

Avaliação da proporção de colágeno no tecido uterino antes e após tratamento do leiomioma uterino pela embolização arterial

Collagen histomorphometric evaluation in uterin tissue samples before and after treatment of uterine fibroids with arterial embolization

CLÁUDIO EMÍLIO BONDUKI¹

GILMAR DE OLIVEIRA DORNELAS JUNIOR²

ANDRÉ BERNARDO³

MANUEL DE JESUS SIMÕES⁴

RODRIGO DE AQUINO CASTRO⁵

MARIANO TAMURA VIEIRA GOMES⁶

MANOEL JOÃO BATISTA CASTELLO GIRÃO⁷

Artigo original

Palavras-chave

Leiomioma
Neoplasias uterinas
Embolização da artéria uterina
Colágeno

Keywords

Leiomyoma
Uterine neoplasms
Uterine arterie embolization
Collagen

Resumo

OBJETIVO: analisar as repercussões histomorfométricas da embolização das artérias uterinas (EAU) no tecido uterino, especialmente mediante quantificação de tecido colágeno, através de biópsia uterina antes e após tratamento de leiomioma uterino. **MÉTODOS:** participaram do estudo 15 pacientes portadoras de leiomiomas sintomáticos e/ou com infertilidade, submetidas à EAU após ciência do termo de consentimento livre e esclarecido, obedecendo aos critérios de exclusão do estudo. Foi realizada biópsia uterina na fase secretória do ciclo menstrual antes e três meses após o procedimento, para avaliação do colágeno. Após o processamento histológico do material, foram feitos cortes de 3μ , sendo alguns corados pela hematoxilina-eosina (HE), e outros pela coloração específica para fibras colágenas (Picrosirius red). Em seguida, foi realizada a leitura e interpretação das lâminas e a quantificação do colágeno. Sua quantificação foi calculada como o percentual da área composta por colágeno, e o resultado expresso em média \pm desvio padrão (DP). Os dados foram então submetidos à análise estatística pelo teste *t* de Student pareado ($p < 0,05$). **RESULTADOS:** nas biópsias realizadas antes do tratamento, foi notada a presença de células musculares lisas, rodeadas por rica trama de fibras colágenas que compõem o tumor, vasos sanguíneos e núcleos de fibroblastos. Nas lâminas das biópsias realizadas após o tratamento, foi observada a presença de necrose de coagulação difusa, trombose vascular, áreas de calcificação e de infiltração linfoplasmocitária e nítida diminuição do componente colágeno. A porcentagem de fibras colágenas foi maior no grupo pré-EAU ($84,07 \pm 1,41$) do que no grupo pós-EAU, ($81,05 \pm 1,50$), com $p < 0,0001$, e intervalo de confiança de 95% (IC95%) entre 2,080 e 3,827. **CONCLUSÃO:** a redução quantitativa e qualitativa do colágeno evidencia que o tratamento proposto é eficaz em reduzir a massa tumoral, composta principalmente por fibras colágenas de permeio às células musculares lisas neoplásicas. Todavia, são necessários estudos complementares a fim de se investigar a repercussão funcional e biológica dessas alterações histológicas.

Abstract

PURPOSE: to analyze histomorphometric consequences of the uterine arteries embolization (UAE) in the uterine tissue, especially by collagen tissue quantification through uterine biopsy, before and after treatment of uterine leiomyoma. **METHODS:** 15 patients with symptomatic leiomyoma and/or infertility, submitted to UAE, participated in the study according to the study exclusion criteria, after having signed an informed consent. Uterine biopsy was performed in the secretory phase of the menstrual cycle, before and three months after the procedure, to evaluate the collagen. After the histological processing of the material, 3μ slices were prepared, some of them dyed with hematoxiline-eosin (HE) and others with the specific dye for collagen fibers (Picrosirius red). Then, the slides were examined and interpreted, and the collagen quantified. The amount was calculated as the percent of the area composed by collagen, and the result expressed in mean \pm standard deviation (SD). Data has then been submitted to statistical analysis by Student's paired *t* test ($p < 0.05$). **RESULTS:** the presence of smooth muscle cells was observed in the biopsies performed before the treatment, surrounded by a rich network of collagen fibers, which are part of the tumor, blood vessels and fibroblast nuclei. On the slides of biopsies performed after the treatment, it was observed the presence of widespread coagulation necrosis, vascular thrombosis, calcification and lymphoplasmocitary infiltration areas and clear reduction of the collagen component.

Correspondência:

Cláudio Emílio Bonduki
Departamento de Ginecologia da Universidade Federal de São Paulo
Rua Afonso Brás, 900, conj. 161 – Vila Nova Conceição
CEP 04511-001 – São Paulo (SP), Brasil
Fone: (11) 3881-3055; Fax: (11) 3846-8663
E-mail: cbonduki@uol.com.br

Recebido

5/2/09

Aceito com modificações

19/11/09

Departamento de Ginecologia da Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP – São Paulo (SP), Brasil.

¹ Professor Afiliado do Departamento de Ginecologia da Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP – São Paulo (SP), Brasil.

² Acadêmico do 6º ano de Medicina da Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP – São Paulo (SP), Brasil.

³ Pós-graduando (Mestrado) do Departamento de Ginecologia da Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP – São Paulo (SP), Brasil.

⁴ Professor Livre-docente do Departamento de Morfologia da Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP – São Paulo (SP), Brasil.

⁵ Professor Adjunto do Departamento de Ginecologia da Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP – São Paulo (SP), Brasil.

⁶ Médico assistente e Pesquisador do Departamento de Ginecologia da Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP – São Paulo (SP), Brasil.

⁷ Professor Titular do Departamento de Ginecologia da Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP – São Paulo (SP), Brasil.

Financiamento: Bolsa de Iniciação Científica da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) para o acadêmico da UNIFESP.

The percentage of collagen fibers was higher in the pre-UAE group (84.07 ± 1.41), than in the post-UAE (81.05 ± 1.50) group, with $p < 0.0001$, and 95% confidence interval (CI95%) from 2.080 to 3.827. **CONCLUSION:** the quantitative and qualitative collagen reduction clearly shows that the proposed treatment is efficient in reducing the tumoral mass, composed mainly by collagen fibers intermingled with neoplastic smooth muscle cells. Nevertheless, complementary studies are needed to investigate the functional and biological consequences of these histological changes.

Introdução

A leiomiomatose é considerada a neoplasia benigna mais frequente dos órgãos genitais femininos na idade reprodutiva¹. Essa neoplasia estrógeno-dependente acomete preferencialmente mulheres entre 30 e 40 anos e é cerca de nove vezes mais frequente na raça negra². O leiomioma pode ser classificado, de acordo com a sua localização, em: subseroso, quando localizado externamente ao miométrio; intramural, quando situado no miométrio; e submucoso, quando situado internamente ao miométrio, podendo até se projetar para a cavidade uterina. A sintomatologia está diretamente relacionada com a localização, número e tamanho dos tumores¹. Em se tratando de leiomiomas subserosos, a sensação de peso e desconforto abdominal é predominante. Podem causar dor aguda devido à torção de seu pedículo, porém normalmente seus sintomas são por compressão de órgãos adjacentes¹. Os tumores intramurais estão associados a ciclos hipermenorrágicos, com eliminação de coágulos e dismenorreia. Os leiomiomas submucosos têm como quadro clínico principal a metrorragia, e ciclos hipermenorrágicos. Independentemente da localização, também podem provocar queixas vesicais e intestinais devido à compressão de órgãos adjacentes. Eventualmente podem estar associadas à infertilidade³.

Vários mecanismos pelos quais esses tumores podem causar redução da fertilidade têm sido sugeridos³ como alteração do contorno endometrial, o que interfere com a implantação; aumento e deformação da cavidade uterina, que influem no transporte e no acesso dos espermatozoides; alteração da contratilidade uterina, prejudicando a movimentação normal do esperma e persistência de sangue ou coágulos intrauterinos, dificultando a implantação³.

A indicação do tratamento leva em consideração a existência de sintomas e a taxa de crescimento. A decisão da melhor opção de tratamento dependerá da localização, número e tamanho dos miomas; desejo de manter a capacidade reprodutiva; desejo de conservação do útero e das repercussões clínicas devido ao sangramento, entre outras⁴. A decisão sempre deve ser tomada após longa discussão e reflexão sobre os sintomas e sentimentos da paciente, do aspecto anatômico do útero e da relação dos miomas com a parede uterina⁴.

A terapia pode ser radical (definitiva) ou conservadora. O tratamento definitivo consagrado e mais empregado é a

histerectomia. Apesar de a histerectomia ser eficaz e com alto grau de satisfação da paciente, é um procedimento cirúrgico que apresenta taxas de morbimortalidade variáveis e relativamente altas, sendo muitas vezes necessário avaliar e ponderar se algum tratamento conservador é acessível e indicado para a paciente⁴.

O tratamento conservador pode ser medicamentoso, cirúrgico (miomectomias) ou pela embolização das artérias uterinas (EAU). A conduta expectante é reservada para os leiomiomas assintomáticos, de pequeno volume ou que não apresentam crescimento na fase de observação. O medicamentoso visa melhorar os sintomas ou diminuir temporariamente o volume dos leiomiomas. Inclui o uso dos anti-inflamatórios não-hormonais e antifibrinolíticos, como o ácido transanexâmico, os progestágenos, os anti-concepcionais orais, a dimetrose e os análogos do GnRH⁴. O cirúrgico conservador, representado pela miomectomia (por via laparotômica, laparoscópica ou histeroscópica) e, por fim, mais recentemente, pela EAU^{4,5}.

A EAU é uma modalidade conservadora, indicada para o tratamento do leiomioma uterino sintomático descrito inicialmente por Ravina et al.⁵. A técnica da EAU foi inicialmente empregada em Ginecologia e Obstetrícia para tratamento das hemorragias agudas associadas às neoplasias malignas, sangramentos pós-operatórios e hemorragias pós-parto ou abortamento⁶. No final da década de 1980, a EAU foi aplicada de maneira experimental nas pacientes que seriam submetidas à miomectomia ou à histerectomia com a finalidade de diminuir o sangramento no intraoperatório⁷. A grande maioria das pacientes apresentou ótimo controle dos sintomas e uma redução significativa dos nódulos miomatosos, deixando de ser candidatas ao tratamento cirúrgico. A partir dessa importante observação, a EAU se tornou uma opção de tratamento conservador no caso de leiomioma uterino sintomático.

Vários centros iniciaram protocolos de estudo para o tratamento do leiomioma com a EAU e ratificaram os bons resultados observados. Estudos recentes demonstram que a EAU é um procedimento eficaz e seguro associado com alto grau de satisfação das pacientes, o que a torna uma boa alternativa de tratamento para o leiomioma^{8,9}. Diante dessas considerações, cada vez mais pesquisadores se interessam pelo estudo da EAU, com a realização de ensaios clínicos prospectivos randomizados comparando a EAU à histerectomia e à miomectomia, na tentativa de estabelecer o tratamento mais eficaz, seguro, com

menores taxas de recidiva e de complicação, e com maior satisfação da paciente^{8,9}.

Uma das indicações do tratamento conservador do mioma uterino é de manter a capacidade reprodutiva. A manutenção da fertilidade após tratamento pela embolização arterial é assunto ainda controverso por não estar bem estabelecido o impacto desse tratamento sobre a função ovariana e endometrial¹⁰. Muitos estudos mostram que não existe interferência desse procedimento na insuficiência ovariana demonstrada por análise hormonal, além do relato de séries com gravidez após o tratamento¹¹. Estudos recentes reafirmam essa posição, estabelecendo a EAU como uma opção para o tratamento de miomas uterinos, apresentando bons resultados clínicos e anatômicos, permitindo manter a capacidade reprodutiva¹²⁻¹⁴.

A isquemia uterina e a necrose do mioma consequente ao procedimento sempre foi motivo de preocupação, especialmente por acarretar alterações histomorfológicas e/ou moleculares no miométrio ou endométrio, que podem eventualmente interferir na fertilidade¹¹.

Na literatura não existem estudos nos quais se analisam a função endometrial em pacientes que sofreram o tratamento de embolização arterial para o mioma uterino, inclusive no que se referem às prováveis alterações histomorfológicas desse tecido, especialmente a matriz extracelular. O objetivo deste estudo é a análise de componentes da matriz extracelular, em especial do colágeno, pela biópsia endometrial pré e pós-tratamento de leiomioma uterino com a técnica de embolização das artérias uterinas.

Métodos

O desenho deste estudo foi um ensaio clínico, prospectivo e não-controlado. Selecionamos 15 pacientes portadoras de leiomiomas sintomáticos (com alterações menstruais, algia pélvica, sensação de peso em baixo ventre, sintomas compressivos nos tratos gastrointestinal e geniturinário) e/ou infertilidade. Todas foram submetidas à embolização arterial do mioma uterino após assinar termo de consentimento informado.

Os critérios de exclusão foram: alterações do perfil hormonal (FSH e/ou estradiol séricos alterados); presença de leiomiomas sintomáticos de localização submucosa ou subserosa predominantemente; suspeita de doença maligna pélvica (uterina ou anexial); presença de adenomiose sugerida pelo estudo de ressonância magnética (RM); volume uterino superior a 500 cm³; pacientes com desejo reprodutivo para os quais outras opções de tratamento ainda poderiam ser utilizados.

A técnica do procedimento da embolização arterial do mioma uterino seguiu com realização de

antibioticoprofilaxia com azitromicina 1 g VO um dia antes e cefalotina 2 g IV cerca de 60 minutos antes do procedimento: analgesia com anestesia peridural ou ráqui; a seguir, era feita cateterização seletiva das artérias uterinas bilateralmente, pela punção percutânea da artéria femoral direita com cateter seletivo 4F e 5F ou com microcateteres. A cateterização seletiva da artéria uterina é guiada por angiografia. O material de embolização utilizado foram microesferas (TGM) com diâmetro entre 300 e 700 μ m. A injeção desse material foi mantida até a cessação da circulação confirmada pela angiografia. O procedimento é realizado em ambas as artérias uterinas. Após a punção, é realizada compressão do local durante 15 minutos para prevenção de hematomas; a analgesia no pós-operatório foi realizada com anti-inflamatórios não-hormonais e analgésicos.

A amostra uterina foi obtida pela biópsia endometrial, utilizando a cureta de Novak, na fase secretória do ciclo menstrual, antes da EAU e três meses após o procedimento para avaliação da matriz extracelular e colágeno.

A metodologia da análise do colágeno foi realizada pela técnica de Picrosirius, da seguinte forma: a fixação foi realizada pelo líquido de Bouin e a inclusão, pela parafina; utilizou-se como solução corante a 0,1% de Sirius red F3BA em solução aquosa saturada de ácido pícrico.

O procedimento do preparo da lâmina se iniciou pela desparafinização e hidratação dos cortes das amostras; seguindo-se a coração pelo Picrosirius, durante 5 a 60 minutos. As lâminas passaram pela solução 0,01 N HCl por dois minutos e foram lavadas em água destilada. Em seguida, foram coroadas pela hematoxilina de Harris (dois minutos) e lavadas em água corrente durante 10 minutos. Na sequência, desidratação, diafanização e montagem em lâmina. Nessa metodologia, as fibras colágenas se coram de vermelho, o núcleo em azul e as fibras musculares em amarelo.

Para a captura das imagens, foi utilizada câmera de alta resolução (AxioCam MRc, Zeiss) acoplada a microscópio e a computador com sistema operacional Microsoft Windows, contendo programa AxioVision 4.6 (Zeiss). Foram analisadas 30 lâminas, com aumento de 400 vezes. A quantificação do colágeno foi efetuada em programa ImagemLab 2000, sendo calculada como o percentual da área total composta por colágeno, e o resultado foi expresso em média \pm desvio padrão (DP).

Os dados obtidos foram submetidos à análise estatística. Para tanto, foi utilizado o teste *t* de Student pareado, por se tratarem de amostras antes e após a EAU das mesmas pacientes. O nível de rejeição da hipótese de nulidade foi fixado em 0,05 ou 5% ($\alpha \leq 0,05$).

Resultados

Análise morfológica

Após o processamento do material e obtenção das lâminas, foram feitas a primeira leitura e as fotomicrografias. Nas lâminas das biópsias realizadas antes do tratamento, foi notada a presença de células musculares lisas, em várias orientações, contendo núcleo volumoso e central. Essas células se encontram rodeadas por fibras colágenas, vasos sanguíneos e núcleos de fibroblastos (Figuras 1 e 2). Nas biópsias realizadas após o tratamento, foi observada a presença

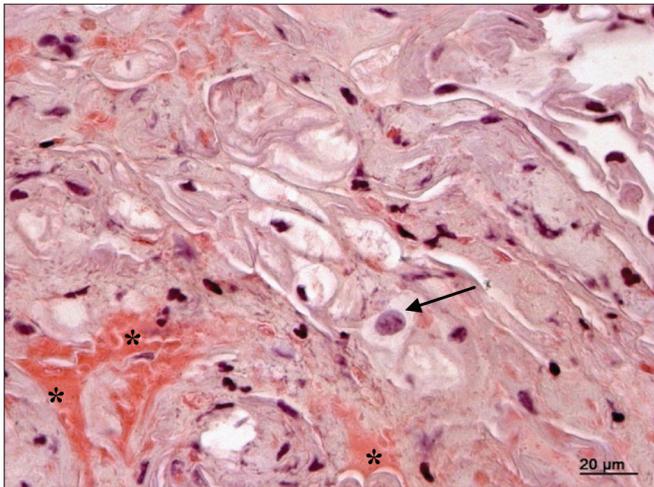


Figura 1 - Leiomioma uterino (pré-EAU). Observam-se inúmeras células musculares lisas, com núcleo volumoso (seta), e entre elas vasos sanguíneos (*). HE, aumento 400x.

de necrose de coagulação difusa, trombose vascular, áreas de calcificação (Figuras 3 e 4) e de infiltração linfoplasmocitária. Nessas biópsias, foi notada uma nítida diminuição do componente colágeno (Figuras 5 a 7).

Quantificação do colágeno

A porcentagem de fibras colágenas foi maior no grupo antes da EAU ($84,07 \pm 1,41\%$ por área, em μ^2) do que no grupo pós-EAU, ($81,0 \pm 1,5\%$ por área, em μ^2), com $p < 0,0001$, e intervalo de confiança de 95% (IC 95%) entre 2,0 e 3,8.

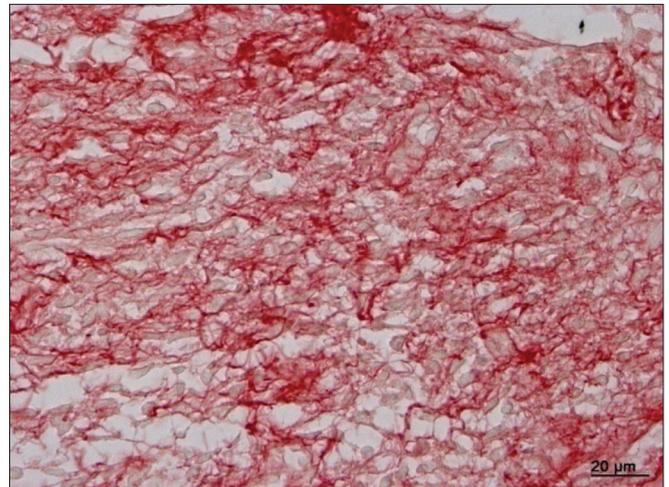


Figura 2 - Leiomioma uterino (pré-EAU). Nota-se no corte ao lado, rica trama de fibras colágenas (vermelho) que compõe o tumor. Picro-sirius, aumento 400x.

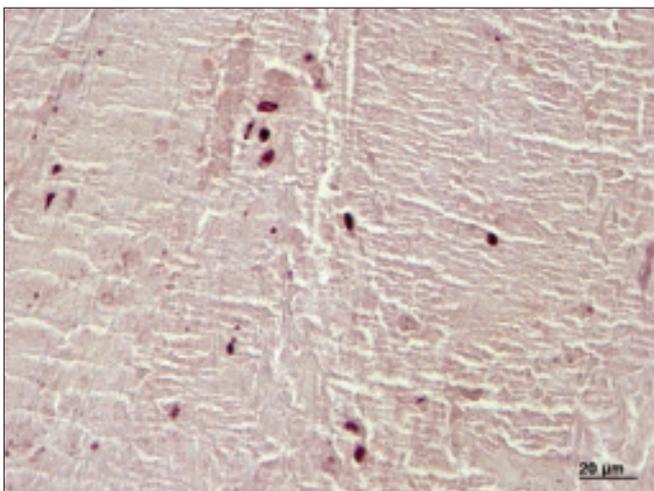


Figura 3 - Leiomioma uterino, pós-EAU. Nota-se infiltração celular linfoplasmocitária, associada à presença de macrófagos. No local em que antes se encontravam células musculares lisas, agora se vê necrose de coagulação. HE, aumento 400x.

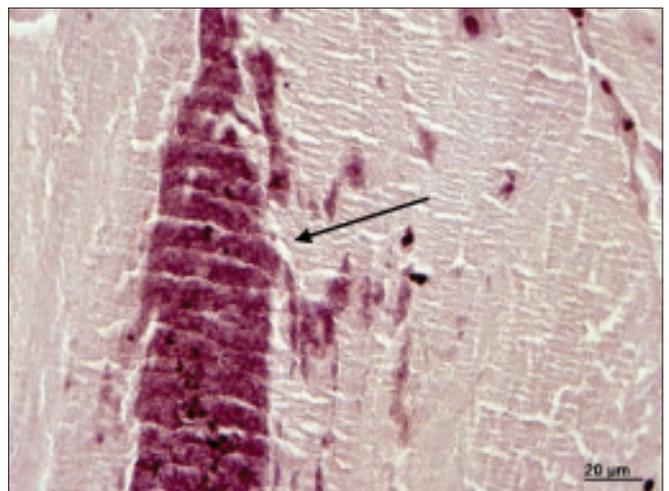


Figura 4 - Leiomioma uterino, pós-EAU. No local em que antes se encontravam células musculares lisas, agora se vê necrose de coagulação, com áreas de calcificação de permeio (seta), após três meses da intervenção terapêutica. HE, aumento 400x.

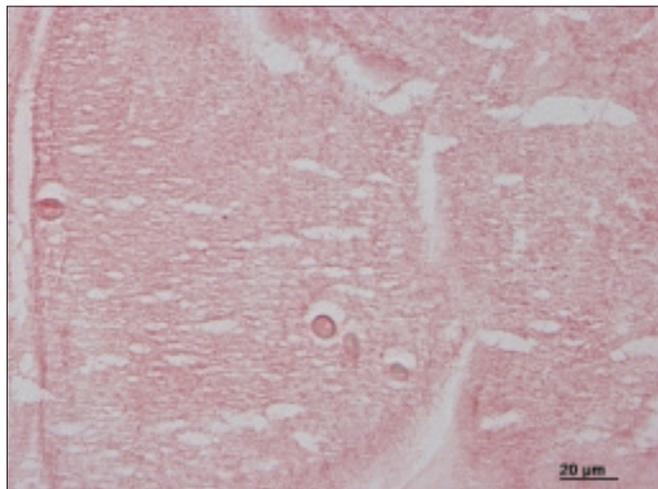


Figura 5 - Leiomioma uterino, pós-EAU. Pode-se observar redução na quantidade de fibras colágenas na região miomatosa, além de necrose. Picosirius, aumento 400x.

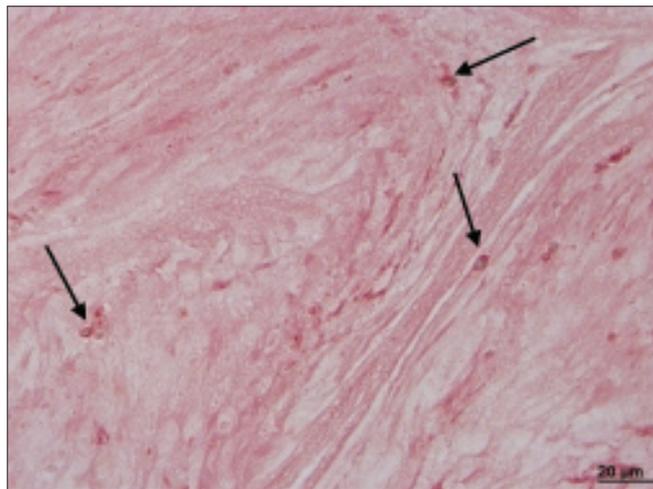


Figura 6 - Leiomioma uterino, pós-EAU. Infiltração celular (setas) e necrose difusa associadas. Picosirius, aumento 400x.

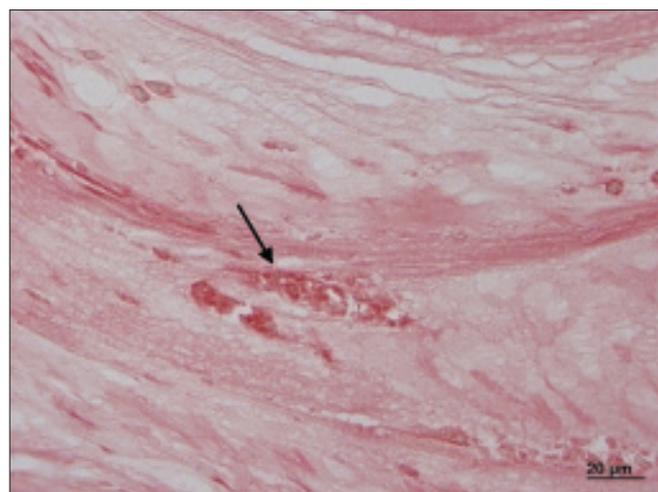


Figura 7 - Leiomioma uterino, pós-EAU. Calcificação distrófica (seta) na região previamente acometida. Picosirius, aumento 400x.

Discussão

A necrose maciça do útero ou infecção do nódulo de mioma foi inicialmente uma das complicações mais temidas da EAU, e a sua incidência ocorria por volta de 1%¹⁰. Com o avanço da melhoria da técnica, assim como dos materiais embolizantes, esses riscos diminuíram significativamente¹⁴. Entretanto, as modificações histomorfológicas dos tecidos do útero são pontos que podem eventualmente interferir na fertilidade e nas taxas de gravidez após esse procedimento, e que ainda não estão bem estabelecidos.

A literatura é pobre tanto em estudos histomorfológicos dos tecidos uterino quanto aos aspectos moleculares nas pacientes submetidas à EAU. Os achados desta pesquisa são coerentes com os relatos da literatura quanto ao aspecto

da necrose e trombose vascular no tumor; entretanto, não há relatos quanto à quantificação do colágeno.

O padrão histológico típico, correspondente à grande maioria dos nódulos leiomiomatosos, é caracterizado pela presença de amplos feixes de células musculares lisas entrelaçadas em diferentes direções, sem atipias, necrose ou mitoses. Os cortes são permeados por quantidade variável de vasos sanguíneos, fibroblastos e colágeno, seja intersticial ou formando faixas. Células musculares lisas são alongadas, com núcleos uniformes de bordas rombas e nucléolos pouco evidentes. A EAU promove necrose difusa, trombose vascular, calcificação distrófica, reação granulomatosa tipo corpo estranho, corpo estranho em vasos vizinhos ao tumor, focos de necrose no miométrio circunjacente, e reação inflamatória no miométrio vizinho, por vezes com a formação de microabscessos na primeira fase, sendo que em seguida ocorre reabsorção das células necróticas, fibrose e calcificação determinando redução do volume tumoral ao redor de 50 a 70% após seis meses do procedimento. Do ponto de vista clínico, há melhora da sintomatologia em cerca de 92% dos casos.

Os leiomiomas são irrigados quase que totalmente pelas artérias uterinas, e o objetivo da EAU é ocluir a microcirculação arterial tumoral com pequenos êmbolos múltiplos, resultando em isquemia, necrose e retração dos leiomiomas. Infarto e necrose uterina são complicações possíveis, mas pouco prováveis, devido à abundante circulação colateral da pelve.

Neste estudo, foi demonstrada uma redução significativa na quantidade de colágeno significativa, uma vez que houve pequena dispersão dos valores dentro de cada grupo (pré- e pós-EAU), sendo observada em todos os pares correlatos a tendência em redução do componente colágeno nas amostras tissulares. Cabe salientar que, para

efeito de comparação, não existem na literatura relatos prévios que tenham utilizado a metodologia aqui empregada para analisar os efeitos da EAU.

A redução do colágeno evidencia que o tratamento proposto é eficaz em reduzir a massa tumoral, composta principalmente por fibras colágenas de permeio às células musculares lisas neoplásicas, definindo ser mais um dos

fatores do controle da doença. Todavia, são necessários estudos complementares a fim de se estudar a repercussão funcional e biológica dessas alterações, visto que, apesar dos grupos pré e pós-EAU serem diferentes, houve apenas uma pequena diferença entre eles. Vale ressaltar a importância de se estudar o que ocorre com essa substância em nível endometrial, já que não foi possível observar neste estudo.

Referências

1. Okolo S. Incidence, aetiology and epidemiology of uterine fibroids. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2008;22(4): 571-88.
2. Othman EE, Al-Hendy A. Molecular genetics and racial disparities of uterine leiomyomas. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2008;22(4):589-601.
3. Farquhar C. Do uterine fibroids cause infertility and should they be removed to increase fertility? *BMJ.* 2009;338:b126.
4. Mukherjee SN. Role of hysterectomy and its alternatives in benign uterine diseases. *J Indian Med Assoc.* 2008;106(4): 232-4, 236.
5. Ravina JH, Herbreteau D, Ciraru-Vigneron N, Bouret JM, Houdart E, Aymard A, et al. Arterial embolisation to treat uterine myomata. *Lancet.* 1995;346(8976):671-2.
6. Vedantham S, Goodwin SC, McClucas B, Mohr G. Uterine artery embolization: an underused method of controlling pelvic hemorrhage. *Am J Obstet Gynecol.* 1997;176(4): 938-48.
7. Ravina JH, Bouret JM, Fried D, Darai E, Pennéhouat G, Madelenat P, et al. Value of preoperative embolization of uterine fibroma: report of multicenter series of 31 cases. *Contracept Fertil Sex.* 1995;23(1):45-9.
8. Hickey M, Hammond I. What is the place of uterine artery embolisation in the management of symptomatic uterine fibroids? *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2008;48(4):360-8.
9. Tropeano G, Amoroso S, Scambia G. Non-surgical management of uterine fibroids. *Hum Reprod Update.* 2008;14(3):259-74.
10. Usadi RS, Marshburn PB. The impact of uterine artery embolization on fertility and pregnancy outcome. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2007;19(3):279-83.
11. Chauleur C, Fanget C, Tourne G, Levy R, Larchez C, Seffert P. Serious primary post-partum hemorrhage, arterial embolization and future fertility: a retrospective study of 46 cases. *Hum Reprod.* 2008;23(7):1553-9.
12. Pinto Pabón I, Magret JP, Unzurrunzaga EA, García IM, Catalán IB, Cano Vieco ML. Pregnancy after uterine fibroid embolization: follow-up of 100 patients embolized using tris-acryl gelatin microspheres. *Fertil Steril.* 2008;90(6):2356-60.
13. Singh SS, Bordman R, Leyland N. Pregnancy after uterine artery embolization for fibroids. *Can Fam Physician.* 2007;53(2):293-5.
14. Bonduki CE, Baracat EC, Lima GR, Girão MJBC. Aspectos atuais sobre tratamento do leiomioma uterino pela embolização percutânea das artérias uterinas. *Femina.* 2007;35(3):137-42.