

Estudo imunoistoquímico da concentração do receptor de progesterona no leiomioma uterino e miométrio adjacente considerando a fase do ciclo menstrual

Immunohistochemical study of progesterone receptor concentration in uterine leiomyoma

Sheldon Rodrigo Botogoski¹, Ana Cláudia Kutax Buair², Isabela Caroline Bellanda Garcia², Maria Eduarda Inocente Alves da Rocha Loures², Mariane Adelle de Souza²

Resumo

Objetivo: Verificar e comparar a concentração de receptores de progesterona entre leiomioma e miométrio normal adjacente, considerando a fase do ciclo menstrual, em mulheres com leiomiomatose uterina. **Metodologia:** Foram analisadas 59 amostras de mioma e miométrio normal adjacente de mulheres submetidas a histerectomia por leiomiomatose uterina. Foram divididos 2 grupos, sendo o grupo I sem identificação da fase do ciclo menstrual (n=29) e o grupo II (n=30), subdividido em fase proliferativa (subgrupo A, n=18) e fase secretora (subgrupo B, n=12) do ciclo menstrual. Nas amostras foram pesquisados os receptores de progesterona presentes nos dois tecidos, através de método imunoistoquímico e foi realizada a análise estatística. **Resultado:** Houve diferença significativa na concentração dos receptores de progesterona (RP) entre mioma e miométrio normal adjacente, com predomínio de RP no tumor ($p<0,001$). Quando analisada a relação de RP entre as diferentes fases do ciclo menstrual, não houve diferença significativa entre os subgrupos A e B ($p=0,709$), nem entre os grupos I e II ($p=0,267$). **Conclusão:** Houve predomínio de RP no mioma em relação ao miométrio normal, porém sem modificação quanto a fase do ciclo menstrual. Esse dado coloca em evidência o papel da progesterona no desenvolvimento da leiomiomatose uterina e ressalta a possibilidade de tratamentos alternativos aos cirúrgicos, que regridam o tumor de maneira eficaz, sem o comprometimento da ferti-

lidade, visando, paralelamente, a diminuição dos gastos nos sistemas de saúde.

Descritores: Leiomioma, Receptores de progesterona, Ciclo menstrual

Abstract

Objective: To verify and compare progesterone receptor concentration between leiomyoma and adjacent normal myometrium, taking in consideration of the menstrual cycle phase, in women with uterine leiomyomatosis. **Methods:** We analysed 59 samples of myoma and normal adjacent myometrium from women who underwent hysterectomy because of uterine leiomyomatosis. They were divided in 2 groups: Group I without identifying menstrual cycle phase (n=29) and Group II (n=30), subdivided in proliferative phase (subgroup IIA, n=18) and secretory phase (subgroup IIB, n=12) of the menstrual cycle. Immunohistochemistry analysis was performed on both tissues for progesterone receptors and the results evaluated statistically. **Results:** There was significant difference on progesterone receptors (PR) concentration between the tissues, with predominance of PR in tumorous cells ($p<0.001$). There was, however, no difference of PR concentration when comparing subgroups IIA and IIB ($p=0.709$), neither with groups I and II ($P=0.267$). **Conclusion:** There was a predominance of PR in tumorous cells when correlated to normal myometrium, independent of menstrual cycle. This new data provides new evidence of progesterone's role on uterine leiomyomatosis and reinforces the possibility of alternative treatments to surgery, that effectively reduces tumor size without compromising fertility, at the same time reducing the overall cost on health care systems.

Key words: Leiomyoma, Progesterone receptor, Menstrual cycle

Introdução

Leiomioma uterino, também conhecido como mioma, é o tumor benigno mais comum do trato

1. Coordenador da Comissão de Residência Médica - Departamento de Ginecologia da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Curitiba- Aliança Saúde – Pontifícia Universidade Católica do Paraná - PUC-PR

2. Médica Residente da Escola de Medicina – Pontifícia Universidade Católica do Paraná - PUC-PR

Trabalho realizado: Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Curitiba- Aliança Saúde – Pontifícia Universidade Católica do Paraná - PUC-PR

Autor para correspondência: Sheldon Rodrigo Botogoski. Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Curitiba - PUC-PR. Rua André de Barros, 694 – Centro – 80010-030 – Curitiba, PR – Brasil. E-mail: sheldon@centroeupeu.com.br

genital feminino, derivado da musculatura lisa do miométrio. Acomete até 30% das mulheres em idade fértil⁽¹⁾, estando relacionado com a história familiar e a raça, sendo mais comum em mulheres negras e nulíparas, considerando a multiparidade um fator protetor para o desenvolvimento⁽²⁾. Esse tumor pode ser responsável por uma série de comorbidades, como dor e aumento do volume abdominal, sangramento uterino anormal, anemia, infertilidade e abortos. Por essas razões, é um dos maiores responsáveis pelas indicações de histerectomia em mulheres em idade fértil, acarretando gastos nos sistemas de saúde e complicações pós operatórias⁽³⁾.

Acredita-se que o tumor seja formado por um conjunto de células monoclonais originadas de células somáticas do miométrio que sofreram desregulação⁽¹⁾. Os hormônios ovarianos também contribuem no controle dos genes que regulam o miométrio⁽⁴⁾ e parecem estar diretamente relacionados na fisiopatologia dos leiomiomas, fato evidenciado pela maior prevalência a partir da menarca e do primeiro trimestre gestacional, além de sua regressão durante a menopausa⁽⁵⁾.

Na primeira fase do ciclo, também chamada de folicular ou proliferativa, que corresponde ao período do início da menstruação até a ovulação, o endométrio é influenciado basicamente pelo estrogênio, já na fase lútea, a segunda fase do ciclo, também conhecida como secretora, a progesterona é o hormônio principal⁽⁶⁾.

Em relação à influência hormonal, sugere-se que o estrogênio interfira na proliferação de fatores de crescimento como o fator de crescimento epidermal (EGF)⁽⁷⁾, além de ser o maior fator mitogênico no útero⁽⁵⁾. Porém, pesquisas têm apontado a progesterona como a principal influência para o crescimento dos miomas uterinos⁽⁵⁾. Estudos realizados com anti-progestágenos como forma de tratamento, demonstraram diminuição considerável no tamanho da lesão⁽⁸⁾. Há também evidências de que a fase secretora do ciclo esteja relacionada com o aumento da atividade mitótica dos leiomiomas⁽⁹⁾.

Muito se pesquisa sobre a concentração de receptores esteroidais no leiomioma e miométrio, e sabe-se que quanto maior a quantidade de receptores de progesterona maior a sua ação no órgão, porém há uma discrepante controvérsia na literatura em relação a esse tema. Viville et al, 1997⁽⁸⁾, analisaram a distribuição dos receptores de progesterona (RP) no leiomioma e miométrio normal, identificando aumento dos RP nos miomas uterinos. Por outro lado, estudo composto por mulheres na fase proliferativa do ciclo não encontrou diferenças significativas entre as concentrações dos receptores^(9,4). Nisolle et al, 1999⁽¹⁰⁾, observaram um aumento dos RP no leiomioma em relação ao miométrio normal, porém sem mudanças na concentração em relação ao ciclo menstrual. Englund et al, 1998⁽¹¹⁾, detectaram que a

concentração dos RP é menor na fase lútea do que na fase proliferativa nos dois tecidos analisados.

Essas controvérsias na literatura indicam a necessidade de analisar, empregando outra metodologia, a concentração e relação dos receptores de progesterona no leiomioma uterino e no miométrio sadio adjacente, com o objetivo de indicar tratamentos farmacológicos mais efetivos, ocasionando uma diminuição da necessidade de tratamento invasivo, melhora na qualidade de vida, redução de gastos nos sistemas de saúde e manutenção da função reprodutiva.

Materiais e Método

O estudo foi aprovado pelo CEP - Comitê de Ética em Pesquisa (Número do Parecer: 422.171), via submissão pela Plataforma Brasil. Para sua elaboração, foram analisados dados de prontuários e amostras contendo tecido de leiomioma e miométrio normal adjacente de 60 mulheres, selecionadas de acordo com os critérios de inclusão, no período de outubro de 2013 a janeiro de 2014, no Hospital Santa Casa de Curitiba, Paraná.

Os critérios de inclusão foram mulheres com leiomiomatose uterina em período fértil e de perimenopausa, através da sintomatologia clínica, exame físico, ultrassonografia transvaginal e com diagnóstico de leiomiomatose uterina comprovado pelo estudo histopatológico da peça advinda da histerectomia abdominal total. O motivo da inclusão de mulheres em perimenopausa nesse estudo, apesar de apresentarem ciclos anovulatórios, ou seja, sem progesterona, era saber se o leiomioma e o miométrio normal adjacente apresentavam diferenças de receptores. Foram excluídos do estudo mulheres com diagnóstico histopatológico de tumor maligno uterino – Leiomiossarcoma ou com miométrio escasso para estudo da expressão imunoistoquímica para receptor de progesterona.

Das primeiras 30 amostras, uma foi retirada por apresentar lesão maligna de útero (Leiomiossarcoma) comprovada por histopatologia. Assim restaram 29 amostras que foram selecionadas para o primeiro Grupo do estudo (grupo I), sem conhecimento da fase do ciclo menstrual. As demais 30 amostras, grupo II, foram analisadas de acordo com a fase do ciclo menstrual a qual a paciente se encontrava no momento da cirurgia. Para a classificação foi feita a análise do padrão do endométrio, obtido através do estudo histopatológico. Dessa maneira, 18 amostras corresponderam a fase proliferativa do ciclo (subgrupo A) e 12 amostras apresentaram o padrão endometrial correlativo a fase secretora do ciclo (subgrupo B).

A análise dos dados foi realizada com o programa computacional IBM SPSS v.20.0. Os resultados das variáveis qualitativas foram descritos por frequências

e percentuais. Para variáveis quantitativas foram apresentadas médias, medianas, valores mínimos, valores máximos e desvios padrões. Para a comparação entre mioma e miométrio em relação à concentração dos receptores de progesterona, foi usado o teste binomial. A comparação entre os dois grupos em relação à concentração dos receptores de progesterona foi feita considerando o teste exato de Fisher. Valores de $p < 0,05$ indicam significância estatística.

Resultados

A média de idade das pacientes estudadas foi de 45,5 anos e desvio padrão (DP) de 4,7. Quanto a cor da pele, a amostra contou com 88,1% de mulheres brancas e 11,9% de negras. O peso do útero avaliado pelo exame histopatológico variou de 60 a 1160 gramas, com média 255,6 g. Quanto a dimensão do maior mioma presente no produto da histerectomia a média foi de 4,14 cm com desvio padrão de 2,58. Em relação a localização dos miomas, 67,8% foram intramurais, 5,1% submucosos e 27,1% subserosos.

A relação na quantidade de receptores de progesterona entre mioma e miométrio normal adjacente foi feita através de estudo imunoistoquímico, sendo a sua presença identificada pela coloração marrom, indicando a reação do anticorpo com o antígeno (RP), situado no núcleo celular. Para a análise da concentração, foram consideradas diferentes intensidades da coloração nos núcleos celulares: intenso, quando presente em mais de 75% das células (escore 3), moderado, entre 75% e 25% dos núcleos (escore 2) e raros, quando abaixo de 25% (escore 1). Em função do pequeno número de casos com escore 1 (<25%), foram agrupados os escores 1 e 2. O receptor de progesterona esteve presente de forma intensa (escore 3) em 56 das amostras de mioma quando comparadas a 38 amostras do miométrio normal adjacente.

Testou-se a hipótese nula de que as proporções de casos com $RP > 75\%$ (e $RP \leq 75\%$) são iguais no mioma e no miométrio, versus a hipótese alternativa de proporções diferentes. Na tabela 1 estão apresentadas as frequências e percentuais de acordo com o cruzamento das classificações de mioma e de miométrio.

O resultado do teste estatístico indicou a rejeição da hipótese nula ($p < 0,001$), ou seja, existe diferença significativa entre mioma e miométrio normal adjacente em relação a concentração de receptores de progesterona.

Para a avaliação da função da fase do ciclo em relação a quantidade de receptor de progesterona, foi comparado a concentração de RP apenas no grupo II, entre os subgrupos A e B, que representam a fase proliferativa e secretora do ciclo, respectivamente. Para esta análise foram consideradas duas classificações de

Tabela 1

Comparação da concentração de RP entre mioma e miométrio normal, obtida por método imunoistoquímico, em mulheres com leiomiomatose uterina.

RP MIOMA	RP MIOMÉTRIO		TOTAL
	$\leq 75\%$	$> 75\%$	
$\leq 75\%$	3 (5,1%)	0 (0%)	3
$> 75\%$	18 (30,5%)	38(64,4%)	56
TOTAL	21	38	59

acordo com os resultados conjuntos de RP no mioma e no miométrio: “resultados iguais” ou “miométrio com resultado menor do que mioma”.

Testou-se a hipótese nula de que a distribuição sobre estas classificações é igual nos dois grupos A e B, versus a hipótese alternativa de distribuições diferentes. Na tabela 2 são apresentados os resultados obtidos.

Tabela 2

Comparação da concentração de RP entre mioma e miométrio normal, em mulheres com leiomiomatose uterina, na fase proliferativa do ciclo menstrual (subgrupo A) e na fase secretora do ciclo (subgrupo B).

MIOMA E MIOMÉTRIO	GRUPO II	
	A	B
RP IGUAIS	10 (55,56%)	8 (66,67%)
MIOMÉTRIO < MIOMA	8 (44,44%)	4 (33,33%)
TOTA	18	12

Teste exato de Fisher ($p = 0,709$).

O resultado do teste estatístico indicou a não rejeição da hipótese nula (valor de $p = 0,709$). Sendo assim, não foi encontrada diferença significativa entre os grupos A e B em relação aos resultados de RP no mioma e no miométrio adjacente.

Para avaliar a importância do reconhecimento da fase do ciclo previamente à cirurgia na avaliação da concentração de receptores de progesterona entre mioma e miométrio normal adjacente, foi realizado a análise estatística comparando os resultados entre o grupo I (amostras sem conhecimento sobre a fase do ciclo menstrual) e o grupo II (amostras com conhecimento sobre a fase do ciclo menstrual). Primeiramente, avaliou-se a concentração de RP entre os tecidos, individualmente.

O resultado do teste estatístico indicou a não rejeição da hipótese nula (valor de $p = 0,267$). Sendo assim, não foi encontrada diferença significativa entre os grupos I e II em relação aos resultados de RP no mioma e no miométrio.

Tabela 3

Comparação da concentração de RP entre mioma e miométrio normal, em mulheres com leiomiomatose uterina, nas amostras sem conhecimento sobre a fase do ciclo menstrual (grupo I) e nas amostras com conhecimento (grupo II).

MIOMA E MIOMÉTRIO	GRUPO	
	I	II
RP IGUAIS	22 (75,9%)	18 (60,0%)
MIOMÉTRIO < MIOMA	7 (24,1%)	12 (40,0%)
TOTAL	29	30

Teste exato de Fisher (p = 0,267).

Discussão

O estudo baseou - se na análise de dados de prontuários e amostras de mioma e miométrio normal adjacente de 59 mulheres submetidas a histerectomia total abdominal por leiomiomatose uterina. Todas as mulheres estavam dentro do período fértil e apresentavam média de idade de 45,5 anos, coincidindo com o período de perimenopausa, em que a doença se torna mais sintomática, sendo optado o tratamento definitivo com a cirurgia de remoção uterina⁽⁴⁾. Em relação ao predomínio racial da leiomiomatose uterina, nossa casuística apontou que 88,1% das mulheres analisadas eram brancas, diferentemente dos dados citados pela literatura, que indicam maior incidência da doença em mulheres negras⁽²⁾. Esse resultado pode estar relacionado com a tendência demográfica de predominância da população branca na Região Sul do país, local onde foi realizado nosso estudo⁽¹²⁾.

Para avaliar o papel da progesterona no desenvolvimento do mioma uterino, foram analisadas as concentrações de receptores de progesterona e encontrou-se que, estatisticamente, há diferença significativa na concentração de RP no mioma em relação ao miométrio normal adjacente, sendo predominante no primeiro. Esse fato corrobora com outros dados já descritos na literatura, como o estudo de Viville et al, 1997⁽⁸⁾, que encontrou maior quantidade de RP no mioma em relação ao miométrio, por estudo imunistoquímico e por *Western blotting*, mas não houve diferença significativa entre os dois tecidos quando analisado a expressão *gênica* (através de análise de RNA mensageiro) para RP. Como a influência hormonal sobre o sítio está diretamente relacionada com a concentração tecidual de seus receptores específicos, esse dado coloca em evidência o papel da progesterona no desenvolvimento dos leiomiomas uterinos^(3,4).

A progesterona é o hormônio predominante na segunda fase, ou fase secretora, do ciclo menstrual. Há relatos de que fatores de crescimento como VEGF (fator de crescimento vascular endotelial) e marca-

dores de proliferação celular, como o Ki-67, que são descritos em associação ao desenvolvimento dos miomas, também estão aumentados nesta fase do ciclo menstrual⁽¹³⁻¹⁵⁾. Porém, quando analisada a relação entre a concentração de RP entre mioma e miométrio adjacente considerando o ciclo menstrual, não foi encontrado diferença significativa entre os resultados. Nisolle et al, 1999⁽¹⁰⁾, apesar de localizar concentrações maiores de RP em mioma na fase secretora, observou que essa diferença não foi estatisticamente significativa. Além disso, quando analisado o índice de proliferação celular através do Ki-67, não houve diferença significativa entre as fases nesse estudo, apesar dos resultados aparentemente positivos relacionados à segunda fase⁽¹⁰⁾.

Ainda, para investigar a importância na determinação do ciclo menstrual no momento da cirurgia e coleta das amostras, estudou-se a relação entre o grupo I, modelos não identificados pelo ciclo menstrual e o grupo II, previamente classificados. Não houve diferença significativa entre a concentração de receptores de progesterona nos tecidos analisados entre esses dois grupos. Esse dado corrobora com o fato de que a fase do ciclo não influencia nos resultados sobre a concentração de receptores de progesterona em mioma e miométrio normal adjacente. Porém, a relevância desse resultado deve levar em conta o fator individual das amostras, uma vez que o não conhecimento da fase do ciclo possa implicar em fatores de casualidade entre os dados analisados.

Os elementos do nosso estudo, que ressaltam o predomínio dos receptores de progesterona no mioma uterino, são concordantes com trabalhos recentes que priorizam o papel da progesterona no desenvolvimento da leiomiomatose, transcendendo preceitos antigos de que esse hormônio era apenas coadjuvante no crescimento do tumor. Ishikawa et al, 2010⁽³⁾, através de estudo com método xenográfico em ratos imunossuprimidos (que se assemelha ao estudo em tecidos humanos *in vivo*), evidenciaram que a progesterona não só ativa o desenvolvimento do tumor como também mantém sua proliferação via receptor de progesterona⁽³⁾.

Tendo em vista o papel da progesterona no crescimento e desenvolvimento tumoral da leiomiomatose uterina, cabe ressaltar a importância de tratamentos alternativos à histerectomia, que além de custos elevados aos sistemas de saúde, compromete definitivamente a fertilidade. O uso de agonistas de hormônios liberadores de gonadotrofinas (GnRH α), que age diminuindo as concentrações séricas dos hormônios esteroidais, minimizam o tamanho do tumor^(4,16) e são capazes de reduzir em até 36% a quantidade de receptores de progesterona⁽¹⁴⁾. Os antiprogestágenos, como o Mifepristone, são capazes de reduzir o tamanho do

mioma em até 49%, em três meses de uso⁽⁴⁾, mas não são indicados em nosso meio para o tratamento dos miomas. Ainda como opção, há os moduladores dos receptores de progesterona (SPRM), que diminuem os sintomas hemorrágicos e de pressão em baixo ventre, diminuindo o tamanho uterino e dos miomas⁽¹⁶⁾. O sistema intra-uterino liberador de levonorgestrel (SIU) é um dispositivo indicado para controle do sangramento menstrual intenso. No leiomioma uterino, estudos observacionais e revisões sistemáticas verificaram uma redução do volume uterino e do sangramento, além de um aumento do hematócrito^(17,18). Contudo, em relação à menorragia, não há estudos randomizados. Uma contra-indicação relativa ao método são os leiomiomas intracavitários⁽¹⁹⁾.

Esse trabalho concluiu que há diferença significativa entre a concentração de receptores de progesterona no leiomioma e no miométrio normal adjacente, porém sem alteração entre a fase do ciclo menstrual, destacando o papel da progesterona no crescimento e desenvolvimento desse tumor benigno uterino. Desta maneira, ressalta-se o uso de tratamentos alternativos aos cirúrgicos, como a histerectomia, e preconiza-se a realização de novos trabalhos para que se construam evidências robustas a cerca do tratamento hormonal contendo progesterona e sua influência sobre o desenvolvimento dos miomas uterinos.

Referências Bibliográficas

1. Bozzini N, editor, Federação Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetrícia. Introdução. In: Bozzini N, editor, Federação Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetrícia. Leiomioma uterino: manual de orientação. São Paulo: Ponto; 2004. p.11-28.
2. Gomes MTV, Castro RA, Villanova FE, Silva IDCG, Baracat EC, Lima GR, et al. Relação entre polimorfismo do gene do receptor de progesterona, raça, paridade e ocorrência de leiomioma uterino. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2006; 28:278-84.
3. Ishikawa H, Ishi K, Serna VA, Kakazu R, Bulun SE, Kurita T. Progesterone is essential for maintenance and growth of uterine leiomyoma. *Endocrinology*. 2010; 151:2433-42.
4. Lora V. Expressão gênica e proteica das isoformas A e B do receptor de progesterona, de p53 e de p21 em miométrio e leiomioma uterino. Dissertação [Mestrado]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Instituto de Ciências Básicas da Saúde; 2010.
5. Kim JJ, Sefton EC. The role of progesterone signaling in the pathogenesis of uterine leiomyoma. *Mol Cell Endocrinol*. 2012; 358:223-31.
6. Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia. Fisiologia do ciclo menstrual. Eixo hipotálamo-hipófise-ovariano. In: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia. São Paulo: FEBRASGO; 2010. p. 7-33.
7. Maruo T, Matsuo H, Samoto T, Shimomura Y, Kurachi O, Gao Z, et al. Effects of progesterone on uterine leiomyoma growth and apoptosis. *Steroids*. 2000; 65:585-92.
8. Viville B, Charnock-Jones DS, Sharkey AM, Wetzka B, Smith SK. Distribution of the A and B forms of the progesterone receptor messenger ribonucleic acid and protein in uterine leiomyomata and adjacent myometrium. *Hum Reprod*. 1997;12:815-22.
9. Gomes MTV, Castro RA, Silva IDCG, Baracat EC, Lima GR, Girão MBC. Análise da patogênese do leiomioma do útero. *Femina*. 2006; 34:381-7.
10. Nisolle M, Gillerot S, Casanas-Roux F, Squifflet J, Berliere M, Donnez J. Immunohistochemical study of the proliferation index, oestrogen receptors and progesterone receptors A and B in leiomyomata and normal myometrium during the menstrual cycle and under gonadotrophin-releasing hormone agonist therapy. *Hum Reprod*. 1999; 14:2844-50.
11. Englund K, Blanck A, Gustavsson I, Lundkvist U, Sjöblom P, Norgren A, et al. Sex steroid receptors in human myometrium and fibroids: changes during the menstrual cycle and gonadotropin-releasing hormone treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83:4092-6.
12. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Tendências demográficas, uma análise dos resultados da amostra do censo demográfico 2000. Rio de Janeiro: IBGE; 2004. 155p.
13. Dixon D, Flake GP, Moore AB, He H, Haseman JK, Risinger JL, et al. Cell proliferation and apoptosis in human uterine leiomyomas and myometria. *Virchows Arch*. 2002; 441:53-62.
14. Vu K, Greenspan DL, Wu TC, Zacur HA, Kurman RJ. Cellular proliferation, estrogen receptor, progesterone receptor, and bcl-2 expression in GnRH agonist-treated uterine leiomyomas. *Hum Pathol*. 1998; 29:359-63.
15. Ichimura T, Kawamura N, Ito F, Shibata S, Minakuchi K, Tsujimura A, et al. Correlation between the growth of uterine leiomyomata and estrogen and progesterone receptor content in needle biopsy specimens. *Fertil Steril*. 1998; 70:967-71.
16. Koskas M, Derrien J. Traitements médicaux chez la femme ayant des myomes symptomatiques en période d'activité génitale. *Presse Med*. 2013; 42:1122-6.
17. Grigorieva V, Chen-Mok M, Tarasova M, Mikhailov A. Use of a levonorgestrel-releasing intrauterine system to treat bleeding related to uterine leiomyomas. *Fertil Steril*. 2003; 79:1194-8.
18. Magalhães J, Aldrighi JM, de Lima GR. Uterine volume and menstrual patterns in users of the levonorgestrel-releasing intrauterine system with idiopathic menorrhagia or menorrhagia due to leiomyomas. *Contraception*. 2007; 75:193-8.
19. Stewart EA, Barbieri RL, Falk SJ. Overview of treatment of uterine leiomyomas (fibroids). [online] Literature review current through: Jul 2016. | This topic last updated: May 27, 2016. Available from: <http://www.uptodate.com/contents/overview-of-treatment-of-uterine-leiomyomas-fibroids> [01 July 2016]

Trabalho recebido: 28/03/2016

Trabalho aprovado: 03/07/2016