EDUARDO ZLOTNIK

**Parâmetros de ressonância magnética da pelve como fatores
preditivos de resposta do leiomioma uterino à embolização arterial**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do título de
Doutor em Ciências

Programa: Obstetrícia e Ginecologia

Orientador: Dr. Marcos de Lorenzo Messina

São Paulo

2012

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Zlotnik, Eduardo

Parâmetros de ressonância magnética da pelve como fatores preditivos de resposta do leiomioma uterino à embolização arterial / Eduardo Zlotnik. -- São Paulo, 2012.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Obstetrícia e Ginecologia.

Orientador: Marcos de Lorenzo Messina.

Descritores: 1.Mioma 2.Embolização da artéria uterina 3.Imagem por ressonância magnética

USP/FM/DBD-115/12

DEDICATÓRIA

À **Silvia**, minha companheira e cúmplice. Fundamental nesta jornada e senhora do tempo.

Aos meus filhos **Mira**, **Marcelo** e **Marcos**, definição de amor incondicional.

Aos meus pais **Milton** e **Eliane**, meu respeito e gratidão pela paciência e amor.

À minha mãe **Mira**, sempre presente, cujos ensinamentos e exemplos se perpetuam.

AGRADECIMENTOS

À Disciplina de Ginecologia do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, na pessoa do Professor Doutor **Edmund Chada Baracat**, nome importante para ginecologia brasileira e de quem tive o privilégio de receber o incentivo, colaboração e revisão deste trabalho.

Ao Instituto de Responsabilidade Social da Sociedade Beneficente Israelita Brasileira Hospital Albert Einstein na pessoa do presidente Doutor **Claudio Luiz Lottenberg**, exemplo de abnegação ao trabalho. Incentivador do meu desenvolvimento pessoal, desde o início de minha carreira médica.

Ao Doutor **Marcos de Lorenzo Messina**, meu orientador e principal incentivador nesta pós-graduação, sempre com bons conselhos, um exemplo de dedicação e amizade. Humano, antes de médico e pesquisador.

Ao Doutor **Claudio Schvartsman** pelo incentivo fundamental desde o início.

Aos Doutores **Nelson Wolosker** pela cuidadosa revisão e **Sidney Klajner** pela paciência e conselhos neste período.

Ao Doutor **Nilo Bozzini** e a equipe do Setor do Mioma da Disciplina de Ginecologia do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo pelo apoio e a importante colaboração neste trabalho.

Aos Doutores **Felipe Nasser**, **Breno Affonso** e equipe da Radiologia Vascular Intervencionista do Hospital Israelita Albert Einstein pelo empenho, colaboração e desenvolvimento de toda equipe.

Ao Doutor **Ronaldo Hueb Baroni** e equipe do Setor de Ressonância Magnética do Departamento de Imagem do Hospital Israelita Albert Einstein pela essencial participação.

Ao Doutor **Sérgio Podgaec**, pela ajuda e fonte de inspiração e dedicação aos estudos.

Àqueles com quem trabalho e que sempre mostraram paciência com minhas ausências e excesso de compromissos, **Ricardo Goldstein**, **Luiz Roberto Zitron**, , **Alessandra Bedin Bedin Ciminelli Rubino**, **Alexandre Selvaggio**, **Nilson Abrão Szylił**, e à toda família **Quarenta e Batista**.

À **Claudia Vieira**, por toda a orientação e apoio fundamentais nesta caminhada.

Às **pacientes**, colaboradoras fundamentais para a realização deste estudo, meus sinceros agradecimentos.

SUMÁRIO

Lista de Símbolos

Lista de Abreviaturas

Lista de Figuras

Lista de Tabelas

Resumo

Summary

1	INTRODUÇÃO.....	1
1.1	Diagnóstico.....	4
1.2	Tratamento.....	5
2	OBJETIVOS	
2.1	Geral.....	10
2.2	Específico.....	10
3	PACIENTES E MÉTODO.....	11
3.1	Caracterização das pacientes.....	12
3.1.1	Crítérios de Inclusão.....	13
3.1.2	Crítérios de Exclusão.....	14
3.2	Dinâmica do estudo.....	15
3.3	Ressonância magnética.....	19
3.4	EAU-técnica.....	25
3.5	Método estatístico.....	30
4	RESULTADOS	
4.1	Análise das medidas do útero antes e após embolização por paciente.....	33
4.2	Análise das medidas antes e após embolização pelos nódulos de leiomioma.....	33
4.2.1	Caracterização dos nódulos de leiomioma.....	33
4.2.2	Medidor dos nódulos de leiomioma.....	34
4.2.3	Análise da redução percentual do volume dos nódulos.....	35
4.3	Comparações entre as variáveis e relação T2 nos nódulos consoante suas localizações no miométrio.....	40
4.4	Curva ROC para determinar ponto de corte.....	42
5	DISCUSSÃO	
5.1	O estudo.....	44
5.2	Ressonância magnética.....	44
5.3	Leiomiomas.....	46
5.4	Parâmetros radiológicos: valor em T2, relação T2 e relação PP.	50
5.5	Pontos de corte.....	53
5.6	Relação da diminuição volumétrica com melhora clínica.....	53
5.7	Reintervenção.....	54
6	CONCLUSÃO.....	56
7	ANEXOS.....	57
8	REFERÊNCIAS.....	78

LISTA DE SÍMBOLOS

mm	Milímetro
Kg/m ²	Quilograma por Metro Quadrado
Cm ³	Centímetro Cúbico
SI	<i>Signal Intensity</i> ou Intensidade de Sinal
ml	Mililitro
ml/s	Mililitros por Segundo
psi	<i>Pound Force per Square Inch</i> ou Libra-Força por Polegada Quadrada
mcg	<i>Microgramas</i>

LISTA DE ABREVIATURAS

USTV	Ultrassom Pélvico Transvaginal
EUA	Estados Unidos da América
RR	Risco Relativo
IMC	Índice de Massa Corpórea
RM	Ressonância Magnética da Pelve
EAU	Embolização da Artéria Uterina
GnRH	<i>Gonadotropin-Releasing Hormone</i> ou Hormônio Liberador de Gonadotrofinas
HC	Hospital das Clínicas
FMUSP	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HIAE	Sociedade Beneficente Israelita Brasileira Hospital Albert Einstein
SUS	Sistema Único de Saúde
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
PP	Padrão de Perfusão do Contraste
RAVA	Radiologia Vascular Intervencionista
PCA	<i>Patient Continuous Anesthesia</i> ou Anestesia Contínua do Paciente
DP	Desvio padrão
3T	3-Tesla
ROC	<i>Receiver Operator Characteristics</i>
AUC	Área sob a Curva ou <i>Area Under the Curve</i>

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Dinâmica do estudo, demonstrando as diversas fases do protocolo de atendimento e o número de pacientes	16
Figura 2	Ressonância magnética da pelve mostrando a mensuração do sinal em T2 (215,76 SI) em área central de leiomioma intramural. (SI = medida da intensidade do Sinal)	22
Figura 3	Ressonância magnética da pelve mostrando a mensuração do sinal em T2 (215,76 SI) em área central de leiomioma intramural. (SI = medida da intensidade do Sinal)	23
Figura 4	Ressonância magnética da pelve demonstrando as fases pré e pós contraste. Os leiomiomas apresentam impregnação heterogênea pelo meio de contraste paramagnético, semelhante à observada no miométrio, destacando-se áreas focais de hipocorrelações, compatíveis com necrose/degeneração	24
Figura 5	Redução percentual do volume dos nódulos (-40 a 100%)	35
Figura 6	Medidas de redução percentual do volume dos nódulos nas diferentes localizações no miométrio	36
Figura 7	Redução percentual do volume dos nódulos de acordo com seu tamanho (cm ³) antes do tratamento	37
Figura 8	Redução percentual do volume de acordo com o número de nódulos em cada útero	38
Figura 9	Curva ROC analisando a sensibilidade e especificidade da Relação T2	43

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Idade, número de gestações, cor da pele, e volume uterino das pacientes submetidas a embolização da artéria uterina	13
Tabela 2	Comparação, pela ressonância magnética, entre os volumes uterino antes e após a embolização da artéria uterina.....	32
Tabela 3	Caracterização, pela ressonância magnética, dos nódulos de leiomioma, segundo a localização no miométrio e pelo seu volume dividido em tercis	33
Tabela 4	Descrição da presença de necrose nos nódulos comparando os momentos antes e após a embolização da artéria uterina ...	34
Tabela 5	Medidas do volume dos nódulos e valor do sinal em T2 antes e após a embolização da artéria uterina	34
Tabela 6	Resultados da análise univariada e multivariada – variável dependente: redução maior que 50%.....	40
Tabela 7	Relação T2 (nódulo/músculo em T2) nos leiomiomas nas diferentes localizações no miométrio.....	41
Tabela 8	Relação PP nos leiomiomas nas diferentes localizações no miométrio.....	41

RESUMO

Zlotnik E. *Parâmetros de ressonância magnética da pelve como fatores preditivos de resposta do leiomioma uterino à embolização arterial* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2012.

Os métodos minimamente invasivos têm sido cada vez mais utilizados para o tratamento do leiomioma e, a embolização da artéria uterina, tem se destacado como método seguro e efetivo. O objetivo deste estudo foi avaliar, pela ressonância magnética da pelve, os fatores preditores da diminuição dos leiomiomas de pacientes submetidos a embolização da artéria uterina. Métodos: Estudaram-se 50 mulheres sintomáticas com leiomioma uterino, na menacme, que foram submetidas a embolização da artéria uterina. Acompanhou-se, por meio da ressonância magnética o volume do útero e dos leiomiomas. Foram examinados 179 leiomiomas nestas pacientes, um mês antes e seis meses depois do procedimento. Resultados: Seis meses após o tratamento, a redução média do volume uterino foi de 38,91%, enquanto os leiomiomas tiveram redução de 55,23%. Nos leiomiomas submucosos e/ou com a relação nódulo/músculo em T2 mais elevada, a redução do volume foi ainda maior (maior que 50,00%). Conclusões: As pacientes portadoras de leiomiomas e submetidas à embolização da artéria uterina apresentaram redução de volume dos nódulos

superior a 50,00%, à ressonância magnética, quando eram submucosos e/ou tinham uma relação nódulo/músculo em T2 mais elevada.

Descritores: mioma, embolização da artéria uterina, imagem por ressonância magnética.

SUMMARY

Zlotnik E. Predictive factors of pelvic magnetic resonance in the response of arterial embolization of the uterine leiomyoma [thesis]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2012.

Objective : Minimally invasive methods are being an alternative to treat leiomyomas, including the uterine artery embolization that has emerged as a safe and effective method. The aim of this study was to evaluate the magnetic resonance imaging predictors of decrease in leiomyomas of patients who underwent uterine artery embolization. **Methods:** This study followed 50 symptomatic premenopausal women with uterine leiomyoma who underwent uterine artery embolization. Treatment was accompanied by magnetic resonance imaging of both the volume of the uterus and the leiomyomas. We examined 179 leiomyomas in that 50 patients, one month before and six months after of the procedure. **Results:** Six months after treatment, the mean reduction in uterine was 38.91%, while leiomyomas decreased by 55.23%. In submucosal leiomyomas and/or with a higher node/muscle ratio in T2, the volume reduction was even higher (greater than 50.00%). **Conclusions:** The patients with leiomyomas and underwent uterine artery embolization, showed reductions in the volume of nodes greater than 50,00%, on the magnetic resonance imaging, when they were submucosal and / or had a higher node-to-muscle ratio in T2.

Keywords: Leiomyoma, uterine artery embolization, magnetic resonance imaging

1 - INTRODUÇÃO

O leiomioma uterino é a neoplasia benigna mais comum do trato genital feminino e a mais frequente nas mulheres em idade reprodutiva. Anualmente, são realizados novos diagnósticos em 0,92% das mulheres (Cardozo et al., 2012).

São tumores monoclonais que se desenvolvem a partir das células miometriais. A sua etiopatogenia ainda não está totalmente estabelecida, mas é multifatorial e dela fazem parte as mutações herdadas e somáticas, hormônios esteróides, regulação dos fatores de crescimento e uma matriz extracelular ativa (Walker & Stewart, 2005). É uma doença heterogênea de tal modo que os diferentes tipos de leiomiomas podem ter diversas etiologias (Stewart, 2001). Um cariótipo anormal é encontrado em 60% dos nódulos (Rein et al., 1991; Othman & Al-Hendy, 2008).

No Brasil, em 2007, apenas 44.415 internações foram motivadas por leiomioma uterino, demonstrando provável subnotificação (Portal do Ministério da Saúde, 2011).

Aproximadamente seiscentas mil histerectomias são realizadas anualmente nos Estados Unidos (EUA), e destas 40,7% são realizados devido aos leiomiomas. Além das histerectomias, cerca de vinte mil miomectomias são realizadas naquele país em virtude dos sintomas

causados por essa doença (ACOG, 2009).

Em achados de ultrassom pélvico transvaginal (USTV), sua incidência varia de 30% em torno de 35 anos de idade, a 80% ao redor dos 50 anos (Parker, 2007). Apresenta prevalência de 77%, considerando-se nódulos a partir de 2 mm em peças de histerectomia e, por ser na maioria dos casos, de pacientes assintomáticas, estima-se que a sua prevalência possa ser ainda maior (Cramer & Patel, 1990).

Entre os fatores de risco, destacam-se (Schwartz, 2001; Parker, 2007):

- as mulheres de raça negra que apresentam um risco relativo (RR) de 9,4 em relação às brancas;
- as mulheres cuja menarca, quando anterior aos 11 anos, têm RR de 2,4 em relação àquelas com menarca após os 13 anos;
- a história familiar, quando apresenta antecedente de leiomioma em parentes de primeiro grau aumenta o risco da doença em 4 a 5 vezes;
- as mulheres com o índice de massa corpórea (IMC) maior que 30 Kg/m^2 , possuem RR de 2,3 em relação àquelas com IMC menor que 25 Kg/m^2 .

Dentre os fatores considerados protetores destacam-se (Schwartz, 2001; Parker, 2007):

- o uso habitual de anticoncepcionais orais tem RR de 0,2;

- as mulheres que tiveram a idade da primeira gestação entre 25 e 29 anos de idade apresentam proteção, quando comparada com mulheres abaixo dos 25 anos e acima dos 30 anos (RR de 0,7);
- o tabagismo acima de 19 anos (RR de 0,6).

Em relação às brancas, as mulheres negras têm o diagnóstico mais precoce (31 X 37 anos) e estas têm mais sintomas (30 X 15 %) o que pode ser justificado pelo maior número de polimorfismos (Day Baird et al., 2003; Othman & Al-Hendy, 2008).

O tumor pode alcançar grandes dimensões, causando poucos sintomas e, do contrário, pequenos nódulos podem ocasionar exuberantes sintomas (Gambone et al., 1990). Apesar de mais que 70% das mulheres serem portadoras de leiomioma uterino apenas 25% dessas apresentam sintomas e necessitam de tratamento (Cramer & Patel, 1990; Tulandi & Salamah, 2010).

Quando sintomáticas, os principais achados clínicos são: fluxo menstrual excessivo, dismenorréia, dispareunia de profundidade e sintomas urinários como poliúria, disúria e urgência miccional (Wallach & Vlahos, 2004). O sangramento uterino excessivo ou dor pélvica ocorrem em até 50% dos casos (Parker, 2007). Estes sintomas podem prejudicar a qualidade de vida da mulher e por isso a presença dos leiomiomas uterinos é uma indicação muito frequente de histerectomia (Pron et al., 2003; Haney, 2000). A qualidade de vida das mulheres com leiomiomas que necessitam de

tratamento cirúrgico, é menor do que das mulheres com doenças crônicas pulmonares, artrite, hipertensão ou cardiopatias (Parker, 2012).

O leiomiossarcoma, tumor maligno de origem miometrial, é dificilmente distinguível do leiomioma, clinicamente ou mesmo por meio de exames de imagem. Representa apenas 0,1% dos tumores uterinos e devido a baixa ocorrência além da dificuldade na diferenciação clínica, os tumores uterinos são considerados, em princípio, como benignos, e quando extirpados cirurgicamente, são submetidos a exame anatomopatológico (Leibsoln et al., 1990; Parker, 2012).

1.1 - Diagnóstico

O diagnóstico do leiomioma uterino é feito, na maioria dos casos, pela associação de dados da anamnese, dos exames ginecológico e de imagem (Parker, 2012; Keeling & Reidy, 2007). Deve-se destacar, no diagnóstico diferencial: adenomiose, carcinoma de endométrio e sarcoma uterino. Essas afecções podem ainda coexistir com o leiomioma uterino (Parker, 2007). A confirmação diagnóstica e a definição das características dos nódulos como o posicionamento no útero e sua quantificação, necessitam de exames complementares de imagem (Parker, 2012).

A USTV, devido a sua precisão na identificação dos tumores, facilidade de execução e baixo custo operacional, é o exame mais utilizado (Dueholm et al., 2002(a)). Outros métodos, como a tomografia

computadorizada, a ressonância magnética da pelve (RM), a histerossonografia e a histerossalpingografia, podem ser usados como complementares à USTV. (Cicinelli et al., 1995; Dueholm et al., 2002(b)).

A RM tem sido utilizada para avaliação das pacientes em que o número de leiomiomas e seu volume são muito grandes dificultando a mensuração de cada um deles por outros métodos de imagem e é considerada como o melhor exame para visualizar o tamanho e a exata localização (Omary et al., 2002).

Indica-se a RM para complementar a USTV, especialmente em úteros maiores que 375 cm³ e úteros com mais de quatro leiomiomas. (Omary et al., 2002; Dueholm et al., 2002(a)). Recomenda-se também nos casos de leiomiomas com dimensões reduzidas, e especialmente em pacientes que serão submetidas ao tratamento conservador, devido a maior acurácia e independência de variação inter-observador (Cura et al., 2006).

No caso dos leiomiomas o contraste entre os tecidos e o comportamento do sinal nas diferentes sequências permite maior precisão diagnóstica (Souza et al., 2003).

1.2 - Tratamento

O objetivo do tratamento do leiomioma uterino 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).

Apesar de tratar-se de uma doença comum e importante, é notável a falta de estudos que permitam conclusões definitivas sobre os benefícios de um tratamento sobre outro, principalmente a longo prazo, e que possam subsidiar a escolha pelo médico e pela paciente (Viswanathan et al., 2007).

O tratamento clínico, além de controlar e tratar os sintomas, pode evitar ou postergar uma possível intervenção cirúrgica. Avalia-se o quadro clínico, assim como a história clínica da mulher, o desejo reprodutivo e a possibilidade e permissão de submeter-se a cirurgia. Pode ser realizado com o uso de antiinflamatórios não hormonais, antifibrinolíticos e progestagênios ou anticoncepcionais hormonais. Outra opção é o tratamento clínico neoadjuvante, com o emprego dos análogos agonistas do hormônio liberador de gonadotrofinas (GNRH), com a finalidade da redução do volume dos nódulos de leiomioma e a melhora das condições clínicas da paciente para possível procedimento cirúrgico (Bozzini et al., 2003).

O tratamento cirúrgico, por sua vez, pode ser conservador ou radical. O tratamento cirúrgico é a miomectomia realizada através da laparotomia ou ainda por videolaparoscopia ou videohisteroscopia. A terapêutica radical, ou seja, a histerectomia também pode ser efetuada por laparotomia, videolaparoscopia ou ainda por via vaginal (Alelez, 1995; Vercellini et al., 1998).

Dados do “National Inpatient Sample”, órgão que tabula dados referentes a internações nos EUA, mostram que em 2007 foram realizadas 264 mil histerectomias por leiomioma uterino, sendo 187 mil abdominais, 30 mil vaginais e 46 mil laparoscópicas. Também foram realizadas 39 mil miomectomias (Gliklich et al., 2011). Naquele país, entre 1997 e 2005, as taxas de histerectomia diminuíram, em média 1,9% ao ano. E no caso de cirurgias por leiomioma de 31,4% para 26,9% (Merrill, 2008). Estes dados podem indicar que cada vez mais mulheres procuram tratamentos menos invasivos (Whiteman et al., 2008). Entre eles, a EAU tem se destacado como método seguro e efetivo. (Volkers et al., 2007; Walker e Bratby, 2007; Kim et al., 2010). Em abril de 1974, Merland realizou a primeira embolização do mioma uterino. Referia-se a uma paciente com menorrágia e alto risco cirúrgico. (Ravina et al., 1995; Pinto, 2007).

A utilização como medida profilática para evitar sangramentos intraoperatórios em pacientes portadoras de leiomioma levou Ravina et al. (1995) a indicar a EAU para pacientes que aguardavam a cirurgia, e notaram que a maior parte delas não necessitou de cirurgia depois deste procedimento. Desde então, a técnica foi difundida por vários centros médicos em todo mundo.

No mundo, em 2000, estimava-se mais de dez mil procedimentos realizados (Hovsepian et al., 2009). Em 2007, nos EUA foram realizadas 7363 EAU, ou 2,2% dos tratamentos não-clínicos (Gliklich et al., 2011). Atualmente calcula-se que já foram realizados mais de cem mil procedimentos nos EUA e Europa (Tomislav et al., 2011).

O objetivo da EAU é levar e depositar, por meio de cateteres e microcateteres, partículas nas artérias uterinas para a oclusão ou redução acentuada do fluxo de sangue para o útero (Katsumori et al., 2002). Com o desenvolvimento deste tratamento surgiram os microcateteres e a utilização de novo material emboligênico, como as esferas calibradas de co-polímero acrílico-Trisacryl e hidrofílicas (Chiesa & Hart, 2004). Estas são insolúveis em fluídos orgânicos, semi-rígidas quando secas, mas maleáveis quando úmidas, prevenindo deste modo a agregação das partículas no interior do cateter e da circulação, ocluindo os vasos até o nível arteriolar e produzindo um isquemia para o leiomioma, e evitando ou minimizando danos permanentes para o útero (Chua et al., 2005; Bernardo et al., 2011).

São limitações do método: a oclusão unilateral por dificuldade técnica, o espasmo arterial e a dificuldade de ocluir uma eventual anastomose útero-ovariana (Kim et al., 2006). Muitas pacientes procuram esta alternativa para preservação da fertilidade, porém apesar das publicações favoráveis à preservação da fertilidade após o procedimento, ainda não há consenso na literatura (Walker & Bratby, 2007; Tulandi & Salamah, 2010; Bonduki et al., 2011).

Em comparação com as cirurgias, a EAU tem vantagens como menor permanência no hospital e rápido retorno ao trabalho. A médio e longo prazo, as vantagens são similares nos dois grupos como a melhora da qualidade de vida, porém o número de reintervenção ou tratamento complementar é maior nas pacientes submetidas à EAU (van der Kooji et al., 2011). Com o seguimento, eventualmente, as pacientes necessitam de

tratamento complementar. Nos casos de EAU foi necessário realizar a histerectomia em 2,9% em 12 meses (Spies et al., 2005). Em estudo retrospectivo, realizado 5 anos após as EAU, encontrou-se 18,5% de histerectomias e 5,7% outros procedimentos como a ablação endometrial, nova EAU ou miomectomia (Gabriel-Cox et al., 2007; van der Kooji et al., 2010).

Portanto, a presença do leiomioma, tumor benigno da musculatura lisa, que acomete o útero em variadas localizações, causando importante impacto na qualidade de vida das mulheres e que tem alta prevalência, sintomatologia e interferência na fertilidade, representa relevante problema de saúde pública. Esses fatos geram grande número de procedimentos cirúrgicos como as histerectomias e miomectomias (Wu et al., 2007). Parte destas mulheres procuram outras alternativas terapêuticas como a EAU. Contudo, após o tratamento cerca de um quinto das pacientes necessitarão de novos procedimentos nos anos subsequentes (van der Kooji et al., 2010). Deste modo, é imprescindível um diagnóstico preciso da doença, em especial quanto ao número e tamanho dos leiomiomas, além de conhecer quais deles terão melhor resposta. Tais fatos motivaram o presente estudo. Assim, procuramos avaliar a ressonância magnética da pelve de pacientes com leiomioma que foram submetidas a embolização da artéria uterina.

2 - OBJETIVOS

2.1 - Geral

Avaliar, por meio da ressonância magnética da pelve, em pacientes sintomáticas com leiomioma uterino, a resposta à embolização arterial.

2.2 - Específico

Estabelecer os principais parâmetros da ressonância magnética que estão relacionados com a redução volumétrica dos leiomiomas.

3 – PACIENTES E MÉTODOS

Realizou-se estudo longitudinal e prospectivo, do diagnóstico por imagem e tratamento do leiomioma uterino sintomático,

As pacientes foram acompanhadas no Setor de Mioma Uterino da Disciplina de Ginecologia do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia do Hospital das Clínicas (HC) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Entre setembro de 2008 e agosto de 2009 foi constituído um grupo de 50 mulheres.

Optou-se por estudar as pacientes atendidas pelo Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do Sistema Único de Saúde por meio do protocolo conjunto entre o HC-FMUSP, o Ministério da Saúde e a Sociedade Beneficente Israelita Brasileira Hospital Albert Einstein (HIAE). O número de pacientes foi determinado baseando-se na possibilidade de realizar estes tratamentos em nosso serviço, segundo o Termo de Convênio considerando o disposto no Decreto Federal nº. 5.895 de 18 de setembro de 2006 e na Portaria GM/MS nº. 3.276, de 28 de dezembro de 2007.

Este estudo foi aprovado pelo Comissão de Ética em Pesquisa do HC-FMUSP (CAPPesq – Nº 0034/09) e pelo Comitê de Ética em Pesquisa

do Instituto Israelita de Ensino e Pesquisa Albert Einstein (No 08/926) (Anexo 1).

3.1 - Caracterização das pacientes

A idade, cor da pele, antecedentes obstétricos e volume uterino das pacientes estão descritas na Tabela 1. A média etária das pacientes foi 36,3 anos, variando de 27 a 44 anos. Foi considerada a idade em anos completos no momento do tratamento.

A caracterização da cor da pele foi realizada na primeira consulta, sendo que vinte e uma pacientes (42%) referiram ser brancas. Das 50 pacientes, 18 (36%) já tiveram gestações. Antes do procedimento a mediana do volume uterino era de 517,7 cm³ (Tabela 1).

Tabela 1 – Idade, número de gestações, cor da pele e volume uterino das pacientes submetidas a embolização da artéria uterina.

IDADE – média (Desvio Padrão)	36,32 (3,88)
GESTAÇÃO	n (%)
0	32 (64,0%)
1	10 (20,0%)
2	4 (8,0%)
3	2 (4,0%)
4	2 (4,0%)
PARIDADE	n (%)
0	34 (68,0%)
1	11 (22,0%)
2	4 (8,0%)
3	1 (2,0%)
ETNIA	n (%)
Branca	21 (42 %)
Parda	13 (26 %)
Negra	16 (32 %)
VOLUME UTERINO (cm³)*	517,7 (312,2-648,8)

*Dados descritos por mediana (intervalo interquartil)

3.1.1 - Critérios de inclusão

- Diagnóstico ultrassonográfico de leiomioma uterino;
- Presença de sintomas (fluxo menstrual excessivo e/ou dor pélvica crônica) como queixa principal;
- Indicação de EAU (desejo de preservar o útero e contra-indicação à cirurgia);
- Concordância, por escrito, com o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (Anexo 2).

3.1.2 - Critérios de exclusão

- Neoplasia genital maligna;
- Moléstia inflamatória pélvica;
- História de alergia ao contraste iodado;
- Apresenta coagulopatias;
- Insuficiência renal;
- História clínica de vasculite;
- Irradiação pélvica (radioterapia);
- Diagnóstico de gestação;
- Leiomioma subseroso cujo pedículo era menor que 50% do diâmetro do nódulo;
- Indicação de miomectomia;
- Uso de análogo de GNRH.

As pacientes receberam informações sobre o tratamento (assinaram o TCLE) e foram alertadas quanto à possibilidade de realização de histerectomia total abdominal diante da possibilidade de isquemia do útero e endometrite.

Durante as consultas, 14 mulheres (28%) discutiram e questionaram, mesmo que hipoteticamente, o desejo reprodutivo e foram orientadas. Nenhuma paciente havia usado GNRH.

3.2 - Dinâmica do estudo

Entre setembro de 2008 e agosto de 2009, 610 pacientes foram atendidas e tiveram história clínica, exame físico e exames complementares realizados. Esta rotina obedecia à propedêutica clínica do Setor de Mioma Uterino. Estes procedimentos e orientações às pacientes, levaram a exclusão de 537 pacientes que não tiveram indicação ou não desejavam o procedimento.

As 63 pacientes que aceitaram o tratamento foram orientadas a realizar a RM.

Figura 1 – Dinâmica do estudo, demonstrando as diversas fases do protocolo de atendimento e o número de pacientes

A dinâmica do estudo como um todo, representada na Figura 1, onde as pacientes seguiram o seguinte fluxo de atendimento:

Consulta 1

O primeiro contato com o serviço após a indicação de terapia para os sintomas clínicos, como dor e/ou sangramento. A dor típica era em caráter de cólica de média e forte intensidade que acompanhava os períodos menstruais. Estes se caracterizavam como hipermenorrágicos.

Traziam ultrassonografia do serviço de onde eram referidas e eram orientadas para tratamento adequado, clínico ou cirúrgico. Entre setembro de 2008 e agosto de 2009, foram atendidas 610 pacientes.

Para as pacientes que tinham indicação de tratamento cirúrgico e apresentavam os critérios de inclusão foram apresentadas ao estudo, orientadas sobre o tratamento e quando o aceitavam, assinavam o TCLE. Neste período 63 pacientes assinaram o TCLE.

Realizada a anamnese completa e exames físico geral e ginecológico. Neste momento foi agendada a RM, cerca de 30 dias antes da provável data da EAU, que foram realizadas pelo Setor de Ressonância Magnética do Departamento de Imagem do HIAE.

Os sintomas foram avaliados segundo protocolo do setor, utilizando um escore previamente testado e de uso diário em nossa prática ambulatorial (Hilário et al, 2009) (Anexo 3).

Consulta 2

Realizada a avaliação dos exames pré-operatórios, a USTV, a RM e a reorientação das pacientes quanto ao procedimento. Com a confirmação do tratamento era feito o agendamento da EAU.

Foram excluídas nove pacientes que alegaram motivos pessoais, como claustrofobia impossibilitando a RM (três pacientes), adiamento do tratamento por mudança de moradia (duas pacientes) e falta de aprovação familiar (quatro pacientes). Quatro pacientes com história e sintomas típicos de endometriose, com sinais sugestivos na RM foram encaminhadas para tratamento.

Consulta 3

Uma semana após o procedimento realizou-se a avaliação dos sintomas relacionados ao procedimento como dor, enjôo e febre. Realizado exame físico geral e avaliação do local da punção.

Consulta 4

Seis meses após o procedimento realizou-se a avaliação dos sintomas e solicitada nova RM.

Sempre que necessário, o pronto-socorro de ginecologia do HC, assim como os médicos da equipe atendiam qualquer intercorrência.

3.3 - Ressonância Magnética

As pacientes foram submetidas a exame de RM em aparelho de alto campo Siemens Magnetom 3-Tesla, disponível no Departamento de Imagem do HIAE. A avaliação por RM foi realizada em duas etapas: a primeira um mês antes do procedimento de embolização das lesões; e a segunda, seis meses após o procedimento. Os exames foram agendados até 15 dias após a menstruação para que todos exames fossem realizados na mesma fase do período menstrual.

Nestas duas etapas foi realizado o protocolo de imagem padrão para avaliação da pelve feminina, acrescida da seqüência ponderadas em difusão, seqüências dinâmicas pós-contraste paramagnético para avaliação do padrão de perfusão das lesões miomatosas.

Os protocolos utilizados na RM foram:

- Axial, Sagital e Coronal T2
- Axial T1, em fase e fora de fase.
- Sagital T2 com saturação de gordura.
- Axial T1 pré e pós administração do contraste.
- Sagital OBL angio-máscara .
- Sagitais OBL angio- dinâmico 5 fases

A interpretação das imagens foi realizada por dois radiologistas especialistas em imagem do abdome e pelve, de maneira independente. Os

exames pré e pós procedimento foram analisados de forma não seqüencial, aleatória e anônima, visando a minimização de vieses.

Na RM foram avaliados a morfologia, ou seja, tamanho do(s) leiomioma(s) e do útero em dimensões radiológicas, contorno e medida de volume usando a fórmula para elipse (três eixos ortogonais multiplicado por 0,5233). O número de nódulos de leiomiomas e sua localização no miométrio foram classificados em submucosos, intramurais e subserosos. Foram também avaliados a caracterização do sinal em T2 e a perfusão (Figuras 2, 3 e 4).

O percentual de necrose, quando presente, foi avaliado pelo radiologista de forma binária, maior ou menor que 50% da área do leiomioma, com intuito de evidenciar possível viés de avaliação da EAU nos casos de leiomiomas que eventualmente já apresentavam necrose e/ou degeneração antes do tratamento.

Em T1 foi realizada a avaliação do padrão de perfusão do contraste (PP), utilizando-se a relação, aqui denominada “Relação PP”. São parâmetros desta relação, a fase de maior pico de contraste (FMC) e a fase pré-contraste (FPC) dos nódulos. A relação $PP = \{[FMC \text{ nódulo} - FPC \text{ nódulo}] / FPC \text{ nódulo}\} \times 100$ (Sipola et al., 2010).

As demais alterações morfológicas foram observadas nas sequências ponderadas em T2 e avaliou-se imagens onde melhor se visualiza a hidratação dos tecidos. Foram avaliados a intensidade do sinal em T2 do nódulo de leiomioma e do músculo estriado, além da relação chamada

“Relação T2”, ou seja, o valor do sinal do nódulo dividido pelo valor do músculo, ressaltando que o sinal do músculo não se altera com o procedimento.

Figura 2 – Ressonância magnética da pelve mostrando a mensuração do sinal em T2 (215,76 SI) em área central de leiomioma intramural. (SI = medida da intensidade do Sinal)

Figura 3 - Diferentes cortes da ressonância magnética da pelve, axial e longitudinal, com 3 nódulos. N1: Localizado na região submucosa anteriormente, com componente intramural. N2: Localizado na parede corporal anterior média, intramural. N3: Localizado na parede corporal antero-inferior direita, intramural.

Figura 4 – Ressonância magnética da pelve demonstrando as fases pré e pós contraste. Os leiomiomas apresentam impregnação heterogênea pelo meio de contraste paramagnético, semelhante à observada no miométrio, destacando-se áreas focais de hipocontrastações, compatíveis com necrose/degeneração

3.4 - EAU-técnica

As EAU foram realizadas pelo serviço de Radiologia Vascular Intervencionista (RAVA) do HIAE, sempre por dois médicos contratados e com mais de dez anos de experiência.

A equipe médica do HC foi responsável pela avaliação pré-operatória e o acompanhamento por seis meses, assim como o transporte dos pacientes entre as instituições por ambulância.

As pacientes foram internadas no HC no dia anterior ao procedimento, reavaliada e permanecia em jejum por 8 horas pré-procedimento.

Eram encaminhadas ao HIAE, por ambulância, onde era realizada a embolização.

A embolização seguiu o protocolo da RAVA:

- Paciente em decúbito dorsal horizontal sob raquianestesia (com morfina);
- Sondagem vesical e antibiótico profilaxia com Cefazolina 1g intravenoso;
- Assepsia e antissepsia;
- Punção de artéria femoral comum direita seguindo a técnica de Seldinger;
- Colocação de introdutor valvulado 5 French;

- Passagem de fio guia hidrofílico, seguido do cateter do tipo Pigtail 5 French;
- Posicionamento do cateter logo acima da bifurcação das artérias ilíacas comuns direita e esquerda;
- Arteriografia pélvica com injeção de 25 ml de contraste com velocidade de injeção de 10 ml/s e sob pressão de 700 psi;
- Passagem do fio guia para o feixe ilíaco contralateral, seguida da troca do cateter pigtail por um cateter cobra 5 French curva II;
- Realiza-se o cateterismo seletivo da artéria ilíaca interna esquerda;
- Realiza-se a técnica de Roadmap em obliquidade ipsilateral de 20 a 30 graus, fazendo injeção manual de contraste diluído em soro fisiológico a 0,9% para visualizar a artéria uterina;
- Utiliza-se uma conexão tipo “Y” heparinizada conectada ao cateter Cobra;
- Introdução de microcateter e microguia para seleção da artéria uterina;
- Conduz-se o microcateter além da emergência do ramo cervical desta artéria;
- Realiza-se uma arteriografia diagnóstica;

- Injeção de microesferas calibradas de co-polímero acrílico (Embospheres®) com diâmetro de 500 ~ 700 microns, até que o fluxo sanguíneo fique retido no tronco da artéria uterina (5 batimentos por segundo), ou sejam identificados apenas ramos uterinos parietais;
- Realiza -se arteriografia de controle pós-embolização com injeção manual de contraste em seringa de 5 ml;
- Retira-se então o microcateter, faz-se a aspiração do cateter cobra com uma seringa vazia para aspiração de possíveis coágulos;
- Realiza-se a manobra de Loop de Waltman com o cateter cobra, seguindo do cateterismo da artéria ilíaca interna ipsilateral a punção;
- Repete-se todos os tempos descritos anteriormente;
- Passagem do fio guia para retirada do cateter Cobra e colocação do Pigtail;
- Posiciona-se o Pigtail ao nível das artérias renais;
- Injeção de contraste arteriografia pélvica de controle com injeção de 30 ml de contraste com velocidade de injeção de 10 ml/s e sob pressão de 700 psi;
- Avalia-se na injeção a possível nutrição do(s) nódulos pelas artérias gonadais;

- Passa-se o fio guia e retirada do pigtail;
- Retirada do introdutor após aspiração do mesmo;
- Compressão manual por 20 min ou utilização de dispositivo hemostático;
- Paciente encaminhada a RPA acompanhado pela equipe de anestesia até o retorno à enfermaria;
- Paciente fica sob analgesia com bomba de PCA (analgesia contínua ou patient continuous analgesia).

Quanto a anestesia, realizada pela equipe de anestesia do HIAE, seguiu-se o seguinte protocolo:

- Administra-se uma hora antes da cirurgia por via oral 20 mg de oxycodona de liberação lenta para os pacientes e a cada 12 horas, por 24 horas;
- Realiza-se raquianestesia com bupivacaína pesada 15 mg e morfina 200 mcg e sedação com propofol;
- No final do procedimento cetoprofeno 100 mg e dipirona 2 g;
- Para profilaxia de náuseas, vômitos e prurido durante e após o procedimento:
 - Ondansetrona 8 mg a cada 8 horas,
 - Dexametasona 5 mg (só no intra-operatório),

- Difenidramina 50 mg se prurido a cada 6 horas.
- Para resgates de analgesia realiza-se administração de *bolus* de morfina 2mg com o PCA, com intervalo de cinco minutos e limite de 20 ml em 4 horas;
- A intensidade da dor deve ser avaliada no pós-operatório por meio da escala verbal analógica de 0 a 10.

As pacientes ficaram três horas em observação na recuperação pós-anestésica do setor, sob supervisão do anestesista e da equipe de radiologia intervencionista, até serem liberadas, e voltarem com ambulância para o HC. Conforme acordo prévio, entre as equipes de anestesia do HIAE e do HC, as pacientes permaneciam por 24 horas com controle contínuo de analgesia pelo paciente (PCA) possibilitando melhor analgesia. Com o PCA, o paciente controla a dose de analgesia, até o limite estipulado pelo anestesista, conforme o protocolo descrito.

A EAU requer, normalmente uma noite no hospital, para observação da estabilidade hemodinâmica e analgesia. Quando tinham alta, 24 horas após o procedimento, eram orientadas ao retorno para consulta, ou antes quando necessário, e levavam prescrição de analgésico e antiinflamatório não hormonal (Dipirona e Cetoprofeno) e antieméticos (Ondasetron).

3.5 - Método Estatístico

As variáveis quantitativas foram descritas em médias, desvios padrão e intervalos de confiança ou em medianas e intervalos interquartis nos casos de distribuição não normal. As variáveis qualitativas foram descritas em frequências absolutas e porcentagens.

As comparações entre pré e pós embolização em relação ao volume do útero, valores do músculo em T2 foram analisadas pelo teste de Wilcoxon.

O resultado do procedimento foi avaliado com base na redução percentual no volume dos nódulos. Para identificar os efeitos de diversos fatores sobre a redução percentual do volume dos nódulos, foram realizadas análises univariadas e multivariadas. Foram adotados modelos de equações de estimação generalizadas, considerando a resposta binária, ou seja, a redução, ou não, maior que 50% do volume. Estes modelos foram utilizados com o intuito de contemplar a dependência entre as medidas realizadas em diferentes nódulos de uma mesma paciente. Em ambas as abordagens, as variáveis que apresentaram $p < 0,20$ na análise univariada foram incluídas nos modelos multivariados.

Para identificar um ponto de corte em relação à variável “Relação T2” que discriminasse pacientes com redução maior que 50% no volume dos nódulos foi realizada a análise de Curva ROC (Receiver Operator Characteristics Curve). Para avaliar o desempenho dos resultados obtidos

através da curva ROC, foi apresentado o valores da área sob a curva (AUC). Um valor abaixo de 0,5 indica que a curva tem baixo poder de discriminação. Quanto maior o valor da área melhor o poder de discriminação.

O nível de significância adotado foi 0,05. Todas as análises foram realizadas utilizando o programa estatístico SPSS (versão 17.0; SPSS, Inc, Chicago, Ill).

4 - RESULTADOS

4.1 - Análise das medidas antes e após a embolização por paciente (útero).

A redução percentual do volume do útero nas 50 pacientes variou de 0,67% a 93,53%, com média de 38,91%, IC95% (33,41; 44,41). Os valores de volume do útero após a embolização diminuíram conforme apresentado na tabela 2 ($p < 0,001$) (Tabela 2).

Tabela 2 – Comparação, pela ressonância magnética, entre os volumes uterino antes e após a embolização da artéria uterina

	Antes da embolização			Após-embolização		
	Mediana (IIQ)	Mínimo	Máximo	Mediana (IIQ)	Mínimo	Máximo
Volume do nódulo (cm ³)	517,7 (312,2-648,8)	118,0	2136,0	256,5 (184,0-464,0)	64,0	1634,0

Dados descritos em mediana (IIQ = intervalo interquartil);
valor p referente à comparação entre antes e após a embolização $p < 0,001$

4.2 - Análise das medidas antes e após embolização dos nódulos de leiomioma

4.2.1 - Caracterização dos nódulos de leiomioma

Neste estudo foram avaliados 179 nódulos de leiomiomas de 50 pacientes. O número mediano de nódulos por paciente foi 3, variando de 1 a 8. A Tabela 3 contém a descrição dos nódulos estudados, a maioria era intramural e com volume acima de 10 cm³.

Tabela 3 – Caracterização, pela ressonância magnética, dos nódulos de leiomioma, segundo a localização no miométrio e pelo seu volume dividido em tercís

	n (%)
Localização do nódulo no miométrio	
Intramural	133 (74,3%)
Subseroso	34 (19,0%)
Submucoso	12 (6,7%)
Volume dos nódulos pré embolização*	
Até 10	59 (33,0%)
>10 e ≤56	60 (33,5%)
> 56	60 (33,5%)

* Volume em cm³

Dos 130 nódulos sem diagnóstico de necrose, na RM, antes da embolização, 124 passaram a apresentar necrose após o procedimento, entre os quais a maioria (116 nódulos – 93,5%) tinha necrose maior que 50%. Onze nódulos possuíam necrose menor que 50% antes da embolização. Destes, 9 (81%) passaram a apresentar necrose maior que

50% depois da embolização. Após a embolização, 160 nódulos (89,4%) apresentavam necrose maior que 50% (Tabela 4).

Tabela 4 – Descrição da presença de necrose nos nódulos comparando os momentos antes e após a embolização da artéria uterina

		Presença de necrose - após			Total
		Não	Sim ≤50%	Sim >50%	
Presença de necrose - antes	Não	6 (4,6%)	8 (6,2%)	116 (89,2%)	130
	Sim ≤ 50%	0 (0,0%)	2 (18,2%)	9 (81,8%)	11
	Sim > 50%	0 (0,0%)	3 (7,9%)	35 (92,1%)	38

As porcentagens estão descritas em relação à presença de necrose antes

4.2.2 – Medidas dos nódulos de leiomioma

A maioria dos nódulos observados apresentou redução de volume após a embolização (Tabela 5), assim como diminuição na intensidade do sinal em T2.

Tabela 5 – Medidas do volume dos nódulos e valor do sinal em T2 antes e após a embolização da artéria uterina

	Antes da embolização			Após-embolização		
	Mediana (IIQ)	Mínimo	Máximo	Mediana (IIQ)	Mínimo	Máximo
Volume do nódulo (cm ³)	21,50 (7,40-81,60)	0,5	703	7,00 (1,00-35,00)	0	449,5
Valor do sinal nódulo T2 (SI)	87,00 (63,00-142,00)	18	390	50,00 (34,00-82,00)	23	388

IIQ=intervalo interquartil

SI= intensidade de sinal

4.2.3 - Análise da redução percentual do volume dos nódulos

A redução percentual do volume dos nódulos variou de -40,63% a 100,00%, com média de 55,23% e desvio padrão 31,80% (Figura 5).

Figura 5 – Redução percentual do volume dos nódulos (-40 a 100%)

Quando a localização dos nódulos no miométrio era submucosa, observou-se maior redução no volume destes (Figura 6).

Figura 6 – Medidas de redução percentual do volume dos nódulos nas diferentes localizações no miométrio

A redução nos nódulos submucosos foi maior em relação às outras localizações no útero e mostrou-se significativa em relação aos subserosos ($p=0.010$).

As Figuras 7 e 8 ilustram a redução percentual do volume dos nódulos para diferentes volumes antes da embolização (categorizados segundo os tercis da distribuição) e quanto a quantidade de nódulos.

Figura 7 – Redução percentual do volume dos nódulos de acordo com seu tamanho (cm³) antes do tratamento

Ao comparar a redução dos maiores leiomiomas, que tinham volume maior que 56 cm³, não houve diferença significativa em relação aos menores de 10 cm³ ($p=0,631$) ou dos intermediários, com volume entre 10 e 56 cm³ ($p=0,394$).

Figura 8 – Redução percentual do volume de acordo com o número de nódulos em cada útero

Comparando-se a redução dos leiomiomas, em útero com até três nódulos com os que tinham quatro ou mais nódulos, não houve diferença significativa ($p=0,258$).

Para identificar os fatores que influenciaram a redução percentual do volume dos nódulos foi considerada como variável dependente a redução percentual maior que 50% (variável binária). Para avaliação conjunta das diversas variáveis, realizou-se análise multivariada com as que apresentaram $P<0,20$ na análise univariada. Nesta análise, considerando a variável dependente binária, as variáveis localização do nódulo no miométrio, sinal do nódulo em T2 e relações PP e Relação T2 foram

selecionadas para o modelo multivariado, em que a relação PP e o sinal do nódulo em T2 deixaram de ser significantes (Tabela 6).

O ajuste do modelo multivariado mostrou que quanto maior o valor da Relação T2, maior a chance de redução maior que 50% no volume dos nódulos (OR: 1,528; 95% IC: 1,186-2,149, $p = 0,015$).

Em relação à localização do nódulo no miométrio, observou-se que a chance de redução maior que 50% no volume do nódulo é maior quando a localização do nódulo é submucosa quando comparado ao subseroso (OR: 0,056; IC: 0,006-0,504, $p = 0,010$). Os volumes do útero e do nódulo antes da embolização foram características que não apresentaram associação com maior redução percentual do volume dos nódulos.

TABELA 6 - Resultados da análise univariada e multivariada – variável dependente: redução maior que 50%

	OR	Univariada IC (95%)	P	OR	Multivariada IC(95%)	p
Volume do útero pré-embolização	1,000	(0,999; 1,001)	0,725			
Localização do nódulo no miométrio						
Intramural / Submucoso	0,099	(0,010; 0,952)	0,045	0,132	(0,016; 1,095)	0,061
Subseroso / Submucoso	0,051	(0,005; 0,526)	0,012	0,056	(0,006; 0,504)	0,010*
Volume do nódulo (tercis)						
Até 10 / maior que 56	1,206	(0,561; 2,594)	0,631			
Entre 10 e 56 / maior que 56	1,386	(0,654; 2,937)	0,394			
Relação nódulo / músculo T2 (Relação T2)	1,262	(1,063; 1,500)	0,008	1,528	(1,086; 2,149)	0,015*
Relação PP	1,005	(0,998; 1,012)	0,167	1,005	(0,998; 1,013)	0,174
Valor do sinal nódulo T2	1,004	(0,999; 1,009)	0,080	0,997	(0,988; 1,006)	0,463
Número de nódulos menor que 4/ maior ou igual a 4	0,637	(0,292; 1,391)	0,258			

*p < 0,05

4.3 - Comparações entre as variáveis PP e Relação T2 nos nódulos consoante suas localizações no miométrio

Os nódulos de leiomioma, quando submucosos foram preditores de melhor resposta a EAU. Para uma melhor análise destes nódulos e para

conhecer a influência da composição do tecido e vascularização medida pela RM, comparou-se as variáveis PP e Relação T2 com as demais localizações no útero.

Tabela 7 – Relação T2 (nódulo/músculo em T2) nos leiomiomas nas diferentes localizações no miométrio

		Localização do nódulo no miométrio		
		Intramural	Subseroso	Submucoso
Relação T2	Média (DP)	2,39 (2,17)	3,06 (2,39)	1,92 (0,53)
	Mínimo	0,41	0,79	1,00
	Máximo	14,96	8,62	2,74
	N	133	34	11

DP – desvio padrão

Conforme a tabela 7, não houve diferença estatisticamente significativa entre os nódulos nas diferentes localizações ($p = 0,146$).

Tabela 8 - Relação PP nos leiomiomas nas diferentes localizações no miométrio

		Localização do nódulo no miométrio		
		Intramural	Subseroso	Submucoso
Relação PP	Média (DP)	40,65 (45,04)	38,43 (31,40)	77,12 (43,01)
	Mínimo	-38,38	-26,70	10,49
	Máximo	227,21	94,13	145,12
	N	132	34	11

DP – desvio padrão

Conforme os valores da tabela 8, houve diferença estatisticamente significativa entre as localizações ($p=0,022$). Nas comparações entre as localizações duas a duas, nota-se que há diferença entre os submucosos e intramurais ($p=0,004$) e entre submucosos e subserosos ($p=0,008$). Entre intramurais e subserosos não houve diferença estatisticamente significativa ($p=0,982$).

4.4 - Curva ROC para determinar ponto de corte

Na curva ROC, para a variável “Relação T2”, o ponto que maximiza a soma de sensibilidade e especificidade é o ponto 2,00, com sensibilidade 53,0% e especificidade 73,1% ($AUC = 0,644$) (Figura 9).

Figura 9 – Curva ROC analisando a sensibilidade e especificidade da Relação T2

Não foi possível estabelecer pontos de corte adequados para esta variável, pois a área sobre a curva ROC apresentou valores baixos para a variável, e nenhum valor analisado produziu sensibilidade e especificidade satisfatória para definir um ponto de corte.

5 - DISCUSSÃO

5.1 - O estudo

A embolização uterina é técnica consagrada, segura e eficaz (Gabriel-Cox et al., 2007; Bradley, 2009; Van der Kooji, et al., 2010).

O número de pacientes submetidos à EAU no Brasil ainda é restrito, pois não é um tratamento financiado pelo Sistema Único de Saúde (SUS). Ainda trata-se de procedimento de custo pouco estudado no sistema de saúde brasileiro, porém é reconhecido pelo Ministério da Saúde como alternativa para o tratamento de miomatose (Portal do Ministério da Saúde, 2010 e da Agência nacional de Saúde Suplementar). Nosso estudo reforça essa tendência e traz desafios para o conhecimento médico, na medida em que o entendimento do método pelos especialistas está aumentando, mas pelos pacientes ainda é pouco difundido.

5.2 - A Ressonância Magnética

A pouca disponibilidade da RM nos serviços públicos pode justificar a falta de pesquisas deste recurso diagnóstico relacionadas com o leiomioma em nosso meio. Com a perspectiva de liberação da EAU no âmbito do SUS e do sistema suplementar, torna-se importante estabelecer protocolos que

justifiquem a utilização da RM, evitando aumento injustificado da demanda e possivelmente a selecionando de maneira eficiente a indicação de pacientes.

Para avaliação dos úteros e leiomiomas utilizamos a RM 3-Tesla, disponível no serviço do HIAE para pesquisas. Apesar do custo mais elevado, a RM demonstra maior capacidade em medir e localizar leiomiomas uterinos que o USTV (Dueholm et al., 2002 (a); Keeling e Reidy, 2007). Há comprovação da maior reprodutibilidade da RM em relação ao USTV, histerossonografia e histeroscopia, diminuindo, nesse caso, a dependência do examinador na eficácia do exame (Projeto Diretrizes- AMB, 2010).

Na comparação entre RM e ultrassonografia de 49 pacientes sintomáticos, a diferença encontrada entre o número de nódulos, localização e o volume uterino, alterou a conduta em 11 (22,4%) pacientes (Spielmann et al., 2006). No estudo de Kim et al. (2010), a RM foi importante para controle de complicações, pois encontraram com facilidade, a localização de tecidos necróticos que ao serem removidos, resolveram sintomas dolorosos ou secreção vaginal cronicamente aumentada. Nikolaidis et al. (2005) mudaram a conduta de 22 em 100 pacientes que iriam ser submetidas à EAU, após a RM, com base em achados como tamanho do leiomioma, presença de adenomiose isolada, e as lesões do endométrio.

Em outro estudo, 18% dos casos indicados para EAU mudaram de procedimento após a RM por encontrarem outro diagnóstico (Cura et al., 2006). No presente estudo quatro (8%) pacientes tiveram suas condutas alteradas após a RM.

Estes estudos destacam a necessidade do diagnóstico correto e preciso na indicação terapêutica, buscando o melhor interesse da paciente. Também fortalecem a utilização da RM nos casos onde a EAU é uma opção (Spielman et al., 2006).

Assim, ainda que a restrição de acesso deva ser considerada, e sua necessidade questionada em pacientes com uma avaliação satisfatória pela USTV, o ginecologista deve utilizar este método diagnóstico sempre que ficar em dúvida quanto à indicação do tratamento.

5.3 - Leiomiomas

Estudaram-se todos os nódulos de leiomioma do grupo de pacientes. Poucos autores estudaram todos os nódulos (Burn et al., 2000; Jha et al., 2000), e em número inferior ao deste estudo. Outros autores, como Sipola et al. (2010) optaram por estudar apenas o maior nódulo ou o nódulo dominante de cada paciente. O estudo do nódulo dominante deve ser discutido a luz do pouco conhecimento da inter-relação vascular entre os diversos nódulos, e da diferença de comportamento pela grande variação genética. A mudança do tamanho e vascularização de um nódulo afeta os nódulos vizinhos assim como o miométrio adjacente (Rein et al., 1991; Walocha et al., 2003).

Estudou-se a diminuição volumétrica dos 179 leiomiomas das 50 pacientes, acompanhando-as por seis meses, baseados em estudos que

mostraram que neste período a redução dos leiomiomas ocorreram com maior intensidade e os sintomas haviam melhorado na maioria dos casos (Harman et al., 2006; Van der Kooji et al., 2010; Jha et al., 2000).

A presença de necrose maior que 50% na maioria dos nódulos indica a eficiência do método, quanto a desvascularização, o que pode traduzir-se em melhora clínica. Katsumori et al. (2002) encontrou menor taxa de recidiva dos sintomas, assim como menor chance de novos procedimentos quando a área de necrose foi maior que 90%. No presente estudo a maioria dos nódulos ficaram com área de necrose maior que 50%, porém, não foi possível correlacionar com dados de sucesso clínico.

No presente estudo, assim como nos estudos de Gabriel-Cox et al. (2007) e de Sipola et al (2010) a idade do paciente não apresentou correlação com a redução de tamanho. No estudo de Jha et al. (2000) o aumento da idade foi um preditor negativo de sucesso. É importante ressaltar a dificuldade de comparação quando a média etária dos pacientes, que nas pacientes do presente estudo foi 36,3 anos, enquanto que nos estudos anteriormente citados foi 45, 48 e 45 anos, respectivamente. Estes dados tornam-se mais importantes ao se comparar resultados em longo prazo de estudos cujas pacientes estão próximas a menopausa, quando é maior a probabilidade de resolução dos sintomas (Tropeano et al., 2010).

A mediana do volume dos úteros (517,7 cm³) foi semelhante aos descritos por Gabriel-Cox et al. (2007) em estudo multicêntrico. Não obtivemos neste trabalho diferença no percentual de redução volumétrica nos diferentes volumes uterinos, resultados iguais aos encontrados por

Gabriel-Cox et al. (2007) e Prollius et al. (2004). Bernardo et al. (2011) estudaram mulheres com útero de volume médio semelhante (538 cm^3), mas naquele estudo quanto maior o volume inicial maior foi a redução percentual.

Neste estudo encontrou-se taxa de sucesso de clínico de 100%, e expulsão transcervical de 2%, o que está de acordo como o Protocolo de Qualidade da Sociedade Européia de Radiologia Intervencionista (Hovsepian et al., 2009) que sugere limite de 96% e 5%, respectivamente. Outros pesquisadores como Bradley (2009) encontraram sucesso clínico de 94% e levantamento de Gupta et al. (2006) em estudo feito junto a Cochrane Database, encontrou melhora mínima de 85%.

No presente estudo não houve trombose venosa profunda, necrose uterina ou embolização acidental de outros alvos. O período pós procedimento ocorreu de forma habitual e foram utilizados medicamentos sintomáticos como antiinflamatórios não hormonais, analgésicos e antieméticos (Messina et al., 2002). Foram seis pacientes atendidas por urgências, sendo quatro casos de dor, e uma ficou internada por 24 horas. Um caso de dispnéia com suspeita de tromboembolismo pulmonar, foi internado para diagnóstico e observação e descartado. E um caso de sangramento por mioma parido. Neste último caso, mesmo após o tratamento inicial, o sangramento persistiu e foi realizada miomectomia.

A diminuição dos leiomiomas foi de 55,23% e do útero 38,91 %, ante a expectativa na literatura de 60 e 40%. (Burn et al., 2000; Hovsepian et al., 2009; Bradley, 2009).

Em nosso estudo não houve associação entre o tamanho do leiomioma e sua redução volumétrica. Assim, em termos de redução de tamanho, as pacientes com leiomiomas grandes são boas candidatas para a EAU bem como pacientes com leiomiomas menores. Outros autores encontraram resultado semelhante quanto ao tamanho do leiomiomas (Spies et al., 2002; Sipola et al., 2010).

Encontrou-se neste estudo, maior diminuição do volume do leiomioma quando estes eram submucosos. Jha et al. (2000) descreveram a preditividade na maior redução volumétrica quando a localização no miométrio foi submucosa. No estudo de Spies et al. (2002), leiomiomas de localização submucosa foram associados a maiores reduções do volume, após a EAU, em comparação com leiomiomas subserosos. Essa diferença, porém, não persistiu em 12 meses. Em outro estudo (Sipola et al., 2010), a localização do leiomioma não teve efeito significativo na redução de tamanho do leiomioma, porém, nesta casuística notava-se apenas 2 nódulos submucosos de um total de 47. Estes estudos avaliaram apenas os nódulos dominantes, o que pode interferir na sua comparação e análise, pois sua localização muda o perfil vascular e genético (Rein et al., 1991; Walocha et al., 2003).

É importante ressaltar que as variáveis acima citadas, como a idade, a localização do leiomioma e utilização de nódulo dominante, podem dificultar a comparação entre os estudos. Encontrou-se distribuição heterogênea e dados discrepantes, o que pode ser esperado em estudos de pacientes com miomatose com grande volume uterino médio e do número

de nódulos. O número de nódulos por paciente variou de 1 a 8, o que dificultou estimar uma matriz de correlação e as relações apresentam coeficientes de assimetria elevados.

Em grupos assim distribuídos, a variação nos sintomas e a resposta terapêutica justificam novas pesquisas onde se individualiza a localização dos nódulos. O estudo das alternativas terapêuticas do tratamento conservador do leiomioma uterino, assim como do diagnóstico e indicação, passa por um maior conhecimento destes parâmetros.

5.4 - Parâmetros radiológicos: valor em T2, relação T2 e relação PP

Supõe-se que a EAU possa causar maior redução de tamanho em leiomiomas não degenerados, com maior vascularização, os quais se apresentam com alto sinal em T2 à RM. No presente estudo, houve tendência a maior redução do tamanho do leiomioma em nódulos com alto sinal em T2, entretanto não obtivemos significância estatística ao analisar esta variável ($p=0,08$), o que está em conformidade com os achados de Burn et al. (2000); Harman et al. (2006); Sipola et al. (2010). Contudo, Yamashita et al. (1993) descreveram que leiomiomas degenerados apresentaram maior sinal em T2 e maior redução volumétrica. Assim, mais estudos são necessários e é possível que existam outros fatores que não a degeneração e celularidade ou talvez a superposição destes aspectos, que eventualmente expliquem a variabilidade destes resultados.

A intensidade do sinal do leiomioma em T2 pode ter diferenças causadas pelo biotipo do paciente, e ao se comparar nódulos que possuem interdependência de uma mesma paciente, com nódulos de outras pacientes, tornou-se necessário utilizar um denominador comum de cada paciente. Assim, a relação nódulo/músculo em T2 permitiu ajustar estas diferenças, e mostrou-se significativa após a análise multivariada. A mesma relação foi utilizada nos estudos de Sipola et al. (2010) e de Jung et al. (2012) para avaliação prévia de pacientes submetidas à EAU.

Esta técnica de análise de imagens mostrou-se viável, e manteve-se estatisticamente significativa após análise multivariada, o que não ocorreu com a análise direta do sinal do leiomioma em T2.

Toda a análise da imagem pode ser feito com software que possa medir na área de interesse nos tecidos a SI, conseqüentemente este tipo de medida é viável para o trabalho clínico de rotina, com a integração do radiologista, ginecologista e radiologista intervencionista (Parker, 2012).

O valor da Relação PP em nosso estudo foi controverso. Na análise multivariada não estava associada com a redução do volume de leiomioma. Esta resposta é corroborada pelos resultados de Burn et al. (2000) e De Souza e Williams (2002). Porém, ao avaliarmos os nódulos submucosos como preditores de redução volumétrica, a relação PP nestes, foi estatisticamente significativa quando comparados com os leiomiomas intramurais e subserosos, o que sugere maior vascularização nestes nódulos. Possivelmente o comportamento dos nódulos segue um padrão

diferente, segundo a vascularização destes e do miométrio ao redor, o que ainda não é totalmente conhecido (De Souza e Williams, 2002).

Os nódulos submucosos quando comparados aos demais, não apresentaram diferença significativa na relação T2. Esta relação pode denotar leiomiomas com diferentes distribuições de sua celularidade e tecido conjuntivo, cuja distribuição entre os leiomiomas nas demais localizações foi igual.

Na análise das variáveis que podem relacionar-se com a diminuição volumétrica dos leiomiomas, não se encontrou relação com volume do útero, volume do leiomioma, número de nódulos, intensidade do sinal em T2.

Na pesquisa de Sipola et al. (2010), também não encontraram relação entre a diminuição volumétrica e o volume do leiomioma antes da embolização. Eles descreveram a relação PP e encontraram relação com a diminuição dos leiomiomas; e aqui avaliada, não apresentou diferença no resultado da terapia. Assim, como o presente estudo, Sipola et al., encontraram maior redução quando encontraram maiores valores da Relação T2, mas naquele estudo, não foi significativa.

5.5 - Pontos de corte

Os resultados deste estudo podem dar ao ginecologista por meio de integração com o radiologista, ferramentas para melhor avaliação da RM, instrumentalizando sua decisão quanto a conduta, posto que o ajuste dos modelos mostrou que quanto maior o valor da relação nódulo/músculo em T2, maior foi chance de redução maior que 50% no volume dos nódulos.

Seria mais prático a adoção de um ponto de corte, a partir do qual poder-se-ia esperar maior chance de redução acima de 50%. Buscando facilitar a interpretação dos resultados, construiu-se uma curva ROC com o objetivo de obter um ponto de corte capaz de discriminar adequadamente os nódulos que apresentaram redução maior que 50% no volume e os que apresentaram redução menor ou igual a 50%. Não foi possível estabelecer pontos de corte adequados para esta variável, pois a área sobre a curva ROC apresentou valores baixos para as duas variáveis, e nenhum valor analisado produziu sensibilidade e especificidade satisfatória para definir um ponto de corte. É possível que estudos com um número maior de nódulos possam produzir este parâmetro.

5.6 - Relação da diminuição volumétrica com melhora clínica

No presente estudo a principal variável de desfecho foi a redução volumétrica do leiomioma.

As pacientes tiveram melhora clínica, independente da maior redução volumétrica. Assim, deve-se valorizar a história clínica, tendo cuidado especial em pacientes com úteros e/ou leiomiomas volumosos e com maior chance de nova abordagem, por nova embolização ou por miomectomia.

A melhora clínica relacionada com a maior diminuição volumétrica ainda é discutida. Segundo De Souza e Williams (2002), a redução de volume do leiomioma não necessariamente se correlaciona com melhora dos sintomas clínicos, mas a redução do tamanho da área submucosa pode ser mais importante na sintomatologia que o tamanho do leiomioma. Outros autores demonstraram que a menor redução de tamanho esteve associada com piores desfechos clínicos, tais como falha clínica e histerectomia (Goodwin et al., 1999) ou recorrência dos sintomas (Pelage et al., 2004). A redução volumétrica do leiomioma é uma meta importante do tratamento e influencia a evolução do paciente.

Novos estudos com maior tempo de seguimento também são necessários para avaliar se as medidas encontradas na RM podem ser utilizadas para prever redução do tamanho do leiomioma e do útero e a resposta clínica como alívio dos sintomas.

5.7 - Reintervenção

Acompanhando as pacientes por dois anos, diversos autores encontraram que cerca de 12% das pacientes necessitaram de

histerectomias (Kim et al., 2010; Volkers et al., 2007; Sipola et al., 2010), chegando a 27% em cinco anos (Van der Kooji et al., 2010). Comparando com outras terapias, encontra-se, após miomectomia, taxa de recorrência de 12,7% em dois anos (Stewart et al., 2002; Spies et al., 2005 (b)) e 16,7% em cinco anos (Doridot et al., 2001) e de 27% em dez anos (Candiani et al., 1991).

Com a mudança na abordagem para o tratamento menos invasivo de leiomiomas uterinos por embolização das artérias uterinas, e o acesso a RM por parte da população, a utilização de parâmetros da RM, pelo ginecologista, é importante para planejamento da terapia. Se a paciente apresentar leiomiomas submucosos, valores altos da relação T2 pode-se discutir a terapia com maior segurança, pois são fatores preditivos de maior redução volumétrica. Novos estudos podem ser realizados para confirmar os achados, e no futuro sugerir valores, a partir dos quais o ginecologista e sua paciente podem ter a tranquilidade de ter, um ótimo resultado terapêutico.

Assim, quando orientamos e informamos a paciente sobre métodos alternativos e conservadores do tratamento do leiomioma uterino, é importante ressaltar que parte delas necessitará de novas intervenções. Para avaliação dessas intervenções sugere-se buscar entender quais os leiomiomas podem ter melhor resposta.

6 - CONCLUSÃO

Houve, à ressonância magnética, redução volumétrica dos leiomiomas uterinos de pacientes submetidas a embolização da artéria uterina.

Os parâmetros da ressonância magnética relacionados com a maior redução volumétrica dos leiomiomas uterinos foram a localização submucosa e a maior relação nódulo/músculo em T2.

7 - ANEXOS

Anexo - 1 - Aprovação

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 17/06/2009, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº **0034/09**, intitulado: **"USO DA RESSONÂNCIA NUCLEAR MAGNÉTICA 3-T DA Pelve COMO FATOR PREDITIVO DE SUCESSO CLÍNICO, EM PACIENTES SUBMETIDAS À EMBOLIZAÇÃO DO MIOMA UTERINO"** 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: **Dr. Marcos de Lorenzo Messina**

Pesquisador (a) Executante: **Eduardo Zlotnik**

CAPPesq, 29 de Junho de 2009

Prof. Dr. Eduardo Massad
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 05403 010 - São Paulo - SP Fone: 011 3069 6442 Fax: 011 3069 6492 e-mail: cappesq@hcnet.usp.br / secretariacappesq2@hcnet.usp.br

Anexo 1 - Aprovação

São Paulo, 25 de agosto de 2008

Ref. CEP/Einstein Nº 08/926

CAAE – 0167.0.028.000-08

Título: Uso da Ressonância magnética 3-T como fator preditivo de sucesso clínico, em pacientes submetidas ao tratamento por embolização do mioma uterino..

Investigador Principal: Dr. Eduardo Zlotnik

Ilmo. Sr.

Dr. Eduardo Zlotnik

O Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Israelita Albert Einstein **analisou e aprovou** o projeto de pesquisa supracitado, bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, do projeto de pesquisa supracitado.

Aproveitamos a oportunidade para orientar o pesquisador sobre os seguintes itens:

- O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 196/96 – Item IV.1.f) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (Item IV.2d).
- O Pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res.CNS 196 Item III. 3z), aguardando seu parecer, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade de regime oferecido a um dos grupos da pesquisa (Item V.3) que requeiram ação imediata.

ALBERT EINSTEIN
INSTITUTO ISRAELITA DE
ENSINO E PESQUISA

• O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS Item V.4). É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

• Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projetos do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma, junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial (Res. 251/97. item III.2.e).

• Relatórios parciais e finais devem ser apresentados ao CEP, inicialmente em Fevereiro de 2009.

Atenciosamente,

Prof. Dr. José Pinus

Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa
do Hospital Israelita Albert Einstein

Anexo - 2 - Consentimento Livre e Esclarecido

HOSPITAL DAS CLÍNICAS
DA
FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE
SÃO PAULO-HCFMUSP
TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME:
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, curador etc.) z.....
DOCUMENTO DE IDENTIDADE :SEXO: M ☐ F ☐
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO: Nº APTO:
BAIRRO: CIDADE:
CEP: TELEFONE: DDD (.....).....

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: Uso da ressonância nuclear magnética da pelve como fator preditivo de sucesso clínico, em pacientes submetidas à embolização do mioma uterino.

2. PESQUISADOR : Prof. Dr. Marcos de Lorenzo Messina
CARGO/FUNÇÃO: Médico voluntário do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 85.014

PESQUISADOR : Dr. Eduardo Zlotnik

CARGO/FUNÇÃO: Médico do Hospital Israelita Albert Einstein (SBIBAE)

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 73.681

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO ☐ RISCO BAIXO ☒ RISCO MÉDIO ☐ RISCO MAIOR ☐

4. DURAÇÃO DA PESQUISA : 18 meses

1 – Desenho do estudo e objetivo(s) “essas informações estão sendo fornecidas para sua participação voluntária neste estudo, que visa.....”; ou “o objetivo deste estudo é.....”;
Você foi selecionada para fazer parte de um estudo que tem como objetivo avaliar as características radiológicas, por meio da angio-ressonância nuclear magnética 3-T como fatores preditivos de sucesso de embolização arterial uterina, em portadoras de miomatose uterina sintomáticas.

Sua participação não é obrigatória e a qualquer momento, você poderá desistir de participar e retirar seu consentimento. Sua recusa não trará nenhum prejuízo no tratamento, bem como em sua relação com o médico pesquisador ou com a Instituição.

As informações obtidas através dessa pesquisa serão confidenciais e asseguramos o sigilo sobre sua participação. Os dados não serão divulgados de forma a possibilitar sua identificação.

2 – Descrição dos procedimentos que serão realizados, com seus propósitos e identificação dos que forem experimentais e não rotineiros;

Não se aplica

3 – Relação dos procedimentos rotineiros e como são realizados – coleta de sangue por punção periférica da veia do antebraço; exames radiológicos;

Em parceria com o Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP), a avaliação pré operatória será realizada nesta Instituição (HC-FMUSP), bem como o acompanhamento quer se dará até seis meses após o procedimento. Caso necessário, a Senhora continuará em acompanhamento.

A Ressonância nuclear magnética (RM) será realizada no H. Israelita Albert Einstein. O aparelho de ressonância magnética tem o formato de um túnel no qual você entra deitado, e algumas pessoas não se sentem bem dentro dele. Se isto acontecer, poderá nos avisar através de um microfone instalado dentro do aparelho, ou apertando um botão, e será prontamente atendido. O ruído (barulho) do aparelho é alto, mas haverá um protetor de ouvido para diminuir o seu desconforto. Não existe radiação que possa prejudicá-lo. A Sra. precisará ficar imóvel durante o tempo de exame e ouvirá o som do aparelho de ressonância magnética.

O procedimento de embolização de artéria uterina será realizado no H. Israelita Albert Einstein, na unidade de radiologia intervencionista.

O tratamento do mioma pela embolização, é uma técnica onde colocamos um tubo na virilha e injetamos pequenas partículas que fecham os vasos que levam sangue para o seu mioma. Assim, vamos avaliar como seu ovário e a parte interna do útero respondem a este tratamento.

A senhora será submetida ao tratamento após ter recibo anestesia na coluna e colocação de sonda na bexiga.

O médico irá colocar o tubo na virilha direita e através de exame de raio X vai guiar este tubo até os vasos que nutrem o seu mioma.

Após o tratamento será feito curativo e a senhora não poderá mexer as pernas por período de 6 horas. A senhora ficará na enfermaria da ginecologia recebendo medicamento para dor, vômitos e febre se assim for necessário.

4 – Descrição dos desconfortos e riscos esperados nos procedimentos dos itens 2 e 3;

A senhora pode sentir dor na barriga, vômitos e um pouco de febre. Pode ser que no lugar da colocação do tubo tenha inchaço e dor que irradia para perna. Conforme necessidade a senhora receberá comprimidos para estes sintomas. A senhora pode ter infecção no útero, e nesta situação a senhora sentirá febre alta, dor forte no pé da barriga e corrimento com cheiro forte, devendo nesta situação procurar o hospital. Em casos de complicação, diagnosticado durante o procedimento poderá ser realizado cirurgia convencional.

5 – Benefícios para o participante (Por exemplo: Não há benefício direto para o participante... Trata-se de estudo experimental testando a hipótese de que..... Somente no final do estudo poderemos concluir a presença de algum benefício...;

A principal vantagem deste tratamento é não precisar cortar a barriga para tratar os miomas, assim a senhora continuará com seu útero, menstruando normalmente e sem cólica, podendo voltar ao seu trabalho assim que possível.

A retirada definitiva do útero ou cirurgia para tirar os miomas sem tirar o útero é uma opção a embolização.

6 – Relação de procedimentos alternativos que possam ser vantajosos, pelos quais o paciente pode optar;

Não se aplica

7 – Garantia de acesso: em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é o Prof. Dr. Marcos de Lorenzo Messina que pode ser encontrado no endereço Rua Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 255, Hospital das Clínicas da Faculdade de

Medicina da Universidade de São Paulo, Departamento de Ginecologia. Tel: 31671512. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: 3069-6442 ramais 16, 17, 18 ou 20, FAX: 3069-6442 ramal 26 – E-mail: cappesq@hcnet.usp.br

08 – É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição;

09 – Direito de confidencialidade – As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgado a identificação de nenhum paciente;

10 – Direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores;

11 – Despesas e compensações: não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

12 – Em caso de dano pessoal, diretamente causado pelos procedimentos ou tratamentos propostos neste estudo (nexo causal comprovado), o participante tem direito a tratamento médico na Instituição, bem como às indenizações legalmente estabelecidas.

13 - Compromisso do pesquisador de utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo Uso da ressonância nuclear magnética da pelve como fator preditivo de sucesso clínico, em pacientes submetidas à embolização do mioma uterino.

Eu discuti com o Prof. Dr. Marcos de Lorenzo Messina sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura do paciente/representante legal

Data

Nome

/ /

Assinatura da testemunha

Data

Nome

/ /

Para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Data

Assinatura do responsável pelo estudo

/ /

Anexo -3 - Avaliação da intensidade de dor e sangramento, 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

Dor

- 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

Anexo – 4 Tabela de valores dos nódulos de leiomioma

N	ID	IDADE	ID_NÓDULO	pré_UT_VOLUME	pré_ND_VOLUME	pós_UT_VOL	pós_ND_VOL
1	1	40	N1	514,31	132,12	310	92
2	1	40	N2	514,31	7,58	310	1,9
3	1	40	N3	514,31	0,50	310	0,03
4	1	40	N4	514,31	3,76	310	2,1
5	1	40	N5	514,31	1,12	310	0,5
6	2	41	N1	533,50	156,39	464	84
7	2	41	N2	533,50	63,15	464	45
8	2	41	N3	533,50	2,41	464	0,1
9	2	41	N4	533,50	2,61	464	0,8
10	2	41	N5	533,50	1,96	464	0,2
11	2	41	N6	533,50	9,40	464	4,6

12	2	41	N7	533,50	17,11	464	6,7
13	2	41	N8	533,50	22,37	464	0
14	3	41	N1	591,00	127,72	256	14
15	3	41	N2	591,00	19,88	256	0
16	3	41	N3	591,00	4,97	256	0,3
17	4	36	N1	312,22	7,23	243	2,3
18	4	35	N2	312,22	31,18	243	18,36
19	4	35	N3	312,22	15,50	243	11,08
20	4	35	N4	312,22	4,07	243	2,6
21	5	38	N1	633,00	114,00	465	53
22	5	38	N2	633,00	21,50	465	11,3
23	5	38	N3	633,00	11,30	465	4,1
24	5	38	N4	633,00	2,50	465	0,8
25	6	30	N1	410,00	169,00	265	59

26	6	30	N2	410,00	195,10	265	160
27	6	30	N3	410,00	6,60	265	0
28	7	33	N1	648,80	136,50	437,6	35,4
29	7	33	N2	648,80	90,90	437,6	34,4
30	7	33	N3	648,80	64,00	437,6	20,4
31	7	33	N4	648,80	15,60	437,6	2,6
32	7	33	N5	648,80	8,20	437,6	9,3
33	7	33	N6	648,80	41,00	437,6	4,5
34	7	33	N7	648,80	7,60	437,6	0,9
35	8	41	N1	172,16	5,49	171	0
36	8	41	N2	172,16	3,91	171	0,7
37	8	41	N3	172,16	6,00	171	0,8
38	9	39	N1	302,00	63,40	210	33
39	9	39	N2	302,00	2,80	210	0

40	9	39	N3	302,00	9,50	210	6,9
41	9	39	N4	302,00	2,30	210	0,4
42	9	39	N5	302,00	1,90	210	1
43	10	37	N1	635,00	130,90	517	117,6
44	10	37	N2	635,00	279,60	517	88
45	10	37	N3	635,00	25,50	517	11
46	11	31	N1	323,00	155,00	184	78
47	12	37	N1	619,00	78,96	413	41,9
48	12	37	N2	619,00	95,72	413	18,8
49	12	37	N3	619,00	20,19	413	0,3
50	12	37	N4	619,00	41,56	413	0,9
51	12	37	N5	619,00	1,60	413	1
52	12	37	N6	619,00	12,08	413	1,5
53	13	39	N1	118,74	94,92	99	72

54	13	39	N2	118,74	149,37	99	88
55	13	39	N3	118,74	4,00	99	3,3
56	14	38	N1	1180,00	515,00	611	31,1
57	14	38	N2	1180,00	14,50	611	8,6
58	14	38	N3	1180,00	2,22	611	1,19
59	15	41	N1	225,00	11,18	160	0
60	15	41	N2	225,00	9,20	160	6,6
61	15	41	N3	225,00	21,50	160	18,4
62	15	41	N4	225,00	6,56	160	6,6
63	16	37	N1	1051,00	290,00	803	239
64	16	37	N2	1051,00	118,00	803	132
65	16	37	N3	1051,00	98,00	803	54
66	16	37	N4	1051,00	150,00	803	50,5
67	16	37	N5	1051,00	62,00	803	16,3

68	16	37	N6	1051,00	41,00	803	21,4
69	16	37	N7	1051,00	1,80	803	0
70	17	34	N1	1320,00	50,50	535	0
71	17	34	N2	1320,00	71,30	535	0
72	17	34	N3	1320,00	83,00	535	0
73	17	34	N4	1320,00	84,00	535	0
74	17	34	N5	1320,00	40,00	535	0
75	18	38	N1	633,00	24,80	243	2,6
76	18	38	N2	633,00	3,30	243	1
77	18	38	N3	633,00	23,50	243	4,3
78	18	38	N4	633,00	4,10	243	3,1
79	18	38	N5	633,00	4,70	243	4,1
80	18	38	N7	633,00	3,40	243	1,2
81	19	37	N1	1045,00	87,00	847	35

82	19	37	N2	1045,00	75,00	847	37
83	19	37	N3	1045,00	83,00	847	38
84	19	37	N4	1045,00	32,00	847	21
85	19	37	N5	1045,00	51,00	847	12
86	19	37	N6	1045,00	23,00	847	8
87	19	37	N7	1045,00	146,00	847	53
88	20	30	N1	546,00	83,00	324	39
89	20	30	N2	546,00	57,00	324	16
90	20	30	N3	546,00	7,60	324	6,5
91	20	30	N4	546,00	3,60	324	0,3
92	20	30	N5	546,00	2,60	324	0,3
93	21	32	N1	521,00	210,00	193	115
94	21	32	N2	521,00	35,00	193	17
95	21	32	N3	521,00	3,50	193	1,6

96	22	38	N1	395,00	63,50	275	37,3
97	22	38	N2	395,00	10,00	275	8
98	23	38	N1	303,00	8,80	188	7
99	23	38	N2	303,00	11,40	188	7,4
100	23	38	N3	303,00	9,20	188	6,3
101	23	38	N4	303,00	5,80	188	1,7
102	23	38	N5	303,00	12,40	188	7
103	24	35	N1	1660,00	35,80	953	5,8
104	24	35	N2	1660,00	14,00	953	4,3
105	24	35	N3	1660,00	9,30	953	0,7
106	24	35	N4	1660,00	20,80	953	0,5
107	24	35	N5	1660,00	10,70	953	0,5
108	24	35	N6	1660,00	3,20	953	4,5
109	24	35	N7	1660,00	1,30	953	0,5

110	25	34	N1	2030,00	465,00	1634	449,5
111	25	34	N2	2030,00	465,00	1634	66
112	26	45	N1	687,00	35,60	278	39
113	26	45	N2	687,00	22,60	278	17
114	26	45	N3	687,00	21,20	278	16,9
115	27	35	N1	432,00	106,00	257	76
116	27	35	N2	432,00	32,00	257	23,5
117	27	35	N3	432,00	17,30	257	6,3
118	27	35	N4	432,00	5,50	257	1,9
119	28	32	N1	1098,00	703,00	71	0
120	29	44	N1	2136,60	93,20	872	41,1
121	29	44	N2	2136,60	68,80	872	54,5
122	29	44	N3	2136,60	55,10	872	55,1
123	29	44	N4	2136,60	73,80	872	38,3

124	29	44	N5	2136,60	52,40	872	29,9
125	29	44	N6	2136,60	6,10	872	6
126	30	33	N1	1555,00	702,00	754	408
127	31	33	N1	665,80	197,70	282	42,2
128	31	33	N2	665,80	15,10	282	6,8
129	31	33	N3	665,80	12,90	282	9,4
130	31	33	N4	665,80	3,80	282	2,22
131	32	33	N1	624,60	331,10	530	280,8
132	32	33	N2	624,60	67,40	530	62,2
133	32	33	N3	624,60	2,70	530	2,5
134	33	40	N1	385,00	5,00	156	1,8
135	33	40	N2	385,00	4,20	156	0,4
136	34	39	N1	459,00	81,60	316,8	59
137	34	39	N2	459,00	12,00	316,8	12,6

138	34	39	N3	459,00	12,60	316,8	12,6
139	35	40	N1	943,00	274,00	430	0
140	35	40	N2	943,00	9,20	430	0
141	36	33	N1	154,00	17,00	147	17
142	36	33	N2	155,00	6,00	147	6
143	37	40	N1	312,00	19,00	198	4,5
144	38	41	N1	460,00	136,00	192	46
145	39	36	N1	328,00	89,00	256	55
146	39	36	N2	328,00	7,50	256	6,2
147	40	39	N1	624,00	380,00	608	290
148	41	40	N1	154,00	5,40	64	4,8
149	42	40	N1	400,00	41,00	244	35
150	42	40	N2	400,00	24,00	244	10
151	43	40	N1	391,00	26,00	170	12,6

152	43	40	N2	391,00	7,40	170	0
153	43	40	N3	391,00	5,80	170	0
154	44	37	N1	293,40	11,00	152	0
155	44	37	N2	293,40	13,70	152	0
156	45	41	N1	201,00	22,50	102	17
157	45	41	N2	201,00	11,30	102	4,3
158	46	39	N1	165,70	13,60	160	6,5
159	46	39	N2	165,70	15,40	160	7
160	46	39	N3	165,70	6,90	160	1,2
161	46	39	N4	165,70	7,30	160	4
162	47	39	N1	456,00	14,00	256	0
163	47	39	N2	456,00	9,10	256	10
164	48	39	N1	305,00	352,00	164	125
165	48	39	N2	305,00	77,20	164	34

166	48	39	N3	305,00	40,10	164	14,7
167	48	39	N4	305,00	64,10	164	0
168	48	39	N5	305,00	28,50	164	10,4
169	48	39	N6	305,00	2,70	164	0
170	49	33	N1	629,70	79,20	287	19
171	49	33	N2	629,70	32,60	287	23
172	49	33	N3	629,70	24,40	287	12,3
173	49	33	N4	629,70	30,00	287	14
174	49	33	N5	629,70	21,10	287	11
175	50	39	N1	530,00	336,00	229	207
176	50	39	N2	530,00	215,00	229	135
177	50	39	N3	530,00	103,00	229	56
178	50	39	N4	530,00	113,00	229	79
179	50	39	N5	530,00	88,00	229	20

N	ordem na planilha
ID	ordem por paciente
ID_NÓDULO	número do nódulo por paciente
pré_UT_VOLUME	volume útero pré-embolização
pré_ND_VOLUME	volume nódulo pré-embolização
pós_UT_VOL	volume útero pós-embolização
pós_ND_VOL	volume nódulo pós-embolização

8 - REFERÊNCIAS¹

ACOG Committee on Gynecologic Practice. *Obstet Gynecol* 2009;114:1156-1158.

Agência nacional de Saúde Suplementar <http://www.ans.gov.br/index.php/a-ans/sala-de-noticias-ans/consumidor/1261-rol-de-procedimentos-2012>, acessado em 25/02/2012.

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

Bernardo A, Gomes MT, Castro RA, Girão MJ, Bonduki CE, Yokoyama CA. Impact of the myoma arterial embolization by uterine volume, diameter myoma greater and in the ovarian function. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2011;33(8):201-6.

Bonduki CE, Feldner PC Jr, da Silva J, Castro RA, Sartori MG, Girão MJ. Pregnancy after uterine arterial embolization. *Clinics*. 2011;66(5):807-10.

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.

Bradley LD. Uterine fibroid embolization: a viable alternative to hysterectomy. *Am J Obstet Gynecol*. 2009;201(2):127-35.

Burn PR, McCall JM, Chinn RJ, Vashisht A, Smith JR, Healy JC. Uterine fibroleiomyoma: MR imaging appearances before and after embolization of uterine arteries. *Radiology*. 2000;21(3):720-34.

Candiani GB, Fedele L, Parazzini F, Villa L. Risk of recurrence after myomectomy. *Br J Obstet Gynaecol*. 1991;98:385-9.

Cardozo ER, Clark AD, Banks NK, Henne MB, Stegmann BJ, Segars JH. The estimated anual cost of uterine leiomyomata in the United States. *Am J Obstet Gynecol*. 2012;206:211.e1-9

¹ Esta Tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:
Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver)
Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 2ª ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.
Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

Chiesa AG, Hart WR. Uterine artery embolization of leiomyomas with trisacryl gelatin microspheres (TGM): pathologic features and comparison with polyvinyl alcohol emboli. [Case Reports. Journal Article] *International Journal of Gynecological Pathology*. 2004;23(4):386-92.

Chua GC, Wilsher M, Young MP, Manyonda I, Morgan R, Belli AM. Comparison of particle penetration with non-spherical polyvinyl alcohol versus trisacryl gelatin microspheres in women undergoing premyomectomy uterine artery embolization. *Clinical Radiology*. 2005;60(1):116-22.

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

Cramer SF, Patel A. The frequency of uterine leiomyomas. *Am J Clin Pathol*. 1990;94(4):435-8.

Cura M, Cura A, Bugnone A. Role of magnetic resonance imaging in patient selection for uterine artery embolization. *Acta Radiol*. 2006;47(10):1105-14.

Day Baird D, Dunson DB, Hill MC, Cousins D, Schectman JM. High cumulative incidence of uterine leiomyoma in black and white women: ultrasound evidence. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;188(1):100-7.

De Souza NM, Williams AD. Uterine arterial embolization for leiomyomas: perfusion and volume changes at MR imaging and relation to clinical outcome. *Radiology*. 2002;222:367-74.

Doridot V, Dubuisson JB, Chapron C, Fauconnier A, Babaki-Fard K. Recurrence of leiomyomata after laparoscopic myomectomy. *J Am Assoc Gynecol Laparosc*. 2001;8:495-500.

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, Laursen H. Reproducibility of evaluation of the uterus by transvaginal sonography, hystero-graphic examination, hysteroscopy and magnetic resonance imaging. *Hum Reprod*. 2002;17:195-200.

Gabriel-Cox K, Jacobson GF, Armstrong MA, Hung YY, Learman LA. Predictors of hysterectomy after artery uterine embolization for leiomyoma. *Am J Obstet Gynecol*. 2007;196:588e1-588e6.

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.

Gliklich RE, Leavy MB, Velentgas P, Campion DM, Mohr P, Sabharwal R, Whicher D, Myers ER, Nicholson VK. Identification of Future Research Needs in the Comparative Management of Uterine Fibroid Disease. A Report on the Priority-Setting Process, Preliminary Data Analysis, and Research Plan. Number 31. March, 2011

Goodwin SC, McLucas B, Lee M, Chen G, Perrella R, Vedantham S, Muir S, Lai A, Sayre JW, DeLeon M. Uterine artery embolization for the treatment of uterine leiomyomata midterm results. *J Vasc Interv Radiol*. 1999;10:1159–65.

Gupta JK, Sinha AS, Lumsden MA, Hickey M. Uterine artery embolization for symptomatic uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 25(1):CD005073.

Haney AF. Clinical decision making regarding leiomyomata: What we need in the next millennium. *Env Health Perspec*. 2000;108:supplement 5.

Harman M, Zeteroglu S, Arslan H, Sengul M, Etlik O. Predictive value of magnetic resonance imaging signal and contrast-enhancement characteristics on post-embolization volume reduction of uterine fibroids. *Acta Radiol*. 2006; 47(4):427-35.

Hilário SG, Bozzini N, Borsari R, Baracat EC. Action of aromatase inhibitor for treatment of uterine leiomyoma in perimenopausal patients. *Fertility and Sterility*. 2009;91(1):240–3.

Hovsepian DM, Siskin GP, Bonn J, Cardella JF, Clark TWI, Lampmann LE, Miller DL, Omary RA, Pelage JP, Rajan D, Schwartzberg MS, Towbin RB, Walker WJ, Sacks D; CIRSE and SIR Standards of Practice Committees. Quality Improvement Guidelines for Uterine Artery Embolization for Symptomatic Leiomyomata. *J Vasc Radiol*. 2009;20:S193-S199.

Jha RC, Ascher SM, Imaoka I, Spies JB. Symptomatic fibroleiomyomata: MR imaging of the uterus before and after uterine arterial embolization. *Radiology*. 2000;217:228–235.

Jung DC, Kim MD, Oh YT, Won JY, Lee DY. Prediction of early response to uterine arterial embolisation of adenomyosis: value of T2 signal intensity ratio of adenomyosis. *Eur Radiol*. 2012. *Online First* – acessado em 18/04/2012.

Katsumori T, Nakajima K, Mihara T, Tokuhira M. Uterine artery embolization using gelatin sponge particles alone for symptomatic uterine fibroids: midterm results. [Journal Article] *AJR. American Journal of Roentgenology*. 2002;178(1):135-9.

Keeling AN, Reidy FR. Imaging and treatment of uterine fibroids, including the role of uterine artery embolization. *Imaging*. 2007;19(4):374-84.

Kim DK, Lee HS, Lee MH, Kim HJ, Cho JH, Cha SH. Long-term results of symptomatic fibroids treated with uterine artery embolization: In conjunction with MR evaluation. *Eur J Radiol* 2010;73:339-44.

Kim HS, Tsai J, Patra A, Lee JM, Griffith JG, Wallach EE. Effects of utero-ovarian anastomoses on clinical outcomes and repeat intervention rates after uterine artery embolization. *J Vasc Interv Radiol*. 2006;17(5):783-9.

Leibsohn 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.

Merrill RM .Hysterectomy surveillance in the United States, 1997 through 2005. *Med Sci Monit*. 2008;14(1):24-31

Messina ML, Bozzini n, Halbe HW, Pinotti JA. Uterine artery embolization for the treatment of uterine leiomyomata. *Int J Gynaecol Obstet*. 2002;79(1):11–6.

Nikolaidis P, Siddiqi AJ, Carr JC, Vogelzang RL, Miller FH, Chrisman HB, Nemcek AA Jr, Omary RA. Incidence of nonviable leiomyomas on contrast material-enhanced pelvic MR imaging in patients referred for uterine artery embolization. *J Vasc Interv Radiol*. 2005;16(11):1465-71.

Omary RA, Vasireddy S, Chrisman HB, Ryu RK, Pereles FS, Carr JC, Resnick SA, Nemcek AA Jr, Vogelzang RL. The effect of pelvic MR imaging on the diagnosis and treatment of women with presumed symptomatic uterine fibroids. *J Vasc Radiol*. 2002;13:1149-53.

Othman EE, Al-Hendy A. Molecular genetics and racial disparities of uterine leiomyomas. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2008;22(4):589-601.

Parker WH. Etiology, symptomatology and diagnosis of uterine myomas. *Fertil Steril*. 2007;87(4):725-36.

Parker WH. The utility of MRI for the surgical treatment of women with uterine fibroid tumors. *Am J Obstet Gynecol*. 2012;206(1):31-6.

Pelage JP, Ghaoui NG, Jha RC, Ascher SM, Spies JB. Uterine fibroid tumors: long-term MR imaging outcome after embolization. *Radiology*. 2004;230:803–9.

Pinto, Ricardo Augusto de Paula. Tratamento das pacientes sintomáticas portadoras de miomas uterinos através da associação das técnicas de embolização dos miomas e ligadura endovascular das artérias uterinas. 2007. Tese (Doutorado em Radiologia) - Faculdade de Medicina,

Universidade de São Paulo, São Paulo, 2007. Disponível em: <<http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5151/tde-06062007-110430/>>. Acessado em: 20-02-2012.

Portal do Ministério da Saúde. Estudos de revisão sistemática concluído. http://portal.saude.gov.br/portal/saude/visualizar_texto.cfm?idtxt=24253 – acessado em 25/06/2011.

Portal do Ministério da Saúde. Morbidade Hospitalar do SUS - por local de internação. <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sih/cnv/miuf.def> – acessado em 05/12/2011.

Portal da Agência Nacional de Saúde – ANS. <http://www.ans.gov.br/index.php/a-ans/sala-de-noticias-ans/consumidor/1261-rol-de-procedimentos-2012>, acessado em 25/02/2012.

Projeto Diretrizes da Associação Médica Brasileira, 2002 – Miomatose Uterina. <http://www.febrasgo.org.br/arquivos/diretrizes/076.pdf> — Acessado em 25/08/2011.

Prollius A, de Vries C, Loggenberg E, Du Plessis A, Nel M, Wessels PH. Uterine artery embolisation for symptomatic fibroids: the effect of the large uterus in outcome. *BJOG*. 2004;111:239-42.

Pron G, Cohen M, Soucie J, Garvin G, Vanderburgh L, Bell S. The Ontario Uterine Fibroid Embolization Trial. Parte 1. Baseline patient characteristics, fibroid burden, and impact on life. *Fertil Steril*. 2003;79:112-9.

Ravina JH, Herbreteau D, Ciraru-Vigneron N, Bouret JM, Houdart E, Aymard A, Merland JJ. Arterial embolisation to treat uterine myomata. *Lancet*. 1995; 346(8976):671-2.

Rein MS, Friedman AJ, Barbieri RL, Pavelka K, Fletcher JA, Morton CC. Cytogenetic abnormalities in uterine leiomyomata. *Obstet Gynecol*. 1991;77(6):923-6.

Schwartz SM. Epidemiology of uterine leiomyomata. *Clin Obstet Gynecol*. 2001;44(2):316-26.

Souza LRMF, Faintuch S, Goldman SM, Louveira MH, Ajzen SA, Szejnfeld J. Avaliação por ressonância magnética das massas pélvicas. *Rev Image*. 2003;25(1):5–11.

Spielmann AL, Keogh C, Forster BB, Martin ML, Machan LS. Comparison of MRI and sonography in the preliminary evaluation for fibroid embolization. *AJR Am J Roentgenol*. 2006;187:1499–504.

Spies JB, Roth AR, Jha RC, Gomez-Jorge J, Levy EB, Chang TC, Ascher SA. Leiomyomata treated with uterine artery embolization: factors associated

with successful symptom and imaging outcome. *Radiology*. 2002;222:45–52.(a)

Spies JB, Myers ER, Worthington-Kirsh R, Malgund J, Goodwin S, Mauro M. The fibroid registry: symptom and quality-of-life status 1 year after therapy. *Obstet Gynecol*. 2005;106:1309-18.(b)

Sipola P, Ruuskanen A, Yawu L, Husso M, Vanninen R, Hippeläinen M, Manninen H. Preinterventional Quantitative Magnetic Resonance Imaging Predicts Uterus and Leiomyoma Size reduction After uterine Artery Embolization. *J Magn Reson Imaging*. 2010;31:617-24.

Stewart EA, Faur AV, Wise LA, Reilly RJ, Harlow BL. Predictors of subsequent surgery for uterine leiomyomata after abdominal myomectomy. *Obstet Gynecol*. 2002;99:426.

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

Tomislav S, Josip M, Liana CS, Marko V, Marko J, Ante R, et al. Uterine artery embolization as nonsurgical treatment of uterine myomas. *Obstet Gynecol*. 2011;2011:489281. Online First. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3236393/?tool=pubmed>. Acessado em 18/01/2012.

Tropeano G, Di Stasi C, Amoroso S, Gualano MR, Bonomo L, Scambia G. Long-term effects of uterine fibroid embolization on ovarian reserve; a prospective cohort study. *Fertil Steril*. 2010;94(6):2296-300.

Tulandi T, Salamah K. Fertility and Uterine Artery Embolization. *Obstet Gynecol*. 2010;115(4):857-60.

Van de Kooji SM, Bipat S, Hehenkamp WJK, Ankum WM, Reekers JA. Uterine artery embolization versus surgery in the treatment of symptomatic fibroids: a systematic review and metaanalyses. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;205:317.e1-18.

Van der Kooji, SM, Hehenkamp WJK, Volkers NA, Birnie E, Ankum WM, Reekers JA. Uterine artery embolization vs hysterectomy in the treatment of symptomatic uterine fibroids: 5-year outcome from the randomized EMMY trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2010;203:105e.1-13.

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

Viswanathan M, Hartmann K, McKoy N, Stuart G, Rankins N, Thieda P, Lux LJ, Lohr KN. Management of uterine fibroids: an update of the evidence. *Evid Rep Technol Assess* 2007;154:1-122

Volkers NA, Hehenkamp WJK, Birnie E, Ankum WM, Reekers JA. Uterine artery embolization versus hysterectomy in the treatment of symptomatic uterine fibroids: 2 years outcome from randomized EMMY trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2007;196(6):519– 519.

Walker CL., Stewart EA. Uterine fibroids: the elephant in the room. *Science*. 2005;308:1589-92

Walker WJ, Bratby MJ. Magnetic resonance imaging analysis of fibroid location in women achieving pregnancy after uterine artery embolization. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2007;30:876-81.

Wallach EE, Vlahos NF. Uterine myomas: an overview of development, clinical features, and management. *Obstet Gynecol*. 2004;104:393–406.

Walocha JA, Litwin JA, Miodovski AJ. Vascular system of intramural leiomyomata revealed by corrosion casting and scanning electron microscopy. *Hum Reprod*. 2003;18:1088-93.

Whiteman MK, Hillis SD, Jamieson DJ, Meikle SF, Posner SF, Marchbanks PA. Inpatient hysterectomy surveillance in the United States, 2000-2004. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;198:34.e1-34.e7.

Wu JM, Wechter ME, Geller EJ, Nguyen TV, Visco AG. Hysterectomy rates in the United States, 2003. *Obstet Gynecol*. 2007;110(5):1091-5.

Yamashita Y, Torashima M, Takahashi M, Tanaka N, Katabuchi H, Miyazaki K, Ito M, Okamura H. Hyperintense uterine leiomyoma at T2-weighted MR imaging: differentiation with dynamic enhanced MR imaging and clinical implications. *Radiology*. 1993;189:721–25.