



UNIVERSIDADE DE
COIMBRA

FACULDADE
DE
MEDICINA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

MARTA ADRIANA NATÁRIO BAPTISTA

Fibromiomas e Preservação da fertilidade

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE GINECOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

MESTRE TERESA REBELO FERREIRA

MESTRE ANDREIA LEITÃO MARQUES

FEVEREIRO/2019

Fibromiomas e Preservação da Fertilidade

Marta Natário Baptista³; Andreia Miranda Leitão Marques², MD; Teresa Rebelo
Ferreira^{1,3}, MD

1. Clínica Universitária de Ginecologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Portugal
2. Centro de Preservação da Fertilidade, Serviço de Medicina da Reprodução, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Portugal
3. Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

Mestre Teresa Rebelo Ferreira
terebeo0@gmail.com

Índice

Resumo	i
Abstract	ii
Lista de Abreviaturas	iii
1. Introdução	1
2. Materiais e métodos	3
3. Fibromiomas	4
4. Tipos de fibromiomas que se associam a infertilidade	8
5. Mecanismos pelos quais causam infertilidade	9
5.1. <i>Localização do fibromioma e distorção da cavidade uterina</i>	9
5.2. <i>Tamanho</i>	10
5.3. <i>Recetividade do endométrio – genes, moléculas de adesão e citoquinas</i>	10
5.4. <i>Alteração das contrações</i>	12
5.5. <i>Alterações na junção endo-miometrial</i>	12
6. Tratamento	13
6.1. <i>Tratamento Cirúrgico</i>	13
6.1.1. <i>Ressetoscopia</i>	14
6.1.2. <i>Laparoscopia</i>	15
6.1.3. <i>Laparoscopia Robótica</i>	16
6.1.4. <i>Laparotomia</i>	16
6.2. <i>Tratamento Médico</i>	17
6.2.1. <i>Agonistas da Hormona libertadora de Gonadotrofinas</i>	18
6.2.2. <i>Moduladores Seletivos dos Recetores da Progesterona (MSRPs) – acetato de ulipristal</i>	18
6.3. <i>Métodos Minimamente Invasivos</i>	22
6.3.1. <i>Foco de ultrassons guiado por Ressonância Magnética</i>	22
6.3.2. <i>Embolização da Artéria Uterina</i>	22
7. Conclusão	25
Agradecimentos	27
Referências Bibliográficas	28

Resumo

Introdução: os fibromiomas ou fibroleiomiomas uterinos são os tumores benignos mais frequentes durante a idade reprodutiva. Podem causar grande desconforto no dia-a-dia da mulher e limitar o potencial da fertilidade feminina. Quando o tratamento é necessário, devem ser ponderados fatores como a idade, raça, desejo de gravidez futura e a classificação FIGO do fibromioma.

Materiais e métodos: realizou-se a pesquisa através do Serviço da Biblioteca do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra e em plataformas, nomeadamente PUBMED, Mendeley e Google Scholar, com utilização das palavras-chave. Com o intuito de obter artigos de interesse para o tema, os artigos científicos foram selecionados pelos respetivos título e resumo, alargando-se a pesquisa a referências bibliográficas destes. Incluíram-se artigos em inglês e português, com restrição ao período entre 2013 e 2018.

Resultados: há evidência significativa da associação dos fibromiomas submucosos com a infertilidade, assim como os fibromiomas intramurais com componente submucoso. Por outro lado, os fibroleiomiomas subserosos não se consideram causadores de infertilidade. As hipóteses sugeridas para explicitar os mecanismos pelos quais os fibromiomas influenciam negativamente a fertilidade compreendem a localização ou distorção do endométrio, o tamanho, a receptividade do endométrio para a implantação, a alteração das contrações uterinas ou da junção endo-miometrial.

Conclusões: a ressetoscopia melhora os resultados reprodutivos das mulheres com fibromiomas submucosos que desejam engravidar após tratamento, sendo este o tratamento preferível. Os fibromiomas intramurais poderão ser excisados por laparoscopia, se indicação para tal, ainda que a evidência clínica seja dúbia. O acetato de ulipristal é o fármaco com maior potencial para utilização no contexto de preservação da fertilidade. Os métodos de tratamento minimamente invasivos não mostram resultados atrativos para doentes com desejo de posterior conceção.

Palavras-chave: fibromioma; fertilidade; miomectomia; acetato ulipristal; embolização da artéria uterina; MRg-FUS

Abstract

Background: uterine fibroids or leiomyomas are the most frequent benign tumors during reproductive age. They may cause major discomfort in daily life routine and limit women's fertility potential. When treatment needed, it should be considered age, ethnicity, desiring of pregnancy and fibromyoma FIGO classification.

Methods: the key-words were used for article research through services of the Centro Hospitalar e Universitário da Universidade de Coimbra Library and platforms like PUBMED, Mendeley and Google Scholar. The articles were selected by both title and abstract, enlarged with references of the previously selected items. A period restriction was made from 2013 to 2018.

Results: submucosal leiomyomas are associated with infertility with significant evidence, as for intramural fibromyomas with cavity distortion. On the other hand, subserosal leiomyomas are not considered for infertility. The suggested theories for explaining how fibromyomas negatively affect fertility outcomes are location or endometrial distortion, size, endometrial receptivity, changes of uterine contractions or endomyometrial junction.

Conclusions: myomectomy improves reproductive outcomes for women with submucosal fibromyoma desiring to conceive after treatment. Intramural leiomyomas may be excised by the laparoscopic technique, even though the evidence is doubtful in some cases. Ulipristal acetate is the medical treatment that potentially may be used in the context of fertility preservation. Minimal invasive techniques do not show encouraging outcomes for women who wish to conceive in the future.

Key-words: fibroid; myomectomy; fertility; ulipristal acetate; uterine artery embolization; magnetic resonance-guided focused ultrasounds

Lista de Abreviaturas

- ASRM – Sociedade Americana da Medicina da Reprodução
- BMP-2 – Proteína óssea morfogenética tipo II
- CRABP2 – Proteína de ligação ao ácido retinóico celular
- EAU – Embolização da artéria uterina
- EGF – Fator de crescimento epidermal
- FGF2 – Fator 2 de crescimento de fibroblastos
- FIGO – International Federation of Obstetrics and Gynecology
- FIV – Fertilização in Vitro
- FSH – hormona folículo-estimulante
- GnRH – Hormona libertadora de Gonadotrofinas
- HB-EGF – Factor de crescimento semelhante a EGF de ligação à Heparina
- HOXA10 – Gene homeobox A10
- HOXA11 – Gene homeobox A11
- ICSI – Injeção intracitoplasmática
- IGF-1 – Fator de crescimento insulina-like-1
- IL-11 – Interleucina 11
- IMC – Índice de massa corporal
- LH – Hormona Luteinizante
- LIF – Fator inibidor do leucócito
- MRgFUS – Foco de ultrassons guiado por Ressonância Magnética
- MSRPs – Moduladores Seletivos dos Recetores da Progesterona
- NK* – Células *natural killer*
- PAECs – *PRM-associated endometrial changes*
- PDGF – Fator de crescimento derivado de plaquetas
- PGR – Recetor da progesterona B
- PR – Recetor da Progesterona
- SOGC – Sociedade de Obstetras e Ginecologistas do Canada
- TGFBR2 – Recetor 2 para TGFβ-3

TNF- α – Fator de necrose tumoral-alfa

UPA – Acetato de Ulipristal

VEGF – fator de crescimento do endotélio vascular

WHO – World Health Organization

1. Introdução

Os fibromiomas ou fibroleiomiomas uterinos são tumores benignos, os mais comuns na área da ginecologia. São uma proliferação monoclonal de células do músculo liso uterino, que se origina do miométrio, e são compostos por grandes quantidades de matriz extracelular com colagénio, fibronectina e proteoglicanos.¹ Embora não se conheça exatamente o processo através do qual ocorre a diferenciação celular clonal durante o desenvolvimento do fibromioma ou quais os mecanismos que estão comprometidos no controlo desta proliferação celular, uma mutação somática em apenas uma célula de músculo liso despoleta a patogénese do tumor, explicando assim a sua característica monoclonal.^{2,3} Afetam cerca de 70% das mulheres até à idade de início da menopausa, sendo que 25% destas mulheres são sintomáticas, das quais 25% têm sintomas suficientemente graves para requerer tratamento. Quando sintomáticas e acima dos 41 anos, as mulheres têm um risco dez vezes maior de ter fibroleiomiomas, comparativamente a mulheres com idades entre os 21 e os 30 anos. Ainda assim, estes números podem estar subestimados devido às mulheres assintomáticas e não diagnosticadas que não tenham procurado ajuda de nenhum especialista.⁴

A histerectomia é o seu tratamento definitivo. Num estudo português, entre 2000 e 2014, analisaram-se os dados nacionais em relação ao número de histerectomias realizadas, às idades das mulheres e à sua principal indicação. Concluiu-se que, em Portugal, nos últimos 15 anos, o número de histerectomias diminuiu substancialmente e aumentou a idade média em que é realizada a cirurgia, ficando mais próxima da idade média da menopausa, 55,2 ($\pm 12,3$ anos). Ainda assim, os fibroleiomiomas uterinos continuam a ser a indicação primária mais frequente e, em mulheres abaixo dos 50 anos, a taxa de histerectomias manteve-se estável durante o período analisado (59,3% em 2000 versus 59,2 em 2014).⁵

A infertilidade é definida pela falha em estabelecer uma gravidez clínica, após um período de 12 meses de relações sexuais desprotegidas e regulares, ou devido a um compromisso da capacidade reprodutiva, quer do indivíduo quer do seu parceiro, segundo o último glossário internacional sobre infertilidade e fertilidade. De acordo com a *World Health Organization* (WHO), pode ser vista como um compromisso da função, uma incapacidade. Subfertilidade é o termo que muitas vezes é usado em lugar de infertilidade, pois define qualquer forma ou grau de fertilidade reduzida em casais que estão a tentar engravidar ainda que sem sucesso, sem referência a um período de tempo específico. Por sua vez, o termo esterilidade refere-se ao estado permanente de infertilidade. A infertilidade é uma condição que pode ser primária, no caso de a mulher nunca ter engravidado antes, ou secundária, situações em que houve uma gravidez prévia, sendo esta última a forma mais comum em

todo o mundo. Estima-se que a infertilidade afete 8 a 12% dos casais a nível mundial, tendo uma prevalência de um em cada sete casais no mundo ocidental e um em cada quatro nos países em vias de desenvolvimento. Os homens são responsáveis por 20 a 30% dos casos, quando avaliados isoladamente, e a sua contribuição sobe para 50% quando avaliamos em conjunto o casal. Há três fatores importantes que contribuem negativamente para a concepção espontânea; são eles: o tempo de contraceção, a idade da mulher e infertilidade relacionada com doença.⁶

Embora os fibromiomas estejam presentes em 5 a 10% das mulheres inférteis, são causa única de infertilidade em somente 2 a 3% dos casos, concluindo-se assim que a maioria dos fibromiomas presentes nestas mulheres dificilmente causará infertilidade. Por outro lado, vários estudos sugerem que fibromiomas submucosos e intramurais diminuem a implantação e, conseqüentemente, taxas de gravidez clínica, também no caso de Técnicas de Reprodução Assistida.³

Atualmente, na Europa, a idade média materna à data do nascimento do primeiro filho está muito próxima dos 30 anos de idade, com uma percentagem significativa de mães que apresentam 35 anos à mesma data.⁶

Uma vez que o adiamento da maternidade é uma situação cada vez mais frequente, globalmente, e os fibromiomas aumentam a sua prevalência à medida que a idade da mulher vai avançando, revela-se de maior importância a busca de alternativas à histerectomia. São necessárias opções menos invasivas que possibilitem às mulheres engravidar no futuro, caso assim o pretendam, ou simplesmente preservar o seu útero.

É, assim, objetivo deste trabalho encontrar na literatura procedimentos que permitam a estas mulheres optar por técnicas menos invasivas e preservar a sua fertilidade.

2. Materiais e métodos

Efetuuou-se uma extensiva revisão da literatura sobre os fibromiomas uterinos, como estes influenciam a fertilidade feminina e de que forma podemos preservá-la, ainda que tenhamos de tratar estas doentes. Realizou-se a pesquisa através do Serviço da Biblioteca do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra e em plataformas, nomeadamente PUBMED, Mendeley e Google Scholar, com utilização das palavras-chave. Com o intuito de obter artigos de interesse para o tema, os artigos científicos foram selecionados pelos respetivos título e resumo, alargando-se a pesquisa a referências bibliográficas destes. Incluíram-se artigos em inglês e português, com restrição ao período entre 2013 e 2018.

3. Fibromiomas

Os fibromiomas são tumores monoclonais e pensa-se que as células estaminais de músculo liso presentes no miométrio, dentro das condições ideais, se podem tornar células progenitoras de fibromiomas. Dão origem a três populações celulares diferentes: células estaminais de fibromiomas, células completamente diferenciadas em células de músculo liso – células miometriais – e ainda uma população celular com características intermédias – células de músculo liso vascular e dois tipos de fibroblastos (fibroblastos e fibroblastos associados a fibromiomas). Tanto no tecido do fibromioma como no do miométrio, há uma população celular adjacente que processa marcadores de superfície com as mesmas características de células estaminais, sendo estas cruciais na expansão e crescimento do tumor. Os estudos mostram que os fibroleiomiomas respondem à ciclicidade menstrual dos esteroides gonadais (estrogénios e, principalmente, progesterona), daí que se desenvolvam entre a menarca e a menopausa.^{7,8}

Os fibroleiomiomas não só respondem a esteroides sistémicos como também aos produzidos por si, através de aromatasas presentes nas suas células. O estradiol está associado a aumento da proliferação de células de músculo liso dos fibroleiomiomas e as células maduras de fibromiomas possuem recetores para os estrogénios, sendo assim tumores hormono-dependentes. Apesar disso, os recetores para estrogénio e progesterona apresentam-se em níveis reduzidos nas células estaminais miometriais, concluindo-se que as hormonas que estes produzem usam mecanismos parácrinos para desencadear os seus efeitos.^{7,9,10} Pensa-se que este mecanismo parácrino seja mediado pela via WNT- β -catenina, juntamente com o estrogénio e progesterona, estimulando a expressão de TGF β -3 que induz a expressão de fibronectina e a proliferação nos fibroleiomiomas, em maior quantidade do que no miométrio adjacente.⁸

O número de células estaminais do miométrio iniciadoras de tumor está diretamente relacionado com a probabilidade de desenvolver fibromiomas, e é nas mulheres afro-americanas com fibroleiomiomas que temos um maior número destas células. Por sua vez, o menor número registado é nas caucasianas sem fibromiomas.⁷

Também poderá ser importante na tumorigénese dos fibromiomas a exposição a Produtos Químicos Desreguladores Endócrinos, que podem levar a alterações genéticas nas células estaminais e assim interferir no crescimento e diferenciação dos tumores.⁷

As três populações de células que constituem os fibromiomas apresentam expressão diferencial de genes associados a estes, nomeadamente CRABP2 (codifica a proteína de ligação ao ácido retinoico celular), PGR (codifica o recetor da progesterona B) e TGFBR2 (codifica o recetor 2 para TGF β -3), explicando assim a sua heterogeneidade biológica e

clínica. Um importante elemento para a patogênese dos fibromiomas é a matriz extracelular secretada pelos fibroblastos, pois esta vai reter os fatores de crescimento e poderá influenciar a formação do fator de crescimento de fibroblastos 2 (FGF2), do fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF), do fator de crescimento semelhante a EGF de ligação à Heparina (HB-EGF) e do fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF). Além disso, o miométrio tem uma matriz extracelular diferente dos fibromiomas, na quantidade e no tipo, sendo possível que em resposta ao stress mecânico, causado pelo crescimento do fibromioma, este seja convertido em sinalização celular biomecânica.⁸

Em suma, a **patogênese** dos fibromiomas começa com o recrutamento de células estaminais de músculo liso presentes no miométrio, com número reduzido de recetores para esteroides gonadais. Contudo, sob a influência de mutações específicas, estímulos de estrogénio, progesterona e via sinalizadora da WNT- β -catenina, a célula estaminal diferencia-se num fibromioma pré-clínico. Subsequentemente, as populações celulares que envolvem as células estaminais, a matriz extracelular e estes estímulos proporcionam a aceleração do crescimento e a sua progressão para doença clínica.⁸

A avaliação dos fibroleiomiomas uterinos tem de ser pormenorizada, sendo importante ter em consideração aspetos como o tamanho, o número e localização. A **classificação** mais consensual e mais usada é a Classificação FIGO (*International Federation of Obstetrics and Gynecology*). Este sistema descreve a relação do fibromioma com a parede uterina, do tipo 0 ao tipo 8, assim temos que: tipo 0: pediculado intracavitário; tipo 1: submucoso <50% intramural; tipo 2: submucoso \geq 50% intramural; tipo 3: inteiramente intramural, contactando com o endométrio; tipo 4: intramural; tipo 5: subseroso \geq 50% intramural; tipo 6: subseroso <50% intramural; tipo 7: subseroso pediculado; tipo 8: outros, tais como cervicais, originários do ligamento redondo ou parasíticos. (Fig. 1)^{3,11} Alguns fibromiomas poderão ser classificados com dois números; por exemplo, um fibromioma que se estenda ao longo de toda a parede uterina, projetando-se na cavidade uterina e, simultaneamente, distorcendo a serosa, será tipo 2-5, em que o primeiro número se refere à relação com o endométrio e o segundo com a serosa. Embora esta possibilidade de numeração dupla permita estimar o tamanho do fibromioma, este parâmetro não é incluído neste sistema, assim como o número de fibroleiomiomas encontrados ou a sua localização exata em relação ao óstio tubar ou ao cérvix.³

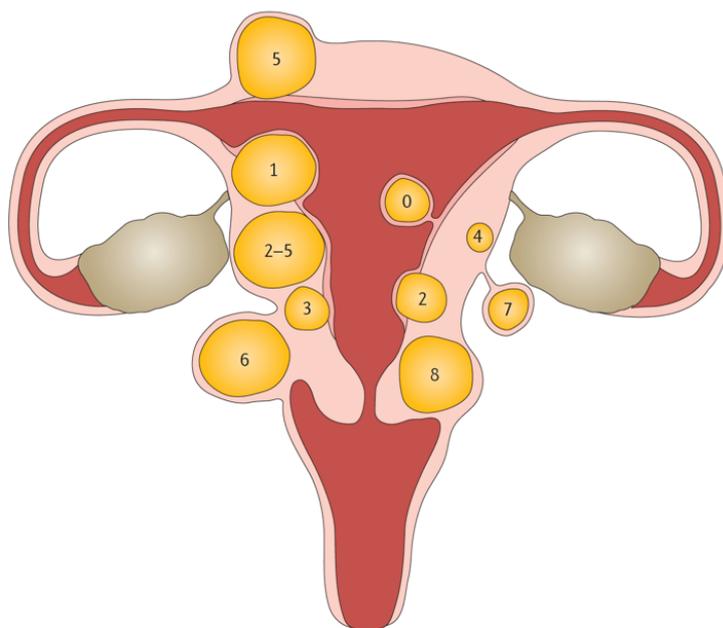


Figura 1 – Classificação FIGO. Adaptado de: *Uterine Fibroids. Stewart et al.*⁸

Após a classificação dos fibromiomas, podemos relacioná-los com os seus **sintomas** mais característicos. No caso de fibromiomas tipos 0, 1 e 2 ou outros que também modificam a cavidade uterina, associam-se sobretudo a hemorragia uterina anormal e menstruações dolorosas, por mais pequena que seja a projeção na cavidade uterina. Já a fibroleiomiomas subserosos, tipos 5, 6 e 7 e também intramurais de grandes dimensões tipo 4, normalmente, estão mais associados sintomas de massa pélvica, nomeadamente dor pélvica, lombalgias ou pressão abdominal.^{8,11}

O sintoma mais frequente e principal causa de procura de um especialista é a hemorragia uterina anormal, podendo ser uma menstruação muito abundante, menorragia, ou hemorragia fora do ciclo menstrual, metrorragia, ou até uma combinação de sangramento prolongado e excessivo, menometrorragia.¹² Esta condição poderá ser causa de anemia, que pode ser grave o suficiente para levar a uma situação de risco de vida. As mulheres afro-americanas têm hemorragias e anemias com maior severidade do que as de raça branca.¹

Os sintomas de massa pélvica podem manifestar-se por pressão, disfunção intestinal, urgência em urinar, aumento da frequência urinária e até mesmo incontinência. Pode pressionar ureteres e vasos sanguíneos pélvicos, que poderão causar diminuição da qualidade de vida, assim como distensão abdominal e mesmo dor pélvica.¹ Poderá também ter um impacto na vida sexual da mulher, pois estas massas estão associadas a taxas mais elevadas de dor pélvica e dispareunia, daí que possam ter uma libido diminuída e algum constrangimento pelos efeitos de massa do fibromioma, relacionado com o aumento da

frequência e incontinência urinárias. Esta situação poderá, desta forma, levar à diminuição do número de oportunidades para concepção natural por diminuição da atividade sexual, juntando-se assim aos fatores que associam a presença de fibromiomas com a infertilidade.¹³

Como **fatores de risco** para o desenvolvimento de fibroleiomiomas, vários têm vindo a ser estudados ao longo dos anos, sendo de destacar a raça negra. Está provada uma incidência três vezes maior quando comparada com outras raças, particularmente hispânica, asiática e caucasiana. Stewart *et al.* encontraram ainda evidência de que quanto maior a idade maior o risco; as mulheres com idades entre 41-50 ou 51-60 apresentavam um risco dez vezes maior de fibromiomas, quando comparadas com mulheres entre os 21-30 anos. A história familiar de fibromiomas, quando presente, aumenta cerca de três vezes o risco de vir a desenvolver estes tumores benignos.⁴

Em termos de fatores relacionados com a reprodução, houve dois que mostraram aumentar o risco: o tempo desde o último parto e a condição pré-menopausa. No caso do primeiro, considerou-se que 5 ou mais anos após o último parto aumentaria duas a três vezes o risco, comparado com mulheres que tenham passado pelo trabalho de parto mais recentemente. As mulheres na condição de pré-menopausa foram associadas a três a cinco vezes maior risco, quando comparadas com mulheres pós-menopáusicas acima dos 60 anos, refletindo assim a influência hormonal no tumor.⁴

Por outro lado, encontraram-se alguns fatores reprodutivos protetores, tais como o uso de contraceção oral, a multiparidade de três ou mais filhos e o uso em algum momento da vida de contracetivo injetável de acetato de medroxiprogesterona de depósito, este último com diminuição para metade do risco.⁴

As fumadoras com índice de massa corporal (IMC) menor que 22,2kg/m² apresentaram um terço do risco de mulheres que nunca fumaram e que têm o mesmo IMC, evidenciando assim o possível efeito protetor do tabaco neste grupo. Consumo de aditivos alimentares e leite de soja foram considerados prejudiciais, tal como a hipertensão.⁴

O seu **diagnóstico** e avaliação passa por uma história clínica bem elaborada e, de seguida, pelo exame físico, com confirmação posterior por ecografia endovaginal.¹¹ Ao exame físico, a identificação de um útero de consistência dura, multilobular ou massas firmes palpáveis na continuação do útero constituem achados sugestivos de fibromiomas. No entanto, é necessário recorrer à ecografia para confirmar e excluir outras patologias.⁸ A ecografia é o método com melhor custo-benefício;¹⁴ apresenta uma sensibilidade de 90% e especificidade de 87%, sendo assim o exame de primeira linha.⁸ À medida que o tumor expande no meio de células do miométrio normais, forma-se uma pseudocápsula, que consiste num feixe fibro-neurovascular que envolve o fibroleiomioma, originando-se assim um anel vascular constituído por vasos sanguíneos e fibras de colagénio, que, na escala de

cinzentos da ecografia, aparece como um halo hiperecogénico, descrito pelo doppler a cor como “anel de fogo”.³ Nas mulheres que se apresentam com infertilidade, para uma melhor caracterização da extensão intracavitária dos fibromiomas submucosos, pode-se usar a histeressonografia ou a histeroscopia, válidas para delinear as estratégias de tratamento, se necessário.^{8,11,14} A histerossalpingografia é muitas vezes utilizada para apreciar a presença de obstrução tubária; no entanto, não se mostrou fidedigna para exclusão de distorção secundária a fibromiomas submucosos, com valores de sensibilidade de 50% e um valor preditivo positivo de apenas 28,6%.¹⁴ No caso de fibroleiomiomas numerosos, de grandes dimensões e subserosos, pode ser usada a ressonância magnética para caracterizar a relação com a cavidade uterina, a proximidade com a bexiga, intestino ou sacro, definindo assim a sua extensão dentro da cavidade pélvica e ajudando no planeamento do tratamento.¹¹ Também a ressonância poderá excluir malignidade, sendo altamente preditivo de benignidade quando, em ponderação T2, temos um tumor homogéneo e com hipo-intensidade de sinal.^{12,15}

4. Tipos de fibromiomas que se associam a infertilidade

Tendo presente que a maioria dos fibromiomas não serão causa isolada de infertilidade, devem identificar-se quais os subtipos destes tumores benignos que têm maior associação com a falha na concepção.

Em geral, aceita-se que os fibromiomas submucosos tenham um impacto negativo na fertilidade e no início da gravidez, devido à sua relação com a cavidade endometrial. Portanto, os tipos 0, 1 e 2 (Classificação FIGO) estão associados a diminuição das taxas de implantação e de gravidez, assim como a aumento das taxas de abortos espontâneos.¹⁶ Estes dados foram obtidos por uma meta-análise de Pritts *et al.*, onde foram incluídos 23 estudos sobre fibromiomas e fertilidade, em que as taxas de gravidez clínica estavam diminuídas em 64%, em comparação com mulheres sem fibroleiomiomas ($p=0,005$; risco relativo [RR]: 0,363; 95% intervalo de confiança [IC]:0,179–0,737). As taxas de implantação e as taxas de gravidez em curso/nascimentos estavam também diminuídas, 72% ($p=0,003$; RR:0,283; 95% IC:0,123–0,649) e 67% ($p<0,001$; RR:0,318; 95% IC:0,119–0,850), respetivamente. Outro dado a favor foi a taxa de abortos espontâneos, de 68%, nestas mulheres com fibroleiomiomas submucosos.¹³

Na mesma revisão, mulheres com fibromiomas sem envolvimento submucoso, isto é, puros intramurais (tipos 3 e 4, Classificação FIGO), apresentavam uma diminuição de taxas de implantação, gravidez em curso e de nascimentos e um aumento da taxa de aborto espontâneo, quando comparado com mulheres sem fibromiomas.¹⁶ As taxas de gravidez

clínica apresentavam uma diminuição significativa de 19% ($p=0,006$; RR:0,810; 95% IC: 0,696–0,941) nas doentes com fibromiomas intramurais.¹³ No entanto, não foram usados exames complementares de diagnóstico, como histeroscopia ou histerossonografia, para excluir o envolvimento da cavidade uterina. Assim, há possibilidade de um certo viés de seleção e sobrestimação do efeito, nos casos em que foram considerados fibromiomas intramurais e teriam um componente submucoso não diagnosticado.¹⁶ Desta forma, os estudos não esclarecem se a afeção por parte deste subtipo de fibromiomas está apenas relacionada com o componente submucoso.

Os fibroleiomiomas subserosos (tipo 5 a 7, Classificação FIGO) não são considerados como causa de infertilidade, pois não há evidência de que diminuam as taxas reprodutivas.^{13,16}

Não obstante, a revisão anterior também revelou que, independentemente da sua classificação, a presença de fibromiomas diminui a gravidez clínica (RR=0,85; 95% IC: 0,73-0,98) e as taxas de nascimentos (RR=0,69; 95% IC: 0,59-0,82) e aumenta as taxas de aborto espontâneo (RR=1,68; 95% IC: 1,37-2,05).¹⁷ Assim, há espaço para a interrogação sobre de que forma a presença de fibromiomas, independentemente do seu subtipo, tem capacidade de influenciar negativamente a fertilidade feminina.

5. Mecanismos pelos quais causam infertilidade

Os mecanismos através dos quais os fibromiomas influenciam negativamente a fertilidade não são bem conhecidos. Várias hipóteses foram sendo sugeridas e são listadas a seguir algumas das que poderão clarificar a sua forma de atuação no útero.

5.1. Localização do fibromioma e distorção da cavidade uterina

A localização do fibromioma pode proporcionar o bloqueio do óstio tubar ou do cérvix e causar alterações no contorno uterino, impedindo a mobilidade do ovócito, espermatozóide ou embrião e implantação¹³, ainda que seja pouco provável que seja causa única na maioria dos casos.¹⁶

Klatsy *et al.* afirmam, na sua revisão sistemática, que mulheres com fibroleiomiomas submucosos que distorcem a cavidade uterina têm taxas de implantação menores e aumento da incidência de aborto, em comparação com as que não apresentam fibromiomas. Estes dados são também confirmados por Pritts *et al.* na sua meta-análise: mulheres com fibroleiomiomas submucosos obtiveram diminuição significativa de taxas de nascimento e

gravidez em curso.¹⁸ E, na revisão feita por Whynott *et al.*, as taxas de gravidez aumentaram após miomectomia deste subtipo.¹³

Nos vários estudos que relacionam os fibroleiomiomas com os resultados de Fertilização in Vitro (FIV), há consenso em que a localização é o principal fator e também o mais estudado. Os fibromiomas submucosos ou intramurais que distorçam a cavidade do útero estão associados a menores taxas de gravidez e nascimento e maior taxa de aborto espontâneo após FIV e Injeção intracitoplasmática (ICSI).¹⁸ Um estudo concluiu taxas de implantação, posteriormente a FIV, de 4,3% em mulheres com fibroleiomiomas submucosos e 6,4% em mulheres com intramurais, comparando com 15,7% em mulheres sem fibromiomas.¹³

5.2. Tamanho

O impedimento físico ao transporte de espermatozoides, ovócito ou embrião devido ao tamanho será pouco provável, pois os gametas têm tamanho microscópico e o sistema reprodutor é bilateral e resiliente.¹⁶ Na conclusão de apenas cinco estudos, não foram encontrados dados que suportassem a associação entre o tamanho dos fibromiomas e a função do endométrio.¹⁸

5.3. Recetividade do endométrio – genes, moléculas de adesão e citocinas

A recetividade endometrial é moderada por genes, citocinas, hormonas, fatores de crescimento e outras moléculas sinalizadoras, permitindo assim a implantação do embrião.¹³ A janela de implantação é o período de tempo durante o qual o endométrio está recetivo para interação e implantação do embrião, ocorrendo entre o 7º e o 10º dia a seguir ao pico de hormona luteinizante (LH).^{7,18}

Foi apontado que os genes homeobox A10 (*HOXA10*) e homeobox A11 (*HOXA11*) são vitais para a recetividade endometrial. A expressão destes está aumentada no endométrio, por estímulo do 17β-estradiol e da progesterona, durante a fase secretora, melhorando a recetividade do mesmo.^{7,13}

Rackow *et al.* demonstraram uma redução significativa na concentração destes genes, durante a fase folicular, em mulheres inférteis com fibromiomas submucosos tipos 0 a 2 (Classificação FIGO). Esta redução está presente em todo o endométrio e não só no subjacente.¹⁶

Ainda no mesmo estudo, em relação aos fibromiomas intramurais, os níveis tendem a ser mais baixos, mas não há uma descida significativa. Num outro estudo de Matsusaki *et al.* foi demonstrada uma descida já significativa, durante a fase lútea, em mulheres inférteis com

fibroleiomiomas intramurais, comparando com mulheres saudáveis.¹⁶ Estas interações entre diminuição de expressão de certos genes e a falha na implantação, observadas em alguns ensaios clínicos, podem ser tidas em conta nos efeitos negativos na fertilidade por parte dos fibromiomas intramurais, com redução relativa na taxa de gravidez e nascimentos em comparação com mulheres sem fibromiomas. Foi também demonstrado que a expressão no endométrio dos mesmos genes aumenta após a miomectomia do mesmo subtipo de fibromiomas.¹³

A expressão diminuída de moléculas de adesão celular, como a caderina-E, e de *HOXA10* foi ainda descrita no endométrio de mulheres com fibroleiomiomas intramurais, sem componente intracavitário, durante a janela de implantação.¹⁸

Assim, conclui-se que a redução ou ausência de *HOXA10* no endométrio leva a infertilidade devido a incapacidade do embrião em se implantar¹⁶, parecendo ser comum aos fibromiomas intramurais e submucosos.

Além disso, as doentes com fibromiomas têm níveis mais elevados de MCP-1, correspondendo a maior acumulação de macrófagos e $\text{PGF2-}\alpha$, bem como a uma reação inflamatória do endométrio¹³, contribuindo para um fraco suporte para a implantação.

Adicionalmente, a proteína óssea morfogenética tipo II (BMP-2) intervém na expressão de *HOXA10*.¹⁸ A presença de fibromiomas está associada ao aumento de concentração de $\text{TGF-}\beta 3$, o qual vai impedir a sinalização pela BMP-2 no endométrio.¹³ Portanto, o aumento da resistência endometrial à BMP-2 piora a já existente diminuição da expressão de *HOXA10* no endométrio destas doentes¹⁸, dificultando ainda mais a implantação. Estas interações ocorrem através de mecanismos parácrinos, afetando todo o endométrio e não só a parte em contacto com o fibromioma.¹⁸

Pensa-se que as citoquinas são responsáveis pela implantação e desenvolvimento inicial do embrião.¹⁶ O aumento da progesterona após a ovulação vai desencadear a decidualização do endométrio, com o aumento das prostaglandinas e do VEGF. Num útero sem patologia, o aumento destes vai levar, por um lado, ao aumento da permeabilidade dos vasos sanguíneos e assim permitir que mais células polimorfonucleares estejam presentes, o que produz as citoquinas responsáveis pela implantação, incluindo o fator inibidor do leucócito (LIF)⁷, vital para a recetividade endometrial¹³. A expressão deste fator aumenta na fase lútea e o seu pico cai durante a janela de implantação. No entanto, quando existem fibroleiomiomas submucosos, a expressão da proteína LIF está atenuada. A desregulação da produção de LIF no endométrio secretor aparece clinicamente como infertilidade inexplicável e abortos recorrentes.¹⁸

Por outro lado, o aumento das prostaglandinas e do VEGF leva a secreção de prolactina e fator de crescimento insulina-like ligante à proteína 1, marcadores de decidualização, associados à interleucina 11 (IL-11), sendo também esta essencial para a implantação.⁷ A IL-11 é responsável pela regulação de invasão trofoblástica e é fulcral na manutenção da decidualização. A sua produção é menor durante a janela de implantação se existirem fibroleiomiomas submucosos, diminuindo assim as células *natural killer* (NK) uterinas na fase secretora, causando falha da implantação. Ainda assim, novos estudos são necessários para confirmar a correlação clínica.⁷

5.4. Alteração das contrações

As contrações aumentam de frequência, na fase inicial folicular, do fundo uterino até ao cérvix, enquanto na fase peri-ovulatória e lútea a sua direção é inversa, do cérvix para o fundo. Alguns estudos mostram que há um aumento na contração miometrial em doentes com fibromiomas intramurais e submucosos, quando comparadas com controlos saudáveis, após metade da duração da fase lútea, embora haja uma diminuição na fase peri-ovulatória.¹⁶

Os fibromiomas podem colocar o miométrio subjacente e o endométrio suprajacente sob intensos stress e distensão, proporcional ao local e tamanho do fibroleiomioma. O aumento da distensão uterina está associado à expressão anormal de genes, por sua vez associada à presença de fibromiomas.¹⁸ Logo, pode diminuir a contração fisiológica uterina durante a implantação, interrompendo a biologia normal e culminando em diminuição das taxas de gravidez.¹³ Yoshino *et al.* sugerem, no seu estudo, que a contração uterina anormal, durante a janela de implantação, nas mulheres com fibroleiomiomas intramurais, pode levar a implantação defeituosa e comprometer os resultados em relação à gravidez neste grupo de doentes. As mulheres inférteis com fibromiomas intramurais, mas sem fibromiomas submucosos ou outros fatores de infertilidade, foram divididas em dois grupos: um grupo de baixa frequência contrátil (<2 vezes/3 minutos), após metade da duração da fase lútea, e outro de maior frequência contrátil (≥ 2 vezes/3 minutos). Ainda que mais estudos sejam necessários para confirmar, menos de metade das doentes exibiam frequência de contração aumentada e nenhuma atingiu a gravidez, enquanto 34% do grupo com baixa frequência alcançou a gravidez ($p < 0,005$).^{18,19} Um pequeno estudo mostrou que a miomectomia diminuiu a taxa de contração e pode ter contribuído para gravidezes de sucesso.¹³

5.5. Alterações na junção endo-miometrial

A junção endo-miometrial situa-se no terço mais interno do miométrio e contribui para o processo de decidualização endometrial, após metade da duração da fase lútea da janela

de implantação, com macrófagos e células *NK* uterinas. Um estudo encontrou redução significativa nas concentrações de macrófagos e *NK* uterinas na junção endo-miometrial, afetando, por isso, negativamente a implantação. Também é possível que a presença de fibromiomas submucosos e intramurais leve à rotura a junção endo-miometrial e à alteração dos recetores esteroides, conduzindo à falha na implantação.¹⁶ Mais estudos seriam necessários nesta área para comprovar estes pressupostos.

A localização do fibromioma é a teoria mais estudada e a que parece ter um maior impacto negativo na infertilidade. A influência dos fibroleiomiomas sobre o endométrio poderá depender de qualquer um destes mecanismos, alterando a fisiologia uterina e implicando a diminuição do transporte de gâmetas e a difícil implantação do embrião. Ainda assim, são necessários mais estudos, e mais esclarecedores, sobre de que forma provocam consequências na fertilidade feminina.

6. Tratamento

O tratamento dos fibromiomas nas mulheres que desejam engravidar no futuro terá de preservar a anatomia do aparelho reprodutor, bem como permitir o seu funcionamento fisiológico. Entre as várias hipóteses de tratamento existentes, as que se seguem foram as características tidas em consideração para seleção dos mesmos: na escolha do tratamento mais adequado, terão de ser ponderadas as características do fibromioma e a sua implicação na anatomia uterina, tal como o seu tamanho e número, bem como a idade das doentes.

6.1. Tratamento Cirúrgico

Segundo as *guidelines* de 2015 da Sociedade de Obstetras e Ginecologistas do Canadá (SOGC 2015), fibromiomas submucosos devem ser removidos para aumentar a possibilidade de conceção e gravidez. A remoção de fibroleiomiomas subserosos e intramurais sem componente intracavitário (confirmado por histeroscopia) não é recomendada, independentemente do seu tamanho.^{14,20} O mesmo é reforçado pelas *guidelines* mais recentes, para mulheres assintomáticas que se apresentam com infertilidade, da Sociedade Americana da Medicina da Reprodução, de 2017 (ASRM 2017). Desta forma, no caso de mulheres assintomáticas, inférteis e com fibroleiomiomas que não alteram o contorno da cavidade uterina, não é aconselhado proceder à excisão do fibromioma.^{20,21} A miomectomia poderá ser aplicada em casos de distorção severa da arquitetura pélvica que

complicam o acesso aos ovários para a obtenção de ovócitos, nas Técnicas de Reprodução Assistida.²¹

6.1.1. Ressetoscopia

A ressetoscopia é o método preferível, sempre que possível, em fibromiomas submucosos até 5 cm de tamanho. Pode ser aplicada em tipos 0 a 2 (Classificação FIGO), ainda que, nos de tipo 2, muitas vezes sejam necessários vários procedimentos até resseção total. Pode ter complicações como hemorragia, perfuração uterina, excesso de fluídos ou formação de sinéquias intracavitárias.²²

As *guidelines* ASRM 2017 concluíram que, apesar dos estudos conterem alguns erros e deixarem algumas dúvidas em relação à qualidade dos dados e à sua significância, há provas suficientes de que a miomectomia por ressetoscopia melhora as taxas de gravidez clínica no caso de fibroleiomiomas submucosos (grau de recomendação B). No entanto, não há provas suficientes para concluir que a ressetoscopia diminua a probabilidade de um aborto precoce em mulheres com fibromiomas submucosos e inférteis (grau de recomendação C).²¹

Vários procedimentos podem ser utilizados, dependendo das características do fibromioma e do material disponível²³:

- Seccionar pela base do pedículo do fibromioma com uma ansa do ressetoscópio ou com laser, retirando-se o fibromioma por pinças de preensão ou apenas deixando-o na cavidade uterina. Este procedimento pode ser realizado em consultório, sendo comum em fibroleiomiomas pequenos (<2 cm);
- *Slicing* através do ressetoscópio, cortando-se repetida e progressivamente o fibroleiomioma por múltiplas passagens da ansa, até à visualização das fibras fasciculares do miométrio;
- Miomectomia em dois passos pode ser usada para tipos 1, 2 e 3 (Classificação FIGO); retira-se a parte projetada na cavidade uterina por ressetoscopia primeiro e a parte residual intramural rapidamente migra para a cavidade uterina com um aumento paralelo da espessura do miométrio, permitindo um segundo passo com nova excisão histeroscópica. A remoção dos fibroleiomiomas de grandes dimensões através deste procedimento é segura.²³

A perfuração é uma complicação amplamente relacionada com a ressetoscopia, com incidências entre 0,6% (estudo realizado na Holanda) e 1,5% (estudos realizados nos Estados Unidos da América). Quando ocorre durante a dilatação cervical, à introdução do ressetoscópio ou por um instrumento cirúrgico não ativo, assume-se uma atitude expectante, pois é muito raro causar hemorragia intra-abdominal e perfuração intestinal. Quando usados

instrumentos cirúrgicos ativos, como no caso de eletrocirurgia, deve fazer-se uma laparoscopia de emergência para excluir lesão intestinal e hemorragia intra-abdominal.²⁴ A extração de fibroleiomiomas de grandes dimensões em apenas um passo tem como principal limitação o risco aumentado destas complicações e também o risco de danificar miométrio saudável da vizinhança, pelo uso de eletrocirurgia na disseção do fibromioma, na sua parte intramural.²³

As sinéquias são a complicação da ressetoscopia que mais pode interferir com a fertilidade; ocorrem mais frequentemente após fibromiomas de grandes dimensões ou endometrite pós-cirurgia.²⁵ Quando o tecido endometrial é lesado involuntariamente, não há evidência de nenhuma medida a ser tomada; no entanto, deve ser feita uma histeroscopia *second-look* após algumas semanas. Além disso, para prevenir que as sinéquias se formem, deve ser evitado realizar a excisão de fibromiomas opostos (parede anterior e parede posterior) na mesma sessão. Assim, quando múltiplos e opostos, deve programar-se dois procedimentos em dias diferentes.²⁴

A técnica de ressetoscopia não está associada a rotura uterina, na altura do parto por via vaginal, e, por isso, não é recomendado aconselhar parto por cesariana.²⁵

A doente pode retomar prontamente a sua atividade normal, ainda que no pós-operatório imediato deva abster-se de atividades extenuantes ou que exijam destreza mental.²⁴

6.1.2. Laparoscopia

A laparoscopia está contraindicada se existir fibromioma intramural >10-12 cm de tamanho, se houver mais de quatro fibromiomas em localizações diferentes, situação que requeira múltiplas incisões, e no caso de anemia.²³

Ao ser comparada com a laparotomia, tem como vantagens uma melhor visualização e a diminuição da perda hemorrágica.²² A morbidade pós-operatória e febril é menos severa e a recuperação é mais rápida, com menor dor associada.^{14,23} Ainda assim, as taxas de gravidez e de recorrência são semelhantes.²²

Comparando com a minilaparotomia, a laparoscopia tem menor taxa de morbidade e há menor média de perda hemorrágica (145mL versus 195mL), menor tempo de hospitalização pós-operatória e não há diferença estatisticamente significativa no tempo de cirurgia. Os resultados reprodutivos após laparoscopia ou a miomectomia abdominal por minilaparotomia mostram uma diferença estatisticamente não significativa, no entanto, para alguns cirurgiões, a laparoscopia é de mais difícil realização.²³

Há alguma preocupação em relação à possibilidade de rotura uterina depois da realização desta técnica, embora as evidências sejam controversas e a incidência seja extremamente baixa.²²

6.1.3. Laparoscopia Robótica

A laparoscopia robótica oferece a possibilidade de realizar miomectomias laparoscópicas que de outra forma teriam de ser executadas por laparotomia. Assemelha-se à laparoscopia tradicional, quer na diminuição de perdas sanguíneas quer numa recuperação mais rápida, bem como nos resultados em relação à taxa de gravidez pós-operatória.²²

Os resultados em relação à gravidez alcançada, após miomectomia por laparoscopia robótica, foram analisados por Pitter *et al.* em cento e vinte sete gravidezes, com taxas de aborto espontâneo de 18,9% (95% IC: 13,0-26,5) e maiores taxas de parto pré-termo associadas a maior número de fibromiomas removidos e a localização anterior da maior incisão ($p=0,01$).²⁵ Contudo, há dois estudos que compararam a laparoscopia robótica com a convencional, relativamente à fertilidade após cirurgia, e não encontraram diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos, de oitenta e oito doentes no total (*odds ratio* [OR] 2,03; 95 % IC: 0,29–14,11).²⁶

Como nenhuma vantagem considerável foi demonstrada, ainda há algum ceticismo na realização da miomectomia através desta técnica, permanecendo indeterminado o seu lugar no tratamento dos fibromiomas na infertilidade.²³

6.1.4. Laparotomia

A laparotomia está indicada quando os fibromiomas são de maiores dimensões, >10-12cm de diâmetro.²³ Também terá indicação quando há suspeita de malignidade. Poderá ser necessária em casos de numerosas aderências intra-abdominais, embora seja preferível um procedimento menos invasivo. Incluem-se todos os riscos de uma cirurgia aberta, com possibilidade de hemorragia e tempo de recuperação pós-operatório aumentados.²² As aderências pós-cirúrgicas que distorcem a anatomia anexial e podem impedir a fertilidade futura são um risco e uma preocupação para estas doentes.²⁵ Sendo a remoção feita através da parede abdominal, deve tentar-se ao máximo uma incisão uterina anterior para minimizar a formação destas aderências pós-operatórias, recomendação grau II-2A das *guidelines* SOGC 2015.¹⁴

Outra preocupação em relação à cirurgia abdominal é o risco de rotura nas gravidezes pós-cirurgia; os resultados são controversos e poucos dados apoiam para a evicção do parto

via vaginal. No entanto, alguns especialistas optam por aconselhar parto por cesariana a doentes com incisões transmuraais do útero.²⁵

Dois estudos randomizados compararam duzentos e sessenta e sete doentes após realização de miomectomia laparoscópica ou por laparotomia. O primeiro estudo incluiu doentes sujeitas a miomectomia por infertilidade e pelo menos um fibromioma maior do que 5 cm e as taxas de gravidez foram semelhantes, tanto nas submetidas a laparoscopia como nas submetidas a laparotomia (53,6% versus 55,9%, respetivamente). No segundo estudo, 12 meses pós-operatório, a taxa de gravidez cumulativa também foi semelhante nos dois grupos (52,9% nas submetidas a laparoscopia versus 38,2% nas submetidas a laparotomia). As taxas de aborto e de parto pré-termo também foram idênticas entre os dois grupos, assim como idênticas à esperada na generalidade da população.¹⁴

Em relação à **abordagem cirúrgica**, podemos então concluir que as indicações para mulheres que têm o desejo de conceção são: a ressectoscopia para fibromiomas submucosos ≤ 5 cm de tamanho e fibromiomas intramurais parcialmente submucosos $>5-6$ cm – procedimento em dois passos (tipos 1, 2 e 3, Classificação FIGO); a miomectomia laparoscópica no caso das mulheres com fibromiomas $<10-12$ cm de tamanho, na presença de não mais de três ou quatro fibroleiomiomas e na presença de fibromiomas intramurais $>3-5$ cm com distorção da cavidade. Em qualquer outra circunstância, deve proceder-se a laparotomia ou minilaparotomia.²³

6.2. Tratamento Médico

Os únicos aprovados para o tratamento de fibromiomas sintomáticos nos Estados Unidos da América são o acetato de leuprolide (análogo da hormona libertadora de gonadotrofinas) e o dispositivo intrauterino contendo levenogestrel (Mirena®) – o primeiro para diminuição do tamanho dos fibromiomas e o segundo para tratamento de hemorragia uterina anormal, sem estar necessariamente relacionado com fibromiomas. No geral, estes dois não são apropriados para mulheres que desejam engravidar. Mirena® e acetato de leuprolide atrasam a possibilidade de conceção e não há estudos suficientes em doentes que pretendem engravidar e usam estas terapêuticas.²²

As recomendações das *guidelines* SOGC 2015 afirmam que não há lugar para o uso da terapia médica isolada para o tratamento de fibromiomas nas mulheres inférteis, uma vez que envolvem supressão ovulatória, redução da produção de estrogénio, alteração do modo

de ação ao nível dos recetores de estrogénio e progesterona, tendo assim potencial para interferir com a implantação e com o endométrio.¹⁴

6.2.1. Agonistas da Hormona libertadora de Gonadotrofinas

Os agonistas da Hormona libertadora de Gonadotrofinas (GnRH) estão aprovados para tratamento pré-cirúrgico dos fibromiomas uterinos desde 1999, nos Estados Unidos da América, continuando a ser muito usados no Canadá para preparação de tratamento cirúrgico ou tratamento médico. Em 3 a 6 meses de tratamento são responsáveis por uma diminuição significativa do volume de 30 a 50% e uma melhoria nos sintomas relacionados com os fibroleiomiomas.^{27,28}

Nas primeiras duas semanas de tratamento, os agonistas GnRH aumentam a hormona folículo-estimulante (FSH) e também o estradiol, revertendo posteriormente esta subida; leva assim a um estado de hipoestrogenismo marcado e, por isso, a uma série de sintomas semelhantes à menopausa. As doentes experienciam ondas de calor, afrontamentos, mudanças de humor e diminuição da densidade óssea, sendo necessária uma reposição hormonal com acetato de leuprolide para tentar diminuir estes sintomas.^{27,28}

Só desta forma, em terapia combinada, poderíamos usar os agonistas GnRH como terapia a longo termo. Ainda assim, os fibromiomas tratados com estes fármacos voltam a crescer dentro de 3 meses, após cessação do tratamento.²⁷

6.2.2. Moduladores Seletivos dos Recetores da Progesterona (MSRPs) – acetato de ulipristal

A venda do acetato de ulipristal (UPA) foi autorizada, em 2012, pela Comissão Europeia, pelo nome comercial Esmya®, na dose de 5 mg, para o tratamento de sintomas moderados a severos por fibromiomas uterinos, em mulheres adultas na idade reprodutiva, dentro da Área Económica Europeia. Em 2015, a estas indicações acrescentou-se o tratamento intermitente independente de cirurgia.²⁹

Conforme mencionado anteriormente, existe uma relação hormono-dependente entre o crescimento dos fibromiomas e a progesterona e o estrogénio. Apesar de se pensar que este último seria o maior responsável pelo crescimento dos fibromiomas, mostrou-se *in vivo* que um dos derivados da progesterona, a progestina, seria capaz de inibir a apoptose e estimular a proliferação celular de células humanas de fibromiomas, tanto como o estrogénio. No entanto, também a progestina seria capaz de inibir o seu crescimento em certas condições ideais de cultura.³⁰

Um estudo *in vivo* provou que a manutenção e crescimento de fibromiomas estão dependentes da ação da progesterona via recetor da progesterona (PR), sendo também necessário o 17 β -estradiol para sensibilizar as células à progesterona por indução do PR. Assim, a progesterona tem uma ação dupla: por um lado, estimula o crescimento por *upregulation* do fator de crescimento epidermal (EGF) e do Bcl-2 e *downregulation* do fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α); por outro lado, inibe o crescimento por *downregulation* do fator de crescimento insulina-like-1 (IGF-1). Como antagonista da progesterona, o UPA vai diminuir a expressão dos fatores de crescimento angiogénicos, como o VEGF e os seus recetores, suprimindo assim neovascularização e proliferação celular do fibromioma; vai diminuir a expressão de Bcl-2; e vai, também, reduzir a deposição de colagénio nos espaço extracelular, prejudicando a integridade do tecido do fibromioma.³⁰

O UPA não tem a desvantagem de induzir a deficiência de estrogénio e diminuir a densidade mineral óssea, como acontece com os análogos de GnRH. As mulheres tratadas com UPA, quando comparadas com o grupo de doentes tratadas com acetato de leuprolide (agonista GnRH), relatam significativamente menos sintomas vasomotores, 10% versus 40%, respetivamente ($p < 0,001$). Assim, o UPA não altera os níveis basais de LH e FSH e, por isso, mantém os níveis de estradiol dentro dos fisiológicos na fase folicular (60-150pg/mL). Além disso, atua no eixo hipófise-hipotálamo-ovário, inibindo ou atrasando a ovulação e induzindo amenorreia.^{28,30}

Em 2014, Luyckx *et al.* analisaram a primeira série de gravidezes após o UPA, com uma taxa de 71% dentro das doentes que desejavam engravidar, contabilizando quinze doentes em vinte e um. Totalizaram dezoito gravidezes, seis das quais foram obtidas por IVF devido à idade avançada ou por numerosos fibromiomas aquando da cirurgia, o que aumenta o risco de recorrência de fibromiomas. A média de intervalo entre finalizar o tratamento e a conceção foi de 10 meses, quer fosse apenas médico ou também cirúrgico. Após o tratamento cirúrgico, as doentes foram aconselhadas a esperar 3 meses até tentarem engravidar, apesar de não haver consenso na literatura, para evitar uma gravidez num útero ainda em cicatrização. Foram registados seis abortos espontâneos, que poderiam estar relacionados com a idade média das doentes, 38 anos, sendo este um fator importante na infertilidade e taxas de aborto. Três destes ocorreram após IVF, o que poderá estar relacionado com o facto de as gravidezes obtidas por esta técnica apresentarem maior risco de aborto do que por conceção normal. Ainda no mesmo estudo, puderam apurar que não houve crescimento dos fibromiomas durante a gravidez, apesar dos níveis elevados de progesterona nesta fase. Isto pode ser explicado por uma contínua diminuição de tamanho do fibromioma e contínua apoptose após o tratamento de UPA.³¹

O UPA induz modificações no endométrio, classificadas como *PRM-associated endometrial changes* (PAECs) e caracterizadas por epitélio proliferativo inativo, associado a estroma assimétrico e crescimento epitelial com um misto de efeitos epiteliais mitóticos e secretores.^{31,32} Ocorrem principalmente depois de longos períodos de toma de UPA, em 60% das mulheres, durante e após o tratamento de 3 meses, mas são reversíveis, mesmo quando a terapêutica se faz de forma intermitente.³¹ As alterações ao endométrio descrevem-se por dilatação cística das glândulas endometriais, com uma arquitetura irregular com células glandulares inativas e estroma não decidualizado, o que não ocorre fisiologicamente, não correspondendo nem a endométrio proliferativo nem secretor.³²

As gravidezes desta série provam assim que a qualidade do endométrio é suficientemente boa para implantação do blastocisto, pois até pacientes com outros fatores de infertilidade conseguiram conceber rápida e facilmente. Apenas uma doente deste estudo teve recorrência de sintomas 4 anos após o parto, enquanto as restantes estabilizaram a sua doença, tendo assim uma taxa de recorrência menor que a da miomectomia, calculada em 40% aos 4 anos.³¹

Donnez *et al.* sugeriram então novos algoritmos para tratamento de **mulheres com fibromiomas, em idade reprodutiva (<40 anos) e desejo de engravidar no futuro**, pela Classificação FIGO (Fig.2):

- Se tipo 0, ressetoscopia, sem tratamento médico pré-operatório;
- Se tipo 1, com menos de 3 cm, realizar ressetoscopia ou um ou dois ciclos de UPA por 3 meses, seguido então por ressetoscopia;
- Se tipo 1 e maior que 3 cm ou tipo 2 ou com anemia, fazer um ou dois ciclos de UPA de 3 meses.²³

Os tipos 1 e 2 (Classificação FIGO) respondem quase sempre ao tratamento médico e diminuem de tamanho, permitindo uma abordagem histeroscópica após a primeira menstruação, após tratamento com UPA, normalmente induzida por NETA (10mg/10 dias). É administrada logo após o final do curso de tratamento com UPA, tal como testado no estudo PEARL-III, ocorrendo a hemorragia 14 dias após a cessação com UPA.²³

- se tipos diferentes (de tipo 2 a 5) ou múltiplos (de ≥ 2 e < 6 fibroleiomiomas): UPA em dois ciclos de tratamento, durante 3 meses, e depois destes reavaliar^{23,29,32}.
 - diminuição de volume muito significativa ($>50\%$) e a cavidade uterina já não está distorcida: indicar à doente que pode tentar engravidar naturalmente ou submeter-se a técnica de reprodução assistida;

- Diminuição significativa ($\geq 25\%$ mas $< 50\%$) e volume tão grande que continua a ter indicação para cirurgia: está indicada cirurgia, sendo que o tratamento médico deverá permitir uma abordagem laparoscópica, se níveis de hemoglobina estiverem normalizados. Deve evitar-se laparotomia;
- Regressão moderada ($\geq 25\%$ mas $< 50\%$) e cavidade continua comprometida, deve discutir-se com a doente a opção de voltar a fazer dois ciclos de 3 meses ou fazer cirurgia;
- Resposta inadequada à terapêutica médica: está indicada a cirurgia (se doente não tem desejo de engravidar no imediato, não há urgência na realização da cirurgia, desde que a hemorragia esteja controlada).

Após os 40 anos de idade, teremos de ter em atenção a reserva ovárica feminina e o adiamento causado pela terapêutica médica, antes da decisão pela terapêutica médica ou cirúrgica e aplicação deste algoritmo de tratamento.²³

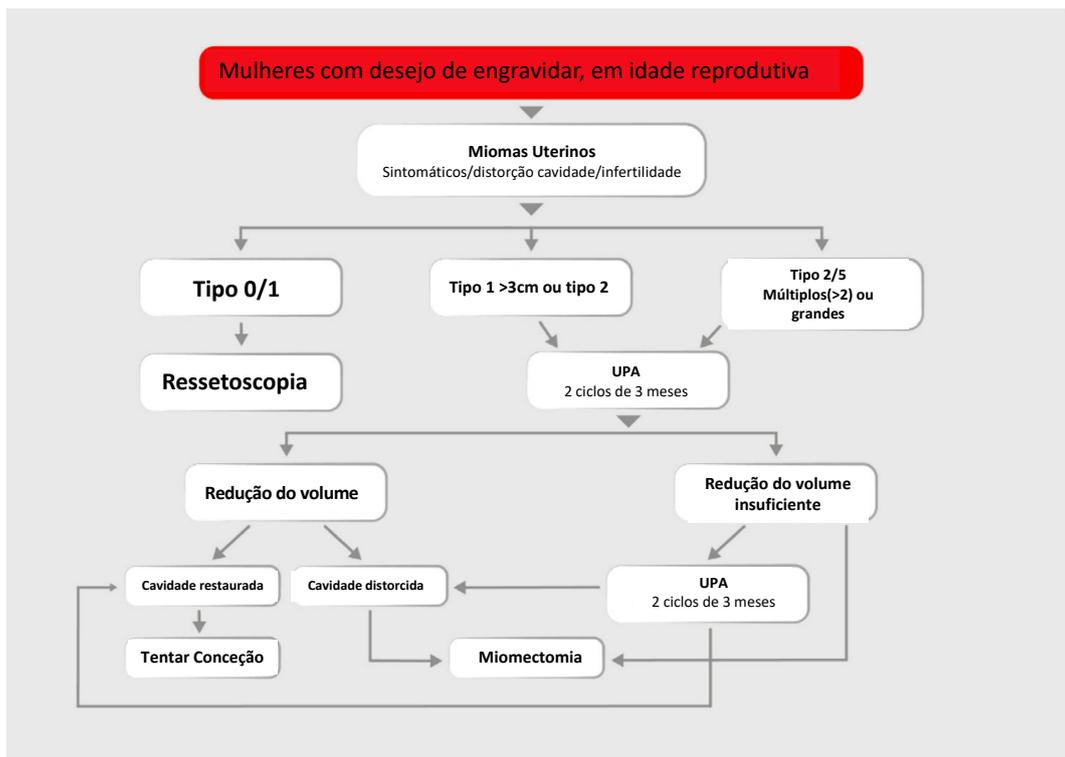


Figura 2 - Algoritmo de tratamento para mulheres com desejo de engravidar no futuro, em idade reprodutiva. Adaptado de: *Update on Medical Treatment of Uterine Fibroids*. Faustino et al.²⁸

6.3. Métodos Minimamente Invasivos

O Foco de ultrassons guiado por Ressonância Magnética (MRgFUS) e a Embolização da artéria uterina (EAU) são alternativas para mulheres sintomáticas; no entanto, há estudos que revelam aumento de complicações obstétricas, tais como aborto, placenta anormal e hemorragia pós-parto. Daí que seja demasiado cedo para recomendar tais tratamentos²², sendo necessários mais estudos que relacionem estas técnicas com os resultados reprodutivos.

6.3.1. Foco de ultrassons guiado por Ressonância Magnética

A técnica Foco de ultrassons guiado por Ressonância Magnética aplica ultrassons através da parede abdominal, acompanhada por visualização de Ressonância Magnética, sem necessidade de incisões. Só trata efetivamente fibromiomas até 10 cm de diâmetro e únicos.³³ Não está indicada em fibroleiomiomas múltiplos.²⁵ A doença pélvica inflamatória e a doença maligna ginecológica são contra-indicações, assim como as demais relacionadas com a Ressonância Magnética.³³ As complicações mais comumente descritas são as queimaduras da pele, desconforto ou dor abdominal, parestesia do nervo ciático ou simplesmente dor no membro inferior, ainda que com pouca frequência.³⁴

Em 80% das mulheres submetidas a esta técnica há melhoria de sintomas e uma taxa de re-intervenção de 23% aos 4 anos, após procedimento. Estas taxas são obtidas pelo cálculo da quantidade de tecido tratado, que é medido pelo volume de tecido que não é perfundido após a realização da técnica – NVP. Quanto maior este valor, melhor o alívio sintomático da doente e redução do fibromioma.³³

A maioria dos estudos consideraram o desejo de gravidez futura como critério de exclusão.³⁴ Rabinovici *et al.* focaram-se, no seu estudo, só em doentes que engravidaram após o tratamento. Estudaram cinquenta e quatro gravidezes que ocorreram após esta técnica, em cinquenta e uma mulheres. Aborto espontâneo com taxas de 28%, nascimentos em 41% das gravidezes estudadas e 20% destas estariam ainda em curso, à data de publicação do estudo, ultrapassando as vinte semanas de gestação.^{25,34} Estes resultados devem ser considerados com caução, uma vez que foram relatadas complicações durante as gravidezes: hemorragia abdominal (27%), diabetes gestacional (14%), crescimento do fibromioma (9%) e placenta previa (9%), podendo ser significativas.³⁴

6.3.2. Embolização da artéria uterina

A técnica de Embolização da artéria uterina causa oclusão temporária dos vasos uterinos, resultando em isquémia do fibromioma, o que leva a enfarte e posterior necrose.

Desta forma, o volume diminui e os sintomas melhoram. Realiza-se em condições de ambulatório e normalmente demora 6 a 8 horas. Excluem-se do procedimento mulheres com doença pélvica inflamatória ativa, uso de dispositivo intra-uterino, pessários intravaginais ou outros dispositivos, dilatação uretérica, assim como história de trombose venosa profunda e hematócrito <25%. São ainda contraindicações infecções, malignidade ou qualquer doença de órgão *major*.³⁵

Num estudo de Torre *et al.*, o método utilizado consistiu numa embolização limitada que deixou patentes o tronco arterial principal das artérias uterinas e os ramos para o miométrio. Incluíram-se doentes com menos de 43 anos, com desejo de engravidar a curto ou longo prazo e sintomas recorrentes ou severos. Excluíram-se mulheres com fibromiomas submucosos (confirmado por histeroscopia) e subserosos pediculados. Não houve nenhuma gravidez viável no grupo de trinta e uma mulheres em sessenta e duas (50%) que efetivamente tentaram engravidar. As mulheres deste estudo foram seguidas durante um longo período de tempo (média de 35,8 meses), com avaliação apropriada através de ressonância magnética pélvica e dosagem hormonal no dia 3 do ciclo menstrual, 3 a 6 meses após a realização da EAU. Após o procedimento, os sintomas menorragia (OR 0,08, 95% IC: 0,02–0,27), metrorragia (OR 0,05, 95% IC: 0,01–0,39), dor (OR 0,08, 95% IC: 0,03–0,22) e sintomas de massa (OR 0,02, 95% IC 0,01–0,07) diminuíram drasticamente. Também os volumes do útero e do fibromioma dominante tiveram uma redução significativa de 31,9% (95% IC: 24,2–39,6%) e 31,8% (95% IC: 12,2–51,3%), respetivamente.³⁶

O único estudo controlado randomizado que pode ser considerado é o de Mara *et al.*, sendo que os critérios de inclusão foram fibromiomas intramurais com diâmetro de pelo menos 4 cm, idade menor que 40 anos e planos de gravidez futura. Após o procedimento, apenas vinte e seis em cinquenta e oito das mulheres do grupo de EAU e quarenta em sessenta e três do grupo submetido a miomectomia tentaram engravidar durante o *follow-up*. Destas, treze engravidaram após EAU (50% IC: 29-70) e trinta e uma após miomectomia (78% IC: 62-89), resultando em taxas de gravidez de 22% (IC: 14-39) e 49% (IC: 36-62), respetivamente (taxas calculadas a partir dos grupos originais).³⁷

Um estudo multicentro controlado randomizado, o estudo FEMME, está atualmente a investigar os resultados em relação à fertilidade em grande escala e pode vir a elucidar algumas das questões em aberto.³⁸

Todas as *guidelines* publicadas sobre a EAU, com exceção da *Society of Interventional Radiology*, concordam com o pressuposto que mulheres que tenham o desejo de engravidar no futuro não devem ser sujeitas a EAU, como opção de tratamento para fibroleiomiomas.³⁸ Não é recomendada geralmente a estas mulheres devido à possibilidade de lesão do

endométrio por isquemia.^{25,37} Uma possível diminuição da irrigação do endométrio que afete o seu volume e, por isso, a implantação do embrião, ou a lesão do miométrio pela embolização, que cause distúrbios na sua contração ou implantação³⁶, são outras causas que se podem equacionar para justificar os resultados não desejáveis desta técnica. Além disso, uma alta taxa de anormalidades intrauterinas foi obtida após o procedimento; em 60% das doentes foram descritas complicações como sinéquias intrauterinas, fístulas entre a cavidade uterina e fibromiomas intramurais, necrose do endométrio ou protrusão intracavitária do fibroleiomioma.²⁵

7. Conclusão

O mecanismo através do qual os fibromiomas afetam a fertilidade não é claro, dificultando a compreensão da comunidade científica em relação à gestão das mulheres que padecem desta patologia.

Apesar de se saber que a presença de fibromiomas compromete a fertilidade, o facto mais sustentado pela literatura é que o subtipo submucoso se traduz em maiores consequências na concepção. Quanto aos fibromiomas intramurais, não há consenso entre os artigos científicos, sendo sugerido que será de maior importância o seu componente intracavitário, sendo este responsável pelo impacto negativo no alcance da gravidez. Em relação aos fibroleiomiomas subserosos, é unânime na comunidade científica que não têm influência na reprodução feminina.

Com o objetivo de preservação da fertilidade, os tratamentos possíveis ficam restritos aos que não interferem com o funcionamento normal do aparelho reprodutor nem alteram a sua anatomia, sendo preferíveis os menos invasivos.

No geral, os resultados reprodutivos após miomectomia sugerem benefício da fertilidade após excisão dos fibromiomas, de acordo com o seu subtipo. Conclui-se que todos os fibromiomas submucosos devem ser tratados por ressetoscopia, nas mulheres com desejo de engravidar. Os fibromiomas intramurais maiores do que 3-5cm e menores que 10-12cm, que distorçam a cavidade uterina, devem ser removidos por laparoscopia, até um limite de 3 a 4 fibromiomas. Ambas as técnicas permitem uma rápida recuperação da mulher pós-intervenção, sendo preferível a ressetoscopia, uma vez que torna possível voltar à vida ativa de imediato.

Quanto ao tratamento médico, apenas o acetato de ulipristal tem demonstrado potencial para utilização com o objetivo de permitir a concepção. Deverá ser ponderado para fibromiomas tipo 1 e 2 (Classificação FIGO), como abordagem prévia à ressetoscopia. Nos tipos 2 a 5 (Classificação FIGO) ou na presença de múltiplos fibromiomas, poderão ser realizados ciclos de tratamento médico, com reavaliação e decisão pré-cirúrgica.

Relativamente aos métodos minimamente invasivos, Foco de ultrassons guiado por Ressonância Magnética e Embolização da artéria uterina, os resultados em relação à reprodução após estas técnicas não são muito encorajadores, ficando muito aquém dos obtidos pelas demais possibilidades de tratamento.

No futuro, para obtenção de dados mais fidedignos, são necessários ensaios clínicos com amostras maiores, com maior precisão na classificação do fibromioma, bem como um seguimento prolongado das mulheres. Mais ainda, os mecanismos através dos quais os

fibromiomas afetam a fisiologia uterina, ao ponto de diminuírem a sua fertilidade, necessitam ser mais bem compreendidos. A concretização destas propostas será um grande passo para que se consigam melhores resultados no que toca ao tratamento destes tumores benignos.

Agradecimentos

À Dra. Teresa Rebelo Ferreira e à Dra. Andreia Leitão Marques, na qualidade de orientadora e coorientadora, respetivamente, por todos os conselhos e esclarecimentos, pela atenção dedicada e pela disponibilidade incansável que tornaram possível a concretização deste trabalho.

Aos meus pais, pelo amor incondicional, pelos valores de humildade e perseverança, por toda a motivação ao longo de todo o meu percurso académico e por tornarem possível, de todas as formas, a realização deste sonho. Que os meus sucessos sejam também vistos como os seus sucessos.

À minha saudosa avó e à minha madrinha, por todos os ensinamentos, pela inspiração de resiliência, pelo carinho e porto seguro.

Aos meus amigos de sempre e aos de curso, pelo apoio absoluto, pela paciência e tempo nas horas menos fáceis e por todas as vivências, das quais se formaram as melhores memórias.

Por fim, o meu obrigada à restante família, aos professores e a todas as pessoas que, de algum modo, influenciaram o meu percurso e ajudaram, tanto ao longo deste projeto como ao longo de todo o trajeto enquanto estudante.

Referências Bibliográficas

1. Donnez J, Dolmans M. Uterine fibroid management: from the present to the future. *Hum Reprod Update*. 2016;22(6):665–86.
2. Holdsworth-carson SJ, Zhao D, Cann L, Bitteringer S, Nowell CJ, Rogers PAW. Differences in the cellular composition of small versus large uterine fibroids. *Reproduction*. 2016;152:467–80.
3. Vlahos NF, Theodoridis TD, Partsinevelos GA. Myomas and Adenomyosis : Impact on Reproductive Outcome. *Biomed Res Int*. 2017;2017(Article ID 5926470):14.
4. Stewart EA, Cookson CL, Gandolfo RA, Schulze-rath R. Epidemiology of uterine fibroids : a systematic review. *BJOG*. 2017;124:1501–12.
5. Gante I, Medeiros-Borges C, Águas F. Hysterectomies in Portugal (2000–2014): What has changed? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017;208(February 2017):97–102.
6. Vander Borgh M, Wyns C. Fertility and infertility: Definition and epidemiology. *Clin Biochem*. 2018;(February).
7. Ikhen DE, Bulun SE. Literature Review on the Role of Uterine Fibroids in Endometrial Function. *Reprod Sci*. 2018;25(5):635–43.
8. Stewart EA, Laughlin-Tommaso SK, Catherino WH, Lalitkumar S, Gupta D, Vollenhoven B. Uterine fibroids. *Nat Rev Dis Prim*. 2016 Jun 23;2:16043.
9. Moravek MB, Yin P, Ono M, Coon JS 5th, Dyson MT, Navarro A, et al. Ovarian steroids, stem cells and uterine leiomyoma: therapeutic implications. *Hum Reprod Update*. 2015;21(1):1–12.
10. Stewart EA, Laughlin-Tommaso SK. Histology and pathogenesis of uterine leiomyomas (fibroids). *UpToDate*. 2018;
11. Laughlin-Tommaso SK. Alternatives to Hysterectomy: Management of Uterine Fibroids. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2016;43(3):397–413.
12. Brennan A, Hickey M. Abnormal uterine bleeding: Managing endometrial dysfunction and leiomyomas. *Med J Aust*. 2018;208(2):90–5.
13. Whynott RM, Vaught KCC, Segars JH. The Effect of Uterine Fibroids on Infertility: A Systematic Review. *Semin Reprod Med*. 2017;35(6):523–32.
14. Carranza-Mamane B, Havelock J, Hemmings R, Cheung A, Sierra S, Case A, et al. The Management of Uterine Fibroids in Women With Otherwise Unexplained Infertility. *J Obstet Gynaecol Canada*. 2015;37(3):277–85.
15. Laughlin-Tommaso SK, Stewart EA. Moving Toward Individualized Medicine for Uterine Leiomyomas. *Obstet Gynecol*. 2018;132(4):961–71.
16. Purohit P, Vigneswaran K. Fibroids and Infertility. *Curr Obstet Gynecol Rep*. 2016;5:81–8.

17. Zepiridis LI, Grimbizis GF, Tarlatzis BC. Infertility and uterine fibroids. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2016;34:66–73.
18. Lisiecki M, Paszkowski M, Wozniak S. Fertility impairment associated with uterine fibroids -A review of literature. *Prz Menopauzalny.* 2017;16(4):137–40.
19. Thompson MJ, Carr BR. Intramural myomas: to treat or not to treat. *Int J Womens Health.* 2016 May 17;8:145–9.
20. Stewart EA. Overview of treatment of uterine leiomyomas (fibroids). *UpToDate.* 2018;
21. Penzias A, Bendikson K, Butts S, Coutifaris C, Falcone T, Fossum G, et al. Removal of myomas in asymptomatic patients to improve fertility and/or reduce miscarriage rate: a guideline. *Fertil Steril.* 2017;108(3):416–25.
22. Van Heertum K, Barmat L. Uterine fibroids associated with infertility. *Women's Heal.* 2014;10(6):645–53.
23. Donnez J, Donnez O, Dolmans MM. With the advent of selective progesterone receptor modulators, what is the place of myoma surgery in current practice? *Fertil Steril.* 2014;102(3):640–8.
24. Emanuel MH. Hysteroscopy and the treatment of uterine fibroids. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2015 Oct;29(7):920–9.
25. Parazzini F, Tozzi L, Bianchi S. Pregnancy outcome and uterine fibroids. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2016;34:74–84.
26. Iavazzo C, Mamais I, Gkegkes ID. Robotic assisted vs laparoscopic and/or open myomectomy: systematic review and meta-analysis of the clinical evidence. *Arch Gynecol Obstet.* 2016 Jul;294(1):5–17.
27. Singh SS, Belland L. Contemporary management of uterine fibroids: focus on emerging medical treatments. *Curr Med Res Opin.* 2015;31(1):1–12.
28. Kashani BN, Centini G, Morelli SS, Weiss G, Petraglia F. Role of Medical Management for Uterine Leiomyomas. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2016 Jul;34:85–103.
29. Donnez J, Arriagada P, Donnez O, Dolmans MM. Emerging treatment options for uterine fibroids. *Expert Opin Emerg Drugs.* 2018;23(1):17–23.
30. Faustino F, Martinho M, Reis J, Águas F. Update on medical treatment of uterine fibroids. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2017;216(January 2018):61–8.
31. Luyckx M, Squifflet JL, Jadoul P, Votino R, Dolmans MM, Donnez J. First series of 18 pregnancies after ulipristal acetate treatment for uterine fibroids. *Fertil Steril.* 2014;102(5):1404–9.
32. Piecak K, Milart P, Wozniakowska E, Paszkowski T. Ulipristal acetate as a treatment option for uterine fibroids. *Prz Menopauzalny.* 2017;16(4):133–6.
33. Laughlin-Tommaso SK. Non-surgical Management of Myomas. *J Minim Invasive*

- Gynecol. 2018;25(2):229–36.
34. Gizzo S, Saccardi C, Patrelli TS, Ancona E, Noventa M, Fagherazzi S, et al. Magnetic resonance-guided focused ultrasound myomectomy: safety, efficacy, subsequent fertility and quality-of-life improvements, a systematic review. *Reprod Sci.* 2014 Apr;21(4):465–76.
 35. Patel A, Malik M, Britten J, Cox J, Catherino WH. Alternative therapies in management of leiomyomas. *Fertil Steril.* 2014 Sep;102(3):649–55.
 36. Torre A, Paillusson B, Fain V, Labauge P, Pelage JP, Fauconnier A. Uterine artery embolization for severe symptomatic fibroids: Effects on fertility and symptoms. *Hum Reprod.* 2014;29(3):490–501.
 37. Karlsen K, Hrobjartsson A, Korsholm M, Mogensen O, Humaidan P, Ravn P. Fertility after uterine artery embolization of fibroids: a systematic review. *Arch Gynecol Obstet.* 2018 Jan;297(1):13–25.
 38. Chen HT, Athreya S. Systematic review of uterine artery embolisation practice guidelines: are all the guidelines on the same page? *Clin Radiol.* 2018 May;73(5):507.e9-507.e15.