

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Análogos do GnRH

MATSUO et al (1971) e BURGUS et al (1972) identificaram uma substância decapeptídica endógena que estimula a liberação do hormônio folículo estimulante (FSH) e luteinizante (LH), à qual denominaram hormônio liberador das gonadotrofinas (GnRH) .

Estímulos no centro hipotalâmico provocam a liberação pulsátil do GnRH, em intervalos de 90 a 200 minutos de acordo com a fase do ciclo menstrual. Esse hormônio é levado pela corrente sanguínea até a hipófise anterior, via sistema porta-hipofisário, onde estimula a síntese e liberação do FSH e LH. CONN; CROWLEY (1991).

Os análogos do GnRH são substâncias sintetizadas a partir de alterações da estrutura química do hormônio endógeno. São classificados de acordo com a responsividade na inibição ou liberação das gonadotrofinas. Centenas de análogos têm sido sintetizados e sua potência é determinada por modificações na seqüência dos aminoácidos. A substituição dos aminoácidos da posição 6 ou 10 resulta em análogos com atividade agonista e, da posição 2 ou 3, resulta em substâncias antagonistas. Os primeiros possuem uma ação inicial estimuladora e, após determinado período de tempo, passam a inibir o eixo hipotálamo-hipofisário, resultando num decréscimo significativo da síntese de esteróides ovarianos. As substâncias antagonistas, por sua vez, apresentam ação inibitória imediata, não sendo utilizadas, porém, na prática diária .PALAGIANO et al (1993), MALATESTA (1995).

FORMULA-----

O análogo do GnRH é inativado no fígado, enquanto que pequena porção (em torno de 5%) é excretada na urina. SCHMIDT (1991) As substituições dos aminoácidos proporcionam aumento da resistência à degradação proteolítica, explicando sua maior permanência em relação ao hormônio endógeno. MCLACHLAN et al (1986), STOVALL (1995)

O hipoestrogenismo causado pela ação dos análogos do GnRH permite o tratamento da puberdade precoce, da endometriose, da esterilidade e do leiomioma uterino. SCHMIDT (1991), VERCELLINE et al (1993)

Os agonistas do GnRH podem ser administrados pelas vias intranasal (na forma de aerossol), subcutânea ou intramuscular (na forma de depósito de ação prolongada). PETRI et al (1984), FRIEDMAN et al (1987), FEDELE et al (1990a). Pela via intranasal, a absorção pode ocorrer de maneira parcial e causar supressão hipofisária incompleta. Até o momento, as vias subcutânea e intramuscular são as que apresentam melhor eficácia terapêutica na redução dos leiomiomas uterinos, pois a meia-vida desses análogos é de 4 a 9 horas mais longa em relação ao GnRH endógeno. ALSINA (1990), BENAGIANO et al (1996).

AYALA et al (1995) estudaram 20 mulheres em idade reprodutiva, portadoras de leiomioma uterino e submetidas ao uso de GnRH (nafarelin) por via nasal, durante dois anos. A mesma média de redução dos tumores foi obtida quando comparada com as pacientes que receberam análogo do GnRH sob a forma de depósito, durante 6 meses. Entretanto, os níveis hormonais, no primeiro grupo, pouco se alteraram durante a medicação e a sintomatologia climatérica foi mais leve.

A indicação do uso do análogo do GnRH, levando-se em conta efeitos clínicos indesejáveis, e seu alto custo, requer uma normatização. FRIEDMAN

(1993), HARDING et al(1993).

BOZZINI et. al.(1997), em estudo realizado no Ambulatório da Clínica Ginecológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (H.C.F.M.U.S.P.), concluíram, confirmando os achados de FRIEDMAN et al (1992), que a indicação do uso do análogo (goserelin) depende do volume prévio do útero e dos leiomiomas (acima de 300 cm³), da sintomatologia (hemorragia uterina importante) e da localização dos tumores em relação às tubas uterinas.

A administração do análogo deve ser realizada na fase lútea do ciclo menstrual, visto que, durante a primeira semana após o início da medicação, existe aumento do LH, do estradiol e, em menor proporção, do FSH. Na continuidade do tratamento, há saturação dos receptores hipofisários, o que resulta num quadro de hipogonadismo hipogonadotrófico. MOGHISSI (1991), ANDERSON (1992)

A amenorréia transitória, durante o uso da medicação, é consequência da diminuição dos níveis hormonais, especialmente do estradiol, podendo ocorrer ondas de calor, dores articulares e secura vaginal. A redução da massa óssea é de magnitude e reversibilidade discutíveis entre os diversos autores que, muitas vezes, acrescentam cálcio já no início do tratamento JOHANSEN et al (1988),TUMMOM et al (1988), ITO et al (1990), BROEKMANS et al (1996), e, segundo MATTA et al (1988), é recuperável espontaneamente quando suspensa a terapêutica.

A adição de esteróides aos agonistas do GnRH tem sido utilizada para minimizar seus efeitos adversos, tais como ondas de calor, desordens lipoprotéicas, secura vaginal e perda da massa óssea. BARBIERI (1990), FRIEDMAN et al (1993), SHERWIN ; TULANDI (1996) Nesses casos, os progestágenos são os mais utilizados, podendo ser administrados de diversas formas: contínua, apenas 10 dias

por mês ou a intervalos trimestrais. CARR et al (1993)

FRIEDMAN et. al (1993) estudaram 10 mulheres portadoras de leiomioma uterino. Destas, 5 foram submetidas ao uso exclusivo de análogo do GnRH durante 3 meses consecutivos, e as demais receberam análogo e acetato de medroxiprogesterona (dose de 20 mg/dia) durante o mesmo período. As primeiras tiveram redução volumétrica do conjunto útero e leiomioma em torno de 60%, enquanto que o segundo grupo teve redução inferior a 30%, mas com menor sintomatologia climatérica.

A diminuição volumétrica, que ocorre nos leiomiomas uterinos de pacientes tratadas com análogos do GnRH, apresenta variação no seu percentual, demonstrando com isso que a substância atua de maneira particular em cada mulher, fenômeno esse que ainda não é completamente conhecido. FRIEDMAN et al (1992b) Segundo HACKENBERG et al (1992), os casos que respondem favoravelmente à terapêutica apresentam redução importante já no primeiro mês de tratamento. Diminuições adicionais, de menor monta e sem significado estatístico, geralmente ocorrem após o 6 mês de uso.

Eventualmente, após tratamento clínico que promove a regressão do volume dos leiomiomas, as mulheres são liberadas para gravidez. Os tumores, porém, podem crescer e causar alterações durante a gestação STROBELT et al (1994).

2.2 Miomectomia

A miomectomia, como forma de tratamento da infertilidade, precisa de fundamentos físicos que possam justificar sua indicação. VERKAUF (1992) , WALLACH (1992), GELBACK et al (1993), FRIEDMAN ; HAAS (1993)

MILLER (1997) sugere três razões importantes: 1) o leiomioma pode alterar o contorno uterino dificultando o transporte do espermatozóide; 2) a contratilidade uterina é modificada pela presença do leiomioma; 3) a implantação do embrião é alterada por alterações endometriais. O mesmo autor afirma ainda que, uma vez que os leiomiomas podem impedir a ocorrência de uma gravidez por causas mecânicas ou hormonais, então a miomectomia certamente pode elevar o número de mulheres grávidas.

O uso prévio dos análogos do GnRH facilita a realização da cirurgia, pois diminui o volume do conjunto útero e leiomiomas, propiciando incisão mais estética, menor sangramento durante o ato cirúrgico e maior facilidade de enucleação dos tumores. FRIEDMAN et al (1989), D'ADDATO et al (1992), CAMPUSANO et al (1993), GERRIS et al (1996) No entanto, FEDELE et al.(1990) afirmam que o uso prévio de análogo do GnRH pode dificultar a exérese dos tumores por não permitir individualizar o plano de clivagem entre o leiomioma e o tecido miometrial.

A possibilidade de aderências, que podem acometer as tubas uterinas após a miomectomia, é uma preocupação do cirurgião. UGUR et al. (1996), nos casos de cirurgia conservadora, têm indicado a realização da videolaparoscopia no oitavo dia pós operatório para verificar e desfazer os possíveis processos aderenciais. Uma escala de valores, de acordo com a Sociedade Americana de Videolaparoscopia, é atribuída aos achados intra-operatórios e contribui no segmento pós-operatório.

Não poderíamos deixar de citar dois novos procedimentos endoscópicos cirúrgicos no tratamento do leiomioma uterino.PAILLOT; BANCAUD (1993) A histeroscopia cirúrgica é indicada para o tratamento do leiomioma submucoso, pois além de evitar cirurgia de maior morbidade, diminui o tempo de internação hospitalar. GOLDRATH (1990), LEWIS (1990), PACE et al (1992), INDMAN (1993), THORP; KATZ (1994) A videolaparoscopia, que tem DUBUISSON et al. (1996) como seus maiores apologistas, é indicada no tratamento dos leiomiomas intramurais que não ultrapassem 5 cm de diâmetro, exigindo que seja observada técnica rigorosa de hemostasia local GOLDFARB (1992), HARRIS (1992) HASSON (1996) NEZHAT(1996) .

A recorrência, após miomectomia por laparotomia, com ou sem tratamento

prévio de análogo, é variável. Nos casos sem medicação, segundo a literatura, varia de 5 a 30%, e isso pode ser explicado por diferentes critérios usados no diagnóstico e seguimento das pacientes. Segundo CANDIANE et al (1991), em estudo realizado entre 1970 e 1980, acompanhando 622 mulheres miomectomizadas, a taxa de recorrência do leiomioma naquelas que conseguiam pelo menos uma gravidez foi de 15%, sendo de 30% para as que não ficaram grávidas. Nesse caso, não se consideraram a idade nem a localização dos leiomiomas. Esses autores não notaram, ainda, diferença significativa entre as portadoras de um único leiomioma e as que tinham múltiplos nódulos.

FEDELE et al. (1990b) observaram, através da ultra-sonografia 6 meses após a cirurgia, 63% de recorrência nas pacientes tratadas previamente com análogo do GnRH (buserelina) e apenas 13% no grupo não tratado.

O uso de análogos de GnRH para prevenção da recorrência dos leiomiomas foi testado por FRIEDMAN et al (1992a).⁴⁴ O estudo mostrou que o uso de análogos do GnRH após miomectomia, por 3 meses ao ano, durante 3 anos consecutivos, levou à diminuição significativa do crescimento de novos leiomiomas comparando-se com as mulheres não tratadas.

2.3 Leiomioma uterino

2.3.1 Anatomia patológica

O exame macroscópico dos leiomiomas mostra as seguintes características: circunscritos, bem delimitados, geralmente endurecidos e de cor esbranquiçada. Nos tumores em que predominam as fibras musculares, a consistência é mais elástica e a coloração rósea. Ao exame microscópico, nota-se distribuição espiralada de fibras

musculares lisas permeadas de variável quantidade de tecido conjuntivo. Classicamente, o leiomioma é reconhecido como neoplasia na qual as mitoses são raras. No diagnóstico de leiomioma, aceitam-se até 2 mitoses em 10 campos de grande aumento, independentemente da atipia celular, pleomorfismo, presença de células gigantes, ou menos de 5 mitoses por campo de grande aumento e sem atipias citológicas significantes SOCOLOV et al (1992), CARVALHO (1994). As variações no número de mitoses dependem do quadro clínico, como gravidez, vigência de terapêutica com progestágenos e degeneração tumoral. Nessas situações, observa-se aumento no número de mitoses que não autorizam, entretanto, a consideração de malignidade, visto que, cessada a causa, verifica-se diminuição da atividade mitótica no tecido ROBBINS et al (1989).

2.3.2 Marcadores de proliferação celular

A utilização de marcadores através da imuno-histoquímica permite o reconhecimento de antígenos não identificáveis à microscopia óptica. Esse método apresenta duas principais técnicas de pesquisa: imunoenzimática e imunofluorescência. Na primeira, o anticorpo empregado está ligado a uma enzima que é responsável pela alteração colorimétrica; na segunda, o anticorpo está diretamente ligado a um composto fluorescente. A técnica de imunofluorescência tem sua aplicabilidade mais restrita em relação à imunoenzimática devido ao alto custo e maiores dificuldades de execução. MILLS (1993), AZUMI;CZERNOBILSKY (1994)

A literatura sobre o emprego da imuno-histoquímica no diagnóstico dos

leiomiomas uterinos é escassa. Entre os múltiplos parâmetros relacionados ao crescimento tumoral citamos: proliferação celular, matrix extracelular (colágeno e fibras elásticas), receptores celulares, angiogênese e apoptose. REIN et al (1993), REIN et al (1995), DELIGDISH et al (1997)

Os métodos imuno-histoquímicos de avaliação da proliferação celular apresentam algumas vantagens particulares no diagnóstico das neoplasias já que mantêm a arquitetura tecidual e celular, são de fácil execução e oferecem resultados rápidos .HALL et al (1990)

Antes de citar as diferentes técnicas de marcação de proliferação celular, é preciso lembrar que o crescimento de tumores decorre de vários fatores. Assim, por exemplo, BROSENS et al (1996) observaram a presença de cariótipos anormais em 40% dos nódulos leiomiomatosos, sendo que a supressão do cromossomo 7 foi a anormalidade citogenética mais frequentemente observada. Esses autores caracterizaram dois tipos de tumores: aqueles com cariótipos normais e os com aberrações cromossômicas, estabelecendo possíveis diferenças biológicas entre ambos. Os tumores com anomalias citogenéticas são os leiomiomas encontrados na menopausa, que provavelmente codificam receptores de estrógeno mesmo em situações de hipoestrogenismo ou quando em uso de análogos de GnRH.

Há diferentes técnicas para avaliar a atividade proliferativa do tecido tumoral, como indicadoras da ação dos antígenos Ki-67, PCNA (antígeno nuclear de proliferação celular), AgNOR (região organizadora de nucléolo) e índice mitótico, sendo que este último é o método menos representativo para o estudo da atividade proliferativa em humanos.AZUMI;CZERNOBILSKY (1994)

O antígeno Ki-67 é uma proteína estrutural do DNA (ácido desoxido-ribo-

nucléico) que fornece suporte cromossômico fundamental para a replicação celular. Sua detecção é realizada por um anticorpo monoclonal IgG-1 obtido de baço de rato e conhecido como MIB-1. ESPOSITO (1998)

No epitélio cervical normal do colo uterino, o Ki-67 é positivo nas células parabasais, durante a fase lútea, associado com a expressão do receptor de progesterona. KONISH et al (1991) Em relação ao carcinoma escamoso cervical, sua positividade varia de 10% a 50%, mas não apresenta correlação com outros parâmetros histológicos convencionais. BROW et al (1988)

O Ki-67, nos carcinomas ovarianos, mostra positividade de 1% a 59%, está relacionado com os estádios mais avançados e independe dos receptores de estrogênio ou de progesterona BROW et al (1998)

O antígeno nuclear de proliferação celular (PCNA) consiste em uma proteína de 36 kD (quilodaltons) que está diretamente relacionada à síntese do DNA.HALL et al 1990

CHANG et. al.(1990) observaram que o RNA mensageiro do PCNA somente se acumula no tecido em proliferação. Recentes pesquisas investigam o uso de anticorpos monoclonais no reconhecimento do PCNA na proliferação celular de algumas neoplasias.GALAND;DEGRAEF(1989),GARCIA et al(1989)

O Ki-67 e o PCNA representam duas proteínas intranucleares independentes e apresentam, como diferença importante, a melhor aplicação do Ki-67 nos tecidos provenientes da técnica de congelação, enquanto que o PCNA tem melhor indicação nas peças já submetidas à técnica da parafina. Eles não necessariamente estão correlacionados, mas separadamente podem ser indicadores da proliferação celular.AZUMI;CZERNOBILSKY(1994)

Outro marcador de proliferação celular é o AgNOR. Sua identificação, por meio da prata coloidal, representa a função nucleolar nas fases de síntese e mitose do ciclo da replicação celular. Em muitos tumores humanos, o AgNOR correlaciona-se com o potencial de crescimento e com a proporção de células na fase de síntese. YU et al (1992) demonstraram que tanto o PCNA como o AgNOR se correlacionam com graduação histológica e sobrevida em pacientes com tumores estromais gastrointestinais.

BARBIERI et al 1993, ao comparar leiomiomas uterinos de 7 mulheres

tratadas com análogo do GnRH por 12 semanas com os de 8 mulheres não tratadas, observaram menor concentração de AgNOR nos leiomiomas submetidos ao análogo do GnRH. Esses achados sugerem que tal medicação reduz a atividade proliferativa dos leiomiomas uterinos.

2.3.3 Matrix extracelular

A matrix extracelular do leiomioma é composta de fibras colágenas, proteoglicanos e fibronectinas. O colágeno é a principal proteína da matrix extracelular, sendo classificado em vários tipos conforme a quantidade de aminoácidos em sua estrutura. Os proteoglicanos são responsáveis pela hidratação tecidual, e a fibronectina apresenta função de adesão entre a célula e a matrix extracelular. ALBERTS et al (1989), REIN et al (1993)

FRIEDMAN et al.(1989), em estudo duplo cego, avaliaram dois grupos de mulheres portadoras de leiomioma uterino antes da miomectomia, com idade e peso equivalentes: 10 pacientes receberam placebo e as outras 10, análogos do GnRH a cada 28 dias, por um período de 3 meses. A média de redução do leiomioma para as pacientes que receberam análogo foi de 34% e os autores concluíram que essa regressão foi devida a alterações da matrix extracelular. No entanto, UPADHYAYA et al 1990 realizaram trabalho semelhante e encontraram significativa redução na celularidade com pouca diferença na atividade mitótica, na fibrose e nos edemas.

Em 1985, FUJITA (1985) observaram que o leiomioma possui 50% mais colágeno do que o miométrio normal. REIN et al (1993) mostraram aumento significativo de fibras colágenas em leiomiomas nos casos tratados com análogos do

GnRH quando comparados aos do grupo controle. Dessa forma, esses autores sugerem que provavelmente a redução do volume dos leiomiomas após uso de análogos do GnRH é devida à diminuição do conteúdo de água nas células ou na matrix extracelular.

KALIR et al.(1998), em estudo morfológico e ultra-estrutural dos leiomiomas, encontraram maior diâmetro das fibras de colágeno em pacientes tratadas com análogo de GnRH, sugerindo ocorrer aumento de sua polimerização , inibindo, assim, a atividade de colagenase, o que explicaria maior concentração dessas fibras em leiomiomas após tratamento com tal medicação .

2.3.4 Receptores hormonais

Em relação aos receptores dos hormônios esteróides sexuais, OHTSUKA et al (1988) demonstraram presença de maior quantidade de células com receptores positivos para estrógeno no nódulo do leiomioma do que no miométrio adjacente, porém sem significado estatístico, embora outros autores tenham comprovado essa diferença estatisticamente .PASQUALINI et al (1990) Esse achado pode explicar a sensibilidade dos leiomiomas uterinos aos hormônios esteróides tanto endógenos quanto exógenos. PUUKA et al (1976),Wilson et al(1980)

CIRKEL et al 1994 demonstraram diminuição significativa da concentração dos receptores de estrogênio após uso de GnRH. Eles reconhecem a variedade dos resultados em relação à quantificação dos receptores de estrógenos na literatura e sugerem que tal heterogeneidade é decorrente de espectros bioquímicos e histológicos distintos e inerentes a cada nódulo leiomiomatoso. Como exemplo,

algumas degenerações do leiomioma podem levar à diminuição da resposta à terapêutica anti-estrogênica. ADAMSON (1992)

REGIDOR et al.(1995) estudaram dois grupos de pacientes portadoras de leiomiomas, independentemente do volume, sendo que um deles recebeu terapia prévia com análogo do GnRH. Esses autores observaram que, excluindo-se aqueles casos cujos leiomiomas apresentavam degenerações císticas ou hialinas, os demais apresentavam células com receptores de estrógeno e progesterona positivos. Além disso, notaram o aumento de sua concentração no grupo que fez uso da medicação, o que poderia explicar o rápido crescimento dos leiomiomas após interrupção do tratamento.

WILSON et al.(1980) constataram não haver diferença estatística entre a maior concentração observada dos receptores de progesterona nos leiomiomas em relação ao miométrio e endométrio normal. CIRKEL et al (1994), com intuito de avaliar os receptores de progesterona em mulheres portadoras de leiomioma uterino submetidas ao uso de análogos do GnRH, mostraram que a redução do leiomioma não depende diretamente desses receptores.

REIN et al(1995) verificaram diminuição do volume desse tumor em pacientes tratadas com RU486 (antiprogestagênico). Exames histoquímicos indicaram redução dos receptores de progesterona mas não dos receptores de estrogênio, sugerindo que a diminuição do leiomioma se deve diretamente ao bloqueio do efeito progestagênico. Esses autores sugerem que o efeito estrogênico para o aumento do leiomioma decorre do seu potencial em aumentar receptores de progesterona.

ICHIMURA et al(1998), ao analisarem 31 pacientes portadoras de

leiomiomatose, nas quais puderam realizar a biópsia transcervical de um dos leiomiomas, submeteram o material a estudo imuno-histoquímico, observando correlação significativamente positiva entre a concentração dos receptores de progesterona e o crescimento do tumor, sem relação com a fase do ciclo menstrual.

VU et al (1998) analisaram , 60 pacientes com diagnóstico de leiomioma uterino submetidas a miomectomia, das quais 27 foram tratadas anteriormente com análogos do GnRH. Esses autores observaram redução significativa dos receptores de estrogênio e de progesterona, do Ki-67 e do PCNA no grupo que fez uso do GnRH.

2.3.5 Outros indicadores

Em relação aos receptores de ocitocina, LEE et al.(1998) foram os primeiros autores a descrever sua presença nos leiomiomas uterinos, principalmente na primeira fase do ciclo menstrual. Segundo esses autores, a presença dos receptores de ocitocina fora decorrente apenas da ação estimuladora estrogênica, não havendo, contudo, diferença significativa na concentração de receptores nos nódulos de leiomioma e no miométrio normal.

A insulina possui a capacidade de estimular o crescimento e o desenvolvimento de células em cultura. CRAMER et al.(1985) foram os primeiros a relatar a presença de receptores de insulina nos leiomiomas e em células miométriais em culturas. NAGAMANI ; STUART (1992), ao considerarem esse fato, estudaram a presença e a afinidade dos receptores de insulina nos leiomiomas e em miométrios normais. Esses autores notaram que o miométrio normalmente possui receptores específicos para a insulina e que os leiomiomas são mais sensíveis a esse hormônio devido ao aumento da afinidade e não ao maior número de receptores.

RAFAELOFF et al.(1989) observaram que mutação na região rica em cisteína da subunidade alfa dos receptores de insulina, seria a responsável por essa maior afinidade. Assim, as pacientes com leiomiomas apresentam níveis normais de insulina, e o aumento da afinidade dos receptores leva a maior sensibilidade das células miomatosas à concentração fisiológica de tal hormônio.

SAKAMOTO et al (1987), ao estudarem receptores de insulina no miométrio de ratas prenhes, sugerem que a síntese de receptores de insulina no miométrio está sob controle estrogênico. Além disso, observaram aumento da afinidade do receptor pela insulina durante a gestação.

ANANIA et al 1997 analisaram a expressão e distribuição celular do fator de crescimento e transformação beta (TGF beta) dos nódulos leiomiomatosos de pacientes que recebiam análogos de GnRH comparando-as com as do grupo controle. Constataram que os nódulos de leiomioma evidenciam a presença de RNA mensageiro e de proteínas em todos os componentes do sistema TGF beta. Esses autores concluíram que os análogos do GnRH, devido à sua ação hipoestrogênica, promovem a redução da expressão de receptores de fatores de crescimento.

A endotelina-1 é potente vasoconstritor, possuindo também outras funções biológicas, como contração e proliferação da musculatura lisa. Segundo BREULLER et al.(1997), o miométrio humano possui receptores de endotelina, respondendo a essa substância com o estímulo da síntese de DNA, divisão celular e hipertrofia de miócitos e fibroblastos. O real papel das endotelinas neste tumor permanece desconhecido, todavia presume-se que tal substância tenha ação tanto no miométrio como nos vasos, agindo em sinergismo com os hormônios esteróides WEIDNER et al (1992).

HUANG et al (1996) analisaram alguns parâmetros como a proliferação celular, a expressão do antígeno de proliferação nuclear e a angiogênese, em leiomiomas de diferentes volumes sem o uso prévio de análogos do GnRH, através da dopplerfluxometria anterior à miomectomia. Esses autores não encontraram correlação entre o fluxo sanguíneo prévio e a concentração de vasos após a cirurgia entre os leiomiomas de diferentes volumes.

MATTA et al. (1988) ao compararem pacientes tratadas com agonista de GnRH com as do grupo controle por meio da dopplerfluxometria, observaram aumento da resistência vascular no grupo que foi submetido à medicação, indicando redução no seu fluxo sanguíneo.

SREENAN et al.(1996), estudando variações histopatológicas de 233 espécimes de miomectomia, sendo 107 leiomiomas provenientes de 30 pacientes tratadas com acetato de leuprolide e 126 provenientes de 30 mulheres não submetidas ao uso de análogo, não encontraram diferença significativa entre as alterações vasculares, como proliferação da camada íntima, proliferação da musculatura lisa, alterações mixóides ou degeneração fibrinóide da parede dos vasos.

ANANIA et al.(1997) compararam, utilizando-se de técnicas de Western Blot, a expressão de fator de crescimento de fibroblastos em nódulos de leiomioma e miométrio normal, constatando maior concentração nos leiomiomas. Sabe-se que esse fator é importante na expressão da angiogênese, o que poderia explicar parte da fisiopatogenia envolvida na hemorragia genital que essas pacientes apresentam.

RUTGERS et al (1995) observaram redução volumétrica de aproximadamente 30% dos nódulos de leiomioma nas pacientes que foram submetidas ao uso de análogo do GnRH por um período de três meses em

comparação com as do grupo controle. Notaram que as artérias no interior desses leiomiomas, após o uso de análogo de GnRH, eram menores e mostravam freqüentemente mudanças arterioscleróticas, devido ao hipoestrogenismo causado pela referida medicação.

Segundo REIN et al (1988) a causa da regressão volumétrica dos nódulos de leiomioma uterino nas mulheres submetidas ao tratamento com análogo do GnRH é o hipoestrogenismo, porém não se conhece a intimidade de tal mecanismo.