amenorréia, de modo que colabora na redução volumétrica dos leiomiomas e na restauração dos níveis de hemoglobina em mulheres sintomáticas com menorragia. Entretanto, essa medicação não é

capaz de erradicar a patologia e não pode ser usada por longos períodos, pois tem efeitos colaterais associados à fogachos e à perda óssea. Atualmente ainda não existem medicações capazes de extinguir os miomas uterinos (DONNEZ & DOLMANS, 2016).

### Histerectomia

Os leiomiomas são a principal indicação para realização de histerectomias e, por muito tempo, esse procedimento foi o tratamento cirúrgico padrão para miomas intramurais e submucosos sintomáticos (DONNEZ & DOLMANS, 2016). Este método consiste na remoção cirúrgica do útero por via vaginal ou abdominal (aberta ou laparoscópica) (HAVRYLIUK *et al.*, 2017). O procedimento por via laparoscópica é predominante atualmente e tornou-se o ideal para substituir as laparotomias (DONNEZ & DOLMANS, 2016).

### Miomectomia

O procedimento de miomectomia envolve a retirada do mioma, tendo como principal objetivo o alívio dos sintomas e a reconstrução do útero de forma a preservar a possibilidade de uma gravidez futura. Em geral, pode ser realizado por laparotomia, por laparoscopia ou laparoscopia assistida por robótica. Todas essas técnicas apresentam alto nível de segurança se feita por profissionais treinados, porém os métodos não invasivos apresentam melhores resultados em aspectos de internação hospitalar mais curta, menos dor pós-operatória, recuperação pós-operatória mais rápida, resultados reprodutivos positivos e menos morbidade (IAVAZZO *et al.*, 2016).

### Embolização da Artéria Uterina (EAU)

A embolização da artéria uterina é uma alternativa de tratamento em que o útero é preservado. O procedimento consiste na oclusão da artéria que nutre o mioma, induzindo uma necrose

isquêmica da massa e, consequentemente, reduzindo-a. Embora a EAU seja altamente eficaz na redução de sintomas associados aos leiomiomas, deve-se haver atenção quanto a complicações como a dor pélvica (devido à necrose) e o risco de infecções pós-operatórias, além de existir evidências associadas a diminuição da reserva ovariana em mulheres com mais de 45 anos (DONNEZ & DOLMANS, 2016).

#### **Ultrassom focalizado guiado por ressonância magnética (MRg-FUS)**

O MRg-FUS é um método de tratamento não invasivo para os leiomiomas que utiliza a energia ultrassônica. O feixe é direcionado para um ponto focal dentro do mioma, a partir do direcionamento por imagens de ressonância magnética, resultando em uma necrose coagulativa do tecido (ZUPI *et al.*, 2016). O método é eficaz, mas apresenta limitações como a pequena parcela de pacientes em que o mioma atende aos

critérios de inclusão e um possível comprometimento da fertilidade futura (DONNEZ & DOLMANS, 2016).

#### **Ablação térmica volumétrica por radiofrequência (Lap-RFA)**

A ablação térmica volumétrica por radiofrequência é um método minimamente invasivo para redução do tamanho dos leiomiomas. O procedimento se inicia com um ultrassom vaginal para visualização dos miomas e posterior inserção da agulha de ablação, que libera a radiofrequência, diminuindo o volume do leiomioma. O procedimento está associado a baixas taxas de complicações, perda mínima de sangue e baixas taxas de reintervenção. Ademais, a técnica de posicionamento guiada por ultrassom promove mínima perturbação ao miométrio e não leva a formação considerável de tecido cicatricial, aspecto vantajoso para mulheres com desejo futuro de gravidez (HAVRYLIUK *et al.*, 2017).

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BRITTON, R.M. Adenomyosis: diagnosis and treatment. *Revista medica de Panama*, v. 23, n. 1, p. 24–27, 1998.
- DA SILVA, F. *et al.* PROGINS polymorphism of the progesterone receptor gene and the susceptibility to uterine leiomyomas: A systematic review and meta-analysis. *Genetic testing and molecular biomarkers*, v. 22, n. 5, p. 295–301, 2018.
- DONNEZ, J. & DOLMANS, M.M. Uterine fibroid management: from the present to the future. *Human reproduction update*, v. 22, n. 6, p. 665–686, 2016.
- FLEISCHER, R. *et al.* Pathophysiology of fibroid disease: angiogenesis and regulation of smooth muscle proliferation. *Best practice & research. Clinical obstetrics & gynaecology*, v. 22, n. 4, p. 603–614, 2008.
- HAVRYLIUK, Y. *et al.* Symptomatic fibroid management: Systematic review of the literature. *Journal of the Society of Laparoendoscopic Surgeons*, v. 21, n. 3, 2017.
- IAVAZZO, C. *et al.* Robotic assisted vs laparoscopic and/or open myomectomy: systematic review and meta-analysis of the clinical evidence. *Archives of gynecology and obstetrics*, v. 294, n. 1, p. 5–17, 2016.
- KATON, J.G. *et al.* Racial disparities in uterine fibroids and endometriosis: a systematic review and application of social, structural, and political context. *Fertility and sterility*, v. 119, n. 3, p. 355–363, 2023.
- KAWAGUCHI, M. *et al.* Uterine extension determined by MRI: a useful parameter for differentiating subserosal leiomyomas from ovarian tumors. *Abdominal radiology (New York)*, v. 47, n. 3, p. 1142–1149, 2022.
- LETHABY, A. & VOLLENHOVEN, B. Fibroids (uterine myomatosis, leiomyomas). *BMJ clinical evidence*, v. 2015, 2015.
- LIN, Y. *et al.* Uterine fibroid-like tumors: spectrum of MR imaging findings and their differential diagnosis. *Abdominal radiology (New York)*, v. 47, n. 6, p. 2197–2208, 2022.
- MCLUCAS, B. Diagnosis, imaging and anatomical classification of uterine fibroids. *Best practice & research. Clinical obstetrics & gynaecology*, v. 22, n. 4, p. 627–642, 2008.
- NAVARRO, A. *et al.* Understanding the impact of uterine fibroids on human endometrium function. *Frontiers in cell and developmental biology*, v. 9, p. 633180, 2021.
- PARAZZINI, F. *et al.* Reproductive factors and risk of uterine fibroids. *Epidemiology (Cambridge, Mass.)*, v. 7, n. 4, p. 440–442, 1996.
- PAVONE, D. *et al.* Epidemiology and risk factors of uterine fibroids. *Best practice & research. Clinical obstetrics & gynaecology*, v. 46, p. 3–11, 2018.
- PAYSON, M. *et al.* Epidemiology of myomas. *Obstetrics and gynecology clinics of North America*, v. 33, n. 1, p. 1–11, 2006.
- SPARIC, R. *et al.* Epidemiology of uterine myomas: A review. *International journal of fertility & sterility*, v. 9, n. 4, p. 424–435, 2016.
- SPARIC, R. *et al.* Molecular insights in uterine leiomyosarcoma: A systematic review. *International journal of molecular sciences*, v. 23, n. 17, p. 9728, 2022.
- STEWART, E.A. *et al.* Epidemiology of uterine fibroids: a systematic review. *BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology*, v. 124, n. 10, p. 1501–1512, 2017.

VITALE, S.G. *et al.* Endometrial polyps. An evidence-based diagnosis and management guide. European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology, v. 260, p. 70–77, 2021.

YANG, Q. *et al.* Comprehensive review of uterine fibroids: Developmental origin, pathogenesis, and treatment. Endocrine reviews, v. 43, n. 4, p. 678–719, 2022.

ZUPI, E. *et al.* Nonsurgical alternatives for uterine fibroids. Best practice & research. Clinical obstetrics & gynaecology, v. 34, p. 122–131, 2016.