



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

MATILDE CARDOSO TAVARES

***Embolização das Artérias Uterinas – Amiga ou Inimiga
da Preservação da Fertilidade***

ARTIGO DE REVISÃO NARRATIVA

ÁREA CIENTÍFICA DE GINECOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

PROFESSORA DOUTORA MARIA MARGARIDA DE OLIVEIRA FIGUEIREDO DIAS

MESTRE CARLOTA DE MOURA ANJINHO MARQUES DOS CARVALHOS

ABRIL DE 2024

Embolização das Artérias Uterinas – Amiga ou Inimiga da Preservação da Fertilidade

Matilde Cardoso Tavares ¹

Maria Margarida De Oliveira Figueiredo Dias, MD, PhD ^{2,3}

Carlota De Moura Anjinho Marques Dos Carvalhos, MD ^{2,3}

¹ Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

² Clínica Universitária de Ginecologia, Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

³ Serviço de Ginecologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Portugal

MORADA INSTITUCIONAL: Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Polo das Ciências da Saúde, Azinhaga De Santa Comba, Celas 3000-548, Coimbra.

ENDEREÇO DE CORREIO ELETRÓNICO: matilde.tavares.58@gmail.com

Índice

Abreviaturas	5
Resumo.....	6
Abstract.....	8
Introdução	10
Metodologia.....	12
Adenomiose, Miomas Uterinos e Fertilidade	13
Adenomiose e Fertilidade	13
Miomas Uterinos e Fertilidade.....	14
Embolização das Artérias Uterinas (EAU)	17
EAU e Miomas Uterinos	18
EAU e Adenomiose	19
EAU <i>versus</i> Miomectomia <i>versus</i> Histerectomia	22
EAU e Fertilidade	24
EAU e Função Ovária	24
EAU e Gravidez.....	26
Discussão dos Resultados	27
Considerações Clínicas.....	28
Conclusões	30
Referências Bibliográficas	31

Abreviaturas

EAU	Embolização das Artérias Uterinas
FSH	<i>Follicle Stimulating Hormone</i> / Hormona Folículo-Estimulante
FIGO	Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia
GnRH	<i>Gonadotropin-Releasing Hormone</i> / Hormona Libertadora de Gonadotrofinas
HAM	Hormona Antimuleriana
HUA	Hemorragias Uterinas Anormais
IFN- γ	Interferão Gama
LH	<i>Luteinizing Hormone</i> / Hormona Luteinizante
MSRP	Moduladores Seletivos dos Recetores de Progesterona
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
RCOG	<i>Royal College of Obstetricians and Gynaecologists</i>
RM	Ressonância Magnética
SIU-LNG	Sistema Intrauterino com Libertação de Progestativo (Levonorgestrel)
SPG	Sociedade Portuguesa de Ginecologia
TNF- α	<i>Tumour Necrosis Factor Alpha</i> / Fator de Necrose Tumoral Alfa
VEFG	<i>Vascular Endothelial Growth Factor</i> / Fator de Crescimento Endotelial Vascular

Resumo

A embolização das artérias uterinas emergiu como uma alternativa terapêutica de destaque no tratamento de miomas uterinos e adenomiose, oferecendo uma abordagem minimamente invasiva, em contraste com os procedimentos cirúrgicos tradicionais (miomectomia e histerectomia). Contudo, surgem preocupações crescentes sobre o seu impacto na preservação da fertilidade da mulher em idade reprodutiva.

Nesta revisão narrativa, procedeu-se a uma análise crítica da literatura disponível, com o objetivo de avaliar os potenciais benefícios e riscos da EAU, no contexto da fertilidade feminina. Assim, examinou-se a evidência científica, não só sobre a efetividade da EAU em comparação com a miomectomia e a histerectomia, como também a sua influência na função ovárica, na gravidez e no seu desfecho.

Deste modo, efetuou-se uma pesquisa nas bases de dados eletrônicas *PubMed* e *Google Scholar*, com vista a identificação de estudos pertinentes que investigaram as implicações da EAU na fertilidade da mulher. No decorrer desta análise, foram incluídos ensaios clínicos, estudos observacionais, revisões narrativas e revisões sistemáticas.

A literatura reporta que a EAU é eficaz na redução do tamanho dos miomas, do útero e do tecido adenomiótico, com taxas de complicações similares às outras opções terapêuticas, implicando, no entanto, um menor tempo de internamento hospitalar e uma recuperação mais rápida. Quanto ao impacto na fertilidade feminina e seus riscos, não foram reportadas diferenças significativas, entre a EAU e a miomectomia, quer na função ovárica quer na taxa de gravidez. Todavia, os estudos indicam que a EAU pode ter efeitos adversos sobre a função ovárica, incluindo falência ovárica prematura e alterações hormonais. Além disso, parece relacionar-se com um aumento das taxas de aborto espontâneo, de parto por cesariana e de hemorragia uterina pós-parto. Porém, esses mesmos riscos obstétricos estão descritos para a miomectomia, embora esta possa ser associada a uma menor probabilidade de aborto espontâneo. Tendo em conta estes dados, admite-se uma complexidade da relação entre a EAU e a preservação da fertilidade.

Em conclusão, sublinha-se a necessidade de uma abordagem individualizada na decisão de EAU e da elaboração de novos estudos, mais robustos, abrangentes e de longa duração, que permitam retirar conclusões de maior qualidade e segurança. Esta área de estudo revela-se promissora e de elevado potencial clínico, exigindo uma abordagem diligente e uma análise contínua à medida que novas evidências surgem.

PALAVRAS-CHAVE: Embolização das Artérias Uterinas; Fertilidade; Gravidez; Mioma; Adenomiose.

Abstract

Uterine artery embolisation has emerged as a prominent therapeutic alternative in the treatment of uterine fibroids and adenomyosis, offering a minimally invasive approach in contrast to traditional surgical procedures (myomectomy and hysterectomy). However, there are growing concerns about its impact on preserving the fertility of women of reproductive age.

In this narrative review, a critical analysis of the available literature was conducted to evaluate the potential benefits and risks of UAE in the context of female fertility. Scientific evidence was examined not only on the effectiveness of UAE compared to myomectomy and hysterectomy, but also on its influence on ovarian function, pregnancy, and its outcome.

A search of the PubMed and Google Scholar electronic databases was conducted to identify relevant studies investigating the implications of UAE on women's fertility. As a result of this analysis, clinical trials, observational studies, narrative reviews, and systematic reviews were included.

The literature reports that UAE is effective in reducing the size of fibroids, the uterus, and adenomyotic tissue, with complication rates similar to other therapeutic options, albeit with shorter hospital stays and a faster recovery. Regarding the impact on female fertility and its risks, no significant differences were reported between UAE and myomectomy in terms of ovarian function or pregnancy rate. Nevertheless, studies indicate that UAE may have adverse effects on ovarian function, including premature ovarian failure and hormonal alterations. Additionally, it appears to be associated with increased rates of spontaneous abortion, caesarean delivery, and postpartum uterine haemorrhage. Despite that, these same obstetric risks are described for myomectomy, although it may be associated with a lower likelihood of spontaneous abortion. Considering these data, the relationship between UAE and fertility preservation is acknowledged to be complex.

In conclusion, the need for an individualised approach in the decision-making process for UAE is emphasised, along with the need for new, more robust, comprehensive, and long-term studies to draw conclusions of higher quality and safety. This area of study proves to be promising and holds significant clinical potential, requiring diligent attention and ongoing analysis as new evidence emerges.

KEYWORDS: Uterine Artery Embolisation; Fertility; Pregnancy; Leiomyoma; Adenomyosis.

Introdução

A adenomiose e os miomas uterinos são duas condições ginecológicas que afetam uma grande parte da população feminina, com impacto significativo na fertilidade. Estima-se que, entre as mulheres com problemas reprodutivos, 10% tenha adenomiose isoladamente, [1] 2-3% miomas uterinos isoladamente [2] e 1% adenomiose e miomas uterinos concomitantes. [1]

A adenomiose consiste na migração do tecido endometrial para o miométrio. [3] Esta invasão pode levar ao surgimento de hemorragias uterinas anormais (HUA), por vezes acompanhadas de dismenorreia, algia pélvica, distensão abdominal e anemia. [4–7] Efetivamente, o endométrio das mulheres com adenomiose possui alterações moleculares, [8] que levam a uma disfunção do tecido endometrial. Desta forma, cria-se um ambiente pró-inflamatório, com aumento do stress oxidativo, que prejudica a implantação e sobrevivência do embrião. [9] Esta destruição da arquitetura uterina com interferência na função muscular, pode perturbar a sua capacidade de contração e afetar a deslocação dos espermatozoides. Além disso, a adenomiose distorce a cavidade uterina o que poderá não só comprometer a implantação, como também obstruir as trompas. [7,9]

Os miomas uterinos são tumores benignos do músculo liso do útero. Estes tumores podem ser classificados, de uma forma simplificada, em submucosos, intramurais ou subserosos. [10–12] Os dois primeiros tipos são os que mais se relacionam com sintomatologia ginecológica, principalmente HUA. [12–14] Também são estes que se associam à infertilidade, sendo os submucosos os miomas que mais afetam a fertilidade, [15] com diminuição das taxas de gravidez e nados vivos. [12,16] Pelo contrário, os miomas subserosos não provocam sintomatologia específica, visto que esta depende do seu tamanho e localização. Eventualmente, estes miomas podem prejudicar a gestação quando são de grandes dimensões, pelo seu efeito de massa. Contudo, estudos defendem que os miomas subserosos não parecem afetar a fertilidade. [2,17]

Existem vários tratamentos, médicos e cirúrgicos, tanto para a adenomiose como para os miomas uterinos, [18] sendo que a embolização das artérias uterinas (EAU) tem vindo a ganhar especial destaque. Por um lado, é uma técnica moderna e minimamente invasiva, com vista à preservação uterina e subsequente preservação da fertilidade. [18] Por outro lado, a EAU associa-se a um tempo de internamento mais curto e a uma recuperação mais

rápida, comparativamente às opções terapêuticas cirúrgicas tradicionais, como a miomectomia e a histerectomia. [19,20]

No entanto, algumas investigações revelam que a própria EAU também parece estar associada a algum risco de infertilidade e complicações na gravidez, podendo ser responsável por abortamento, prematuridade e baixo peso ao nascimento. [21]

Torna-se, de facto, indispensável esclarecer as indicações e benefícios da aplicação da EAU, assim como os riscos e complicações que desta podem advir. Portanto, este artigo tem como objetivo reavaliar a atual aplicabilidade da EAU, explorando não só as suas vantagens, como também as suas desvantagens, de modo a aferir o seu impacto na qualidade de vida das mulheres, nomeadamente na preservação da fertilidade e os seus riscos.

Metodologia

Para a realização desta revisão narrativa, examinou-se a evidência científica, não só sobre a efetividade da EAU em comparação com a miomectomia e a histerectomia, como também sobre a sua influência na função ovárica, na gravidez e no seu desfecho. Deste modo, procedeu-se a uma pesquisa exaustiva nas bases de dados eletrónicas *PubMed* e *Google Scholar*, com vista a identificação de estudos pertinentes que investigaram as implicações da EAU na fertilidade da mulher. Utilizaram-se termos de pesquisa específicos, tais como “embolização das artérias uterinas”, “fertilidade”, “gravidez”, “mioma” e “adenomiose”, separadamente e por combinações, usando o operador booleano “AND”. Adicionalmente, efetuou-se uma revisão das listas de referências dos artigos identificados, para detetar estudos adicionais relevantes. Na decorrência desta análise, foram incluídos, preferencialmente, ensaios clínicos, estudos observacionais, revisões narrativas e revisões sistemáticas. Com o intuito de assegurar a seleção apropriada dos estudos, definiram-se alguns critérios de inclusão e exclusão. Assim, incluíram-se estudos que investigaram o desempenho da EAU e os seus efeitos na preservação da fertilidade da mulher em idade reprodutiva, com miomas uterinos ou adenomiose. Excluíram-se estudos não disponíveis na língua inglesa ou portuguesa, de acesso restrito, de qualidade metodológica inferior, como relatos de caso, ou cuja aplicação da EAU não tenha sido para o tratamento de miomas uterinos ou adenomiose. Por fim, estabeleceu-se como ponto de corte para a pesquisa dezembro de 2023, com um total de 78 artigos selecionados.

Adenomiiose, Miomas Uterinos e Fertilidade

Adenomiiose e Fertilidade

Vários estudos têm sido realizados com o objetivo de identificar uma associação entre a adenomiiose e a infertilidade. [7,22–24] A maioria dos autores defende que a adenomiiose está relacionada com uma diminuição das taxas de gravidez [25] e um aumento de abortos espontâneos. [26–29] Em adição, associa-se a um risco aumentado de pré-eclâmpsia, parto prematuro, cesariana, má apresentação fetal, restrição de crescimento intrauterino, recém-nascido pequeno para a idade gestacional e hemorragia pós-parto. [7,22–24]

Assim, a infertilidade é identificada como uma das manifestações clínicas possíveis da adenomiiose, tendo sido propostas algumas teorias que visam explicar os mecanismos subjacentes a esta condição. Tal como referido anteriormente, devido à invaginação do tecido endometrial para o miométrio, verifica-se uma distorção da normal anatomia do útero. [7,9] A nível celular, verifica-se que os próprios miócitos, em doentes com adenomiiose, têm alterações, com modificações no ciclo de cálcio, contribuindo para a disfunção muscular. [30,31] Deste modo, o miométrio perde parte da sua função contrátil regular, surgindo uma exacerbação do movimento peristáltico e um aumento da pressão intrauterina. Esta desorganização estrutural e muscular pode levar à obstrução das trompas e à perturbação da deslocação útero-tubária dos espermatozoides. [30] Além disso, estão descritas alterações moleculares no endométrio de mulheres com adenomiiose. De facto, existe um aumento de marcadores inflamatórios, como interleucina-6 [32] e interleucina-10 [33], e de stress oxidativo, como óxido nítrico sintetase, xantina oxidase e superóxido dismutase. [30,34] A nível do endométrio eutópico, há redução da expressão de marcadores de implantação (fator inibidor de leucemia [35]), disfunção de moléculas de adesão (integrina e osteopontina) e desregulação funcional do gene HOXA10, [36] associado ao desenvolvimento uterino embrionário. Todos estes fatores concorrem para o comprometimento da fecundação, da implantação e, conseqüentemente, da fertilidade em mulheres com adenomiiose. [7,22,30,37]

Estão descritas várias estratégias para tratar a adenomiiose. No entanto, atualmente, apenas dois tratamentos têm eficácia comprovada: o sistema intrauterino com libertação de 20µg/dia de progestativo (SIU-LNG), como tratamento médico, [38] e a histerectomia total, como

tratamento cirúrgico. [39] O SIU-LNG é um tratamento reversível hormonal de longa duração, que, devido à sua ação local, possui elevada efetividade e segurança. [38,40] Este sistema atua por libertação prolongada de levonorgestrel, um progestativo, que leva a uma supressão hormonal endógena, por feedback negativo, com diminuição dos níveis de hormona folículo-estimulante (FSH) e hormona luteinizante (LH), e à manutenção de níveis basais constantes de progesterona. [41,42] Por esse motivo, um dos seus principais mecanismos de ação consiste na inibição da proliferação do endométrio, tanto a nível tecidual como vascular, resultando numa atrofia endometrial e conseqüente regressão temporária da adenomiose. [38,41–44] Todavia, as mulheres com desejo de gravidez não podem realizar esta terapêutica, visto que o seu método de ação produz um efeito contraceptivo. O mesmo acontece com a histerectomia total, que consiste na remoção completa do útero. Assim, a mulher fica impossibilitada de engravidar, limitando definitivamente o seu potencial reprodutivo.

Miomas Uterinos e Fertilidade

Consoante a sua localização no útero, os miomas uterinos têm sido associados a abortos recorrentes e à infertilidade. [2,12,15–17] Estima-se que os miomas sejam causa única de infertilidade em 2-3% das mulheres. Segundo a Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO), os miomas uterinos podem ser agrupados em submucosos, intramurais e subserosos. [2] Os subserosos projetam-se para fora do útero, não se relacionando com o tecido endometrial, e, de modo geral, não interferem com a cavidade uterina. Desta forma, os miomas subserosos não parecem afetar a fertilidade. [17] Já os submucosos projetam-se para dentro do útero e os intramurais formam-se dentro da parede uterina. Estes últimos dois tipos de miomas estão associados a uma diminuição de taxas de gravidez, de implantação [12,16] e a um aumento de partos pré-termo. Adicionalmente, também se relacionam com um aumento de taxas de abortos espontâneos, de apresentação pélvica fetal, de parto por cesariana e de hemorragia uterina pós-parto. [2,10,45]

Efetivamente, a localização e o tamanho dos miomas uterinos são das características que mais contribuem para a sua associação à infertilidade, não sendo, no entanto, a única explicação. Além de destruírem a arquitetura uterina, os miomas também alteram o funcionamento normal do útero. Estudos demonstraram que os miomas, nomeadamente os

miomas intramurais, estão associados a um aumento da contratilidade uterina, especialmente na fase lútea. [46,47] Ademais, ao analisar o endométrio de mulheres com miomas uterinos, concluiu-se que estas possuem alterações na vascularização, com visualização de lagos venosos, em vasos de parede fina. [48] Com efeito, existem modificações angiogénicas no tecido endometrial, com aumento de expressão de óxido nítrico sintetase, fator de crescimento endotelial vascular (VEFG) e adrenomedulina. [45] Verifica-se, de igual modo, um aumento da incidência de inflamação crónica do endométrio em mulheres com miomas uterinos, especialmente tratando-se de miomas submucosos. [49] Esta alteração pode decorrer por variações no perfil de citocinas, quimiocinas e moléculas inflamatórias, tais como fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), interleucina 1, interleucina 6, interleucina 11, interleucina 13, interleucina 33, interferão gama (IFN- γ) e fator estimulador de colónias de granulócitos-macrófagos, entre outros, associados à própria patogénese dos miomas. [50,51] Todos estes mecanismos acabam por condicionar a gravidez, prejudicando a implantação do embrião ou induzindo contrações uterinas, provocando abortos ou partos prematuros. [2,10,45]

Os principais objetivos no tratamento dos miomas uterinos são a melhoria da frequência e gravidade da sintomatologia, a redução das dimensões dos mesmos e a preservação, se desejada, da fertilidade. Para este efeito, estão disponíveis algumas opções terapêuticas, médicas e cirúrgicas. [10,17,20] O tratamento médico resume-se ao uso de estroprogestativos, progestativos, moduladores seletivos dos recetores de progesterona (MSRP), antagonistas da hormona libertadora de gonadotrofinas (GnRH) ou, até, agonistas da GnRH. [17,20] Contudo, nenhuma destas terapêuticas permite a gravidez. [10] Quanto ao tratamento cirúrgico, recomenda-se realizar miomectomia ou histerectomia total. [10,17,20] Consequentemente, somente a miomectomia tem algum potencial de preservação da fertilidade, pois consiste apenas na ressecção do(s) mioma(s). A miomectomia pode ser realizada por laparotomia, laparoscopia (com ou sem assistência robótica), histeroscopia ou uma combinação destas. Para a remoção dos miomas submucosos, opta-se preferencialmente pela via histeroscópica. Os miomas intramurais e subserosos podem ser removidos por laparoscopia ou laparotomia, com resultados sobreponíveis, estando a laparoscopia recomendada pelos benefícios na recuperação pós-operatória da mulher. [10,17,20] Porém, sendo um procedimento cirúrgico, a miomectomia está associada a algumas complicações, tais como hemorragia, infeção pós-operatória, aderências ou mesmo perfuração uterina, pela via histeroscópica. [17] Além destas complicações, está descrito um aumento do risco obstétrico, mais especificamente, um aumento da percentagem de aborto espontâneo, anomalias de apresentação fetal, alterações da placentação, parto pré-termo,

restrição do crescimento fetal, descolamento prematuro de placenta normalmente inserida, cesariana e hemorragia uterina pós-parto. Existe, também, o risco de rotura uterina na gravidez se a espessura do miométrio residual até a serosa for inferior a 5 mm, após a miomectomia. [2,19,52,53]

Embolização das Artérias Uterinas (EAU)

A EAU surge como uma nova alternativa às terapêuticas descritas. Esta consiste no bloqueio controlado do fluxo sanguíneo de artérias uterinas, através de partículas embólicas. [20] Para tal, insere-se um cateter através da artéria femoral, que continua pela artéria ilíaca interna, até atingir a artéria uterina. Quando identificado o ramo arterial pretendido, realiza-se a embolização com recurso à libertação dos agentes embólicos, como microsferas ou partículas de álcool polivinílico. [54] Este bloqueio do fluxo sanguíneo é executado a nível distal, o que possibilita uma necrose seletiva do tecido uterino alvo, poupando o restante órgão (Fig.1). Todo o procedimento é guiado por angiografia, que fornece imagens em tempo real da árvore arterial, do seu fluxo e da localização do cateter, permitindo o controlo constante, durante o procedimento. [4,18,20] Deste modo, a EAU permite a preservação uterina, possibilitando a manutenção do potencial reprodutivo.

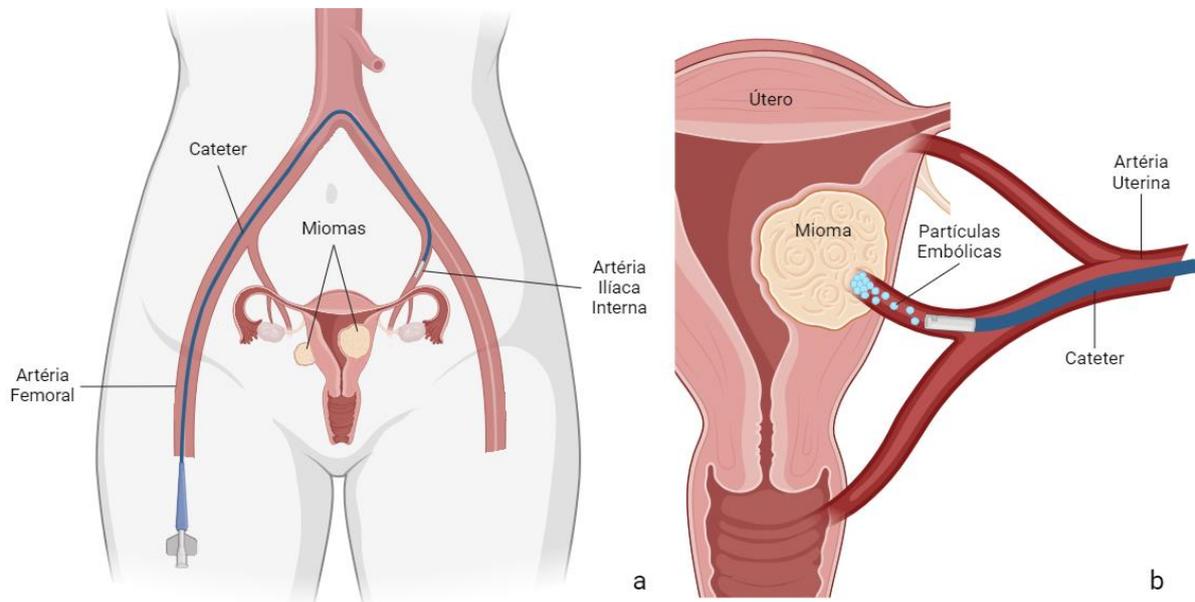


Figura 1 - Diagramas com a representação (a) do trajeto do cateter para a execução da embolização das artérias uterinas, (b) com libertação de partículas embólicas e oclusão das ramificações da artéria uterina. (imagem criada com BioRender, adaptado de Braude et al., [54])

EAU e Miomas Uterinos

Os miomas uterinos são, na sua maioria, alimentados por ramos das artérias uterinas. A EAU, ao bloquear o fluxo sanguíneo desses ramos, a nível distal, induz uma necrose seletiva do mioma, preservando a viabilidade do resto do endométrio e miométrio (Fig.2). Esta embolização envolve a cateterização de ambas as artérias uterinas, de modo a que seja mais fácil alcançar o objetivo angiográfico pretendido. [18] Ou seja, inicialmente, o cateter é introduzido pela artéria femoral até uma das artérias uterinas. Quando este atinge o local pretendido, é provocada a libertação das partículas embólicas, até se observar o bloqueio do fluxo. Posteriormente, o cateter é parcialmente removido, de forma a que continue pela bifurcação da aorta e passe para a artéria ilíaca interna contralateral, até atingir a outra artéria uterina. Por fim, o restante procedimento é repetido. [54]



Figura 2 - Imagens de RM (a,b) antes e (c,d) depois da EAU, (a,c) em T1w com contraste e (b,d) em T2w. (a) Imagem pré-EAU de RM com contraste em T1w com miomas de composição heterogénea, bem perfundidos. (b) Imagem pré-EAU de RM em T2w, com hiperintensidade dos miomas, refletindo vascularização. (c) Imagem pós-EAU de RM com contraste em T1w com miomas de composição homogénea, sem perfusão. (d) Imagem pós-EAU de RM em T2w, com hipointensidade dos miomas, refletindo bloqueio completo do fluxo sanguíneo. (adaptado de Krönche, [18])

Em 1974, em Paris, Jean-Jacques Merland, neurorradiologista, realizou, com sucesso, a primeira EAU, para tratar HUA causadas por miomas uterinos, numa mulher não candidata para cirurgia. [55] Mais tarde, em colaboração com o ginecologista Jacques Ravina, iniciaram um estudo multicêntrico sobre a eficácia e segurança da EAU como alternativa minimamente invasiva para miomas sintomáticos. Os resultados iniciais de dezasseis casos,

utilizando partículas de álcool polivinílico, foram publicados no *The Lancet*, em 1995. Este estudo demonstrou resolução dos sintomas em onze doentes, melhoria parcial em três e com duas doentes a necessitarem de cirurgia adicional após a EAU para tratar sintomas persistentes. [56]

Esses resultados despertaram interesse global na EAU como opção de tratamento para miomas uterinos. Em 1997, *Goodwin et al.* publicaram os resultados de onze doentes tratadas nos EUA. O estudo revelou que oito doentes tiveram melhoria significativa dos sintomas após a EAU, uma não apresentou melhoria devido à dificuldade em embolizar ambas as artérias uterinas e outra necessitou de histerectomia total devido ao desenvolvimento de endometrite e hiperplasia quística do endométrio. Além disso, confirmaram-se, por ecografia, reduções significativas no volume uterino (média de 40%) e no tamanho do mioma dominante (média de 60%-65%). [57]

Desde a publicação desses dados iniciais, vários estudos de pesquisa foram publicados, consolidando a eficácia e segurança da EAU, estabelecendo-a como uma opção de tratamento viável para mulheres com miomas uterinos sintomáticos.

EAU e Adeniose

De facto, não é invulgar a coexistência de miomas uterinos e adeniose, na mesma mulher. Então, e tendo em conta a sintomatologia semelhante, começaram a surgir estudos com o objetivo de avaliar o uso da EAU como alternativa terapêutica para a adeniose. [58]

No caso da adeniose, a EAU é usada de forma semelhante à descrita para os miomas, com cateterização bilateral das artérias uterinas, tendo como objetivo induzir a necrose do tecido adenomiótico (Fig.3), e, conseqüentemente, melhorar sintomas como HUA e dismenorreia. [4]

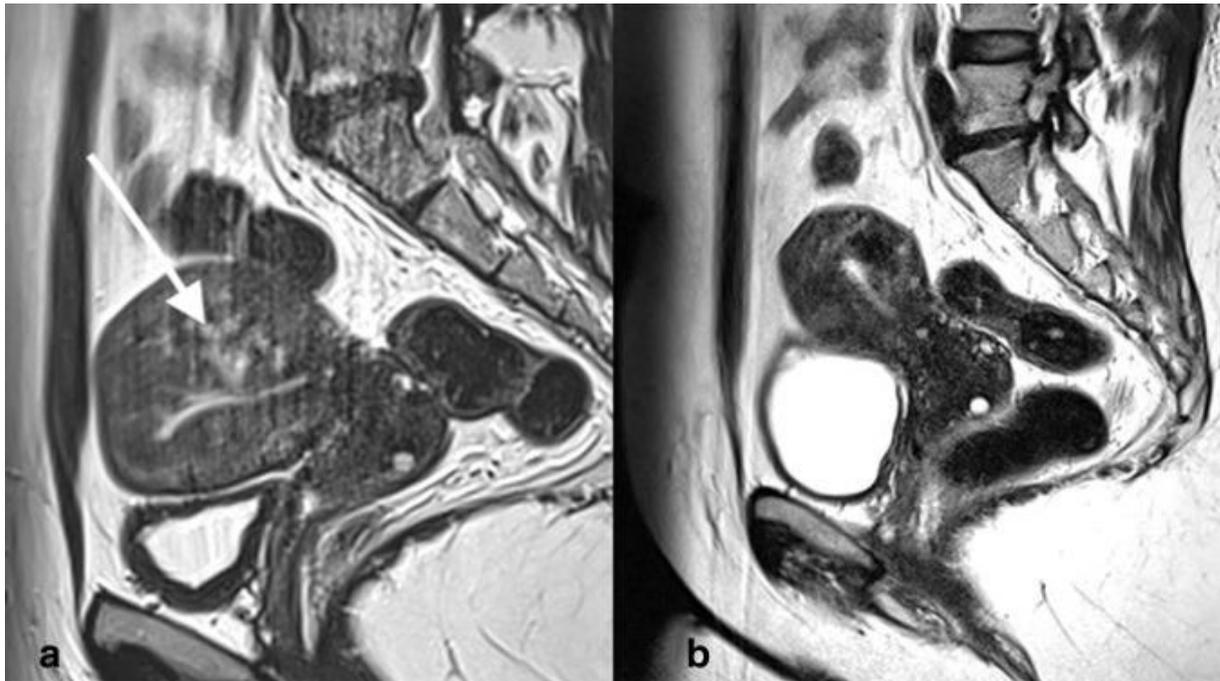


Figura 3 - Imagens de RM (a) antes e (b) depois da EAU, em T1w. (a) Imagem pré-EAU de RM em T1w, com útero de grandes dimensões e com focos hiperintensos no miométrios, correspondentes a tecido adenomiótico (seta). (b) Imagem pós-EAU de RM em T1w, com útero de menores dimensões e com miométrio relativamente mais hipointenso, refletindo necrose do tecido adenomiótico. (adaptado de Krönche, [18])

Em 2001, *Siskin et al.* avaliaram a resposta de quinze mulheres com adenomiose sintomática à EAU. Das quinze doentes, cinco apresentavam adenomiose difusa sem evidência de miomas uterinos, uma tinha adenomiose focal sem evidência de miomas uterinos e as restantes nove tinham adenomiose com um ou mais miomas. No seguimento, disponível para treze das doentes, doze (92,3%) relataram uma melhoria sintomática significativa e um aumento na qualidade de vida. Uma doente continuou a experienciar HUA e outra apresentou amenorreia, que manteve durante os 5 meses de seguimento, após a embolização. Exames de imagem por ressonância magnética em nove mulheres, realizados em média 5,9 meses após a embolização, revelaram reduções significativas no volume uterino mediano (42%), no volume mediano do mioma (71%) e na espessura média da zona de junção (33%). Seis destas apresentaram áreas subendometriais com diminuição na intensidade do sinal em T2, após a embolização, que se traduz numa redução da vascularização. [59]

Em 2006, *Kitamura et al.* submeteram dezanove mulheres com adenomiose a EAU. Após esta terapêutica, o volume uterino diminuiu significativamente, com uma redução média de 25,1%. Catorze (73,7%) apresentaram redução da vascularização na região adenomiótica. Dezoito das doentes terminaram um questionário após 3 meses, pelo qual se concluiu que

dezasseis (88,9%) obtiveram melhoria sintomática significativa. As duas doentes restantes (11,1%) não referiram alterações. Das dezasseis mulheres com melhoria clínica, onze apresentaram áreas desvascularizadas. Onze das dezoito doentes que completaram o questionário 3 meses após a EAU também o completaram após 12 meses. 90,9% relataram continuação da melhoria, de forma progressiva, sendo que apenas uma relatou agravamento dos sintomas. [60]

Em 2016, o estudo de *Zhou et al.* também demonstrou uma franca melhoria sintomática na adenomiose, após EAU, nomeadamente nos casos de dismenorreia e HUA. As taxas de melhoria da dismenorreia e HUA foram de 74,0% e 70,9%, respetivamente, no seguimento a curto prazo (12 meses) e de 70,4% e 68,8%, respetivamente, no seguimento a longo prazo (5 anos). As taxas de melhoria, tanto de dismenorreia como de HUA, estavam diretamente relacionadas com a vascularização prévia ao procedimento, ou seja, os subgrupos hipervasculares pré-EAU foram os que atingiram taxas de melhoria mais elevadas. [61]

Logo, é possível que a hipervascularização associada à adenomiose contribua como um fator preditivo positivo importante para o sucesso da EAU, e, portanto, maior probabilidade de melhoria sintomática. Assim, a EAU tem sido reconhecida como uma abordagem cada vez mais relevante no tratamento da adenomiose, sobretudo em mulheres com desejo reprodutivo.

EAU versus Miomectomia versus Histerectomia

Tal como nos artigos expostos, a EAU tem demonstrado resultados promissores no tratamento de miomas uterinos e adenomiose. Assim, realizaram-se estudos no sentido de comparar este procedimento com outras intervenções, nomeadamente miomectomia e histerectomia.

Uma subanálise, realizada por *Ananthakrishnan et al.*, de um estudo randomizado e controlado, que compara os resultados pós-EAU e pós-miomectomia, por ressonância magnética (RM) com contraste, aos 6 meses e aos 5 anos, concluiu que, de facto, a EAU é eficaz na redução do tamanho e incidência de miomas uterinos. Aos 6 meses, a necrose dos miomas pós-EAU foi completa (100%) em 35% das mulheres, quase completa (90-99%) em 29% e parcial (<90%) em 36%. Por recorrência ou persistência de sintomas, houve necessidade de reintervenção em 19%, 10% e 33%, nestes grupos, respetivamente. O grupo que realizou miomectomia não necessitou de qualquer tipo de reintervenção. Apesar disso, a incidência de novos miomas, aos 5 anos, foi de 60% no grupo submetido a miomectomia, enquanto que no grupo submetido a EAU foi, apenas, de 7%. [62]

Através da análise de sete ensaios clínicos randomizados e controlados, *Gupta et al.* concluíram que a taxa de satisfação, até 2 anos, após EAU é semelhante às taxas de satisfação após miomectomia ou histerectomia. [63] Ademais, ao ser uma técnica minimamente invasiva, o tempo de permanência hospitalar é menor e a recuperação é mais rápida, quando comparada com qualquer uma das outras intervenções cirúrgicas. [63,64]

Todavia, a taxa de complicações associada à EAU não difere de forma significativa das taxas associadas à miomectomia ou à histerectomia, [63,64] seja complicações intraprocedimento, complicações tardias *major* até 1 ano ou até 5 anos, após o procedimento. [63] Destacam-se como complicações *major* pós-EAU: expulsão de miomas (necrose e libertação do mioma para a cavidade uterina e posterior expulsão, por vezes com necessidade de intervenção cirúrgica para a sua remoção), falência ovárica prematura, infeção com necessidade de recurso a histerectomia e trombose venosa profunda. [64] Por outro lado, os estudos demonstram que a EAU tem taxas de complicações *minor* ligeiramente superiores, [63,64] tanto após 1 ano como após 5 anos. [63] Salienta-se como complicações *minor* pós-EAU: “síndrome pós-embolização” (efeito adverso comum na embolização de órgãos sólidos, caracterizado por dor, febre, náuseas e marcadores

inflamatórios elevados), infecção local sem necessidade de recurso a histerectomia, alterações do corrimento vaginal e atraso no restabelecimento da menstruação. [64]

EAU e Fertilidade

Tendo em conta as complicações referidas anteriormente, nomeadamente a falência ovárica prematura e o atraso no retorno da menstruação, foram surgindo estudos para avaliar o impacto que a EAU poderá ter na saúde da mulher, particularmente na fertilidade e os seus riscos.

EAU e Função Ovárica

Sempre foi alvo de debate um possível efeito deletério da EAU na fertilidade. Um dos principais temas discutidos visa a possibilidade desta intervenção prejudicar a função ovárica, devido às comunicações entre a artéria ovárica e a artéria uterina. Deste modo, teoricamente, é possível que as partículas embólicas entrem na circulação ovárica, comprometendo a sua microvascularização. Esta redução do suprimento sanguíneo pode originar disfunção de órgão, redução da reserva ovárica e, no limite, falência ovárica. [20,64] Classicamente, a avaliação da função ovárica, faz-se com recurso ao doseamento da gonadotrofina FSH (hormona folículo-estimulante) e do estradiol. Na prática clínica, admite-se uma suspeita de falência ovárica quando existe elevação de FSH, com valores superiores a 25-40 mUI/ml. Quando este valor está associado a estradiol baixo, sugere ausência de folículos funcionantes. [65,66] A hormona antimuleriana (HAM) é uma hormona secretada pelos folículos em desenvolvimento, cuja concentração sanguínea reflete a reserva ovárica e a sua qualidade. Por este motivo, a HAM é considerada um marcador de reserva ovárica, sendo que a sua diminuição é mais precoce do que o aumento de FSH. [67] Portanto, o seu doseamento pode ajudar na deteção precoce de disfunção ovárica quando a falência ainda não está instalada. [68]

Já em 2007, *Hehenkamp et al.* desenvolveram um estudo randomizado e controlado para avaliar a eventual falência ovárica pós-EAU vs. pós-histerectomia, através do doseamento de FSH e HAM. Após 2 anos de seguimento, a FSH aumentou significativamente em ambos os grupos, após as intervenções. No entanto, não se verificaram desigualdades significativas entre os grupos. A FSH foi superior a 40 mUI/ml em 17,5% do grupo pós-EAU e em 23,29% do grupo pós-histerectomia. Quanto aos valores médios de HAM, houve

algumas oscilações. Em doentes submetidas à histerectomia, os valores médios de HAM diminuíram até às 6 semanas após o tratamento. Entre as 6 semanas e os 12 meses, a HAM alcançou valores esperados (normais) e assim permaneceu, até aos 2 anos de seguimento. Os valores médios de HAM nas doentes submetidas à EAU diminuíram inicialmente, com uma leve recuperação entre as 6 semanas e os 6 meses, mas permaneceram significativamente abaixo da faixa de valores esperada, até aos 2 anos de seguimento. Apesar destas variações, na análise entre os grupos, só se verificou uma diferença significativa às 6 semanas. [69]

Em 2008, *Mara et al.* efetuaram, também, um ensaio clínico randomizado e controlado que comparou os resultados reprodutivos entre 121 mulheres, sendo que 58 realizaram EAU e 63 realizaram miomectomia, todas com desejo reprodutivo. Neste estudo, considerou-se FSH superior a 20 mUI/ml como valor *cut-off* para insuficiência ovárica. Concluiu-se que não houve diferenças significativas entre os dois grupos na taxa de sucesso técnico, eficácia sintomática ou níveis de FSH pós-procedimento. [70]

Seguidamente, em 2010, outro estudo randomizado e controlado, realizado por *Rashid et al.*, teve como objetivo comparar a função ovárica pós-EAU vs. pós-cirurgia (histerectomia e miomectomia), com doseamento de FSH, considerando falência valores superiores a 40 mUI/ml. O grupo submetido a EAU incluiu 73 mulheres e o grupo submetido a intervenção cirúrgica incluiu 23 mulheres. Apesar da taxa de falência ovárica, aos 12 meses, ser de 11% pós-EAU e 18% pós-cirurgia, o estudo concluiu não existir uma diferença significativa. Este estudo também avaliou o impacto que a EAU pode ter no ciclo menstrual. Com efeito, a EAU associou-se a uma redução dos cataménios em 1,7 dias, mas sem repercussão na sua periodicidade, com manutenção do ciclo menstrual habitual. Tendo em conta que as mulheres com miomas uterinos possuem cataménios de fluxo abundante e com maior duração, o estudo interpreta esta redução pós-EAU como um benefício clínico para essas doentes. [71]

EAU e Gravidez

Em adição às repercussões que a EAU poderá ter na função ovárica, também surgiram dúvidas quanto ao seu impacto numa gestação, particularmente, quanto à sua evolução e desfecho.

Por esse motivo, em 2010, a partir de uma revisão sistemática, *Homer et al.* compararam 227 gestações em mulheres submetidas previamente a EAU, com 1121 gestações de mulheres não tratadas, pareadas por idade e localização de miomas. Esta revisão concluiu que a taxa de aborto espontâneo foi significativamente superior nas gestações pós-EAU (35,2%), em comparação com as gestações do outro grupo (16,5%). Além disso, as taxas de parto por cesariana e hemorragia uterina pós-parto também foram significativamente superiores nas gestações pós-EAU. Contudo, as taxas de parto pré-termo e de apresentação fetal anómala foram semelhantes, entre os dois grupos. [72]

Em 2018, outra revisão sistemática, de *Karlsen et al.*, incluiu 17 estudos (1 ensaio clínico randomizado e controlado, 2 ensaios clínicos controlados e 14 séries de casos), com um total de 989 mulheres com desejo reprodutivo, para avaliar as percentagens de gravidez e de aborto espontâneo pós-EAU vs. pós-miomectomia. Desta análise, concluiu-se que a taxa de gravidez foi significativamente superior no grupo pós-miomectomia (78%), em comparação com o grupo pós-EAU (50%), e que a percentagem de aborto espontâneo foi significativamente mais elevada no grupo pós-EAU (60%), do que no grupo pós-miomectomia (20%). No entanto, os autores alertam para o facto da revisão incluir, apenas, um ensaio clínico randomizado e controlado e dois ensaios clínicos controlados, facto que diminui a robustez destes resultados. [73]

Mais recentemente, surgiu o ensaio clínico randomizado e controlado FEMME, realizado no Reino Unido, com a contribuição de 29 hospitais, que incluiu e acompanhou 254 mulheres ao longo de 4 anos. Neste período, as taxas de gravidez não apresentaram diferenças significativas, correspondendo a 15% no grupo pós-EAU e 6% no grupo pós-miomectomia, sendo que o desejo reprodutivo no momento da randomização era semelhante entre os grupos. Porém, os autores salientam, precisamente, o número reduzido de gestações como uma limitação do estudo. Adicionalmente, avaliou-se a função ovárica, através do doseamento de FSH e HAM, com ausência de diferença significativa entre os grupos. [74]

Discussão dos Resultados

Ao analisar os resultados decorrentes do uso da EAU como tratamento para os miomas uterinos e para a adenomiose, é possível concluir que é uma técnica competente na redução do tamanho dos miomas, do útero e do tecido adenomiótico. [56,57,59–62] De facto, com a aplicação da EAU, verifica-se uma melhoria sintomática significativa, sendo que a percentagem de satisfação parece ser semelhante às outras opções terapêuticas, nomeadamente, miomectomia e histerectomia. [63] Apesar da probabilidade de uma nova reintervenção ser superior com a utilização da EAU, por recorrência ou persistência de sintomas, a incidência de novos miomas é, segundo os estudos disponíveis, substancialmente inferior, em comparação com a miomectomia. [62] Não obstante, a frequência de complicações associada à EAU foi idêntica à frequência associada às intervenções cirúrgicas anteriores. Salienta-se, ainda, que a EAU possui, em média, um menor tempo de internamento e uma recuperação mais rápida. [63,64]

Em relação ao impacto e riscos que a EAU pode ter na fertilidade da mulher, também se poderão retirar algumas conclusões. Tendo em conta os estudos mencionados, é provável que a EAU possa causar algum grau de disfunção ovárica e, eventualmente, falência ovárica iatrogénica, visto que todos os autores relatam alterações significativas nos valores hormonais remetentes à função ovárica, principalmente aumento de FSH. Apesar disso, estas alterações não diferem de forma significativa das alterações hormonais pós-miomectomia, algo concordante entre os estudos. [69–71] No que diz respeito à gravidez e à sua evolução, a EAU poderá estar associada a um aumento das taxas de aborto espontâneo, de parto por cesariana e de hemorragia uterina pós-parto. [72] Contudo, esses mesmos riscos obstétricos estão descritos para a miomectomia, embora esta possa ser associada a uma menor probabilidade de aborto espontâneo. [73] Apesar da existência de resultados discordantes, alguns estudos indicam que a taxa de gravidez pós-EAU pode ser inferior à taxa de gravidez pós-miomectomia. [73] Em todo o caso, uma das limitações na compreensão dos efeitos da EAU, na fertilidade e na gravidez, prende-se com o número reduzido de estudos publicados e com a falta de robustez nas amostras e métodos da maioria dos ensaios clínicos existentes. O ensaio clínico mais recente, FEMME, foi um dos estudos mais aguardados e mais abrangentes, no âmbito da influência da EAU na fertilidade. Este estudo não detetou diferenças significativas entre os grupos pós-EAU e pós-miomectomia, não só quanto à função ovárica, como também quanto à taxa de gravidez, corroborando a maioria dos estudos anteriormente citados. [74]

Considerações Clínicas

Tendo em conta a literatura revista e apresentada, não parece existir benefício relevante e significativo da miomectomia relativamente à EAU, em mulheres férteis, com desejo reprodutivo e sem contraindicações absolutas a qualquer uma destas técnicas.

De facto, segundo *guidelines* de organizações de referência internacional, tais como da *Royal College of Obstetricians and Gynaecologists* (RCOG), de 2013, ou da *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), de 2010 e de 2018, não existe evidência suficiente e significativa que comprove a superioridade de uma destas técnicas, em relação à preservação da fertilidade da mulher. Todavia, não descurem a possibilidade destas intervenções interferirem, de forma negativa, nos resultados obstétricos. Assim, consideram que ambas as terapêuticas são elegíveis, para uma mulher com desejo de gravidez, e que a decisão deve ser da responsabilidade da doente, após uma boa capacitação da mesma. [75–77]

Em contrapartida, analisando as recomendações integrantes do Consenso Nacional da Sociedade Portuguesa de Ginecologia (SPG), de 2017, sobre a abordagem aos miomas uterinos, estas possuem algumas diferenças. Segundo a organização portuguesa, o desejo de gravidez é considerado uma contraindicação relativa para a utilização da EAU. Pelo contrário, o desejo da preservação da fertilidade e do útero é uma indicação para a realização de miomectomia. [78] Porém, tendo em conta a revisão efetuada da literatura, a evidência científica disponível não parece apoiar estas recomendações. Assim, e em conformidade com as organizações RCOG e NICE, seria pertinente avaliar a possibilidade de exclusão do desejo de gravidez das contraindicações relativas da EAU, ou, então, a sua inclusão nas contraindicações relativas da miomectomia.

Além disso, também segundo a literatura exposta, aconselha-se que seja oferecida a realização da EAU a doentes em idade fértil, com desejo reprodutivo e sem contraindicações absolutas, que se encontrem na iminência de histerectomia, por falência de tratamentos anteriores. Por último, e também de acordo com a evidência, é de ponderar que a EAU seja proposta como tratamento alternativo na adenomiose, a mulheres em idade fértil, com desejo reprodutivo e sem contraindicações absolutas.

Em todo o caso, é sempre importante a manutenção de uma abordagem personalizada, uma vez que cada doente apresenta uma combinação singular de sintomas, de características anatómicas e de objetivos terapêuticos. A individualização do tratamento poderá possibilitar a maximização da sua eficácia, com o potencial de assegurar os melhores resultados possíveis e minimizar o risco de complicações associadas. Finalmente, o desejo de gravidez, entre outros fatores, deve ser sempre considerado, pois este desempenha um papel preponderante na decisão terapêutica. Tudo isto é essencial para garantir a melhor prestação de cuidados de saúde da mulher, promovendo a qualidade de vida e satisfação da doente.

Conclusões

A adenomiose e os miomas uterinos são duas condições ginecológicas que prejudicam a fertilidade da mulher. Por um lado, o tratamento da adenomiose, para além de uma atitude expectante, não oferece opções para mulheres com desejo reprodutivo. Por outro lado, o tratamento dos miomas uterinos disponível para mulheres com desejo de gravidez resume-se à miomectomia, uma intervenção cirúrgica, com os seus riscos. Assim, como alternativa terapêutica, surgiu a EAU, uma técnica recente e minimamente invasiva, que tem em vista a preservação uterina. De facto, a EAU demonstra eficácia na redução do tamanho dos miomas, do útero e do tecido adenomiótico. Oferece melhorias sintomáticas comparáveis à miomectomia e histerectomia, com taxas semelhantes de complicações, mas com um internamento hospitalar mais curto e uma recuperação mais rápida. Todavia, a EAU poderá ter efeitos adversos, nomeadamente na função ovárica e na gravidez, incluindo falência ovárica e complicações obstétricas. Apesar disto, estudos recentes, como o FEMME, concluem que a EAU não afeta significativamente a função ovárica nem a taxa de gravidez, quando comparada à miomectomia.

Assim, admite-se que a avaliação do impacto da EAU na fertilidade é um desafio complexo e multifacetado que requer uma análise abrangente. No entanto, até ao momento, existe uma notável escassez de estudos de alta qualidade, nesta área. A falta de ensaios clínicos randomizados robustos, de estudos de coorte prospetivos e de revisões sistemáticas recentes dificulta uma compreensão completa e definitiva dos efeitos da EAU na capacidade reprodutiva das mulheres. Esta lacuna na literatura científica salienta a importância crítica de realizar novos estudos, mais abrangentes e de longo prazo, que possam fornecer evidências sólidas e de alta qualidade, sobre o impacto da EAU na fertilidade feminina. Em última análise, destaca-se que o equilíbrio entre os benefícios sintomáticos da EAU e suas potenciais implicações na fertilidade requer uma avaliação cuidadosa, considerando os diversos fatores individuais. Esta área de estudo revela-se promissora e em constante evolução, exigindo uma abordagem diligente e uma análise contínua à medida que novas evidências surgem.

Referências Bibliográficas

1. Mishra I, Melo P, Easter C, Sephton V, Dhillon-Smith R, Coomarasamy A. Prevalence of adenomyosis in women with subfertility: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2023;62(1):23–41.
2. Freytag D, Günther V, Maass N, Alkatout I. Uterine fibroids and infertility. Vol. 11, *Diagnostics.* MDPI; 2021.
3. García-Solares J, Donnez J, Donnez O, Dolmans MM. Pathogenesis of uterine adenomyosis: invagination or metaplasia? *Fertil Steril.* 2018;109(3):371–9.
4. Dessouky R, Gamil SA, Nada MG, Mousa R, Libda Y. Management of uterine adenomyosis: current trends and uterine artery embolization as a potential alternative to hysterectomy. Vol. 10, *Insights into Imaging.* Springer Verlag; 2019.
5. Tamai K, Togashi K, Ito T, Morisawa N, Fujiwara T, Koyama T. MR imaging findings of adenomyosis: correlation with histopathologic features and diagnostic pitfalls. *Radiographics.* 2005;25(1):21–40.
6. Yeniel O, Cirpan T, Ulukus M, Ozbal A, Gundem G, Ozsener S, et al. Adenomyosis: prevalence, risk factors, symptoms and clinical findings. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2007;34(3):163–7.
7. Moawad G, Kheil MH, Ayoubi JM, Klebanoff JS, Rahman S, Sharara FI. Adenomyosis and infertility. Vol. 39, *Journal of Assisted Reproduction and Genetics.* Springer; 2022. p. 1027–31.
8. Reinhold C, McCarthy S, Bret PM, Mehio A, Atri M, Zakarian R, et al. Diffuse adenomyosis: comparison of endovaginal US and MR imaging with histopathologic correlation. *Radiology.* 1996;199(1):151–8.
9. Dueholm M, Lundorf E. Transvaginal ultrasound or MRI for diagnosis of adenomyosis. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2007;19(6):505–12.
10. Datir SG, Bhake A. Management of Uterine Fibroids and Its Complications During Pregnancy: A Review of Literature. *Cureus.* 2022.
11. Bulun SE. Uterine fibroids. *N Engl J Med.* 2013;369(14):1344–55.
12. McWilliams MM, Chennathukuzhi VM. Recent Advances in Uterine Fibroid Etiology. *Semin Reprod Med.* 2017;35(2):181–9.
13. Pritts EA. Fibroids and infertility: a systematic review of the evidence. *Obstet Gynecol Surv.* 2001;56(8):483–91.
14. Surrey ES, Lietz AK, Schoolcraft WB. Impact of intramural leiomyomata in patients with a normal endometrial cavity on in vitro fertilization-embryo transfer cycle outcome. *Fertil Steril.* 2001;75(2):405–10.
15. Garcia CR, Tureck RW. Submucosal leiomyomas and infertility. *Fertil Steril.* 1984;42(1):16–9.

16. Gambadauro P. Dealing with uterine fibroids in reproductive medicine. *J Obstet Gynaecol.* 2012;32(3):210–6.
17. Pritts EA, Parker WH, Olive DL. Fibroids and infertility: an updated systematic review of the evidence. *Fertil Steril.* 2009;91(4):1215–23.
18. Kröncke T. An update on uterine artery embolization for uterine leiomyomata and adenomyosis of the uterus. Vol. 96, *British Journal of Radiology.* British Institute of Radiology; 2023.
19. Giuliani E, As-Sanie S, Marsh EE. Epidemiology and management of uterine fibroids. Vol. 149, *International Journal of Gynecology and Obstetrics.* John Wiley and Sons Ltd.; 2020. p. 3–9.
20. Kohi MP, Spies JB. Updates on Uterine Artery Embolization. *Semin Intervent Radiol.* 2018;35(1):48–55.
21. Ludwig PE, Huff TJ, Shanahan MM, Stavas JM. Pregnancy success and outcomes after uterine fibroid embolization: updated review of published literature. 2020.
22. Vannuccini S, Petraglia F. Recent advances in understanding and managing adenomyosis. Vol. 8, *F1000Research.* F1000 Research Ltd; 2019.
23. Nirgianakis K, Kalaitzopoulos DR, Kohl Schwartz AS, Spaanderman M, Kramer BW, Mueller MD, et al. Fertility, pregnancy and neonatal outcomes of patients with adenomyosis: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online.* 2021;42:185–206.
24. Vercellini P, Viganò P, Bandini V, Buggio L, Berlanda N, Somigliana E. Association of endometriosis and adenomyosis with pregnancy and infertility. Vol. 119, *Fertility and Sterility.* Elsevier Inc.; 2023. p. 727–40.
25. Mavrelou D, Holland TK, O'Donovan O, Khalil M, Ploumpidis G, Jurkovic D, et al. The impact of adenomyosis on the outcome of IVF-embryo transfer. *Reprod Biomed Online.* 2017;35(5):549–54.
26. Younes G, Tulandi T. Effects of adenomyosis on in vitro fertilization treatment outcomes: a meta-analysis. *Fertil Steril.* 2017;108(3):483-490.e3.
27. Vercellini P, Consonni D, Dridi D, Bracco B, Frattaruolo MP, Somigliana E. Uterine adenomyosis and in vitro fertilization outcome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod.* 2014;29(5):964–77.
28. Horton J, Sterrenburg M, Lane S, Maheshwari A, Li TC, Cheong Y. Reproductive, obstetric, and perinatal outcomes of women with adenomyosis and endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2019;25(5):592–632.
29. Huang Y, Zhao X, Chen Y, Wang J, Zheng W, Cao L. Miscarriage on Endometriosis and Adenomyosis in Women by Assisted Reproductive Technology or with Spontaneous Conception: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomed Res Int.* 2020;2020:4381346.
30. Harada T, Khine YM, Kaponis A, Nikellis T, Decavalas G, Taniguchi F. The Impact of Adenomyosis on Women's Fertility. *Obstet Gynecol Surv.* 2016;71(9):557–68.

31. Mehasseb MK, Bell SC, Pringle JH, Habiba MA. Uterine adenomyosis is associated with ultrastructural features of altered contractility in the inner myometrium. *Fertil Steril*. 2010;93(7):2130–6.
32. Yang JH, Wu MY, Chang DY, Chang CH, Yang YS, Ho HN. Increased interleukin-6 messenger RNA expression in macrophage-cocultured endometrial stromal cells in adenomyosis. *Am J Reprod Immunol*. 2006;55(3):181–7.
33. Wang F, Li H, Yang Z, Du X, Cui M, Wen Z. Expression of interleukin-10 in patients with adenomyosis. *Fertil Steril*. 2009;91(5):1681–5.
34. Ishikawa M, Nakata T, Yaginuma Y, Nishiwaki K, Goishi K, Saitoh S. Expression of superoxide dismutase (SOD) in adenomyosis. *Am J Obstet Gynecol*. 1993;169(3):730–4.
35. Xiao Y, Sun X, Yang X, Zhang J, Xue Q, Cai B, et al. Leukemia inhibitory factor is dysregulated in the endometrium and uterine flushing fluid of patients with adenomyosis during implantation window. *Fertil Steril*. 2010;94(1):85–9.
36. Fischer CP, Kayisili U, Taylor HS. HOXA10 expression is decreased in endometrium of women with adenomyosis. *Fertil Steril*. 2011;95(3):1133–6.
37. Szubert M, Koziróg E, Olszak O, Krygier-Kurz K, Kazmierczak J, Wilczynski J. Adenomyosis and infertility—review of medical and surgical approaches. Vol. 18, *International Journal of Environmental Research and Public Health*. MDPI AG; 2021. p. 1–12.
38. Wang J, Deng K, Li L, Dai Y, Sun X. Levonorgestrel-releasing intrauterine system vs. systemic medication or blank control for women with dysmenorrhea: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Glob Womens Health*. 2022;3:1013921.
39. Sharara FI, Kheil MH, Feki A, Rahman S, Klebanoff JS, Ayoubi JM, et al. Current and prospective treatment of adenomyosis. Vol. 10, *Journal of Clinical Medicine*. MDPI; 2021.
40. Maia H, Maltez A, Coelho G, Athayde C, Coutinho EM. Insertion of mirena after endometrial resection in patients with adenomyosis. *J Am Assoc Gynecol Laparosc*. 2003;10(4):512–6.
41. Kailasam C, Cahill D. Review of the safety, efficacy and patient acceptability of the levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Patient Prefer Adherence*. 2008;2:293–302.
42. Guttinger A, Critchley HOD. Endometrial effects of intrauterine levonorgestrel. *Contraception*. 2007;75(6 Suppl):S93-8.
43. ESHRE Capri Workshop Group. Intrauterine devices and intrauterine systems. *Hum Reprod Update*. 2008;14(3):197–208.
44. Beatty MN, Blumenthal PD. The levonorgestrel-releasing intrauterine system: Safety, efficacy, and patient acceptability. *Ther Clin Risk Manag*. 2009;5(3):561–74.
45. Don EE, Middelkoop MA, Hehenkamp WJK, Mijatovic V, Griffioen AW, Huirne JAF. Endometrial Angiogenesis of Abnormal Uterine Bleeding and Infertility in Patients with Uterine Fibroids—A Systematic Review. Vol. 24, *International Journal of Molecular Sciences*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2023.

46. Orisaka M, Kurokawa T, Shukunami KI, Orisaka S, Fukuda MT, Shinagawa A, et al. A comparison of uterine peristalsis in women with normal uteri and uterine leiomyoma by cine magnetic resonance imaging. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2007;135(1):111–5.
47. Yoshino O, Hayashi T, Osuga Y, Orisaka M, Asada H, Okuda S, et al. Decreased pregnancy rate is linked to abnormal uterine peristalsis caused by intramural fibroids. *Hum Reprod.* 2010;25(10):2475–9.
48. Bereza T, Tomaszewski KA, Lis GJ, Mizia E, Pasternak A, Mazur M, et al. “Venous lakes” - a corrosion cast scanning electron microscopy study of regular and myomatous human uterine blood vessels. *Folia Morphol (Warsz).* 2014;73(2):164–8.
49. Kabodmehri R, Etezadi A, Sharami SH, Ghanaei MM, Hosseinzadeh F, Heirati SFD, et al. The association between chronic endometritis and uterine fibroids. *J Family Med Prim Care.* 2022;11(2):653–9.
50. Navarro A, Bariani MV, Yang Q, Al-Hendy A. Understanding the Impact of Uterine Fibroids on Human Endometrium Function. *Front Cell Dev Biol.* 2021;9:633180.
51. Yang Q, Ciebiera M, Bariani MV, Ali M, Elkafas H, Boyer TG, et al. Comprehensive Review of Uterine Fibroids: Developmental Origin, Pathogenesis, and Treatment. *Endocr Rev.* 2022;43(4):678–719.
52. Milazzo GN, Catalano A, Badia V, Mallozzi M, Caserta D. Myoma and myomectomy: Poor evidence concern in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Res.* 2017;43(12):1789–804.
53. Marret H, Fritel X, Ouldamer L, Bendifallah S, Brun JL, De Jesus I, et al. Therapeutic management of uterine fibroid tumors: updated French guidelines. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2012;165(2):156–64.
54. Braude P, Reidy J, Nott V, Taylor A, Forman R. Embolization of uterine leiomyomata: current concepts in management. *Hum Reprod Update.* 2000;6(6):603–8.
55. Spies J, Pelage J. Uterine Artery Embolization and Gynecologic Embolotherapy. Spies JB, Pelage JP, editors. Lippincott Williams & Wilkins; 2005. 3–3 p.
56. Ravina JH, Ciraru-Vigneron N, Bouret JM, Herbreteau D, Houdart E, Aymard A, et al. Arterial embolisation to treat uterine myomata. *The Lancet.* 1995;346(8976):671–2.
57. Goodwin SC, Vedantham S, McLucas B, Forno AE, Perrella R. Preliminary Experience with Uterine Artery Embolization for Uterine Fibroids. *Journal of Vascular and Interventional Radiology.* 1997;8(4):517–26.
58. Taran F, Stewart E, Brucker S. Adenomyosis: Epidemiology, Risk Factors, Clinical Phenotype and Surgical and Interventional Alternatives to Hysterectomy. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2013;73(09):924–31.
59. Siskin GP, Tublin ME, Stainken BF, Dowling K, Dolen EG. Uterine artery embolization for the treatment of adenomyosis: clinical response and evaluation with MR imaging. *American Journal of Roentgenology.* 2001;177(2):297–302.
60. Kitamura Y, Allison SJ, Jha RC, Spies JB, Flick PA, Ascher SM. MRI of Adenomyosis: Changes with Uterine Artery Embolization. *American Journal of Roentgenology.* 2006;186(3):855–64.

61. Zhou J, He L, Liu P, Duan H, Zhang H, Li W, et al. Outcomes in Adenomyosis Treated with Uterine Artery Embolization Are Associated with Lesion Vascularity: A Long-Term Follow-Up Study of 252 Cases. *PLoS One*. 2016;11(11):e0165610.
62. Ananthakrishnan G, Murray L, Ritchie M, Murray G, Bryden F, Lassman S, et al. Randomized Comparison of Uterine Artery Embolization (UAE) with Surgical Treatment in Patients with Symptomatic Uterine Fibroids (REST Trial): Subanalysis of 5-Year MRI Findings. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2013;36(3):676–81.
63. Gupta JK, Sinha A, Lumsden MA, Hickey M. Uterine artery embolization for symptomatic uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(12):CD005073.
64. Moss J, Christie A. Uterine artery embolization for heavy menstrual bleeding. *Womens Health (Lond)*. 2016;12(1):71–7.
65. European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) Guideline Group on POI, Webber L, Davies M, Anderson R, Bartlett J, Braat D, et al. ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. *Hum Reprod*. 2016;31(5):926–37.
66. The American College of Obstetricians and Gynecologists. Committee opinion no. 605: primary ovarian insufficiency in adolescents and young women. *Obstetrics and gynecology*. 2014;124(1):193–7.
67. Harlow SD, Gass M, Hall JE, Lobo R, Maki P, Rebar RW, et al. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *Menopause*. 2012;19(4):387–95.
68. Nelson SM. Biomarkers of ovarian response: current and future applications. *Fertil Steril*. 2013;99(4):963–9.
69. Hehenkamp WJK, Volkers NA, Broekmans FJM, de Jong FH, Themmen APN, Birnie E, et al. Loss of ovarian reserve after uterine artery embolization: a randomized comparison with hysterectomy. *Hum Reprod*. 2007;22(7):1996–2005.
70. Mara M, Maskova J, Fucikova Z, Kuzel D, Belsan T, Sosna O. Midterm clinical and first reproductive results of a randomized controlled trial comparing uterine fibroid embolization and myomectomy. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2008;31(1):73–85.
71. Rashid S, Khaund A, Murray LS, Moss JG, Cooper K, Lyons D, et al. The effects of uterine artery embolisation and surgical treatment on ovarian function in women with uterine fibroids. *BJOG*. 2010;117(8):985–9.
72. Homer H, Saridogan E. Uterine artery embolization for fibroids is associated with an increased risk of miscarriage. *Fertil Steril*. 2010;94(1):324–30.
73. 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;297(1):13–25.
74. Daniels J, Middleton LJ, Cheed V, McKinnon W, Rana D, Sirkeci F, et al. Uterine artery embolisation versus myomectomy for premenopausal women with uterine fibroids wishing to avoid hysterectomy: the FEMME RCT. *Health Technol Assess*. 2022;26(22):1–74.
75. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Clinical recommendations on the use of uterine artery embolisation (UAE) in the management of fibroids. 2013.

76. National Institute for Health and Care Excellence. Uterine artery embolisation for fibroids. 2010.
77. National Institute for Health and Care Excellence. Heavy menstrual bleeding: assessment and management. 2018.
78. Sociedade Portuguesa de Ginecologia. Consenso Nacional sobre Miomas Uterinos. 2017.

