

Sandro Garcia Hilário

**Ação do inibidor da aromatase no tratamento do
leiomioma uterino na menacme**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Mestre em Ciências

Área de concentração: Ginecologia
Orientador: Dr. Nilo Bozzini

**São Paulo
2007**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Hilário, Sandro Garcia

Ação do inibidor da aromatase no tratamento do leiomioma uterino na menacme /
Sandro Garcia Hilário. -- São Paulo, 2007.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Departamento de Obstetrícia e Ginecologia.

Área de concentração: Sandro Garcia Hilário.

Orientador: Nilo Bozzini.

Descritores: 1.Inibidores da aromatase/uso terapêutico 2.Inibidores da
aromatase/administração e dosagem 3.Leiomioma/terapia 4.Pré-menopausa

USP/FM/SBD-215/07

Dedico este trabalho

À minha esposa Fabiana, pela
colaboração, compreensão e
sobretudo por seu amor

Ao meu filho André,
hoje, minha razão de viver

Aos meus pais,
por tudo que sou

Ao meu avô Virgílio,
pela torcida eterna

AGRADECIMENTOS

Às pacientes que contribuíram de forma definitiva para execução desse trabalho.

Ao Dr. Nilo Bozzini, que além de orientador é meu exemplo de dedicação, de amizade e perseverança.

À Sra. Marta Bozzini e família, pela paciência e compreensão.

Aos amigos Rodrigo, Marcos e Edson do Ambulatório de Mioma do Útero, pela colaboração na execução do protocolo.

Ao Dr. Sérgio Kobaiashi, pela realização das ultra-sonografias, e principalmente pelo esmero em seu trabalho.

À Dra. Rosa Maria Pereira e Sra. Líliam Takayama, do LIM da Reumatologia da FMUSP pela importante colaboração.

Ao Prof. Dr. Edmund C. Baracat, pela colaboração na conclusão de meu trabalho.

À Profa. Dra. Ângela Maggio da Fonseca, por sua colaboração e dedicação aos pós-graduandos.

Ao Dr. Eduardo Vieira da Motta, pelo impulso inicial e encorajamento.

À Sra. Cláudia da pós-graduação, por todas as orientações.

Às funcionárias do Ambulatório de Ginecologia.

SUMÁRIO

| | |
|---|----|
| Lista de abreviaturas | |
| Lista de figuras e gráfico | |
| Lista de tabelas | |
| Resumo | |
| Summary | |
| 1 INTRODUÇÃO..... | 01 |
| 2 REVISÃO DA LITERATURA..... | 06 |
| 2.1 Aromatase..... | 07 |
| 2.2. Aromatase e leiomioma uterino..... | 08 |
| 2.3. Inibidor da aromatase..... | 12 |
| 2.4. Anastrozol..... | 18 |
| 3 PROPOSIÇÃO..... | 21 |
| 4. CASUÍSTICA E MÉTODOS..... | 23 |
| 4.1 Casuística..... | 24 |
| 4.2 Método..... | 25 |
| 4.3 Análise estatística..... | 29 |
| 5 RESULTADOS..... | 31 |
| 6 DISCUSSÃO..... | 38 |
| 7 CONCLUSÕES..... | 45 |
| 8 ANEXOS..... | 47 |
| 9 REFERÊNCIAS..... | 66 |

LISTA DE ABREVIATURAS

| | |
|-----------------|--|
| FSH | Hormônio Folículo - Estimulante |
| HDL | Lipoproteína de Alta Densidade |
| LDL | Lipoproteína de Baixa Densidade |
| mg | Miligrama |
| GnRH | Hormônio Liberador de Gonadotrofina |
| CYP | Citocromo P |
| RNA | Ácido Ribonucléico |
| cAMP | Adenosina Monofosfato Cíclico |
| mRNA | Ácido Ribonucléico Mensageiro |
| RT-PCR | Transcrição Reversa por Cadeia de Polimerase |
| DEX | Dexametasona |
| IL - 1 β | Interleucina 1 β |
| nmol/L | Nanomol por litro |
| pM | Pico mol |
| 4HA | 4-hidroxiandrostenediona |
| mm | Milímetro |
| cm | Centímetro |
| cm ³ | Centímetro cúbico |
| mUI/L | Miliunidades internacionais por litro |
| IMC | Índice de massa corpórea |
| kg | Quilograma |
| dp | Desvio padrão |
| TGO | Transaminase Glutâmico Oxalacético |
| TGP | Transaminase Glutâmico Pirúvico |
| gama-GT | gama Glutamil Transferase |
| mHz | Mega Hertz |
| pg/ml | Picograma por mililitro |
| ng/dL | Nanograma por decilitro |

LISTA DE FIGURAS E GRÁFICO

| | |
|--|----|
| Figura 1 – Sítios de ação dos inibidores de aromatase..... | 13 |
| Figura 2 – Anastrozol – Estrutura da Molécula..... | 19 |
| Gráfico 1 - Porcentagem de redução do volume do conjunto útero-leiomiomas entre os tempos T1 e T3..... | 33 |

LISTA DE TABELAS

| | |
|--|----|
| Tabela 1 – Dados antropométricos..... | 25 |
| Tabela2 – Avaliação da sintomatologia relacionada ao leiomioma uterino..... | 28 |
| Tabela 3 – Volumes obtidos nos três tempos do tratamento..... | 32 |
| Tabela 4 – Valores séricos de FSH..... | 33 |
| Tabela 5 – Níveis séricos de estradiol..... | 34 |
| Tabela 6 – Níveis séricos de androstenediona..... | 34 |
| Tabela 7 - Níveis séricos de testosterona..... | 34 |
| Tabela 8 – Níveis de glicemia..... | 35 |
| Tabela 9 – Valores de colesterol total..... | 35 |
| Tabela 10 - Valores de HDL..... | 36 |
| Tabela 11 - Valores de LDL..... | 36 |
| Tabela 12 - Valores de triglicérides..... | 36 |
| Tabela 13 - Sintomatologia representada por escala numérica..... | 37 |
| Tabela 14 - Índice de Hauser..... | 37 |

RESUMO

Hilário SG. *Ação do inibidor da aromatase no tratamento do leiomioma do útero na menacme* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2007.

Foram estudadas 20 pacientes na menacme portadoras de leiomioma uterino, sintomáticas, que utilizaram anastrozol na dose 1 mg/dia por três meses consecutivos. Durante o tratamento acompanhou-se o volume do conjunto útero-leiomiomas com ultra-sonografia, no momento inicial e após um mês e três meses do início do uso da medicação. Além disso, foi observada a evolução da sintomatologia relacionada ao leiomioma (hipermenorréia, dismenorréia e metrorragia), presença de sintomas ligados ao hipoestrogenismo e dosagens séricas de FSH, estradiol, colesterol total e frações, triglicérides e glicose. Obtivemos redução média do volume do conjunto útero-leiomiomas de 9,32% até 31%. Houve diminuição significativa dos sintomas relacionados ao leiomioma do útero. Não ocorreram sintomas ligados ao hipoestrogenismo. Não se comprovou modificação significativa dos demais parâmetros estudados. Concluiu-se que o inibidor da aromatase, o anastrozol, na dosagem utilizada, foi efetivo na redução volumétrica do conjunto útero-leiomiomas, além de proporcionar significativa melhora dos sintomas relacionados a essa doença, sem alterar, no entanto, os valores de FSH, estradiol, colesterol total e frações, triglicérides e glicose.

DESCRITORES: 1. Inibidores da Aromatase/uso terapêutico; 2. Inibidores da aromatase/administração e dosagem; 3. leiomioma/terapêutica; 4. pré-menopausa

SUMMARY

Hilário SG. *Use of aromatase inhibitor for leiomyoma of the uterus treatment in patient during menacme* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2007.

We studied 20 patients in menacme with leiomyoma in the uterus, referring symptoms, using anastrozol 1 mg per day for three months. During this treatment we monitored the uterus-leiomyoma volume using ultrasound, at the beginning, one month after and three months after the beginning of the use of the medication. We also observed the leiomyoma symptoms evolution, presence of usual symptoms of hipoestrogenism and seric values of FSH, estradiol, cholesterol and its fractions triglycerides and glicemia. We obtained reduction in uterus-leiomyoma volume of 9.32% in average, in maximum 31%. There was significative reduction in symptoms related with leiomyoma. There were not symptoms of hipoestrogenism. We not observed significative modifications in the other studied parameters. This study concluded that the aromatase inhibitor, anastrozol, in this dosage, is effective in uterus-leiomyomas reduction, cause significative reduction of the symptoms related with this illness, without change the seric dosage of FSH, estradiol, total cholesterol and fractions, triglycerides and glicemia.

DESCRIPTORS: 1. Aromatase Inhibitor/ therapeutics; 2. Aromatase Inhibitor/administration and dosage; 3. Leiomyoma/ terapeutics; 4. Pre-menopause

1 INTRODUÇÃO

O leiomioma do útero é o tumor benigno mais comum do trato genital feminino. Aproximadamente 200.000 histerectomias e 20.000 miomectomias são realizadas anualmente nos Estados Unidos em virtude dos sintomas causados por essa doença. O tumor pode alcançar grandes dimensões, com pequena sintomatologia e, ao contrário, pequenos nódulos podem ocasionar exuberantes sintomas. Estima-se que 70% das mulheres são portadoras de leiomioma do útero (Gambone et al., 1990).

Manifesta-se clinicamente de diversas formas, a depender do tamanho e da posição dos tumores. Os sintomas mais comuns são: sangramento uterino excessivo, dismenorréia, dispareunia, dor pélvica crônica, compressão de vísceras adjacentes (bexiga e intestino), aumento do volume abdominal, infertilidade e abortamento de repetição.

O sangramento uterino excessivo (hipermenorragia), com frequência causa anemia; a dispareunia e a dor pélvica crônica prejudicam sobremaneira a qualidade de vida da paciente. O aumento do volume abdominal, geralmente observado nos casos de leiomiomas subserosos, traz desconforto estético, além de propiciar alteração nos ritmos intestinal e urinário, devido à compressão exercida nos órgãos circunvizinhos. Os casos que cursam com infertilidade ou abortamento de repetição estão, via de regra, relacionados a nódulos que se apresentam distorcendo a cavidade endometrial ou obstruindo o óstio tubário (Haney, 2000).

Constitui, o leiomioma do útero, tumor benigno originário da expansão clonal de células miometriais responsivas aos esteróides sexuais (Rein et al., 1991). Histologicamente, é semelhante ao tecido miometrial normal, exceto pela celularidade e presença de fibroblastos; com certa frequência apresenta áreas de calcificação, sobretudo após a menopausa. Nos casos de crescimento acelerado, como eventualmente ocorre na gravidez, pode desenvolver área central de degeneração hialina, que se superpõe à necrose advinda da irrigação sanguínea insuficiente (Townsend et al., 1970).

O leiomiossarcoma é praticamente indistinguível, do ponto de vista clínico, do leiomioma. Representa apenas 0,1% dos tumores uterinos e é encontrado geralmente em pacientes idosas, ou em menor proporção nas muito jovens, ao redor da menarca. Os critérios histológicos para a sua identificação são o número aumentado de mitoses; presença de pleomorfismo celular e de degeneração trombótica. Em virtude da dificuldade de sua diferenciação clínica e da baixa ocorrência, os tumores uterinos devem sempre ser considerados, em princípio, como benignos, e serem de rotina submetidos a exame anatomopatológico após o ato cirúrgico (Leibsoln et al., 1990).

Comparativamente com o miométrio normal, o nódulo de leiomioma possui maior número de receptores de estrogênio e de progesterona. A exacerbação da expressão desse receptor esteroídico varia durante o ciclo menstrual (Otsuka et al., 1989). A análise desse fato, bem como as evidências epidemiológicas relacionadas ao surgimento e desenvolvimento desse tumor,

torna esta entidade patológica fortemente relacionada ao estado estrogênico da paciente (Ross et al., 1986).

Além dos receptores, a concentração estrogênica no leiomioma se mostra bastante elevada, sendo comparável aos níveis encontrados em cistos mamários e em outros tecidos fortemente estimulados pelos esteróides (Pasqualini et al., 1995).

Este fato se deve à capacidade de produção local de estrogênio no tecido miomatoso, sugerindo haver ação parácrina desse hormônio, o que torna o leiomioma um tecido com pelo menos parte do controle hormonal de seu próprio crescimento (Sumitani et al., 2000). Esta capacidade de produção local de estrogênios está relacionada à atividade da enzima aromatase, que foi isolada em alta concentração nesse tumor (Andersen et al., 1995).

O diagnóstico do leiomioma do útero, na maioria dos casos, pode ser feito pela anamnese e pelos exames físico e ginecológico. Porém a confirmação diagnóstica, bem como a localização e definição das características dos nódulos, necessita de exames complementares de imagem.

A ultra-sonografia pélvica, devido à sua precisão na identificação dos tumores, facilidade de execução e baixo custo operacional, é o exame mais utilizado. Outros métodos, como a tomografia computadorizada, a ressonância nuclear magnética, a histerossonografia e a histerossalpingografia, podem ser usados como complementares à ultra-sonografia (Cicinelli et al., 1995; Dueholm et al., 2002; Dueholm et al., 2002).

O objetivo do tratamento do leiomioma é o controle dos sintomas e/ou retorno à capacidade reprodutiva, quando assim desejada. Dessa forma, a escolha do melhor tipo de tratamento deve ser individualizada (Stewart, 2001).

O tratamento clínico tem como objetivo o controle dos sintomas, evitando ou postergando possível intervenção cirúrgica. Pode ser feito com o uso de antiinflamatórios não hormonais, antifibrinolíticos, progestagênios ou anticoncepcionais hormonais. Outro papel do tratamento clínico pode ser a neoadjuvância, buscando a redução do volume dos nódulos de leiomioma e a melhora das condições clínicas da paciente para posterior cirurgia. Nesse sentido, destaca-se o emprego dos análogos agonistas do hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH) (Bozzini et al., 2003).

O tratamento cirúrgico, por sua vez, pode ser conservador ou radical. O tratamento conservador é realizado pela miomectomia convencional laparotômica, ou ainda através da videolaparoscopia ou histeroscopia. A terapêutica radical, ou seja, a histerectomia pode ser efetuada por laparotomia, videolaparoscopia ou por via vaginal (Davids, 1952; Alelez, 1995; Vercellini et al., 1998).

Outros tipos de tratamento não invasivos podem também ser aplicados, embora alguns deles ainda estejam em fase de experimentação. Dentre eles destacam-se a embolização de artérias uterinas, criomiólise, diatermomiólise, eletromiólise, miólise por laser e a alcoolização (Goldfarb, 1995; Goodwin; Walker, 1998).

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Aromatase

A aromatase é membro da super-família do citocromo P450, caracterizada por ser uma enzima microsomal que catalisa a conversão de androgênios em estrogênios. Em atividade, forma um complexo enzimático funcional com o NADPH-citocromo P450 redutase, que é responsável por transferir equivalentes reduzidos do NADPH para aromatase (Shozu et al., 2004).

A aromatase humana é codificada pelo CYP 19, um gene de cópia única situado no cromossomo 15q21.2. O CYP 19 compreende 10 éxons, com éxons de II até X codificando a cadeia de iniciação da aromatase. Pelo menos nove diferentes éxons iniciais são conhecidos para codificar uma região não traduzida do RNA mensageiro da aromatase. Cada éxon inicial tem sua própria região promotora. Éxons iniciais e seus promotores correspondentes são usados alternadamente em cada tecido ou célula, conferindo uma especificidade local para regular a expressão da aromatase. Por exemplo, o promotor mais proximal, PII e I.3, são usados predominantemente nas gônadas, enquanto o promotor 1f conduz à transcrição da aromatase específica no cérebro, e o promotor I.4 é utilizado pelo tecido adiposo e pela pele (Bulun et al., 1994).

Este complexo enzimático é encontrado em diversas células, como as do ovário, placenta, hipotálamo, fígado, músculo e tecido adiposo. Nas

mulheres em idade reprodutiva, o ovário é o sítio mais importante na biossíntese dos estrogênios. Essa reação, no tecido ovariano, é mediada por cAMP (adenosina monofosfato cíclico), enquanto nos demais tecidos os mediadores são do tipo citocinas, como as interleucinas 6 e 11, o fator de necrose tumoral e os glicocorticóides (Moretão et al., 2001).

Além do mecanismo de ação endócrino do estrogênio nos tecidos müllerianos, as ações parácrina e autócrina desempenham fundamental papel. Após estudos realizados sobre a expressão da aromatase no câncer de mama, verificou-se que a ação do estrogênio produzido nas células adiposas e tumorais, através dessa enzima, promove o crescimento das células epiteliais malignas (Smith; Dowsett, 2003).

O estrogênio produzido por meio da atividade da aromatase nas células musculares lisas de leiomiomas ou em células estromais da endometriose pode exercer seus efeitos ligando-se ao receptor nuclear da própria célula que o produziu. Porém, o endométrio e o miométrio normais não expressam aromatase (Bulun et al., 2000).

2.2 Aromatase e leiomioma uterino

Em 1994, Bulun et al. detectaram a presença de ácido ribonucleico mensageiro (mRNA) para aromatase no leiomioma uterino usando técnica de transcrição reversa por reação de cadeia de polimerase (RT-PCR),

demonstrando que a quantidade desse mRNA é 1,5 a 25 vezes maior no tumor do que no tecido miometrial circunvizinho. Sumitami et al., em 2000, usando técnica semelhante confirmaram a superexpressão dessa enzima no leiomioma. Neste mesmo trabalho, observou-se tendência de variação da quantidade de mRNA para aromatase entre os diversos nódulos em um mesmo útero, a qual era maior nos mais volumosos. Esta mesma tendência não foi observada ao se comparar nódulos de diferentes pacientes, apesar da variação volumétrica entre eles.

Superexpressão de aromatase no leiomioma uterino parece estar ligada à transcrição aumentada por ação do promotor I.4, embora algumas exceções existam, nas quais prevalece o promotor II (Shozu et al., 2002).

Usando cultura em monocamada de célula de leiomioma uterino demonstrou-se que adenosina monofosfato cíclico (cAMP), prostaglandina E2, dexametasona (DEX) e interleucina 1 β (IL-1 β) aumentam a atividade da aromatase nesse tecido (Shozu et al., 2001).

Glicocorticóide é necessário, porém, não suficiente para indução da aromatase através do promotor I.4, já que o miométrio exposto à mesma quantidade de cortisol circulante expressa baixa quantidade dessa enzima. Entre as citocinas, a IL-1 β representa forte candidata a ser responsável pelo estímulo da expressão aumentada da aromatase no leiomioma. Esta interleucina é potente indutor da expressão da aromatase e é secretada pelas células do leiomioma. O próprio miométrio também sintetiza e secreta IL-1 β

em resposta à serotonina e aos lipopolissacárides (Wilcox et al., 1994). Alguns leiomiomas possuem numerosos mastócitos em comparação ao tecido miometrial normal. Mastócitos diretamente secretam IL-1 β e, provavelmente, estimulam a síntese dessa citocina no leiomioma por meio da secreção de serotonina (Dumin et al., 1998). Dessa forma, é bastante provável que a IL-1 β seja a responsável fisiológica pela superexpressão de aromatase no leiomioma.

Shozu et al., em 2001, demonstraram que as células do leiomioma são capazes de sintetizar estrogênio em quantidade suficiente para promover seu próprio crescimento, usando como substrato androstenediona circulante. Este hormônio, em nível sérico correspondente ao de mulher em idade reprodutiva (10 nmol/L) leva à proliferação celular, com discreto aumento do estradiol do meio (10 pM). Este valor de estradiol é uma ordem de grandeza menor que a concentração mínima necessária para induzir o crescimento celular (100pM) quando acrescentado a um meio de cultura. O estrogênio sintetizado no leiomioma atinge nível muito baixo para exercer qualquer efeito endócrino em células distantes; no entanto, é suficiente para provocar auto-crescimento por ação autócrina ou parácrina.

A paciente na pós-menopausa, principalmente nos primeiros seis meses, demonstra lenta regressão do volume dos leiomiomas, a despeito da rápida redução dos níveis circulantes de estradiol. Esse efeito se deve à manutenção dos níveis de androstenediona, que atinge o leiomioma, fazendo com que haja

produção local de estrogênio suficiente para a manutenção do estímulo de replicação celular (Kurose et al., 1995).

O agonista de GnRH suprime, de forma importante, a expressão da aromatase no leiomioma, além do estrogênio circulante. A terapia com análogo do GnRH simultaneamente abole o estrogênio endócrino (ovariano) e autócrino, ou mesmo o local, no tecido leiomiomatoso. Esse tipo de ação explicaria a rápida redução volumétrica atingida com o uso dos análogos de GnRH em comparação com o hipoestrogenismo natural advindo da pós-menopausa (Adamson, 1992; Demopoulos; Mesia, 1998).

Friedman et al., em 1990 e Takeuchi et al., em 2000, demonstraram a importância da produção local de estrogênio com a observação clínica de que determinadas pacientes, na vigência do tratamento com análogo do GnRH, mantêm nível significativo de estrogênio circulante (= 150 pM), porém, apresentam regressão do volume dos leiomiomas. Essas pacientes freqüentemente apresentam sangramento genital, demonstrando que o estrogênio circulante é suficiente para estimular o endométrio. A redução volumétrica do leiomioma seria explicada, novamente, pela produção local de estrogênio e sua ação autócrina/parácrina, bem como pela completa inibição da ação da aromatase provocada pelo análogo do GnRH .

Outra evidência que suporta a relevância da síntese local de estrogênio no leiomioma para o seu próprio desenvolvimento é a ausência de crescimento dos nódulos durante a terapia com análogo de GnRH associada à

suplementação estrogênica. A quantidade de estrogênio ofertada é suficiente para causar efeitos ósseos e cerebrais, porém, devido à supressão da produção local no leiomioma, o estrogênio sérico não afeta o crescimento dos nódulos (Friedman et al., 1994).

Shozu et al., em 2003, relataram o efeito do fradozol, um inibidor da aromatase não esteróide, em paciente na perimenopausa com mioma uterino volumoso, que causava sintomas principalmente urinários. Com o uso dessa medicação, esses sintomas regrediram após duas semanas e o volume uterino decresceu em 71% em oito semanas. Esses resultados sugerem que o inibidor de aromatase pode se constituir em arma terapêutica útil no tratamento do mioma uterino.

2.3 Inibidor da aromatase

Os inibidores da aromatase são moléculas desenvolvidas com a finalidade de inibir a síntese de estrogênio, bloqueando a ação da enzima responsável pela transformação dos androgênios em estrogênios (Figura 1). Sua aplicação clínica inicial foi para o tratamento do câncer de mama avançado.

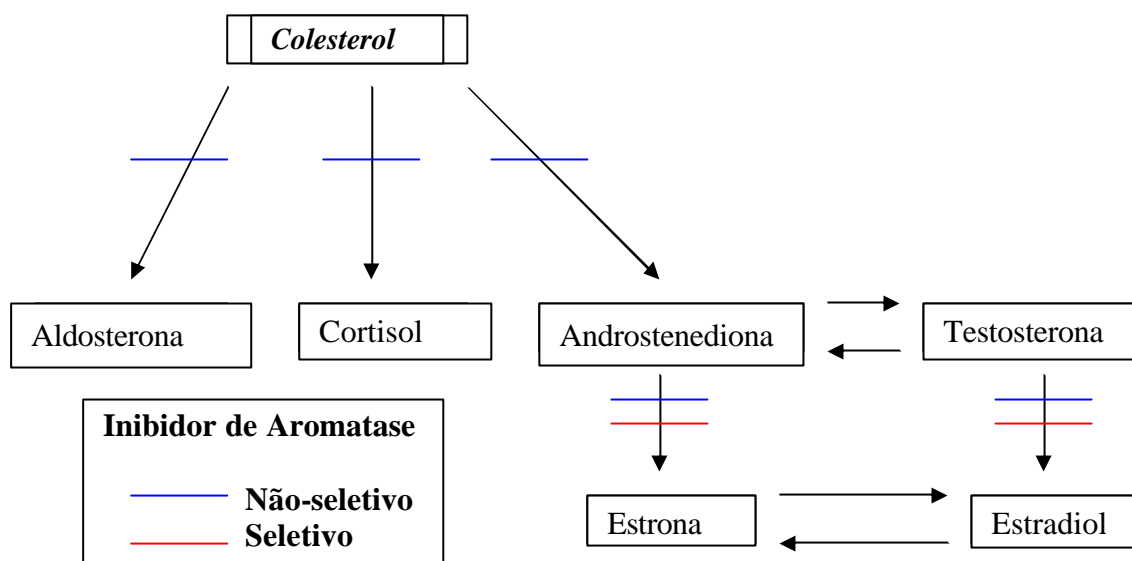


Figura 1. Sítios de ação dos inibidores de aromatase

Essa classe de fármacos pode ser dividida em duas categorias principais: esteroidais, as quais se ligam ao sítio do substrato da enzima, e não-esteroidais, que se ligam à porção heme do complexo enzimático. Os inibidores da aromatase esteroidais (tipo I) são considerados inibidores suicidas, ou seja, ligam-se de forma irreversível à enzima, formando um complexo covalente definitivo. Já os não-esteroidais (tipo II), formam ligações temporárias com a enzima e não a inibem de forma definitiva (Osborne, 1999).

A primeira geração dos inibidores de aromatase foi desenvolvida no final dos anos 70. A aminoglutetimida, inibidor da aromatase esteroidal não seletivo, foi a primeira a ser efetivamente empregada no tratamento do câncer de mama. Ensaios utilizando essa medicação em pacientes com tumores de mama avançados demonstraram resposta em 20 a 40% das pacientes tratadas e remissão entre 6 a 12 meses (Wells et al., 1978).

Contudo teve sua aplicação reduzida devido aos importantes efeitos colaterais, como *rush* cutâneo, sonolência e inibição da síntese de cortisol, sendo então necessário o uso de corticosteróides exógenos concomitantes ao tratamento acarretando novos efeitos indesejados (Harris; Dowset, 1983).

A 4-hidroxiandrostenediona (4HA) é um potente inibidor da aromatase esteroidal, com maior grau de seletividade em relação à aminoglutetimida. É considerada como de segunda geração.

Mostrou-se efetiva no tratamento de pacientes com câncer de mama avançado com índice de resposta de até 36% após quatro semanas de uso, com pequeno efeito colateral (Coombes et al., 1984).

Esse inibidor da aromatase esteroidal foi também utilizado em associação com a goserrelina (análogo do GnRH) no tratamento de câncer de mama avançado em pacientes na pré-menopausa, mostrando potencialização dos efeitos, com bons resultados (Stein et al., 1990).

A 4HA também foi estudada como medicação neoadjuvante para pacientes com câncer de mama avançado com receptor hormonal positivo (estádio III). Ao final de três meses de uso dessa medicação, 35% da população estudada apresentou regressão satisfatória da doença local (Gazet; Coombes, 1996).

A terceira geração de inibidores da aromatase compreende o anastrozol, o letrozol, o exemestane, o vorozol e o fradozol (os três primeiros disponíveis

no Brasil). Dentre eles, o exemestane é esteroidal e, os demais, não-esteroidais.

O vorozol foi comparado com a aminoglutetimida em pacientes previamente tratadas com tamoxifeno. No total, 227 pacientes receberam o vorozol e 279 a aminoglutetimida. As respostas ao tratamento foram de 23 e 18%, respectivamente. Efeitos colaterais foram relatados por 31% das que receberam o vorozol e 53% das medicadas com aminoglutetimida (Berg et al., 1997).

O exemestane (FCE 24304) foi desenvolvido há cerca de 20 anos. Possui efeito de inativação tempo-dependente e afinidade 2,6 vezes maior pela enzima que a androstenediona. Em estudo realizado com 27 pacientes portadoras de câncer de mama metastático, já previamente tratadas, foi administrado exemestane por pelo menos 12 semanas, sendo prolongado enquanto houvesse regressão do tumor. Alguns efeitos colaterais foram encontrados, como cefaléia, fogachos, náusea e tontura. Resposta objetiva ao tratamento foi observada em oito pacientes, das quais duas respostas completas e seis parciais. A duração média do tratamento foi de 42 semanas (Di Saale et al., 1994).

Além da terapêutica do câncer de mama, os inibidores da aromatase seletivos de terceira geração têm sido utilizados mais recentemente com outras finalidades. Berstein et al., em 2002, investigaram os efeitos hormonais e clínicos do letrozol por 14 dias previamente a cirurgia, em dez pacientes na

pós-menopausa com câncer de endométrio predominantemente estágio I. Estes autores verificaram que o tratamento foi bem tolerado pelas pacientes, com redução significativa da espessura do endométrio, menor perda sangüínea e, em dois casos, redução da dor, importante sintoma nesse tipo de paciente. O tratamento não influenciou na cirurgia.

Em 2002 foi avaliado o efeito do anastrozol no perfil hormonal e no sêmen de homens com infertilidade e alteração nos valores de base da relação testosterona-estradiol. A conclusão foi que os pacientes com infertilidade e baixa relação sérica testosterona-estradiol podem ser tratados com anastrozol. Com o tratamento houve melhora significativa dessa relação e dos parâmetros do sêmen, comparáveis àqueles encontrados nos usuários de testolactone (Raman; Schlegel, 2002).

Mitwally e Casper, em 2001, descreveram o uso do letrozol em 20 pacientes com síndrome dos ovários policísticos anovulatória e outras 10 com infertilidade ovulatória, as quais haviam recebido previamente citrato de clomifeno sem sucesso. O letrozol foi utilizado entre os dias 3 e 7 após a menstruação. Concluiu-se que a administração oral desse inibidor de aromatase foi efetiva para induzir a ovulação e para aumentar o recrutamento de folículos em mulheres com infertilidade ovulatória. Além disso, o letrozol evitou os efeitos indesejados no endométrio que freqüentemente ocorrem com o uso dos antiestrogênios na indução de ovulação.

Em 1998 foi descrito o uso de anastrozol (1 mg/dia) por nove meses em uma paciente de 57 anos com endometriose severa recorrente, pós-histerectomia e salpingo-ooforectomia bilateral. A dor diminuiu rapidamente e desapareceu após dois meses de tratamento; o implante endometriótico vaginal reduziu de 30 x 20 mm para 3 mm após nove meses e a densidade mineral óssea lombar reduziu em 6,2% ao término do tratamento, com o uso associado de alendronato sódico 10 mg/dia. Concluiu-se que apesar deste ser o primeiro caso relatado do uso de inibidor de aromatase para tratamento de endometriose, os resultados foram extremamente satisfatórios, tornando o anastrozol uma possível opção no tratamento de endometriose severa resistente aos tratamentos convencionais (Takayama et al., 1998).

Roth et al., em 2002, relataram o tratamento de paciente com Síndrome de McCune-Albright com anastrozol (1 mg/dia). Os níveis de estradiol voltaram ao normal após o uso exclusivo e manteve a progressão da idade óssea em 6 meses durante 2,5 anos de tratamento. A ação supressora potente e o esquema posológico simples sugerem ser esse fármaco vantajoso em comparação com outros inibidores da aromatase, como também ao testolactone ou antiestrogênios.

A produção local de estrogênio originada de precursores androgênicos pela aromatase tem papel importante na fusão da cartilagem epifiseal. Faglia et al., em 2000, relataram o tratamento de paciente jovem, que havia sido previamente operado de hamartoma causador de puberdade precoce e com idade óssea avançada, com anastrozol 1 mg/dia por 3 anos. Observou-se desaceleração na fusão da cartilagem epifiseal, que lhe conferiu estatura final maior do que a esperada (164,4 cm x 158,4 cm). Isto sugere que o tratamento com inibidor da aromatase, isolado ou em conjunto com análogo de GnRH, pode ser útil em crianças com baixa estatura constitucional para levar a atraso no fechamento epifiseal e a maior estatura final.

2.4 Anastrozol

O anastrozol (Figura 2) passou a estar disponível comercialmente em 1995, sendo hoje indicado como terapia de primeira linha para o câncer de mama avançado e como terapêutica adjuvante para essa neoplasia em estágio inicial (Bonnetterre et al., 2001; The ATAC, 2002). A dose diária recomendada é de 1mg/dia em administração única, por via oral.

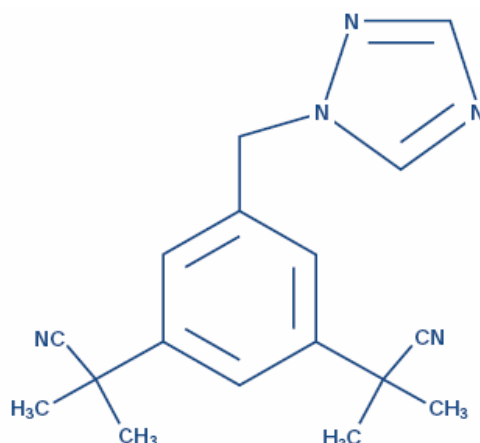


Figura 2. Anastrozol – estrutura da molécula

É altamente seletiva e não apresenta efeito nos níveis de cortisol ou aldosterona, mesmo quando usado em doses até 10 vezes maiores que a recomendada durante até três meses (Buzdar et al., 2001). Além disso, não causa efeito androgênico, progestagênico ou estrogênico, como ganho de peso, acne ou hipertricose, e não altera o perfil lipídico (Bajetta et al., 1997; Michaud; Buzdar, 1999).

A sua concentração sérica máxima é obtida 2 a 3 horas após a administração oral. A ingestão de alimentos tem pouca ou quase nenhuma influência na sua absorção. A eliminação é, primariamente, realizada por metabolismo hepático (85%). Em três dias, 10% é excretada sem modificações por via urinária e, o restante, se apresenta como metabólitos na urina. O seu principal metabólito identificado na circulação é o triazol; outros dois identificados são: o hidroxí-anastrozol e o próprio anastrozol. Vários metabólitos menores não foram ainda identificados (5% da radioatividade

após administração de dose marcada), porém, nenhum deles aparenta ter atividade farmacológica (Yates et al., 1996).

A farmacocinética do anastrozol é linear, com doses variando de 1 a 20 mg e não se modifica com doses repetidas. Sua meia vida é de 50 horas e a concentração plasmática atinge o nível de equilíbrio após 7 a 10 dias de administração diária (Plourde et al., 1995).

Após revermos a literatura e verificarmos a importante ligação entre a enzima aromatase, os inibidores da aromatase e as doenças hormônio-dependentes, como o câncer de mama e a endometriose. Motivamo-nos a desenvolver protocolo de pesquisa para aquilatar a eventual relação entre o anastrozol e o leiomioma uterino.

3 PROPOSIÇÃO

Avaliar a ação do inibidor da aromatase, anastrozol, no tratamento de pacientes na menopausa com leiomioma uterino, em relação ao volume do conjunto útero-leiomiomas; a sintomatologia; e aos níveis séricos de FSH, estradiol, androstenediona, testosterona, glicemia, colesterol total e frações e triglicérides.

4 CASUÍSTICA E MÉTODOS

4.1 Casuística

Foram selecionadas 20 pacientes portadoras de leiomioma do útero atendidas no Setor de Mioma Uterino da Disciplina de Ginecologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP).

Critérios de inclusão

1. Idade entre 35 e 45 anos;
2. Sem desejo reprodutivo imediato;
3. Volume do conjunto útero-leiomiomas maior que 300 cm³;
4. Dosagem de FSH menor que 15 mUI/L entre o primeiro e o terceiro dia do ciclo menstrual;
5. Presença de sintomas: hipermenorréia, dismenorréia e/ou menorragia.

Critérios de exclusão

1. Uso de método contraceptivo hormonal nos últimos três meses;
2. Uso prévio de análogo do GnRH;
3. Doenças sistêmicas que impossibilitem tratamento hormonal.

As pacientes receberam informações sobre o medicamento e a proposta de tratamento experimental por escrito e assinaram termo de consentimento informado (Anexo A), o qual foi aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (Anexo B).

A média etária das pacientes foi de $37,3 \pm 2,45$ anos. Os dados antropométricos estão representados na Tabela 1 (Anexo D).

Tabela 1 - Dados antropométricos

| | Valor médio \pm desvio padrão |
|----------------|---|
| IMC | $26,7 \pm 4,97$ |
| Peso (kg) | $69,64 \pm 15,68$ |
| Altura (metro) | $1,61 \pm 0,05$ |

IMC – índice de massa corpórea (peso/altura²)

4.2 Método

As pacientes incluídas no estudo receberam medicação suficiente para 90 dias de tratamento (90 comprimidos de 1 mg de Anastrozol), em três etapas conforme plano de acompanhamento descrito a seguir (Anexo C):

➤ **Consulta Zero** - Apresentação do estudo à paciente. Anamnese completa e exames físico geral e ginecológico, com coleta de material para colpocitologia oncótica. Solicitação dos seguintes exames :

- ultra-sonografia de pelve por vias transabdominal e transvaginal pós-menstrual;

- biópsia aspirativa de endométrio;

- hemograma completo e coagulograma;

- dosagens séricas de FSH (hormônio folículo estimulante), estradiol, colesterol total e frações (HDL – lipoproteína de alta densidade; LDL – lipoproteína de baixa densidade), triglicérides, TGO (transaminase glutâmico oxalacética), TGP (transaminase glutâmico pirúvica), gama-GT (gama glutamil transferase), fosfatase alcalina, bilirrubinas totais e frações, androstenediona, testosterona, na primeira fase do ciclo menstrual (do terceiro ao sétimo dia).

➤ **Consulta 1** - Avaliação dos exames (Tempo 1). Fornecimento do medicamento com orientações para uso diário de 1 comprimido por via oral, iniciando na segunda fase do ciclo menstrual, anotando os possíveis efeitos adversos, e realização de diário menstrual.

➤ **Consulta 2** - 14 dias do início do tratamento. Verificação rigorosa de efeitos colaterais, aparecimento de sintomas menopausais e verificação de diário menstrual.

➤ **Consulta 3** - 30 dias do início do tratamento (Tempo 2). Realização de ultra-sonografia pélvica transvaginal, solicitação de exames laboratoriais (os mesmos da consulta zero), verificação rigorosa de efeitos colaterais,

sintomas menopausais e verificação de diário menstrual. Fornecimento de medicação para mais 30 dias.

➤ **Consulta 4** - 60 dias do início do tratamento. Verificação rigorosa de efeitos colaterais, sintomas menopausais e verificação de diário menstrual. Fornecimento de medicação para mais 30 dias.

➤ **Consulta 5** - 90 dias do início do tratamento (Tempo 3). Realização de ultra-sonografia pélvica transvaginal e exames laboratoriais (os mesmos da consulta zero), verificação rigorosa de efeitos colaterais, sintomas menopausais e verificação de diário menstrual. Encerramento do uso da medicação. Definição com a paciente de tratamento cirúrgico a ser seguido futuramente.

Para a avaliação objetiva da sintomatologia relacionada ao leiomioma uterino foi utilizado sistema de pontuação levando em consideração o volume menstrual, a duração do fluxo e a presença de dismenorréia. Para cada item foi atribuído valor de 1 a 3 e fez-se somatória, totalizando 3 a 9 pontos, que reflete os sintomas da paciente e permite acompanhamento comparativo em cada momento do tratamento (Tabela 2).

Tabela 2. Avaliação da sintomatologia relacionada ao leiomioma uterino

| Pontos | Volume menstrual | Duração da menstruação | Dismenorréia |
|--------|------------------|------------------------|---------------|
| 1 | Normal | 3-7 dias | Ausente |
| 2 | Aumentado | > 7 dias | Leve |
| 3 | muito aumentado | Metrorragia | Incapacitante |

Volume Menstrual

- **Normal:** habitual para a paciente
- **Aumentado:** volume maior que o habitual sem interferir na qualidade de vida
- **Muito aumentado:** volume maior que o habitual trazendo prejuízo às atividades cotidianas

Dismenorréia

- **Ausente:** ausência de cólica menstrual
- **Leve:** cólica menstrual que não interfere nas atividades cotidianas
- **Incapacitante:** cólica menstrual que impede ou impossibilita a execução das atividades cotidianas

Os sintomas menopausais que eventualmente surgiram pelo uso do anastrozol foram avaliados através da utilização do “*Menopause Rating Scale*” - MRS (índice de Hauser), que avalia a presença de ondas de calor; irritabilidade; secura vaginal; sintomas depressivos; queda da capacidade de trabalho, concentração e memória; insônia; diminuição da sexualidade; queixas cardíacas; queixas urinárias e queixas locomotoras. Nesse índice, a paciente atribui valor de zero a dez para cada um desses sintomas. O valor do índice de Hauser é a média da somatória de cada nota (Hauser, 1994).

Todos os exames laboratoriais foram realizados no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo pelo Laboratório Central e Departamentos afins. A ultra-sonografia foi feita no

Instituto de Radiologia do HC-FMUSP por um único examinador, utilizando equipamento da marca GE modelo Voluson 730 com transdutor multifrequencial convexo de 2–5 mHz e transdutor endovaginal de 6–9 mHz, e aparelho marca Philips modelo HDI 5000 com transdutor multifrequencial convexo de 2–5 mHz e transdutor endovaginal de 4–8 mHz.

Os seguintes dados foram analisados e tabulados: variação de volume útero-leiomiomas; níveis séricos de FSH, estradiol, androstenediona, testosterona, glicose, colesterol total e frações e triglicérides; padrão do fluxo menstrual entre o início do tratamento, um mês após a utilização da medicação e ao final do protocolo. O índice de Hauser foi considerado no início do tratamento e 15 dias após, um mês e ao final do tratamento.

A ultra-sonografia foi realizada sempre no período pós-menstrual, até uma semana após o término do fluxo. Os exames laboratoriais foram colhidos nos primeiros três dias do ciclo menstrual.

4.3 Análise estatística

Inicialmente, todas as variáveis foram analisadas descritivamente. Para as variáveis quantitativas esta análise foi feita por meio da observação dos valores mínimos e máximos, e do cálculo de médias e desvios-padrão e medianas.

Para a análise da hipótese de igualdade entre os três momentos, utilizou-se a Análise de Variância com medidas repetidas. Quando a suposição de normalidade dos dados foi rejeitada utilizou-se o teste não-paramétrico de Friedman.

Para a análise da hipótese de igualdade entre dois momentos empregou-se o teste não-paramétrico de Wilcoxon, pois, a suposição de normalidade dos dados foi rejeitada.

O nível de significância utilizado para os testes foi de 5% ($p < 0,05$).

5 RESULTADOS

O volume do conjunto útero-leiomiomas apresentou decréscimo estatisticamente significativo quando confrontado o tempo inicial (T1), com os valores obtidos com um mês de tratamento (T2) ($p = 0,017$) e os valores obtidos ao término do uso da medicação (T3) ($p = 0,002$). Não houve, no entanto, variação significante quando comparados aos valores obtidos nos tempos T2 e T3 ($p = 0,496$). A Tabela 3 apresenta os valores obtidos nos três tempos avaliados.

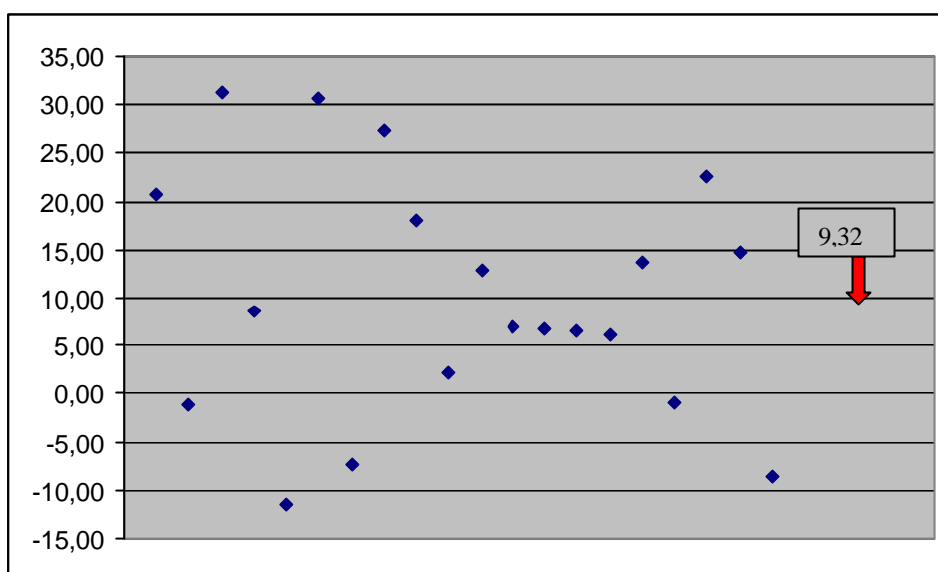
Tabela 3. Volumes obtidos nos três tempos do tratamento

| Volume (cm³) | Média | DP | Mínimo | Máximo | Mediana |
|--------------------------------|--------------|-----------|---------------|---------------|----------------|
| T1 | 782,70 | 495,59 | 378 | 2472 | 621,50 |
| T2 | 747,05 | 617,66 | 313 | 3096 | 593,50 |
| T3 | 709,75 | 493,55 | 292 | 2501 | 550,50 |

DP = desvio padrão

A redução média dos volumes do conjunto útero-leiomiomas entre os tempos T1 e T2 foi de 4,55%, enquanto entre T1 e T3 foi de 9,32%. Em cinco casos a redução volumétrica ultrapassou 20%, atingindo até 31%. O Gráfico 1 representa todas as porcentagens de redução obtidas no estudo.

Gráfico 1. Porcentagem de redução do volume do conjunto útero-leiomiomas entre os tempos T1 e T3



Os valores de FSH não apresentaram variação significativa durante o tratamento ($p = 0,591$); todas as pacientes mantiveram níveis compatíveis com a menacme (Tabela 4).

Tabela 4. Valores séricos de FSH

| FSH (mUI/L) | Média | DP | Mínimo | Máximo | Mediana |
|-------------|-------|------|--------|--------|---------|
| T1 | 3,89 | 1,61 | 1,30 | 7,30 | 3,65 |
| T2 | 4,17 | 0,99 | 2,00 | 5,90 | 4,00 |
| T3 | 4,12 | 1,28 | 1,10 | 6,50 | 4,00 |

DP = desvio padrão

Os valores referentes aos níveis séricos de estradiol não apresentaram diferenças estatisticamente significantes entre os três tempos de aferição ($p = 0,771$) (Tabela 5).

Tabela 5. Níveis séricos de estradiol

| Estradiol (pg/ml) | Média | DP | Mínimo | Máximo | Mediana |
|-------------------|-------|-------|--------|--------|---------|
| T1 | 71,65 | 40,92 | 13 | 162 | 64,50 |
| T2 | 77,25 | 36,71 | 30 | 162 | 69,00 |
| T3 | 74,70 | 30,57 | 38 | 132 | 63,50 |

DP = desvio padrão

Os níveis séricos de androstenediona e de testosterona também não apresentaram variação significativa entre os três períodos de aferição ($p = 0,861$ e $p = 0,740$) (Tabelas 6 e 7).

Tabela 6. Níveis séricos de androstenediona

| Androstenediona (nmol/L) | Média | DP | Mínimo | Máximo | Mediana |
|--------------------------|-------|------|--------|--------|---------|
| T1 | 1,89 | 0,41 | 1,30 | 2,70 | 1,80 |
| T2 | 1,94 | 0,47 | 1,20 | 3,00 | 1,85 |
| T3 | 1,88 | 0,42 | 0,90 | 2,70 | 1,90 |

DP = desvio padrão

Tabela 7. Níveis séricos de testosterona

| Testosterona (ng/dL) | Média | DP | Mínimo | Máximo | Mediana |
|----------------------|-------|-------|--------|--------|---------|
| T1 | 28,50 | 12,25 | 13 | 56 | 25,00 |
| T2 | 30,00 | 14,61 | 11 | 68 | 27,50 |
| T3 | 28,55 | 14,89 | 12 | 72 | 26,00 |

DP= desvio padrão

A glicemia apresentou aumento significativo no momento T2, em relação aos tempos T1 ($p = 0,045$) e T3 ($p = 0,044$). Já entre os tempos T1 e T3 não houve alteração estatisticamente significante ($p = 0,698$). Mesmo

havendo um pico dos valores em T2, nenhuma paciente apresentou valores acima dos considerados normais. Os dados relativos à glicemia estão apresentados na Tabela 8.

Tabela 8. Níveis de glicemia

| Glicemia (mg/dL) | Média | DP | Mínimo | Máximo | Mediana |
|-------------------------|--------------|-----------|---------------|---------------|----------------|
| 1 | 83,25 | 5,53 | 73 | 92 | 82,50 |
| 2 | 86,65 | 7,69 | 71 | 100 | 87,50 |
| 3 | 82,65 | 6,42 | 65 | 93 | 82,50 |

DP = desvio padrão

Tanto o nível de colesterol total ($p = 0,617$), quanto os de HDL ($p = 0,129$) e LDL ($p = 0,501$) não mostraram variação estatística entre os tempos T1, T2 e T3. Os níveis de triglicérides também não sofreram alteração entre os três períodos de aferição ($p = 0,131$). Estes valores estão apresentados nas Tabelas 9, 10, 11 e 12, respectivamente.

Tabela 9. Valores de colesterol total

| Colesterol (mg/dL) | Média | DP | Mínimo | Máximo | Mediana |
|---------------------------|--------------|-----------|---------------|---------------|----------------|
| 1 | 174,80 | 31,49 | 109 | 245 | 175,50 |
| 2 | 171,95 | 23,10 | 136 | 226 | 170,50 |
| 3 | 174,90 | 21,84 | 126 | 235 | 177,00 |

DP= desvio padrão

Tabela 10. Valores de HDL

| HDL (mg/dL) | Média | DP | Mínimo | Máximo | Mediana |
|--------------------|--------------|-----------|---------------|---------------|----------------|
| 1 | 60,95 | 13,07 | 40 | 83 | 59,50 |
| 2 | 56,55 | 12,12 | 34 | 84 | 55,00 |
| 3 | 56,80 | 11,83 | 35 | 88 | 54,50 |

DP= desvio padrão

Tabela 11. Valores de LDL

| LDL (mg/dL) | Média | DP | Mínimo | Máximo | Mediana |
|--------------------|--------------|-----------|---------------|---------------|----------------|
| 1 | 98,15 | 24,01 | 40 | 141 | 102,00 |
| 2 | 97,05 | 26,75 | 21 | 153 | 100,00 |
| 3 | 101,40 | 16,79 | 70 | 135 | 103,50 |

DP = desvio padrão

Tabela 12. Valores de triglicérides

| Triglicérides (mg/dL) | Média | DP | Mínimo | Máximo | Mediana |
|------------------------------|--------------|-----------|---------------|---------------|----------------|
| 1 | 83,75 | 46,88 | 28 | 254 | 75,50 |
| 2 | 81,05 | 27,95 | 32 | 147 | 86,00 |
| 3 | 91,65 | 52,19 | 34 | 287 | 89,50 |

DP = desvio padrão

Quando realizamos a comparação da sintomatologia relacionada ao leiomioma uterino, representado por escala numérica variando de 3 a 9, verificou-se haver redução estatisticamente significante entre os três períodos de avaliação ($p = 0,001$) (Tabela 13).

Tabela 13. Sintomatologia relacionada ao leiomioma uterino representada por escala numérica

| | Média | DP | Mínimo | Máximo | Mediana |
|----|--------------|-----------|---------------|---------------|----------------|
| T1 | 5,5 | 1,00 | 4,0 | 7,0 | 6,0 |
| T2 | 4,4 | 0,82 | 3,0 | 6,0 | 4,0 |
| T3 | 3,6 | 0,68 | 3,0 | 5,0 | 3,5 |

DP – desvio padrão

O índice de Hauser, usado para avaliar a presença de efeitos colaterais ligados ao hipoestrogenismo, não revelou alteração durante o estudo ($p = 0,745$). Este valor foi considerado em 4 momentos diferentes do estudo, isto é, no início, e após 15, 30 e 90 dias de uso da medicação (Tabela 14).

Tabela 14. Índice de Hauser

| Hauser | Média | DP | Mínimo | Máximo | Mediana |
|---------------|--------------|-----------|---------------|---------------|----------------|
| Início | 0,84 | 0,80 | 0,00 | 2,40 | 0,80 |
| 15 dias | 0,79 | 0,61 | 0,00 | 2,00 | 1,00 |
| 30 dias | 0,73 | 0,63 | 0,00 | 2,00 | 0,80 |
| 90 dias | 0,66 | 0,52 | 0,00 | 1,50 | 0,75 |

DP= desvio padrão

Os exames que refletem a função hepática (TGO, TGP, gama-GT, fosfatase alcalina, bilirrubinas totais e frações) foram colhidos apenas como medida de segurança durante o uso da medicação. Nenhuma paciente apresentou alteração destes parâmetros. A colpocitologia oncótica mostrou-se normal e a biópsia de endométrio revelou endométrio sem alterações histológicas sugestivas de malignidade em todas as pacientes.

6 DISCUSSÃO

Os inibidores da aromatase são indicados no tratamento do câncer de mama (The ATAC, 2002). Devido à sua segurança, facilidade posológica e reduzida presença de efeitos colaterais, vêm sendo utilizados com maior frequência no tratamento de outras doenças estrogênio-dependentes.

Além disso, em virtude das evidências cada vez maiores do papel da aromatase na produção local de estrogênio e a ação parácrina desse hormônio nos tecidos-alvo, a utilização de substâncias que bloqueiem essa atividade local pode ser de grande valia no tratamento de determinadas doenças com reduzida ação sistêmica e menores efeitos colaterais.

A replicação celular no leiomioma, estimulada pela ação do estrogênio localmente produzido pela enzima aromatase, foi demonstrada como sendo o principal mecanismo de crescimento desses tumores benignos no útero (Shozu, 2001). Esse fato possibilitou e estimulou pesquisa de novos fármacos que atuem no bloqueio dessa via hormonal.

Em nosso estudo, obtivemos redução volumétrica significativa do conjunto útero-leiomiomas com a utilização de 1mg/dia de anastrozol por três meses consecutivos. A redução média foi de 9,3%, chegando a até 31% em um dos casos. A casuística estudada (20 pacientes) sinaliza ação positiva dos inibidores da aromatase no tratamento do leiomioma uterino em pacientes na menacme. Esse resultado é concordante com o de Shozu (2003).

A redução volumétrica do conjunto útero-leiomiomas, fica aquém daquela obtida com a utilização dos análogos do GnRH. Porém, deve-se

ressaltar que a dosagem empregada foi a mesma recomendada para pacientes com câncer de mama na pós-menopausa. Com a segurança do uso dessa substância em doses até 20 vezes maiores (Plourde et al., 2002), melhores resultados talvez sejam conseguidos com utilização de dosagens superiores, já que as pacientes estudadas têm produção estrogênica ovariana normal.

O volume do conjunto útero-leiomiomas foi medido pela de ultrasonografia pélvica transabdominal e transvaginal. Esse é o método mais utilizado, tanto por ser um exame de fácil execução, como por estar amplamente disponível. Outros métodos de imagem, como a ressonância nuclear magnética, poderiam ter sido usados, porém, em nosso meio, temos grandes restrições de disponibilidade desses exames por serem mais dispendiosos.

Para minimizar a ocorrência de erros na aferição do volume uterino, garantindo a exatidão de nossos resultados, contamos sempre com examinador único, com vasta experiência no método, que realizou de forma sistemática todos os exames de ultra-sonografia, adotando os mesmos critérios para aferir o volume uterino. Além disso, os exames foram sempre realizados no mesmo período do ciclo menstrual.

Não foi realizada a individualização volumétrica dos nódulos, nem mesmo a determinação da posição dos mesmos em relação ao útero, por esse dado não fazer parte dos objetivos desse trabalho científico.

Durante os três meses de tratamento com inibidor de aromatase não houve queda significativa dos níveis séricos de estradiol, sugerindo que a redução volumétrica observada deve-se à alteração da produção local de estrogênio no leiomioma por inibição da ação da enzima aromatase.

A manutenção dos níveis de FSH e de estradiol durante o período do estudo demonstra que não houve efeito sobre o eixo hipotálamo-hipófise-ovariano, o que não acarretou efeitos colaterais advindos do hipoestrogenismo freqüentemente observados com o uso dos análogos do GnRH (Bozzini et al., 2003).

Esse fato foi confirmado pela aplicação do índice de Hauser, internacionalmente conhecido como “*Menopause Rating Scale*”, que é amplamente utilizado em nosso meio para verificar e quantificar esses sintomas. O índice não mostrou alteração significativa nas pacientes estudadas.

Optamos pela utilização desse índice por estarmos familiarizados com sua aplicação e por considerá-lo abrangente o suficiente para avaliar os principais sintomas relacionados ao hipoestrogenismo (Hauser et al., 1994).

Para a avaliação e, principalmente, a quantificação objetiva dos sintomas relacionados ao próprio leiomioma uterino, baseamo-nos na experiência adquirida no atendimento de pacientes no Setor de Mioma Uterino do HCFMUSP. Para tanto, lançamos mão de um índice que pudesse aquilatar e associar, em um único número, a presença de menorragia, hipermenorréia e dismenorréia. Esse índice permitiu comparar a paciente nos diversos períodos do tratamento, além de cotejá-las entre si.

Observamos que houve significativa melhora desses sintomas com o uso do inibidor da aromatase, sobretudo com relação à duração e ao volume do fluxo menstrual. Essa evolução da sintomatologia ocorreu de forma mais marcante do que a própria redução do volume do conjunto útero-leiomiomas, o que nos faz concluir que poderia estar relacionada a alterações funcionais do endométrio, o qual também expressa de forma significativa a enzima aromatase (Moretão et al., 2001).

Iniciamos a medicação na segunda fase do ciclo menstrual para evitar hiperestímulo ovariano, já que recentes trabalhos mostraram que a utilização do inibidor de aromatase entre o terceiro e o sétimo dia do ciclo promove estímulo importante do crescimento folicular. Por outro lado, o seu uso por tempo prolongado (mais do que 14 dias) pode determinar anovulação (Mitwally; Casper, 2001). Apesar disso, orientamos todas as pacientes a utilizarem método de barreira durante a utilização do anastrozol.

Embora o inibidor da aromatase bloqueie a conversão de androgênios em estrogênios, não houve alteração significativa dos níveis séricos de testosterona e/ou androstenediona durante o tratamento com anastrozol e nem mesmo foram referidos sintomas relacionados ao hiperandrogenismo, o que confirma os dados disponíveis na literatura (Bajetta et al., 1997).

Com relação aos níveis glicêmicos, podemos observar pequeno, porém significativo aumento na dosagem sérica realizada após um mês de tratamento com inibidor da aromatase. Apesar disso, nenhuma paciente atingiu níveis além da normalidade.

Os resultados obtidos confirmaram os dados de literatura com relação aos níveis de colesterol total e frações e de triglicérides, não apontando modificação significativa durante a utilização do anastrozol (Michaud; Buzdar, 1999).

A escolha do anastrozol, inibidor da aromatase de terceira geração, para ser utilizado nesse protocolo de pesquisa deveu-se exclusivamente à disponibilização em quantidade suficiente para 20 pacientes.

Muitos obstáculos foram enfrentados para a realização desse protocolo, por se tratar do uso de medicação com nova indicação, e principalmente por utilizá-la em pacientes na menacme. Porém, os dados hoje disponíveis na literatura indicam que os inibidores da aromatase deverão ter novas indicações de uso, inclusive como possível alternativa para o tratamento do leiomioma uterino.

Nosso estudo reforça essa tendência e traz desafios para o conhecimento médico. Novos protocolos de pesquisa com dosagens diferentes e com outros inibidores da aromatase devem ser executados para que se possa conhecer mais sobre o real papel desse grupo de fármacos no tratamento do tumor mais comum da pelve feminina.

7 CONCLUSÕES

O presente estudo, em pacientes sintomáticas com leiomioma uterino, nos permitiu concluir que o uso do inibidor da aromatase:

1. Mostrou-se efetivo na redução volumétrica do conjunto útero-leiomiomas;
2. Foi eficaz na melhoria dos sintomas relacionados ao leiomioma uterino;
3. Não alterou de forma significativa os valores de FSH, estradiol, testosterona, androstenediona, colesterol total e frações, triglicérides e glicose.

8 ANEXOS

ANEXO A - Consentimento Pós-Informado

HOSPITAL DAS CLÍNICAS
DA
FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO**I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL**

1. NOME DO
PACIENTE.....

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : .M? F?

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO Nº

APTO:

BAIRRO:

CIDADE.....

CEP:..... TELEFONE: DDD
(.....).....

2. RESPONSÁVEL LEGAL.....

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curadoretc.).....

DOCUMENTO DE IDENTIDADE :.....SEXO: M? F?

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO: Nº

APTO:.....

BAIRRO: CIDADE:

CEP: TELEFONE: DDD (.....).....

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA : “Ação do Inibidor da Aromatase na Redução Volumétrica do Leiomioma do Útero na Menacme”

PESQUISADOR: NILO BOZZINI
 CARGO/FUNÇÃO: MÉDICO ASSISTENTE INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL N ° 19.241
 UNIDADE DO HCFMUSP: DISCIPLINA DE GINECOLOGIA
 HCFMUSP.....

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

| | | | | | |
|-------------|---|--------------|---|-------------|---|
| SEM RISCO | ? | RISCO MÍNIMO | ? | RISCO MÉDIO | ? |
| RISCO BAIXO | X | RISCO MAIOR | ? | | |

(probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)

4. DURAÇÃO DA PESQUISA : 12 MESES.....

III - REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA, CONSIGNANDO:

- 1. justificativa e os objetivos da pesquisa** – O objetivo deste estudo é avaliar o efeito do uso de um medicamento, chamado anastrozol, que por inibir uma substância denominada enzima, reduz o volume e os sintomas do mioma do útero.
- 2. procedimentos que serão utilizados e propósitos, incluindo a identificação dos procedimentos que são experimentais** – O mioma é um tumor benigno que cresce no útero em forma de nódulos que podem estar em qualquer parte desse órgão, vários são os fatores que fazem os miomas crescerem, um deles é a ação do hormônio estrógeno (hormônio que é produzido pelos ovários). Os principais sintomas que os miomas causam são o sangramento menstrual aumentado, dor em baixo ventre, dor na relação sexual, entre outros. A partir do diagnóstico de mioma do útero pelo ultra-som e identificação dos sintomas, solicitaremos exames de sangue para avaliação do perfil hormonal (hormônios da tireóide, ovários e outros), perfil lipídico (colesterol e triglicérides), hemograma completo (avalia se existe anemia ou possíveis infecções) e função hepática (todos esses exames podem eventualmente ser alterados com o uso da medicação). Todos os exames serão realizados no próprio Hospital das Clínicas da Faculdade

de Medicina da Universidade de São Paulo sem nenhum custo para a paciente.

Feitos os exames, se tudo estiver correto, ou seja, de acordo com as necessidades para uso do remédio e entrada na pesquisa, forneceremos sem custo algum a medicação e iniciaremos o uso com dose de 1 comprimido (1 mg) por dia que deverá ser mantida por 3 meses, ou interrompida a qualquer momento se surgirem efeitos colaterais desagradáveis.

O tratamento terá seqüência com consultas e exames de sangue e ultrasonografia mensais, por três meses. Após o término da medicação serão repetidos os mesmos exames do início do tratamento e discutido sobre necessidade de procedimento cirúrgico.

3. **desconfortos e riscos esperados** – o maior desconforto esperado é o surgimento de sintomas como os da menopausa (por exemplo, ondas de calor e secura vaginal) que reverterem com a parada do uso da medicação, esses sintomas de menopausa são os principais efeitos colaterais do remédio. Os exames realizados trazem os incômodos próprios do método. O ultra-som, pela introdução do aparelho pela vagina, e os exames de sangue, pela picada no braço.
4. **benefícios que poderão ser obtidos** – Os benefícios esperados com o uso dessa medicação são a redução do volume (tamanho) dos miomas levando à diminuição dos sintomas (controle do sangramento menstrual exagerado, da dor em baixo ventre e da dor para ter relações sexuais). Todos esses benefícios, podem propiciar melhores condições clínicas (melhora da anemia) para uma cirurgia de retirada de miomas mais segura, com incisão estética (parecida com a da cesárea), menor tempo cirúrgico e menor sangramento durante a operação. Os exames realizados servirão para prevenção e/ou diagnóstico de doenças que podem acometer a mulher nessa faixa de idade.
5. **procedimentos alternativos que possam ser vantajosos para o indivíduo** – Caso não queira participar desse estudo você poderá optar por outros métodos de tratamento do mioma do útero já existentes: cirúrgico (miomectomia - retirada dos miomas com preservação do útero, ou histerectomia – retirada do útero), clínico (uso de outros

remédios para diminuir os sintomas) ou clínico-cirúrgico (com uso de injeções mensais).

IV - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA:

1. acesso, a qualquer tempo, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para dirimir eventuais dúvidas.
2. liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo à continuidade da assistência.
3. salvaguarda da confidencialidade, sigilo e privacidade.
4. disponibilidade de assistência no HCFMUSP, por eventuais danos à saúde, decorrentes da pesquisa, estando à disposição o Pronto Socorro de Ginecologia e os pesquisadores, pelo Bip 3444-4545 cód 129719, e-mail: sandrohilario@hotmail.com ou todas as quartas-feiras pela manhã no ambulatório de ginecologia.
5. os resultados dessa pesquisa serão publicados sejam positivos ou negativos, sem identificação das pacientes participantes.
6. você receberá uma cópia desse termo de consentimento assinada.

V. INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS.

NILO BOZZINI

T: 3069-7223 Disciplina de Ginecologia 5º andar PAMB

VI - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que, após convenientemente esclarecida pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa

São Paulo, 05 de junho de 2005.

assinatura do sujeito da pesquisa ou responsável legal

assinatura do pesquisador

ANEXO B – Aprovação Comissão de Ética



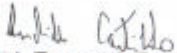
APROVAÇÃO

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 27.10.05, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº **882/05**, intitulado: "Ação do inibidor da aromatase na redução volumétrica do Leiomioma do útero na menacme" apresentado pelo Departamento de **OBSTETRÍCIA E GINECOLOGIA**, inclusive o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10.10.1996, inciso IX. 2, letra "c")

Pesquisador(a) Responsável: Prof. Dr. Nilo Bozzini

CAPPesq, 27 de Outubro de 2005.


PROF. DR. EUCLIDES AYRES DE CASTILHO
 Presidente da Comissão de Ética para Análise
 de Projetos de Pesquisa

Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do HCFMUSP e da FMUSP
 Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
 Rua Ovídio Pires de Campos, 225, 5º andar - CEP 05430-010 - São Paulo - SP
 Fone: 011 - 30696442 fax : 011 - 3069 6492 - e-mail : cappesq@hcnet.usp.br / secretariacappesq2@hcnet.usp.br
 mis

ANEXO C - Ficha de atendimento

Protocolo Anastrozol

Paciente n^o: _____

ETIQUETA

Consulta Zero

Identificação

Nome: Idade:

Cor: Estado Civil: Profissão:

Instrução: Naturalidade: em SP há

Endereço:

CEP: Telefone:

HPMA

Ciclo Menstrual: ____ / ____ dias () Regular () Irregular Volume: _____

() Dismenorréia () Dispareunia () dor em BV

() Sintomas Urinários

() Sintomas Intestinais

() aumento do volume abdominal há

() Outros sintomas

Antec. Pessoais

Doenças de Base:

Medicação em uso:

Cirurgias:

Tabagismo: Etilismo:

Antec. Sexuais

Primeira Relação: Relações/semana:

() Libido

() Orgasmo

Antec. Obstétricos

Hilário SG. Ação do inibidor da aromatase no tratamento do leiomioma do útero na menacme.

Consulta 1 ____ / ____ / ____

CCO (____ / ____ / ____):

Bx de Endométrio (____ / ____ / ____):

USG (____ / ____ / ____): Vol. do útero: cc Eco: mm ()Homo ()
Hetero

OD:

OE:

Descrição:

Exames Laboratoriais (____ / ____ / ____):

| FSH | LH | E2 | Prog | Tes liv | Andros | Colest | HDL | LDL | VLDL |
|-----|----|----|------|------------|--------|--------|-----|-----|------|
| | | | | | | | | | |

| Trig | Bil tot | Bil Ind | Bil Dir | TGO | TGP | d GT | FA | Hb | Ht |
|------|---------|------------|------------|-----|-----|------|----|----|----|
| | | | | | | | | | |

| Leuc | Plaq | TP | TTPA | Glic | Uréia | Crea | T3 | T4 liv | TSH |
|------|------|----|------|------|-------|------|----|--------|-----|
| | | | | | | | | | |

Conduta :

- 1- Fornecimento da medicação (30 cp)
- 2- Orientar início da medicação 14 dias após a menstruação.
- 3- Retornar 14 dias após o início da medicação.
- 4- Orientar a paciente a anotar o início da medicação e dia de possível sangramento genital bem como menstruação, intercorrências e sintomas.

Consulta 2 ____ / ____ / ____

- Iniciou a medicação em ____ / ____ / ____ . –Dias de uso da medicação:

.....

- Efeitos Colaterais:

- Intercorrências:

- Sintomas: () mantidos:

.....

()

melhorado:.....

- DUM: ____ / ____ / ____ . Duração: Volume:

- Índice de Hauser:

____ Ondas de Calor

____ Insônia

____ Irritabilidade

____ Diminuição de Sexualidade

____ Secura Vaginal

____ Queixas Cardíacas

____ Depressão

____ Queixas Urinárias

____ Queda da capacidade de Trabalho
concentração e memória

____ Queixas locomotoras

TOTAL: _____

Conduta:

1- 1- Medicação () mantida () suspensa

2- Retorno em 14 dias.

3- Orientar anotar sangramento genital, intercorrências e sintomas.

Consulta 3 ____ / ____ / ____

- Dias de uso da medicação:

- Efeitos Colaterais:

- Intercorrências:

- Sintomas: () mantidos:

.....

()

melhorado:.....

- DUM: ____ / ____ / ____ . Duração: Volume:

- Índice de Hauser:

____ Ondas de Calor

____ Irritabilidade

____ Secura Vaginal

____ Depressão

____ Queda da capacidade de Trabalho
concentração e memória

____ Insônia

____ Diminuição de Sexualidade

____ Queixas Cardíacas

____ Queixas Urinárias

____ Queixas locomotoras

TOTAL: _____

Conduta:

- 1- 1- Medicação () mantida () suspensa
- 2- Fornecimento da medicação para mais 30 dias.
- 3- Solicitar USG TV
- 4- Solicitar os mesmos exames laboratoriais da consulta zero. (orientar colher no mesmo dia do USG)
- 5- Retorno em 30 dias.
- 6- Orientar anotar sangramento genital, intercorrências e sintomas.

Consulta 4 ____ / ____ / ____

- Dias de uso da medicação:

- Efeitos Colaterais:

- Intercorrências:

- Sintomas: () mantidos:

.....

()

melhorado:.....

- DUM: ____ / ____ / ____ . Duração: Volume:

- Índice de Hauser:

____ Ondas de Calor

____ Insônia

____ Irritabilidade

____ Diminuição de Sexualidade

____ Secura Vaginal

____ Queixas Cardíacas

____ Depressão

____ Queixas Urinárias

____ Queda da capacidade de Trabalho
concentração e memória

____ Queixas locomotoras

TOTAL: _____-USG (____ / ____ / ____): Vol. do útero: cc Eco: mm ()Homo ()
Hetero

(solicitado na OD:

consulta 3) OE:

Descrição:

-Exames Laboratoriais (____ / ____ / ____) (solicitados na consulta 3):

| FSH | LH | E2 | Prog | Tes liv | Andros | Colest | HDL | LDL | VLDL |
|-----|----|----|------|------------|--------|--------|-----|-----|------|
| | | | | | | | | | |

| Trig | Bil tot | Bil Ind | Bil Dir | TGO | TGP | d GT | FA | Hb | Ht |
|------|---------|------------|------------|-----|-----|------|----|----|----|
| | | | | | | | | | |

| Leuc | Plaq | TP | TTPA | Glic | Uréia | Crea | T3 | T4 liv | TSH |
|------|------|----|------|------|-------|------|----|--------|-----|
| | | | | | | | | | |

Condução:

- 1- 1- Medicação () mantida () suspensa
- 2- Fornecimento da medicação para mais 30 dias.
- 3- Retorno em 30 dias.
- 4- Orientar anotar sangramento genital, intercorrências e sintomas.

Consulta 5 ____ / ____ / ____

- Dias de uso da medicação:

- Efeitos Colaterais:

- Intercorrências:

- Sintomas:

() mantidos:

() melhorado:

- DUM: ____ / ____ / ____ . Duração: Volume:

- Índice de Hauser:

____ Ondas de Calor

____ Irritabilidade

____ Secura Vaginal

____ Depressão

____ Queda da capacidade de Trabalho
concentração e memória

____ Insônia

____ Diminuição de Sexualidade

____ Queixas Cardíacas

____ Queixas Urinárias

____ Queixas locomotoras

TOTAL: _____

Conduta:

- 1- Suspender o uso da medicação.
- 2- Colher Biópsia de Endométrio.
- 3- Solicitar USG TV.
- 4- Solicitar os mesmos exames laboratoriais da consulta zero. (orientar colher no mesmo dia do USG)
- 5- Retorno para definição de tratamento cirúrgico.
- 6- Orientar anotar sangramento genital, intercorrências e sintomas.

Consulta 6 ____ / ____ / ____

-USG (____/____/____): Vol. do útero:..... cc Eco: mm ()Homo ()
Hetero

OD:

OE:

Descrição:

-Exames Laboratoriais (____/____/____) (solicitados na consulta 5):

| FSH | LH | E2 | Prog | Tes liv | Andros | Colest | HDL | LDL | VLDL |
|-----|----|----|------|------------|--------|--------|-----|-----|------|
| | | | | | | | | | |

| Trig | Bil tot | Bil Ind | Bil Dir | TGO | TGP | d GT | FA | Hb | Ht |
|------|---------|------------|------------|-----|-----|------|----|----|----|
| | | | | | | | | | |

| Leuc | Plaq | TP | TTPA | Glic | Uréia | Crea | T3 | T4 liv | TSH |
|------|------|----|------|------|-------|------|----|--------|-----|
| | | | | | | | | | |

- Dias após parada do uso da medicação:

- Sintomas: ()

mantidos:.....

()

melhorado:.....

- DUM: ____ / ____ / ____ . Duração: Volume:

- Índice de Hauser:

____ Ondas de Calor

____ Irritabilidade

____ Secura Vaginal

____ Depressão

____ Queda da capacidade de Trabalho
concentração e memória

____ Insônia

____ Diminuição de Sexualidade

____ Queixas Cardíacas

____ Queixas Urinárias

____ Queixas locomotoras

TOTAL: _____

Tratamento proposto:

Anotações:

ANEXO D – Dados relevantes das pacientes

| <i>Paciente</i> | <i>RGHC</i> | <i>Nome</i> | <i>Idade</i> | <i>peso</i> | <i>altura</i> | <i>IMC</i> | <i>Volume 1</i> | <i>Volume 2</i> | <i>Volume 3</i> | <i>Redução</i> |
|-----------------|-------------|-------------|--------------|-------------|---------------|------------|-----------------|-----------------|-----------------|----------------|
| 1 | 13643608f | MABC | 39 | 53,00 | 1,51 | 23,24 | 600 | 456 | 475 | 20,83 |
| 2 | 13620667e | INB | 39 | 78,00 | 1,66 | 28,31 | 2472 | 3096 | 2501 | -1,17 |
| 3 | 13651989f | MRTR | 36 | 65,00 | 1,65 | 23,88 | 643 | 590 | 442 | 31,26 |
| 4 | 13712598j | ASN | 39 | 75,00 | 1,71 | 25,65 | 904 | 845 | 827 | 8,52 |
| 5 | 3370574k | VLCM | 35 | 64,00 | 1,63 | 24,09 | 824 | 849 | 919 | -11,53 |
| 6 | 13713514k | EAS | 35 | 64,00 | 1,60 | 25,00 | 421 | 313 | 292 | 30,64 |
| 7 | 13716609a | SJS | 35 | 87,90 | 1,67 | 31,52 | 539 | 613 | 579 | -7,42 |
| 8 | 13734126e | ECA | 35 | 98,00 | 1,62 | 37,34 | 1284 | 890 | 933 | 27,34 |
| 9 | 13734318i | RMS | 35 | 52,00 | 1,54 | 21,93 | 783 | 644 | 641 | 18,14 |
| 10 | 2751403b | CRSC | 36 | 67,00 | 1,63 | 25,22 | 425 | 344 | 416 | 2,12 |
| 11 | 13721492h | JCS | 35 | 65,00 | 1,55 | 27,06 | 699 | 517 | 609 | 12,88 |
| 12 | 13741025h | AR | 36 | 48,40 | 1,56 | 19,89 | 703 | 634 | 655,00 | 6,83 |
| 13 | 13456641e | MAO | 40 | 97,10 | 1,67 | 34,82 | 391 | 341 | 365,00 | 6,65 |
| 14 | 13752566h | CMJ | 37 | 48,00 | 1,53 | 20,50 | 558 | 597 | 522,00 | 6,45 |
| 15 | 13749275k | CAS | 35 | 99,90 | 1,65 | 36,69 | 378 | 411 | 355 | 6,08 |
| 16 | 13585890g | RLB | 40 | 72,45 | 1,59 | 28,66 | 1530 | 1480 | 1320 | 13,73 |
| 17 | 13757294j | CMA | 42 | 68,90 | 1,60 | 26,91 | 935 | 954 | 944 | -0,96 |
| 18 | 3061686b | ANS | 36 | 65,00 | 1,59 | 25,71 | 589 | 432 | 456 | 22,58 |
| 19 | 2456192f | MRAC | 42 | 63,00 | 1,60 | 24,61 | 495 | 457 | 422 | 14,75 |
| 20 | 13750915g | API | 39 | 61,20 | 1,64 | 22,75 | 481 | 478 | 522 | -8,52 |

| <i>Paciente</i> | <i>FSH 1</i> | <i>FSH 2</i> | <i>FSH 3</i> | <i>E2 1</i> | <i>E2 2</i> | <i>E2 3</i> | <i>Andro 1</i> | <i>Andro 2</i> | <i>Andro 3</i> |
|-----------------|--------------|--------------|--------------|-------------|-------------|-------------|----------------|----------------|----------------|
| 1 | 5,6 | 5 | 6,5 | 59 | 85 | 41 | 2,7 | 2 | 2,2 |
| 2 | 3,3 | 3,1 | 5,3 | 162 | 135 | 121 | 1,9 | 2 | 2,7 |
| 3 | 4,5 | 4,4 | 2,6 | 64 | 126 | 44 | 2,1 | 1,2 | 2 |
| 4 | 3,6 | 3,8 | 3,8 | 31 | 102 | 132 | 1,3 | 3 | 2,5 |
| 5 | 1,8 | 4,3 | 4,2 | 96 | 47 | 106 | 1,7 | 2,5 | 2,3 |
| 6 | 4,1 | 3,9 | 5 | 13 | 98 | 73 | 1,6 | 1,7 | 1,6 |
| 7 | 2,9 | 4,8 | 4,6 | 73 | 30 | 59 | 2,2 | 1,6 | 0,9 |
| 8 | 3,4 | 5,9 | 3,8 | 63 | 30 | 48 | 2,4 | 2 | 1,9 |
| 9 | 4,4 | 4,6 | 3,4 | 19 | 40 | 38 | 1,3 | 2,7 | 1,6 |
| 10 | 1,3 | 3,6 | 3,7 | 130 | 162 | 122 | 1,6 | 2,3 | 2,1 |
| 11 | 1,6 | 2 | 1,1 | 153 | 117 | 122 | 2,5 | 2,6 | 2 |
| 12 | 5,7 | 5 | 4,3 | 93 | 86 | 88 | 1,5 | 1,6 | 1,5 |
| 13 | 7,3 | 5,4 | 5,6 | 29 | 47 | 62 | 2,2 | 1,9 | 2,3 |
| 14 | 6,5 | 5,8 | 5,7 | 40 | 59 | 48 | 1,7 | 1,4 | 1,5 |
| 15 | 1,8 | 3,9 | 4,6 | 65 | 56 | 59 | 1,6 | 1,7 | 1,4 |
| 16 | 4,4 | 2,8 | 3,5 | 76 | 48 | 87 | 1,7 | 2 | 2,1 |
| 17 | 4,9 | 3,7 | 5,4 | 43 | 56 | 65 | 1,4 | 1,8 | 1,6 |
| 18 | 3,7 | 3,4 | 2,9 | 96 | 68 | 72 | 2,1 | 1,6 | 1,9 |
| 19 | 3,4 | 4,1 | 3,8 | 63 | 70 | 58 | 2,3 | 1,8 | 1,8 |
| 20 | 3,5 | 3,9 | 2,6 | 65 | 83 | 49 | 2 | 1,4 | 1,7 |

| <i>Paciente</i> | <i>Test 1</i> | <i>Test 2</i> | <i>Test 3</i> | <i>glic 1</i> | <i>glic 2</i> | <i>glic 3</i> |
|-----------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| 1 | 40 | 62 | 38 | 86 | 84 | 87 |
| 2 | 26 | 26 | 29 | 83 | 88 | 75 |
| 3 | 16 | 36 | 16 | 91 | 91 | 88 |
| 4 | 13 | 14 | 12 | 78 | 78 | 89 |
| 5 | 29 | 13 | 15 | 82 | 80 | 83 |
| 6 | 56 | 40 | 72 | 76 | 85 | 83 |
| 7 | 19 | 21 | 17 | 87 | 87 | 82 |
| 8 | 19 | 11 | 18 | 90 | 89 | 78 |
| 9 | 36 | 38 | 28 | 79 | 93 | 85 |
| 10 | 23 | 29 | 22 | 88 | 94 | 90 |
| 11 | 51 | 68 | 59 | 87 | 92 | 75 |
| 12 | 24 | 28 | 32 | 82 | 82 | 80 |
| 13 | 30 | 28 | 31 | 79 | 78 | 65 |
| 14 | 48 | 39 | 42 | 73 | 90 | 81 |
| 15 | 24 | 18 | 22 | 92 | 100 | 93 |
| 16 | 13 | 19 | 20 | 78 | 97 | 80 |
| 17 | 32 | 27 | 26 | 82 | 78 | 82 |
| 18 | 28 | 29 | 26 | 83 | 80 | 85 |
| 19 | 24 | 27 | 26 | 91 | 96 | 90 |
| 20 | 19 | 27 | 20 | 78 | 71 | 82 |

| <i>Paciente</i> | <i>col 3</i> | <i>HDL 3</i> | <i>LDL 3</i> | <i>Tri 3</i> | <i>score 1</i> | <i>score 2</i> | <i>score 3</i> |
|-----------------|--------------|--------------|--------------|--------------|----------------|----------------|----------------|
| 1 | 192 | 53 | 120 | 97 | 4 | 3 | 3 |
| 2 | 235 | 52 | 126 | 287 | 5 | 4 | 3 |
| 3 | 181 | 88 | 80 | 64 | 7 | 4 | 3 |
| 4 | 189 | 35 | 135 | 97 | 6 | 4 | 4 |
| 5 | 169 | 48 | 104 | 84 | 4 | 4 | 3 |
| 6 | 178 | 75 | 85 | 89 | 7 | 5 | 4 |
| 7 | 179 | 44 | 109 | 132 | 6 | 5 | 5 |
| 8 | 146 | 61 | 76 | 34 | 6 | 5 | 4 |
| 9 | 190 | 69 | 112 | 55 | 6 | 5 | 3 |
| 10 | 158 | 55 | 95 | 58 | 6 | 5 | 4 |
| 11 | 169 | 64 | 93 | 60 | 5 | 5 | 3 |
| 12 | 162 | 52 | 91 | 109 | 5 | 4 | 3 |
| 13 | 181 | 61 | 103 | 90 | 4 | 4 | 3 |
| 14 | 126 | 51 | 70 | 42 | 5 | 4 | 4 |
| 15 | 176 | 58 | 106 | 104 | 4 | 3 | 3 |
| 16 | 190 | 56 | 114 | 100 | 6 | 4 | 4 |
| 17 | 152 | 50 | 91 | 71 | 6 | 4 | 4 |
| 18 | 172 | 54 | 104 | 96 | 6 | 4 | 3 |
| 19 | 169 | 44 | 116 | 64 | 6 | 6 | 5 |
| 20 | 184 | 66 | 98 | 100 | 7 | 6 | 4 |

| <i>Paciente</i> | <i>col 1</i> | <i>HDL 1</i> | <i>LDL 1</i> | <i>Tri 1</i> | <i>col 2</i> | <i>HDL 2</i> | <i>LDL 2</i> | <i>Tri 2</i> |
|-----------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| 1 | 215 | 79 | 124 | 62 | 212 | 66 | 131 | 76 |
| 2 | 245 | 53 | 141 | 254 | 226 | 44 | 153 | 147 |
| 3 | 149 | 78 | 61 | 52 | 172 | 84 | 77 | 56 |
| 4 | 176 | 40 | 125 | 56 | 169 | 34 | 114 | 107 |
| 5 | 175 | 69 | 92 | 71 | 167 | 46 | 102 | 97 |
| 6 | 209 | 83 | 103 | 114 | 166 | 77 | 21 | 105 |
| 7 | 171 | 46 | 106 | 97 | 150 | 43 | 88 | 95 |
| 8 | 130 | 52 | 72 | 28 | 138 | 55 | 74 | 32 |
| 9 | 173 | 62 | 98 | 66 | 188 | 68 | 110 | 52 |
| 10 | 166 | 56 | 100 | 57 | 164 | 55 | 98 | 57 |
| 11 | 179 | 61 | 102 | 81 | 165 | 61 | 91 | 63 |
| 12 | 160 | 55 | 84 | 105 | 158 | 54 | 84 | 102 |
| 13 | 180 | 79 | 85 | 82 | 172 | 52 | 96 | 80 |
| 14 | 109 | 64 | 40 | 38 | 138 | 55 | 72 | 40 |
| 15 | 202 | 62 | 120 | 106 | 190 | 60 | 110 | 102 |
| 16 | 180 | 58 | 106 | 80 | 182 | 56 | 110 | 96 |
| 17 | 129 | 48 | 74 | 52 | 136 | 50 | 82 | 68 |
| 18 | 168 | 54 | 102 | 97 | 180 | 60 | 106 | 92 |
| 19 | 176 | 42 | 122 | 68 | 174 | 43 | 120 | 56 |
| 20 | 204 | 78 | 106 | 109 | 192 | 68 | 102 | 98 |

| <i>Paciente</i> | <i>H - 0</i> | <i>H - 14</i> | <i>H - 30</i> | <i>H - 90</i> |
|-----------------|--------------|---------------|---------------|---------------|
| 1 | 0 | 1 | 0,5 | 0 |
| 2 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3 | 2,4 | 1 | 1 | 1 |
| 4 | 1 | 1 | 1 | 1,2 |
| 5 | 0,8 | 1 | 1 | 0,5 |
| 6 | 0,8 | 0 | 0 | 0 |
| 7 | 0 | 2 | 2 | 1,4 |
| 8 | 1,5 | 1,5 | 1,5 | 1,5 |
| 9 | 0,8 | 0 | 0 | 0 |
| 10 | 1,8 | 1 | 1 | 1 |
| 11 | 0,8 | 0,5 | 1 | 0,5 |
| 12 | 0,5 | 0,8 | 1 | 1 |
| 13 | 2 | 2 | 2 | 1 |
| 14 | 0 | 0,5 | 0,8 | 0,5 |
| 15 | 0 | 0,5 | 0 | 0 |
| 16 | 1,8 | 1 | 0,5 | 0,5 |
| 17 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| 18 | 1,8 | 1 | 0,8 | 1 |
| 19 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 20 | 0,8 | 1 | 0,5 | 1 |

9 REFERÊNCIAS

Adamsom GD. Treatment of uterine fibroids: current findings with gonadotropin-releasing hormone agonist. *Am J Obstet Gynecol*. 1992;166:746-51.

Alelez JP. Single-stage total hysteroscopic myomectomies: indications, techniques and results. *Fertil Steril*. 1995; 63:703-8.

Andersen J, DyReys VM, Barbieri RL, Cochman DM, Miksicek RJ. Leiomyoma primary cultures have elevated transcriptional response to estrogen compared with autologous myometrial cultures. *J Soc Gynecol Invest*. 1995;2:542-51.

Bajetta E, Zilembo N, Noberasco C, Matinetti A, Mariani L, Ferrari L, Buzzoni R, Greco M, Bartoli C, Spagnoli I, Danesini GM, Artale S Paolini J. The minimal effective exemestane dose for endocrine activity in advanced breast cancer. *Eur J Cancer*. 1997;33:587-91.

Berg HJ, Bonnetterre J, Houston SJ, Uiger HJ, Murray R, Nortier J, et al. Vorozole (Rivizor) versus aminoglutethimide (AG) in the treatment of advanced postmenopausal breast cancer relapsing after tamoxifen. *Prog Proc Am Soc Clin Oncol*. 1997;16:155A.

Berstein L, Maximov S, Gershfeld E, Meshkova I, Gamajunova V, Tsyrlina E, Larionov A, Kovalevskij A, Vasilyev D. Neoadjuvant therapy of endometrial cancer with the aromatase inhibitor letrozole: endocrine and clinical effects. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2002;105:161-5.

Bonnetterre J, Buzdar AU, Nabholz JM, Robertson JF, Thürlimann B, von Euler M, Sahmoud T, et al. Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy in hormone receptor-positive advanced breast carcinoma. Results of two randomized trials designed for combined analysis. *Cancer*. 2001;92:2247-58.

Bozzini N, Rodrigues CJ, Petti DA, Bevilacqua RG, Gonçalves SP, Pinotti JA. Effects of treatment with gonadotrophin releasing hormone agonist on the uterine leiomyomata structure. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2003;82:330-4.

Bulun SE, Simpson ER, Word RA. Expression of CYP-19 gene and its product aromatase cytochrome P450 in human uterine leiomyoma tissues and cells in culture. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994; 78:736-43.

Bulun SE, Zeitoun KM, Takayama K, Simpson E, Sasano H. Aromatase as a therapeutic target in endometriosis. *Trends Endocrinol Metabol.* 2000;1:22-7.

Buzdar A, Douma J, Davidson N, Elledge R, Morgan M, Smith R, Porter L, Nabholz J, Xiang X, Brady C. Phase III, multicentre, double-blind, randomized study of letrozole, an aromatase inhibitor, for advanced breast cancer versus megestrol acetate. *J Clin Oncol.* 2001;19:3357-66.

Cicinelli E, Romano F, Anastasio PS, Blasi N, Parisi C, Galantino P. Transabdominal sonohysterography, transvaginal sonography, and hysteroscopy in the evaluation of submucous myomas. *Obstet Gynecol.* 1995;85:42-7.

Coombes RC, Goss P, Dowsett M, Gazet JC. 4-Hydroxiandrostenedione in treatment of postmenopausal patients with advanced breast cancer. *Lancet.* 1984;2:1237-9.

Dauids A. Myomectomy: surgical techniques and results in a series of 1150 cases. *Am J Obstet Gynecol.* 1952;63:592-604.

Demopoulos RI, Mesia AF. Effects of leuprolide acetate on treatment of leiomyomata: clues to mechanisms of action. *Adv Anat Pathol.* 1998;5:129-36.

Di Saale E, Briatico G, Giudici D, Ornati G, Zaccheo T. Aromatase inhibitor and experimental antitumor activity of FCE 24304 & MDL 1892 and SH 489. *J SterBio*. 1992;34:431-4.

Dueholm M, Lundorf E, Hansen ES, Ladertoug S, Olesen F. Accuracy of magnetic resonance imaging and transvaginal ultrasonography in the diagnosis, mapping and measurement of uterine myomas. *Am J Obstet Gynecol*. 2002; 186:409-15.

Dueholm M, Lundorf E, Sorensen JS, Ledetoug S, Olesen F, Lauresen H. Reproducibility of evaluation of the uterus by transvaginal sonography, hystero-graphic examination, hysteroscopy and magnetic resonance imaging. *Hum Reprod*. 2002;17:195-200.

Dumin J, Wilcox BD, Otterness I, Melendez JA, Huang C, Jeffrey JJ. Serotonin-mediated production of interstitial collagenase by uterine smooth muscle cells requires interleukin 1 alpha, but not interleukin-1beta. *J Biol Chem*. 1998;273:25488-94.

Faglia G, Arosio M, Porretti S. Delayed closure of epiphyseal cartilages induced by the aromatase inhibitor anastrozole. Would it help short children grow up? *J Endocrinol Invest*. 2000;23:721-3.

Friedman AJ, Daly M, Juneau-Norcross M, Gleason R, Rein MS, LeBoff M. Long-term medical therapy for leiomyomata uteri: a prospective, randomized study of leuprolida acetate depot plus either estrogen-progestin or progestin "add-back" for 2 years. *Hum Reprod*. 1994;9:1618-25.

Friedman AJ, Lobel SM, Rein MS, Barbieri RL. Efficacy and safety considerations in women with uterine leiomyomas treated with gonadotropin-releasing hormone agonist: the estrogen threshold hypothesis. *Am J Obstet Gynecol*. 1990;163:1114-9.

Gambone JC, Reiter RC, Lench JB, Moore JG. The impact of a quality assurance process on the frequency and confirmation of rate of hysterectomy. *Am J Obstet Gynecol.* 1990;163:545-50.

Gazet JC, Coombes RC. Assessment of the effect of pretreatment with neoadjuvant therapy on primary breast cancer. *Br J Cancer.* 1996;73:758-62.

Goldfarb HA. Laparoscopic coagulation of myoma (myolysis). *Obstet Gynecol Clin North Am.* 1995;22:807-19.

Goodwin SC, Walker WJ. Uterine artery embolization for treatment of uterine fibroids. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 1998;10:315-20.

Haney AF. Clinical decision making regarding leiomyomata: what we need in the next millennium. *Environ Health Perspect.* 2000(Suppl 5):108.

Harris AL, Dowset M. Endocrine effects of low dose aminoglutethimide alone in advanced postmenopausal breast cancer. *Br J Cancer.* 1983;47:621-7.

Hauser GA, Huber IC, Keller PJ, Lauritzen C, Schneider HPG. Evaluation der klimakterischen Beschwerden (Menopause Rating Scale n[MRS]). *Zentralbl. Gynakol.* 1994;116:16-23.

Kurose T, Hando T, Shiota A. Clinical usefulness of GnRH agonist therapy for premenopausal women with uterine leiomyoma. *Nippon Sanka Fujinka Zasshi.* 1995;47:35-41.

Leibsoln S, d'Ablaing G, Mishell DR, Schlaerth JB. Leiomyosarcoma in a series of hysterectomies performed for presumed uterine leiomyomas. *Am J Obstet Gynecol.* 1990;162:968-76.

Moretão AL, Angulski, Piazza MJ. Inibidores da aromatase e seu uso na prática clínica. *Femina.* 2001;29:695-701.

Michaud LB, Buzdar AU. Risks and benefits of aromatase inhibitors in postmenopausal breast cancer. *Drug Saf.* 1999;21:297-309.

Mitwally MF, Casper RF. Use of an aromatase inhibitor for induction of ovulation in patients with an inadequate response to clomiphene citrate. *Fertil Steril.* 2001;75:305-9.

Osborne CK. Aromatase inhibitor in relation to other forms of endocrine therapy for breast cancer. *Endocr Related Cancer.* 1999;6:271-6.

Otsuka H, Shinohara M, Kashimura M, Yoshida K, Okamura Y. A comparative study of the estrogen receptor ratio in myometrium and uterine leiomyomas. *Int J Gynecol Obstet.* 1989;29:189-94.

Pasqualini JR, Cornier E, Grenier J, Vella C, Schatz B, Netter A. Effect of Decapeptyl, an agonist analog of gonadotropin-releasing hormone on estrogens, estrogen sulfates and progesterone receptors in leiomyoma and myometrium. *Fertil Steril.* 1995;53:10012-17.

Plourde PV, Dyroff M, Dowsett M, Demers L, Yates R, Webster A. Arimidex: a new oral, once-a-day aromatase inhibitor. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 1995;53:175-9.

Raman JD, Schlegel PN. Aromatase inhibitors for male infertility. *J Urol.* 2002;167:624-9.

Rein MS, Friedman AJ, Barbieri RL, Pavelka K, Fletcher JA, Morton CL. Cytogenetic abnormalities in leiomyomata. *Obstet Gynecol.* 1991;97:1923-6.

Ross RK, Pike MC, Vessey MP, Bull D, Yeates D, Casagrande JT. Risk factors for uterine fibroids: reduced risk associated with oral contraceptives. *Br Med J.* 1986;293:359-62.

Roth C, Freiberg C, Zappel H, Albers N. Effective aromatase inhibition by Anastrozole in a patient with gonadotropin-independent precocious puberty in McCune-Albright Syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2002;15:945-8.

Shozu M, Murakami K, Inoue M. Aromatase and leiomyoma of the uterus. *Semin Reprod Med.* 2004;22:51-60.

Shozu M, Murakami K, Segawa T, Kasai T, Inoue M. Successful treatment of a symptomatic uterine leiomyoma in a perimenopausal woman with a nonsteroidal aromatase inhibitor. *Fertil Steril.* 2003;79:628-31.

Shozu M, Sumitani H, Segawa T, Yang HJ, Murakami K, Kasai T, Inoue M. Overexpression of aromatase P-450 in leiomyoma tissues is driven through the promoter I.4 of aromatase P-450. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:2540-8.

Shozu M, Sumitani H, Segawa T, Yang, Murakami K, Inoue M. Inhibition of in situ expression of aromatase P450 in leiomyoma of the uterus by leuproterin acetate. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:5405-11.

Smith IE, Dowsett M. Aromatase inhibitors in Breast cancer. *N Engl J Med.* 2003;348:2431-42.

Stein RC, Dowsset M, Hedley A, Gazet JC, Ford HT, Coombs RC. The clinical and endocrine effects of 4-hydroxiandrostenedione alone and in combination with Goserelin in premenopausal women with advanced breast cancer. *Br J Cancer.* 1990;62:679-83.

Stewart EA. Uterine fibroids. *Lancet.* 2001;357:293-8.

Sumitani H, Shozu M, Segawa T, Murakami K, Yang H, Shimada K, Inoue M. In Situ estrogen synthesized by aromatase P450 in uterine leiomyoma cells promotes cell growth probably via an autocrine/intracrine mechanism. *Endocrinology.* 2000;141:3852-60.

Takayama K, Zeitoun K, Gunby RT, Sassano H, Carr BR, Bulun SE. Treatment of severe postmenopausal endometriosis with an aromatase inhibitor. *Fertil Steril*. 1998;69:709-13.

Takeuchi H, Kobori H, Kikuchi I, Sato Y, Mitsuhashi N. A prospective randomized study comparing endocrinological and clinical effects of two types of GnRH agonists in cases of uterine leiomyomas or endometriosis. *J Obstet Gynaecol Res*. 2000;26:325-31.

The ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) Trialists' Group. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomized trial. *Lancet*. 2002;359:2131-9.

Townsend DE, Sparkes RS, Baluda MEC, McClelland G. Unicellular histogenesis of uterine leiomyomas as determined by electrophoresis of glucose-6-phosphate dehydrogenase. *Am J Obstet Gynecol*. 1970;107:1168-73.

Vercellini P, Maddalena S, DeGiorgi O, Aimi G, Crosignani PG. Abdominal myomectomy for infertility: a comprehensive review. *Hum Reprod*. 1998;13:873-9.

Wells SA, Santen RT, Lipton A, Haagensen DE Jr, Ruby EJ, Harvey H, Dilley WG. Medical adrenalectomy with aminoglutethimide clinical studies in postmenopausal patients with metastatic breast cancer. *Ann Surg*. 1978;187:475-84.

Wilcox BD, Dumin JA, Jeffrey JJ. Serotonin regulation of interleukin-1 messenger RNA in rat uterine smooth muscle cells: relationship to the production of interstitial collagenase. *J Biol Chem*. 1994;269:29658-64.

Yates RA, Dowsett M, Fisher GV, Selen A, Wyld Pj. Arimidex (ZD 1033): a selective, potent inhibitor of aromatase in postmenopausal female volunteers. *Br J Cancer*. 1996;73:543-8.