

# Alterações endometriais após embolização de leiomiomas uterinos avaliadas por ressonância magnética de alto campo (3 Tesla)

Endometrium evaluation with high-field (3-Tesla) magnetic resonance imaging in patients submitted to uterine leiomyoma embolization

Monica Amadio Piazza Jacobs<sup>1</sup>, Felipe Nasser<sup>2</sup>, Eduardo Zlotnik<sup>3</sup>, Marcos de Lorenzo Messina<sup>3</sup>, Ronaldo Hueb Baroni<sup>4</sup>

## RESUMO

**Objetivo:** Avaliar alterações endometriais relacionadas à embolização de artérias uterinas para tratamento da leiomiomatose uterina sintomática (dor pélvica e/ou sangramento uterino), por meio de ressonância magnética de alto campo (3 Tesla). **Métodos:** Estudo longitudinal e prospectivo, no qual foram incluídas 94 pacientes com diagnóstico clínico e por imagem de leiomiomatose uterina sintomática, todas tratadas por meio de procedimento de embolização das artérias uterinas. As pacientes foram submetidas a avaliações por ressonância magnética de alto campo da pelve antes e 6 meses após o procedimento. Foram realizadas avaliações específicas do endométrio nas sequências ponderadas em T2 e nas sequências ponderadas em T1, antes e após a infusão endovenosa dinâmica do meio de contraste paramagnético. Diante dos resultados dessas medidas, foram realizadas análises estatísticas por meio de teste *t* de Student para comparação dos resultados obtidos antes e após o procedimento. **Resultados:** Observou-se um aumento médio de 20,9% no sinal endometrial nas imagens ponderadas em T2 obtidas após o procedimento de embolização das artérias uterinas, quando comparadas com a avaliação pré-procedimento ( $p=0,0004$ ). Nas imagens obtidas com a infusão endovenosa do meio de contraste paramagnético, foi observado um aumento médio de 18,7% na intensidade de sinal endometrial pós-embolização de artérias uterinas, quando comparadas com a medida pré-embolização ( $p<0,035$ ). **Conclusão:** Após a embolização de artérias uterinas, houve significativo aumento do sinal endometrial nas imagens ponderadas em T2 e nas imagens pós-contraste, inferindo possível edema e

aumento do fluxo endometrial. Estudos futuros são necessários para avaliar o impacto clínico destes achados.

**Descritores:** Embolização da artéria uterina; Fertilidade; Leiomioma; Imagem por ressonância magnética

## ABSTRACT

**Objective:** To evaluate the endometrial alterations related to embolization of uterine arteries for the treatment of symptomatic uterine leiomyomatosis (pelvic pain and/or uterine bleeding) by means of high-field (3-Tesla) magnetic resonance. **Methods:** This is a longitudinal and prospective study that included 94 patients with a clinical and imaging diagnosis of symptomatic uterine leiomyomatosis, all of them treated by embolization of the uterine arteries. The patients were submitted to evaluations by high-field magnetic resonance of the pelvis before and 6 months after the procedure. Specific evaluations were made of the endometrium on the T2-weighted sequences, and on the T1-weighted sequences before and after the intravenous dynamic infusion of the paramagnetic contrast. In face of these measures, statistical analyses were performed using Student's *t* test for comparison of the results obtained before and after the procedure. **Results:** An average increase of 20.9% was noted in the endometrial signal on T2-weighted images obtained after the uterine artery embolization procedure when compared to the pre-procedure evaluation ( $p=0.0004$ ). In the images obtained with the intravenous infusion of paramagnetic contrast, an average

Trabalho realizado no Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, SP, Brasil.

<sup>1</sup> Programa de Pós-graduação em Imagem do Abdome, Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, SP, Brasil.

<sup>2</sup> Setor de Radiologia Intervencionista, Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, SP, Brasil.

<sup>3</sup> Serviço de Ginecologia e Obstetria, Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, SP, Brasil.

<sup>4</sup> Setor de Ressonância Magnética, Departamento de Imagem, Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, SP, Brasil.

Autor correspondente: Ronaldo Hueb Baroni – Departamento de Radiologia e Diagnóstico por Imagem do Hospital Israelita Albert Einstein – Avenida Albert Einstein, 627/701 – Morumbi – CEP: 05652-900 – São Paulo, SP, Brasil – E-mail: rbaroni@einstein.br

Data de submissão: 8/12/2011 – Data de aceite: 19/2/2013

Conflitos de interesse: não há.

increase of 18.7% was noted in the post-embolization intensity of the endometrial signal, compared to the pre-embolization measure ( $p < 0.035$ ). **Conclusion:** After embolization of the uterine arteries, there was a significant increase of the endometrial signal on the T2-weighted images and on the post-contrast images, inferring possible edema and increased endometrial flow. Future studies are needed to assess the clinical impact of these findings.

**Keywords:** Uterine artery embolization; Fertility; Leiomyoma; Magnetic resonance imaging

## INTRODUÇÃO

Leiomiomas são os tumores benignos mais frequentes do aparelho genital feminino, variando de 20 a 40% entre as mulheres em idade reprodutiva<sup>(1,2)</sup>. Atualmente, existem algumas opções para o tratamento da leiomiomatose além da cirurgia, como terapias médicas farmacológicas e intervenções radiológicas, como o procedimento de embolização das artérias uterinas (EAU).

A EAU é considerada uma alternativa terapêutica importante para leiomiomas sintomáticos (dor pélvica e/ou sangramento uterino). As candidatas ideais para esse procedimento são as pacientes sintomáticas, com desejo de preservação do útero, ou aquelas que não podem ou não querem ser submetidas ao tratamento cirúrgico<sup>(3)</sup>.

Os leiomiomas são quase exclusivamente nutridos pelas artérias uterinas. O objetivo do procedimento é carregar material particulado em ambas as artérias uterinas, a fim de provocar alterações isquêmicas nos miomas, evitando lesões uterinas<sup>(4-9)</sup>.

Embora muitos estudos tenham avaliado a relação entre leiomiomas uterinos e fertilidade, o mecanismo fundamental pelo qual a leiomiomatose uterina afeta a reprodutividade feminina permanece indeterminado. Algumas hipóteses sugerem que os leiomiomas determinam contratilidade uterina disfuncional, que pode interferir na migração do espermatozoide, no transporte do óvulo ou na nidadação<sup>(10)</sup>. Leiomiomas também podem estar relacionados a falhas de implantação ou aborto, em razão de desordem vascular endometrial focal, inflamação do endométrio e secreção de substâncias vasoativas<sup>(10-12)</sup>.

Hoje, ainda são limitados os estudos sobre os efeitos da EAU nos ovários e endométrio, e sobre possíveis alterações na fertilidade e gravidez subsequente<sup>(3)</sup>.

A ressonância magnética (RM) é considerada um excelente método de imagem para avaliação de miomas, por seu caráter não invasivo, ausência de radiação ionizante e alta resolução de contraste para avaliação dos órgãos pélvicos<sup>(13)</sup>. O método também tem sido empregado para avaliação pré e pós-embolização de miomas

uterinos<sup>(14)</sup>. A RM de alto campo (3 Tesla, o dobro da potência de campo magnético dos aparelhos mais comumente utilizados) proporciona melhor qualidade geral das imagens, por gerar maior sinal (intensidade do brilho) e, com isso, possibilitando maior definição de pequenas estruturas.

## OBJETIVO

Avaliar alterações endometriais ocorridas após o procedimento terapêutico de EAU por meio de RM de alto campo (3 Tesla).

## MÉTODOS

Este foi um estudo longitudinal e prospectivo, realizado durante um período de 2 anos no nosso serviço, aprovado pelo Comitê de Ética Institucional, #08/926. Todas as pacientes leram e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Os critérios de inclusão foram: mulheres em idade reprodutiva, com desejo reprodutivo, com diagnóstico clínico e radiológico de leiomiomas uterinos sintomáticos (presença de sangramento uterino e/ou dor pélvica), candidatas ao tratamento por meio de EAU e com avaliação por RM de alto campo após o procedimento terapêutico.

Foram critérios de exclusão: pacientes que não realizaram avaliação por RM de alto campo antes ou após o procedimento, aquelas com exames de RM de alto campo com artefatos técnicos prejudiciais à adequada análise das imagens, ou com espessura endometrial inadequada para a correta avaliação.

De uma amostra inicial com 130 pacientes, foram excluídas 36. A casuística final foi constituída por 94 pacientes, cujos dados clínicos e demográficos mais relevantes estão listados na tabela 1.

**Tabela 1.** Dados demográficos e clínicos das pacientes submetidas à embolização das artérias uterinas no presente grupo de estudo

Dados das pacientes	Varição (média)
Idade	27-48 (37,2)
Paridade	0-4 (0,4)
Número de miomas	1-9 (4,1)

As pacientes foram submetidas ao procedimento de EAU, conforme protocolo institucional já descrito em detalhes em outras publicações<sup>(15,16)</sup>.

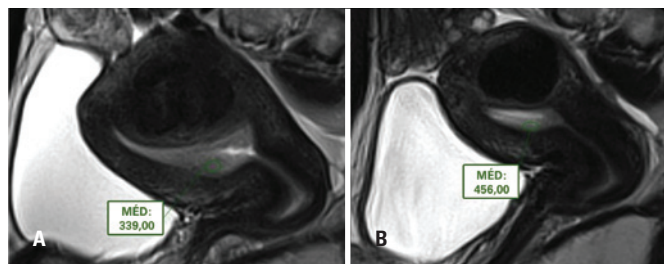
Os exames de imagem foram realizados em RM de alto campo (Siemens Magnetom Trio, Erlangen, Germany)

em dois momentos: 1 semana antes do procedimento (EAU) e aproximadamente 6 meses após. Todas as mulheres foram orientadas a comparecer para a avaliação por RM de alto campo entre o 10º e o 20º dia do ciclo menstrual.

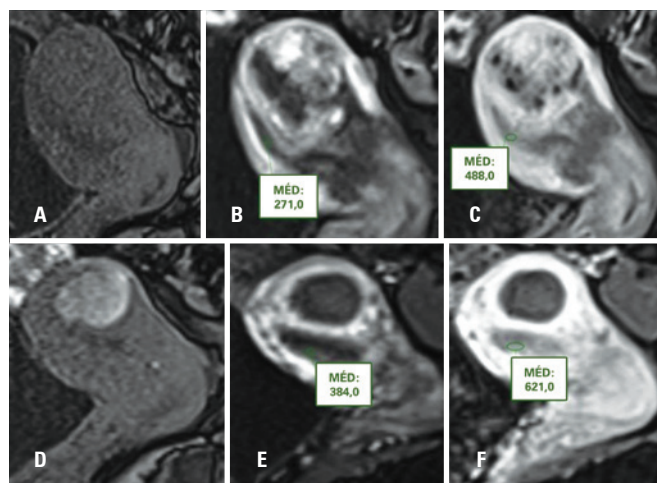
O protocolo utilizado foi o mesmo nas duas avaliações: sequência *fast spin echo* ponderada em T2 nos planos axial, coronal e sagital (4mm de espessura, 1mm de intervalo, TR/TE=3,600/159ms); sequências axiais ponderadas em T1 em fase e fora de fase (4mm de espessura, 1mm de intervalo, TR/TE=155/2,43ms e 155/1,26ms); e sequências sagitais ponderadas em T1 antes e após a infusão endovenosa de contraste paramagnético à base de gadolínio (gadopentetato dimeglumina, Magnevist®, Bayer), com dose de 0,1mmol/kg, com tempos de aquisição das imagens de 0, 30, 60, 90 e 120 segundos após o término da infusão do contraste.

As imagens foram avaliadas e interpretadas por um radiologista experiente em imagem do abdome. Os métodos utilizados para avaliação endometrial foram medida de intensidade de sinal do endométrio, realizada por meio da utilização de “região de interesse” (ROI, sigla do inglês *region of interest*) em imagens sagitais ponderadas em T2 (para avaliação do grau de hidratação do endométrio, pois, quanto maior o conteúdo hídrico, maior o sinal em T2) e sagitais dinâmicas antes e após a infusão endovenosa do meio de contraste paramagnético (para avaliação do grau de perfusão sanguínea do endométrio). Foram incluídos, na medida, pelo menos 40% da espessura endometrial, evitando a inclusão de partes do miométrio ou da cavidade uterina. Um segundo radiologista especializado em imagem do abdome confirmou o posicionamento correto dos ROIs (Figuras 1 e 2).

Uma vez realizadas as mensurações, foram calculadas as médias, desvio padrão, valor mínimo e valor máximo de cada etapa a ser avaliada e comparada, isto é, sequências ponderadas em T2 pré e pós-EAU, e todas as cinco fases dinâmicas após a infusão endovenosa



**Figura 1.** Imagens sagitais ponderadas em T2 demonstrando a avaliação do sinal endometrial por ROIs antes (A) e após (B) a embolização das artérias uterinas, com aumento do sinal nesta última



**Figura 2.** (A, B e C) Mensurações do sinal endometrial por ROIs, antes da embolização das artérias uterinas. (A) Tempo 0, (B) 30 segundos e (C) 120 segundos após a infusão endovenosa do meio de contraste paramagnético. (D, E e F) Mensurações do sinal endometrial por ROIs, após EAU. (A) Tempo 0; (B) 30 segundos e (C) 120 segundos após a infusão endovenosa do meio de contraste paramagnético. Notar o aumento de sinal endometrial quando comparado à avaliação pré-EAU

do meio de contraste, também antes e após o procedimento de EAU. Foi realizado o teste *t* de Student para comparar essas medidas a fim de avaliar a presença ou não de diferenças significativas na intensidade de sinal endometrial (nível de significância de 0,05).

## RESULTADOS

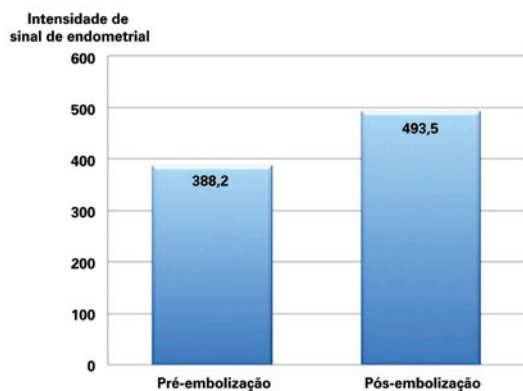
Foi observada, nas avaliações por RM, variação estatisticamente significativa na intensidade de sinal endometrial nas imagens ponderadas em T2 e também na intensidade média de realce endometrial pós-contraste, quando comparados os exames pré e pós-procedimento.

Nos exames pré-embolização, o valor médio da intensidade do sinal endometrial nas sequências ponderadas em T2 foi de 388, com desvio padrão de 121, valor mínimo de 159 e máximo de 701. Nos exames pós-embolização, o valor médio da intensidade do sinal endometrial nas sequências ponderadas em T2 foi de 493, com desvio padrão de 244, valor mínimo de 59 e máximo de 1.396 (aumento médio de 20,9%;  $p=0,0004$ ) (Figura 3).

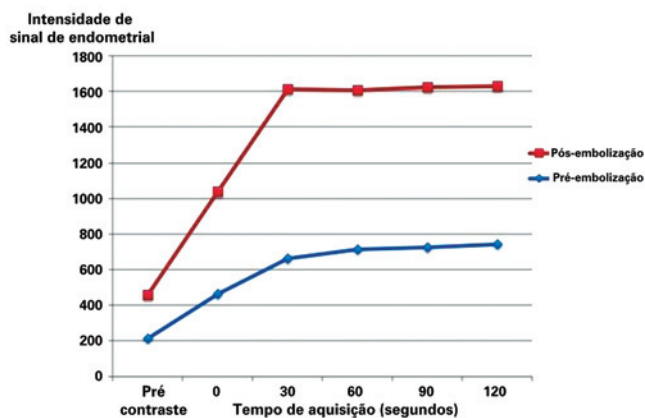
Analisando as imagens antes e após a infusão endovenosa do meio de contraste, nos exames pré-EAU, o valor médio da intensidade do sinal endometrial foi de 215 nas séries pré-contraste, 464 no tempo 0, 661 no tempo de 30 segundos, 713 no tempo de 60 segundos, 725 no tempo 90 segundos e 740 no tempo de 120 segundos. Os mesmos valores, na avaliação pós-EAU, foram de 246 nas séries pré-contraste, 572 no tempo 0,

953 no tempo de 30 segundos, 892 no tempo de 60 segundos, 898 no tempo 90 segundos e 888 no tempo 120 segundos (aumento médio de 18,7%;  $p < 0,035$ ) (Figura 4).

Resumindo, os valores de intensidade de sinal endometrial provaram ser maiores nas imagens avaliadas após o procedimento de EAU, tanto nas imagens ponderadas em T2 como nas imagens após a infusão dinâmica do meio de contraste paramagnético.



**Figura 3.** Média de intensidade de sinal endometrial nas imagens de ressonância magnética ponderadas em T2. Notar o significativo aumento médio de sinal do endométrio (inferindo edema) após a embolização das artérias uterinas ( $p = 0,0004$ )



**Figura 4.** Médias de intensidade de sinal endometrial antes e após a infusão do meio de contraste paramagnético. Notar o significativo aumento médio de sinal do endométrio (inferindo maior realce/vascularização) após a embolização das artérias uterinas ( $p < 0,035$ )

## DISCUSSÃO

O presente trabalho evidenciou que, após a EAU, existe um significativo aumento do sinal em T2 (inferindo maior grau de hidratação ou processo inflamatório tecidual) e maior realce pós-contraste (inferindo maior afluxo sanguíneo) no endométrio.

Após o procedimento de EAU, é desencadeada uma série de alterações inflamatórias, resultando em isquemia e necrose dos leiomiomas<sup>(17)</sup>. Esse processo de necrose envolve, muitas vezes, a liberação de citocinas, especialmente do fator de necrose tumoral (TNF). O TNF- $\alpha$  é uma citocina sintetizada e liberada por uma série de células, especialmente os macrófagos. A maioria dos órgãos do corpo humano é afetada por essa citocina, que apresenta, entre outras funções, a inflamatória<sup>(17,18)</sup>. Tracey e Cerami<sup>(19)</sup> sugeriram duas funções benéficas relacionadas com TNF- $\alpha$ : baixos níveis dessa citocina podem ajudar a manter a homeostase e promover a renovação e substituição de tecidos que sofreram lesão ou senescência e, sendo proteínas de fase aguda, podem também aumentar a permeabilidade vascular<sup>(17-19)</sup>.

Diferentes tipos de células endometriais, incluindo células epiteliais, expressam receptores para TNF- $\alpha$ , aumentando a biossíntese de estrogênio endometrial local e transformando estrogênio em um metabólito mais ativo. Esses efeitos podem ter impacto em muitos processos fisiológicos e patológicos que ocorrem dentro do endométrio<sup>(17-19)</sup>.

Nesse cenário, é pertinente considerar que, após a EAU, são desencadeadas alterações inflamatórias e hormonais no endométrio que, em última instância, aumentariam a permeabilidade vascular endometrial, havendo boa correlação desses achados com os resultados deste trabalho, no qual infere-se a ocorrência de edema endometrial (aumento do sinal nas imagens ponderadas em T2) e maior fluxo sanguíneo (aumento do sinal nas imagens após a infusão endovenosa do meio de contraste) após a EAU.

Existe grande discussão na literatura quanto ao impacto na fertilidade das pacientes submetidas a EAU<sup>(4-6)</sup>. Embora esse aspecto não tenha sido o objetivo deste trabalho, os resultados aqui encontrados podem abrir uma nova frente de estudos sobre as alterações endometriais relacionadas à EAU. É possível (porém não comprovado) que um endométrio mais vascularizado tenha maior chance de possibilitar uma gestação saudável<sup>(4-6)</sup>.

Algumas limitações do presente estudo devem ser destacadas. Embora a avaliação das imagens tenha sido feita anonimamente e de forma aleatória, a presença da necrose nos miomas pôde ser facilmente identificada pelo radiologista, gerando um possível viés de análise pela suspeição de qual a fase do exame em questão (pré ou pós-embolização). No entanto, acredita-se que esse fato não interferiu nos resultados, já que as mensurações e o posicionamento das ROIs foram checados duas vezes.

Além disso, não se correlacionaram os achados de imagem com resultados de biópsias endometriais.

Acredita-se que novos estudos, com correlação clínica/histológica, devem ser realizados para confirmar estes resultados.

## CONCLUSÃO

O presente estudo mostrou que a RM de alto campo é capaz de detectar alterações endometriais significativas após EAU, com aumento do sinal endometrial nas sequências ponderadas em T2 e após a injeção de contraste, inferindo, respectivamente, edema e aumento do fluxo sanguíneo do endométrio.

## REFERÊNCIAS

- Murase E, Siegelman ES, Outwater EK, Perez-Jaffe LA, Tureck RW. Uterine leiomyomas: histopathologic features, MR imaging findings, differential diagnosis, and treatment. *Radiographics*. 1999;19(5):1179-97.
- Hricak H, Tscholakoff D, Heinrichs L, Fisher MR, Dooms GC, Reinhold C, et al. Uterine leiomyomas: correlation of MR, histopathologic findings, and symptoms. *Radiology*. 1986;158(2):385-91.
- Gonsalves C. Uterine artery embolization for treatment of symptomatic fibroids. *Semin Intervent Radiol*. 2008;25(4):369-77.
- Ravina JH, Ciraru-Vigueron N, Aymard A, Le Dref O, Merland JJ. Pregnancy after embolization of uterine myoma: report of 12 cases. *Fertil Steril*. 2001;73(6):1241-3.
- Pron G, Mocarski E, Bennett J, Vilos G, Common A, Vanderburgh L; Ontario UFE Collaborative Group. Pregnancy after uterine artery embolization: the Ontario multicenter trial. *Obstet Gynecol*. 2005;105(1):67-76.
- Walker WJ, McDowell SJ. Pregnancy leiomyomata: a series of 56 completed pregnancies. *Am J Obstet Gynecol*. 2006;195(5):1266-71.
- Pelage JP, Cazejust J, Pluot E, Le Dref O, Laurent A, Spies JB, et al. Uterine fibroid vascularization and clinical relevance to uterine fibroid embolization. *Radiographics*. 2005;25 Suppl 1:S99-117.
- Chiesa AG, Hart WR. Uterine artery embolization of leiomyomas with trisacryl gelatin microspheres (TGM): pathologic features and comparison with polyvinyl alcohol emboli. *Int J Gynecol Pathol*. 2004;23(4):386-92.
- Ravina JH, Herbretreau D, Ciraru-Vigueron N, Bouret JM, Houdart E, Aymard A, et al. Arterial embolization to treat uterine myomata. *Lancet*. 1995;346(8976):671-2.
- Donnez J, Jadoul P. What are the implications of myomas on fertility? A need for debate? *Hum Reprod*. 2002;17(6):1424-30.
- Machado PC, Mauad Filho F, Nastri CO, Martins WP. Efeitos do leiomioma uterino na fertilidade e gestação. *EURP*. 2010;2(1):31-5.
- Bonduki CM, Gonçalves P, Yokohama C, Costa OF, Baracat CE, Lima GR, et al. Gravidez e parto após embolização arterial para tratamento de leiomioma uterino. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2006;28(10):596-600.
- Madan V, Kulkarni MV, Snaff MI, Carter MM, Dudley S, Burks DD, et al. Magnetic resonance imaging of the pelvis. *Radiographics*. 1985;5(4):611-25.
- Hubert J, Bergin D. Imaging the female pelvis: when should MRI be considered? *App Radiol*. 2008;37(1):9-24.
- Nasser F, Affonso BB, Silva SG, Coelho DO, Zlotnik E, Messina ML, et al. Embolização de mioma uterino em mulheres portadoras de miomas volumosos. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2010;32(11):530-5.
- Affonso BB, Nasser F, Silva SG, Silva MC, Zlotnik E, Messina ML, et al. Estratégias para redução da exposição de radiação ionizante em mulheres submetidas à embolização de miomas uterinos. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2010;32(2):77-81.
- Carswell E, Old L, Kassel R, Green N, Fiore N, Williamson B. An endotoxin-induced serum factor that causes necrosis of tumors. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1975;72(9):3666-70.
- Salama SA, Kamel MW, Diaz-Arrastia CR, Xu X, Veenstra TD, Salih S, et al. Effect of tumor necrosis factor - alpha on estrogen metabolism and endometrial cells: potential physiological and pathological relevance. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(1):285-93.
- Tracey K, Cerami A. Tumor necrosis factor: a pleiotropic cytokine and therapeutic target. *Annu Rev Med*. 1994;45:491-503.