Sangramento uterino anormal: proposta de abordagem do Grupo *Heavy Menstrual Bleeding: Evidence-Based Learning for Best Practice* (HELP)*

Heavy menstrual bleeding: management proposal of the Heavy Menstrual Bleeding: Evidence-Based Learning for Best Practice Group (HELP)

Agnaldo Lopes da Silva Filho¹
Ana Luiza Lunardi Rocha²
Márcia Cristina França Ferreira²
Myrian Celani²
Rívia Lamaita²
Eduardo Batista Cândido²
Márcia Mendonça Carneiro³

Palavras-chave

Hemorragia uterina Menstruação Metrorragia

Keywords

Uterine Hemorrhage Mestruation Metrorrhagia O Sangramento Uterino Anormal (SUA) representa um problema de saúde pública complexo que pode acometer 1/3 das mulheres em todo o mundo. Apresenta um impacto negativo importante na qualidade de vida de mulheres e associa-se a elevados custos econômicos diretos e indiretos. Trata-se de uma condição desafiadora tanto para as mulheres afetadas quanto para os profissionais de saúde. A nomenclatura atribuída ao SUA é confusa e faltam ainda recomendações diagnósticas e terapêuticas padronizadas. Foi criado o grupo Heavy Menstrual Bleeding: Evidence-based Learning for Best Practice (HELP) com proposta abordar os aspectos inconclusivos do SUA. Foram avaliados 134 documentos, incluindo 121 artigos científicos e 14 revisões de medicamentos, para desenvolvimento dos protocolos HELP. Foram elaborados protocolos simplificados referentes ao diagnóstico e tratamento do SUA, visando contribuir de forma mais eficaz com os médicos em seus diferentes cenários de atuação. O roteiro diagnóstico sugerido, compreendendo perguntas chaves e ações específicas, sinaliza para indicação de métodos propedêuticos adicionais. O tratamento proposto visa reduzir a perda do sangue menstrual e melhorar de a qualidade de vida das pacientes.

Abnormal uterine bleeding (AUB) is a complex public health problem that can affect one third of women worldwide. It has a significant negative impact on quality of life of women and is associated with high direct and indirect economic costs. It is a challenging condition for both the women affected and for the health professionals. The nomenclature assigned to the AUB is confusing and still miss diagnostic and therapeutic recommendations standardized. The Heavy Menstrual Bleeding: Evidence-based Learning for Best Practice Group (HELP) was created with the proposal to address the inconclusive aspects of AUB. The group evaluated 134 documents, including 121 scientific articles and 14 reviews of drugs for the development of protocols HELP. Simplified protocols were drawn up relating to the diagnosis and treatment of AUB, to contribute more effectively with doctors at different scenarios of operation. The script diagnostic suggested, comprising keys questions and specific actions, can indicate additional diagnostic methods. The proposed treatment aims to reduce the loss of menstrual blood and improve the quality of life of patients.

Estudo realizado na Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) – Belo Horizonte (MG), Brasil.

¹Professor Titutar do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG); Membro do Grupo Heavy Menstrual Bleeding: Evidence-based Learning for Best Practice (Help) – Belo Horizonte (MG), Brasil.

²Professor Adjunto do Departamento de Ginecologia e Óbstetrícia da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) – Belo Horizonte (MG), Brasil. ³Professor Associada do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) – Belo Horizonte (MG), Brasil. Endereço para correspondência: Agnaldo Lopes da Silva Filho – Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais – Avenida Professor Alfredo Balena 190 – Santa Efigênia – CEP: 30130-100 – Belo Horizonte (MG), Brasil – E-mail: agnaldo.uufmg@gmail.com Conflito de interesses: Todos os autores são membros do grupo HELP e tiveram o suporte da *Bayer HealthCare*. Declaramos que essa publicação é de inteira responsabilidade dos autores.

*Em nome do grupo HELP: Agnaldo Lopes da Silva Filho (Brasil), Alessandro Gambera (Itália), Benjamin Rösing (Alemanha), Jelena Andrejeva (Rússia), Joaquin Calaf (Espanha), Juan Acuna (Colômbia), Marc-Yvon Arsenault (Canada), Qinjie Tian (China), Sarah Gray (Reino Unido), Silvia Ciarmatori (Argentina), Silyun Cho (Coréia do Sul), Suresh Kumarasamy (Malásia).

Introdução

O sangramento uterino anormal (SUA) é uma condição comum que afeta até 40% de mulheres no mundo^{1,2} (A,D). Apresenta um impacto negativo importante na qualidade de vida das mulheres e associa-se a elevados custos econômicos diretos e indiretos. O SUA tem sido reconhecido como um problema clínico que interfere na saúde pública em todo o mundo. Historicamente, a nomenclatura atribuída ao SUA é heterogênea e confusa, e faltam ainda recomendações diagnósticas e terapêuticas padronizadas. Trata-se de uma condição desafiadora tanto para as mulheres afetadas quanto para os profissionais de saúde no que se refere ao diagnóstico e tratamento³⁻⁵ (C,D,C). Dessa forma, sob uma perspectiva clínica existe a necessidade de criação de um modelo de determinação do risco seguido de um fluxograma objetivo para diagnóstico e tratamento do SUA⁴ (D).

Metodologia

A Bayer Healthcare convidou um grupo de médicos independentes de 12 países (Argentina, Brasil, Canadá, China, Colômbia, Alemanha, Itália, Malásia, Coréia do Sul, Espanha, Reino Unido, Estados Unidos) para revisar a literatura e os protocolos existentes relacionados ao SUA. Esse grupo, nomeado Heavy Menstrual Bleeding: Evidence-based Learning for Best Practice (HELP), teve como proposta abordar os aspectos confusos e inconclusivos do SUA. A pesquisa bibliográfica foi feita tendo como estratégia principal a pesquisa de trabalhos que contemplassem o tratamento da SUA, nos últimos dez anos. A pesquisa iniciou-se pelo acesso ao Pubmed (http://www.pubmed.com) e às bases de dados: Lilacs, SciELO, Medline e Biblioteca Cochrane. A estratégia de busca utilizou as palavras-chave "sangramento uterino anormal", "hemorragia uterina disfuncional", "menstruação excessiva", "metrorragia", "sangramento uterino anormal AND qualidade de vida", "sangramento uterino anormal AND custos", e "tratamento sangramento uterino anormal", com diferentes combinações, e seus correspondentes em inglês, quando da consulta à Medline e Biblioteca Cochrane. O grau de recomendação e a força de evidência científica dos trabalhos são assim definidos:

- (A) estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência (meta-análises ou ensaios clínicos randomizados);
- (B) estudos experimentais ou observacionais de menor consistência (outros ensaios não randomizados, estudo observacional, caso-controle);
- (C) relatos ou séries de casos (estudos não controlados);
- (D) opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

Foram avaliados 134 documentos, incluindo 121 artigos científicos e 14 revisões de medicamentos, para desenvolvimento dos protocolos HELP. Foram elaborados protocolos simplificados referentes ao diagnóstico e tratamento do SUA, visando contribuir de forma mais eficaz com os médicos em seus diferentes cenários de atuação. Outro objetivo do grupo foi o desenvolvimento de materiais educativos para os profissionais de saúde em um nível global.

Definição e prevalência

O SUA é definido como perda menstrual excessiva com repercussões físicas, emocionais, sociais e materiais na qualidade de vida da mulher que podem ocorrer isoladamente ou em combinação com outros sintomas⁶ (D). Evidências sugerem repercussões negativas quando a perda menstrual (PSM) ultrapassa 80 mL por ciclo menstrual⁶ (D). A determinação objetiva da PSM é difícil de ser realizada fora do contexto da pesquisa clínica. Dessa forma, a definição do SUA associada à qualidade de vida substituiu a avaliação objetiva da PSM como critério diagnostico para o SUA^{6,7} (D).

A prevalência do SUA varia de acordo com a sua forma de avaliação. A avaliação subjetiva ou autorrelato, que incluem o impacto global na qualidade de vida, associam-se a taxas de prevalência mais elevadas em comparação às avaliações objetivas. Considerando uma PSM superior a 80 mL por ciclo, a prevalência varia de 9 a 14% das mulheres. Quando são incluídos avaliações subjetivas e autorrelatos, a prevalência varia de 8 a 52% (D). Podemos considerar que, em média, o SUA afeta uma a cada três mulheres em todo o mundo 1,2,8 (A,D,D).

Existem fatores que limitam o reconhecimento dessa condição tanto pelos profissionais de saúde quanto pelas mulheres afetadas⁴⁻⁶ (D,C,D) (Tabela 1). Os profissionais da saúde encontram obstáculos ao avaliar o volume menstrual e a acurácia das informações obtidas das pacientes. Fatores culturais e falta de informações representam barreiras para o reconhecimento do SUA pelas mulheres. A falta de conhecimento sobre SUA e a presença de ideias equivocadas podem limitar o acesso ao tratamento^{1,5,9} (A,C,A).

Tabela 1 - Barreiras ao reconhecimento do sangramento uterino anormal pelos profissionais de saúde e pacientes

Profissionais de saúde	Pacientes
Nomenclatura confusa e inconsistente; Dificuldade dos métodos tradicionais para medir a perda de sangue menstrual; Falta de uma abordagem diagnóstica padronizada; Conhecimentos limitados a respeito do impacto do SUA.	Culturas de silêncio em torno da menstruação podem limitar a busca por cuidados médicos; O sangue menstrual pode ter a conotação de "purificador" e significar saúde; A menstruação pode ter a conotação de que a fertilidade está preservada e ao mesmo tempo significar ausência de gravidez.

SUA: Sangramento uterino anormal

Um estudo mostrou que 41% das mulheres com PSM superior a 80 mL consideram que seu sangramento é moderado ou mesmo escasso. Por outro lado, no grupo com PSM menor que 20 mL, 14% consideram seu sangramento como aumentado⁹ (A). Outro estudo global com mais de 6.000 mulheres mostrou que 48% delas apresentavam pouco ou nenhum conhecimento sobre SUA⁵ (C). Entre aquelas mulheres com diagnóstico de SUA, 59% consideravam que seu sangramento era normal, 41% acreditavam que não havia tratamento disponível e apenas 35% relataram o seu problema a um profissional de saúde.

Entre os médicos, uma série de fatores clínicos dificultam o diagnóstico de SUA. Na prática clínica diária, a medida objetiva da perda menstrual não é factível e, por isso, o diagnóstico é baseado na informação obtida da paciente⁶ (D). A situação é agravada pela falta de definições claras do SUA, além da falta de acesso e padronização dos métodos propedêuticos⁴ (D). Apesar das repercussões significativas do SUA, os sistemas de saúde ainda apresentam ampla variação na capacidade de fornecer abordagem adequada às pacientes, por falhas na disponibilidade de serviços para o diagnóstico e tratamento das mulheres afetadas⁶ (D).

Impacto do Sangramento Uterino Anormal na qualidade de vida e custo

O SUA impacta negativamente a qualidade de vida das mulheres, sendo a vida social e os relacionamentos afetados em quase 2/3 delas^{5,8,10} (C,D,A). No período menstrual essas mulheres mudam o tipo e a cor das roupas, sofrem modificações na relação com o seu parceiro, sentem-se inseguras, menos atraentes e evitam eventos sociais. O desempenho esportivo, escolar, profissional e atividades diárias são frequentemente afetados⁵ (C).

O SUA associa-se ainda a elevados custos diretos e indiretos para todo o sistema de saúde⁸ (D). Nos Estados Unidos, mulheres afetadas representam aumento de 40% na utilização de recursos de saúde e custos em comparação àquelas não afetadas¹¹ (A). Um dos principais fatores que contribui para o custo do SUA é o número elevado de mulheres submetidas ao tratamento cirúrgico. No Reino Unido, o SUA representa 20% dos encaminhamentos ambulatoriais aos ginecologistas e constitui a principal indicação para procedimentos cirúrgicos ginecológicos. Quase metade das mulheres submetidas a histerectomia por esse motivo apresentam útero normal¹²⁻¹⁴ (A,B,B).

Classificação

O SUA pode estar associado a perda menstrual anormal em duração, regularidade, volume e frequência. A Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO) propôs uma padronização da classificação do SUA para auxiliar no diagnóstico. A classificação PALM-COEIN, acrônimo refletindo as potenciais causas estruturais (PALM) e não estruturais (COEIN) do SUA, constitui uma tentativa de sistematização do diagnóstico e tratamento dessa condição (Tabela 2)⁴ (D).

Diagnóstico

O diagnóstico do SUA, por apresentar nomenclatura confusa e geralmente inconsistente, pode parecer complexo. A inexistência de uma abordagem padronizada para investigar e classificar as etiologias em potencial constitui desafio à prática clínica¹³ (B).

O grupo HELP propôs um roteiro diagnóstico para o SUA que se baseia na avaliação da gravidade dos sintomas e direcionamento para as principais causas (Figura 1). Constituem etapas para o diagnóstico: a determinação do impacto do sangramento, a avaliação clínica inicial e a definição de quais mulheres necessitam de propedêutica complementar.

Determinação do impacto do sangramento

A avaliação do impacto do sangramento menstrual na vida diária, nos aspectos físicos e sua quantificação constituem aspectos importantes na abordagem do SUA. O grupo HELP propôs duas perguntas-chave para investigação de cada aspecto, conforme ilustrado na Tabela 3. Vale ressaltar que o relato da paciente a respeito do volume da PSM já determina o início da investigação do SUA.

Avaliação clínica inicial

Uma história clínica completa representa a etapa inicial para o diagnóstico do SUA. A história deve ser direcionada para identificação da natureza do sangramento, identificação de possíveis causas estruturais ou orgânicas, impacto na qualidade de vida e avaliação das expectativas da mulher, especialmente em relação a necessidade de contracepção ou desejo de gravidez^{6,7} (D).

Tabela 2 - Classificação PALM-COEIN da Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia para sangramento uterino anormal

Causas estruturais do SUA (PALM)	Causas não estruturais do SUA (COEIN)	
Pólipos	Coagulopatia	
Adenomiose	Ovulação disfuncional	
Leiomiomas (submucosos e outros)	Endometrial (transtorno primário dos mecanismos reguladores da hemostasia endometrial)	
Malignidade e hiperplasia	latrogênica	
	Não especificada	

Adaptado de Munro et al⁴. SUA: Sangramento uterino anormal O exame físico deve ser completo por meio de palpação abdominal, exame especular e toque bimanual. O hemograma completo deve ser solicitado para todas as mulheres com SUA. O teste de gravidez deve ser solicitado para aquelas pacientes com risco de gravidez⁶ (D).

Indicação de propedêutica complementar

Os exames adicionais devem ser solicitados de acordo com a história e exame clínico⁶ (D). Testes de coagulação devem ser solicitados nos casos de antecedentes de sangramento menstrual aumentado desde a menarca ou antecedentes pessoais e/ou familiares de sangramento anormal. A dosagem de hormônios tireoidianos deve ser realizada nos casos de suspeita clínica de tireoidopatia.

Sangramento intermenstrual e pós-coito, dor pélvica associada e idade superior a 45 anos constituem indicadores de risco para câncer endometrial ou outras doenças estruturais nas mulheres em idade reprodutiva^{2,6,7,15} (D). Mulheres cujo exame clínico sugere causa estrutural do sangramento, que apresentam falha do tratamento farmacológico e/ou risco de malignidade, apresentam indicação de investigação complementar^{2,6} (D). A ultrassonografia transvaginal (USTV) constitui a primeira linha propedêutica para identificação de anomalias estruturais. A histeroscopia com biópsia dirigida pode ser indicada nos casos de USTV inconclusivos. A biópsia endometrial deve ser realizada no caso de sangramento intermenstrual persistente,

falha do tratamento clínico e naquelas mulheres com idade superior a 45 anos⁶ (D).

Importante ressaltar que, na ausência de indicação de propedêutica complementar, os esforços devem ser direcionados para o início do tratamento.

Tratamento

O objetivo do tratamento é diminuir as repercussões do SUA, por meio da redução da perda de sangue menstrual e melhora da qualidade de vida da paciente^{2,6,7} (D). A Figura 2

Tabela 3 - Perguntas-chave *Heavy Menstrual Bleeding: Evidence-Based Learning for Best Practice* para determinação clínica do impacto do sangramento uterino anormal

Aspecto investigado*	Perguntas-chave
Como o sangramento menstrual afeta sua vida diária?	Você tem que organizar suas atividades sociais fora do período menstrual? Você se preocupa em ter algum acidente relacionado ao sangramento?
Como você é afetada fisicamente?	Você apresenta perda de grandes coágulos durante a menstruação? Alguma vez você se sentiu fraca ou com falta de ar durante a menstruação?
Quanto você sangra?	1. Você necessita trocar absorventes durante a noite ou acorda durante a noite para a troca de absorventes? 2. Durante os dias de maior sangramento, alguma vez você apresentou transbordamento do absorvente interno ou externo em menos de 2 horas?

^{*}O relato da paciente a respeito do volume da perda menstrual já determina o início da investigação.

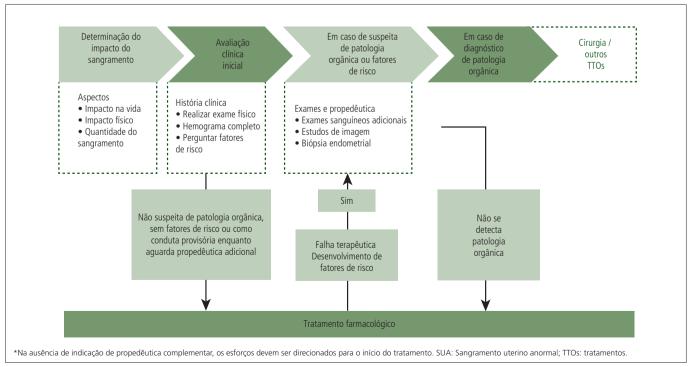


Figura 1 - Fluxograma Heavy Menstrual Bleeding: Evidence-Based Learning for Best Practice para diagnóstico do sangramento uterino anormal

ilustra o protocolo HELP para tratamento de mulheres com SUA. O tratamento clínico deve ser considerado nas pacientes sem anormalidades histológicas ou estruturais significativas. A classificação PALM-COEIN deve ser utilizada para excluir causas estruturais de SUA.

Na abordagem inicial do SUA crônico, o primeiro passo é determinar se há ou não desejo de gravidez. Se houver, é preciso realizar abordagem da anovulação e/ou infertilidade porventura existentes. As opções terapêuticas, neste caso, incluem medicações não hormonais como AINES e ácido tranexâmico (TXA). Obviamente, o diagnóstico e tratamento de condições subjacentes que possam interferir no sangramento menstrual como o hipotireoidismo e anemia devem ser imediatamente implementados.

A escolha entre tratamento hormonal ou não depende de fatores individuais, mas em casos de o sangramento irregular ou prolongado, o uso de tratamento hormonal regula o ciclo reduzindo a probabilidade de sangramento não programado ou aumentado, além de proteger o endométrio da hiperplasia/câncer. As opções neste caso são os progestágenos, o sistema intrauterino de levonorgestrel² (D).

Outros fatores fundamentais para o sucesso terapêutico incluem a discussão com a paciente em termos das opções existentes, suas preferências e tolerância a eventuais efeitos colaterais, presença de contraindicações, desejo de contracepção e sintomas

associados como dismenorreia assim como a intensidade do sangramento² (D).

A Tabela 4 ilustra as alternativas hormonais, não hormonais e cirúrgicas para tratamento do SUA^{1,2,6} (A,D,D). A escolha da opção terapêutica deve ser feita considerando-se fatores clínicos e da paciente^{2,6,7,15} (D). Os fatores considerados são a efetividade no alívio dos sintomas, a tolerância aos efeitos colaterais, a presença de condições clínicas e/ou comorbidades subjacentes, o risco de complicações, a duração do tratamento, a compatibilidade com fertilidade e/ou concepção futura e a aceitabilidade do método pela paciente.

No casos de contraindicação, falha ou não aceitabilidade do tratamento farmacológico o tratamento cirúrgico deve ser considerado (Figura 3).

Tabela 4 - Alternativas terapêuticas para o sangramento uterino anormal

Não hormonais	Hormonais	Cirúrgicas
Anti-inflamatórios não esteroideos (AINES) Ácido tranexâmico	Progestágenos (SIU, orais, injetáveis) Anticoncepcionais orais combinados (AHOC)* Análogos de GnRH Acetato de ulipristal**	Ablação endometrial Histerectomia Miomectomia/ polipectomia (histeroscópica) Embolização da artéria uterina

^{*}Nem todos os produtos são autorizados para o tratamento do SUA em todos os países.

^{**}O acetato de ulipristal deve ser utilizado apenas em casos de miomas volumosos.

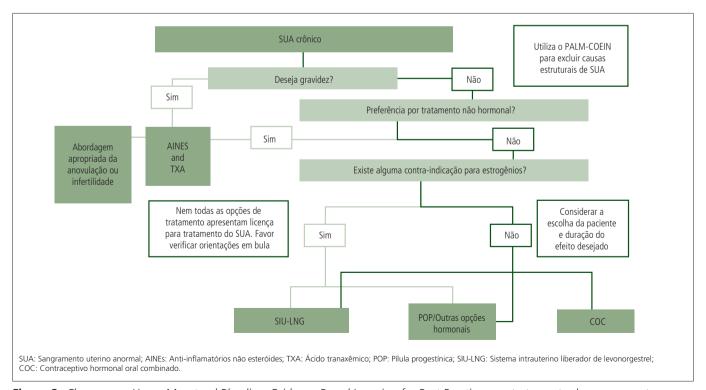


Figura 2 - Fluxograma Heavy Menstrual Bleeding: Evidence-Based Learning for Best Practice para tratamento do sangramento uterino anormal

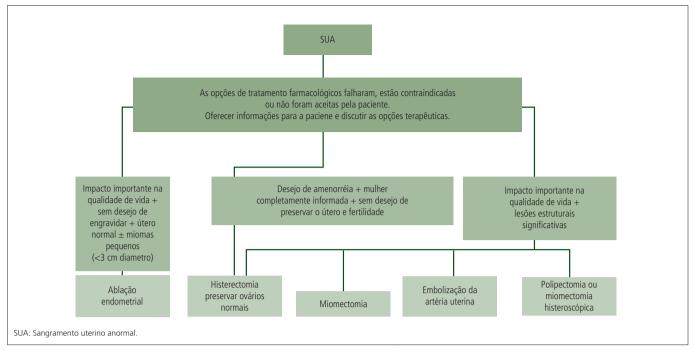


Figura 3 - Fluxograma *Heavy Menstrual Bleeding: Evidence-Based Learning for Best Practice* para tratamento cirúrgico do sangramento uterino anormal

Considerações finais

O SUA representa problema de saúde pública complexo e bastante prevalente. Apresenta impacto negativo importante na qualidade de vida de mulheres e associa-se a elevados custos econômicos diretos e indiretos. O nível do conhecimento e da compreensão dessa condição entre as mulheres é baixo. Em relação aos profissionais de saúde, a determinação objetiva da perda menstrual é inviável na prática clínica, existe uma grande variedade de apresentações clínicas e faltam recomendações propedêuticas e terapêuticas padronizadas para sua abordagem.

O grupo HELP foi criado para elaborar uma proposta de abordagem do SUA de forma simplificada e aplicável em diferentes cenários de atuação. O roteiro diagnóstico sugerido, compreendendo perguntas chaves e ações específicas, sinaliza para indicação de métodos propedêuticos adicionais. O tratamento do SUA visa reduzir a perda do sangue menstrual e melhorar a qualidade de vida das pacientes. Existem opções eficazes de tratamento conservador que devem ser oferecidas a todas as mulheres com SUA, inclusive no momento em que outros tratamentos estão sendo considerados. As pacientes devem ser consultadas a respeito da escolha terapêutica, considerando-se ainda a aplicabilidade e disponibilidade para cada opção de tratamento.

Leituras suplementares

- Hurskainen R, Grenman S, Komi I, Kujansuu E, Luoto R, Orrainen M, et al Diagnosis and treatment of menorrhagia. Acta Obstet Gynecol Scand. 2007;86(6):749-57.
- Singh S, Best C, Dunn S, Leyland N, Wolfman WL; Clinical Practice Gynaecology Committee, et al Abnormal uterine bleeding in pre-menopausal women. J Obstet Gynaecol Can. 2013;35(5):473-9.
- Cote I, Jacobs P, Cumming D. Work loss associated with increased menstrual loss in the United States. Obstet Gynecol. 2002;100(4):683-7.
- Munro MG, Critchley HO, Broder MS, Fraser IS; FIGO Working Group on Menstrual Disorders. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nongravid women of reproductive age. Int J Gynaecol Obstet. 2011;113(1):3-13.
- Bitzer J, Serrani M, Lahav A. Women's attitudes towards heavy menstrual bleeding, and their impact on quality of life. Open Access J Contraception, 2013;4:21-8.
- NICE. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Heavy Menstrual Bleeding Clinical Guideline 44. 2007, RCOG Press: London.
- Obstetrics S.S.o.G.a., Heavy menstrual bleeding (HMB) (updated 2013). Progresos de Obstetricia y Ginecología. 2013;56(10):535-46.
- Fraser IS, Langham S, Uhl-Hochgraeber K. Health-related quality of life and economic burden of abnormal uterine bleeding. Expert Review of Obstetrics & Gynecology. 2009;4(2):179-89.

- Hallberg L, Högdahl AM, Nilsson L, Rybo G. Menstrual blood loss--a population study. Variation at different ages and attempts to define normality. Acta Obstet Gynecol Scand. 1966;45(3):320-51.
- Jenkinson C, Coulter A, Wright L. Short form 36 (SF36) health survey questionnaire: normative data for adults of working age. BMJ. 1993;306(6890):1437-40.
- Jensen JT, Lefebvre P, Laliberté F, Sarda SP, Law A, Pocoski J, et al. Cost burden and treatment patterns associated with management of heavy menstrual bleeding. J Womens Health (Larchmt). 2012;21(5):539-47.
- 12. Bhattacharya S, Middleton LJ, Tsourapas A, Lee AJ, Champaneria R, Daniels JP, Roberts T, et al Hysterectomy, endometrial ablation and Mirena(R) for heavy menstrual bleeding: a systematic review of clinical effectiveness and cost-effectiveness analysis. Health Technol Assess. 2011;15(19):iii-xvi, 1-252.
- Maresh MJ, Metcalfe MA, McPherson K, Overton C, Hall V, Hargreaves J, et al, The VALUE national hysterectomy study: description of the patients and their surgery. BJOG. 2002;109(3):302-12.
- Clarke A, Black N, Rowe P, Mott S, Howle K. Indications for and outcome of total abdominal hysterectomy for benign disease: a prospective cohort study. Br J Obstet Gynaecol. 1995;102(8):611-20.
- Committee on Practice Bulletins—Gynecology. Practice bulletin no. 136: management of abnormal uterine bleeding associated with ovulatory dysfunction. Obstet Gynecol. 2013;122(1):176-85.