



Miomas uterinos (leiomiomas): epidemiologia, características clínicas, diagnóstico e história natural

Camila Maganhin Luquetti¹, Tainara de Figueiredo Alves², Giovana Oliveira Brunacci³, Sarah Silva Sabino⁴, Maria Carolina de Souza Toledo Paes⁵, Camilla Melotti Berkembrock⁶, Flávia Aparecida de Souza Lopes⁷, Isadora Kirsch Mungo⁸, Sara Regina Neto Pereira⁹, Marciely Brito de Souza¹⁰, Paulo Antonio Pinto Peixoto Filho¹¹, Joyce Araújo Ribeiro coelho¹², Caroline Alves Tedeschi de Sá¹³, Bruno Cardoso Nelaton¹⁴, Mariana Costa Lázaro¹⁵, Elson Assunção de Andrade Lima Júnior¹⁶, Carla Cristina Maganhin¹⁷, Ana Luisa Freitas Alves¹⁸, Tadeu Ribeiro Toledo¹⁹

ARTIGO DE REVISÃO

RESUMO

Introdução: Leiomiomas uterinos (também chamados de miomas ou miomas) são as neoplasias pélvicas mais comuns em mulheres. **Objetivo:** discutir os miomas uterinos (leiomiomas) e a epidemiologia, características clínicas, diagnóstico e história natural. **Metodologia:** Revisão de literatura a partir de bases de dados da Scielo, da PubMed e da BVS, de janeiro a abril de 2024, com descritores “Uterine Fibroids”, “Clinical Features” e “Diagnosis “. Incluíram-se artigos de 2019-2024 (total 146), com exclusão de outros critérios e escolha de 05 artigos na íntegra. **Resultados e Discussão:** Leiomiomas uterinos são os tumores pélvicos mais comuns em mulheres. A incidência de leiomiomas é paralela às mudanças do ciclo de vida dos hormônios reprodutivos estrogênio e progesterona. Os sintomas atribuíveis a leiomiomas uterinos podem geralmente ser classificados em três categorias distintas: sangramento uterino anormal (SUA), pressão e dor pélvica e disfunção reprodutiva. Leiomiomas uterinos são um diagnóstico clínico tipicamente feito com base em um achado de leiomiomas em ultrassom pélvico, embora outras modalidades de imagem possam ser usadas. A indicação para imagem pélvica tipicamente inclui sintomas de AUB, dor ou pressão pélvica, ou infertilidade; algumas pacientes têm um útero aumentado no exame pélvico. Em geral, a confirmação da patologia não é necessária para prosseguir com o tratamento, exceto em casos em que há suspeita de outra lesão mais séria, como um sarcoma uterino ou uma variante de leiomioma. Infelizmente, é difícil diferenciar leiomiomas benignos dessas condições e, portanto, alguns casos serão erroneamente diagnosticados como leiomiomas. A ultrassonografia transvaginal é a modalidade de imagem mais amplamente usada para avaliar miomas devido à sua disponibilidade e custo-efetividade. A ultrassonografia de infusão salina (sonohisterografia) melhora a caracterização da extensão da protrusão na cavidade endometrial por miomas submucosos e permite a identificação de algumas lesões intracavitárias não vistas na ultrassonografia de rotina. **Conclusão:** Leiomiomas uterinos (miomas ou miomas) são tumores monoclonais benignos que surgem das células musculares lisas do miométrio. Os miomas são tipicamente descritos de acordo com sua localização no útero (submucoso, intramural, subseroso, cervical).

Palavras-chave: Miomas Uterinos; Características Clínicas; Diagnóstico.

Uterine fibroids (leiomyomas): epidemiology, clinical features, diagnosis and natural history

ABSTRACT

Introduction: Uterine leiomyomas (also called myomas or fibroids) are the most common pelvic neoplasms in women. **Objective:** to discuss uterine fibroids (leiomyomas) and their epidemiology, clinical characteristics, diagnosis, and natural history. **Methodology:** Literature review from Scielo, PubMed, and BVS databases, from January to April 2024, with descriptors “Uterine Fibroids”, “Clinical Features,” and “Diagnosis.” Articles from 2019-2024 (total 146) were included, excluding other criteria and choosing 05 full articles. **Results and Discussion:** Uterine leiomyomas are the most common pelvic tumors in women. The incidence of leiomyomas parallels changes in the life cycle of the reproductive hormones estrogen and progesterone. Symptoms attributable to uterine leiomyomas can generally be classified into three distinct categories: abnormal uterine bleeding (AUB), pelvic pain and pressure, and reproductive dysfunction. Uterine leiomyomas are a clinical diagnosis typically made based on a finding of leiomyomas on pelvic ultrasound, although other imaging modalities may be used. The indication for pelvic imaging typically includes symptoms of AUB, pelvic pain or pressure, or infertility; some patients have an enlarged uterus on pelvic examination. In general, confirmation of pathology is not necessary to proceed with treatment except in cases where another more serious lesion, such as a uterine sarcoma or a leiomyoma variant, is suspected. Unfortunately, it is difficult to differentiate benign leiomyomas from these conditions, and therefore some cases will be misdiagnosed as leiomyomas. Transvaginal ultrasound is the most widely used imaging modality to evaluate fibroids due to its availability and cost-effectiveness. Saline infusion ultrasonography (sonohysterography) improves the characterization of the extent of protrusion into the endometrial cavity by submucosal fibroids and allows the identification of some intracavitary lesions not seen on routine ultrasonography. **Conclusion:** Uterine leiomyomas (fibroids or myomas) are benign monoclonal tumors arising from the smooth muscle cells of the myometrium. Fibroids are typically described according to their location in the uterus (submucosal, intramural, subserosal, cervical).

Keywords: Uterine Fibroids; Clinical Features; Diagnosis.

Instituição afiliada – 1- Médica, Faculdade Israelita de Ciências da Saúde Albert Einstein, São Paulo – SP; 2 -Médica, Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (EBMSP); 3- Médica, UFMT; 4- Médica, UERJ; 5- Médica, Faculdade de Medicina de Campos/ Fundação Benedito Pereira Nunes; 6- Médica, UNISUL; 7- Médica, Centro Universitário Ingá - UNINGÁ - Maringá - PR; 8- Médica, UNIVILLE; 9- Médica, Universidade do Estado do Rio de Janeiro; 10- Médica, Universidade do Estado de Mato Grosso -Unemat; 11-Médico, Faculdade Técnico Educacional Souza Marques; 12- Médica, Universidade CEUMA - São Luís MA; 13- Médica, Universidad Privada del Este; 14- Médico, Fundação Técnico-Educacional Souza Marques; 15- Médica, UFRN; 16- Médico, Universidade Federal do Acre - UFAC; 17- Dentista, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo -FMUSP.

Dados da publicação: Artigo recebido em 11 de Julho e publicado em 31 de Agosto de 2024.

DOI: <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n8p5688-5702>

Autor correspondente: Camilla Maganhin Luquetti cmaganhinmed@gmail.com

INTRODUÇÃO

Os miomas uterinos são descritos de acordo com sua localização no útero, embora muitos miomas tenham mais de uma designação de localização. O sistema de classificação da Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO) para a localização dos miomas é o seguinte [1-3]:

- Miomas intramurais (FIGO tipo 3, 4, 5) – Esses leiomiomas estão localizados dentro da parede uterina. Eles podem aumentar o suficiente para distorcer a cavidade uterina ou a superfície serosa. Alguns miomas podem ser transmurais e se estender da superfície serosa para a mucosa.

- Miomas submucosos (FIGO tipo 0, 1, 2) – Esses leiomiomas derivam de células miometriais logo abaixo do endométrio (revestimento da cavidade uterina). Essas neoplasias se projetam para dentro da cavidade uterina. A extensão dessa protrusão é descrita pelo sistema de classificação FIGO/European Society of Hysteroscopy e é clinicamente relevante para prever os resultados da miomectomia histeroscópica) [4]

Tipo 0 – Completamente dentro da cavidade endometrial

Tipo 1 – Estende-se menos de 50 por cento no miométrio

Tipo 2 – Estende-se 50 por cento ou mais dentro do miométrio

- = Miomas subserosos (FIGO tipo 6, 7) – Esses leiomiomas se originam do miométrio na superfície serosa do útero. Eles podem ter uma base larga ou pedunculada e podem ser intraligamentares (ou seja, estendendo-se entre as dobras do ligamento largo).

- Miomas cervicais (FIGO tipo 8) – Esses leiomiomas estão localizados no colo do útero e não no corpo uterino.

Embora conceitualmente simples, um estudo que tentou validar o sistema de classificação FIGO encontrou discordância significativa na classificação entre especialistas [5,6].

Leiomiomas uterinos são os tumores pélvicos mais comuns em mulheres. A incidência é difícil de determinar, pois há poucos estudos longitudinais [7].

Ressalta-se o objetivo em discutir os miomas uterinos (leiomiomas): epidemiologia, características clínicas, diagnóstico e história natural.

METODOLOGIA

O presente artigo trata-se de uma revisão de literatura integrativa sobre a Miomas uterinos (leiomiomas): “Uterine Fibroids”, “Clinical Features” e “Diagnosis” com foco no levantamento bibliográfico de produções científicas atuais e conceituadas na comunidade acadêmica, com base nas melhores evidências. Há de se construir uma nova perspectiva e linha de pensamento sobre a ginecologia, com referências teóricas na articulação de caminhos conceituais e desmistificação de terminologias.

Foi realizada uma profunda pesquisa de artigos de revisão a partir de bases científicas da Scielo, da PubMed e da BVS, no período de janeiro a março de 2024, com descritores em inglês “Uterine Fibroids”, “Clinical Features” e “Diagnosis”, com correspondentes em português. Incluíram-se artigos de 2019 a 2024, com total de 146 estudos. Após exclusão de artigos que abordavam outros critérios, foram eleitos 05 artigos para leitura na íntegra.

RESULTADOS E DISCUSSÃO:

Os miomas uterinos são descritos de acordo com sua localização no útero, embora muitos miomas tenham mais de uma designação de localização. O sistema de classificação da Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO) para a localização dos miomas é o seguinte: [3]

- Miomas intramurais (FIGO tipo 3, 4, 5) – Esses leiomiomas estão localizados dentro da parede uterina. Eles podem aumentar o suficiente para distorcer a cavidade uterina ou a superfície serosa. Alguns miomas podem ser transmúrais e se estender da superfície serosa para a mucosa.

- Miomas submucosos (FIGO tipo 0, 1, 2) – Esses leiomiomas derivam de células miometriais logo abaixo do endométrio (revestimento da cavidade uterina). Essas neoplasias se projetam para dentro da cavidade uterina. A extensão dessa protrusão é descrita pelo sistema de classificação FIGO/European Society of Hysteroscopy e é clinicamente relevante para prever os resultados da miomectomia histeroscópica.

 - Tipo 0 – Completamente dentro da cavidade endometrial

 - Tipo 1 – Estende-se menos de 50 por cento no miométrio

 - Tipo 2 – Estende-se 50 por cento ou mais dentro do miométrio

- Miomas subserosos (FIGO tipo 6, 7) – Esses leiomiomas se originam do miométrio na superfície serosa do útero. Eles podem ter uma base larga ou pedunculada e podem ser intraligamentares (ou seja, estendendo-se entre as dobras do ligamento largo).

- Miomas cervicais (FIGO tipo 8) – Esses leiomiomas estão localizados no colo do útero e não no corpo uterino.

Embora conceitualmente simples, um estudo que tentou validar o sistema de classificação FIGO encontrou discordância significativa na classificação entre especialistas [5,6].

- Prevalência

Leiomiomas uterinos são os tumores pélvicos mais comuns em mulheres [1,2,7]. A incidência é difícil de determinar, pois há poucos estudos longitudinais [8]. Além disso, a prevalência real é desconhecida, pois os estudos foram conduzidos principalmente em pacientes sintomáticas ou após histerectomia.

A incidência e prevalência de leiomiomas aumentam com a idade durante os anos reprodutivos. Em um estudo de triagem por ultrassom que examinou a incidência de miomas em mulheres negras, um grupo de alto risco, as taxas de incidência específicas por idade (casos/1000 pessoas-ano) para pacientes <30 anos, 30 a 34 anos e 35 a 39 anos foram de 49,7, 55,2 e 58,2, respectivamente; 23 por cento dos participantes do estudo foram excluídos por terem miomas no exame inicial de admissão [14].

Leiomiomas não foram descritos em meninas pré-púberes, mas são ocasionalmente notados em adolescentes. A maioria, mas não todas, as pacientes têm redução dos leiomiomas após a menopausa.

- Fatores de risco

A epidemiologia dos leiomiomas é paralela à ontogenia e às mudanças no ciclo de vida dos hormônios reprodutivos estrogênio e progesterona. Embora o crescimento dos miomas seja responsivo aos esteroides gonadais, esses hormônios não são necessariamente responsáveis pela gênese dos tumores.

A paridade (ter uma ou mais gestações que se estendem além de 20 semanas de gestação) diminui a chance de formação de miomas. Há uma sugestão de que gestações adicionais diminuam ainda mais o risco. Em algumas coortes, a idade mais avançada no primeiro parto também foi associada a um risco reduzido em comparação com a idade mais jovem no primeiro parto e um intervalo maior desde o último parto com um risco aumentado [8,18].

A menarca precoce (<10 anos) está associada a um risco aumentado de desenvolver miomas. Isso pode ser responsável pelo início precoce da doença em pacientes negras, nas quais a menarca é geralmente mais precoce do que em pacientes brancas [18-22]. Em pacientes brancas,

um polimorfismo específico no fator de transcrição HMGA2, uma das principais mutações de condução de leiomiomas, parece estar ligado tanto a leiomiomas uterinos quanto a menor altura adulta, sugerindo que a menarca precoce pode ser uma influência fundamental. A menarca está associada ao aumento de estradiol para níveis pós-púberes, o que pode plausivelmente levar tanto ao aumento do crescimento de miomas quanto à fusão precoce das epífises dos ossos longos, levando à diminuição da altura.

O uso de contraceptivos orais (COs) padrão ou em doses mais baixas (≤ 35 mcg de etinilestradiol/dia) não parece causar o crescimento de miomas; portanto, a administração desses medicamentos não é contraindicada em pacientes com miomas. Os anticoncepcionais de longa ação contendo apenas progestina (por exemplo, medroxiprogesterona de depósito) parecem proteger contra o desenvolvimento de leiomiomas [18,25-27]. No entanto, estudos de regressão de miomas pós-parto sugerem que esses agentes inibem a regressão de miomas especificamente quando usados no período pós-parto. Estudos que investigam o controle sintomático do sangramento por dispositivos intrauterinos de progestina mostraram pequenas diminuições no tamanho dos miomas ou do útero.

A exposição pré-natal ao dietilestilbestrol está associada a um risco aumentado de miomas, apoiando o papel da exposição hormonal precoce na patogênese [28].

Não há casos confiáveis de aumento uterino com indução da ovulação. Um estudo de coorte nacional de pacientes submetidas à fertilização in vitro relatou uma diminuição no risco de miomas para pacientes com maior resposta à estimulação ovariana do que aquelas com resposta normal.

A maioria dos estudos mostra uma relação entre miomas e aumento do índice de massa corporal (IMC); no entanto, uma relação com aumento do IMC, ganho de peso na idade adulta ou gordura corporal varia entre os estudos [23]. A relação é complexa e provavelmente é modificada por outros fatores, como paridade, e pode estar mais relacionada à mudança no hábito corporal na idade adulta.

Estudos sobre os efeitos da dieta nos miomas incluem:

- O consumo significativo de carne bovina e outras carnes vermelhas (1,7 vezes) ou presunto (1,3 vezes) está associado a um risco relativo aumentado de miomas e o consumo de vegetais verdes (0,5 vezes) e frutas (especialmente frutas cítricas) a um risco reduzido.
- Um relatório sugeriu que o consumo de produtos lácteos, mas não de produtos de soja, está inversamente relacionado ao risco de miomas em pacientes negro. Não houve efeito de confusão do consumo de soja, que geralmente é um substituto para produtos lácteos em pacientes com intolerância à lactose.
- Aumentos no índice ou carga glicêmica da dieta estão associados a um pequeno aumento no risco de miomas em alguns pacientes [24].
- Embora a ingestão geral de gordura não pareça estar relacionada, o consumo alimentar de ácidos graxos ômega-3 marinhos (por exemplo, ácido docosahexaenóico ou poluentes ambientais associados a esse tipo de gordura) pode estar associado a um aumento no risco de miomas em alguns pacientes [25-27].
- Há evidências crescentes de que a deficiência ou insuficiência de vitamina D, que é mais prevalente entre pacientes negros, está relacionada ao risco de miomas [28,29]. A principal fonte de vitamina D é a síntese de um pró-hormônio quando a luz solar atinge a pele, e isso é inibido pelos níveis mais altos de melanina na pele mais escura. Essa relação é especialmente interessante porque é uma explicação biologicamente plausível para o aumento do risco de miomas em pacientes negros que se presta a ensaios de prevenção.
- O consumo de cafeína geralmente não é um fator de risco para miomas, exceto por associações fracas em pacientes com menos de 35 anos com alto consumo de café ou ingestão de cafeína.

O consumo de álcool, especialmente cerveja, parece estar associado a um risco aumentado de desenvolvimento de miomas [30].

Alguns estudos mostraram uma associação entre fumar e um risco reduzido de ter miomas, possivelmente através da inibição da aromatase.

Estudos sugerem uma predisposição familiar para leiomiomas em alguns pacientes. Há também evidências de genes de suscetibilidade específicos para miomas.

- Prevenção

Dada a alta prevalência, alto risco de recorrência após tratamento conservador e impacto substancial na qualidade de vida, medidas preventivas para miomas uterinos são necessárias. Um estudo sugeriu que alta atividade física, mesmo após ajuste para índice de massa corporal e outros fatores de confusão, foi associada a uma redução substancial no risco de desenvolvimento de miomas [32]. Investigações etiológicas de deficiência de vitamina D, marcadores inflamatórios, receptores hormonais e mais visam encontrar alvos preventivos.

- Quadro Clínico

Os leiomiomas uterinos são normalmente levados à atenção médica devido aos sintomas ou são encontrados incidentalmente em exames de imagem pélvicos. Aproximadamente 1 por cento das mulheres em uma população com seguro comercial têm miomas que recebem atenção médica em um ano.

A maioria dos miomas é pequena e assintomática, mas muitas pacientes com miomas têm problemas significativos que interferem em algum aspecto de suas vidas e justificam terapia [33]. Esses sintomas estão relacionados ao número, tamanho e localização dos tumores. Os miomas podem ocorrer como tumores únicos ou múltiplos e variam em tamanho de microscópicos a dezenas de centímetros. O tamanho do útero miomatoso é descrito em semanas menstruais como no útero grávido. Como exemplo, um útero miomatoso de 20 semanas não é incomum e é frequentemente associado a menstruações intensas, aumento da circunferência abdominal e uma sensação de plenitude abdominal semelhante à gravidez.

Os sintomas são classificados em três categorias [33-35]:

- Sangramento menstrual intenso ou prolongado
- Sintomas relacionados ao volume, como pressão pélvica e dor
- Disfunção reprodutiva (ou seja, infertilidade, aborto espontâneo, complicações obstétricas)

Entre pacientes sintomáticas com miomas uterinos, sangramento uterino anormal (SUA) e cólicas menstruais são os sintomas mais comuns, ocorrendo em aproximadamente 26 a 29 por cento de todas as pacientes.

- Sangramento menstrual intenso ou prolongado - Menstruação intensa e/ou prolongada é o padrão típico de sangramento com leiomiomas e o sintoma mais comum de mioma. Sangramento intermenstrual e sangramento pós-menopausa devem levar à investigação para excluir patologia endometrial. Para qualquer padrão AUB, a amostragem endometrial deve ser realizada se houver suspeita de hiperplasia endometrial ou carcinoma. É importante ter em mente que uma paciente pode ter miomas e neoplasia endometrial concomitante. Sangramento uterino intenso pode ser responsável por problemas associados, como anemia por deficiência de ferro, constrangimento social e perda de produtividade na força de trabalho.

A presença e o grau de sangramento uterino são determinados, em grande parte, pela localização do mioma; o tamanho é de importância secundária. [35-37]

- Os miomas submucosos que se projetam para dentro da cavidade uterina (por exemplo, tipos 0 e 1) estão mais frequentemente relacionados a sangramento menstrual intenso e significativo.
- Miomas intramurais também são comumente associados a sangramento menstrual intenso ou prolongado, mas miomas subserosos não são considerados um grande risco para sangramento menstrual intenso.

O(s) mecanismo(s) de menstruação abundante em pacientes com leiomiomas não são claros, mas podem incluir anormalidades microscópicas e macroscópicas da vasculatura uterina, hemostasia endometrial prejudicada ou desregulação molecular de fatores angiogênicos. Um estudo da histologia endometrial mostrou alterações endometriais distintas, mesmo distantes da localização dos miomas, indicando que os miomas localizados intramuralmente também podem contribuir para o sangramento [38]. Além disso, um estudo do peristaltismo uterino demonstra contratilidade uterina alterada perto dos miomas submucosos; uma teoria é que isso inibe a capacidade usual do útero de se contrair durante a menstruação.

- Sintomas relacionados ao volume - O útero miomatoso é aumentado e tem formato irregular e pode causar sintomas específicos devido à pressão dos miomas em locais específicos. Esses sintomas e achados incluem dor ou pressão pélvica, obstrução do trato urinário ou intestinal ou compressão venosa.

- Pressão ou dor pélvica - Em geral, a dor é um sintoma subestimado dos miomas uterinos. A dor pode se apresentar como dor lombar, dor pélvica e/ou dor menstrual [33]. Pressão pélvica, distensão abdominal e protrusão abdominal também podem ser relatados.

- Problemas no trato urinário ou intestino - O trato urinário ou intestino pode ser comprimido por miomas, dependendo do seu tamanho e localização. Os sintomas e achados incluem:

Um grupo heterogêneo de sintomas urinários, incluindo frequência, dificuldade para esvaziar a bexiga ou, raramente, obstrução urinária completa, pode ocorrer em até 60 por cento dos pacientes com miomas. Os sintomas da bexiga às vezes surgem quando um mioma anterior pressiona diretamente a bexiga ou um mioma posterior empurra todo o útero para a frente.

Miomas que exercem pressão sobre o reto podem resultar em constipação.

- Compressão venosa - Úteros muito grandes podem comprimir a veia cava e levar a um aumento do risco tromboembólico.

Embora a menstruação dolorosa seja comum em miomas, há evidências crescentes de que algumas pacientes apresentam dor não menstrual. É necessária investigação adicional de dor relacionada a miomas.

É controverso se pacientes com miomas são mais propensos a ter relações sexuais dolorosas do que aqueles sem miomas [25,27]. No entanto, entre pacientes com miomas, miomas anteriores ou fundais são os mais propensos a estarem associados a dor profunda durante a relação sexual. O número e o tamanho dos miomas não parecem influenciar a incidência ou intensidade da relação sexual dolorosa.

Raramente, os miomas causam dor aguda devido à ruptura do tecido fibroide (por exemplo, degeneração carnososa ou vermelha) ou à torção de um tumor pedunculado.

A degeneração dos miomas geralmente resulta em dor pélvica e pode estar associada a febre baixa, sensibilidade uterina à palpação, contagem elevada de glóbulos brancos ou sinais peritoneais. O desconforto resultante da degeneração dos miomas é autolimitado, durando de dias a algumas semanas, e geralmente responde a medicamentos anti-inflamatórios não esteroides.

O diagnóstico de degeneração fibroide é baseado na presença de um fibroma com um padrão de sintomas típico. Na ultrassonografia, um diagnóstico potencial de degeneração é sugerido quando há dor ao escanear diretamente sobre o fibroma. Em casos em que a etiologia da dor não é clara, a ressonância magnética pélvica com gadolínio pode ser útil para fazer o diagnóstico de degeneração, uma vez que as regiões de degeneração dentro dos fibromas não apresentam realce após a administração de contraste. Se a dor aguda for a única indicação para cirurgia para fibromas uterinos, outros processos de doença, como endometriose, cólica renal ou diagnósticos raros como tuberculose pélvica, devem ser cuidadosamente excluídos.

- Infertilidade ou complicações obstétricas - Leiomiomas que distorcem a cavidade uterina (submucosos ou intramurais com um componente intracavitário) foram considerados como resultando em dificuldade para conceber uma gravidez e um risco aumentado de aborto espontâneo. Além disso, os leiomiomas têm sido associados a resultados adversos na gravidez (por exemplo, descolamento prematuro da placenta, restrição do crescimento fetal, má apresentação e parto e nascimento prematuros).

- Avaliação diagnóstica

O diagnóstico clínico de leiomiomas uterinos é feito com base em um exame pélvico e achados de ultrassom pélvico consistentes com um leiomioma uterino. Sintomas característicos dão suporte adicional ao diagnóstico clínico, embora muitas pacientes sejam assintomáticas. Um diagnóstico definitivo por avaliação patológica não é obtido em todos os casos, mas deve ser buscado se houver razão para suspeitar que a massa uterina pode não ser um mioma, mas sim um pré-câncer ou câncer uterino.

Os achados do exame pélvico são tipicamente de um útero aumentado e móvel com um contorno irregular no exame pélvico bimanual; no entanto, pequenos miomas submucosos ou

intramurais não produzirão um útero visivelmente aumentado ou um contorno irregular. Os sintomas mais comuns são sangramento menstrual intenso ou prolongado, e os miomas podem estar associados a dor pélvica, infertilidade ou outros sintomas. Normalmente, o diagnóstico clínico é confirmado com um ultrassom pélvico.

É feito um histórico médico, incluindo:

- Sintomas relacionados a miomas – Os sintomas mais comuns de apresentação de miomas uterinos são sangramento menstrual intenso ou prolongado, dor ou pressão pélvica e infertilidade. Para todos os sintomas, a duração, a gravidade e o impacto na qualidade de vida devem ser avaliados.

- É importante avaliar a gravidade do sangramento menstrual intenso ou prolongado. Um histórico menstrual é obtido e o volume e a duração do sangramento são obtidos. Perguntas para avaliar o sangramento uterino são mostradas na tabela. Para pacientes com sangramento menstrual intenso, questionários podem ajudar a avaliar o risco de um distúrbio de sangramento concomitante [40]. Se houver alguma possibilidade de a paciente estar grávida, o teste de gravidez deve ser realizado. Além disso, com base no padrão de sangramento e nos fatores de risco, o clínico deve considerar o risco de hiperplasia endometrial ou câncer e se a amostragem endometrial deve ser realizada.

Para pacientes com dor ou pressão pélvica, a localização, a gravidade e as características da dor devem ser avaliadas. A dor relacionada a miomas provavelmente não tem início agudo, exceto nos casos pouco frequentes de torção e degeneração de miomas. Além disso, embora algumas pacientes com miomas apresentem menstruações dolorosas, a dor associada a miomas também pode ser não cíclica. A dor associada à menstruação também pode indicar adenomiose, endometriose ou menstruação dolorosa primária.

Os pacientes devem ser questionados sobre outros possíveis sintomas relacionados à dor ou volume, incluindo dispareunia, retenção urinária ou constipação.

- A paciente deve ser questionada sobre infertilidade, abortos recorrentes ou complicações obstétricas que podem estar relacionadas aos miomas.

- Histórico obstétrico e ginecológico, incluindo histórico anterior de miomas uterinos, histórico de dor pélvica, cirurgias obstétricas ou ginecológicas e fatores de risco para malignidades uterinas diferentes de carcinoma endometrial (sarcoma, carcinosarcoma). Os fatores de risco para sarcoma incluem status pós-menopausa, raça negra, tamoxifeno, radiação pélvica e leiomiomatose hereditária e carcinoma de células renais.

- Histórico médico e cirúrgico relevante, incluindo aqueles que fazem parte do diagnóstico diferencial ou podem exacerbar os sintomas de uma massa pélvica, dor pélvica ou sangramento uterino anormal. Isso inclui disfunção da tireoide, distúrbios de coagulação, medicamentos anticoagulantes, condições não ginecológicas que causam dor ou massa pélvica ou abdominal e cirurgia pélvica ou abdominal anterior.

O exame físico inclui um exame abdominal e pélvico. Sinais vitais são tomados, conforme apropriado. Miomas raramente são associados à febre, exceto em alguns pacientes com miomas degenerados. Pacientes com sangramento menstrual intenso e grave podem se tornar anêmicas, mas em pacientes saudáveis em idade reprodutiva, uma alteração significativa na frequência cardíaca ou pressão arterial é rara como parte da apresentação clínica.

O exame abdominal deve incluir palpação para uma massa pélvico-abdominal. Grandes miomas uterinos podem ser palpados abdominalmente. O nível do fundo uterino deve ser observado. Um exame pélvico completo é realizado. No exame pélvico bimanual, o tamanho, contorno e mobilidade devem ser observados. Um útero aumentado e móvel com contorno irregular é consistente com um útero leiomiomatoso. Essas descobertas são úteis para acompanhar as mudanças no útero ao longo do tempo e para auxiliar no planejamento cirúrgico (por exemplo, incisão transversal ou vertical, cirurgia vaginal ou abordagem abdominal). [30-34]

O tamanho é descrito em termos da altura do fundo no eixo superior-inferior em comparação a um útero grávido: Doze semanas é palpável logo acima da sínfise púbica, 16 semanas é a meio caminho entre a sínfise e o umbigo, e 20 semanas é no umbigo. Um aumento

no tamanho ou um contorno irregular pode não ser notado se a paciente tiver pequenos miomas intramurais ou submucosos.

Um útero aumentado e fixo levanta suspeitas de um processo inflamatório (por exemplo, endometriose) ou malignidade.

Raramente, no exame especular, um mioma submucoso prolapsado é visível no orifício cervical externo. Miomas prolapsados devem ser removidos e são distinguidos de um grande pólipó endocervical ou endometrial pela consistência firme do tecido e pela avaliação da patologia.

Miomas cervicais podem se apresentar como um aumento do colo do útero visto durante o exame especular ou sentido no exame bimanual. Um mioma cervical pedunculado também pode aparecer como um mioma prolapso. Miomas cervicais geralmente precisam ser confirmados por um estudo de imagem.

Os testes laboratoriais não têm papel no diagnóstico de leiomiomas uterinos, mas são importantes na avaliação de outras condições associadas, incluindo:

- Gravidez – Uma dosagem de gonadotrofina coriônica humana na urina ou no soro é solicitada se a paciente puder estar grávida.
- Anemia – Uma hemoglobina/hematócrito deve ser solicitada para diagnosticar anemia; um nível de ferritina também pode ser obtido. Para aqueles com anemia, os clínicos também devem considerar etiologias concomitantes, incluindo distúrbios hemorrágicos. Isso é discutido em detalhes em outro lugar.
- Hiperplasia endometrial ou carcinoma – A biópsia endometrial é realizada para pacientes com sangramento uterino anormal ou fatores de risco para hiperplasia endometrial e/ou carcinoma (por exemplo, diabetes mellitus tipo 2, obesidade, anovulação crônica). Há também algumas evidências de que sarcomas uterinos podem ser diagnosticados por biópsia endometrial.

A ultrassonografia pélvica é o estudo de imagem de escolha para leiomiomas uterinos, com base na capacidade de visualizar estruturas do trato genital e na relação custo-benefício. A ultrassonografia é normalmente realizada em todas as pacientes, e então outros estudos, como ultrassonografia com infusão salina, histeroscopia ou ressonância magnética (RM), são solicitados dependendo das indicações clínicas.

A tomografia computadorizada tem pouca utilidade clínica para delinear a posição dos miomas em relação ao endométrio ou miométrio [23]. Os histerossalpingogramas também podem, às vezes, mostrar a distorção da cavidade endometrial, mas são melhor reservados para o paciente que precisa de avaliação da permeabilidade da trompa de Falópio para fertilidade.

O ultrassom pélvico é o estudo de primeira linha usado para avaliar miomas uterinos. O ultrassom transvaginal tem alta sensibilidade (95 a 100 por cento) para detectar miomas em úteros com menos de 10 semanas gestacionais. A localização precisa de miomas é limitada em úteros maiores ou quando há muitos tumores. Os miomas são vistos no ultrassom geralmente como massas redondas hipoeoicas e bem circunscritas, frequentemente com sombras; os miomas celulares podem parecer mais isoecoicos, dificultando a diferenciação do miométrio normal, ou hiperecoicos. Os adenomiomas podem imitar a aparência de miomas celulares ou múltiplos miomas pequenos. O sarcoma também é difícil de diferenciar em exames de imagem.

Na imagem, a calcificação em um mioma geralmente implica que ele degenerou. Essas calcificações podem ser vistas em filme simples como calcificações "pipoca" na pelve. No ultrassom, as calcificações podem aparecer como aglomerados ou calcificações semelhantes a bordas dentro de uma massa. Às vezes, apenas a calcificação é vista e não o componente do tecido mole. Em geral, se comparado com uma pré-necrose de ultrassom, o tamanho do mioma será menor quando ele se calcificar.

Se houver suspeita de que miomas estejam causando obstrução do trato urinário, então um ultrassom renal pode ser obtido para avaliar a hidronefrose.

Após isso, deve-se avaliar a cavidade uterina em pacientes com suspeita de miomas submucosos ou que desejam fertilidade.

A sonografia de infusão salina (sonohisterografia) é um estudo de imagem no qual o ultrassom pélvico é realizado enquanto a solução salina é infundida na cavidade uterina. O uso desta técnica permite a identificação de lesões submucosas (algumas das quais podem não ser

vistas na ultrassonografia de rotina) e miomas intramurais que se projetam para dentro da cavidade e caracterizam a extensão da protrusão para dentro da cavidade endometrial.

A ultrassonografia com infusão salina é útil ao planejar uma ressecção histeroscópica de um mioma ou avaliar os riscos potenciais de fertilidade associados a um mioma.

A histeroscopia diagnóstica é útil para visualizar a cavidade endometrial. Semelhante à ultrassonografia de infusão salina, isso permite a avaliação de miomas submucosos ou protrusos do miométrio e pode caracterizar a extensão da protrusão. Isso pode ser realizado no consultório ou na sala de cirurgia.

Quando todo o mioma é visualizado surgindo de um pedículo, ou tem uma base larga, a lesão é classificada histeroscopicamente como intracavitária (mioma tipo 0). Entretanto, quando o mioma encosta no endométrio ou se projeta para dentro do miométrio, a profundidade da penetração não pode ser determinada histeroscopicamente. Além disso, a histeroscopia prevê com menos precisão o tamanho do mioma em comparação com a ultrassonografia e a sonohisterografia [12]

A histeroscopia pode ajudar no planejamento de uma ressecção histeroscópica de um mioma submucoso se o ultrassom já tiver confirmado o tamanho e a proximidade do endométrio e descartado pequenos pólipos não observados no ultrassom.

Indicam-se imagens adicionais, conforme necessário, quando uma intervenção complexa é planejada ou há suspeita de doença maligna.

A RNM é a modalidade mais eficaz para visualizar o tamanho e a localização de todos os miomas uterinos e pode distinguir entre leiomiomas, adenomiose e adenomioses. Devido ao custo dessa modalidade, seu uso é mais bem reservado para o planejamento de procedimentos complicados. Por exemplo, para pacientes com miomas uterinos do tipo 3 a 6, uma RNM pode ajudar o cirurgião a planejar a miomectomia laparoscópica para saber a profundidade esperada no miométrio. Também pode ser útil antes da embolização da artéria uterina, pois os padrões de imagem preveem o resultado da embolização da artéria uterina. A RNM também pode ajudar a identificar características relacionadas ao leiomiossarcoma [23, 24]. Isso é discutido em mais detalhes separadamente.

O ultrassom com contraste (CEUS) tem sido estudado como uma alternativa à ressonância magnética para avaliar as características dos miomas; microbolhas cheias de gás injetadas intravenosamente permitem a visualização da micro e macrovasculatura, fornecendo imagens com contraste do útero que não são visualizadas de outra forma com ultrassom [25,26]. Embora o CEUS seja comumente usado para imagens de outros órgãos (por exemplo, fígado, coração), seu desempenho diagnóstico para avaliação de miomas é limitado e a ressonância magnética é provavelmente superior ao CEUS para avaliação de miomas e distinção entre miomas e leiomiossarcoma. Portanto, essa abordagem permanece investigativa e mais estudos são necessários.

- Diagnóstico

Leiomiomas uterinos são um diagnóstico clínico baseado em imagens pélvicas. O diagnóstico é tipicamente feito com base em um achado de leiomiomas em ultrassom pélvico, embora outras modalidades de imagem possam ser usadas. A indicação para imagens pélvicas tipicamente inclui sintomas de sangramento uterino anormal (AUB), dor ou pressão pélvica, ou infertilidade; algumas pacientes têm um útero aumentado no exame pélvico.

Em geral, a confirmação da patologia não é necessária para prosseguir com o tratamento, exceto em casos em que há suspeita de outra lesão, como um sarcoma uterino ou uma variante de leiomioma. Infelizmente, é difícil diferenciar leiomiomas benignos dessas condições e, portanto, alguns casos serão diagnosticados erroneamente como leiomiomas.

Informações sobre volume e localização de tumores dentro do útero, com base em imagens pélvicas, auxiliam na determinação do impacto clínico e no planejamento do tratamento. Isso inclui:

- Há miomas submucosos presentes? – Esses são os mais provavelmente associados a AUB ou infertilidade, embora esses problemas possam ocorrer com miomas em outros locais.

- Os miomas estão em um ou mais de um local? – O planejamento do tratamento deve levar em consideração todos os locais dos miomas. Como exemplo, o tratamento de um único mioma submucoso pode ser diferente do que se houver um mioma submucoso e vários miomas intramurais.
- O volume ou a localização dos miomas são consistentes com os sintomas relacionados ao volume? – Dor ou pressão pélvica provavelmente ocorrerá apenas se o útero estiver suficientemente aumentado. Além disso, sintomas urinários podem ocorrer se houver um mioma anterior que se aproxime da bexiga, ou sintomas intestinais podem ocorrer se houver um mioma posterior ou esquerdo que exerça pressão sobre o reto ou cólon sigmoide.
- Existe hidronefrose? – A hidronefrose devido à obstrução ureteral por um útero fibroide deve ser aliviada para evitar insuficiência renal.

- História Natural

- Pacientes na pré-menopausa: Com a moderna imagem pélvica, alcançamos uma maior apreciação da variabilidade do crescimento e encolhimento dos leiomiomas durante os anos reprodutivos [29]. Estudos prospectivos descobriram que entre 7 a 40 por cento dos miomas regredem ao longo de seis meses a três anos. Há também uma maior apreciação da regressão pós-parto dos miomas [28].
- Remodelação pós-parto - Foi levantada a hipótese de que a remodelação pós-parto do útero pode ter o efeito de eliminar miomas menores. Um estudo apoiou essa hipótese com a descoberta de que mais de um terço das participantes com um único mioma identificado durante a gravidez não tinham nenhum na ultrassonografia pós-parto, e quase 80 por cento dos miomas eram menores após a gravidez [25].
- Pacientes na pós-menopausa: Na menopausa, a ciclicidade menstrual para e os níveis de hormônio esteroide diminuem, e há uma cessação dos sintomas de sangramento uterino anormal associados aos miomas. A maioria, mas não todas, as pacientes têm redução dos leiomiomas na menopausa.
- Pacientes em terapia hormonal: O uso de terapia hormonal na menopausa pode fazer com que algumas pacientes com leiomiomas continuem a ter sintomas após a menopausa. O risco de sintomas pode depender, em parte, da localização do mioma (maior se submucoso) e do tipo de preparação de estrogênio (maior com estrogênio transdérmico em alguns estudos, mas não em outros).

Pacientes com miomas sintomáticos relatam múltiplos sintomas, bem como preocupações sobre miomas afetando relacionamentos, emprego e saúde geral. Em uma revisão sistemática de 18 ensaios randomizados e 39 estudos observacionais, pacientes com miomas relataram estressores psicossociais relacionados à dor corporal, saúde mental e funcionamento social, e tiveram pontuações de qualidade de vida semelhantes ou menores (mais graves) do que pacientes com outras doenças crônicas (por exemplo, diabetes mellitus, câncer de mama, doença cardiovascular).

Os miomas uterinos são caros para o sistema de saúde e para o paciente individual. Como são a causa de 40% das histerectomias, os custos cirúrgicos e os dias de trabalho perdidos durante a recuperação podem adicionar grandes despesas ao tratamento. Os miomas são responsáveis por aproximadamente US\$ 34 bilhões de dólares em assistência médica nos Estados Unidos anualmente [40]. O excesso de custo anual por paciente com miomas foi estimado em mais de US\$ 4.600, o que incluiu US\$ 771 em dias de trabalho perdidos.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O mioma, também chamado de mioma uterino ou fibromioma uterino, é uma condição que afeta a saúde da mulher, surgindo principalmente durante a vida fértil. O mioma é considerado um tumor benigno relativamente comum, que pode surgir no útero da paciente, mais especificamente na estrutura muscular do útero chamado de miométrio. É como se formassem nódulos nesse tecido.

Não se sabe, exatamente, o que ocasiona o surgimento de miomas uterinos, mas entende-se que pode haver uma correlação entre o aparecimento de um mioma e um desequilíbrio hormonal.

REFERÊNCIAS

1. Baird DD, Dunson DB, Hill MC, et al. Alta incidência cumulativa de leiomioma uterino em mulheres negras e brancas: evidência de ultrassom. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188:100.
2. Serden SP, Brooks PG. Tratamento de sangramento uterino anormal com ressectoscópio ginecológico. *J Reprod Med* 1991; 36:697.
3. Munro MG, Critchley HO, Fraser IS, FIGO Menstrual Disorders Working Group. A classificação FIGO de causas de sangramento uterino anormal nos anos reprodutivos. *Fertil Steril* 2011; 95:2204.
4. Wamsteker K, Emanuel MH, de Kruif JH. Ressecção histeroscópica transcervical de miomas submucosos para sangramento uterino anormal: resultados quanto ao grau de extensão intramural. *Obstet Gynecol* 1993; 82:736.
5. Laughlin-Tommaso SK, Hesley GK, Hopkins MR, et al. Limitações clínicas da classificação da Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO) de miomas uterinos. *Int J Gynaecol Obstet* 2017; 139:143.
6. Gomez E, Nguyen MT, Fursevich D, et al. Revisão pictórica baseada em ressonância magnética do sistema de classificação FIGO para miomas uterinos. *Abdom Radiol (NY)* 2021; 46:2146.
7. Buttram VC Jr, Reiter RC. Leiomiomas uterinos: etiologia, sintomatologia e tratamento. *Fertil Steril* 1981; 36:433.
8. Stewart EA, Cookson CL, Gandolfo RA, Schulze-Rath R. Epidemiologia de miomas uterinos: uma revisão sistemática. *BJOG* 2017; 124:1501.
9. Marshall LM, Spiegelman D, Barbieri RL, et al. Variação na incidência de leiomioma uterino entre mulheres na pré-menopausa por idade e raça. *Obstet Gynecol* 1997; 90:967.
10. Downes E, Sikirica V, Gilabert-Estelles J, et al. A carga dos miomas uterinos em cinco países europeus. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010; 152:96.
11. Cramer SF, Patel A. A frequência de leiomiomas uterinos. *Am J Clin Pathol* 1990; 94:435.
12. Marsh EE, Ekpo GE, Cardozo ER, et al. Diferenças raciais na prevalência de miomas e achados ultrassonográficos em mulheres jovens assintomáticas (18-30 anos): um estudo piloto. *Fertil Steril* 2013; 99:1951.
13. Huang D, Magaoay B, Rosen MP, Cedars MI. Presença de miomas na ultrassonografia transvaginal em uma coorte comunitária e diversa de 996 participantes femininas em idade reprodutiva. *JAMA Netw Open* 2023; 6:e2312701.
14. Wegienka G, Havstad S, Coleman C, et al. Incidência de leiomioma uterino específica para a idade confirmada por ultrassom em uma coorte de indivíduos negros. *Obstet Gynecol* 2022; 140:1042.
15. Ross RK, Pike MC, Vessey MP, et al. Fatores de risco para miomas uterinos: risco reduzido associado a contraceptivos orais. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986; 293:359.

16. Parazzini F, La Vecchia C, Negri E, et al. Características epidemiológicas de mulheres com miomas uterinos: um estudo de caso-controle. *Obstet Gynecol* 1988; 72:853.
17. Marshall LM, Spiegelman D, Goldman MB, et al. Um estudo prospectivo de fatores reprodutivos e uso de contraceptivos orais em relação ao risco de leiomiomas uterinos. *Fertil Steril* 1998; 70:432.
18. Wise LA, Palmer JR, Harlow BL, et al. Fatores reprodutivos, contracepção hormonal e risco de leiomiomas uterinos em mulheres afro-americanas: um estudo prospectivo. *Am J Epidemiol* 2004; 159:113.
19. Huyck KL, Panhuysen CI, Cuenco KT, et al. O impacto da raça como fator de risco para a gravidade dos sintomas e idade no diagnóstico de leiomiomas uterinos entre irmãs afetadas. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 198:168.e1.
20. Hodge JC, T Cuenco K, Huyck KL, et al. Leiomiomas uterinos e altura diminuída: um alelo comum de predisposição HMGA2. *Hum Genet* 2009; 125:257.
21. Dragomir AD, Schroeder JC, Connolly A, et al. Fatores de risco potenciais associados a subtipos de leiomiomas uterinos. *Reprod Sci* 2010; 17:1029.
22. Adams Hillard PJ. Menstruação em adolescentes: o que é normal, o que não é. *Ann NY Acad Sci* 2008; 1135:29.
23. Chiaffarino F, Parazzini F, La Vecchia C, et al. Uso de contraceptivos orais e miomas uterinos: resultados de um estudo de caso-controle. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106:857.
24. Parazzini F, Negri E, La Vecchia C, et al. Uso de contraceptivos orais e risco de miomas uterinos. *Obstet Gynecol* 1992; 79:430.
25. Lumbiganon P, Rugpao S, Phandhu-fung S, et al. Efeito protetor do acetato de medroxiprogesterona de depósito em leiomiomas uterinos tratados cirurgicamente: um estudo multicêntrico de caso-controle. *Br J Obstet Gynaecol* 1996; 103:909.
26. Venkatachalam S, Bagratee JS, Moodley J. Tratamento médico de miomas uterinos com acetato de medroxiprogesterona (Depo Provera): um estudo piloto. *J Obstet Gynaecol* 2004; 24:798.
27. Harmon QE, Patchel SA, Zhao S, et al. Uso de acetato de medroxiprogesterona de depósito e o desenvolvimento e progressão do leiomioma uterino. *Obstet Gynecol* 2022; 139:797.
28. Laughlin SK, Hartmann KE, Baird DD. Fatores pós-parto e regressão natural de miomas. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 204:496.e1.
29. Gunes M, Ozdegirmenci O, Kayikcioglu F, et al. O efeito do sistema intrauterino de levonorgestrel em miomas uterinos: um estudo de acompanhamento de 1 ano. *J Minim Invasive Gynecol* 2008; 15:735.
30. Grigorieva V, Chen-Mok M, Tarasova M, Mikhailov A. Uso de um sistema intrauterino liberador de levonorgestrel para tratar sangramento relacionado a leiomiomas uterinos. *Fertil Steril* 2003; 79:1194.
31. Baird DD, Newbold R. A exposição pré-natal ao dietilestilbestrol (DES) está associada ao desenvolvimento de leiomioma uterino. *Reprod Toxicol* 2005; 20:81.
32. Frankel T, Benjamin F. Aumento rápido de um mioma uterino após terapia com clomifeno. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 1973; 80:764.
33. Felmingham JE, Corcoran R. Carta: Aumento rápido de um mioma uterino após terapia com clomifeno. *Br J Obstet Gynaecol* 1975; 82:431.
34. Klip H, van Leeuwen FE, Schats R, et al. Risco de doenças ginecológicas benignas e distúrbios hormonais de acordo com a responsividade à estimulação ovariana na fertilização in vitro: um estudo de acompanhamento de 8714 mulheres. *Hum Reprod* 2003; 18:1951.
35. James-Todd TM, Chiu YH, Zota AR. Disparidades raciais/étnicas em produtos químicos desreguladores endócrinos ambientais e resultados de saúde

- reprodutiva de mulheres: exemplos epidemiológicos ao longo do curso de vida. *Curr Epidemiol Rep* 2016; 3:161.
36. Ogunsina K, Sandler DP, Murphy JD, et al. Associação do uso de talco genital e ducha no início da adolescência ou idade adulta com diagnósticos de miomas uterinos. *Am J Obstet Gynecol* 2023; 229:665.e1.
 37. Sato F, Nishi M, Kudo R, Miyake H. Distribuição de gordura corporal e leiomiomas uterinos. *J Epidemiol* 1998; 8:176.
 38. Wise LA, Palmer JR, Spiegelman D, et al. Influência do tamanho corporal e da distribuição de gordura corporal no risco de leiomiomas uterinos em mulheres negras dos EUA. *Epidemiologia* 2005; 16:346.
 39. Marshall LM, Spiegelman D, Manson JE, et al. Risco de leiomiomas uterinos entre mulheres na pré-menopausa em relação ao tamanho corporal e ao tabagismo. *Epidemiologia* 1998; 9:511.
 40. Faerstein E, Szklo M, Rosenshein N. Fatores de risco para leiomioma uterino: um estudo de caso-controle baseado na prática. I. Herança afro-americana, história reprodutiva, tamanho corporal e tabagismo. *Am J Epidemiol* 2001; 153:1.