

Marília Almeida Affonso de Siqueira

Thais Farias Koch

**Miomas Submucosos: Características dos Miomas e Eficácia do Tratamento
Histeroscópico**

Monografia de Conclusão de Residência Médica em Ginecologia e Obstetrícia
no Hospital Municipal Maternidade Escola de Vila Nova Cachoeirinha

“Dr Mário de Moraes Altenfelder Silva”

São Paulo, 2012

Marília Almeida Affonso de Siqueira

Thais Farias Koch

**Miomas Submucosos: Características dos Miomas e Eficácia do Tratamento
Histeroscópico**

Monografia de Conclusão de Residência Médica em Ginecologia e Obstetrícia
no Hospital Municipal Maternidade Escola de Vila Nova Cachoeirinha

“Dr Mário de Moraes Altenfelder Silva”

Orientador: Dr Kleber Carrapatoso Nascimento

São Paulo, 2012

SUMÁRIO

1- INTRODUÇÃO	1
1.1- Revisão de Literatura	1
2- OBJETIVOS	11
3- METODOLOGIA	12
4- RESULTADOS	14
5- DISCUSSÃO	31
6- CONCLUSÃO	33
7- ANEXOS	34
8- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	39

INTRODUÇÃO

Miomatose uterina é uma das mais comuns neoplasias benignas do trato genital feminino, com incidência cerca de 25 a 30%. Miomas são tumores benignos, monoclonais das células da camada lisa muscular do miométrio. São compostos de abundante matriz extracelular que contém colágeno, fibronectina e proteoglicanos (1).

A etiologia dos miomas ainda é incerta. Sabe-se que há associação de fatores hormonais, genéticos, fatores de crescimento e biologia molecular. Geralmente as anormalidades cromossômicas (40% dos casos de miomas) mais encontradas incluem translocação dos cromossomos 12 e 14, deleções do cromossomo sete e trissomia do cromossomo 12 (2), tendo sido encontrados mais de 100 genes envolvidos, que regulam o crescimento celular, diferenciação, proliferação e mitose (3). Devido às diferenças genéticas encontradas em miomas e leiomiossarcomas, entende-se que possuem origens distintas, e não como resultado de degeneração maligna (4).

Tanto o estrógeno quanto a progesterona podem ser promotores do desenvolvimento de miomas uterinos, fato este observado com o aumento da incidência em mulheres obesas e com menarca precoce, onde se tem aumento da exposição aos estrógenos. A proliferação das células é controlada por fatores de crescimento, proteínas e polipeptídeos produzidos localmente pelas células musculares lisas e fibroblastos, como TGF- β (fator de transformação do crescimento), IGF (fator de crescimentos semelhante à insulina), prolactina, entre outros (5). Muitos desses fatores de crescimento estão superexpressos nos miomas, o que pode promover o aumento da proliferação muscular, aumento da síntese de DNA, estímulo à síntese de matriz extracelular, promoção de mitose ou de angiogênese (1). Conforme descrito por Englund et al em 1998, e Nisolle et al em 1999, há níveis aumentados de estrógeno nos miomas do que quando comparados ao endométrio normal. Isso se deve ao aumento dos

níveis da enzima aromatase, que converte androgênios em estrógeno, e aos baixos níveis de enzimas que convertem o estrógeno em estrona, o que acarreta em um aumento do nível de estradiol na célula, com aumento dos receptores para estrógeno e progesterona (principalmente receptores tipo A e B) (1), hiperresponsividade ao estrógeno e conseqüentemente crescimento celular (6). O auge de crescimento e de taxa mitótica encontra-se na fase secretora do ciclo menstrual, quando ocorre o pico de produção de progesterona, segundo Kawaguchiet al em 1989 (1).

A análise dos fatores de risco associados à miomatose uterina deve ser criteriosa, em virtude dos trabalhos disponíveis sobre o tema, da população estudada nos mesmos (geralmente de origem caucasiana), e dos resultados encontrados. A real prevalência é subestimada em virtude de muitos casos serem assintomáticos (1).

A incidência de miomatose uterina é mais vista em mulheres por volta dos 40 anos, seja devido ao aumento da formação ou do crescimento em virtude de alterações hormonais que ocorrem nesta época. História familiar (parentes de primeiro grau, do sexo feminino) aumenta em 2,5 vezes o risco de desenvolvimento de miomas (7-8). Há aumento em 2,9 vezes em mulheres afro-americanas do que comparado em mulheres caucasianas, segundo descrito por Marshall et al em 1997 e Kjerulff et al em 1996 (1).

Um estudo prospectivo realizado por Ross et al em 1986 encontrou elevação de 21% no risco de miomas a cada 10kg de acréscimo no peso corporal ou aumento no índice de massa muscular (IMC). Este achado pode ser explicado devido ao aumento da conversão de andrógenos adrenais em estrona e diminuição da globulina ligadora a hormônios sexuais, o que proporciona maiores níveis de estrógeno livre circulante (1).

Tanto contraceptivos orais quanto terapia hormonal parecem não haver influência no crescimento de miomas. Todavia, se houver crescimento de miomas na pós-menopausa, este está mais relacionado ao progestágeno (9).

O aumento da paridade parece ser fator protetor, com diminuição do risco de desenvolvimento e crescimento de miomas (10-11).

Conforme descrito por Barbieri et al em 1986, o tabagismo pode reduzir a incidência de miomas por reduzir a biodisponibilidade do estrogênio nos tecidos e influenciar na conversão de androgênios em estrona por inibição da enzima aromatase (1).

Os miomas são divididos em subserosos (localizam-se na serosa, camada mais externa do útero), intramurais (localizados no miométrio, camada intermediária e muscular), e submucosos (no endométrio, camada mais interna do útero) (12).

Wamsteker e colaboradores criaram uma classificação para os miomas submucosos, baseado no grau de penetração no miométrio. Essa classificação, também adotada pela Sociedade Europeia de Ginecologia Endoscópica (ESGE, European Society of Gynaecological Endoscopy), tem por objetivo predizer o grau de dificuldade do procedimento cirúrgico de histeroscopia e a possibilidade de remoção completa ou incompleta dos miomas submucosos (13).

Classificação ESGE (European Society of Gynaecological Endoscopy)

Tipo	Classificação
0	Miomas totalmente na cavidade uterina
1	Miomas \geq 50% na cavidade uterina
2	Miomas $<$ 50% na cavidade uterina

Em 2005, Lasmar e colaboradores desenvolveram uma nova classificação para miomas submucosos baseada em cinco parâmetros: tamanho, topografia, extensão da base em relação à parede uterina e penetração no miométrio. A esses parâmetros são conferidos pontos, sendo que o score final influi na tomada de decisão quanto ao tratamento mais adequado (14).

Classificação STEPW (Size, Topography, Extension Base, Penetration, Lateral Wall)

Pontos	Tamanho (cm)	Topografia	Extensão da base	Penetração no miométrio	Parede lateral	Total
0	≤2	1/3 Inferior	≤1/3	0	+ 1	
1	2-5	1/3 Médio	1/3-2/3	≤50%		
2	>5	1/3 Superior	>2/3	>50%		
Score	+	+	+	+	+	=

O sintoma mais freqüentemente associado aos miomas submucosos está relacionado com os distúrbios menstruais: menorragia e/ou metrorragia. O sangramento excessivo pode ser explicado por aumento da pressão proporcionada pelos miomas que colidem com o sistema venoso uterino e acarretam em dilatação das vênulas do miométrio. Associado a alterações de fatores de crescimento e vasoativos, tem-se sangramento exacerbado durante a menstruação. O risco de anemia parece estar relacionado ao tamanho e proporção de comprometimento da cavidade uterina (12).

Outros sintomas que podem estar relacionados são o desconforto pélvico e a dismenorréia, estes mais relacionados a miomas subserosos e intramurais.

A infertilidade também é considerada uma consequência dos miomas submucosos, devido à oclusão do óstiotubáreo (mais com miomas submucosos) e interrupção das contrações uterinas que impulsionam o esperma ou ovo (miomas intramurais e subserosos). A distorção da cavidade endometrial proporcionada pelos miomas dificulta a implantação e transporte do esperma. Além disso, a inflamação do endométrio e as alterações vasculares também dificultam a implantação (15).

O diagnóstico de miomatose uterina pode ser realizado por: ultrassonografia, ultrassonografia/histerossonografia com contraste salino, histerossalpingografia e histeroscopia.

Um estudo prospectivo comparou o uso da ultrassonografia transvaginal (USG TV) em relação à histerossonografia com contraste salino na investigação inicial de 100 mulheres com hemorragia uterina disfuncional. Neste estudo observou-se 92,9% de sensibilidade e 89,7% de especificidade com a histerossonografia versus 71,4% e 67,7% respectivamente alcançado com USG TV, o que conclui então que a histerossonografia é considerada uma melhor técnica para distinguir lesões focais de lesões difusas endometriais (16).

Shippley III et al relatam 80% de sensibilidade no rastreamento de anormalidades endometriais com o USG TV, o que pode dispensar a necessidade de investigação invasiva da cavidade uterina em pacientes assintomáticas e com endométrio ≤ 5 mm homogêneo e regular (17).

No entanto, a USG não permite constatar aderências intra-uterinas, diferenciar mioma submucoso de pólipos endometrial e distinguir endométrio proliferativo de hiperplasia endometrial (18-19).

Sendo assim, a histeroscopia permite não apenas o diagnóstico, mas também o tratamento de várias afecções endometriais. Todavia, o custo, a necessidade de treinamento e o tempo dispendido para a esterilização dos equipamentos inviabilizam o emprego rotineiro dessa técnica em mulheres assintomáticas (20).

Um estudo com 50 mulheres assintomáticas na pós-menopausa com suspeita de afecção endometrial pelo USG TV foram submetidas a histerossonografia, videohisteroscopia diagnóstica (VHD) e biópsia endometrial guiada. Obteve-se ótima concordância com a histerossonografia em relação à VHD para sinéquias e miomas submucosos (Sensibilidade de 83,3% e Especificidade de 97,7% no último) (21).

A histerossonografia, por se tratar de um método simples e eficiente, pode ser uma alternativa para a avaliação da cavidade uterina. A injeção de solução salina permite melhor visibilização da espessura endometrial quando na presença de miomas submucosos ou intramurais que distorcem o eco endometrial (21).

No entanto, a histerossonografia apresenta riscos e complicações como: dor e desconforto, perfuração uterina, e risco teórico de disseminação de neoplasia maligna endometrial, apenas se fosse utilizado fluxo de alta pressão, acarretando passagem de solução salina para as tubas (22).

Já a histeroscopia com biópsia permite diferenciar afecções benignas de malignas, com acurácia diagnóstica de 95%, sensibilidade de 91 a 98%, especificidade de 95,5 a 100%, 20% de falsos positivos e nenhum falso negativo (23).

Um estudo retrospectivo realizado no Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Universidade de Kiel, Alemanha, realizou revisão de todos os procedimentos histeroscópicos em um período de 2 anos, com o total de 726 procedimentos realizados. As principais indicações encontradas foram hemorragia uterina disfuncional, ablação endometrial, polipectomia e miomectomia. Os achados mais comuns foram: pólipos, miomas submucosos e hiperplasia endometrial. As complicações agudas encontradas neste estudo foram falso trajeto e perfuração uterina, não sendo observado nenhuma complicação tardia nas pacientes analisadas (24).

Cravello L. em 1999 determinou como indicações cirúrgica para a ressecção histeroscópica de miomas submucosos, miomas até 4centímetros em seu maior diâmetro e predominantemente intracavitários. Tumores acima deste tamanho deveria ser submetidos à utilização de análogos de GnRH, e se não possuíssem esses critérios de elegibilidade para ressecção histeroscópica, outra abordagem terapêutica deveria ser considerada (25).

Alguns fatores de mau prognóstico têm sido descritos: histerometria >12centímetros, número de miomas >3, diâmetro do mioma > 5 centímetros, mioma tipo II (componente predominante intramural) (26-27).

A histerectomia e a exérese laparotômica antigamente eram consideradas as principais opções terapêuticas para miomas submucosos sintomáticos (28-29). Atualmente, a cirurgia histeroscópica é considerada tratamento conservador de primeira linha (30). Segundo descrito por Neuwirth em 1978, a miomectomia com ressectoscópio monopolar ou bipolar tem sido demonstrada como abordagem cirúrgica padrão para o tratamento de miomas (31). Todavia, esta abordagem possui desvantagens como: necessidade de uma sala de cirúrgica, cuidados no pós-operatório, necessidade de dilatação cervical e necessidade de anestesia (geral ou raquianestesia) para realização do procedimento. Existem possíveis complicações associadas como hemorragia, infecção, trauma do trato genital, e sobrecarga de fluidos (32).

O desenvolvimento de histeroscópios com menores diâmetros e sistemas de fluxo contínuo possibilitaram a abordagem ambulatorial dessas patologias uterinas, em virtude da não necessidade de dilatação cervical e analgesia; procedimento considerado rápido e com menores riscos para as pacientes (31).

Em virtude desses fatores, Bettocchi et al. propõem a ressecção histeroscópica de quaisquer miomas submucosos diagnosticados, mesmo para tumores pequenos e em pacientes assintomáticas, principalmente em mulheres em idade reprodutiva. Os autores se baseiam no risco de infertilidade, potencial de crescimento, risco de complicações na gestação, e até na impossibilidade de exclusão de malignidade em mulheres na pós-menopausa (31).

A classificação STEPW propõe nortear os casos de miomas submucosos quanto ao melhor tratamento indicado, quanto à necessidade de tratamento complementar ou risco de procedimento realizado em mais de uma etapa. Segue abaixo novamente a classificação STEPW e sua correlação com o tratamento histeroscópico.

Classificação STEPW (Size, Topography, Extension Base, Penetration, Lateral Wall).

Lasmar, 2005.

Pontos	Tamanho (cm)	Topografia	Extensão da base	Penetração no miométrio	Parede lateral	Total
0	≤2	1/3 Inferior	≤1/3	0	+ 1	
1	2-5	1/3 Médio	1/3-2/3	≤50%		
2	>5	1/3 Superior	>2/3	>50%		
Score	+	+	+	+	+	=

Score	Grupo	Complexidade e Opções terapêuticas
0 a 4	I	Miomectomia histeroscópica de baixa complexidade
5 a 6	II	Miomectomia histeroscópica de alta complexidade. Considerar uso de GnRH? Considerar procedimento em 2 etapas?
7 a 9	III	Considerar alternativas à técnica histeroscópica

Em 2011 Lasmar e colaboradores realizaram um estudo prospectivo multicêntrico com o objetivo de avaliar a viabilidade e o desempenho do novo sistema de classificação de miomas submucosos, STEPW, em prever remoção completa ou parcial dos miomas pela técnica

histeroscópica. Este estudo teve a participação de quatro centros de histeroscopia (Brasil, China, Itália e Estados Unidos), com 449 mulheres submetidas à ressecção histeroscópica de 465 miomas submucosos. Neste estudo, 100% dos miomas do grupo I, segundo classificação STEPW, foram removidos. Todos os casos com score acima de 4 (grupos II e II) tiveram ressecção incompleta. Em comparação à classificação ESGE a ressecção completa foi encontrada em 98,9% do tipo 0, 93,3% do tipo 1, e 85,2% do tipo 2. Sendo assim, a classificação STEPW comprovou ter melhor correlação em relação à predição da dificuldade histeroscópica e ao potencial de ressecção completa dos miomas submucosos (33).

Mavrelouset al realizaram estudo prospectivo randomizado com o objetivo de avaliar o valor pré-operatório de análogos de GnRH na ressecção de miomas submucosos. Como parâmetros foram avaliados: remoção completa dos miomas, tempo cirúrgico, quantidade de fluidos utilizados no procedimento, resolução dos sintomas e necessidade de cirurgias subsequentes para miomas uterinos. Este estudo não conseguiu demonstrar benefício pré-operatório do uso de análogos na proporção de miomas submucosos com ressecção completa. O estudo apresentou melhora dos sintomas em acompanhamento pós-operatório de 6 semanas, provavelmente explicado devido à permanência dos efeitos dos análogos de GnRH. Houve também menor número de procedimentos secundários no grupo de tratamento. Todavia estes achados não apresentaram significância estatística. Uma das limitações deste estudo encontra-se na pequena amostragem (24 pacientes utilizaram o análogo), fazendo-se necessários novos estudos (34).

Camanni e colaboradores realizaram um estudo prospectivo em 2009 com 33 pacientes que foram submetidas à histeroscopia cirúrgica por sintomatologia causada por miomas submucosos com até 6centímetros de diâmetro sendo do tipo 0 ou 1, excluindo o tipo 2. Os sintomas incluídos foram menorrágia (91%), dismenorréia e/ou infertilidade. Como resultados deste estudo encontrou-se tempo intraoperatório de em média 50 minutos para miomas

únicos, 81% das pacientes tratadas em um único tempo cirúrgico, sendo maior para aquelas com miomas do tipo 1. As pacientes que foram tratadas previamente com análogos de GnRH foram as que apresentavam uma anemia importante prévia. Estas pacientes foram as que apresentaram maior dificuldade durante o ato cirúrgico, pois foi encontrado dificuldade de dilatação do canal cervical em virtude do uso prévio do análogo, diminuição do tamanho do mioma e dificuldade em delimitar o mesmo, com maior risco de ressecção incompleta. Os benefícios observados com a cirurgia minimamente invasiva foram diminuição do tempo de hospitalização, opção de procedimento conservador, menor quantidade de complicações e menor tempo de recuperação da paciente (35).

Tendo em vista a incidência crescente de pacientes com diagnóstico de miomas submucosos e o impacto na qualidade de vida das mesmas, os avanços terapêuticos através da histeroscopia são uma alternativa de abordagem minimamente invasiva com favoráveis resoluções cirúrgicas.

OBJETIVOS

- 1- Avaliar as características das pacientes submetidas a tratamento histeroscópico de miomas submucosos

- 2- Identificar a eficácia do tratamento de miomas submucosos através da utilização da histeroscopia cirúrgica.

METODOLOGIA

Estudo longitudinal retrospectivo não controlado com coleta e análise de dados de prontuários de pacientes com diagnóstico de mioma submucoso único e que foram submetidas a histeroscopia cirúrgica como forma de tratamento, entre o período de janeiro de 2007 a julho de 2012, no Hospital Municipal Maternidade Escola de Vila Nova Cachoeirinha “Dr. Mário de Moraes Altenfelder Silva”.

Como critérios de inclusão foram utilizados os miomas submucosos únicos de até 5 centímetros no seu maior diâmetro e tratamento clínico ineficaz. E como critérios de exclusão consideramos infecção pélvica ativa, patologia maligna, patologia obstrutiva na região do colo uterino, cirurgias uterinas com menos de quatro semanas da realização, sangramento uterino ativo, doença cardiorrespiratória grave, miomas múltiplos e miomas com mais de 5 centímetros no maior diâmetro.

Traçado perfil demográfico das pacientes, avaliação da sintomatologia e exame clínico, identificação do tipo de diagnóstico (ultrassonográfico, histeroscopia diagnóstica ou outros exames complementares); identificação de casos com tratamento clínico prévio, outros procedimentos cirúrgicos e uso de análogos. Quando em uso de análogos, avaliou-se a dose utilizada, o intervalo entre o uso de análogos e a histeroscopia cirúrgica, a presença de melhora da sintomatologia ou de diminuição do tumor. As pacientes foram classificadas segundo a classificação de STEPW.

Todas as pacientes foram submetidas a histeroscopia cirúrgica realizada em centro cirúrgico com histeroscópio monopolar segundo descrição cirúrgica: paciente em posição de litotomia sob raquianestesia, realização de assepsia e antisepsia, sondagem vesical de alívio, toque vaginal para caracterização do colo uterino, colocação de especulo metálico, pinçamento do lábio do colo uterino com Pozzi, dilatação do orifício externo e interno do colo com velas de Hegar de números 2 ao 10, realização de histerometria indireta inicial, introdução de

ressectoscópio de 26 Fr para visualização de cavidade uterina. O conjunto é formado pelo acoplamento de um endoscópio, de fonte de luz, de microcâmera, de unidade elétrica de alta frequência, de irrigador e aspirador. Como meio de distensão líquida utilizou-se o manitol a 2%.

Quanto ao procedimento histeroscópico avaliou-se o tempo cirúrgico, a possibilidade de ressecção do tumor em um único tempo cirúrgico, litros de manitol utilizado no procedimento e a presença de complicações intra e pós-operatórias. Também foi considerado o seguimento ambulatorial pós-operatório, com avaliação da sintomatologia e presença de recidiva dos miomas. Os miomas foram classificados segundo classificação STEPW.

Protocolo de coleta de dados em anexo 01.

Este trabalho teve aprovação pelo Comitê de Ética e Pesquisa e inscrição na Plataforma Brasil (anexo 03). Foi solicitada a dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, em razão desta pesquisa apresentar caráter retrospectivo, por se tratar de levantamento e análise de dados junto a prontuários, em pacientes que já foram submetidas ao tratamento para a patologia em questão (mioma submucoso). Sendo assim, os dados e conclusões obtidos neste estudo não proporcionarão influências ou intervenções nas pacientes estudadas (anexo 02).

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Formulado um banco de dados contendo todas as variáveis do projeto de programa EPI DATA 3.1. Na análise estatística quantitativa foi utilizado teste do QUI QUADRADO de Pearson e o teste Exato de Fisher. E para as variáveis qualitativas, os testes T de Student e o não paramétrico de Mann-Witney.

RESULTADOS

Analisados 41 prontuários, de pacientes submetidas a histeroscopia cirúrgica, entre janeiro de 2007 a julho de 2012, por miomas únicos e submucosos menores do que 5 cm no maior diâmetro.

De acordo com a classificação de STEPW, já mencionada, encontramos uma menor frequência do grupo 1 (14,6%), em relação aos grupos 2 (41,5%) e 3 (43,9%). (tabela 1)

Todavia, as pacientes deste estudo não foram previamente classificadas segundo classificação STEPW.

Tabela 1 – Classificação STEPW

		Frequência	Porcentagem	Porcentagem	Porcentagem
				Válida	Cumulativa
Válidos	1	6	14,6	14,6	14,6
	2	17	41,5	41,5	56,1
	3	18	43,9	43,9	100,0
	Total	41	100,0	100,0	

A idade média foi de 49 anos, com um desvio padrão de 11 anos; variando de 21 anos a 76 anos. Na tabela 2, observa-se que 41,5% das pacientes estão na faixa entre 41-50 anos e 24,4% entre 51-60 anos.

Tabela 2 – Frequência por Faixa etária

	Idade	Frequência	Porcentagem	Porcentagem Válida	Porcentagem Cumulativa
Válido	30 a 40 anos	8	19,5	19,5	19,5
	41 a 50 anos	17	41,5	41,5	61,0
	51 a 60 anos	10	24,4	24,4	85,4
	61 anos ou mais	6	14,6	14,6	100,0
	Total	41	100,0	100,0	

Quanto à paridade, 28 (68,3%) pacientes referiam dois ou menos partos e 13, com mais de dois partos.

Algumas comorbidades foram encontradas no estudo, sendo a mais prevalente a hipertensão arterial sistêmica, em 10 pacientes (24,4%), como antecedente pessoal único; e em 6 pacientes (14,6%) associado a outras patologias. Sete pacientes (33,3%) informaram outras comorbidades e 18 pacientes (43,9%) não apresentaram nenhuma patologia.

Tabela 3 – Antecedentes Pessoais

	Comorbidade	Frequência	Porcentagem	Porcentagem Válida	Porcentagem Cumulativa
Válidos	HAS	10	24,4	43,5	43,5
	HAS+DM	6	14,6	23,2	66,7
	Outros	7	17,1	33,3	100
	Total	23	56,1	100	
Excluídos	Sem Comorbidades	18	43,9		100
Total		41	100		

Em relação aos sintomas pré-tratamento observamos prevalência de hipermenorragia (39%), seguida de metrorragia (24,4%), dor pélvica (19,5%) e sangramento pós-menopausa (9,8%). As pacientes assintomáticas somaram 7,3% do total (tabela 4).

Tabela 4– Sintomas pré-tratamento

	Sintoma	Frequência	Porcentagem	Porcentagem Válida	Porcentagem cumulativa
Válidos	Dorpélvica	8	19,5	21,1	21,1
	Hipermenorragia	16	39	42,1	63,2
	Sangramento pós- menopausa	4	9,8	10,5	73,7
	Metrorragia	10	24,4	26,3	100
	Total	38	92,7	100	
Excluídos	Sem Queixas	3	7,3		100
Total		41	100		

Na relação entre tamanho do tumor (menor do que 3 centímetros e maior ou igual a 3 centímetros, baseado na classificação STEPW) e resolução completa (casos de ressecção completa em único tempo cirúrgico ou nódulo residual assintomático), observamos diferença estatisticamente significativa, conforme indica a tabela 5.

Tabela 5 – Relação entre Medida da tumoração e Único Tempo Cirúrgico

		Único Tempo Cirúrgico		Total
		com Boa Resposta		
		Sim	Não	
Maior Medida da Tumoração	Menor que 3 cm	18	0	18
	Maior ou igual a 3 cm	18	5	23
Total		36	5	41

p<0,05

Na relação entre tamanho do tumor e a quantidade de litros de manitol utilizados no ato cirúrgico, podemos inferir que para os de menor diâmetro foi utilizado uma menor quantidade de manitol, mesmo não apresentando uma significativa diferença estatística (tabela6).

Tabela 6 – Relação entre Medida da Tumoração e Litros de manitol Utilizado no Intra-Operatório

		Litros de manitol utilizado intra-operatório		Total
		≤ 6L	>6L	
Maior Medida da Tumoração	Menor que 3cm	14	4	18
	Maior ou igual a 3cm	12	11	23
Total		26	15	41

p>0,05

Observamos que a maioria dos casos obteve bom resultado (ressecção completa em único tempo cirúrgico ou nódulo residual assintomático) independente da localização tumoral.

Tabela 7 – Relação entre Localização do Nódulo Miomatoso e Resolução em Único Tempo Cirúrgico

		Resolução em um Único		Total
		Tempo Cirúrgico		
		Sim	Não	
Localização do Nódulo Miomatoso	Anterior	11	0	11
	Corporal	1	0	1
	Lateral	6	1	7
	Fúndica	8	1	9
	Posterior	7	2	9
	Ístmico	3	1	4
Total		36	5	41

Em relação ao grau de penetração (24 nódulos G0 e 17 nódulos G1), não houve diferença significativa ao ser comparado com o tempo cirúrgico (maior que 30 minutos ou menor e igual a 30 minutos); embora os nódulos G1 apresentem uma tendência para um maior tempo cirúrgico, como observado na tabela 8.

Tabela 8 – Relação entre Penetração do Nódulo e Tempo Cirúrgico

		Tempo Cirúrgico		Total
		dicotomizado		
		≤ 30 min	> 30 min	
Penetração do nódulo na cavidade uterina	G0	9	15	24
	G1	5	12	17
Total		14	27	41

$p > 0,05$

Na correlação entre o uso de análogo e a classificação de STEPW, observamos que os classificados no grupo 3 necessitaram, em maior escala, do uso de análogo como tratamento medicamentoso pré operatório; já nos do grupo 1 não foi utilizado a medicação para o tratamento cirúrgico (tabela 9).

Tabela 9 – Relação entre Classificação STEPW e Uso de Análogo

		Uso de análogo		Total
		Não	sim	
Classificação	1	6	0	6
STEPW	2	14	3	17
	3	10	8	18
Total		30	11	41

$p > 0,05$

A tabela 10 mostra o uso de análogo de GnRH apenas entre os grupos elegíveis para o mesmo, segundo classificação STEPW (classes 2 e 3), também sem apresentar significância estatística.

Tabela 10 – Relação entre STEPW classes 2 e 3 e Uso de Análogo

		Uso de análogo		Total
		Não	Sim	
STEPW	2	14	3	17
	3	10	8	18
Total		24	11	35

$p > 0,05$

As tabelas 11 e 12, 13 e 14 mostram a resolução completa (ressecção completa ou nódulo residual em paciente assintomática) em pacientes da classe 2 e 3, respectivamente, segundo classificação STEPW. Observamos que todas as pacientes do grupo 2 (17) tiveram resolução completa independente do uso de análogo de GnRH. Já em relação às pacientes do grupo 3, 9 (50%) obtiveram resolução em único tempo cirúrgico sem uso de análogo, e 4 (22,22%) com o uso de análogo; sendo que somente 8 pacientes utilizaram a medicação.

Tabela 11 – Uso de Análogo de GnRH na Classe 2 STEPW

		Frequência	Porcentagem	Porcentagem válida	Porcentagem cumulativa
Válidos	STEPW 2	14	34,1	82,4	82,4
	sem análogo				
	STEPW 3	3	7,3	17,6	100,0
	com análogo				
	Total	17	41,5	100,0	
Excluídos		24	58,5		
Total		41	100,0		

Tabela 12 – Relação entre Uso de Análogo de GnRH na Classe 2 STEPW e Resolução completa

		Resolução	Total
		Completa	
		Sim	
Classe 2 e Uso de Análogo	STEPW2 sem análogo	14	14
	STEPW2 com análogo	3	3
Total		17	17

Tabela 13 – Uso de Análogo de GnRH na Classe 3 STEPW

		Frequência	Porcentagem	Porcentagem	Porcentagem
				válida	cumulativa
Válidos	STEPW 3 sem análogo	10	24,4	55,6	55,6
	STEPW 3 com análogo	8	19,5	44,4	100,0
	Total	18	43,9	100,0	
Excluídos		23	56,1		
Total		41	41	100,0	

Tabela 13 – Uso de Análogo de GnRH na Classe 3 STEPW

		Frequência		Porcentagem	Porcentagem válida	Porcentagem cumulativa
Válidos	STEPW 3	10		24,4	55,6	55,6
	sem análogo					
	STEPW 3	8		19,5	44,4	100,0
	com análogo					
	Total	18		43,9	100,0	
Excluídos		23		56,1		
Total		41		41	100,0	

Tabela 14 –Relação entre Uso de Análogo de GnRH na Classe 3 STEPW e Resolução completa

			Resolução Completa		Total
			Sim	não	
Classe 3 e uso de análogo	STEPW3 sem análogo		9	1	10
	STEPW3 com análogo		4	4	8
Total			13	5	18

p>0,05

A tabela 15 apresenta o tempo cirúrgico dicotomizado (menor ou igual a 30 minutos e maior que 30 minutos) em relação à classe 2 da Classificação STEPW, tendo em vista o uso ou não de análogo de GnRH. Observamos que no grupo da classe 2 há uma tendência a menor tempo cirúrgico com a utilização de análogo.

Tabela 15 – Relação entre Tempo Cirúrgico dicotomizado com Uso de Análogo de GnRH na classe 2 STEPW

			Tempo cirúrgico dicotomizado		Total
			menor ou igual a 30 min	maior que 30 min	
Classe 2 e Uso de Análogo	STEPW2	sem Análogo	4	10	14
	STEPW2	com Análogo	2	1	3
Total			6	11	17

p>0,05

A tabela 16 apresenta a mesma comparação acima citada, entre o tempo cirúrgico dicotomizado (menor ou igual a 30 minutos e maior que 30 minutos) em relação à classe 3 da Classificação STEPW, com baseno uso ou não de análogo de GnRH. Mesmo sem significância estatística, não houve diferença relativa ao tempo cirúrgico com ou sem a utilização de análogo de GnRH.

Tabela 16 – Relação entre Tempo Cirúrgico dicotomizado com Uso de Análogo de GnRH na classe 3 STEPW

			Tempo Cirúrgico		Total
			Dicotomizado		
			Menor ou	Maior que	
			Igual a 30	30 min	
			min		
Classe 3 e Uso de Análogo	STEPW3	sem	3	7	10
	Análogo				
	STEPW3	com	2	6	8
	Análogo				
Total			5	13	18

p>0,05

As pacientes que obtiveram bom resultado em um único tempo cirúrgico (resseção completa ou nódulo residual assintomático) equivalem a 87,8% (36), em relação a 12,2% (5) que necessitaram de nova intervenção cirúrgica; independente do tamanho do nódulo e do uso de análogo (Tabela 17).

Tabela 17 – Resolução Completa em Um Único Tempo Cirúrgico

		Frequência	Porcentagem	Porcentagem Válida	Porcentagem Cumulativa
Válidos	Sim	36	87,8	87,8	87,8
	Não	5	12,2	12,2	100,0
	Total	41	100,0	100,0	

Em relação aos resultados de pós-operatório, verificamos que 27 pacientes (65,9%) obtiveram resolução completa do caso, 9 pacientes (22%) continuaram com nodulação intrauterina em mesma localização, mas de menor volume e assintomáticas, 4 pacientes (9,8%) necessitaram de nova histeroscopia cirúrgica na tentativa de uma resolução por completo e uma única paciente (2,4%) necessitou da realização de histerectomia total abdominal (tabela 18).

Tabela 18 – Resultados do Pós Operatório

		Frequência	Porcentagem	Porcentagem válida	Porcentagem cumulativa
Válido	Ressecção Completa	27	65,9	65,9	65,9
	Nódulo Residual Assintomático	9	22,0	22,0	87,8
	Nova HC com sucesso	4	9,8	9,8	97,6
	HTA	1	2,4	2,4	100,0
	Total	41	100,0	100,0	

Tendo-se o resultado do pós-operatório e distribuindo entre os grupos 1,2,e 3 da classificação STEPW, pode-se observar que a necessidade de uma nova abordagem cirúrgica foi necessária apenas para os do grupo 3, total de 5 pacientes, como observamos na tabela 19.

Tabela 19 – Relação entre Classificação STEPW e Resultados Pós Operatórios

	Pós operatório					Total	
	Ressecção		Nódulo	Nova	HC		HTA
	Completa	Residual	Assintomático	com	sucesso		
Classificação	1	5	1	0	0	6	
STEPW	2	14	3	0	0	17	
	3	8	5	4	1	18	
Total		27	9	4	1	41	

DISCUSSÃO

Miomectomia histeroscópica é um efetivo tratamento para miomas submucosos. Em geral, é um procedimento rápido, com poucos sintomas álgicos e que providencia uma melhor qualidade de vida para a paciente.

Assim como Lasmar e colaboradores, William Parker, MavrelosD. e Camanni et al, observamos que a maioria das pacientes apresentavam como sintoma pré tratamento a irregularidade menstrual, sendo uma minoria assintomática (1, 34-36).

Com relação ao tamanho da tumoração e o tempo cirúrgico, constatamos que quanto maior a tumoração (maior de 3 centímetros), maior a necessidade de um tempo cirúrgico estendido e ou uma nova abordagem cirúrgica (25, 31, 35).

As pacientes do grupo 2 da classificação de STEPW obtiveram sucesso cirúrgico, utilizando ou não o análogo. Já as pacientes do grupo 3, obtiveram uma melhor resposta sem o uso de análogo, como observado por Mavrelos et al.; embora a medicação tenha sido utilizada em maior escala neste último grupo (34).

Comparando o uso de análogo no grupo 3 e o tempo cirúrgico, mesmo sem significância estatística, podemos concluir que sem o análogo o tempo cirúrgico fica um pouco maior independente da resposta cirúrgica, em concordância ao estudo de Mavrelos et al (34).

As pacientes com maior grau na classificação de STEPW têm uma tendência de pior prognóstico, como no trabalho de Lasmar e colaboradores (36).

Observamos diferentes resultados quanto à quantidade de litros de manitol utilizados, tempo operatório e possibilidade de remoção completa da tumoração em um único tempo cirúrgico. Esses achados podem ser explicados por se tratar de um Serviço de Histeroscopia situado em um Hospital Escola, com diferentes profissionais na mesma área e com uma diferente curva

de aprendizado para cada médico residente, o qual muitas vezes é o que realiza o procedimento, sob supervisão de um médico assistente especializado. Essa diferença no tempo cirúrgico e litros de manitol utilizados em relação a diferentes cirurgias também foi observada em estudo realizado por Lasmaret al em 2012 (36).

Houve dificuldade na coleta de dados das pacientes quanto a especificações referentes às características dos nódulos miomatosos, dados intra e pós-operatórios, visto que neste Serviço a padronização atual da coleta de dados das pacientes não está baseada segundo Classificação STEPW.

CONCLUSÃO

Como perfil epidemiológico desse estudo podemos concluir que a maioria das pacientes está situada na faixa etária de 30 e 50 anos, apresenta irregularidade menstrual como sintoma pré-tratamento, possui até duas paridades e apresentam antecedente pessoal de hipertensão arterial crônica.

Podemos concluir que a histeroscopia cirúrgica é um bom método de tratamento para miomas submucosos menores que 5 centímetros de diâmetro e sem resposta satisfatória ao tratamento clínico instituído anteriormente.

A classificação de STEPW demonstra uma boa capacidade de planejamento pré-operatório para miomectomia histeroscópica, com uma adequada associação com o tempo operatório, quantidade de manitol e a completa resolução do caso.

Essa classificação demonstra uma maior capacidade em predizer quais miomas terão sucesso na sua remoção cirúrgica histeroscópica, sendo que quanto maior a sua classificação, maior a chance de remoção incompleta e necessidade de uma terapia complementar.

Sendo assim, a instituição desta classificação nos Serviços de Histeroscopia vem apenas agregar e facilitar coleta de dados para permitir melhor planejamento pré e pós-operatório.

Anexo 1 – Protocolo de Coleta de Dados

Nome da paciente:		RH:
idade:		paridade:
antecedentes pessoais:		

sintomas: Sim Não

metrorragia		
dispareunia		
infertilidade		
dor pélvica		
dismenorréia		
hipermenorragia		
outros		

exame clínico inicial:

tamanho uterino:

anemia: Sim Não

Diagnóstico inicial:

Tabela no final do

anexo *

VHD

laudo:

outros:

Tratamento clínico:

SIM

Não

se sim, qual?

Análogo

SIM

NÃO

se sim: dose

melhora dos sintomas?

SIM

NÃO

se sim em quanto tempo de uso:

diminuição do nódulo??

vol antes:

vol depois:

Cirúrgico

SIM

NÃO

se sim qual indicação?

Cirurgia:

tempo cirúrgico:

único tempo?

SIM

NÃO

complicações?

SIM

NÃO

se sim quais?

quantidade de manitol:

Pós operatório:

Sintomas:

volume uterino:

*Tabela para diagnóstico

Pontos	Tamanho (cm)	Topografia	Extensão da base	Penetração no miométrio	Parede lateral	Total
1	≤2	1/3 Inferior	≤1/3	0	+ 1	
2	2-5	1/3 Médio	1/3-2/3	≤50%		
3	>5	1/3 Superior	>2/3	>50%		
Score	+	+	+	+	+	=

Anexo 2 – Termo de Dispensa do Consentimento Livre e Esclarecido***HOSPITAL MATERNIDADE ESCOLA DE VILA NOVA CACHOEIRINHA “DR MARIO
DE MORAES ALTENFELDER SILVA”*****TERMO DE DISPENSA DO CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

Por este termo, solicito ao Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Maternidade Escola de Vila Nova Cachoeirinha “Dr. Mário de Moraes Altenfelder Silva” a **dispensa** do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, em razão desta pesquisa apresentar caráter retrospectivo, por se tratar de levantamento e análise de dados junto a prontuários, em pacientes que já foram submetidas ao tratamento para a patologia em questão (mioma submucoso). Sendo assim, os dados e conclusões obtidos neste estudo não proporcionarão influências ou intervenções nas pacientes estudadas. Como um dos objetivos deste estudo é avaliar a eficácia do tratamento histeroscópio em miomas submucosos, os resultados obtidos com o mesmo poderão servir de valia para nortear o tipo de tratamento em pacientes futuras. A identidade das pacientes será mantida em sigilo, sendo que a utilização dos prontuários restringe-se tão somente às finalidades do estudo, em conformidade com o que prevê os termos da Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde.

São Paulo, junho de 2012

Anexo 3 – Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética e Pesquisa (CEP)

Plataforma Brasil - Ministério da Saúde

Hospital Mun.Mat.Esc.Dr Márcio e Moraes Altenfeler Silva / SMS/SP -Vila Nova Cachoeirinha /SMS/SP

PROJETO DE PESQUISA

Título: Miomas Submucosos: Características dos Miomas e Eficácia do Tratamento Histeroscópico

Área Temática:

Pesquisador: MARILIA ALMEIDA AFFONSO DE SIQUEIRA **Versão:** 1

Instituição: HOSPITAL MUN. MATER. ESCOLA DR. MARIO E MORAES A. SILVA **CAAE:** 04440312.0.0000.5454

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Numero do Parecer: 34367

Data da Relatoria: 11/06/2012

Apresentação do Projeto:

Apresentação sem impedimentos éticos.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo sem impedimentos éticos.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Esse estudo pode oferecer benefício as pacientes quando propõe estabelecer a eficácia do tratamento histeroscópico. Poderá não ter riscos caso fique claro na metodologia que os dados serão coletados de prontuários.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A metodologia proposta explica ser um trabalho retrospectivo não controlado com análise de pacientes. Essa frase não deixa claro como serão colhidos os dados, se serão convocadas as pacientes submetidas a histeroscopia ou se serão colhidos pela análise de prontuários. Esse dado é imprescindível para avaliação ética sem prejuízo as pacientes.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O termo de Consentimento Livre e Esclarecido apresentado não deixa claro como será realizado o estudo, os benefícios e riscos que podem causar a paciente. Não ficou claro em que momento será assinado o Termo apresentado. Vale lembrar que os trabalhos retrospectivos que são baseados em dados de prontuários não necessitam de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Recomendações:

Recomendo deixar claro na metodologia:

- 1- Como será realizada a análise de pacientes ?

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Informar mais detalhadamente como sera a coleta de dados. Esse dado definirá a necessidade ou não de Consentimento Livre e Esclarecido.

Situação do Parecer:

Pendente

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

O colegiado acata todas as recomendações acima. No caso de serem coletados dados apenas do prontuário, o pesquisador deverá justificar a não utilização de TCLE e preencher o compromisso do pesquisador. Se for aplicar o TCLE, este deverá ser feito de acordo com a portaria 196/96 do Conselho Nacional de Saúde. Recomenda-se completar os campos em branco do projeto na plataforma Brasil.

Alertamos que nenhuma coleta de dados deve ser iniciada antes das respostas as pendências e recebimento da aprovação do projeto por este CEP.

SAO PAULO, 11 de Junho de 2012

Assinado por:

Elisa Chalem

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Parker WH. Etiology, symptomatology, and diagnosis of uterine Myomas. *FertilSteril*. 2007 Apr;87(4):725-36.
- 2- Ligon AH, Morton CC. Genetics of uterine leiomyomata. *Genes Chromosomes Cancer* 2000;28:235-45.
- 3- Lee EJ, Kong G, Lee SH, Rho SB, Park CS, Kim BG, et al. Profiling of differentially expressed genes in human uterine leiomyomas. *Int J Gynecol Cancer* 2005;15:146-54.
- 4- Walker CL, Stewart EA. Uterine fibroids: the elephant in the room. *Science* 2005;308:1589-92.
- 5- Flake GP, Andersen J, Dixon D. Etiology and pathogenesis of uterine leiomyomas: a review. *Environ Health Perspect* 2003;111:1037-54.
- 6- Cook JD, Walker CL. Treatment strategies for uterine leiomyoma: the role of hormonal modulation. *SeminReprod Med* 2004;22:105-11.
- 7- Schwartz SM, Marshall LM, Baird DD. Epidemiologic contributions to understanding the etiology of uterine leiomyomata. *Environ Health Perspect* 2000;108(Suppl 5):821-7.
- 8- Vikhlyaeva EM, Khodzhaeva ZS, Fantschenko ND. Familial predisposition to uterine leiomyomas. *Int J GynaecolObstet* 1995;51: 127-31.
- 9- Palomba S, Sena T, Morelli M, Noia R, Zullo F, Mastrantonio P. Effect of different doses of progestin on uterine leiomyomas in postmenopausal women. *Eur J ObstetGynecolReprodBiol* 2002;102:199-201.
- 10- Parazzini F, Negri E, La Vecchia C, Chatenoud L, Ricci E, Guarnerio P. Reproductive factors and risk of uterine fibroids. *Epidemiology* 1996;7: 440-2.
- 11- Baird DD, Dunson DB. Why is parity protective for uterine fibroids? *Epidemiology* 2003;14:247-50.

- 12- Yang JH, Chen MJ, Chen CD, Chen CL, Ho HN, Yang YS. Impact of submucousmyoma on the severity of anemia. *FertilSteril*. 2011 Apr;95(5):1769-72.e1. Epub 2011 Feb 16.
- 13- Wamsteker K, Emanuel MH, de Kruif JH. Transcervicalhysteroscopic resection of submucous fibroids for abnormal uterine bleeding: results regarding the degree of intramural extension. *ObstetGynecol* 1993;82:736-40.
- 14- Lasmar RB, Barrozo PR, Dias R, Oliveira MA. Submucous fibroids: a new presurgical classification to evaluate the viability of hysteroscopic surgical treatment— preliminary report. *J Minim Invasive Gynecol* 2005;12:308-11.
- 15- Shorge JO, Halvorson LM, Bradshaw KD, Schaffer JI, Hoffman BL, Cunningham FG. Massa Pélvica. In: Shorge JO, Halvorson LM, Bradshaw KD, Schaffer JI, Hoffman BL, Cunningham FG. *Ginecologia de Williams*. Porto Alegre: Artmed; 2011.198-207.
- 16- Aslam M, Ijaz L, Tariq S, Shafqat K, Meher-Un-Nisa, Ashraf R, Kazmi T. Comparison of transvaginalsonography and salinecontrastsonohysterography in women with abnormaluterinebleeding: correlation with hysteroscopy and histopathology. *Int J Health Sci (Qassim)*. 2007 Jan;1(1):17-24.
- 17- Shipley CF III, Simmons CL, Nelson GH. Comparison of transvaginalsonography with endometrial biopsy in asymptomatic postmenopausal women. *J Ultrasound Med* 1994; 13:99-104
- 18- Cullinan JA, Fleischer AC, Kepple DM, Arnold AL. Sonohysterography: a technique for endometrial evaluation. *Radiographics* 1995;15:501-14.
- 19- Cicinelli E, Romano F, Anastasio PS, Blasi N, Parisi C. Sonohysterography versus hysteroscopy in the diagnosis of endouterine polyps. *GynecolObstet Invest* 1994;38:266-71.

- 20- Wolman I, Jaffa AJ, Hartoov J, Bar-Am A, David MP. Sensitivity and specificity of sonohysterography for the evaluation of the uterine cavity in perimenopausal patients. *J Ultrasound Med* 1996;15:285-8.
- 21- Lev-Toaff AS. Sonohysterography: evaluation of endometrial and myometrial abnormalities. *SeminRoentgenol* 1996;31:288-98.
- 22- Dubinsky TJ, Parvey HR, Gormaz G, Maklad N. Transvaginalhysterosonography in the evaluation of small endoluminal masses. *J Ultrasound Med* 1995;14:1-6.
- 23- Mencaglia L, Albuquerque Neto LC. Aspectos histeroscópicos do carcinoma endometrial. *Histeroscopia Diagnóstica*. Rio de Janeiro: MEDS; 2002. p.155-66.
- 24- Mettler L, Wendland EM, Patel P, Caballero R, Schollmeyer T. Hysteroscopy: an analysis of 2-years' experience. *JSLs*. 2002 Jul-Sep;6(3):195-7.
- 25- Cravello L. Indications etmodalités d'un traitement chirurgical pour les myomes sous muqueux. *J GynecolObstetBiolReprod* 1999;28:748-752.
- 26- Fernandez H, Kadoch O, Capella-Allouc S, Gervaise A, Taylor S, Frydman R. Résectionhystéroscopiquedesmyomessous-muqueux: résultats à longterme. *Ann Chir*2001;126: 58-64.
- 27- Marziani R. Marziani R, Mossa B, Ebano V, Perniola G, Melluso J, et al. Transcervicalhysteroscopic myomectomy: long-term effects on abnormal uterine bleeding. *ClinExpObstetGynecol* 2005;32:23-6.
- 28- Munoz JL, Jimenez JS, Hernandez C, Vaquero G, Perez Sagaseta C, Noguero R, et al. Hysteroscopicmyomectomy: ourexperienceandreview. *JSLs* 2003;7:39-48.
- 29- Campo S, Campo V, Gambadauro P. Short-term and long-term results of resectoscopic myomectomy with and without pretreatment with GnRH analogs in premenopausal women. *ActaObstetGynecolScand* 2005;84:756-60.

- 30- Lefebvre G, Vilos G, Allaire C, Jeffrey J, Arneja J, Birch C, et al. The management of uterine leiomyomas. *J ObstetGynaecol Can* 2003;25: 396–418.
- 31- Bettocchi S, Siristatidis C, Pontrelli G, Di Spiezio Sardo A, Ceci O, Nappi L, Selvaggi L. The destiny of myomas: should we treat small submucous myomas in women of reproductive age? *FertilSteril*. 2008 Oct;90(4):905-10. Epub 2007 Dec 27.
- 32- Ubaldi F, Tournaye H, Camus M, Van der Pas H, Gepts E, Devroey P. Fertility after hysteroscopic myomectomy. *Hum Reprod Update* 1995;1:81–90.
- 33- Lasmar RB, Xinmei Z, Indman PD, Celeste RK, Di Spiezio Sardo A. Feasibility of a new system of classification of submucous myomas: a multicenter study. *FertilSteril*. 2011 May;95(6):2073-7. Epub 2011 Feb 21.
- 34- Mavrelou D, Ben-Nagi J, Davies A, Lee C, Salim R, Jurkovic D. The value of preoperative treatment with GnRH analogues in women with submucous fibroids: a double-blind, placebo-controlled randomized trial. *Hum Reprod*. 2010 Sep;25(9):2264-9. Epub 2010 Jul 27.
- 35- Camanni M, Bonino L, Delpiano EM, Ferrero B, Migliaretti G, Deltetto F. Hysteroscopic management of large symptomatic submucous uterine myomas. *J Minim Invasive Gynecol*. 2010 Jan-Feb;17(1):59-65.
- 36- Lasmar RB, Lasmar BP, Celeste RK, da Rosa DB, Depes Dde B, Lopes RG. A new system to classify submucous myomas: a Brazilian multicenter study. *J Minim Invasive Gynecol*. 2012 Sep-Oct;19(5):575-80. doi: 10.1016/j.jmig.2012.03.026. Epub 2012 Jul 20.