

Capítulo 6

MIOMAS

MARIANNA MEDINA PATRÍCIO¹
RAFAELA BAHIA CHAVES ¹
SARA TOMAZELA LAURENTI RIBEIRO¹

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

Palavras Chave: *Miomas; Leiomioma; Neoplasia benigna.*

INTRODUÇÃO

Mioma ou leiomioma uterino (LM) ou fibrose uterina é o tumor benigno sólido do útero que consiste no crescimento anormal de células do miométrio, dando o aspecto de nódulo aos miomas. No Brasil, essa condição afeta, em média, dois milhões de mulheres, o que evidencia sua relevância para a saúde pública nacional (SECRETARIA DA SAÚDE DO ESTADO DA BAHIA, 2019).

Epidemiologia e fatores de risco

O mioma uterino é uma alteração neoplásica benigna que atinge mulheres em idade fértil com idades de 30 a 50 anos. Tal afecção, estima-se, será manifestada por até 75% da população feminina - dessa parcela, apenas 10 a 20% exibirá sintomas (SECRETARIA DA SAÚDE DO ESTADO DA BAHIA, 2019).

Dentre os fatores que predispõe ao desenvolvimento de leiomiomas estão a obesidade, a hipertensão, a idade avançada, a nuliparidade (ROSS *et al.*, 1986), o histórico familiar positivo para miomas, o pertencimento à etnia negra (FARQUHAR *et al.*, 2001) e diversos outros influenciadores ambientais e genéticos. Por outro lado, quanto aos fatores protetores para essa condição, destaca-se o uso de anticoncepcional combinado e a multiparidade (ROSS *et al.*, 1986).

Fisiopatologia

Apesar de as causas e o mecanismo fisiopatológico de desenvolvimento dos miomas uterinos ainda não serem completamente conhecidos, estudos recentes demonstraram novas informações a respeito do aspecto genético, hormonal e patomorfológico dentre as causas da formação de nódulos miomatosos. O modelo predominante para a patogênese dos miomas in-

voca a transformação genética de uma única célula tronco uterina em uma célula neoplásica, a qual sustenta o crescimento tumoral através de diversos fatores de proliferação (BARANOV *et al.*, 2019).

Desse modo, o presente tópico abordará o processo neoplásico de transformação dos leiomiócitos do tecido muscular liso do útero para células tumorais a partir de mecanismos genéticos, epigenéticos e diversos fatores estressantes do ponto de vista citológico, como aqueles ambientais e hormonais. Além disso, será elucidado um pouco a respeito da classificação dos leiomiomas e suas características micro e macroscópicas.

Fator genético

O ponto-chave para o início do crescimento tumoral e o aparecimento de diferentes tipos de LM são determinados por fatores genéticos. Os principais genes associados ao LM incluem: MED12, HMGA2, FH e COL4A5-COL4A6. O MED12 está relacionado ao processo de transcrição celular, e mutações somáticas associadas a ele são detectadas em 70%-75% dos pacientes com LM (MAKINEN *et al.*, 2011). O HMGA2 também está relacionado ao processo de transcrição celular e, não raramente, a sua expressão gênica é alta durante a embriogênese. A interação dos produtos resultantes de mutações do gene MED12 e de uma superexpressão do HMGA2 estão sendo intimamente associadas à patogênese do LM (YANG *et al.*, 2022). Ademais, análises citogenéticas das mutações do MED12 comprovam a origem monoclonal do LM, apesar de que os clones de células tumorais em diferentes nódulos podem ser diferentes.

Outro ponto importante no processo fisiopatológico do LM é protagonizado pela ativação da sinalização metabólica do Wnt/b-catenin e Wnt/MAPK (MAS *et al.*, 2014). Primeiramente,

é crucial ressaltar que, diversas evidências laboratoriais dão suporte à hipótese de que a fibrose uterina se origina de células tronco do miométrio. Diante dessa linha de pensamento, esses dois processos metabólicos estão ligados à transformação das células tronco uterinas em células conjuntivas da fibrose uterina que, devido ao seu caótico processo de divisão e à ativação da síntese de matriz extracelular (MEC), contribui para a formação da neoplasia. Os componentes da MEC como, colágeno, fibronectinas e proteoglicanos são produzidos mais ativamente pelas células do LM do que pelo miométrio normal, e constituem a maior parte da composição dos nódulos miomatosos. Ademais, a proliferação das células tumorais também é estimulada por alterações ligadas ao aumento da função do fator de crescimento insulínico (IGF).

Acresce o fato de que outros genes responsáveis pelo metabolismo de hormônios esteroides e seus receptores, pela angiogênese, por fatores de crescimento e citocinas pró inflamatórias, por exemplo, estão ligados ao desenvolvimento de LM (BARANOV *et al.*, 2019). Diante desse ponto de vista, é válido citar que, foi descoberto que os níveis de estrogênio e seu receptor são, significativamente, mais altos nas células neoplásicas do LM do que no miométrio normal. Tal hormônio contribui ativamente para o crescimento tumoral a partir da estimulação da síntese de citocinas e fatores de crescimento, além de atuar bloqueando a apoptose. Algumas citocinas, como o fator de necrose tumoral (TNF- α), interleucinas (IL-1 e IL-6), assim como quimiocinas e seus receptores estão envolvidos na patogênese da miose uterina.

Por fim, é válido pontuar que, diversos mecanismos genéticos envolvidos na fisiopatologia do LM, como as mutações envolvidas no gene HMGA2, a ativação do fator de cresci-

mento insulínico e o aumento expressivo da MEC, por exemplo, são alvo de estudos em busca de novas estratégias de tratamento medicamentoso para a miose uterina.

Fator epigenético

Grande parte dos processos de regulação da atividade gênica, como a metilação/desmetilação do DNA, por exemplo, sofrem desordens e interferências epigenéticas específicas que, de acordo com recentes estudos, estão sendo cada vez mais associadas à patogênese do LM. Os MicroRNAs, por exemplo, protagonizam um importante papel no controle epigenético da fibrose uterina, dado que foram observadas significativas alterações na síntese de MicroRNAs reguladores das famílias let7, miR-21, miR-93, miR-106b, miR-29, e miR-200. Além disso, mudanças epigenéticas no genoma do LM podem ativar críticos processos metabólicos de transdução, como Wnt/ β -catenin e Wnt/MAPK (ULIN *et al.*, 2020). Nesse cenário, é importante considerar que tais reprogramações epigenéticas podem permanecer silenciosas até serem desencadeadas por um evento de vida posterior, como exposição a fatores de risco. Ademais, assim como foi pontuado no tópico de fatores genéticos, estudos também vêm dando maior foco a possíveis potenciais estratégias terapêuticas voltadas ao aspecto epigenético da neoplasia (YANG *et al.*, 2022).

Exposição ambiental

A exposição crônica a produtos químicos tóxicos é capaz de reprogramar e alterar características biológicas das células tronco do miométrio, o que contribui para o desenvolvimento da fibrose uterina. Dentro dessa vertente, também destaca-se a exposição a disruptores endócrinos que alteram células tronco de tecidos endócrinos, que possuem um papel importante na pato-

gênese do LM, uma vez que dão início à via hormônio-dependente do panorama fisiopatológico da neoplasia (MAS *et al.*, 2014).

O contato com diversas partículas e componentes gasosos, como fumaça, sulfatos, nitratos e poeira está associado com a incidência clínica e sintomática da fibrose uterina. Ademais, o consumo abusivo de álcool também está ligado ao desenvolvimento da LM. Apesar de o mecanismo principal ainda ser desconhecido, muitos estudos propõem que o consumo de álcool aumenta o nível de hormônios esteroides durante a pré-menopausa, bem como altera os números de fatores de crescimento e citocinas, que possuem um papel ativo na patogênese do tumor (REICHMAN *et al.*, 1993).

Além disso, muitas toxinas classificadas como disruptores endócrinos, como fenóis ambientais, plastificantes alternativos, organofosforados, entre outros, estão sendo associados à fibrose uterina e seus processos relacionados. Isso se deve ao fato desses disruptores aumentarem o risco de tumorigênese, especialmente em órgãos suscetíveis à regulação endócrina, tal qual o útero (LEE *et al.*, 2020).

Vias metabólicas chaves

Os miomas uterinos são considerados tumores hormônio-dependentes, devido a sua associação com a idade reprodutiva. Nesse cenário, a via de sinalização do estrogênio estabelece um grande impacto sobre o desenvolvimento da fibrose uterina, uma vez que é capaz de afetar, direta ou indiretamente, a expressão gênica e, também, mecanismos não genômicos. Diversas distorções relacionadas aos receptores de estrogênio determinam vias metabólicas que também estão ligadas à patogênese do LM. Isso se deve à lesão ao material genético dos leiomiócitos, que muitas delas provocam, por meio do estresse oxidativo, o que pode predispor um qua-

dro de inflamação crônica do útero, criando, assim, um ambiente ideal para o crescimento tumoral (SUZUKI *et al.*, 2012).

Recentemente, outro papel do estrogênio no processo fisiopatológico do LM foi identificado: células uterinas fibrosas vêm apresentando um maior número de receptores de progesterona em resposta ao estradiol. Isso porque, o estímulo estrogênico é capaz de aumentar a expressão de receptores de progesterona e, assim, permitir que a progesterona se ligue sobre suas células-alvo e, também, provoque danos ao DNA celular. Um aspecto importante que pode exemplificar o papel do estrogênio e da progesterona na patogênese da neoplasia, é o processo de modificação genética associada ao metabolismo da via beta-catenina (β -catenin). Ambas as exposições aos hormônios menstruais possibilitam o processo de translocação nuclear da via beta-catenina em células tronco uterinas, o que, ultimamente, está sendo associado ao crescimento e proliferação de células musculares lisas displásicas que, conseqüentemente, dão origem aos nódulos miomatosos (ONO *et al.*, 2013).

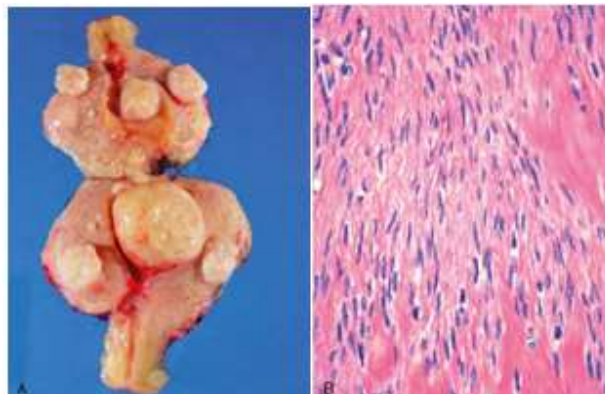
Ademais, outra via metabólica, além daquela demonstrada pelos hormônios menstruais, está associada à patogenia dos miomas uterinos, que é aquela associada à deficiência da Vitamina D. A vitamina D forma um complexo com seu receptor VDR para mediar funções metabólicas, a partir da via transcricional esteroidal. Em relação ao papel na patogênese da LM, foi descoberto o seu efeito antifibrótico, a partir da sua capacidade de reduzir a expressão da TGF- β 3, que está intimamente relacionada ao aumento da síntese da MEC. A vitamina D também reduz o crescimento e a proliferação da neoplasia, ao inibir, negativamente, o antígeno nuclear da célula proliferante, a atividade da via Wnt/ β -catenin e, também, ao agir como um agente anti-estrogênio e anti-progesterona.

Acresce que, foi descoberto em novos estudos que, a administração de vitamina D para pacientes com fibrose uterina é capaz de reduzir o tamanho dos nódulos devido a sua função, também, anti inflamatória e pró apoptótica (HALDER *et al.*, 2012).

Classificação dos leiomiomas e características macro e microscópicas

Os miomas são, tipicamente, massas firmes brancoacinzentadas, circunscritas, com superfície de corte em espiral. Eles podem ocorrer isoladamente, mas, na maioria das vezes, múltiplos tumores são disseminados dentro do útero, variando desde pequenos nódulos até tumores grandes, que podem diminuir o útero. Os miomas cervicais são localizados no colo do útero e os corporais relacionados à cavidade uterina que, por sua vez, se subdividem em submucosos, subserosos e intramurais. Alguns se desenvolvem dentro do miométrio (intramurais), enquanto outros podem estar diretamente abaixo do endométrio (submucosos) ou diretamente abaixo da serosa (subserosos). Nesse último local de inserção, os tumores podem expandir-se para fora em forma de pedúnculos atenuados e até mesmo tornar-se ligados aos órgãos circundantes, de onde podem desenvolver um suprimento de sangue (leiomiomas parasitas). No exame histológico, os tumores são caracterizados por feixes de células musculares lisas dispostas em várias direções e que imitam a aparência de miométrio normal. Ademais, focos de fibrose, calcificação e amolecimento degenerativo podem estar presentes (AQUINO *et al.*, 2012). Logo abaixo (**Figura 6.1**), a imagem à esquerda exemplifica, macroscopicamente, nódulos miomatosos uterinos em diferentes localizações. À direita, demonstra-se, microscopicamente, a conformação em feixe das células miomatosas em meio ao tecido uterino normal.

Figura 6.1 Apresentação macro e microscópica dos Leiomiomas



Legenda:A. O útero é aberto revelando tumores múltiplos, submucosos, miometriais e subserosos branco-acinzentados, cada um com aparência espiral característica na superfície de corte;

B. Apresentação microscópica do leiomioma revela feixes de células musculares lisas de aparência normal. **Fonte:**KUMAR, Vinay. Robbins, Patologia Básica. Elsevier Editora Ltda, 2013.

Sinais e sintomas

A grande maioria das mulheres com miomas uterinos permanecem assintomáticas e descobrem a presença do tumor através de exames de imagem com outras indicações, no entanto, cerca de 20 a 50% destas vão manifestar sintomas em algum momento da vida (AQUINO *et al.*, 2022).

Os sinais e sintomas dos leiomiomas uterinos sofrem grande variação de acordo com o tamanho do tumor e com a localização deste no útero. Os principais sintomas são sangramento uterino anormal, sensação de desconforto pélvico, dispareunia, sintomas obstrutivos na bexiga e no reto, além de infertilidade (WILLIAMS, 2017).

O sangramento uterino anormal está principalmente associado aos leiomiomas submucosos, uma vez que ocorre um aumento da área endometrial, e pode ser tão intenso a ponto de deflagrar uma anemia ferropriva. Em relação aos sinais de desconforto pélvico e aos sintomas obstrutivos na bexiga e no reto, é encontrado na literatura, grande vínculo com os leiomiomas subserosos e intramurais.

Alguns transtornos intestinais e urinários podem surgir, decorrentes da proximidade do útero com a bexiga e o reto, fazendo com que o tumor comprima tais órgãos e gere alguns sintomas. Os sintomas urinários recorrentes são micção frequente e urgência miccional, e sintoma intestinal mais comum é a constipação.

A infertilidade é uma ocorrência comum em mulheres com esse tipo de tumor uterino, e deve-se às lesões submucosas causadas pelo leiomioma e às distorções que o tumor causa na cavidade endometrial, acarretando em problemas na implantação do blastocisto, além de uma má receptividade do feto (AQUINO *et al.*, 2022). Ademais, a presença de miomas submucosos e intramurais cursa com um aumento na frequência de abortos, além de contrações prematuras e posição fetal anormal, uma vez que estes levam a um aumento na contratilidade uterina, alteração da vascularização local, inflação crônica (FREYTAG *et al.*, 2021) e alterações das expressões de alguns genes. Estudos revelaram que os níveis de HOXA-10, gene importante na regulação da receptividade endometrial, foram encontrados reduzidos em toda a extensão do endométrio de mulheres com leiomiomas submucosos (CARBONNEL *et al.*, 2021).

Além dos sintomas supracitados, estudos indicam que, em decorrência dos sintomas associados ao tumor, as mulheres que apresentam essa lesão possuem maior chance de desenvolver problemas emocionais, como depressão e ansiedade, ao longo da vida, o que causa um grande impacto na qualidade de vida dessas pacientes (GIULIANI *et al.*, 2020).

Diagnóstico

Atualmente, o procedimento de primeira linha para o diagnóstico dos leiomiomas é a ultrassonografia transvaginal. Ela é o método escolhido na maioria das vezes por sua alta sensibilidade e especificidade na identificação desses

tumores, uma vez que consegue determinar o tamanho, a localização e a quantidade exata dos miomas. Tais tumores são visualizados como imagens redondas e com limites bem definidos, hipoeoicas ou isoecoicas. A ecogenicidade varia de acordo com o nível de calcificação e a quantidade de tecido fibroso presente na lesão. Além disso, outras vantagens são que a ultrassonografia transvaginal é um procedimento largamente disponível, econômico, não invasivo e indolor capaz de analisar a cavidade uterina (FREYTAG *et al.*, 2021). Uma grande vantagem em relação à ultrassonografia ser um procedimento não invasivo é que há uma diminuição na possibilidade de rompimento de uma massa potencialmente maligna (DVORSKÁ *et al.*, 2017).

Apesar do comum ultrassom transvaginal 2D já ser suficiente para o diagnóstico dos leiomiomas, sua suplementação com o ultrassom 3D é de extrema importância, uma vez que este é capaz de identificar a distorção da cavidade uterina causada pelos leiomiomas submucosos.

O diagnóstico diferencial de massas uterinas, como adenomiose, pólipos endometriais ou tumores sólidos dos anexos é de extrema importância. Uma das formas de diferenciar um adenomioma é pela hipertrofia compensatória adicional que ele causa no miométrio circundante.

Em casos de presença de miomas grandes e/ou múltiplos e em casos em que a ultrassonografia oferece imagens ambíguas, a ressonância magnética, apesar de ser um método de diagnóstico mais caro, se torna uma boa opção para oferecer suporte ao diagnóstico (FREYTAG *et al.*, 2021). Além disso, a ressonância magnética pode ser utilizada na diferenciação dos leiomiomas para os leiomiossarcomas, uma vez que nos leiomiossarcomas os limites da lesão são mais imprecisos (DVORSKÁ *et al.*, 2017).

Para um método diagnóstico ainda mais preciso, e para uma investigação mais detalhada, é

utilizada a histeroscopia, através da qual o médico consegue avaliar o envolvimento de toda a cavidade uterina com os leiomiomas (FREYTAG *et al.*, 2021).

Tratamento

O tratamento almeja reduzir ou extinguir a sintomatologia apresentada. A escolha terapêutica varia de maneira individual, tendo em vista a idade da paciente e seus planos obstétricos, o tamanho e a localização do mioma.

Tratamento cirúrgico

Dentre os tratamentos de leiomioma uterino, há a intervenção cirúrgica, que pode compreender em histerectomia, remoção total do útero, ou miomectomia, ressecção do mioma com conservação do restante do órgão. A histerectomia total geralmente é escolha para mulheres que apresentam múltiplos miomas, sintomas intensos, desejo de tratamento definitivo ou que, além de não almejarem engravidar, já possuem prole, uma vez que compromete, de maneira definitiva, a possibilidade de concepção. Tal procedimento cirúrgico pode se dar mediante os seguintes acessos: vias transabdominal, vaginal ou vaginal com assistência laparoscópica. Destaca-se as últimas técnicas pelo menor tempo de operação e de internação pós-operatória. Ainda assim, a histerectomia vaginal caracteriza-se como método preferencial, visto que, dentre as técnicas, apresenta menor tempo cirúrgico, de internação pós-cirúrgica e de fêlego paraltico, menor perda de sangue transoperatório, incidência de febre e custo (SESTI *et al.*, 2008).

Por outro lado, a miomectomia é indicada para mulheres que ambicionam manter a fertilidade ou que rejeitam a perda uterina completa. Acresce que tal operação promove maior êxito em casos de leiomiomas submucosos com menos de 3 cm, os quais possuem mais de 50% de sua massa na região intracavitária (CAMANNI

et al., 2010). Essa alternativa pode ser executada por meio de laparoscopia e de minilaparotomia, entretanto a laparoscopia está associada a menores índices de dor no período de 42 horas iniciais do pós-operatório, a menor risco de febre após a cirurgia e a tempo mais curto de internação (BHAVE *et al.*, 2014). Perante o exposto, todavia a miomectomia está relacionada com uma recorrência de leiomiomas em 15% a 33% dos casos e 10% das mulheres que a realizaram irão realizar histerectomia nos 5 a 10 anos seguintes à operação (SINGH & BELLAND, 2015).

Além das técnicas previamente abordadas, pratica-se a embolização de artéria uterina (EAU) em mulheres que preferem manter o órgão e que possuem alguma comorbidade associada. Durante a intervenção, ambas ou apenas uma artéria uterina é embolizada, limitando o aporte sanguíneo local e causando infarto e retrocesso do mioma. Diante do exposto, acresce que, por um lado, a embolização apresenta menores níveis de hospitalização, menor tempo de retorno às práticas diárias e baixas chances de transfusão de sangue; por outro viés, a longo prazo, há uma taxa de 20% a 30% de reoperação nos cinco primeiros anos (SINGH & BELLAND 2015). Não se sabe exatamente a influência que o EAU exerce sobre a fertilidade, o que mostra ser fundamental o desenvolvimento de novos e mais aprofundados estudos.

Há também outras técnicas terapêuticas que são praticadas em caráter ainda experimental, como a ultrassom focado de alta intensidade guiado por ressonância magnética e a ablação térmica por radiofrequência.

Tratamento medicamentoso

De acordo com protocolo elaborado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), o tratamento medicamentoso é apenas indicado em casos de con-

traindicação cirúrgica (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017). Entretanto, em estudos internacionais, como será abordado adiante, o uso de terapia medicamentosa pode também ser benéfica para preparação pré-operatória. Sob tal perspectiva, serão abordados os diferentes pontos de vistas de cada metodologia terapêutica dentre os medicamentos mais difundidos.

Terapia hormonal

- **Análogos do Hormônio Liberador de Gonadotrofina (GnRH):**

Os análogos de GnRH, principais agentes empregados para o tratamento clínico dos leiomiomas, possuem ação semelhante ao hormônio liberador de gonadotrofina, inicialmente aumentando a produção de gonadotrofinas e posteriormente diminuindo a taxa dessas proteínas no plasma (*downregulation*). Tal cenário promove o hipogonadismo hipogonadotrófico, gerando clínica que mimetiza a menopausa. Nesse sentido, é comum que as pacientes apresentem diminuição do útero - e, de forma paralela, dos miomas -, amenorreia e diminuição da densidade mineral óssea. Esse tratamento, que pode ter duração de, no máximo, doze semanas, é voltado principalmente para aliviar os sintomas de dismenorreia, de dor pélvica, de sangramento uterino excessivo e sintomas de compressão (FARQUHAR *et al.*, 2001). Uma importante limitação do uso farmacológico, ao se interromper a terapia, consiste no retorno dos sintomas anteriores ao tratamento. Devido aos seus efeitos adversos relacionados ao hipoestrogenismo e ao seu tempo de uso limitado, seu uso é sugerido, por alguns autores, para preparo pré-operatório para miomectomia e histerectomia, uma vez que reduz o sangramento transoperatório e a duração da cirurgia e aumenta os níveis do hematócrito (LETHABY&VOLLENHOVEN,

2008). Todavia, essa terapia se relaciona, em alguns casos, a maior dificuldade cirúrgica em casos de tumores grandes. No protocolo elaborado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), o uso de análogos de GhRH no pré-operatório não é recomendado, uma vez que alguns trabalhos revelam não haver benefícios clínicos de tal opção medicamentosa (MUZII *et al.*, 2010).

- **Análogos do GnRH associado à *add-backtherapy*:**

É possível que a terapia com análogos de GhRH seja combinada com *add-backtherapy* de estrogênio, de progestogênio ou associação de estrogênio e progestogênio após a fase inicial de *downregulation*. Essa adição geralmente consiste em baixas doses hormonais para manter a amenorreia, a redução uterina e evitar a ocorrência de efeitos adversos relacionados ao hipoestrogenismo, como comprometimento vasomotor e osteoporose (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

Contraceptivos hormonais

O uso de contraceptivos hormonais orais combinados e de dispositivo intrauterino (DIU) que libera levonorgestrel (Mirena) promovem queda significativa de perda de sangue menstrual após 12 meses de terapia, destacando melhores resultados em terapias com Mirena (SAYED *et al.*, 2011). Ao considerar-se a inserção de um DIU, entretanto, deve ser analisada a possibilidade de expulsão do dispositivo em pacientes com miomas.

- **Ácido tranexâmico**

Importante redução de perda sanguínea menstrual é identificada em pacientes tratados com ácido tranexâmico, um antifibrinolítico oral não hormonal (LUKES *et al.*, 2010).

- **Drogas anti-inflamatórias não esteroidais**

Drogas anti-inflamatórias não esteroidais mostram-se eficazes para redução de perda sanguínea menstrual, porém resultados são menos

significativos se comparados ao uso de ácido tranexâmico ou de DIU que libera levonorgestrel (MILSOM *et al.*, 1991).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AQUINO, I.P. *et al.* Miomas uterinos: aspectos etiopatogênicos, métodos diagnósticos e a histerectomia como terapêutica definitiva. *BrazilianJournalOfDevelopment*, [S.L.], v. 8, n. 11, p. 73696-73708, 16 nov. 2022. South Florida Publishing LLC. doi: <https://doi.org/10.1590/S1519-38292005000100002>

AQUINO, I.P. *et al.* UterineFibroids: etiopathogenic aspects, diagnostic methods and hysterectomy as definitive therapy. *Brazilian Journal of Development*, v. 8, n. 11, p. 73696-73708, 2022. doi: <https://doi.org/10.34117/bjdv8n11-194>

BARANOV, V.S. *et al.* Pathogenomics of uterine fibroids development. *International journal of molecular sciences*, v. 20, n. 24, p. 6151, 2019. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms20246151>

BHAVE, P. *et al.* Minimally invasive surgical techniques versus open myomectomy for uterine fibroids. *Cochrane data base of systematic reviews*, n. 10, p. CD004638, 2014. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.cd004638.pub3>

SECRETARIA DA SAÚDE DO ESTADO DA BAHIA. Tratamento para miomas evita cirurgia e até perda do útero. *Secretaria da Saúde do Estado da Bahia*, 26 jul. 2019.

CARBONNEL, M. *et al.* Uterine factors in recurrent pregnancy losses. *Fertility And Sterility*, [S.L.], v. 115, n. 3, p. 538-545, mar. 2021. Elsevier BV. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.12.003>

CAMANNI, M. *et al.* Hysteroscopic management of large symptomatic submucous uterine myomas. *Journal of minimally invasive gynecology*, v. 17, n. 1, p. 59–65, 2010. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2009.10.013>

DVORSKÁ, D. *et al.* Molecular and clinical attributes of uterine leiomyomas. *Tumor Biology*, [s. l], p. 1-17, jun. 2017. doi: <https://doi.org/10.1177/1010428317710226>

FARQUHAR, C. *et al.* An evidence-based guideline for the management of uterine fibroids. *The Australian & New Zealand journal of obstetrics&gynaecology*, v. 41, n. 2, p. 125–140, 2001. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1479-828x.2001.tb01198.x>

FREYTAG, D. *et al.* Uterine Fibroids and Infertility. *Diagnostics*, [S.L.], v. 11, n. 8, p. 1455, 12 ago. 2021. MDPI AG. doi: <https://doi.org/10.3390/d11081455>

GIULIANI, E. *et al.* Epidemiology and management of uterine fibroids. *International Journal Of Gynecology&Obstetrics*, [S.L.], v. 149, n. 1, p. 3-9, 17 fev. 2020. Wiley. doi: <https://doi.org/10.1002/ijgo.13102>

HALDER, S.K. *et al.* 1, 25-dihydroxyvitamin D3 treatment shrinks uterine leiomyoma tumors in the Ekerrat model. *Biologyofreproduction*, v. 86, n. 4, p. 116, 1-10, 2012. doi: <https://doi.org/10.1095/biolreprod.111.098145>

LEE, J. *et al.* Associations of exposure to phthalates and environmental phenols with gynecological disorders. *ReproductiveToxicology*, v. 95, p. 19-28, 2020. doi: <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2020.04.076>

LETHABY, A. & VOLLENHOVEN, B. An evidence-based approach to hormonal therapies for premenopausal women with fibroids. *Best Pract Res Clin ObstetGynaecol*, v. 22, n. 2, p. 307–331, 2008. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2007.07.010>

LUKES, A. *et al.* Tranexamicacid treatment for heavy menstrual bleeding: a randomized controlled trial. *Obstetrics and gynecology*, v. 116, n. 4, p. 865–875, 2010. doi: <https://doi.org/10.1097/aog.0b013e3181f20177>

MILSOM, I. *et al.* A comparison off lurbiprofen, tranexamicacid, and a levonorgestrel-releasing intrauterine contraceptive device in the treatment of idiopathic menorrhagia. *Am J ObstetGynecol*, v. 164, n. 3, p. 879–883, 1991. doi: [https://doi.org/10.1016/s0002-9378\(11\)90533-x](https://doi.org/10.1016/s0002-9378(11)90533-x)

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Leiomioma de Útero. Set. 2017.

MUZII, L. *et al.* GnRH analogue treatment before hysteroscopy resection of submucous myomas: a prospective, randomized, multicenter study. *Fertility and sterility*, v. 94, n. 4, p. 1496–1499, 2010. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.05.070>

ONO, M. *et al.* Paracrine activation of WNT/ β -catenin pathway in uterine leiomyoma stem cells promotes tumor growth. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, v. 110, n. 42, p. 17053–17058, 2013. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.1313650110>

REICHMAN, M.E. *et al.* Effects of alcohol consumption on plasma and urinary hormone concentrations in premenopausal women. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, v. 85, n. 9, p. 722–727, 1993. doi: <https://doi.org/10.1093/jnci/85.9.722>

ROSS, R.K. *et al.* Risk factors for uterine fibroids: reduced risk associated with oral contraceptives. *BMJ*, v. 293, n. 6543, p. 359–362, 1986. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.293.6543.359>

SAYED, G. *et al.* A randomized clinical trial of a levonorgestrel-releasing intra uterine system and a low-dose combined oral contraceptive for fibroid-related menorrhagia. *Int J Gynaecol Obstet*, v. 112, n. 2, p. 126–130, 2011. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2010.08.009>

SESTI, F. *et al.* Laparoscopically assisted vaginal hysterectomy versus vaginal hysterectomy for enlarged uterus. *Journal of the Society of Laparoendoscopic Surgeons*, v. 12, n. 3, p. 246–251, 2008. doi: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmc3015867/>

SINGH, S. & BELLAND, L. Contemporary management of uterine fibroids: focus on emerging medical treatments. *Current medical research and opinion*, v. 31, n. 1, p. 1–12, 2015. doi: <https://doi.org/10.1185/03007995.2014.982246>

SUZUKI, A. *et al.* Expression of p53 and p21 WAF-1, apoptosis, and proliferation of smooth muscle cells in normal myometrium during the menstrual cycle: implication of DNA damage and repair for leiomyoma development. *Medical molecular morphology*, v. 45, p. 214–221, 2012. doi: <https://doi.org/10.1007/s00795-011-0562-3>

ULIN, M. *et al.* Uterine fibroids in menopause and perimenopause. *Menopause (New York, NY)*, v. 27, n. 2, p. 238, 2020. doi: <https://doi.org/10.1097%2FGME.0000000000001438>

WILLIAMS, A.R.W. Uterine fibroids – what’s new? *F1000Research*, [S.L.], v. 6, p. 2109, 7 dez. 2017. F1000 Research Ltd. doi: <https://doi.org/10.12688/f1000research.12172.1>

YANG, Q. *et al.* Comprehensive review of uterine fibroids: developmental origin, pathogenesis, and treatment. *Endocrine reviews*, v. 43, n. 4, p. 678–719, 2022. doi: <https://doi.org/10.1210/endrev/bnab039>