

Artigo de Revisão/Review Article

Miomas uterinos – revisão da literatura Uterine fibroids – a review

Joana Faria*, Cristina Godinho**, Manuel Rodrigues***

Serviço de Ginecologia, Maternidade Júlio Dinis, Porto

ABSTRACT

Uterine fibroids or leiomyomas represent a major public health problem: they are among the most common entities encountered in gynecologic practice and are responsible for significant morbidity in women of reproductive age. Uterine fibroids are the most frequent indication for hysterectomy in the United States. Despite its prevalence, the disease has remained enigmatic, with the incidence, natural history and progression incompletely understood; on the other hand, treatment innovation has been slow.

This review focuses on currently available evidence regarding the epidemiology, pathogenesis, classification, histological types, clinical features, differential diagnosis, imaging techniques and treatment of this disease.

EPIDEMIOLOGIA E PATOGÉNESE

Os miomas uterinos (também conhecidos por leiomiomas ou fibromas uterinos) constituem a principal indicação de histerectomia devido à morbidade associada¹. Registe-se, a título de exemplo, a realização de mais de 200.000 histerectomias e de cerca de 42.000 miomectomias por ano, por esta patologia, nos Estados Unidos da América (EUA).

São os tumores pélvicos sólidos benignos mais frequentes na mulher em idade reprodutiva².

Estas neo-formações, habitualmente de natureza benigna, bem circunscritas e não infiltrativas, têm origem na camada muscular lisa do miométrio. Os seus constituintes são músculo liso e matriz extracelular (colagénio, proteoglicanos e fibronectina).

Sugere-se que ocorram em 20-40% das mulheres em idade reprodutiva³, contudo a sua prevalência exacta não é conhecida, sendo subestimada³. A este propósito, vários estudos americanos referem que a presença de miomas uterinos na idade da menopausa parece ser a regra e não a excepção⁴.

São a quinta causa mais frequente de internamento hospitalar por causa ginecológica não relacionada com a gravidez, em mulheres dos 15 – 44 anos³.

O diagnóstico anatomo-patológico dos miomas aumenta linearmente com a idade, até aproximadamente aos 50 anos, e então diminui abruptamente.

Raros antes da menarca, regridem tipicamente após a menopausa, na ausência de terapêutica de substituição hormonal⁵.

Durante a gravidez não há consenso se os miomas crescem, diminuem ou mantêm o mesmo tamanho. Postula-se que, se se verificar um aumento das suas dimensões, este ocorre no início da gravidez⁵.

Trata-se de um tema exaustivamente estudado, contudo não se conhece com precisão a origem e o

* Interna Complementar de Ginecologia e Obstetrícia, Hospital Dona Estefânia

** Assistente Hospitalar de Ginecologia e Obstetrícia, Centro Hospitalar V.N. Gaia / Espinho

*** Director do Serviço de Ginecologia, Maternidade Júlio Dinis

mecanismo de desenvolvimento dos miomas uterinos.

Das diversas teorias propostas, uma das mais aceites postula que as células miometriais somáticas sofram perda da regulação do crescimento, originando um grupo de células monoclonais que irá constituir o nódulo de mioma⁵. Rein, em 2000, sugere que níveis aumentados de estrogénios e progesterona resultariam num aumento da taxa de mitoses, o que, por sua vez, poderia contribuir para a formação de miomas, ao aumentar a probabilidade de ocorrência de mutações somáticas⁶.

Classicamente, considerava-se que as hormonas esteróides gonadais, estrogénios e progesterona, seriam os únicos moduladores importantes do crescimento e transformação dos miomas. Tem sido demonstrado que no seu local de crescimento e desenvolvimento existem receptores aumentados de estrogénios e progesterona relativamente ao miométrio e endométrio normais⁶, facto que poderá explicar a sensibilidade dos miomas às hormonas esteróides, tanto endógenas como exógenas. No entanto, é agora evidente que vários factores de crescimento e seus receptores estão igualmente aumentados nos nódulos de mioma. Os factores de crescimento são elementos essenciais no controle da taxa de proliferação celular e a sua super-expressão ou a dos seus receptores poderão contribuir para a génese tumoral. Muitos investigadores dedicados à patofisiologia dos miomas baseiam-se no modelo autócrino-parácrino de crescimento tumoral para explicar a sua génese. Assim, as hormonas ováricas actuariam como reguladoras de expressão génica das células. As células dos miomas produziram em excesso citoquinas e factores de crescimento aos quais responderiam e de que resultaria uma proliferação e fibrogénese sustentada e auto-estimulada⁷.

Salientam-se os seguintes factores de crescimento associados a esta patologia, descritos na literatura: *transforming growth factor beta* (TGF- β); *basic fibroblast growth factor* (bFGF); *epidermal growth factor* (EGF); *platelet derived growth factor* (PDGF); *vascular endothelial growth factor* (VEGF); *insulin-like growth factor 1* (IGF-1). Postula-se que, tanto estes factores de crescimento como mutações somáticas de certos genes terão também um papel na patogénese

dos miomas uterinos⁶. Os mediadores referidos, em conjunto com as hormonas esteróides, causam aumento da actividade mitótica e deposição de matriz extracelular. Muitos autores defendem esta área de investigação como sendo a chave para que, num futuro próximo, a terapêutica seja dirigida a estes mecanismos a nível celular⁷.

Estima-se que aproximadamente 40% dos miomas apresentem anomalias citogenéticas⁵. Apesar de monoclonais, podem ocorrer mutações distintas nos diferentes nódulos de mioma de um mesmo útero. As alterações citogenéticas mais frequentemente encontradas são a translocação (12;14) e a deleção (7q)⁶. Mesmo após terem sido realizados vários estudos citogenéticos, há ainda muitas questões que aguardam resposta, havendo dúvidas sobre se as aberrações cromossómicas estarão na génese destes tumores ou se serão eventos secundários.

Sugere-se que exista um aumento da incidência familiar^{8,9,10}, que parece ser 4-5 vezes maior em familiares do primeiro grau de mulheres com miomas, quando comparado com a população em geral, mas pouco se sabe ainda a este respeito.

Apesar da sua etiopatogénese ser ainda um tema de debate, foram já identificados vários factores predisponentes:

Idade

A incidência aumenta com a idade até cerca dos 50 anos. Entre os 25 e 30 anos a incidência aproximada é de 0,31/1000 mulheres-ano. Entre os 45 e 50 anos a incidência aumenta 20 vezes, para 6,2/1000 mulheres-ano¹¹.

Menarca precoce

Sato e colaboradores demonstraram que mulheres com miomas uterinos exibiam frequentemente ciclos menstruais normais mais precocemente, concluindo que o estabelecimento da regularidade menstrual em idade mais precoce poderá ser responsável pelo crescimento dos miomas no início da vida reprodutiva. Segundo Marshall e colaboradores, o início mais precoce de ciclos regulares poderá aumentar o número de divisões celulares sofridas pelo miométrio durante a idade reprodutiva, resultando numa maior probabi-

lidade de mutações genéticas responsáveis pela proliferação miometrial⁶.

Raça negra

Submetidas a ecografia pélvica endovaginal de modo randomizado, 73% das mulheres de raça negra *versus* 48% das mulheres caucasianas, na mesma faixa etária, apresentaram miomas uterinos (Baird e colaboradores em 1998 e Marshall e colaboradores em 1997)⁶; as mulheres asiáticas exibem incidência semelhante às mulheres caucasianas¹². Assim, os miomas são 2-3 vezes mais frequentes, ocorrem mais precocemente, são mais numerosos e sintomáticos na raça negra³.

A prevalência etária varia de acordo com a raça: o pico de incidência nas mulheres negras ocorre entre os 35-39 anos de idade e nas mulheres brancas, entre os 40-44 anos¹³.

Apesar de não se saber ainda o que está na base desta prevalência aumentada na raça negra *versus* raça caucasiana, alguns estudos mostram diferenças, quer nos níveis de estrogénios circulantes nas duas raças, quer no metabolismo dos estrogénios⁶.

Em 2004, um estudo piloto de Amante e colaboradores¹⁴ sugere o possível papel do polimorfismo do gene do Citocromo P450c17alpha (polimorfismo do CYP17A) na patobiologia dos miomas na raça negra - as mulheres negras portadoras homozigóticas do alelo CYP17A2 (vs CYP17A1) apresentam um miométrio mais exposto a uma estimulação estrogénica mais forte, o que poderá estar relacionado com a maior incidência desta patologia nesta raça.

Nuliparidade

O risco de miomas diminui 20-50% em mulheres que apresentam um nado vivo, continuando a diminuir com o aumento do número de nados vivos. Uma explicação frequentemente citada aponta para a redução da exposição a estrogénios não contrabalançada, durante a gravidez, enquanto que a nuliparidade poderá associar-se a ciclos anovulatórios caracterizados por longos períodos de hiperestrogenismo relativo⁶.

Obesidade

Embora seja ainda controverso, mulheres com o IMC (índice de massa corporal) aumentado parecem

ter 2-3 vezes maior incidência de miomas¹²; o risco associa-se positivamente ao ganho de peso a partir dos 18 anos de idade, mas apenas em mulheres não nulíparas¹⁵.

Apesar do IMC elevado ter sido implicado no aumento do risco para o desenvolvimento de miomas¹⁶ devido à elevação dos níveis de estrogénios circulantes, esse risco não parece ser acentuado¹¹.

Tabagismo

Tem sido relatada uma diminuição do risco de miomas associado ao tabagismo, pela redução dos níveis de estrogénios. No entanto, os estudos são contraditórios. No *Black Women's Health Study*, que envolveu cerca de 22.000 mulheres, não se verificou alteração do risco com o uso de tabaco¹⁷.

Contraceção hormonal

Há uma boa evidência epidemiológica que, ao contrário do que se pensava anteriormente, sugere que a administração de estro-progestativo oral também se associe a uma menor incidência de miomas uterinos¹⁸.

No entanto, esta associação pode ser resultado dos critérios de selecção das pacientes estudadas^{16,18} e deve ser interpretada com cuidado. Por exemplo, num dos estudos¹⁸, a população portadora de miomas, por ter maior dificuldade em atingir uma gravidez, teria menor duração do uso de contraceção hormonal.

CLASSIFICAÇÃO DOS MIOMAS UTERINOS

Os miomas uterinos caracterizam-se de acordo com a sua localização anatómica: a maioria surge no corpo do útero e uma minoria ao nível do colo uterino ou ligamento largo. A localização dos miomas relativamente à camada muscular do útero determina a sua classificação em subserosos, intramurais ou submucosos. Os subserosos situam-se imediatamente abaixo da serosa e podem estar ligados ao corpo uterino por uma base larga ou estreita. Os intramurais encontram-se predominantemente na espessura do miométrio, podendo distorcer a cavidade uterina ou o contorno exterior do útero. Os miomas submucosos localizados imediatamente abaixo do endométrio também se podem ligar ao restante útero por uma base larga ou

estreita. Apesar do uso alargado desta classificação, poucos miomas são de um tipo único e, frequentemente, ocupam mais do que uma localização anatómica.

A sua degeneração maligna é rara, inferior a 1%². Contudo, o diagnóstico de sarcoma uterino deve ser considerado nas mulheres pós-menopáusicas com massa e dor pélvica¹² e hemorragia uterina anormal³.

PADRÕES HISTOLÓGICOS DOS MIOMAS UTERINOS

O **padrão típico ou usual**¹² (maioria dos nódulos de mioma) caracteriza-se pela presença de amplos feixes de células musculares lisas que se entrelaçam em diferentes direcções, sem atipias, necrose ou mitoses, e ainda por uma quantidade variável de colagénio e vasos sanguíneos. As células musculares são positivas para receptores de estrogénio e progesterona. Alguns nódulos podem ser mais celulares que o habitual e, desde que a contagem do número de mitoses seja inferior a 5/10 campos microscópicos de grande ampliação e não apresente necrose tumoral, são designados miomas celulares.

Miomas mitoticamente activos são aqueles que possuem um padrão usual de diferenciação, sem necrose tumoral ou atipia significativa, com uma contagem do número de mitoses até 20/10 campos microscópicos de grande ampliação; ocorrem principalmente em nódulos submucosos ulcerados e em mulheres submetidas a tratamento com progestativo.

O leiomioma atípico caracteriza-se pela presença de células gigantes pleomórficas. As atipias são geralmente focais e associadas a áreas com fenómenos degenerativos. Não existem mitoses.

Variações no padrão usual de diferenciação resultam nos padrões epitelióide, mixóide, vascular, schwannóide e lipoleiomioma.

No **padrão epitelióide** as células musculares, em vez de alongadas, são redondas ou poligonais.

Os **miomas mixóides** apresentam extensas áreas de degeneração mixóide, dificultando, por vezes, a caracterização da neoplasia em muscular lisa. Contornos infiltrativos e atipia são critérios de malignidade para esta variante¹⁹.

A variante vascular apresenta vasos proeminentes.

O **mioma schwannóide** caracteriza-se pela deposição de células musculares em paliçada, assemelhando-se às neoplasias da bainha nervosa.

Os **lipoleiomiomas** contêm adipócitos maduros junto às células musculares.

CLÍNICA

A suspeita clínica de miomas uterinos é muita vezes baseada num exame pélvico, no qual é detectada a presença de um útero aumentado de volume ou de contorno irregular⁵.

Calcula-se que causem sintomas em 20-25% das mulheres em idade reprodutiva, mas uma inspecção cuidada revela que esta percentagem poderá atingir os 80%². Aproximadamente 62% das mulheres sintomáticas apresentam múltiplos sintomas³. Frequentemente, são achados ocasionais no exame pélvico ou ecográfico.

A **sintomatologia** associada aos miomas uterinos geralmente relaciona-se com a sua localização, número, tamanho e alterações degenerativas concomitantes^{3,20}.

Os sintomas iniciais cursam em 30-60% dos casos¹² com hemorragia uterina, nomeadamente menorragia e hipermenorreia²⁰ e desconforto/algias/pressão pélvica em 30-50% dos casos¹², causados pelo efeito de massa. Estes episódios de hemorragia uterina anormal podem associar-se a anemia ferropénica ligeira a grave. Um quadro clínico caracterizado por metrorragias não é característico dos miomas, devendo, portanto, excluir-se outras patologias, nomeadamente endometriais⁵. São também frequentes as queixas de dismenorreia e dispareunia.

Como consequência do efeito de massa causado sobre a bexiga e vias urinárias poderão surgir frequência e incontinência urinária, disúria e, mais raramente, hidronefrose.

A obstipação, tenesmo, pressão rectal e oclusão intestinal são consequências possíveis da compressão do cólon sigmóide ou recto, mas menos frequentes.

Estão ainda descritos: casos de prolapso de mioma submucoso pediculado através do colo do útero; estase venosa dos membros inferiores e possível trombo-

flebite secundária à compressão pélvica; policitemia secundária; ascite.

No que diz respeito à associação entre miomas e infertilidade, em apenas 2-3% dos casos se poderá atribuir uma relação isolada de causalidade⁴.

A maioria das mulheres com miomas uterinos apresenta gestações e partos sem complicações, no entanto podem relacionar-se com abortamentos de repetição, parto pré-termo ou má apresentação fetal. Actualmente, os dados disponíveis sugerem que apenas os miomas com um componente submucoso ou intracavitário se associem a disfunção reprodutora e que, nestes casos, a miomectomia histeroscópica poderá ser benéfica²¹.

Episódios de dor aguda não são comuns mas podem dever-se à torção de mioma pediculado ou degenerescência. A degenerescência ocorre quando o crescimento do mioma supera o seu aporte vascular. A degenerescência hialina, onde as células são substituídas por tecido fibroso denso²², é a forma mais ligeira. A degenerescência mixóide pode surgir com um componente cístico. A degenerescência rubra (aspecto róseo homogéneo, ao corte) resulta de enfarte das veias tributárias do mioma, causando sintomatologia algica aguda e febre²².

A razão pela qual estes tumores causam hemorragia uterina anormal não é clara, associando-se principalmente a miomas submucosos ou intramurais com componente intracavitário. Uma das razões apontadas para a hemorragia anormal é o efeito obstrutivo nos vasos uterinos provocado por miomas intramurais, donde resulta ectasia venosa endometrial; outro factor contributivo poderá ser o aumento da área de superfície do endométrio²³. De acordo com estudos recentes, parece também relacionar-se com a desregulação de factores de crescimento locais e angiogénese aberrante.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O diagnóstico diferencial pode ser considerado a três níveis distintos:

1 Um diagnóstico diferencial baseado na clínica: a título de exemplo, quando o único achado clínico é a hemorragia uterina anormal, deveremos

pensar na possibilidade de existência de uma das seguintes patologias: lesões do colo uterino (pólipo ou neoplasia cervical), pólipo endometrial, hiperplasia ou até carcinoma endometrial, adenomiose e finalmente, hemorragia uterina disfuncional.

Álgias pélvicas crónicas/ dismenorreia podem fazer-nos suspeitar de endometriose ou adenomiose.

Quando as queixas incidem especificamente no trato urinário ou gastrointestinal e detectamos um exame ginecológico perfeitamente inocente, deveremos excluir uma causa primária, respectivamente, do sistema urinário ou gastrointestinal.

2 A apresentação macroscópica clássica, nodular e circunscrita dos miomas uterinos pode ser reproduzida por outras lesões uterinas bastante menos frequentes: tumores epiteliais, outros subtipos de tumores mesenquimatosos (em particular, o leiomiossarcoma), tumor linfóide, neoplasia metastática, entre outros ainda mais raros.

3 Microscopicamente, os miomas uterinos são geralmente facilmente identificados pelo anátomo-patologista. No entanto, os tumores mesenquimatosos são os que, eventualmente, podem suscitar mais dúvidas, podendo ser necessária a realização de um estudo imuno-histoquímico.

Para excluir as patologias acima citadas é fundamental atender à semiologia e realizar um exame objectivo cuidado, complementado por exames subsidiários, sempre que necessário. Como se referirá posteriormente, a ecografia pélvica é o exame de imagem de primeira linha quando há suspeita clínica de miomas uterinos ou na avaliação de patologia endometrial ou massas anexiais. Em casos seleccionados, a histerossonografia (HsoG) é útil no diagnóstico diferencial entre miomas submucosos e pólipo endometrial. A biópsia endometrial é recomendada para excluir causas endometriais e hemorragia uterina disfuncional.

A urocultura, estudos urodinâmicos e cistoscopia podem justificar-se em caso de sintomatologia urinária.

A referência ao gastroenterologista deve realizar-se sempre que existe forte suspeita de causa gastrointestinal.

No caso de infertilidade, é fundamental excluir outras causas possíveis para além dos miomas uterinos, uma vez que estes são, infrequentemente, uma causa isolada de infertilidade.

IMAGIOLOGIA DOS MIOMAS

Anteriormente, a principal via de abordagem no tratamento dos miomas uterinos era cirúrgica: a histerectomia ou miomectomia.

Com o desenvolvimento de novas armas terapêuticas menos invasivas e mais adaptadas às necessidades da mulher, assiste-se à necessidade de definir com exactidão as características, localização e mapeamento dos miomas. Para atingir este objectivo, é necessário recorrer a exames de imagem, que possam, com maior acuidade, distinguir as lesões potencialmente malignas das benignas. Conhecer as alterações anatómicas induzidas por esta patologia é, cada vez mais, um pressuposto essencial, de modo a otimizar a informação obtida por estes exames complementares de diagnóstico.

1 – Ecografia pélvica transvaginal

É o *gold standard* da imagiologia na avaliação inicial da paciente com miomas uterinos²². É fácil de usar, é segura, tem baixo custo (comparativamente a outros exames de imagem) e está facilmente disponível. Contudo, a sua sensibilidade é, em larga escala, operador-dependente^{24,25}.

Ecograficamente, os miomas surgem tipicamente como lesões nodulares sólidas hipoeogénicas com origem na camada miometrial. Na vasta maioria dos casos, a ecografia pélvica é suficiente na identificação e no diagnóstico diferencial entre miomas uterinos e outras patologias pélvicas.

A sensibilidade, especificidade e valor preditivo positivo do uso de sonda abdominal, em associação com a sonda endovaginal no diagnóstico de miomas uterinos ronda os 90-98%²⁶.

A sensibilidade da ecografia aumenta com o uso de sondas com maior frequência e diminui nos casos de úteros muito volumosos e nos que contêm múltiplos nódulos de mioma⁶ e também quando os miomas são pequenos ou subserosos. Não é igualmente um

método preciso para a distinção entre leiomiomas, leiomiosarcomas²² e adenomiose^{23,24}.

O recurso à histerosonografia (HSoG) aumenta a sensibilidade na detecção de miomas submucosos. Enquanto que a sensibilidade e especificidade na detecção de lesões endometriais focais é de 70% e 96%, respectivamente, quando usamos apenas ecografia transvaginal, quando recorremos à HSoG, a sensibilidade aumenta para 90%²⁷. Actualmente, aceita-se que a HSoG é a técnica mais sensível para avaliar e orientar as cirurgias endoscópicas dos miomas submucosos²⁸.

No caso de crescimento rápido dos miomas, a fluorimetria poderá auxiliar no diagnóstico diferencial com leiomiosarcoma, embora estudos recentes não sejam unânimes nesta afirmação¹².

2 – Tomografia computadorizada (TC)

Tem um papel muito limitado no diagnóstico de miomas uterinos²². Não permite o diagnóstico diferencial com segurança entre miomas uterinos e outras massas uterinas ou cervicais²⁹. O achado mais frequente é o aumento do tamanho uterino ou deformidade dos seus contornos. A presença de calcificação é o sinal mais específico, mas é encontrado em menos de 10% dos casos²².

3 – Ressonância magnética (RMN)

É o método de imagem mais fidedigno no diagnóstico, mapeamento e caracterização dos miomas uterinos, tendo-se tornado no complemento da ecografia em casos seleccionados, ultrapassando as suas limitações²².

Trabalhos bem conduzidos afirmam que se trata de um exame menos dependente do operador, logo, mais reprodutível³⁰.

O uso de ponderação T2 permite uma resolução de imagem necessária para detalhar a anatomia pélvica, tornando a RMN superior à TC. Esta sequência permite distinguir três zonas uterinas: o endométrio tem elevada intensidade de sinal; seguidamente, a zona juncional (corresponde à camada interna de miométrio, onde existe um aumento do número de células miometriais e uma diminuição do conteúdo de água e de matriz extracelular) surge como uma banda com fraco sinal; a zona juncional é histologicamente indis-

tinta do restante miométrio, que corresponde a uma terceira zona nesta ponderação²².

Os nódulos de mioma não degenerados aparecem caracteristicamente na ponderação T2 com baixa intensidade de sinal²². Existe uma clara demarcação na intensidade do sinal entre o nódulo de mioma e o restante miométrio³¹.

É útil no diagnóstico diferencial com adenomiose focal ou difusa e hiperplasia da zona de junção, usando sequências em T1 e T2¹².

Uma das maiores preocupações é, evidentemente, distinguir condições benignas das malignas – a celularidade e o grau de atipia das amostras colhidas são usadas pelo patologista para as distinguir. A RMN não tem sensibilidade para diferenciar índices mitóticos aumentados; contudo, áreas de maior celularidade podem surgir com sinal hiperintenso nas ponderações T2²². Os sarcomas tendem a ser massas maiores e heterogêneas, com áreas de hemorragia e necrose de coagulação²². A hemorragia em focos necróticos aumenta a intensidade do sinal em sequências T1³². O componente sólido dos sarcomas está marcadamente aumentado e as margens são mal definidas em oposição aos miomas, que apresentam uma margem bem delimitada devido à sua pseudo-cápsula²².

Devido ao facto de ter um custo muito elevado, a realização deste exame de imagem só se justificará em casos seleccionados de massas pélvicas que suscitem dúvidas no exame ecográfico; mais de 95% dos miomas uterinos tem uma apresentação ecográfica típica, não sendo necessária mais investigação imagiológica, especialmente em mulheres assintomáticas³³.

DIAGNÓSTICO DEFINITIVO

O **diagnóstico definitivo** é obtido por exame anátomo-patológico.

Tratamento

Relativamente ao **tratamento**, este deve ser sempre individualizado e de acordo com a clínica, motivação da doente e desejo em preservar a fertilidade.

Com frequência, o tratamento expectante (em mulheres assintomáticas) ou médico é possível e desejável, visto que a incidência de malignização é

baixa, requerendo apenas vigilância clínica e ecográfica apertadas. Não há evidência que a ausência de tratamento dos miomas prejudique a utente, excepto nas situações clínicas de anemia severa causada por hemorragia uterina anormal ou hidronefrose por obstrução de pelo menos um ureter¹. Nas mulheres que se aproximam da menopausa, a atitude expectante, caso seja possível, deve ser considerada, visto que, o desenvolvimento de novos sintomas é menos frequente e, após a menopausa, a hemorragia cessa e os miomas tendem a diminuir de tamanho³⁴.

O tratamento cirúrgico é uma opção a considerar quando o tratamento conservador falha.

A) TRATAMENTO MÉDICO

1- Anti-Inflamatórios não esteróides (AINE's)

Visam o alívio das algias pélvicas e a redução do fluxo menstrual em caso de menorragia idiopática. O seu efeito na diminuição da perda hemática associada a miomas uterinos não está confirmado¹.

2- Terapêutica estroprogestativa/progestativa

A terapêutica estroprogestativa combinada ou progestativa isolada tem sido usada no controlo da hemorragia anómala associada aos miomas, por indução de atrofia ou estabilização endometrial³⁵.

Se por um lado o controlo hemorrágico pode ser conseguido, ainda que temporariamente, esta terapêutica não tem demonstrado favorecer a diminuição da dimensão dos miomas. Atendendo aos estudos limitados e contraditórios, a terapêutica estroprogestativa parece ter um efeito mínimo no crescimento dos miomas, mas a terapêutica progestativa isolada poderá ter um potencial efeito no crescimento miomatoso³⁵.

3- DIU medicado com Progestativo

Numerosos estudos comprovam a eficácia dos DIU medicados com progestativo no tratamento da menorragia. Este efeito associa-se à possibilidade de contracepção, se necessário.

Relativamente ao efeito do DIU medicado com levonorgestrel (DIU-LNG) no crescimento dos miomas, serão necessários mais estudos.

Se, por um lado, os progestativos podem ter um papel no crescimento dos miomas, dependendo da in-

fluência de outros factores de crescimento³⁶, o efeito dos DIU-LNG na dimensão dos miomas necessita de mais estudos, havendo alguns relatos sobre a eventual prevenção do seu crescimento³⁵.

4- Moléculas com acção sobre os receptores da progesterona

O Mifepristone (RU 486) é um esteróide sintético com propriedades anti-progestativa e acção competitiva sobre os receptores da progesterona. Consequentemente, têm um efeito inibitório no crescimento dos miomas, com uma redução aproximadamente de 50% do seu volume ao fim de três meses de tratamento¹². Pode ser usado: pré-operatoriamente (com o intuito de reduzir o tamanho dos miomas, diminuindo as complicações operatórias), no período da perimenopausa (para reduzir os miomas até à menopausa) ou em mulheres jovens que pretendam preservar a fertilidade. Os principais efeitos secundários do mifepristone são a sintomatologia vasomotora, alteração das enzimas hepáticas e hiperplasia endometrial, podendo esta limitar o seu uso a longo prazo.

O asoprisnil, como modulador selectivo dos receptores da progesterona, parece eficaz na redução do volume dos miomas e redução da hemorragia uterina através da supressão da angiogénese a nível endometrial e sem efeito nos níveis de estrogénios. Actualmente encontra-se em fase de ensaio clínico¹.

5- Agonistas da GnRH (*Gonadotropin-releasing hormone*)

Os agonistas da GnRH (GnRH-a) induzem uma diminuição dos níveis de estrogénios e progesterona pseudomenopáusico, sendo esta a base que fundamenta a diminuição do volume dos miomas, enquanto tumores hormono-dependentes. Shaw e colaboradores, em 1997, sugeriram uma redução de 77% do volume uterino após 3 meses de tratamento. No entanto, a suspensão do tratamento resulta num rápido crescimento dos miomas e útero até uma dimensão semelhante³⁵ nos 4 a 6 meses seguintes. Induz ainda um estado de amenorrea, que é particularmente útil na reversão dos casos de anemia ferropénica induzida pela menorragia, minimizando a necessidade de transfusão sanguínea.

O seu uso pré-operatório, durante 3 a 4 meses, visa estabilizar hemodinamicamente a doente, reduzir o volume uterino e dos miomas, facilitando a intervenção cirúrgica, minimizando as perdas de sangue intra-operatórias e reduzindo os tempos de internamento. A utilização de GnRH-a pré-operatoriamente poderá evitar a incisão abdominal mediana ou permitir a conversão de uma histerectomia abdominal em histerectomia vaginal¹.

As principais desvantagens dos GnRH-a são os efeitos secundários, que impossibilitam o seu uso a longo prazo: sintomas de hipostrogenismo, algias pélvicas por necrose dos miomas, diminuição da densidade mineral óssea e distúrbios no perfil lipídico. O tratamento a longo prazo (superior a 6 meses) não é, portanto, recomendado. Recentemente tem-se proposto que, com a combinação de agonistas da GnRH e baixas dosagens de hormonas esteróides (estroprogestativo ou tibolona), se poderá estender a duração do tratamento com os agonistas e minimizar as sequelas adversas do hipostrogenismo crónico, nomeadamente prevenir a perda de massa óssea. No entanto, esta associação poderá diminuir a eficácia terapêutica, em termos de redução do volume dos miomas³⁵.

6- Antagonistas da GnRH

O uso de antagonistas da GnRH tem por base a supressão endógena imediata da GnRH, sem elevação prévia inicial, donde resulta uma diminuição rápida do volume uterino ou de miomas.

Num estudo de pequena dimensão, Flierman e colaboradores³⁷ administraram diariamente um antagonista da GnRH (ganirelix), donde resultou numa rápida diminuição dos volumes dos miomas e uterino, com uma redução média máxima de 43% do volume após 19 dias de tratamento¹. Contudo, os inconvenientes causados pelo hipostrogenismo e a necessidade de administração diária levam estes autores a sugerir que, no futuro, os antagonistas GnRH de longa duração de acção poderão tornar-se o tratamento médico de eleição, previamente à cirurgia.

B) TRATAMENTO CIRÚRGICO

1- Miomectomia

É uma opção, quando cirurgicamente exequível, para as mulheres que pretendem preservar o seu útero.

Contudo, é necessário serem consciencializadas de que pode vir a ser necessária uma re-intervenção por recidiva dos sintomas e dos nódulos de mioma. A taxa de recorrência, 5 anos após miomectomia, poderá atingir os 62%³⁸. Relata-se uma diminuição das menorragias em 80% das mulheres, mas um risco de recorrência de 25-51%, com 10% dos casos a necessitarem de re-intervenção². Este facto, descrito como “recorrência”, poderá resultar da persistência de miomas não removidos completamente durante a cirurgia ou do desenvolvimento de novos miomas¹.

Não há evidências que comprovem que a miomectomia profiláctica diminua as complicações gestacionais em mulheres com miomas, podendo até inviabilizar gravidezes futuras, pela formação de aderências. Neste caso, a cirurgia só está indicada quando a infertilidade foi comprovada.

A abordagem pode ser histeroscópica ou abdominal (laparoscópica ou clássica).

O trabalho de Vavala e colaboradores, em 1997, evidenciou que o tratamento com GnRH-a, após a miomectomia, pode reduzir o seu crescimento “de novo”³⁹.

2- Histerectomia

É o único tratamento definitivo para mulheres com miomas uterinos sintomáticos que não respondem ao tratamento conservador, mas com a desvantagem de comprometer definitivamente a fertilidade e de ser uma intervenção cirúrgica major, com todos os riscos que lhe são inerentes.

A abordagem deve ser individualizada, podendo a via ser vaginal ou abdominal (laparotomia ou laparoscopia) ou, ainda, uma combinação das duas abordagens, a histerectomia vaginal assistida por laparoscopia (LAVH). Se a histerectomia vaginal for tecnicamente exequível, não há benefício em realizar uma histerectomia laparoscópica; comparando a LAVH com a histerectomia abdominal, a primeira técnica oferece a vantagem de ser uma intervenção menos invasiva, sem se verificar um aumento dos riscos^{1,40}.

No caso de uma forte suspeita de leiomioma, a histerectomia é, habitualmente, o tratamento de eleição¹. Classicamente considerava-se que um aumento

rápido do volume uterino seria uma indicação para histerectomia pela forte suspeita de malignização. Vários estudos realizados na última década afirmam que esta indicação é infundada. Parker e colaboradores, em 1994, concluíram que apenas 1 em 371 mulheres com aumento rápido do tamanho uterino tinham sarcoma uterino¹.

3- Embolização das Artérias Uterinas (EAU)

Este método surgiu recentemente como opção de tratamento conservador, com bons resultados. Foi pela primeira vez utilizado em França, em 1991, como terapêutica inicial em miomas uterinos sintomáticos. Em Portugal, a 24 de Junho de 2004, efectua-se com êxito a primeira embolização das artérias uterinas numa paciente de 32 anos, anteriormente submetida a 2 miomectomias sem resolução do quadro de menorragias.

A EAU consiste na introdução de partículas ou polímeros de polivinil-álcool ou microsferas de polímero de tris-acril com esponja de gelatina em ambas as artérias uterinas após a cateterização de uma ou ambas as artérias femorais. Este procedimento visa produzir alterações isquémicas nos miomas, pela diminuição do fluxo arterial, sem causar lesão permanente no restante útero. Globalmente, trata-se de uma técnica minimamente invasiva, preserva o útero e requer internamento hospitalar mais curto que a abordagem cirúrgica clássica (histerectomia ou miomectomia) e com complicações major raras. Contudo, parece haver um maior número de complicações minor após a alta hospitalar, com maior necessidade de consultas pós-tratamento e maior taxa de re-internamento, o que nos alerta para a necessidade de realização de mais estudos que testem a sua eficácia e perfil de segurança⁴¹.

As indicações para EAU não estão claramente definidas, no entanto são, actualmente, critérios de exclusão para o uso desta técnica: o desejo de engravidar (que pode tornar-se impossível pela amenorreia e insuficiência ovárica transitória ou permanente pós-EAU), infecção genito-urinária, DIP aguda, neoplasia genital maligna, alergia ao contraste iodado, coagulopatia, vasculite, insuficiência renal e mioma pediculado¹² subseroso ou submucoso⁴².

Um estudo multicêntrico comparativo de Goodwin e colaboradores⁴³ teve por objectivo determinar a existência ou não da melhoria da qualidade de vida nas mulheres submetidas à EAU e comparar os resultados da EAU com os da miomectomia. Concluiu que há melhoria da qualidade de vida, em ambos os grupos, sem grandes diferenças inter-grupo relativamente à melhoria nos índices hemorragia uterina anormal e redução do volume uterino e que as mulheres submetidas a EAU necessitam de menos dias de internamento hospitalar, retomam a vida diária mais rapidamente e experienciam menos efeitos adversos.

Estão descritas após EAU situações como leucoreia crónica (4-7%), que geralmente resolve espontaneamente, expulsão de mioma (10%), falência ovárica (1-2%), complicações infecciosas graves (1-2%), febre (33%), síndrome pós-embolização (20-35% - febre e leucocitose, eventualmente associadas a náuseas, vômitos e anorexia). As complicações maior decorrentes da técnica ocorrem em 1-5% dos casos. Febre persistente é tratada com antibioterapia, mas a ausência de resposta pode corresponder a um quadro de sepsis, que implica um tratamento agressivo com histerectomia¹.

Payne e colaboradores⁴⁴ identificaram dois casos com complicações maior (infecção e/ou oclusão intestinal parcial) que obrigaram a histerectomia de emergência. Godfrey⁴⁵ relatou a rara mas possível ocorrência de necrose uterina difusa, dois meses após a realização de EAU, que motivou a realização de histerectomia total.

Goldberg e colaboradores⁴⁶ relataram um caso sem resposta terapêutica à EAU, que revelou posteriormente tratar-se de um leiomiossarcoma. Concluíram que a ausência de resposta clínica, após EAU tecnicamente bem sucedida, nos deve alertar para a necessidade de fazer uma investigação mais aprofundada.

Não existem dados suficientes relativamente à segurança da EAU e fertilidade posterior. Apesar de ser compatível com gravidez e parto sem intercorrências, as taxas de fecundidade não estão determinadas. O risco de disfunção ovárica após EAU existe, com eventual instalação de menopausa precoce. A maioria destes casos ocorre em pacientes na peri-menopausa.

*The Ontario Multicenter Trial*⁴⁶ é um estudo com o objectivo de comparar a taxa de gravidez em mulheres com miomas uterinos sintomáticos submetidas a EAU (555 pacientes) vs cirurgia; os resultados mostram que as mulheres submetidas a EAU conseguem engravidar e que na maioria dos casos os partos são a termo. Recomendam apenas uma vigilância mais apertada do *status* placentar, pois 12,5% das mulheres apresentaram anomalias da placentação.

Relativamente à taxa de recorrência dos miomas após embolização, os dados a longo prazo são limitados.

Devido à crescente solicitação de informação pelas pacientes sobre esta técnica, é necessário que o ginecologista se familiarize com as indicações, critérios de exclusão e complicações dela decorrentes. Desde 1999 existe uma base de dados (FIBROID) relativa a pacientes submetidas a EAU, que permitirá, no futuro, recolher dados sobre a segurança da técnica e otimizar os critérios de opção terapêutica.

C) PERSPECTIVAS TERAPÊUTICAS

Outras abordagens terapêuticas são de prever num futuro próximo, como sejam novos antagonistas da GnRH, inibidores da aromatase, progestativos e anti-progestativos, oclusão das artérias uterinas via transvaginal não incisional, técnicas de miólise laparoscópica ou percutânea guiadas por RMN, ablação térmica laparoscópica por radiofrequência dos miomas uterinos e oclusão laparoscópica dos vasos uterinos, numa tentativa de tornar o tratamento desta patologia progressivamente menos invasivo. Tem sido demonstrado que certos factores de crescimento têm um papel relevante na patofisiologia dos miomas uterinos e que, provavelmente, a inibição da sua acção poderá ser a base do tratamento futuro⁴⁷.

CONCLUSÃO

Os miomas uterinos são os tumores pélvicos sólidos benignos mais frequentes na mulher em idade reprodutiva, sendo, por isso, uma das patologias mais frequentemente encontradas na prática clínica ginecológica. Menos de 50% das mulheres são sintomáticas, sendo as queixas mais frequentemente relatadas a hemorragia uterina anormal e desconforto pélvico. São um

problema maior de Saúde Pública, devido à morbili-
dade que causam em grande parte das mulheres sin-
tomáticas.

A transformação dos miomas em leiomyosarcomas
é um evento muito raro.

São a principal indicação de histerectomia nos
EUA.

Apesar dos factores iniciadores dos miomas não se-
rem ainda conhecidos, vários factores de risco foram
identificados, como sejam idade reprodutiva tardia, me-
narca precoce, nuliparidade, raça negra e obesidade.

Os estrogénios e a progesterona são reconhecidos
como promotores do crescimento tumoral. Recente-
mente postulou-se que certos factores de crescimento,
seus receptores e certas mutações somáticas poderão
igualmente ter um papel importante na génese destes
tumores.

Relativamente à opção terapêutica, é fundamental
adequá-la à clínica, à motivação da mulher, desejo em
manter a fertilidade e aos meios terapêuticos disponí-
veis, bem como a experiência de cada instituição.

Nesta área abrem-se constantemente novas pers-
pectivas, no sentido de tornar o tratamento desta pato-
logia progressivamente menos invasivo e igualmente
eficaz.

REFERÊNCIAS

1. Parker WH. Uterine myomas: management. *Fertility and Sterility* 2007;88:255-271.
2. Ryan KJ, Berkowitz RS, Barbieri RL, Dunaif A. The uterine corpus. In: Kistner's *Gynecology and Women's Health* (7th edition). Mosby. 121-127.
3. Lumsden MA, Wallace EM. Clinical presentation of uterine fibroids. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1998;12:177-95.
4. Baird D, Duvison D, Hill M et al. High cumulative incidence of uterine leiomyoma in black and white women: ultrasound evidences. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188: 100-7.
5. Bukulmez O, Doody K. Clinical features of myomas. *Obstet Gynecol Clin N Am* 2006;33:69-84.
6. Flake G, Andersen J, Dixon D. Etiology and Pathology of Uterine Leiomyomas: A Review. *Environmental Health Perspectives* 2003; 111(8):1037-1059.
7. Sozen I, Arici A. Cellular biology of myomas: Interaction of sex steroids with cytokins and growth factors. *Obstet Gynecol Clin N Am* 2006; 33:41-58.
8. Vikhlayeva EM, Khodzhaeva ZS, Funtschenko ND. Familiar predisposition to uterine leiomyomas. *Int j Gynaecol Obstet* 1995; 51: 127-31.
9. Schwartz SM, Marshall LM, Baird DD. Epidemiologic contributions to understanding the etiology of uterine leiomyomata. *Environ Health Perspect* 2000; 108 (suppl 5): 821-7.
10. Benda JA. Pathology of smooth muscle tumors of the uterine corpus. *Clin Obstet Gynecol* 2001; 44:350-63.
11. Payson M, Leppert P, Segars J. Epidemiology of myomas. *Obstet Gynecol Clin N Am* 2006; 33:1-11.
12. FEBRASCO. Leiomioma uterino; Manual de Orientação. Bozzini N. (eds); São Paulo; Ponto; 2004:11-74
13. Schwartz S. Epidemiology of uterine leiomyomata. *Clin Obstet Gynecol* 2001; 44:316-26.
14. Amant F, Dorfling CM, de Brabanter J, Vandewalle J, Vergote I, Lindeque BG, van Rensburg EJ. A possible role of the cytochrome P450c17alpha gene (CYP17) polymorphism, in the pathobiology of uterine leiomyomas from black South African women: a pilot study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004; 83(3):234-9
15. Wise LA, Palmer JR, Spiegelman D, Harlow BL, Stewart EA, Adams-Campbell LL, Rosenberg L. Influence of body size and body fat distribution on risk of uterine leiomyomata in U.S. black women. *Epidemiology* 2005; 16(3):346-54.
16. Faerstein E, Szklo M, Rosenshein N. Risk factors for uterine leiomyomata: a practice based case-control study. African-American heritage, reproductive history, body size, and smoking. *Am J Epidemiol* 2001; 153:1-10.
17. Wise L, Palmer J, Mallow B. Risk of uterine leiomyomata in relation to tobacco, alcohol and caffeine consumption in the Black women's Health Study. *Hum Reprod* 2004; 19: 1746-54.
18. Ross RK, Pike MC, Vessey MP, et al. Risk factors for uterine fibroids: reduced risk associated with oral contraceptives. *Br Med J* 1986; 293:359-362.
19. Kempson RL, Hendrickson MR. Smooth muscle, endometrial stromal, and mixed Mullerian tumors of the uterus. *Mod Pathol* 2000; 13:328-42.
20. Wallach FE, NF. Uterine myomas: an overview of development, clinical features, and management. *Obstet Gynecol* 2004; 104:393-406.
21. Steward EA. Uterine Fibroids. *Lancet* 2001; 357:293-8.
22. Vitello D, Mccarthy S. Diagnostic Imaging of Myomas. *Obstet Gynecol Clin N Am* 33 (2006) 85-95. Ross R, Pike M, Vessey M. Risk factors for uterine fibroids: reduced risk associated with oral contraceptives. *BMJ* 1986; 293:359-61.
23. Ozirik YY, Meloni AM, Powell M, Surti U, Sandberg AA. Chromosome 7 bichromatid in uterine leiomyoma. *Cancer Genet Cytogenet* 1993a; 67:59-64.
24. Dueholm et al. Accuracy of magnetic resonance imaging and transvaginal ultrasonography in the diagnosis, mapping, and measurement of uterine myomas. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186(3):409-15.
25. Griffin KW, Ellis MR, Wilder L. Clinical inquiries. What is the appropriate diagnostic evaluation of fibroids? *J Fam Pract* 2005;54(5):458-462.
26. Cicinelli E et al. Transabdominal sonohysterography, transvaginal sonography and hysteroscopy in the evaluation of submucous leiomyomata. *Obstet Gynecol*. 1995;85:42-47
27. Becker E et al. The added value of transvaginal sonohysterography over transvaginal sonography alone in women with known or suspected leiomyoma. *J Ultrasound Med* 2002;21:237-47.
28. Cicinelli E, Romano F, Anastasio PS, Blasi N, Parisi C, Galantino P. Transabdominal sonohysterography, transvaginal sonography, and hysteroscopy in the evaluation of submucous myomas. *Obstet Gynecol* 1995; 85:42-7.
29. Ascher S, Silverman P. Applications of computed tomography and gynaecologic disease. *Urol Radiol* 1991; 13:16-28.
30. Dueholm M, Lundorf E, Sorensen JS, Ledertoug S, Olesen F, Laursen H. Reproducibility of evaluation of the uterus by transvaginal sonography, hysterosonographic examination, hysteroscopy and magnetic resonance imaging. *Hum Reprod* 2002; 17:195-200.
31. Mittl Jr RL, Yeh IT, Kressel HY. High-signal-intensity rim surrounding

- uterine leiomyomas on MR images: pathologic correlation. *Radiology* 1991;180(1):81-3.
32. Tanaka Y, Nishida M, Tsunoda H, et al. Smooth muscle tumors of uncertain malignant potential and leiomyosarcomas of the uterus: MR findings. *J Magn Reson Imaging* 2004;20:998-1007.
 33. Maizlin ZV, Vos PM, Cooperberg PL. Is it a Fibroid? Are you sure? Sonography with MRI Assistance. *Ultrasound Quarterly* 2007;23:55-62.
 34. Cramer SF, Marchetti C, Freedman J, Padela A. Relationship cell size and menopausal status in small uterine leiomyomas. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124:1448-53.
 35. Rackow BW, Arici A. Options for medical treatment of myomas. *Obstet Gynecol Clin N Am* 2006;33:97-113.
 36. Maruo T et al. Effects of progesterone on growth factor expression in human uterine leiomyoma. *Steroids* 2003;68:817-24.
 37. Flierman PA, Oberye JJ, van der Hulst VP, de Blok S. Rapid reduction of leiomyoma volume during treatment with the GnRH antagonists ganirelix. *BJOG* 2005;112:638-42.
 38. Hanafi M. Predictors of leiomyoma recurrence after myomectomy. *Obstet Gynecol* 2005;105: 877-81.
 39. Vavala V, Lanzzone A, Monaco A, Scribanti A, Guida C, Mancuso S. Postoperative GnRH analog treatment for the prevention of recurrences of uterine myomas after myomectomy. A pilot study. *Gynecol Obstet Invest* 1997;43:251-4
 40. Marana R, Busacca M, Zupi E, Garcea N, Paparella P, Catalano GF. Laparoscopically assisted vaginal hysterectomy versus total abdominal hysterectomy: a prospective, randomized, multicenter study. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180:270-5
 41. Grupa JK, Sinha AS, Lumsden MA, Hickey M. Uterine artery embolization for symptomatic uterine fibroids (Cochrane Review). From The Cochrane Library, Issue 3, 2006.
 42. Marshburn PB, Matthews ML, Hurst BS. Uterine artery embolization as a treatment option for uterine myomas. *Obstet Gynecol Clin N Am* 2006;33:125-144.
 43. Goodwin SC et al. Uterine artery embolization versus myomectomy: a multicenter comparative study. *Fertil Steril* 2006; 85(1):14-21.
 44. Payne JF, Haney AF. Serious complications of uterine artery embolization for conservative treatment of fibroids. *Fertil Steril* 2003; 79(1):128-131.
 45. Godfrey, CD, Zbella EA. Uterine necrosis after uterine artery embolization for leiomyomata. *Obstet Gynecol* 2001; 98:950-952.
 46. Goldberg J, Burd I, Preice FV, Worthington-Kirsch R. Leiomyosarcoma in a premenopausal patient after uterine artery embolization. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191(5):1733-5.
 47. Pron G, Mocarski E, Bennett J, Vilos G, Common A, Vanderburgh L. Pregnancy after Uterine Artery Embolization for leiomyomata: The Ontario Multicenter Trial. *Obstet Gynecol* 2005;105:67-76.
-