

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL**

**Faculdade de Medicina**

**Programa de Pós-Graduação em Medicina:**

**Ciências Médicas**

**O Valor Adicional da Sono-Histerografia Sobre a Ecografia Pélvica  
Transvaginal em Pacientes com Suspeita ou Diagnóstico de  
Leiomiomas Uterinos**

**Autor: Eduardo Becker Júnior**

**Orientadora: Maria Isabel Edelweiss**

**Tese de doutorado**

**2003**

**FICHA CATALOGRÁFICA**

**B395v** Becker Júnior, Eduardo

O valor adicional da sono-histerografia sobre a ecografia pélvica transvaginal em pacientes com suspeita ou diagnóstico de leiomiomas uterinos / Eduardo Becker Júnior ; orient. Maria Isabel Albano Edelweiss. – 2003.

132 f. : il.

Tese (doutorado) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas. Porto Alegre, BR-RS, 2003.

1. Leiomioma 2. Diagnóstico 3. Neoplasias uterinas 4. Endossonografia 5. Ecografia I. Edelweiss, Maria Isabel Albano II. Título.

NLM: WP 459

Catálogo Biblioteca FAMED/HCPA

Dedicatória

Aos governos do Brasil e dos Estados Unidos que, através de suas instituições de auxílio à pesquisa – CAPES e Fulbright Commission, permitiram que esse projeto obtivesse pleno êxito.

## **AGRADECIMENTOS**

À Dra. Maria Isabel Edelweiss, pela orientação, em mais essa etapa, com carinho, estímulo e, principalmente, exigência.

À Dra. Anna Lev-Toaff, por ensinar a técnica que possibilitou o desenvolvimento desse trabalho, por assumir a responsabilidade perante os pacientes e o Hospital Universitário Thomas Jefferson, em Philadelphia, pela inteligência, objetividade e experiência.

À Dra. Emília P. Kaufman, pela segunda leitura de todos os exames.

Ao Dr. Ethan J. Halpern, pelo auxílio na análise estatística.

Ao Dr. Alfred B. Kurtz, pelas boas idéias e prestígio.

Ao Dr. Barry B. Goldberg, pela receptividade e disponibilização das instalações e facilidades do Serviço de Ultra-Sonografia do Departamento de Radiologia da Thomas Jefferson University, Philadelphia, PA, EUA.

Ao Dr. Flávio D. Fuchs, por apoiar a decisão do doutorado-sanduíche e ajudar a operacionalizá-lo.

À Comissão Fulbright, por conferir prestígio e pelo apoio financeiro.

Aos professores do Curso de Pós-Graduação em Clínica Médica e aos funcionários da secretaria.

Aos chefes e amigos Dra. Beatriz e Dr. Ney Mário Amaral, pela tranquilidade de poder ir e voltar e pelo jantar de despedida.

Ao Dr. Francisco Cancian e à direção do Curso de Medicina da Universidade Luterana do Brasil, pelo estímulo ao aperfeiçoamento.

Aos amigos Dr. Paulo Carvalho e Caria Alice, Dr. Lucas Teixeira e Rita, pelas críticas de como trabalhar e viver bem em Philadelphia e seus subúrbios.

Aos amigos, Chão Huang, Cathy e Joshua, pelas boas-vindas e por serem o porto seguro meu e da minha família.

Aos meus pais, Eneida e Eduardo, e aos meus sogros, Nara e Eurito, pelo suporte *in loco* e à distância, e por sempre nos apoiarem com carinho.

À família e aos amigos, porque sempre torceram por mim.

Às crianças, Guilherme e Laura, por virem junto, divertirem-se e encher nossas vidas de alegria.

À minha mulher, Tatiana, por nunca dizer não sem escutar a proposta antes, por aceitar desafios em conjunto, pelo companheirismo, tranquilidade que transmite, por me completar e, sobretudo, pelo seu amor.

## SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS.....	8
LISTA DE FIGURAS.....	9
LISTA DE TABELAS.....	10
INTRODUÇÃO.....	12
REVISÃO DA LITERATURA.....	15
1. LEIOMIOMAUTERINO.....	15
1.1. Conceito e Classificação.....	15
1.2. Fisiopatologia.....	15
1.3. Epidemiologia.....	22
1.4. Aspectos Clínicos.....	23
1.5. Diagnóstico.....	24
1.6. Tratamento.....	27
1.6.1. Tratamento Cirúrgico.....	27
1.6.2 Terapia Medicamentosa.....	30
2.ECOGRAFIA DO ÚTERO.....	34
2.1 Introdução.....	34
2.2 Física do Ultra-som.....	44
2.3 Ecografia do Útero.....	35
2.3.1 Avaliação do Endométrio.....	36
2.3..11 Achados Fisiológicos.....	36
2.3.1.2 Achados Anômalos.....	38
2.3.1.2.1 Anomalias focais.....	38
2.3.1.2.1 Anomalias difusas.....	39
2.3.2 Avaliação do Miométrio.....	40
2.3.2.1 Achados Fisiológicos.....	40
2.3.2.2 Achados Anômalos.....	41
2.3.2.2.1 Anomalias focais.....	41
2.3.2.2.1.1 Leiomioma.....	41

2.3.2.2.1.2 Adenomioma.....	42
2.3.2.2.2 Anomalias difusas.....	42
2.3.2.2.2.1 Adenomiose.....	42
2.3 Conclusão.....	43
3. SONO-HISTEROGRAFIA.....	44
3.1 Introdução.....	44
3.2 Indicações.....	45
3.2.1 SHG na avaliação do sangramento útero anormal.....	45
3.2.2 Infertilidade.....	47
3.2.3 Avaliação pré-operatória da cavidade uterina.....	48
3.3 Técnica e Critérios Diagnósticos.....	50
3.4 Complicações e Potenciais Erros Diagnósticos.....	52
3.5 Conclusão.....	53
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	55
OBJETIVOS.....	70
ARTIGO CIENTÍFICO EM PORTUGUÊS.....	71
ARTIGO CIENTÍFICO EM INGLÊS.....	100

## LISTA DE ABREVIATURAS

**B FGF:** basic fibroblast growth factor, fator de crescimento de fibroblasto

**GM-CSF:** granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, fator estimulador de colônias de granulócitos-macrófagos

**GnRH:** Hormônio liberador de gonadotropinas

**HSG:** histero-salpingografia

**RM:** ressonância magnética

**RNA<sub>m</sub>:** ácido ribonucléico mensageiro

**SHG:** sono-histerografia

**TGF  $\beta$ :** transforming growth factor  $\beta$ , fator de crescimento transformador  $\beta$

**TRH:** terapia de reposição hormonal

**US:** ultra-sonografia

**USTV:** ultra-sonografia transvaginal



## LISTA DE FIGURAS

### Figuras da revisão Bibliográfica

FIGURA 1. Corte longitudinal de útero leiomiomatoso. A. Leiomioma intramural. B. Leiomioma submucoso. C. Leiomioma submucoso. ....	19
FIGURA 2. Leiomioma seccionado com aspecto espiralado habitual.....	20
FIGURA 3. Microscopia óptica de leiomioma. A. Aumento de 100 vezes. B. Aumento de 400 vezes .....	21
FIGURA 4. Classificação dos leiomiomas submucosos em relação ao grau de projeção na cavidade endometrial, segundo a Sociedade Européia de Histeroscopia.....	33

### Figuras do Artigo Científico em Português

FIGURA 1. Leiomioma submucoso tipo O. A. Imagem da USTV preliminar. B. Imagem sagital da SHG.....	97
FIGURA 2. Leiomioma subgrupo tipo I. A. Imagem sagital da USTV preliminar. B. Imagem sagital da SHG.....	98
FIGURA 3. Leiomioma submucoso tipo II à SHG.....	99

### Figuras do Artigo Científico em Inglês

FIGURE 1. Submucous myoma. A. Preliminary sagittal transvaginal sonogram. B. Sagittal sonohysterogram.....	130
FIGURE 2. Submucous myoma. A. Preliminary sagittal transvaginal sonogram. B. Sagittal sonohysterogram.....	131
FIGURE 3. Submucous myoma. Sonohysterogram shows T II lesion.....	132

**LISTA DE TABELAS DO ARTIGO CIENTÍFICO EM PORTUGUÊS**

Tabela 1. comparação dos escores médios de confiança diagnóstica nas categorias pela USTV e pela USTV+SHG em 72 mulheres com suspeita do diagnóstico de leiomiomas.....	90
Tabela 2. Comparação dos índices Kappa para concordância interobservador nas variáveis estudadas pela USTV e pela USTV+SHG em 72 mulheres com suspeita ou diagnóstico de leiomioma uterino.....	92
Tabela 3. Modificação diagnóstica após a acréscimo da SHG em 72 mulheres com suspeita ou diagnóstico de leiomiomas.....	93
Tabela 4. Sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo para USTV versus USTV+SHG para leiomioma submucoso (n=40).....	95
Tabela 5. Sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo para USTV versus USTV+SHG para lesão endometrial focal (n=39).....	96

## LISTA DE TABELAS DO ARTIGO CIENTÍFICO EM INGLÊS

TABLE 1. Comparison of the mean confidence scores in the diagnostics of the studied parameters on TVS alone versus TVS+SHG in 72 women with known or suspected myomas.....	123
TABLE 2. Comparison of the Kappa indices for interobserver agreement of the studied on TVS alone versus TVS+SHG in 72 women with known or suspected myomas .....	125
TABLE 3. Change in diagnostics with the addition of SHG in 72 women with known or suspected myomas (numbers show represent number of cases) .....	126
TABLE 4. Sensitivity, specificity, positive and negative predictive values for TVS versus TVS+SHG for submucous myoma (n=40) .....	128
TABLE 5. Sensitivity, specificity, positive and negative predictive values for TVS versus TVS+SHG for focal endometrial lesions (n=39) .....	129

## INTRODUÇÃO

Leiomioma uterino é o tumor mais comum do trato genital superior, ocorrendo em cerca de 20 a 50 % das mulheres. Sua real prevalência, no entanto, pode ser maior, uma vez que a maioria dos casos é assintomática <sup>1</sup>. O sintoma crônico mais comum é o sangramento uterino anormal, caracterizado como menorrágia e hipermenorréia que inicia, na maioria das pacientes, entre 3 e 40 anos de idade e que pode causar anemia, redução da produtividade profissional, embaraço social e, conseqüentemente, diminuição da qualidade de vida.

Por apresentar comportamento benigno, pacientes portadores de leiomiomas uterinos deveriam ser tratadas apenas na vigência de sintomas significativos. O tratamento mais empregado nas décadas passadas foi a histerectomia. Nos Estados Unidos, entre 1970 e 1984, estima-se que cerca de 67 % das pacientes em idade fértil submetidas à histerectomia tenham feito por causa de leiomiomas <sup>2</sup>. Até hoje, leiomiomas correspondem à principal indicação de histerectomia em mulheres na pré-menopausa <sup>1</sup>.

Um estudo norte-americano indicou que, em 1984, o tempo médio de internação de pacientes com leiomiomas submetidas à histerectomia, foi de 7,2 dias, sendo o tempo de recuperação total estendido para 6 a 8 semanas <sup>1</sup>. Naquele país, o custo médio da cirurgia, excluídos honorários médicos e o custo pela inatividade profissional das pacientes, é de aproximadamente cinco mil dólares americanos <sup>3</sup>. O tempo de afastamento do emprego varia de 14 a 21 dias em pacientes com recuperação pós-aposentadoria normal.

Considerações devem ser feitas ainda a respeito das taxas de morbidade e mortalidade desse procedimento como método terapêutico, de pacientes com leiomiomas uterinos. A taxa de mortalidade é estimada em 0,5/1,000 casos e o risco de morte até 30 dias após a histerectomia é seis vezes maior do que do resto da população na mesma faixa etária <sup>4</sup>. A morbidade decorrente da cirurgia, no entanto, é muito mais significativa do que a mortalidade. Estima-se que a lesão de órgão adjacentes possa ocorrer em até 0,5% dos casos, hemorragia pós-operatória em 2% e febre em 15% a 38% <sup>1</sup>. Além disso, a diminuição da atividade sexual após histerectomia por condições benignas ocorre em 7% das pacientes, e depressão, em 8% dos casos <sup>6</sup>.

Leiomiomas podem ser classificados, em ordem decrescente de proximidade da cavidade endometrial, em lesões subserosas, intramurais e submucosas. A localização de leiomioma parece ser mais importante na determinação dos sintomas, sendo o submucoso o tipo mais freqüente associado à menorragia e infertilidade.

Recentemente, novas alternativas terapêuticas, consideradas minimamente invasivas, associadas ou não à terapia medicamentosa, foram desenvolvidas para o tratamento de leiomiomas. Para o tratamento de lesões submucosas, destaca-se a miomectomia histeroscópica. Embora esse procedimento exija equipamento e treinamento específicos, e sua curva de aprendizado tenha significativo impacto sobre a morbidade, acredita-se que tal técnica diminua o custo das intervenções e o índice de complicações, procurando alívio dos sintomas, manutenção da função uterina e, finalmente, melhor qualidade de vida das pacientes<sup>1</sup>.

A ultra-sonografia tem sido considerada o método com melhor custo-efetividade no diagnóstico e na classificação de leiomiomas. Tanto a ultra-sonografia pélvica por via abdominal, quanto a que emprega a via transvaginal podem ser utilizadas na identificação de leiomiomas, com vantagem para a última por proporcionar imagens mais nítidas das lesões. Devido às várias opções terapêuticas disponíveis, exige-se da ultra-sonografia dados que permitam ao ginecologista avaliar qual é o melhor tratamento para determinada paciente e sua lesão. Assim o relato isolado da presença ou ausência de leiomiomas é insuficiente. É preciso que o relatório do exame ecográfico contenha informações a respeito do volume uterino, da quantidade, dimensões e localização dos leiomiomas, de sua relação com a cavidade endometrial e da presença ou não de patologias associadas, tais como lesões endometriais, adenomiose ou compressão ureteral.

Apesar dos critérios bem definidos para o diagnóstico de leiomiomas pela ultra-sonografia, a interpretação dos exames é, por vezes, heterogênea, uma vez que o método depende da qualidade do equipamento utilizado, da capacitação profissional, do grau de confiança do examinador e da complexidade do caso. A fim de melhorar o estudo da cavidade endometrial, tem-se empregado a ultra-sonografia transvaginal associada à infusão de soro fisiológico nessa cavidade – chamada de sono-histerografia. O uso desse método parece melhorar o potencial diagnóstico da ultra-sonografia isoladamente, mas não exista estudo que analise,

especificamente, o valor adicional da sono-histerografia sobre a ultra-sonografia transvaginal em pacientes com leiomiomas uterinos.

A proposta desse trabalho é revisar os aspectos clínicos relevantes dos leiomiomas uterinos e o papel da ultra-sonografia e da sono-histerografia como métodos de avaliação das patologias uterinas. O objetivo principal da tese é apresentar um trabalho original que analise os potenciais benefícios da sono-histerografia sobre a ultra-sonografia transvaginal isolada em pacientes com suspeita ou diagnóstico de leiomiomas uterinos.

## REVISÃO DA LITERATURA

### 1. LEIOMIOMA UTERINO

#### 1.1. conceito e classificação

Leiomioma é o termo genérico que designa as neoplasias da musculatura lisa. Os relatos de sua ocorrência no útero são antigos e remontam aos tempos de Hipócrates <sup>6</sup>. Os termos escleroma, fibroma, fibroleiomioma, tumor fibróide e fibromioma já foram empregados como sinônimos, mas foram considerados impróprios uma vez que o aumento ocasional do tecido conjuntivo que permeia as fibras musculares não é, na maioria das vezes, de natureza neoplasmática. O vocábulo mioma, omitindo-se o prefixo “*leio*”, que qualifica a natureza muscular, é de uso corrente, em que pese a sua inadequação terminológica.

Leiomiomas uterinos podem estar localizados inteiramente na camada muscular do útero, o miométrio, sendo classificados como intramurais. Podem também atingir, em menor ou maior extensão, o endométrio, sendo classificados como submucosos. Finalmente, os leiomiomas situados na porção externa do útero, atingindo o peritônio visceral, são classificados como subserosos. Leiomiomas pediculados são os que apresentam pedículo vascular próprio e poder estar situados tanto na cavidade endometrial, como na abdominal <sup>6</sup>. A figura 1 ilustra um útero contendo múltiplos leiomiomas e a classificação acima descrita.

#### 1.2. Fisiopatologia

A etiopatogenia do leiomioma, como a de quase todas as neoplasias, não está completamente esclarecida. Aceita-se, entretanto, que a predisposição genética e a concentração de hormônios esteróides tenham papel relevante na formação e no crescimento desses tumores <sup>7</sup>. Há pelo menos dois componentes distintos no desenvolvimento do leiomioma: a transformação do miócito normal em célula anormal e o seu crescimento até o tumor clinicamente aparente. O primeiro processo é razoavelmente comum, o fato evidenciado pela alta prevalência de leiomiomas microscópicos <sup>8</sup>. O crescimento subsequente ocorre por expansão clonal <sup>9,10</sup>. Existem subgrupos cariotípicos específicos que caracterizam os leiomiomas, mas a evolução da anormalidade citogenética parece ser um evento tardio <sup>10</sup>.

uma vez que existem muitos subgrupos cromossômicos, leiomiomas podem ser considerados um resultado fenotípico comum originado de vários eventos genéticos diferentes.

Embora existam alguns raros casos relatados sugerindo que leiomiomas podem sofrer transformação maligna, a diferença entre as anormalidades genéticas encontradas nos leiomiomas e nos leiomiossarcomas sugerem que esses tumores se desenvolvem a partir de vias patogênicas distintas<sup>7</sup>. Dessa forma, outras informações clínicas devem ser utilizadas para selecionar quais pacientes apresentam risco elevado de desenvolver a forma sarcomatosa. Há muito, repete-se que lesões expansivas com crescimento rápido estão associadas a sarcoma. No entanto, tais lesões são raras e não parecem ter associação com rápido crescimento tumoral<sup>11</sup>. apesar disso, quando um leiomiossarcoma é encontrado em útero com múltiplos leiomiomas, o nódulo com maiores dimensões usualmente é o maligno. Consequentemente, há uma tendência entre os patologistas de efetuar a análise macroscópica nos leiomiomas maiores, assim como naqueles com aspecto macroscópico atípico<sup>12</sup>.

O aspecto macroscópico da lesão é de extrema importância para o patologista. A maioria dos leiomiomas tem apresentação típica. São usualmente firmes, esféricos, bem circunscritos e tendem à protrusão quando seccionados. Sua superfície de corte geralmente é branca ou parda, com aspecto fasciculado (figura 2). Alterações degenerativas, que incluem fibrose, hialinização, liquefação ou degeneração cística, calcificação distrófica e ossificação, podem alterar tanto o aspecto macroscópico quanto o microscópico. Em pacientes gestantes, puérperas, usuárias de contraceptivos orais ou de outros compostos com progesterona, o leiomioma pode-se tornar hemorrágico ou infartado. Uma vez que áreas de hemorragia ou necrose são muito comuns nos leiomiomas, tumores que apresentem essas características devem ser cuidadosamente examinados, assim como o aspecto gelatinoso<sup>12</sup>.

Microscopicamente, leiomiomas consistem em camadas uniformes de células de músculo liso (figura 3). As células tipicamente apresentam aspecto fusiforme, com bordos indistinguíveis e o citoplasma eosinófilo pálido. O núcleo é alongado e pode ser levemente aumentado. O nucléolo geralmente é pequeno e a cromatina nuclear tem padrão finamente granular. Nos leiomiomas típicos, as figuras mitóticas são muito infrequentes. Suas características à microscopia eletrônica incluem vários miofilamentos intracitoplasmáticos de 6nm a 8nm arranjados paralelamente ao eixo longo das células, corpúsculos densos associados aos miofilamentos e à membrana plasmática e vesículas pinocitóticas. A análise



imunoistoquímica é tipicamente positiva para desmina e para actina músculo-específica. Receptores para estrogênio e para progesterona também podem ser demonstrados, tanto por métodos bioquímicos, quanto imunoistoquímicos<sup>12</sup>. Mastócitos são relativamente comuns em leiomiomas, assim como leucócitos. Ocasionalmente, podem conter infiltrado linfocitário denso e, raramente, focos extra-medulares de hematopoiese<sup>13</sup>. A matriz colagenosa extracelular tende a ser mais abundante nos leiomiomas em comparação aos leiomiossarcomas. Em contraste, os leiomiossarcomas são hiper celulares e menos fasciculados, sendo constituídos por células de músculo liso atípicas, com núcleos aumentados e hiper cromáticos e com várias figuras de mitose. Variantes benignas de leiomiomas podem conter uma ou mais dessas características histológicas, o que torna difícil a predição de malignidade dos tumores de músculo liso. Varias pesquisas atuais estão concentradas na identificação de anormalidades cariotípicas e expressão gênica para definir o potencial de malignidade de cada lesão<sup>7</sup>.

Pelo menos um gene, o HMGIC, parece estar desregulado no subgrupo de leiomiomas caracterizados pela translocação 12:14. Estudos familiares e com gêmeos mono zigóticos sugerem a predisposição hereditária<sup>7, 14</sup> e, em pelo menos duas síndromes distintas, leiomiomas são encontrados em heranças familiares com outras anormalidades específicas: na síndrome de Reed, com leiomiomas subcutâneos, e na síndrome de Bannayan-Zonana, em associação com outros tumores benignos, tais como lipomas e hemangiomas<sup>15,16</sup>.

Anormalidades no suprimento vascular sanguíneo e em fatores de crescimento angiogênico também estão envolvidos na fisiopatologia dos leiomiomas. O útero leiomiomatoso apresenta maior quantidade de arteríolas e vênulas e de ectasia venosa<sup>7</sup>. Embora as anormalidades venosas fossem inicialmente atribuídas à compressão física exercida pelos leiomiomas, acredita-se que as alterações moleculares é que levam ao número aumentado de vasos ou à anomalia funcional<sup>17</sup>. Estudo empregando o efeito de Doppler para verificar o fluxo arterial no interior de leiomiomas demonstrou que, quando vasos arteriais são detectados, mais de 50% das lesões continuam crescendo, enquanto que 6% dos leiomiomas aumentam suas dimensões quando não se detecta fluxo arterial em seu interior ao estudo Doppler colorido<sup>18</sup>.

O útero leiomiomatoso, em relação ao útero normal, apresenta diferenças quanto ao fator de crescimento de fibroblasto (*basic fibroblast growth factor* – bFGF) e seu receptor.

Leiomiomas têm quantidades maiores de ácido ribonucléico mensageiro (RNAm) para essa proteína do que o miométrio normal, o e bFGF é armazenado na matriz celular que caracteriza os leiomiomas. Há ainda expressão anormal do receptor tipo I da bFGF no endométrio de mulheres com sangramento anormal relacionado à presença de leiomiomas em comparação a mulheres com ciclos normais. Por fim, o bFGF estimula a proliferação em cultura de células de leiomiomas <sup>7</sup>.

Os leiomiomas também podem ser entendidos como um processo fibrótico, apresentando hiperregulação específica dos colágenos tipo I e tipo III, que são os principais componentes da matriz extracelular que distinguem os leiomiomas do miométrio normal. Há evidências de que também o fator de crescimento transformados  $\beta$  (*transforming growth factor*  $\beta$  – TGF  $\beta$ ) e o fator estimulador de colônias de granulócitos-macrófagos (*granulocyte-macrophage colony-stimulating factor* - GM-CSF) possam estar envolvidos na fisiopatologia dos leiomiomas e de outros processos fibróticos. Leiomiomas tem quantidade mais elevada de RNAm e da proteína TGF $\beta$  e de seus receptores do que o miométrio normal durante a fase secretora menstrual. Além disso, leiomiomas de mulheres tratadas com agonistas do hormônio liberador de gonadotropinas (GnRH), que causam regressão dos leiomiomas, tem concentrações significativa menores de TGF  $\beta$ . Já a GM-CSF, agindo diretamente e através do aumento da expressão do TGF  $\beta$ , pode estimular diferenciadamente leiomiomas e miométrio normal <sup>7</sup>.

Figura 1. Corte longitudinal de útero leiomiomatoso. **A.** Leiomioma intramural. **B.** Leiomioma submucoso. **C.** Leiomioma submucoso.

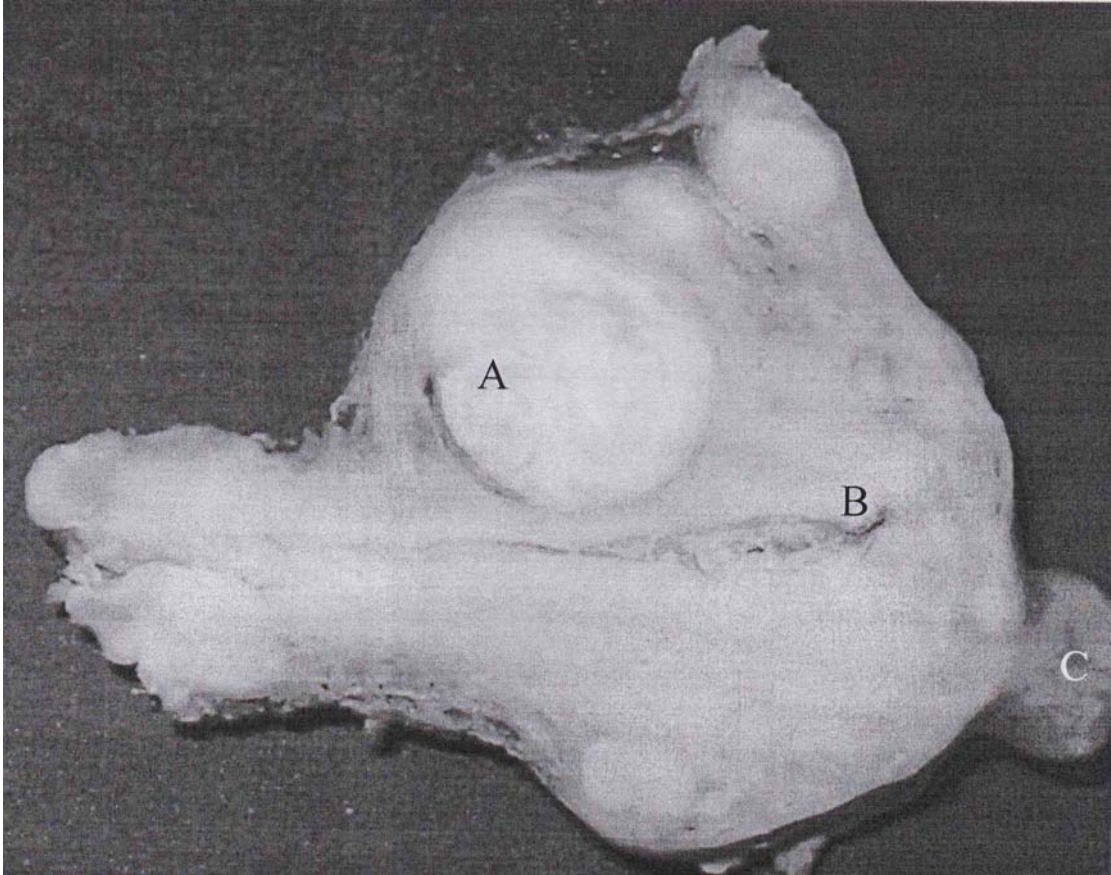


Figura 2. Leiomioma seccionado (entre setas) com aspecto espiralado habitual.

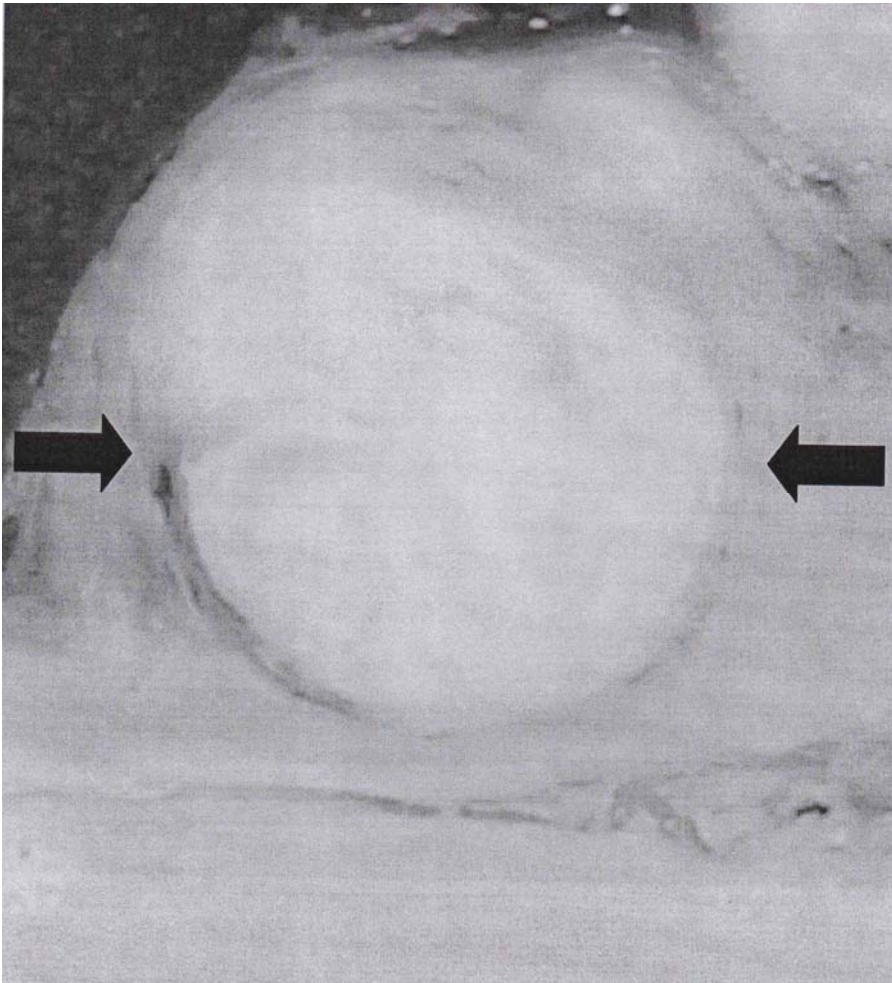
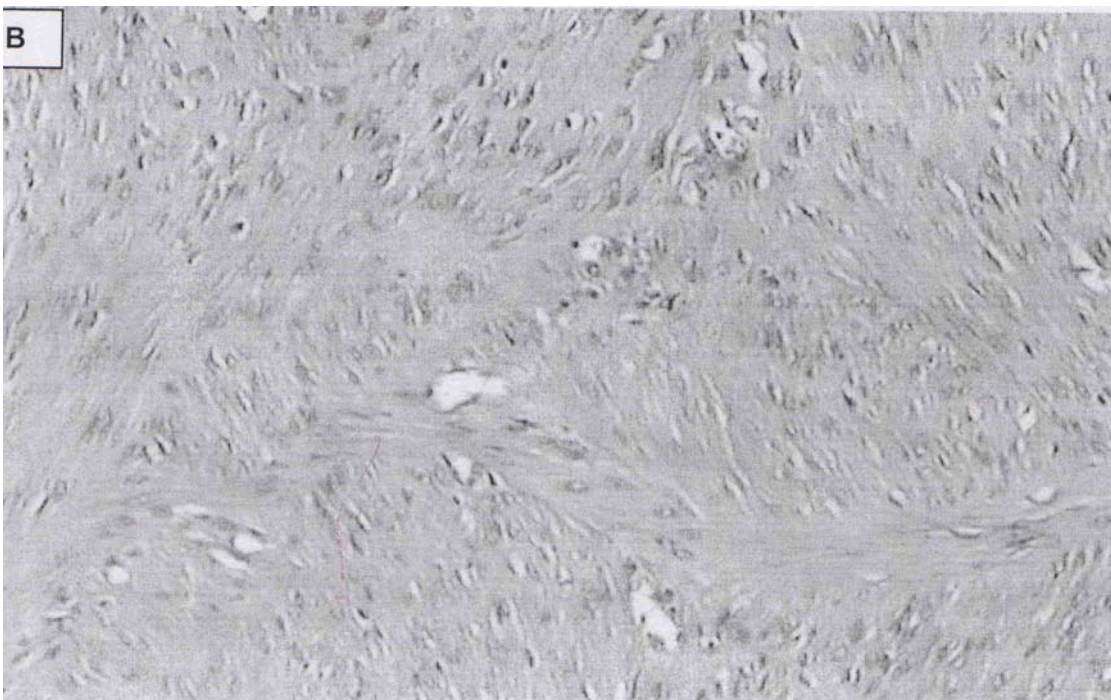
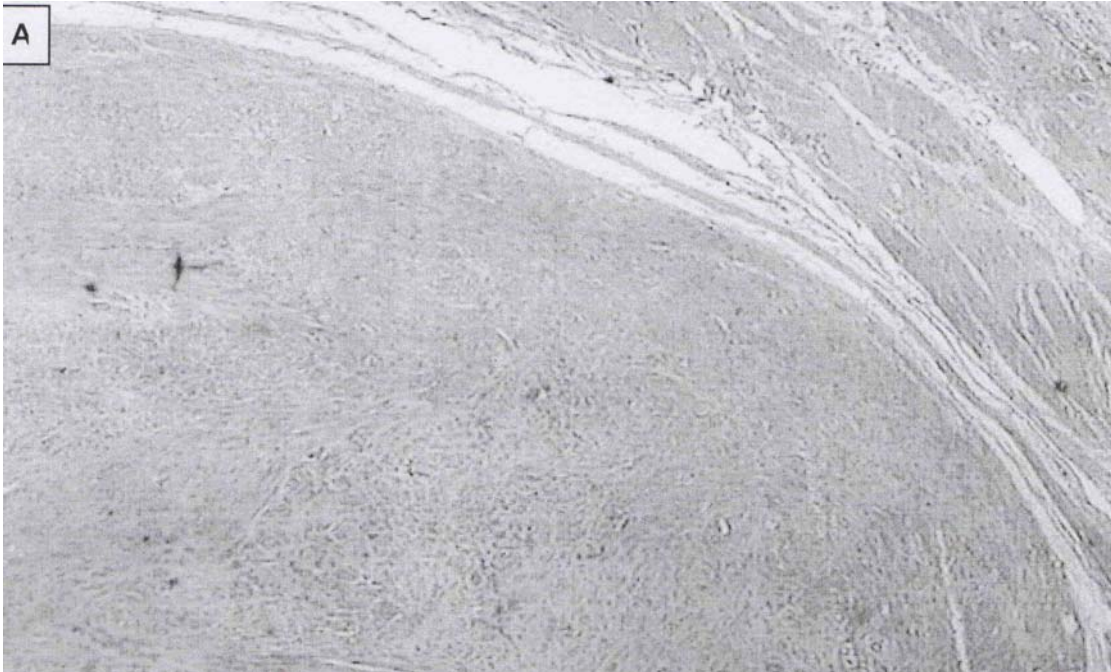


Figura 3. Microscopia óptica de leiomioma (HE). **A.** Aumento de 100 vezes. **B.** Aumento de 400 vezes.



### 1.3. Epidemiologia

Leiomiomas são tumores mais comuns do trato genital superior, ocorrendo em cerca de 20 a 50 % das mulheres, dependendo da idade, raça, e do método empregado para elaboração do diagnóstico. Sua real prevalência, no entanto, pode ser maior, uma vez que a maioria dos casos é assintomática<sup>19</sup>. Sabe-se que mulheres em idade reprodutiva apresentam maior incidência de leiomiomas, uma vez que esse tumor é sensível ao estrogênio e à progesterona<sup>7,19</sup>. Não há relatos de leiomiomas em meninas pré-púberes. Embora tenham sido ocasionalmente descritos em adolescentes, a maioria das mulheres tem entre 30 e 40 anos quando surgem os sintomas. Em muitas delas, as manifestações clínicas desaparecem na menopausa, quando a produção dos hormônios esteróides sexuais diminui consideravelmente. Nas mulheres em menopausa que realizam terapia de reposição hormonal (TRH), há relatos de casos em que ocorreu o surgimento ou a continuidade dos sintomas<sup>19</sup>.

Raça é outro fator epidemiológico importante. Leiomiomas são três a nove vezes mais comuns em mulheres pretas do que em brancas e têm velocidade de crescimento maior no primeiro grupo<sup>7,19</sup>. Entre mulheres submetidas à histerectomia, o número de pacientes pretas é significativamente maior do que o de brancas, e as primeiras tendem a ser mais jovens no momento do diagnóstico dos leiomiomas e da cirurgia<sup>20</sup>. Pacientes da raça negra também tendem a ter leiomiomas maiores e maior prevalência de anemia<sup>7</sup>.

Variáveis relativas à saúde reprodutiva também parecem afetar o risco de leiomiomas. Estudos demonstraram que a paridade diminui a chance de formação desse tumor<sup>21,22</sup>. Embora por muito tempo tenha sido contra-indicado o uso de anticoncepcionais hormonais combinados orais em pacientes com leiomiomas, acredita-se, atualmente, que esses medicamentos atuem como fator protetor para a ocorrência clínica de leiomiomas<sup>21,23,24</sup>, desde que a exposição aos mesmos inicie após os 16 anos de idade<sup>23</sup>. O início do uso de anticoncepcionais orais entre 13 e 16 anos pode levar a um aumento no risco relativo de leiomiomas<sup>23</sup>.

Finalmente, fatores ambientais podem influenciar o risco de desenvolvimento de leiomiomas uterinos. Há estudos que demonstram que o hábito de fumar diminui o risco<sup>21,25</sup>. O consumo de dieta rica em vegetais também poderia diminuir a chance de desenvolvimento

de leiomiomas, enquanto a alimentação rica em carne vermelha elevaria esse risco. Inobstante, não há evidência de que a modificação dietética altere significativamente a incidência ou o padrão das manifestações clínicas dos leiomiomas <sup>26</sup>.

#### **1.4. Aspectos clínicos**

O sintoma crônico mais comum é o sangramento uterino anormal, caracterizado por fluxo intenso (hipermenorréia) e prolongado (menorragia). Sangramento intermenstrual é atípico, exceto nos casos de leiomiomas submucosos pediculados. Tal sangramento tende a ser progressivo e pode ser acompanhado de coágulos, causando dismenorréia secundária. O sangramento excessivo pode levar a anemia ferropriva, a constrangimentos sociais e a diminuição da produtividade no trabalho <sup>7</sup>. A localização dos leiomiomas parece ser mais importante na determinação do sangramento anormal. Leiomiomas submucosos, aqueles que atingem a cavidade endometrial, são os mais frequentemente associados à menorragia. A razão pela qual ocorre tamanho sangramento ainda não está completamente esclarecida <sup>7</sup>.

A dor pélvica associada aos leiomiomas pode acometer até 30 % das pacientes, é usualmente aguda a processo degenerativo. Também pode ocorrer por torção de leiomiomas subserosos ou submucosos pediculados. A dor crônica é incomum e, quando presente, deve ser diferenciada de adenomiose, doença inflamatória pélvica, síndrome do cólon irritável e cistite <sup>19</sup>.

À medida que o tumor cresce, sintomas compressivos, tanto pélvicos, quanto abdominais podem surgir, além de poder haver alteração no contorno abdominal da paciente. É importante observar que, quando as pacientes são alertadas da presença dos leiomiomas, a percepção de que os mesmos lhes estejam alterando o contorno do abdome tende a ser exagerada <sup>19</sup>.

O aumento do volume uterino pode causar compressão da bexiga urinária, podendo resultar em incontinência urinária e aumento da freqüência miccional <sup>27</sup>. Retenção urinária é rara <sup>28</sup>. Graus variáveis de compressão ureteral, similares à que ocorre durante a gestação,

podem ocorrer quando os leiomiomas estão grandes. No entanto, obstrução urinária nunca foi descrita<sup>19</sup>.

### **1.5. Diagnóstico**

Apesar de o diagnóstico de leiomiomatose uterina poder ser suspenso através do exame físico, a ultra-sonografia (US) é o exame complementar mais utilizado para este propósito<sup>29</sup>. Os critérios ecográficos para o diagnóstico de leiomiomas já estão bem estabelecidos<sup>30,31</sup>. A ecogenicidade dos leiomiomas pode variar, dependendo da proporção de tecido fibroso e de tecido muscular liso, e da presença de calcificação<sup>30,32</sup>. Leiomiomas tipicamente apresentam ecogenicidade de tumor sólido a US e frequentemente causam alteração no contorno e aumento do volume uterino. Aparecem usualmente como lesões focais hipocóicas, arredondadas, com contornos bem definidos. Em casos de degeneração, debris necróticos, incluindo fluido e material hemorrágico no interior da lesão, podem dar um aspecto heterogêneo, complexo ao leiomioma<sup>29</sup>.

Leiomiomas podem mimetizar tumores anexiais, duplicação uterina, adeniose focal ou até mesmo restos ovulares calcificados<sup>33</sup>. Embora a US seja o procedimento mais custo-efetivo para o rastreamento da leiomiomas, a técnica pode não detectar lesões muito pequenas e lesões pediculadas, não classificar corretamente lesões intragametares e não diferenciar leiomiomas de leiomiossarcomas<sup>29,34-35</sup>. Em estudo já antigo, realizado por via abdominal, com transdutores estáticos e dinâmicos com frequência de 3,5 e 5 MHz, exame completamente normal foi encontrado em até 22 % de pacientes com leiomiomas comprovados histologicamente<sup>31</sup>.

O uso da técnica transvaginal, que utiliza transdutores com frequências mais elevadas, melhorou muito a capacidade de detecção de leiomiomas pequenos. No entanto, quando o útero é muito longo ou volumoso, a porção distal do fundo pode não ser avaliada por estar fora da zona de insonação dos transdutores intravaginais<sup>36</sup>.

Deve-se considerar também que mulheres com sangramento anormal na peri-menopausa podem apresentar outras causas para o sangramento que podem, eventualmente, ser ocultadas pela presença de múltiplos leiomiomas<sup>29</sup>. Nesses casos, a sono-histerografia (SHG) e a histero-salpingografia (HSG) têm sido descritas como métodos com maior acurácia no



diagnóstico das patologias endometriais <sup>37</sup>. Mesmo para leiomiomas submucosos, a SHG é mais sensível do que a HSG na detecção de leiomiomas e do número de lesões <sup>29</sup>. Considerando que pacientes com sangramento uterino são melhor tratadas com terapia medicamentosa, enquanto aquelas com lesão orgânica necessitam de tratamento para causa específica, a SHG ajuda no processo de seleção das pacientes que necessitam de intervenção cirúrgica terapêutica, diminuindo significativamente o uso da histeroscopia diagnóstica. A SHG tem pouca ou nenhuma complicação, é bem tolerada e menos dolorosa que a histeroscopia diagnóstica <sup>38</sup>. A aparência dos leiomiomas na SHG é a mesma do que na US transvaginal (USTV), apenas seus contornos são mais nítidos. Uma pseudocápsula ocasionalmente pode ser vista ao redor dos leiomiomas, como um halo hiperecogênico <sup>29</sup>.

Uma das limitações da SHG é a sensibilidade de detectar leiomiomas menores do que 5mm. Além disso, nos casos de múltiplos leiomiomas, sombras acústicas de leiomiomas maiores podem dificultar a identificação de lesões menores situadas junto a eles <sup>29</sup>. Num estudo de Hoetzing <sup>39</sup>, apenas 31 % dos leiomiomas (5/16) foram detectados pela HSG, comparados a 88 % (14/16) da SHG. A presença de fluido na cavidade endometrial permite o correto delineamento do componente submucoso dos leiomiomas, além de permitir a correta mensuração do endométrio <sup>38</sup>.

Uma abordagem ainda experimental, com grande potencial, é a ecografia intraluminal, através de transdutores com frequência muito elevada (20 MHz) que se assemelham a cateteres. Essa técnica poderá vir a complementar a ecografia transvaginal, podendo ser particularmente útil no diagnóstico de lesões muito pequenas, de leiomiomas submucosos, pólipos e cinéquias, assim como de câncer endometrial e cervical <sup>40</sup>.

A ecografia tridimensional tem apresentado rápido crescimento de seu uso, podendo ser empregado nos casos em que a USTV bidimensional convencional apresentar imagens difíceis de interpretar <sup>40</sup>. com a aquisição de um único volume, múltiplos planos ortogonais podem ser estudados, tanto instantaneamente, quanto posteriormente, facilitando o estudo para pacientes e médicos. Algumas das potenciais aplicações da ultra – sonografia tridimensional incluem obtenção precisa do volume do útero e dos leiomiomas, avaliação mais correta do padrão vascular da lesão e o estudo comparativo mais acurado da monitoração do tratamento conservador. Assim, é de se esperar que a ecografia tridimensional venha a ser considerada um valioso método no diagnóstico e no planejamento terapêutico de leiomiomas uterinos <sup>29</sup>.

Ressonância magnética (RM) é um excelente método de identificação de leiomiomas<sup>42-44</sup>, podendo identificar lesões com diâmetro inferior a 5 mm., mesmo na vigência de lesões coexistentes<sup>34,35,45</sup>. essa capacidade diagnóstica pode ser importante clinicamente em pacientes com infertilidade que forem potencialmente candidatas a cirurgia. A RM também parece ser mais sensível e acurada na localização pré-operatória de leiomiomas e no planejamento cirúrgico de vários outros processos patológicos da pelve<sup>46</sup>.

A palpação realizada no exame físico combinada à ecografia usualmente é suficiente para estabelecer o diagnóstico de leiomiomatose uterina. No caso de uma lesão sólida estar situada em íntima relação com o útero, especialmente quando não houver a clara identificação dos ovários, laparoscopia ou laparotomia tem sido indicados para obtenção do diagnóstico definitivo. Com o uso da USTV, o número desses casos duvidosos diminuiu significativamente. O acréscimo da RM contribuiu ainda mais para que o diagnóstico seja estabelecido por meios não invasivos<sup>46</sup>. Devido ao custo muito elevado e a necessidade de usar contrastes intravenosos, a RM tem seu uso reservado para casos em que a USTV e a SHG forem inconclusivas. Deve-se salientar, porém, que, devido ao maior número de serviços de imagem disponíveis e a pressão de administradores de planos de assistência à saúde, a diferença de custo entre a RM e a USTV tende a diminuir no futuro<sup>29</sup>.

## 1.6. Tratamento

Leiomioma uterino, como tumor benigno, pode ser manejado com conduta expectante, a menos que cause sintomas. Vários fatores determinam a forma de tratamento, incluindo o tamanho e a localização das lesões, o tipo de sintoma, a idade, o desejo reprodutivo da paciente e a habilidade cirúrgica do ginecologista responsável pelo tratamento. Há poucas informações a respeito do tratamento de leiomiomas, mas são muitas as opções terapêuticas, tanto clínicas, quanto cirúrgicas.

### 1.6.1. Tratamento Cirúrgico

Há muito que a cirurgia tem sido o principal método terapêutico de leiomiomas uterinos. O procedimento definitivo, a histerectomia, elimina tanto os sintomas, quanto a chance de recorrência. Para muitas mulheres com prole completa, a histerectomia pode ser uma opção atraente por representar a liberdade de problemas uterinos futuros. Há dados que sugerem que pacientes submetidas à histerectomia ficam felizes com o alívio dos sintomas e experimentam melhora da qualidade de vida após a cirurgia <sup>5,47</sup>.

No entanto, para mulheres que desejam ainda ter filhos ou que desejam manter por qualquer razão, o útero, há várias outras opções terapêuticas. A miomectomia, remoção do leiomioma com manutenção do útero, é largamente realizada. Para múltiplos leiomiomas ou para úteros muito grandes, a miomectomia abdominal é a mais freqüentemente empregada. A incisão abdominal, o tempo cirúrgico, a perda sangüínea e o tempo de internação hospitalar são semelhantes ao da histerectomia <sup>48,49</sup>.

A desvantagem da miomectomia é o risco de novos leiomiomas se desenvolverem. Embora esse fenômeno seja chamado muitas vezes de “risco de recorrência de leiomiomas”, a independência clonal dessas lesões sugerem que se tratem de lesões diferentes. A taxa de detecção de leiomiomas pela USTV após miomectomia abdominal é elevada, chegando a 50% em cinco anos <sup>50,51</sup>. A chance de haver uma segunda cirurgia varia entre 11% e 26% <sup>52,53</sup>.

Assim, a miomectomia pode efetivamente aliviar os sintomas, mas não afeta o processo de desenvolvimento de novas lesões.

A miomectomia abdominal não prejudica o desenvolvimento de lesões posteriores. O risco de ruptura uterina após esse tipo de cirurgia é muito baixo (0,002%), comparado ao da cesariana (0,1%)<sup>53</sup>. A prática comum de recomendar cesariana eletiva às gestantes submetidas previamente à miomectomia abdominal é uma inferência dos resultados obtidos em mulheres submetidas à cesariana prévia. No entanto, há evidências suficientes que suportem essa analogia. Tais informações também deveriam ser estabelecidas para as outras formas terapêuticas alternativas à miomectomia abdominal, a fim de que o aconselhamento às mulheres que planejam gestar ou que já estejam gestando seja adequado<sup>7</sup>.

Para mulheres como volume uterino inferior ao equivalente a uma gestação de 16 semanas, o pequeno número de leiomiomas subserosos ou intramurais, a miomectomia laparoscópica pode ser uma opção. Obviamente, o útero deve ter um volume pequeno o suficiente para permitir a colocação do trocater na cicatriz umbilical. Além disso, a maior parte dos autores recomenda que apenas um ou dois leiomiomas menores do que 8 cm sejam retirados<sup>54</sup>. O uso de morceladores permite que lesões grandes sejam retiradas através de pequenas incisões<sup>7</sup>.

A questão técnica que permanece controversa na miomectomia laparoscópica é se a parede uterina, após sutura endoscópica, seria tão resistente quanto àquela suturada em camadas, técnica tradicionalmente realizada na cirurgia a céu aberto. Esse debate é oriundo de relatos de casos de gestações com ruptura uterina tão precoces quanto com 33 semanas de gestação após miomectomia laparoscópica. Segundo Nezhat<sup>55</sup>, as pacientes com leiomiomas intramurais deveriam ser submetidas à laparotomia ou fechamento endoscópico modificado. No entanto, o relato de um caso de ruptura uterina após miomectomia laparoscópica com sutura tradicional realizada por minilaparotomia contribuiu ainda mais para o aumento da controvérsia<sup>60</sup>.

Miólise é uma variação da técnica de miomectomia laparoscópica no qual o leiomioma é cauterizado, ao invés de retirado<sup>57</sup>. Embora essa técnica seja mais fácil do que a remoção do leiomioma com subsequente reparação, a simples destruição local sem reparação também aumenta a chance de ruptura uterina e formação de aderências<sup>58</sup>.

Para mulheres portadoras de leiomiomas submucosos, a miomectomia histeroscópica apresenta várias vantagens. A principal talvez seja o fato de evitar manipulação abdominal, por permitir exérese da lesão através da cérvix uterina, facilitando a recuperação pós-operatória e evitando a formação de aderências pélvicas. Embora o procedimento exija tratamento específico, pode ser feito ambulatoriamente e, em muitos casos, com anestesia regional. Considerando que esse é um tipo de leiomioma mais associado a sangramento anormal, o alívio sintomático propiciado pela técnica é bom: menos de 16% de uma série de pacientes submetidas à miomectomia histeroscópica por menorragia necessitaram um segundo procedimento após 9 anos de observação<sup>59</sup>. Os índices de fertilidade após o procedimento também são bons, ainda não havendo casos de ruptura uterina relatado após essa cirurgia<sup>60</sup>. Deve-se ressaltar, no entanto, que o sucesso da técnica depende da remoção completa da lesão. Para que isso seja exequível, o leiomioma submucoso não deve ter sua extremidade oposta do endométrio situada junto à membrana serosa do útero. Da mesma forma, leiomiomas submucosos com extensão intramural superior a 50% (classificados como leiomiomas submucosos tipo II), somente deveriam ser retirados por via histeroscópica em casos muito particulares, uma vez que a necessidade de repetir o procedimento aumenta significativamente<sup>61</sup>. A SHG e a RM são os métodos que mais contribuem para a correta seleção dos casos indicados para o procedimento endoscópico<sup>62</sup>. Os leiomiomas mais adequados para este procedimento são os leiomiomas pequenos que têm todo seu volume (leiomioma submucoso tipo 0) ou, pelo menos, mais de 50% de seu volume (leiomioma submucoso tipo I) localizado na cavidade endometrial<sup>61,62</sup>. A figura 4 apresenta a classificação dos leiomiomas submucosos (tipo 0, I e II). Essa classificação foi originalmente desenvolvida pela Sociedade Européia de Histeroscopia e é extremamente importante para o planejamento cirúrgico<sup>61,62</sup>.

Para mulheres com prole completa e cujo problema primário é o sangramento excessivo, ablação de endométrio isolado ou em associação com miomectomia histeroscópica pode fornecer alívio dos sintomas. Embora a maior parte dos trabalhos de ablação de endométrio tenha excluído pacientes com leiomiomas submucosos, um estudo de ablação endometrial combinado a miomectomia histeroscópica demonstrou que apenas 8% das pacientes necessitou um segundo tratamento após o tempo médio de observação de seis anos<sup>59</sup>.

Embolização da artéria uterina é uma nova técnica minimamente invasiva do tratamento de leiomiomas, baseada na hipótese de que o controle da vascularização do leiomioma irá controlar também os sintomas. Estudos preliminares indicam que a técnica é efetiva no controle de menorragia e que produz resultados variáveis sobre o volume uterino, mas o tempo de segmento ainda é pequeno<sup>63,64</sup>. Complicações sérias, tais como sépsis e morte, são raros, parecendo ser maiores quando há apenas um único leiomioma volumoso<sup>63,65</sup>. Embora um trabalho tenha relatado boa taxa de concepção após a embolização<sup>64</sup>, um outro relatou a ocorrência de 5% de amenorréia permanente<sup>66</sup>.

Por fim, têm sido testadas novas técnicas com o intuito de diminuir ainda mais a agressividade do tratamento cirúrgico. O uso da ablação percutânea a laser guiada por ressonância magnética e o uso de ultra-som de alta intensidade por via percutânea ou intravaginal representam duas dessas técnicas que podem vir a ter utilidade prática no futuro<sup>7</sup>.

### **1.6.2. Terapia Medicamentosa**

Muitos algoritmos para tratamento de sangramento uterino anormal secundário à presença de leiomiomas sugerem uma tentativa inicial de controle do sangramento através do uso de anticoncepcionais hormonais orais ou progesterona antes de se providenciar o tratamento definitivo. No entanto, não há evidências suficientes que suportem a hipótese de que esse tratamento seja efetivo. Da mesma forma o uso de anti-inflamatórios não esteróides ou agentes antifibrinolíticos, que é útil no tratamento da menorragia idiopática, também não foi suficientemente estudado na menorragia relacionada à leiomiomas.

Danazol, um esteróide androgênico comumente empregado no tratamento de endometriose, pode ser útil no controle da anemia secundária à menorragia associada à leiomiomas por provocar amenorréia. A gestrinona, outro esteróide androgênico, causa redução do volume uterino e amenorréia em pacientes com leiomiomas<sup>67</sup>. Uma das vantagens do uso desse medicamento é o efeito residual que permite que 89% das pacientes mantenham o volume reduzido do útero por 18 meses após suspensão do tratamento<sup>67</sup>.

Agonistas do hormônio liberador de gonadotropinas (GnRH), considerados o melhor tratamento medicamentoso para leiomiomas, causam, primariamente, aumento na liberação de gonadotropinas que é, em breve, seguido por dessensibilização e inibição da hipófise, o que

eleva ao quadro de hipogonadismo hipogonadotrófico. Esses agentes produzem significativa redução do volume uterino, geralmente na ordem de 35% a 65%, bem como são indutores de amenorréia na maioria das mulheres<sup>68,69</sup>. No entanto, após a suspensão do tratamento, há um rápido retorno do fluxo menstrual e do volume uterino aos níveis pré-terapia. Além disso, os severos sintomas de hipoestrogenismo causados pelo tratamento e, mais importante, a significativa perda de massa óssea contra-indicam o uso prolongado desses fármacos. Assim, o uso de agonistas do GnRH são usados primariamente em caráter temporário ou no período pré-cirúrgico, para facilitar o tratamento cirúrgico conservador. Seu uso comprovadamente diminui a perda sangüínea durante a cirurgia e aumenta as reservas de ferro pré-cirurgia<sup>70</sup>. No entanto, o uso de sais de ferro isoladamente produzem, na prática, o mesmo efeito sobre as reservas de ferro em várias pacientes<sup>7</sup>. Dessa forma, o custo e os efeitos adversos dos agonistas do GnRH devem ser bem considerados antes de sua indicação para o tratamento de pacientes sintomáticas com leiomiomas.

O uso de antagonistas do GnRH, ao invés dos agonistas, tem o benefício adicional do início rápido de ação. Apesar disso não promover melhora no tratamento a longo prazo, pode ser uma significativa vantagem no período pré-operatório<sup>70,71</sup>.

Há tentativas de estender-se o tratamento com agonistas do GnRH associados a medicamentos que aliviem seus efeitos adversos. Uma alternativa estudada é a introdução do uso de baixas doses de estrogênio associadas à progesterona após a fase de inibição hipofisária causada pelo agonista do GnRH. Essa abordagem mantém a redução do volume uterino obtido inicialmente, diminuindo significativamente os sintomas adversos e a perda de massa óssea<sup>72</sup>. Outra substância estudada é a tibolona, que tem ação estrogênica, progestacional e androgênica. Essa droga está associada a maiores taxas de amenorréia em mulheres após a menopausa portadoras de leiomioma do que a terapia de reposição hormonal convencional<sup>73</sup>. Em mulheres pré-menopáusicas com leiomiomas tratadas com tibolona após o uso de agonistas do GnRH, houve preservação da massa óssea e do perfil lipídico, sem que houvesse aumento reverso do volume uterino<sup>74</sup>.

O emprego de antagonistas esteróides é uma outra forma de manipular a concentração de hormônios esteróides. A mifepristona (RU 486) que, na maior parte das circunstâncias, age como um antagonista da progesterona, produz redução do volume uterino e induz amenorréia

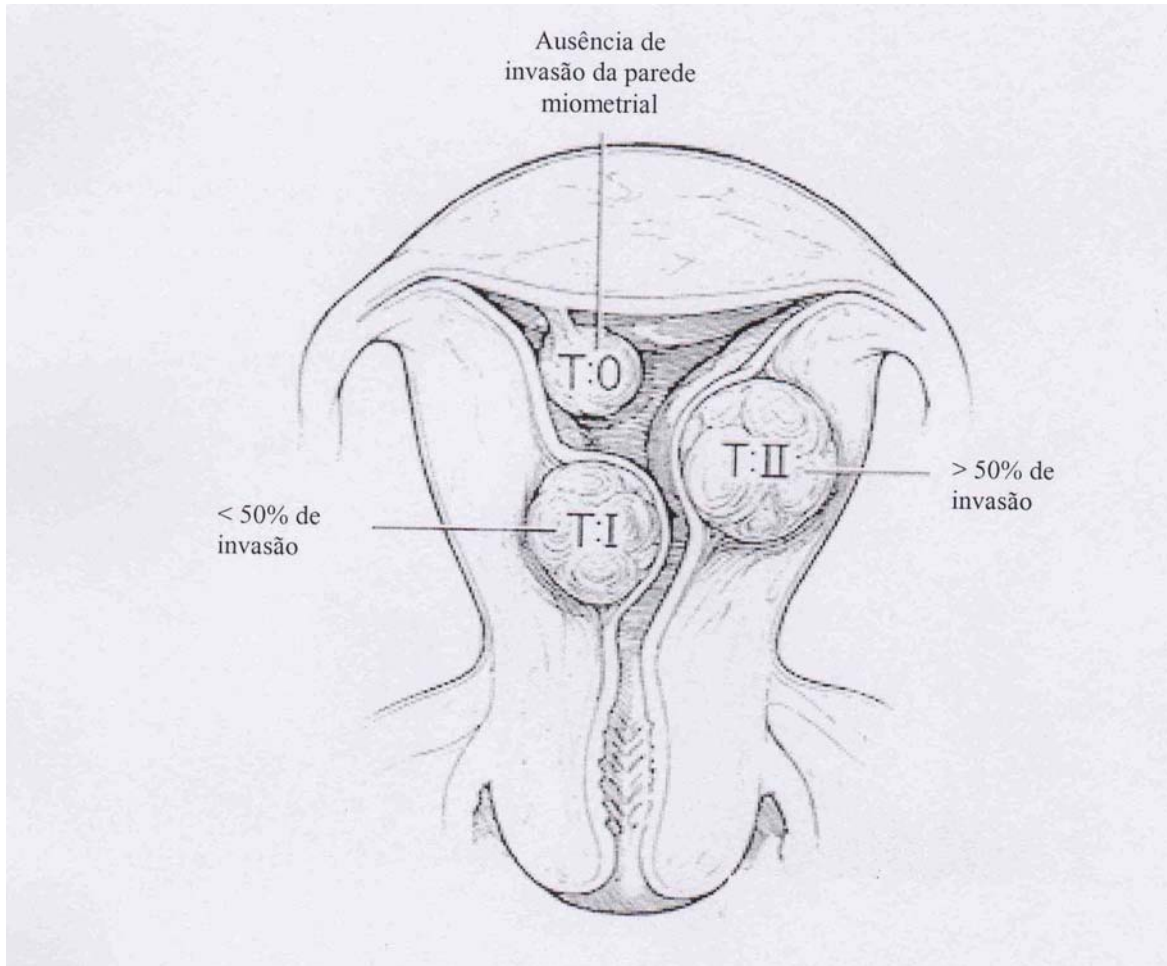
equivalente à produzida pelo uso de agonistas do GnRH, mas mantendo a concentração folicular do estradiol<sup>75</sup>.

No futuro é possível que formas inovadoras de modular o desenvolvimento de leiomiomas sejam utilizadas. Estudos em ratos já evidenciavam que drogas moduladoras do receptor do estrogênio podem inibir a formação de leiomiomas<sup>76</sup>. A regulação dos fatores de crescimento é uma alternativa que pode vir a se tornar uma nova opção terapêutica. Há evidências de que o interferon pode reverter o efeito proliferativo do fator de crescimento do fibroblasto (bFGF) em culturas de células de leiomioma<sup>77</sup>. outros autores relataram o caso de uma paciente com hepatite-C que fazia tratamento com interferon-alfa e que apresentou redução do volume uterino após sete meses de tratamento<sup>78</sup>. Assim, o uso de interferon ou de compostos similares poderá se tornar útil na prática clínica, mas, antes disso, muitos outros estudos deverão ser realizados.

A compreensão dos gene especificamente desregulados relacionados ao surgimento de leiomiomas poderá indicar novas modalidades terapêuticas e preventivas. Estudos preliminares para a identificação desses genes já iniciaram. Assim, espera-se que a terapia gênica também venha a ser uma alternativa real no futuro<sup>79,80</sup>.



Figura 4. Classificação dos leiomiomas submucosos em relação ao grau de projeção na cavidade endometrial, segundo a Sociedade Européias de Histerectomia (adaptado de Cohen & Valle, 2000).



## 2. Ecografia do Útero

### 2.1. Introdução

A ecografia, apesar do desenvolvimento de outras técnicas diagnósticas, continua sendo o método de imagem mais utilizado para a avaliação da pelve feminina <sup>81</sup>. O uso clínico da ecografia iniciou na década de 1950, subsequente a avanços tecnológicos específicos <sup>82</sup>, mas somente a partir da década de 1970 é que passou a ser utilizada com maior frequência na prática médica. O principal estímulo para seu uso rotineiro foi dado pela Obstetrícia, devido à necessidade de avaliação do feto sem os riscos inerentes à radiação <sup>83</sup>. Nos anos seguintes, avanços de engenharia biomédica e da informática modificaram significativamente a ultrasonografia, desenvolvendo-se transdutores intracavitários, com frequência mais elevada, e incorporando-se recursos adicionais, como o efeito de Doppler e as imagens tridimensionais. Além disso, como na radiologia, meios de contraste passaram a ser empregados.

O uso combinado das diferentes tecnologias disponíveis aumentou a acurácia da US no diagnóstico das patologias uterinas <sup>81</sup>. O presente capítulo tem o objetivo de apresentar sumariamente os princípios teóricos da US, bem como discutir as indicações, os benefícios e as limitações de seu uso na avaliação das patologias uterinas, particularmente de leiomiomas.

### 2.2. Física do Ultra-son

Ultra-som é uma onda sonora com frequência superior àquela que o ouvido humano consegue escutar, ou seja, acima de 20 kHz. Para gerar imagens utilizadas na prática médica, utiliza-se um transdutor contendo cristais ou cerâmica com características piezelétricas\* que transformam energia elétrica em energia acústica, uma forma de energia mecânica. A energia acústica é gerada apenas durante uma mínima fração de segundo e, por isso, é chamada de pulso. O pulso de energia se propaga rapidamente pelo corpo humano e é

---

\* Piezeletricidade é a capacidade de produzir voltagem elétrica quando um elemento é comprimido mecanicamente. A voltagem gerada é proporcional ao grau de compressão. Se o material é estirado, uma voltagem de polaridade oposta é originada. O efeito piezelétrico reverso é a compressão ou expansão de um material induzida pela aplicação de uma voltagem. A maioria dos cristais não possui a propriedade da piezeletricidade. O mais importante cristal natural que possui esta propriedade é o quartzo, que foi utilizado durante muito tempo na produção de transdutores. Atualmente, por serem mais facilmente sintetizadas, utilizam-se cerâmicas sintéticas à base de tetanato de bário ou zirconato de chumbo.

refletida pela interface de tecidos com características acústicas diferentes. A onda sonora refletida, ou eco, é captada pelo transdutor que, reversamente, transforma energia acústica em energia elétrica. Completada a seqüência pulso-eco, o transdutor volta a emitir nova onda sonora e o processo repete-se de centenas a milhares de vezes por segundo. Uma vez que é conhecida a velocidade de propagação do som de diferentes tecidos, o intervalo de tempo transcorrido entre a emissão da onda e o recebimento de seu eco pode ser utilizado para calcular a distancia entre o transdutor e a interface examinada. O eco captado, transformado em energia elétrica, é então demonstrado visualmente na tela de um monitor de imagens.

A forma de apresentação da imagem mais utilizada atualmente é chamada de módulo bidimensional ou módulo-B. nesse módulo, cada pulso transformado em energia elétrica é alinhado na tela do monitor, construindo a imagem de cada interface incluída no campo de insonação do transdutor.

### 2.3. Ecografia do Útero

Na década passada, o uso da ecografia pélvica transvaginal aumentou significativamente, sendo até mesmo possível, na maioria dos casos, realizar-se o exame ecográfico da pelve apenas por via transvaginal <sup>84</sup>. Essa técnica, por não permitir repleção vesical, torna o exame méis tolerável à paciente. Além disso, por permitir maior proximidade entre o transdutor e o útero, permite o uso de transdutores com maior freqüência e, por conseqüência, capazes de gerar imagens de melhor qualidade. Além disso, empregada em conjunto com a palpação abdominal, o transdutor vaginal pode ser utilizado de maneira similar ao exame ginecológico bimanual para determinar a mobilidade uterina ou para localizar pontos algicos da paciente <sup>81</sup>. Por todos esses fatores, a via transvaginal é a forma de acesso mais utilizada nos dias atuais para a avaliação das estruturas pélvicas femininas, reservando-se o uso da via abdominal para casos selecionados, tais como grandes tumores pélvicos e intolerância do transdutor vaginal.

Os avanços continuados, tanto de técnicas de ecografia tradicional com escala de cinzas, quando do efeito Doppler, melhoram a habilidade de caracterizar lesões anexiais. Assim, frequentemente é possível diferenciar com elevado grau de confiança qual lesão pode apenas ser acompanhada daquela que necessita complementação diagnóstica ou terapêutica. Em relação ao útero, a observação cuidadosa e a compreensão das modificações fisiopatológicas

melhoraram, por exemplo, a caracterização da adenomiose e a diferenciação dessa condição dos leiomiomas uterinos. A mais recente aquisição tecnológica, a ecografia tridimensional, apresenta grande potencial, particularmente na caracterização de anomalias uterinas e do câncer de endométrio e na complementação da sono-histerografia <sup>81</sup>.

Em relação ao estudo ultra-sonográfico do útero, ir-se-á abordar, nessa revisão, os aspectos da ecografia transvaginal como método de investigação de patologias do miométrio e do endométrio em pacientes pré - e pós-menopáusicas. As condições relacionadas à gestação não serão abordadas aqui.

### 2.3.1 Avaliação do Endométrio

#### 2.3.1.1.

A espessura endometrial pode ser medida pela ultra-sonografia obtendo-se uma imagem no plano sagital do corpo uterino. O transdutor intravaginal, por utilizar frequências mais elevadas que a dos transdutores abdominais, permite a obtenção de melhores imagens do endométrio <sup>81</sup>. Durante a mensuração, deve-se obter a maior das camadas anterior e posterior do endométrio tomadas conjuntamente, excluindo-se a zona juncional, que é a porção relativamente hipocogênica da região mais interna do miométrio, situada imediatamente à periferia do endométrio. Caso exista líquido coletado na cavidade endometrial, a medida do endométrio deve omitir a coleção líquida, sendo a espessura endometrial reportada como a soma das medidas das camadas anterior e posterior do endométrio. Na medida da espessura endometrial, variação interobservadores pode ocorrer, mas é muito pequena entre examinadores experientes <sup>85,86</sup>. há também excelente correlação entre as medidas obtidas pela USTV e aquelas obtidas diretamente em peças de histerectomia não fixadas <sup>87</sup>.

Em mulheres no menacme, o endométrio está mais fino no término do período menstrual, aparecendo na USTV como uma linha fina, hiperecogênica. Durante a fase proliferativa do ciclo menstrual, o endométrio apresenta aspecto trilaminar e mede entre 4mm e 8 mm de espessura. Após a ovulação, a ação da progesterona transforma as glândulas endometriais, que se alargam e passam a secretar material rico em Glicogênio. Como resultado, o endométrio aumenta sua espessura para 7mm a 14mm e se torna homogeneamente hiperecogênico <sup>81</sup>.

Em mulheres na menopausa, o aspecto do endométrio varia de acordo com a presença ou não de terapia de reposição hormonal (TRH). O tipo de TRH, isto é, contínua, combinada, ou seqüencial, também é importante. Em mulheres menopáusicas assintomáticas que não utilizam hormônios, alguns trabalhos sugerem que a espessura endometrial normal não deveria exceder a 4mm<sup>88,89</sup>, enquanto preconizam 8mm como limite superior da normalidade<sup>90</sup>. Para as pacientes que utilizam TRH, a espessura do endométrio depende do tipo de tratamento: estrogênio terapia contínua ou combinada à progesterona, sendo ainda diferente na forma contínua ou seqüencial. A TRH seqüencial, que consiste no uso de estrogênio e subsequente adição de progesterona, resulta em sangramento de privação e mudanças cíclicas no endométrio. Nesses casos, no meio do ciclo, a espessura endometrial frequentemente excede a 8mm<sup>90</sup>, chegando até, em algumas vezes, a 15mm<sup>91</sup>. Nessas mulheres, sugere-se realizar exame ecográfico bom no final ou bem no início do ciclo, fases em que a máxima ação da progesterona resulta em espessura endometrial mínima<sup>90</sup>. Um estudo que avaliou os efeitos da TRH seqüencial demonstrou que aumento igual ou superior a 5mm da espessura basal do endométrio é anormal e usualmente associado a processos proliferativos<sup>92</sup>. Quando a mulher utiliza continuamente estrógeno isolado ou combinado à progesterona, a espessura máxima esperada é de 8mm, não ocorrendo modificações cíclicas<sup>90</sup>.

Mulheres na menopausa frequentemente contêm mínima coleção líquida na cavidade endometrial, habitualmente com cerca de 1mm de espessura, achado que, na presença de um miométrio normal, não deve ser causa de investigações posteriores ou preocupações<sup>90,93</sup>.

#### **2.3.1.2. Achados Anômalos**

Anormalidades do endométrio podem ser causadas por processos focais ou difusos. Exceto a presença de coágulos hemáticos oriundos do fluxo endometrial, todos os achados focais são normais. Nas lesões difusas, o perfil hormonal da paciente deve ser considerado, assim como o grau de espessamento.

Em mulheres pré-menopáusicas, o melhor momento para avaliação endometrial é logo após o término do fluxo menstrual, quando o endométrio tem aparência linear. Qualquer alteração de espessura ou de ecogenicidade deveria indicar avaliação complementar, seja por GSH ou amostragem tecidual <sup>81</sup>.

Quando a mulher em menopausa apresenta episódio de sangramento e a USTV revela endométrio homogêneo com até 4mm de espessura, a maioria dos autores associa o sangramento a atrofia endometrial com ulceração superficial. Nesses casos, não há necessidade de avaliação complementar <sup>94-98</sup>. também é consenso que, quando a mulher em menopausa não usuária de TRH apresenta sangramento e espessura endometrial superior a 4mm, uma biópsia de endométrio deveria ser obtida. Controvérsias sobre a conduta a ser seguida ainda persistem nos casos em que a espessura endometrial está entre 5mm e 8mm em pacientes assintomáticas não usuárias de TRH e nas pacientes em TRH com sangramento anormal atípico. Isso ocorre porque alguns autores utilizam como valor de corte para indicação de biópsia o valor de 4mm <sup>94</sup>, enquanto outros preferem 8mm <sup>90</sup>. Independente dessa discussão, a decisão de biópsia complementar depende da medida tecnicamente precisa da espessura endometrial, da regularidade do endométrio <sup>99</sup>, da idade e dos fatores de risco para câncer de endométrio <sup>81,99,100</sup>.

#### **2.3.1.2.1. Anomalias Focais**

A literatura diverge em relação à abordagem ideal para detectar anomalias focais do endométrio. Alguns autores recomendam SHG para todas as pacientes peri ou pós-menopáusicas com sangramento anormal <sup>101</sup>. Esse conceito recebe suporte de um estudo multicêntrico recente revelou a presença de patologia endometrial focal (pólipos e/ou leiomiomas) em 22% das mulheres com sangramento pós-menopáusicas e espessura endometrial inferior a 5mm <sup>102</sup>. Outros autores, no entanto, reservam a SHG apenas para os casos em que a USTV apresenta alguma alteração <sup>103-108</sup>. outros ainda preconizam que a USTV isoladamente é capaz de identificar alterações focais do endométrio <sup>109,110</sup>. Esses autores argumentam que a USTV pode prever a presença de lesão focal intracavitária através da alteração do eco endometrial central <sup>109,111</sup>. esses autores argumentam que a USTV

pode predizer a presença de lesão focal intracavitária através da alteração do eco endometrial central <sup>109,111</sup>.

A maioria das anormalidades endometriais focais corresponde a leiomioma submucoso ou pólipos endometrial benigno. Se a paciente estiver com sangramento menstrual, a possibilidade de coágulo hemático também deve ser considerada. As características típicas do pólipos são as de uma massa com contornos lisos, bem definidos e completamente envolto por endométrio. Uma vez que essas lesões são relativamente hiperecogênicas, são melhor visualizadas na fase proliferativa, quando o endométrio é mais hipoeecogênico. Por conterem tecido granular, áreas císticas podem ser vistas em 58% a 91% dos casos <sup>109,112,113</sup>. Pólipos também tendem a apresentar um pedículo vascular que pode ser detectado pelo efeito Doppler <sup>81</sup>.

Em contraste, as características típicas dos leiomiomas submucosos incluem a presença de lesão hipoeecogênica ou heterogênea que pode ou não causar sombra acústica superior. O leiomioma submucoso tende a pressionar e distorcer a cavidade endometrial mas, a menos que seja totalmente intracavitário, não apresenta endométrio circunjacente em toda sua extensão. Um vez que é hipoeecóico, é melhor visualizado na fase secretora, quando o endométrio está hipereecóico. Em comparação ao pólipos, o leiomioma submucoso tende a ter base mais larga, mais frequentemente apresenta contornos irregulares, e pode apresentar fluxo vascular periférico ou difuso no estudo com Doppler colorido <sup>81</sup>. Segundo alguns autores, pequenos leiomiomas submucosos são detectados pela USTV com acurácia e sensibilidade semelhantes à da histeroscopia <sup>114</sup>.

Outras causas menos comuns de lesão focal são a hiperplasia focal, o pólipos maligno, o carcinoma focal, a endometrite focal e a sinéquia <sup>81</sup>.

#### **2.3.1.2.2. Anomalias Difusas**

O endométrio pode estar espessado por patologias focais ou difusas. Mesmo pólipos ou leiomiomas submucosos podem aparecer como espessamento difuso do

endométrio à USTV. Outras causas são a endometrite, a hiperplasia e o carcinoma de endométrio. Diminutas áreas císticas tendem a predominar em pólipos benignos, mas também ocorrem em pólipos malignos, hiperplasia cística e carcinoma <sup>112,113</sup>. Há estudos que comprovam a teoria de que processos malignos estão associados à espessura maior do endométrio <sup>87,95-98,113,115-117</sup>. Na maior série de pacientes, o endométrio, 12,9mm nos de pólipo, e 12mm nos de hiperplasia <sup>97</sup>. Nos casos de carcinoma, o endométrio é usualmente heterogêneo e mal definido e, em casos avançados, em que há infiltração do miométrio, pode ser difícil mensurar a espessura do endométrio <sup>112</sup>. SHG revela pouca distensibilidade da cavidade uterina com câncer, e relativamente boa distensibilidade da cavidade uterina com câncer, e relativamente boa distensibilidade nos casos hiperplasia <sup>102</sup>. Apesar dos esforços da USTV, da SHG e do Doppler em diferenciar lesões benignas de malignas, o estudo anatomopatológico é imprescindível para a obtenção do diagnóstico definitivo <sup>81</sup>.

### **2.3.2. Avaliação do Miométrio**

#### **2.3.2.1. Achados Fisiológicos**

A imagem do miométrio obtida pela USTV revela três camadas distintas. A mais externa é relativamente fina, sendo separada da camada mais espessa central pelos vasos arqueados. Ambas camadas são homogêneas e pouco ecogênicas <sup>118</sup>. A camada interna consiste num fino halo hipoecogênico que circunda o endométrio; nem sempre é visualizada, sendo que sua aparência depende relativamente da ecogenicidade do endométrio e das camadas miometriais. As veias arqueadas, mais largas que as artérias correspondentes, aparecem como canais vasculares anecóicos aproximadamente no terço externo do miométrio <sup>118</sup>. As artérias tornam-se proeminentes se calcificarem, como pode ocorrer em mulheres diabéticas, mesmo no menarca, e em mulheres com aterosclerose generalizada <sup>81</sup>.

O miométrio é mais largo na região fúndica. Sua porção anterior e posterior devem ser uniformes e simétricas. Em raras circunstâncias, o miométrio pode não ser adequadamente examinado pela USTV. Isso pode ocorrer em úteros muito volumosos ou muito alongados, ou ainda quando o órgão está em posição retrovertida, havendo alinhamento entre a cérvix, o



segmento inferior, o corpo e o fundo do útero. A solução para essa situação pode estar na redução da frequência empregada, na mobilização do fundo uterino para uma posição ante- ou retrofletida, ou trocando para a via abdominal<sup>81</sup>.

### **2.3.2.2. Achados Anômalos**

#### **2.3.2.2.1. Anomalias Focais**

##### **2.3.2.2.1.1. Leiomioma**

Embora leiomiomas de grandes dimensões possam necessitar da via abdominal para sua completa avaliação, leiomiomas submucosos, intramurais e subserosos podem ser precisamente localizados pela USTV. O leiomioma típico é uma lesão focal bem circunscrita, heterogeneamente hipocóica, que pode atenuar parcialmente a onda sonora. Além das sombras refrativas oriundas de sua periferia, múltiplas sombras que se originam diretamente da lesão podem ocorrer. A correlação histopatológica sugere que esta aparência seja causada tanto pelo arranjo tecidual em espiral, quando pelas interfaces formadas entre os elementos muscular e fibroso dos leiomiomas<sup>119</sup>. na USTV, a identificação da sombra acústica permite a distinção dos leiomiomas das outras massas pélvicas com sensibilidade de 87% e especificidade de 89%. Essa aparência é melhor percebida pela USTV do que pela ultrasonografia pélvica por via abdominal, e é particularmente útil na distinção de leiomiomas pediculados e tumores ovarianos<sup>120</sup>.

Variações de leiomiomas podem ser encontradas, incluindo os com transformação cálcica, cística, gordurosa ou hemorrágica. O processo de calcificação tipicamente inicia na periferia do leiomioma e está associada a sombra acústica intensa. Degeneração cística, que tende a ter início no centro da lesão, ocorre mais frequentemente com o uso de progestágenos ou durante a gestação<sup>121</sup>. degeneração cárnea, ou infarto agudo hemorrágico, geralmente ocorre após um rápido período de crescimento, como durante a gravidez inicial. Durante a fase aguda do sangramento, as lesões tornam-se hiperecogênicas, mas, a medida que o tempo passa, tornam-se gradativamente císticas. Lipoleiomiomas representam menos de 1% dos

leiomiomas e, devido ao tecido gorduroso, são hiperecogênicos e atenuam parcialmente a onda sonora <sup>112,113</sup>. Se necessário, tal diagnóstico pode ser confirmado por meio de tomografia computadorizada ou ressonância magnética.

Leiomiomas pediculados podem ser confundidos com tumores sólidos anexiais, mas o reconhecimento de suas características ecográficas e a identificação em separado de ambos os ovários permite estabelecer a diferenciação com precisão.

Embora alguns grandes leiomiomas pediculados necessitem de avaliação por via abdominal, a USTV auxilia na identificação do pedículo que se liga ao corpo uterino seja através de visualização direta pelo módulo-B, seja pela identificação do pedículo vascular com efeito Doppler <sup>81</sup>.

#### **2.3.2.2.1.2. Adenomioma**

Adenomiose é um processo que acomete o miométrio usualmente de forma difusa, mas pode também ser uma lesão focal e nodular. Os dois achados ultra-sonográficos utilizados para caracterizar os adenomiomas são as margens mal definidas e a presença de espaços hipo- ou anecóicos em seu interior <sup>81</sup>. Usando a USTV, estudos prospectivos identificaram adenomiomas focais com sensibilidade de 80% a 82%, especificidade de 88% a 94%, valor preditivo positivo de 86% a 91%, e valor preditivo negativo de 86% a 91% <sup>124,125</sup>. Adicionalmente, esses tumores preconizam que, se a USTV, reversamente, identificar margens bem definidas e ausência de espaços anecóicos no interior da lesão, o diagnóstico de leiomioma estará correto em 95% a 97% dos casos. Caso esteja-se planejando tratamento, essa diferenciação é extremamente importante, visto que adenomiomas não podem ser excisados localmente e não respondem a tratamento clínico <sup>81</sup>. embora ressonância magnética seja considerada a melhor técnica de diagnóstico de adenomiomas <sup>126</sup>, alguns casos foram descritos sustentando não ser possível distinguir leiomiomas de adenomiomas à ressonância magnética <sup>127</sup>.

### 2.3.2.2. Anomalias Difusas

#### 2.3.2.2.1. Adenomiiose

Adenomiiose é definida como a presença de glândulas endometriais ectópicas localizadas profundamente no miométrio, circundadas por tecido muscular liso hipertrófico <sup>128</sup>. Sua prevalência varia de 5% a 70%, dependendo dos critérios empregados para o diagnóstico <sup>129</sup>. Clinicamente, adenomiiose ocorre mais amiúde em mulheres multíparas entre 30 e 50 anos com queixa de dismenorréia <sup>81</sup>.

Com base em recentes estudos que correlacionam USTV com ressonância magnética e histopatologia, a USTV tem bom índice de detecção de adenomiiose difusa <sup>127,130-132</sup>. Os achados ultra-sonográficos incluem: miométrio difusamente heterogêneo, devido à presença de ilhotas de tecido granular hipercóico; transição miometrial/endometrial mal definida, secundária à extensão de glândulas endometriais heterotópicas para miométrio; presença de áreas císticas isoladas no miométrio, indicando a presença de glândulas endometriais dilatadas ou áreas de hemorragia do tecido endometrial heterotópico. Características adicionais são o aspecto globoso do útero, a tendência de acometer preferencialmente a parede posterior do útero, e áreas de sombra acústica refrativa que, diferentemente dos leiomiomas, não estão associados à lesão focal identificável <sup>81</sup>. embora seja difícil precisar quão boa é a USTV no diagnóstico de adenomiiose, a literatura sugere sensibilidade de 80% a 86%, especificidade de 50 a 96%, e acurácia de 68% a 86% <sup>133-135</sup>.

Apesar de os progressos obtidos pela USTV no diagnóstico de adenomiiose, as seguintes limitações podem ser citadas: os achados são extremamente operador-dependentes, curva de aprendizado lenta, mesmo para examinadores experientes, interferência de leiomiomas coexistentes, e a persistente dificuldade de diferenciar adenomiomas de leiomiomas <sup>81</sup>.

## 2.4 Conclusão

Para a maioria das pacientes, a USTV é o método de escolha para avaliação com imagens dos órgãos pélvicos. É um método confiável para a detecção de cistos ovarianos e outras lesões anexiais e pode frequentemente indicar quais lesões podem ser acompanhadas e quais merecem tratamento imediato. A USTV é igualmente confiável na avaliação do endométrio e do miométrio tanto normal, quanto patológico. Nos casos tecnicamente limitados ou nos casos duvidosos, ressonância magnética pode fornecer informações adicionais importantes.

### 3. Sono-histerografia

#### 3.1. Introdução

Sono-histerografia (SHG), tradução da palavra inglesa *sonohysterography*<sup>37</sup>, é o termo que designa o procedimento diagnóstico que utiliza a instalação de soro fisiológico na cavidade endometrial sob avaliação ecográfica. Embora menos frequentes, outros termos com o mesmo significado e igualmente adaptados da língua inglesa também são utilizados, tais como eco-histeroscopia<sup>136</sup>, hidrossonografia<sup>137</sup>, sono-histero-salpingografia<sup>138</sup>, histero-sonografia com contraste<sup>139</sup>, ultra-sonografia com infusão salina<sup>140,141</sup> e sono-histerografia com infusão salina<sup>142</sup>.

Sua origem evoluiu do conceito de que a presença de líquido facilita ou melhora a avaliação ecográfica de várias estruturas, particularmente a obstetrícia<sup>142</sup>. em ginecologia, o fluido fisiológico contido nos folículos favorece a avaliação dos ovários. Do mesmo modo, fisiológica ou não, mesmo uma pequena quantidade de líquido coletado na cavidade endometrial melhora a visualização do endométrio<sup>93</sup>. A partir da observação desse fenômeno natural, desenvolveu-se o conceito de prover um acúmulo de líquido artificial na cavidade endometrial com o intuito de melhorar a visualização do contorno e da espessura do endométrio<sup>142</sup>. em 1981, Nannini et al descreveram pela primeira vez a técnica de infusão de soro fisiológico na cavidade uterina através de um cateter rígido, sob controle ecográfico por via abdominal, em investigação de infertilidade, denominando-a de eco-histerografia<sup>136</sup>. Em 1993, Parsons e lense passaram a empregar cateter mais fino (5F) e flexível, e utilizaram a ecografia por via transvaginal. Tal procedimento foi denominado sono-histerografia (ShG)<sup>37</sup>

e, em sua publicação, foi descrito o resultado de seu uso na avaliação de 39 mulheres cujo exame ecográfico prévio havia detectado alteração da cavidade endometrial sem esclarecer sua etiologia.

Embora a SHG tenha sido subutilizada no passado <sup>138,143</sup>, nos Estados Unidos, desde 1995, sua importância na avaliação do sangramento uterino anormal tem aumentado. Tal fato decorre do acúmulo de experiência clínica e da publicação de relatos clínicos que demonstraram que, para esse fim, a SHG oferece vantagens diagnósticas sobre a USTV, bem como sobre a biópsia de endométrio, curetagem uterina e, até mesmo, do uso isolado da histeroscopia, uma vez que permite a obtenção de imagens não só da cavidade endometrial, mas também da parede miometrial <sup>143</sup>.

### **3.2. Indicações**

As indicações para realização da SHG podem ser agrupadas em quatro categorias: avaliação das pacientes com sangramento uterino anormal, infertilidade, avaliação pré-operatória da cavidade uterina, e avaliação das anormalidades previamente encontradas pela USTV. A última categoria será discutida juntamente com as três primeiras, estabelecendo-se simultaneamente uma comparação com métodos diagnósticos.

#### **3.2.1. SHG na avaliação do sangramento uterino anormal**

Sangramento uterino anormal é uma queixa frequente na Ginecologia clínica e por ter impacto significativo no bem-estar físico, psicológico, social e econômico das pacientes <sup>144,145</sup>. Sua etiologia pode ser dividida em duas amplas categorias: aquela causada por anovulação ou oligovulação, também denominada sangramento uterino disfuncional, e aquela determinada por causas orgânicas bem definidas, como pólipos e liomios submucosos <sup>145</sup>.

Múltiplos métodos de imagem e de biópsia foram desenvolvidos para a avaliação de mulheres com sangramento uterino anormal. Inicialmente, a curetagem uterina era tida como

o melhor método de avaliação para essa condição. No entanto, já está bem documentada a inacurácia desse método <sup>143</sup>. desde a década de 1970, dispositivos de biópsia para uso ambulatorial tem sido empregados com acurácia diagnóstica similar à curetagem uterina, mas dispensando a anestesia e com menor custo. Ainda assim, tais biópsias não são suficientemente sensíveis para o diagnóstico de anormalidades estruturais, além de também apresentarem as limitações e os erros de amostragem evidenciados pela curetagem <sup>143</sup>. Goldstein et al <sup>146</sup> demonstraram que, em mulheres na perimenopausa, a biópsia ambulatorial não dirigida (sem o acréscimo de qualquer técnica de imagem) pode não diagnosticar cerca de 20% de lesões focais, tais como áreas de hiperplasia focal, pólipos e leiomiomas submucosos.

Atualmente, USTV, histeroscopia e SHG são procedimentos mais frequentemente empregados para diferenciar pacientes com sangramento uterino anormal de causa orgânica das de causa disfuncional. A primeira é um método não invasivo, com boa sensibilidade para detectar pequenas lesões, mas com menor especificidade <sup>147</sup>. a localização exata de uma determinada lesão em relação à cavidade uterina e a natureza dessas lesões são amiúde imprecisas <sup>107</sup>. Histeroscopia é sensível e específica, mas exige investimento em compra e manutenção de materiais onerosos, além de profissional treinado especificamente para o procedimento. Apesar da aceitação das pacientes e da conveniência da histeroscopia ambulatorial realizada em consultoria, a maioria dos ginecologistas americanos ainda prefere realizar esse procedimento em ambiente hospitalar <sup>143</sup>, o que aumenta os custos.

A SHG permite a avaliação detalhada tanto do endométrio quanto da cavidade endometrial, permitindo o delineamento da linha endometrial e a distinção entre lesões endometrial, submucosas e intramurais <sup>107</sup>, tendo sido utilizada tanto em mulheres na pré- quanto na pós-menopausa. O maior benefício de SHG em pacientes na idade reprodutiva está na localização precisa de lesões intra-uterinas <sup>143</sup>. Nessas pacientes, a sensibilidade é alta, variando entre 96% <sup>140</sup> e 99% <sup>148</sup>, e a especificidade é boa, situando-se entre 72% <sup>148</sup> e 88% <sup>140</sup>. A discordância entre SHG e histeroscopia se dá sobretudo em resultados falso-positivos de pólipos de primeiro método, ou na não diferenciação entre pólipo e leiomioma submucoso <sup>140,143,148,149</sup>. menos frequentemente, adenomiomas podem ser mal diagnosticados como pólipos ou leiomiomas <sup>149</sup>. A medida da espessura endometrial, largamente utilizada na avaliação do sangramento pós-menopáusicos, é de pouca importância em pacientes pré-menopáusicas com sangramento uterino anormal, uma vez que os limites da normalidade são amplos <sup>143</sup>.

Em mulheres com sangramento pós-menopáusico, os valores de sensibilidade (95%<sup>150</sup> a 98%<sup>102</sup>) e de especificidades (88%<sup>102</sup> a 98%<sup>150</sup>) são similares aos descritos em mulheres com sangramento anormal durante o menacme. Naquele grupo, Bree et al<sup>102</sup> relataram que a SHG melhora a acurácia e confiança diagnósticas e auxilia na escolha da melhor conduta. Segundo os autores, SHG sem evidencia de lesão associada a resultado de biópsia de endométrio normal dispensaria outras avaliações em mulheres com sangramento pós-menopáusico. O'Connor et al<sup>150</sup> reportaram que, embora nenhum caso de carcinoma ou de hiperplasia tenha sido relatado em mulheres com espessura endometrial inferior a 4,5mm, achados focais, tais como pólipos e leiomiomas, puderam ser detectados pela SHG nesse grupo. O valor de 5mm parece ser um ponto de corte acurado para a distinção de um endométrio normal (espessura inferior a 5mm) de um com hiperplasia ou câncer<sup>151</sup>.

Pacientes pós-menopáusicas em uso de terapia com tamoxifeno podem ou não apresentar sangramento uterino anormal, mas freqüentemente exibem endométrio espesso, contendo pequenas áreas císticas em seu interior à USTV<sup>151</sup>. Biópsia de endométrio é usualmente negativa nesses pacientes, revelando endométrio atrofio. SHG tem demonstrado que, em alguns casos em que a alteração é suspeitada como de causa endometrial, as áreas císticas de apresentam, na realidade, dispersas na camada interna do miométrio<sup>142</sup>. O estudo anatomopatológico nesses casos evidenciam que tais áreas císticas correspondem a reativação dos focos de adenomiose sob a forma de microcistos<sup>142</sup>. Tais microcistos podem igualmente ser vistos no interior de pólipos endometriais e, nesses casos, poderão conter áreas de hiperplasia ou até carcinoma. Sem o uso de contraste, pode ser impossível a diferenciação de um endométrio difusamente espessado daquele com outras lesões<sup>142,151-153</sup>. Bertelli et al<sup>153</sup> salientam que, apesar da contribuição da técnica, cerca de dois terços das usuárias assintomáticas de tamoxifeno são submetidas à biópsia devido a alterações detectadas pela SHG, usualmente resultando em achados insignificantes ou benignos.

### **3.2.2. Infertilidade**

Estima-se que 10% a 15% dos casais que procuram tratamento para fertilidade apresentam algum processo patológico na cavidade uterina<sup>154</sup>. Achados intrauterinos anormais ocorrem em aproximadamente 34 a 62% das mulheres inférteis<sup>155</sup>.

tradicionalmente, a avaliação da cavidade uterina nesse grupo de pacientes é realizada através de histeroscopia ou da histerossalpingografia <sup>156</sup>. A última é empregada rotineiramente na investigação da mulher infértil, seja como método de rastreamento de ma formações uterinas, seja na investigação da permeabilidade tubária <sup>157</sup>. no entanto, é preciso salientar que a histerossalpingografia pode apresentar taxas de resultados falso-positivos na ordem de 10 a 30% <sup>154,157</sup>. A histeroscopia, por sua vez, é considerada o procedimento diagnóstico definitivo na avaliação das anomalias intrauterinas detectadas pela HSG <sup>156,157</sup>. No entanto na abordagem inicial, é tida como menos informativa do que a HSG uma vez que não avalia as tubas uterinas adequadamente <sup>144,157</sup>.

A SHG foi considerada estatisticamente equivalente à histeroscopia no que se refere ao diagnóstico de alterações intrauterinas em mulheres inférteis, fornecendo, adicionalmente, a informação sobre a proporção componente intramural de eventuais leiomiomas submucosos, assim como a presença de leiomiomas extracavitários e a avaliação dos anexos <sup>154,156,157</sup>. Tais informações podem ser bastante úteis no planejamento do tratamento dessas pacientes. Além disso, a SHG é menos desconfortável às pacientes: numa escala descende de dor que varia de 1 a 10, a SHG obteve média 2.7, comparada a 5.8 da HSG e a 5.3 da histeroscopia ambulatorial <sup>154</sup>. Acredita-se que a SHG seja também superior a USTV porque pode diagnosticar a presença de leiomiomas submucosos em pacientes com múltiplos leiomiomas, pode distinguir casos com lesão difusa de casos com lesão focal do endométrio, e pode diferenciar o útero arqueado do septado <sup>158</sup>. Além disso, a SHG pode ser utilizada para avaliação inicial da permeabilidade tubária, reservando-se o uso de raio-x e de contraste iodado para casos duvidosos ou possivelmente alterados <sup>159</sup>. No entanto, a SHG não pode ser considerada método acurado e confiável na avaliação da permeabilidade das tubas uterinas <sup>160,161</sup>, mesmo com a adição de técnicas novas e sofisticadas, como a ecografia tridimensional <sup>161</sup>. Devido aos resultados falso-positivos e á dificuldade de avaliação da arquitetura tubária, pacientes com alto risco de patologia tubária, seja por dados de anamnese ou por alteração na SHG, deveria ser avaliadas por SHG ou por laparoscopia associada à cromotubagem <sup>161</sup>.

### **3.2.3. Avaliação pré-operatória da cavidade uterina**



A SHG auxilia no processo de seleção terapêutica por delinear com precisão o tipo e a localização das lesões intrauterinas<sup>107, 162</sup>. Lesões endometriais focais são usualmente de fácil remoção histeroscópica; já lesões endometriais difusas podem ser avaliadas por biópsia, histeroscopia ou curetagem uterina<sup>37, 150</sup>. Tratando-se de leiomiomas, a SHG pode estabelecer a proporção entre componentes intramural e submucoso.

O tratamento cirúrgico de leiomiomas tem sido utilizado há anos, mas várias técnicas cirúrgicas foram desenvolvidas nos últimos tempos. Histerectomia, o método terapêutico clássico, elimina tanto os sintomas quanto a chance de recorrência. No entanto, em pacientes que ainda desejam gestar e naquelas que preferem a manutenção do útero, a histerectomia deve ser evitada. Nesses casos, procedimentos ditos minimamente invasivos podem ser planejados<sup>1,7</sup>.

Para pacientes com sintomas provocados por leiomiomas submucosos, a miomectomia histeroscópica é a que apresenta maior número de vantagens. Embora seja procedimento que exija cirurgiões altamente treinados, pode ser realizada em caráter ambulatorial, com anestesia regional e, eventualmente, local, favorecendo a recuperação e diminuindo custos<sup>1,7</sup>. Além disso, o índice de alívio sintomático<sup>59</sup> e as taxas subsequentes de fertilidade são bons<sup>60</sup>. Com o advento dessas formas terapêuticas, determinar a real presença ou ausência de leiomiomas, sua diferenciação de adenomiose, a quantidade e as dimensões das lesões, sua localização exata em relação à cavidade uterina, e avaliar os anexos é fundamental antes, durante e, algumas vezes, depois do tratamento<sup>19, 163</sup>.

A ultra-sonografia convencional ainda é o melhor método com melhor relação custo-benefício para o rastreamento das informações acima referidas. No entanto, mesmo a técnica transvaginal pode ser inadequada para a identificação de lesões muito pequenas. Além disso, a localização e a classificação precisas dos leiomiomas muitas vezes não podem ser determinadas<sup>29</sup>.

Através da histeroscopia, leiomiomas podem ser classificados quanto à sua localização na cavidade uterina<sup>61</sup>; tal sistema de classificação pode ser adaptado à SHG. Por esses critérios, o leiomioma pediculado, sem componente intramural, é classificado como tipo 0 (TO). O leiomioma submucoso sésil, com mais de 50% de seu volume projetado na cavidade endometrial, caracteriza o tipo I (TI). Finalmente, o leiomioma com extensão intracavitária de

50% ou menos é chamado de tipo II (TII). Leiomiomas dos tipos 0 e 1 são ressecados com sucesso por histeroscopistas experientes. Leiomiomas do tipo II são menos suscetíveis à ressecção histeroscópica por que as taxas de perfuração uterina, intoxicação hídrica, contratura da cavidade endometrial e ressecção incompleta aumentam significativamente<sup>61</sup>.

Pacientes com sangramento uterino anormal sem lesão focal intracavitária podem ser candidatas à ablação endometrial. Embora esse procedimento seja simples, para que seja seguro e eficaz, a completa investigação da cavidade uterina é mandatória a fim de excluir a possibilidade de malignidade e de lesões focais<sup>7, 107</sup>. SHG tem-se demonstrado eficaz no processo de seleção de pacientes para ablação endometrial<sup>164,165</sup>. A seleção apropriada das pacientes permite que o método seja realizado ambulatorialmente, e o que é conveniente para pacientes e médicos, minimizando custos e os riscos inerentes à técnica<sup>7,19,107</sup>.

### **3.3. Técnica e Critérios Diagnósticos**

SHG requer mínimos cuidados e dispensa anestesia<sup>107</sup>. Recomenda-se que a bexiga urinária esteja vazia por que, além de a repleção vesical ser dispensável e incômoda para a paciente, a bexiga repleta pode deslocar o útero anteversofletido para uma posição menos favorável para a avaliação da cavidade endometrial. Mulheres com sinais e sintomas de processo inflamatório ou infeccioso da pelve devem ser avaliadas previamente ao exame; em pacientes com fatores de risco ou com suspeita de processo infeccioso, ou naquelas que necessitam cobertura antibiótica em procedimentos, profilaxia antibiótica deve ser realizada<sup>107</sup>. Pode-se utilizar, a critério clínico, analgésicos por via oral. A SHG é idealmente realizada na fase proliferativa inicial, após o término do fluxo menstrual<sup>166</sup>. Tal medida permite melhor visualização da cavidade uterina e diminui a taxa de resultados falso-positivos, uma vez que, na fase secretora, as glândulas endometriais podem-se tornar espessas, mimetizando pólipos endometrial único ou, até mesmo, múltiplas lesões<sup>166</sup>.

O exame é realizado em posição de litotomia. Introduce-se espéculo vaginal e realiza-se a limpeza do colo uterino com iodoform aquoso ou outra solução anti-séptica. Não há estudos comparativos entre os diversos tipos de cateteres. O autor prefere usar cateter flexível com 5-French dotado de balonete em sua extremidade, uma vez que parece ser mais fácil de

manusear e causar menor desconforto à paciente. Raramente é necessário um cateter menor. Instila-se solução salina estéril a 0,9% através do cateter, tomando-se o cuidado de remover bolhas de ar. O cateter é então inserido através do orifício cervical e deve ficar posicionado na porção inferior da cavidade uterina. A seguir, o balonete é enchido também com solução salina. Retira-se o espéculo e introduz-se um transdutor vaginal emissor de ultra-som com frequência idealmente situada entre 5 e 9 MHz, recoberto por protetor descartável de látex e gel lubrificante. Cerca de 10 e 50 mililitros de solução salina são instalados na cavidade endometrial sob contínua observação da USTV. O estudo Doppler colorido também pode ser realizado em algumas pacientes, particularmente quando se observam anormalidades, no intuito de diagnosticar pedículo vascular<sup>102, 107</sup>. A cavidade uterina deve ser examinada em sua totalidade, inclusive em sua porção inferior e no canal endocervical.

O endométrio com aparência normal à SHG é definido como um endométrio liso, uniforme, com espessura total (soma das duas camadas) de até 8mm em mulheres na menopausa em uso de terapia de reposição hormonal ou em pacientes no menacme na fase proliferativa do ciclo menstrual<sup>167</sup>. Nas pacientes em menopausa que não realizam terapia de reposição hormonal, o limite superior da normalidade endometrial é de 5mm<sup>167</sup>.

Sinéquias intrauterinas são suspeitadas quando uma ou mais bandas ecogênicas situadas entre as paredes anterior e posterior são visualizadas no plano transversal da cavidade uterina repleta de fluido<sup>168</sup>.

Pólipos endometriais são diagnosticados pela SHG quando massas polipóides, pediculadas ou sésseis, são diagnosticadas na cavidade endometrial com ecotextura que é hiperecogênica em relação ao miométrio normal<sup>106, 107, 109</sup>. Pólipos endometriais podem ou não conter áreas císticas em seu interior<sup>107, 109</sup>.

Leiomiomas submucosos são diferenciados dos pólipos endometriais por apresentarem ecotextura relativamente hipoecogênica e, em alguns casos, atenuação acústica posterior<sup>106, 107, 109</sup>. Áreas de degeneração cística podem ou não estar presentes. Os pólipos endometriais são lesões totalmente intracavitárias, enquanto os leiomiomas submucosos podem penetrar pouco ou muito na cavidade uterina, podendo apenas distorcê-la ou projetarem-se quase totalmente nela<sup>62</sup>.

Espessamento focal do endométrio é uma área espessada em relação ao endométrio circunjacente, com base larga, hiperecogênica em relação ao miométrio<sup>109</sup>. Espessamento difuso do endométrio é caracterizado pelo espessamento global, sem assimetria focal<sup>109</sup>.

Suspeita de malignidade pode ser aventada quando uma lesão focal, irregular, heterogênea é demonstrada projetando-se na cavidade uterina. Em alguns casos, pode-se identificar a invasão do tecido endometrial no miométrio circunjacente<sup>167</sup>.

### **3.4. Complicações e Potenciais Erros Diagnósticos**

Recentemente, Becker et al descreveram os tipos e as frequências de complicações, dificuldades técnicas e potenciais erros diagnósticos da SHG<sup>149</sup>. Nesse trabalho, foram revisadas as imagens, os relatórios da SHG, os achados cirúrgicos e anatomopatológicos em 187 mulheres com idade entre 25 e 88 anos (70% pré-, 30% peri- ou pós-menopausa), comparando-se os resultados encontrados na SHG aos das cirurgias e biópsias.

Nessa série, não houve nenhuma complicação grave. Apenas 3.8% (7/187) das pacientes referiram dor transitória, em cólica, náuseas e/ou vômitos, às quais foram tratadas com repouso, observação e/ou medicamentos sintomáticos tais como ibuprofeno e/ou metoclopramida.

Ao todo, houve dificuldades técnicas em 10.2% (19/187) dos casos, sendo 42% delas em mulheres menopáusicas. Em uma paciente de 71 anos de idade com artrite reumática, o procedimento não foi realizado porque a paciente não tolerou a posição de litotomia. Em 8 casos, houve dificuldade da inserção do cateter devido a estenose cervical (6 casos) ou a lesão endocervical (2 casos). Em todos esses casos, o exame foi realizado através do uso de cateteres mais finos, ou de dilatação cervical. Dificuldades em obter ou manter a distensão adequada da cavidade uterina ocorreu em 10 casos, sendo 6 casos devido à sinéquias intra-uterinas, 2 devido a incontinência cervical, 1 devido ao sangramento profundo durante o exame, e 1 devido à má inserção do cateter secundária à intolerância ao speculo vaginal por vaginismo. Outros autores descreveram o insucesso da SHG em pacientes com útero de

volume superior a gestação de 12 a 14 semanas, com leiomioma submucoso maior do que 4 a 5 cm, ou leiomiomas intramurais muito grandes<sup>140</sup>.

Na série do autor<sup>149</sup>, o resultado da SHG foi classificado como “totalmente normal” em 16/187 (8.5%) pacientes; como “sem evidência da alteração intracavitária (exceto finas aderências)” em 53/187 (28.3%); e como “com a alteração intracavitária” em 118/187 (63.1%) mulheres, incluindo espessamento endometrial difuso em 8, pólipos endometriais em 46, leiomioma submucoso em 54, restos placentários em 2, suspeita de carcinoma de endométrio em 3, sinéquias intrauterinas em 5, e dois ou mais dos achados acima em 62. Em 42 pacientes, não se obteve segmento adequado. Erros ou potenciais erros diagnósticos foram encontrados em 9/145 (6.2%) casos adequadamente documentados, incluindo o não diagnóstico de um carcinoma de endométrio superficial, estágio I (n=1); a interpretação inadequada de um adenomioma intracavitário como leiomioma intracavitário (n=1) e de um adenofibroma intracavitário como leiomioma intracavitário com degeneração cística (n=1); e, por fim, o não diagnóstico de diminutos pólipos (n=3) e leiomiomas intramurais (n=2). Houve um resultado falso-positivo, no qual a SHG descreveu um pequeno pólipo que não foi encontrado pelo patologista. A paciente em que não se diagnosticou o carcinoma superficial de endométrio foi examinada uma semana após a realização de uma biópsia de endométrio. Nessa paciente, a SHG descreveu um endométrio irregular e levantou a possibilidade de um pólipo endometrial. Uma vez que a paciente apresentava sangramento uterino anormal, a associação com os achados da SHG sugeriram que a investigação da cavidade endometrial prosseguisse.

Foi aventada a possibilidade de disseminação de carcinoma de endométrio para cavidade abdominal com a passagem da solução salina durante a SHG. Uma série de 14 pacientes com diagnóstico de carcinoma de endométrio estágio I submetidas à cirurgia demonstrou não haver passagem de líquido para a cavidade peritoneal em 9/14; nas outras cinco pacientes, a análise do líquido coletado revelou a presença de células malignas em apenas 1/14 casos (7.1%)<sup>169</sup>. No entanto, os índices de sobrevivência em pacientes com câncer de endométrio submetidas à HSG – que carrega consigo o mesmo risco teórico de disseminação de SHG – assim como o da histeroscopia, não são diferentes nas pacientes com e sem passagem de líquido para a cavidade peritoneal<sup>142, 170</sup>.

### 3.5. Conclusão

A SHG melhora a visualização de alterações da cavidade endometrial em relação a USTV, mostrando resultados similares à da histeroscopia em mulheres com sangramento uterino anormal ou com infertilidade. É uma técnica útil no planejamento do tratamento cirúrgico de anormalidades intracavitárias, particularmente por ser capaz de diferenciar lesões endometriais difusas das focais, e por classificar corretamente o componente intramural de leiomiomas submucosos. SHG pode, adicionalmente, ser empregada como método rastreador de obstrução tubária, devendo ter seus resultados confirmados por HSG ou laparoscopia nos casos duvidosos e em pacientes com alto risco de patologia tubária. A técnica é realizada com sucesso em aproximadamente 99.5% das pacientes, não tem complicações significativas e tem baixo custo quando comparada à histeroscopia<sup>142</sup>. Dificuldades técnicas usualmente estão relacionadas a estenose cervical e sinéquias intrauterinas. As lesões intracavitárias mais comumente encontradas são pólipos e leiomiomas. Outros achados, como restos placentários, adenomioma polipóide e adenofibroma, são raros e podem ser mal interpretados como leiomiomas submucosos degenerados. Pequenos pólipos especialmente na porção inferior da cavidade uterina e no canal endocervical, podem não ser visualizados. Resultados falso-positivos podem ocorrer, especialmente se o exame for realizado durante a fase secretora do ciclo menstrual. Câncer de endométrio pode ser detectado ou, ao menos, suspeitado pela SHG, e dados indiretos sugerem que o método não diminui a sobrevida das mulheres com carcinoma de endométrio submetidas à técnica.

### Referências Bibliográficas:

1. Greenberg MD, Kazamel TIG. Medical and Socioeconomic impact of uterine fibroids. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1995;22(4):625-639.
2. Chryssikopoulos A, Loghhis C. Indications and Results of Total Hysterectomy. *Int Surg* 1986; 71(3):188-194.
3. Finkel ML, McCathy EG. On the cost and value of second surgical opinion programs: comment and response. *J Health Polit Policy Law* 1991; 16(2):397-399.
4. Loft A, Andersen TF, Bronnum-Hansen H, Roepstorff C, Madsen M. Early postoperative mortality following hysterectomy. A Danish population based study, 1977-1981. *Br J Obstet Gynecol* 1991; 98(2):147-154.
5. Carlson KJ, Miller BA, Fowler FJ Jr. The maine Women's Health Study: I. Outcomes of Hysterectomy. *Obstet Gynecol* 1994; 83(4):556-565.
6. Duarte G, Doenças benignas do corpo do útero. In Halbe HW. *Tratado de Ginecologia*, 3 ed. São Paulo: Roca, 2000; p. 1273-1300.
7. Stewart EA. Uterine fibroids. *Lancet* 2001; 357:293-298.
8. Cramer SF, Patel A. The frequency of uterine leiomyomas. *Am J Clin Pathol* 1990; 94:435-348.
9. Linder D, Gartlre SM. Glucose-6-phosphate dehydrogenase mosaicism: utilization as a cell marker in the study of leiomyomas. *Science* 1965;150:67-69.
10. Marshal RD, Fejzo ML, Friedmann AJ. Analysis of androgen receptor DNA reveals the independent clonal origins of uterine leiomyomata and the secondary nature of cytogenetic aberrations in the development of leiomyomata. *Genes Chromossomes Cancer* 1994;11:1-6.

11. Leibsohn S, D'Ablaing G, Mishel DR Jr, Schalaerth JB. Leiomyosarcoma in a series of hysterectomies performed for presumed uterine leiomyomas. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162:968-74.
12. Payson Ra, Hart Wr. Pathologic considerations of uterine smooth muscle tumors. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1995; 22(4):637-657.
13. ferry JÁ, Harris NI, Scully Re: Uterine leiomyomas with lymphoid infiltration simulating lymphoma: A report of seven cases. *Int J Gynecol Pathol* 1989;8:263.
14. Treolar As, Martin NG, Dennerstein L, Raphael B, Heath AC. Pathways to hysterectomy: insights from longitudinal twin research. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167:82-88.
15. reed WB, Walker R, horowitz R. cutaneous leiomyomata with uterine leiomyomata. *Acta Dermatol Venereol* 1973; 53:409-416.
16. Marsh DJ, Dahia PL, Zheng Z. Germline mutations in PTEN are present in Bannayan-Zanana syndrome. *Nat Genet* 1997;53:333-334.
17. Stewart EA, Nowak RA. Leiomyomata-related bleeding: a classic hypothesis updated for the molecular era. *Hum Reprod Update* 1996; 2:295-306.
18. Tsuda H, Kawabata M, Nakamoto O, Yamamoto K. Clinical predictors in the natural history of uterine leiomyoma: preliminary study. *J Ultrasound Med* 1998; 17:17-20.
19. Hutchins FL, Jr. Uterine fibroids: diagnosis and indications for treatment. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1995; 22(4):6559-665.
20. Kjeruff Kh, Langenberg P, Seidman JD, Stolley PD, Guszinski GM. Uterine leiomyomas: racial differences in severity, symptoms and age at diagnosis. *J Reprod Med* 1996;41:483-490.
21. . Ross RK, Pike MC, Vessey MP, Bull D, Yeates D, Casagrande JT. Risk factors for uterine fibroids: reduced risk associated with oral contraceptives. *BMJ* 1986;293:359-362.
22. Parazini F, La Vecchia C, Negri E, Cecchetti G, Fedele L. Epidemiologic characteristics of women with uterine fibroids: a case-control study. *Obstet Gynecol* 1988; 72:432-439.
23. Marshall LM, Spiegelman D, Goldman MB, Manson JE, Colditz GA, Barbieri RL, Stampfer MJ, Hunter DJ. A prospective study of reproductive factors and oral



- contraceptive use in relation to the risk of uterine leiomyomata. *Fertil Steril* 1998;70:432-439.
24. Chiaffarino F, Parazzini F, La Vecchia C, Marsico S, Surace M, Ricci E. Use of oral contraceptives and uterine fibroids: results from a case-control study. *Br J Obstet Gynecol* 1999;106:857-860.
  25. Parazzini F, Negri E, La Vecchia C, Rabaiotti M, Luchini L, Villa A, Fedele L. Uterine myomas and smoking: results from an Italian study. *J Reprod Med* 1996;41:316-320.
  26. Chiaffarino F, Parazzini F, La Vecchia C, Chatenoud L, Di Cintio E, Marsico S. Diet and uterine myomas. *Obstet Gynecol* 1999;94:395-398.
  27. Carlson KJ, Nichols DH, Schiff I. Indications for hysterectomy. *N Engl J Med* 1993;328:856.
  28. Buttram V, Reiter R. Uterine Leiomyomata: Etiology, symptomatology and management. *Fertil Steril* 1981;36:433.
  29. Mayer DP, Shipilov V. Ultrasonography and magnetic resonance imaging of uterine fibroids. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1995;22(4):667-725.
  30. Walsh JW, Taylor KJ, Wasson JF, Schwartz PE, Rosenfield AT. Gray-scale ultrasound in 204 proved gynecologic masses: accuracy and diagnostic criteria. *Radiology* 1979;103:391-397.
  31. Gross BH, Silver TM, Jaffe MH. Sonographic features of uterine leiomyomas. Analysis of 41 proven cases. *J Ultrasound Med* 1983;2:401-406.
  32. Karasic S, Lev-Toaff AS, Toaff ME. Imaging of uterine leiomyomas. *AJR Am J Roentgenol* 1992;158:799-805.
  33. Baltarowich OH, Kurtz AB, Pennell RG, Needleman L, Vilaro MM, Golberg BB. Pitfalls in the sonographic diagnosis of uterine fibroids. *AJR Am J Roentgenol* 1988;151:725-728.
  34. Hricak H. MRI of the female pelvis: A review. *AJR Am J Roentgenol* 1986;146:1115-1122.
  35. Hricak H, Tscholakoff D, Heinrichs L, Fischer MR, Doms GC, Reinhold C, Jaffe RB. Uterine Leiomyomas: Correlation of MR, histopathological findings and symptoms. *Radiology* 1986;158:385-391.

36. Mendelson EB. Transvaginal sonography in gynecologic imaging. *Semin Ultrasound CT MR* 1988;9:102-121.
37. Parsons AK, Lense JJ. Sonohysterography for endometrial abnormalities: preliminary results. *J Clin Ultrasound* 1993;21:87-95.
38. Goldstein SR. Use of sonohysterography for triage of perimenopausal patients with unexplained bleeding. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:565-570.
39. Hoetzing H. Hysterosonography and histerography in benign and malignant diseases of the uterus. A comparative in vitro study. *J Ultrasound Med* 1991;10:259-263.
  
40. Golberg BB, Liu JB, Kuhlman K, Merton DA, Kurtz AB. Endoluminal gynecologic ultrasound: preliminary results. *J ultrasound Med* 1991;10:583-590.
41. Hamper UM, Trapanotto V, Sheth S, Dejong MR, Caskey Cl. Three-dimensional ultrasound: preliminary clinical experience. *Radiology* 1994;191:397-401.
42. Dudiak CM, Turner DA, Patel SK, Archie JT, Silver B, Norusis M. Uterine leiomyomas in the infertile patient: preparative localization with MR imaging versus US and hysterosalpingography. *Radiology* 1988;167:627-630.
43. Togashi K, Ozasa H, Konishi I, Itoh H, Nishimura K, Fijisawa I, noma S, Sagoh T, Minami S, Yamashita K. Enlarged uterus: differentiation between adenomyosis and leiomyomas with MR imaging. *Radiology* 1989;171:531-534.
44. Zawin M, McCarthy S, Scoutt L, Lange R, Lavy G, Vulte J, Comite F. Monitoring therapy with a gonadotropin-releasing hormone analog. Utility of MR imaging. *Radiology* 1990;175:503-506.
45. Curtis M, Hopkins MP, Zarlingo T, Martino C, Graciansky-lengyl M, Jenison EL. Magnetic resonance imaging to avoid laparotomy in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1993;10:29-42.
46. Weireb JC, Barkof ND, Megibow A, Demopoulos R. The value of MR imaging in distinguishing leiomyomas from other solid pelvic masses when sonography is indeterminate. *AJR Am J Roentgenol* 1991;154:295-299.
47. Kjerulff KH, Langenberg PW, Rhodes JC, Harvey LA, Gizinski GM, Strolley PD. Effectives of hysterectomy. *Obstet Gynecol* 2000;95:319-3226.
48. Hillis SD, Marchbanks PA, Peterson HB. Uterine size and risk of complications among women undergoing abdominal hysterectomy for leiomyomas. *Obstet Gynecol* 1996;87:539-543.

49. Iverson RE Jr, Cheolmow D, Strohhahn K, Waldman L, Evantash EG. Relative morbidity of abdominal hysterectomy and myomectomy for management of uterine leiomyomas. *Obstet Gynecol* 1996;88:415-419.
50. Fedele L, Parazzini F, Luchini L, Mezzopane R, Tozzi L, Villa L. Recurrence of fibroids after myomectomy: a transvaginal ultrasonography study. *Hum Reprod* 1995;10:1795-1796.
51. Malone LJ. Myomectomy: recurrence after removal of solitary and multiple myomas. *Obstet Gynecol* 1969;34:200-203.
52. Acien P, Quereda F. Abdominal myomectomy: results of a simple operative technique. *Fertile Steril* 1996;65:41-51.
53. Garnet JD. Uterine rupture during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1964;23:898-905.
54. Dubuisson JB, Chapron C, Fauconnier A, Kreiker G. Laparoscopic myomectomy and myolysis. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1997;9:233-238.
55. Nezhat C. The "cons" of laparoscopic myomectomy in women who may reproduce in the future. *Int J Fertil Menopausal Stud* 1996;41:280-283.
56. Hockstein S. Spontaneous uterine rupture in the early third trimester after laparoscopically assisted myomectomy: a case report. *J Reprod Med* 2000;45:139-141.
57. Goldfarb HÁ. Laparoscopic coagulation of myoma (myolysis). *Obstet Gynecol Clin North Am* 1995;22:807-819.
58. Arcangeli S, Pasquarete MM. Gravid uterine rupture after myolysis. *Obstet Gynecol* 1997;89:857.
59. Derman SG, Rehnstrom J, Neuwirth RS. The long-term effectiveness of hysteroscopic treatment of menorrhagia and leiomyomas. *Obstet Gynecol* 1991;77:591-594.
60. Ubaldi F, Tournaye H, Camus M, Van der Pas H, Gepts E, Devroey P. Fertility after hysteroscopic myomectomy. *Hum Reprod update* 1995;1:81-90.
61. Wamsteker K, Emanuel MH, de Kruif JH. Transcervical hysterectomy resection of submucous fibroids for abnormal bleeding: results regarding the degree of intramural extension. *Obstet Gynecol* 1993;82(5):736-740.
62. Cohen LS, Valle RF. Role of vaginal sonography and hysterosonography in the endoscopic treatment of uterine myomas. *Fertile Steril* 2000;73(2):197-204.
63. Goodwin SC, Walker WJ. Uterine artery embolization for the treatment of uterine fibroids. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1998;10:315-320.

64. Pelage JP, Le Dref O, Soyer P, Kardache M, Dahan H, Abitbol M, Merland JJ, Ravina JH, Rymer R. Fibroid-related menorrhagia: treatment with superselective embolization of the uterine arteries and midterm follow-up. *Radiology* 2000;215:428-431.
65. Vashist A, Studd J, Carey A, Burn P. Fatal septicaemia after fibroid embolization. *Lancet* 1999;354:307-308.
66. Ravina JH, Vigneron NC, Aynard A, Le Dref O, Merland JJ. Pregnancy after embolization of uterine myoma: report of 12 cases. *Fertil Steril* 2000;73:1241-1243.
67. Coutinho EM, Gonçalves MT. Long-term treatment of leiomyomas with gestrinone. *Fertile Steril* 1989;51:939-946.
68. Filicori M, Hill DA, Loughlin JS, Rivier J, Vale W, Crowley WF Jr. A conservative approach to the management of uterine leiomyoma: pituitary desensitization by a luteinizing hormone-releasing hormone analogue. *Am J Obstet Gynecol* 1983;147:726-727.
69. Shaw RW. New approaches to the management of fibroids. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1991;3:859-64.
70. Felberbaum RE, Germer U, Ludwig M, Riethmuller-winzen H, Heise S, Buttge I, Baur O, Reissmann T, Engel J, Dietrich K. Treatment of uterine fibroids with a slow-release formulation of the gonadotropin releasing hormone antagonist Cetrorelix. *Hum Reprod* 1998;13:1600-1668.
71. Friedman Aj, Daly M, Juneau-Norcross M, Gleason R, Rein MS, leBoff M. Long-term medical therapy for leiomyomata uteri: a prospective, randomized study of leuprolide acetate depot plus either oestrogen-progestin or progestin 'add-back' for 2 years. *Hum Reprod* 1994;9:1618-1625.
72. Kettel LM, Murphy AA, Morales Aj, Riviere J, Vale W, Yen SS. Rapid regression of uterine leiomyomas in response to daily administration of gonadotropin-releasing hormone antagonist. *Fertil Steril* 1993;60:342-346.
73. De Aloysio D, Altieri P, Penacchioni P, Salgarello M, Ventura V. Bleeding patterns in recent postmenopausal outpatients with uterine myomas: comparison between two regimens of HRT. *Maturitas* 1998;29:261-264.
74. Palomba S, Affinito P, Tommaselli GA, Nappi C. A clinical trial of the uterine effects of tibolone administered with gonadotropin-releasing hormone analogues for the treatment of uterine leiomyomata. *Fertil Steril* 1998;70:111-118.

75. Murphy AA, Kettel LM, Morales Aj, Roberts VJ, Yen SS. Regression of uterine leiomyomata in response to the ant progesterone RU 486. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:513-517.
76. Walker CL, Burroughs KD, Davis B, Sowel K, Everitt JL, Fuchs-Young R. Preclinical evidence for therapeutic efficacy of selective estrogen receptor modulators for uterine leiomyomata. *J Soc Gynecol Invest* 2000;7:249-256.
77. Lee BS, Stewart EA, Sahakian M, Nowak RA. Interferon-alpha is a potent inhibitor of basic fibroblast growth factor-stimulated cell proliferation in human uterine cells. *Am J Reprod Immunol* 1998;40:19-25.
78. Minakuchi K, Kawamura N, Tsujimura A, Ogita S. Remarkable and persistent shrinkage of uterine leiomyomata associated with interferon alfa treatment of hepatitis. *Lancet* 1999;353:2127-2128.
79. Gros K, Morton C, Stewart E. Finding genes for uterine fibroids. *Obstet Gynecol* 2000;95(suppl 1):S60.
80. Niu H, Simari RD, Zimmermann EM, Christman GM. Nonviral vector-mediated thymidine kinase gene transfer and ganciclovir treatment in leiomyomata cells. *Obstet Gynecol* 1998;91:735-740.
81. Laing FC, Brown DL, DiSalvo DN. Gynecologic ultrasound. *Radiol Clin North Am* 2001;39:523-540.
82. Howri JH, Bliss N. Ultrasonic visualization of soft tissue structures of the body. *J Lab Clin Med* 1952;40:579.
83. Carpenter D, Anderson JC. Ultrasound: physical visualization and imaging techniques. In: *Anderson JC. Gynecologic Imaging. London: Churchill Livingstone, 1993;p. 3-18.*
84. Benacerraf BR, Shipp Td, Bronley B. Is a full bladder still necessary for pelvic sonography? *J Ultrasound Med* 2000;19:237-241.
85. Delisle MF, Vileneuve H, Boulvain M. Measurement of endometrial thickness with transvaginal ultrasonography: Is it reproducible? *J Ultrasound Med* 1998;17:481-484.
86. Spandorfer SD, Arredondo-Soberon F, Loret de Mola JR, Feinberg RF. Reliability of intraobserver and interobserver sonographic endometrial stripe thickness measurements. *Fertile Steril* 1998;70:152-154.
87. Narsi MN, Coast GJ. Correlation of ultrasound findings and endometrial histopathology in postmenopausal women. *Br J Obstet Gynecol* 1989;96:1333-1338.

88. Piirhonen JP, Vuento MH, Makinen JL, Salmi TA. Long-term effects of hormonal replacement therapy on the uterus and on uterine circulation. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168:620-623.
89. Zalud I, Conway C, Schulman H, Trinca D. Endometrial and myometrial thickness and uterine blood flow in postmenopausal women: The influence of hormonal replacement therapy and age. *J Ultrasound Med* 1993;12:737-741.
90. Levine D, Gosink BB, Johnson La. Change in endometrial thickness in postmenopausal women undergoing hormone replacement therapy. *Radiology* 1995;197:603-608.
91. Gosink BB. Postmenopausal endometrium: how thick is too thick? *Ultrasound/women's imaging Course Syllabus. Harvard Medical School and Brigham and Women's Hospital Department of Radiology*. April 13-16, 1997, pp 291-300.
92. Bonilla Musoles F, Balester MJ, Marti MC, Raga F, Osborne NG. Transvaginal color Doppler assessment of endometrial status in normal postmenopausal women: The effect of hormone replacement therapy. *J Ultrasound Med* 1995; 14: 503-507.
93. Goldstein SR. Postmenstrual endometrial fluid collections revisited: Look at the doughnut rather than the hole. *Obstet Gynecol* 1994;83:738-740.
94. Doubilet PM. Vaginal bleeding: Postmenopausal. In: Bluth EI, Arger PH, Benson CB. *Ultrasound: A practical approach to clinical problems*. New York: Thieme; 2000. p. 237-244.
95. Ferrazzi E, Torri V, Trio D, Zannoni E, Filiberto S, Dordoni D. Sonographic endometrial thickness: A useful test to predict atrophy in patients with postmenopausal bleeding. An Italian multicenter study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996; 7:315-321.
96. Granberg S, Wikland M, Karlsson B, Norstrom A, Friberg LG. Endometrial thickness as measured by endovaginal ultrasonography for identifying endometrial abnormality. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164:47-52.
97. Karlsson B, Gransberg S, Wikland M, Ylosato P, Torvid K, Marsal K, Valentin L. Transvaginal ultrasonography of the endometrium in women with postmenopausal bleeding: A Nordic multicenter study. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164:47-52.
98. Varner Re, Sparks JM, Cameron CD, Roberts LL, Soong SJ. Transvaginal sonography of thee endometrium in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 1991;78:195-199.

99. Becker E Jr, Biancamano MB, Barcellos P, Cosenza C. Câncer de endométrio em paciente com espessura endometrial inferior a 5mm à ultra-sonografia: relato de caso. *Rev AMRIGS* 2002;46:66-69.
100. Feldman S, Cook EF, Harlow BI, Belkowitz RS. Predicting endometrial cancer among older women who present with abnormal vaginal bleeding. *Gynecol Oncol* 1995;56:376-381.
101. Sohaey R, Woodward P. Sonohysterography: Technique, endometrial findings, and clinical applications. *Semin ultrasound CT MR* 1999;20:250-258.
102. Bree RL, Bowerman RA, Bohm-Velez M, Benson CB, Doubilet PN, DeDreu S, Punch MR. US evaluation of the uterus in patients with postmenopausal bleeding: A positive effect on diagnostic decision making. *Radiology* 2000;216:260-264.
103. Bree RL. Ultrasound of the endometrium: Facts, controversies, and future trends. *Abdom Imaging* 1997;22:257-268.
104. Cohen JR, Luxman D, Sagi J, Yovel II, Woldman II, David MP. Sonohysterography for distinguishing endometrial thickening from endometrial polyps in postmenopausal bleeding. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1994;4:227-230.
105. Jorizzo JR, Riccio GJ, Chen MY, Carr JJ. Sonohysterography: The next step in the evaluation of the abnormal endometrium. *Radiographics* 1999;S117-S1300.
106. Laifer-Narin SL, Ragavendra N, Lu DS, Sayre J, Perrella RR, Grant EG. Transvaginal saline hysterosonography: Characteristics distinguishing malignant and various benign conditions. *AJR Am J Roentgenol* 1999;172:1513-1520.
107. Lev-Toaff AS, Toaff ME, Liu JB, Merton DA, Goldberg BB. Value of sonohystrography in the diagnosis and management of abnormal uterine bleeding. *Radiology* 1996;201:179-184.
108. Wolman I, Jaffa AJ, Hartoov J, Bar-Am A, David MP. Sensitivity and specificity of sonohysterography for the evaluation of the uterine cavity in perimenopausal patients. *J Ultrasound Med* 1996;15:285-288.
109. Baldwin MT, Dudiak KM, Gorman B, Marks CA. Focal intracavitary and specificity of sonohysterography. *Radiographics* 1999;19:927-935.
110. Statmayer L, Grunfeld L. The significance of endometrial filling defects detected on routine transvaginal sonography. *J Ultrasound Med* 1995;14:169-172.

111. Granberg S, Karlsson B, Wikland M, Gull B. Transvaginal Sonography of uterine and endometrial disorders. In: *Fleischer AC, Manning FA, Jeanty P, Romero R. sonography on Obstetrics and Gynecology: principles & practice. 5 ed. Stamford: Appleton & Lange; 1996;p.851-868.*
112. Atri M, Nazarnia S, Aldis AE, Reinhold C, Bret PM, Kintzen G. Transvaginal US appearance of endometrial abnormalities. *Radiographics* 1994;14:483-492.
113. Hulka CA, Hall DA, McCarthy K, Simeone JF. Endometrial polyps, hyperplasia, and carcinoma in postmenopausal women: Differentiation with endovaginal sonography. *Radiology* 1994;191:755-758.
114. Fedele L, Biachi S, Dorta M, Brioschi D, Zanotti F, Vercellini P. Transvaginal ultrasonography versus hysteroscopy in the diagnosis of uterine submucous myomas. *Obstet gynecol* 1991;77:7465-748.
115. Botsis D, Kassanos D, Pyrgiotis E, Zourlas PA. Vaginal sonography of the endometrium in postmenopausal women. *Clin Exp Obstet gynecol* 1992;19:189-192.
116. Conoscenti G, Meir YJ, Fischer-Tamaro L. Endometrial assessment by transvaginal sonography and histological findings after D&C in women with postmenopausal bleeding. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995;6:105-115.
117. Karlsson B, Granberg S, Wikland M, Ryd W, Norstrom A. Endovaginal Scanning of the endometrium compared to cytology in women with postmenopausal bleeding. *Gynecol Oncol* 1993;50:173-178.
118. Leci CS, Holt SC, Lyons EA. Normal anatomy of the pelvis. In: Callen PW: *Ultrasonography in Obstetrics and gynecology*, 4 ed. Philadelphia: *WB Saunders Company*;2000. p. 800-804.
119. Kliewer MA, Hertzberg BS, George PY, McDonald JW, Bowie JD, Carroll BA. Acoustic shadowing from uterine leiomyomas: Sonographic-pathologic correlation. *Radiology* 1995;196:99-102.
120. Caoili EM, Hertzberg BS, Kliewer ME, DeLong D, Bowie JD. Refractory shadowing from pelvic masses on sonography: A useful diagnostic sign for uterine leiomyomas. *AJR Am J Roentgenol* 2000;174:97-101.
121. Cohen JR, Luxman D, Sagi J, Jossiphov J, David MP. Ultrasonic "honeycomb" appearance of uterine submucous fibroids undergoing cystic degeneration. *J Clin Ultrasound* 1995;23:293-296.



122. Lehrman BJ, Nisenbaum HL, Glasser SA, Najjar D, Rosen M. Uterine myolipoma: Magnetic resonance imaging, computed topographic, and ultrasound appearance. *J Ultrasound Med* 1990;9:665-668.
123. Serafini G, Martinoli C, Quadri P, Specca S, Crespi G, Venturino E. Lipomatous tumors of the uterus: Ultrasonographic findings in 11 cases. *J ultrasound Méd* 1996;16:195-199.
124. Botsis D, Kassanos D, Antoniou G, Pyrgiotis E, Karakitsos P, Kalagirou D. Adenomyoma and leiomyoma: Differential diagnosis with transvaginal sonography. *J Clin Ultrasound* 1998;26:21-25.
125. Huang RT, Chou CY, Chang CH, Yu CH, Huang SC, Yao BL. Differentiation between adenomyoma and leiomioma with transvaginal ultrasonography. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995;5:47-50.
126. Byun JY, Kim SE, Choi BG, Jung SE, Choi KH. Diffuse and focal adenomyosis: MR imaging findings. *Radiographics* 1999;19:S161-S170.
127. Outwater EK, Siegelman ES, Van Deerlin V. Adenomyosis: Current concepts and imaging considerations. *AJR Am J Roentgenol* 1998;170:437-441.
128. Zaloudek C, Norres HJ. Mesenchymal tumors of the uterus. In: *Kurman RJ: Blaunstein's pathology of the female genital tract, 3 ed. New York: Springer-Verlag; 1987. p 374.*
129. Azziz R. Adenomyosis: Current perspectives. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1989; 16:221-235.
130. Atri M, Reinhold C, Mehio AR, Chapman WB, Bret PM. Adenomyosis: US features with histologic correlation in an in vitro study. *Radiology* 2000; 215:783-790.
131. Bromley B, Shipp TD, Benacerraf B. Adenomyosis: Sonographic findings and diagnostic accuracy. *J Ultrasound Med* 2000; 19:529-534.
132. Reinhold C, Tafazoli F, Mehio A, Wang L, Atri M, Siegelman ES, Rohoman L. Uterine adenomyosis: Endovaginal US and MR imaging features with histopatologic correlation. *Radiographics* 1999;19:S147-S160.
133. Brosens JJ, De Souza NM, Barker FG, Paraschos T, Winston RM. Endovaginal ultrasonography in the diagnosis of adenomyosis uteri: Identifying the predictive characteristics. *Br J Obstet Gynaecol* 1995; 102: 471-474.

134. Fedele L, Bianchi S, Dorta M, Zanotti F, Brioschi D, Carinelli S. Transvaginal ultrasonography in the differential diagnosis of adenomyoma versus leiomyoma. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167: 603-606.
135. Reinhold C, Atri M, Mehio A, Zakarian R, Aldis AE, Bret PM. Diffuse uterine adenomyosis: Morphologic criteria and diagnostic accuracy of endovaginal sonography. *Radiology* 1995; 197: 609-614.
136. Nannini R, Chelo E, Branconi F, Tantini C, Scarselli GF. Dynamic echohysteroscopy: a new diagnostic technique in the study of female infertility. *Acta Eur Fertil* 1981; 12(2): 165-171.
137. Willians Cd, Marsburn PB. A prospective study of transvaginal hydrosonography in the evaluation of abdominal uterine bleeding. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179(2):292-298.
138. De Crespigny L, Kuhn R, McGinnes D. Saline infusion sonohysterosalpingography, an underutilized technique. *Aust N Z J Obstet gynaecol* 1997; 37(2): 206-209.
139. Van den Brule VA, Wery O, Gaspard UJ. Contrast hysterosonography: indications and technique. *Rev Med Liege* 1998; 53(11): 660-664.
140. Wodrich T, Bradley LD, Mitchinson AR, Collins RL. Comparison of saline infusion ultrasonography with office hysteroscopy for the evaluation of the endometrium. *Am J Obstet Gynecol*. 1996; 174(4): 1327-1334.
141. Lindheim SR, Kavac S, Sauer MV. Intraoperative applications of saline infusion ultrasonography. *J Assist Reprod Genet* 1999; 16(7): 390-394.
142. Goldstein SR. Saline infusion sonohysteroigraphy. *Clin Obstet Gynecol* 1996; 39(1): 248-258.
143. Bradley LD, Falcone T, Magen AB. Radiographic imaging techniques for the diagnosis of abdominal uterine bleeding. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2000; 27(2): 245-276.
144. Gervaise A, Fernandez H, CapellaÁllouc S, Taylor S, La Vieille S, Hamou J, Gomel V. Thermal balloon ablation versus endometrial resection for the treatment of abdominal uterine bleeding. *Hum Reprod* 1999; 14(11): 2743-7.
145. Shwayder JM. Pathophysiology of abdominal uterine bleeding. *Obstet Gynecol Clin North AM* 2000; 27(2): 219-34.

146. Goldstein SR, Zeltser I, Horan CK, Snyder JR, Schwartz LB. Ultrasonography-based triage for perimenopausal patients with abnormal uterine bleeding. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177(1): 102-8.
147. Bernard JP, Leerucu F, Darles C, Robin F, de Bievre P, Taurelle R. Saline contrast sonohysterography as first-line investigation for women with uterine bleeding. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997; 10(2): 121-5.
148. Dueholm M, Forman A, Jensen ML, Laursen H, Kracht P. Transvaginal sonography combined with saline contrast sonohysterography in evaluating the uterine cavity in premenopausal patients with abnormal uterine bleeding. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18(1): 54+61.
149. Becker E Jr, Lev-Toaff AS, Kaufman E, Bega G, Kurtz AB. Diagnostic and technical pitfalls in sonohysterography: a review of 187 cases. *Radiology* 2001;221(suppl):638.
150. O'Connell LP, Fries MH, Zerigue E, Brehm W. Triage of abnormal postmenopausal bleeding: a comparison of endometrial biopsy and transvaginal sonohysterography versus fractional curettage with hysteroscopy. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178(5): 956-61.
151. Achiron R, Lipitz S, Sivan E, Goldenberg M, Mashiach S. Sonohysterography for ultrasonographic evaluation of tamoxifen-associated cystic thickened endometrium. *J Ultrasound Med* 1995; 14(9): 658-688.
152. Look K, Sanders B, Eastlund M, Sutton G. Detection of endometrial adenocarcinoma in two asymptomatic postmenopausal women receiving tamoxifen. A report of two cases. *J Reprod Med* 1999; 44(11): 977-980.
153. Bertelli G, Valenzano M, Costantini S, rissone R, Angiolini C, Signorini A, Gustavino C. Limited value of sonohysterography for endometrial screening in asymptomatic, postmenopausal patients treated with tamoxifeno. *Gynecol Oncol* 2000; 78(3 Pt 1): 275-277.
154. Brown SE, Coddington CC, Schnorr J, Toner JP, Gibbons W, Oehninger S. evaluation of outpatient hysteroscopy, saline infusion hysterosonography, and hysterosalpingography in infertile women: a prospective, randomized study. *Fertile Steril* 2000; 74(5): 1029-1033.
155. Cunha Filho JSL, Facin A, Hexsel AS, Passos EP. Histeroscopia no programa de fertilização assistida do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. *Reprod Climat* 1996; 11(2): 77-78.

156. Bronlund L, Hertz J, Helm P, Colov NP. Transvaginal sonohysterography and hysteroscopy in the evaluation of female infertility, habitual abortion or menorrhagia. A comparison study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999; 78(5): 415-418.
157. Golbert JM, Falcone T, Attaran M. Sonohysterographic evaluation of uterine abnormalities noted on hysterosalpingography. *Hum Reprod* 1997; 12(10): 2151-2153.
158. Ayida G, Chamberlain P, Barlow D, Kennedy S. Uterine cavity assessment prior to in vitro fertilization: comparison of transvaginal scanning, saline contrast hysterosonography and hysteroscopy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997; 10(1): 59-62.
159. Fleicher AC, Vasquez JM, Cullinan Ja, Eisenberg E. Sonohysterography combined with sonosalpingography: correlation with endoscopic findings in infertility patients. *J Ultrasound Med* 1997; 16(6): 381-384.
160. Bonila-Musoles F, Simon C, Serra V, Sampaio M, Pellicer A. An assessment of hysterosalpingography (HSSG) as a diagnostic tool for uterine cavity defects and tubal patency. *J Clin Ultrasound* 1992; 20(3): 175-181.
161. Sankpal RS, Confino E, Matzel A, Cohen LS. Investigation of the uterine cavity and fallopian tubes using three-dimensional saline sonohysterosalpingography. *Int J Gynaecol Obstet* 2001; 73(2): 125-129.
162. Becker E, Jr, Lev-Toaff AS, Kaufman EP, Bega G, Kurtz AB, Pretorius D. Apresentado no Congresso Mundial de Ultra-son em Ginecologia e Obstetrícia (ISUOG), Sydney, Austrália, Novembro 2001.
163. Fleischer AC, Muniz CJ, Lipan JC. Recent refinements in the sonographic characterization of uterine fibroids. *Ultrasound Rev Obstet Gynecol* 2001; 1(1): 96-102.
164. Becker E, Jr, Lev-Toaff AS, Greenfield A, Weisberg M, Kurtz AB. Transvaginal sonography and sonohysterography: their effective use in triaging women before endometrial ablation. *J Ultrasound Med*, in press.
165. Ziegler WF, Sities C. Prediction of endometrial ablation success by preoperative findings. *Prim care Update Ob/Gyn* 1998; 5(4): 204.
166. Wolman I, Broutz A, Gordon D, Kupferminc MJ, Lessing JB, Jaffa AJ. Timing of sonohysterography in menstruating women. *Gynecol Obstet Invest* 199; 48:254-258.

167. Dubinsky TJ, Stroehlein K, Abu-Ghazze Y, Parvey HR, Maklad N. Prediction of benign and malignant endometrial disease: hysterosonographic-pathologic correlation. *Radiology* 1999; 210(2): 393-397.
168. Salle B, Gaucherand P, Saint Hilare P, Rudigoz RC. Transvaginal sonohysterographic evaluation on intrauterine adhesions. *J Clin Ultrasound* 1999; 27(3): 131-134.
169. Alcazar JL, Errasti T, Zornoza A. Saline infusion sonohysterography in endometrial cancer: assessment of malignant cells dissemination risk. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000; 79(4): 321-322.
170. Devore GR, Schwartz PE, Morris JM. Hysterography: a 5-year follow-up in patients with endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol* 1982; 60(3): 369-372.

## **OBJETIVOS**

### Objetivo Geral:

Determinar se a sono-histerografia apresenta valor diagnóstico adicional sobre a ultra-sonografia transvaginal isolada em mulheres com suspeita ou diagnóstico de leiomiomas.

### Objetivos Específicos:

Comparar o grau de confiança no diagnóstico estabelecido entre a sono-histerografia e ultra-sonografia transvaginal para os seguintes parâmetros: anormalidade uterina, leiomioma em qualquer localização, leiomioma submucoso, classificação do leiomioma submucoso quanto à relação com a cavidade endometrial, leiomioma distante da cavidade endometrial (intramural ou subseroso), adenomiose, lesão endometrial focal e lesão endometrial difusa;

Determinar a concordância interobservador quando interpretaram a ultra-sonografia transvaginal isoladamente e, posteriormente, em associação à sono-histerografia para os seguintes parâmetros: anormalidade uterina, leiomioma em qualquer localização, leiomioma submucoso classificação do leiomioma submucoso quanto à relação com a cavidade endometrial, leiomioma distante da cavidade endometrial (intramural ou subseroso), adenomiose, lesão endometrial focal e lesão endometrial difusa;

Determinar se as informações providas pela sono-histerografia resultam em diagnóstico mais acurado das lesões da cavidade endometrial;

Verificar se a sono-histerografia altera o diagnóstico previamente estabelecido pela ultra-sonografia transvaginal.

O VALOR ADICIONAL DA SONO-HISTEROGRAFIA SOBRE A ECOGRAFIA PÉLVICA TRANSVAGINAL EM PACIENTES COM SUSPEITA OU DIAGNÓSTICO DE LEIOMIOMAS UTERINOS

Eduardo Becker, Jr, M.D. <sup>1,2</sup>, Anna S. Lev-Toaff, M.D. <sup>1</sup>, Emília P. Kaufman, M.D. <sup>1</sup>, Ethan J. Halpern, M.D. <sup>1</sup>, Alfred B. Kurtz, M.D. <sup>1</sup>, Maria Isabel Edelweiss, M.D., PhD. <sup>2</sup>,

Endereço para correspondência:

Eduardo Becker Jr, Department of Radiology, Thomas Jefferson University Hospital

111 South 11<sup>th</sup> St-Gibbon Building, Suite 3390

Philadelphia, PA, 19107, USA

E-mail: [dreduardobecker@hotmail.com](mailto:dreduardobecker@hotmail.com)

Phone: (215) 955-7496

Fax: (215) 923-1562

Agente Financiador: CAPES e Comissão Fulbright

Palavras-chave: leiomiomas, ultra-sonografia, ecografia transvaginal, sono-histerografia

<sup>1</sup>Departamento de Radiologia, Divisão de Ultra-sonografia, Thomas Jefferson University Hospital, Philadelphia, PA, EUA

<sup>2</sup>Programa de Pós-Graduação em medicina: Ciências Médicas, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brasil.

## **RESUMO**

**OBJETIVO:** Verificar se a sono-histerografia oferece informações adicionais à ecografia pélvica transvaginal em pacientes com diagnóstico presuntivo ou confirmado de leiomiomatose uterina.

**MATERIAL E MÉTODOS:** foram obtidos os filmes de 72 pacientes com suspeita ou diagnóstico de leiomiomatose uterina que haviam sido submetidas à ecografia pélvica transvaginal seguida de sono-histerografia. As imagens foram examinadas separadamente por dois observadores independentes que classificaram os parâmetros pré-estabelecidos em uma escala de 1 a 5 (1= parâmetro definitivamente ausente; 2= parâmetro provavelmente ausente; 3= incerteza quanto à presença do parâmetro; 4= parâmetro provavelmente presente; 5= parâmetro definitivamente presente). Foram estudados os seguintes parâmetros: anormalidade uterina, leiomioma em qualquer localização, leiomioma submucoso, classificação do leiomioma submucoso quanto à relação com a cavidade endometrial, leiomioma distante da cavidade endometrial (intramural e subseroso), adenomiose, lesão endometrial focal e lesão endometrial difusa. Foi estabelecida a correlação dos dados encontrados com os aspectos clínicos, exames complementares de imagem e relatórios cirúrgico e anatomopatológico.

**RESULTADOS:** as informações fornecidas pela sono-histerografia resultaram no aumento da confiança diagnóstica da maioria dos parâmetros. A concordância interobservador melhorou, sobretudo no diagnóstico de lesões endometriais focais e no diagnóstico e na classificação dos leiomiomas submucosos. A sensibilidade diagnóstica da sono-histerografia associada à ecografia pélvica transvaginal para leiomiomas submucosos e para lesões endometriais focais foi de 100 e 90% respectivamente, enquanto a sensibilidade da ecografia pélvica transvaginal isolada foi de 100 e 70% respectivamente.

**CONCLUSÃO:** concluiu-se que a sono-histerografia acrescenta informações significativas à ecografia pélvica transvaginal em pacientes com suspeita ou diagnóstico de leiomiomatose



uterino, especulando-se que a técnica pode ter importante papel em pacientes sintomáticas, particularmente no aconselhamento do manejo terapêutico.

## INTRODUÇÃO

Leiomioma uterino – ou simplesmente leiomioma – é um tumor benigno que se desenvolve de células de músculo liso do útero. Embora provoque sintomas em aproximadamente 25% das mulheres <sup>1</sup>, sua real prevalência é provavelmente maior. Estudo que analisou 100 espécimes de histerectomia realizadas por motivos diversos encontrou leiomiomas em 77% dos casos <sup>2</sup>. A maioria das mulheres com leiomiomatose é assintomática, mas sangramento uterino anormal, dor pélvica e infertilidade podem ocorrer <sup>1,3</sup>. Sangramento uterino anormal é o sintoma mais freqüente, podendo causar anemia ferropriva e sintomas associados <sup>1,3</sup>. A relação do leiomioma com a cavidade endometrial parece ser mais importante do que suas dimensões na determinação dos sintomas. Leiomiomas submucosos, aqueles que se projetam para ou estão localizados na cavidade endometrial, estão mais frequentemente associados à menorragia <sup>1</sup>. Diversas abordagens terapêuticas estão disponíveis para o tratamento de pacientes sintomáticas com leiomiomas. Histerectomia, o tratamento convencional, elimina tanto os sintomas quanto as chances de recorrência. No entanto, para pacientes que ainda desejam gestar ou manter o útero por outros motivos tratamentos minimamente invasivos estão disponíveis <sup>1,3,4</sup>. Para pacientes sintomáticas com leiomiomas submucosos, a miomectomia histeroscópica apresenta algumas vantagens em relação á histerectomia e a miomectomia abdominal. Embora a ressecção histeroscópica requiera habilidades cirúrgicas específicas, pode ser efetuada em nível ambulatorial, com recuperação mais rápida e a menos custo <sup>1,4</sup>. Mais importante, o alívio dos sintomas e a taxa subsequente de fertilidade são boas <sup>5,6</sup>.

O diagnóstico de leiomiomas é usualmente suspeitado pelo exame pélvico. No entanto, a confirmação diagnostica antes da instituição do tratamento ou como parte do acompanhamento a longo prazo é essencial <sup>3</sup>. com o advento das terapias clinica e minimamente invasiva, a importância da avaliação previa à terapêutica aumentou <sup>7</sup>. A presença ou não de leiomiomas, seu numero, suas dimensões, sua relação exata com a cavidade endometrial sua diferenciação da adenomiose e a avaliação dos anexos uterinos são

parâmetros que devem ser verificados antes, durante e, algumas vezes, depois do tratamento<sup>3,7</sup>. A ecografia é tida como procedimento com melhor relação custo/benefício para confirmar a suspeita clínica de leiomiomas. No entanto, o método pode não detectar lesões pequenas e leiomiomas exofíticos subserosos, nem diferenciar leiomiomas de leiomiossarcomas<sup>8</sup>. O uso da ultra-sonografia transvaginal (USTV) com transdutores de alta frequência aumentou a possibilidade de se efetuar o diagnóstico de leiomiomas pequenos, embora a sua localização precisa em relação à cavidade uterina possa eventualmente permanecer inserta<sup>8</sup>. A USTV ainda permanece altamente dependente da habilidade do examinador<sup>3,9</sup>. Além disso, existe uma variação considerável da qualidade das imagens obtidas pelos diferentes ecógrafos disponíveis comercialmente<sup>3,9</sup>.

Sono-histerografia (SHG) tem-se mostrado útil na avaliação da cavidade endometrial de mulheres com sangramento uterino anormal<sup>8-19</sup>, sendo mais sensível do que USTV e histerosalpingografia na determinação da presença e do número de leiomiomas submucosos<sup>8,10,11</sup>. Por delinear claramente o tipo e a localização da anormalidade intracavitária, a SHG auxilia na seleção da abordagem cirúrgica<sup>11</sup>. O método é bem tolerado, não requer anestesia e não tem complicações descritas<sup>8,10-13</sup>. Embora existam vários trabalhos demonstrando a acurácia e a utilidade clínica da SHG, não há estudo demonstrando especificamente o valor adicional da SHG sobre a USTV isolada em pacientes com suspeita ou diagnóstico de leiomiomas. Assim, objetivamos determinar se a SHG apresenta valor diagnóstico adicional sobre a USTV isolada em mulheres com suspeita ou diagnóstico de leiomiomas, comparando a confiança no diagnóstico estabelecido e a concordância interobservador entre dois examinadores independentes quando interpretaram a USTV isoladamente e, posteriormente, em associação à SHG. Também objetivamos determinar se qualquer informação adicional provida pela SHG resultou numa avaliação mais acurada das lesões da cavidade endometrial e se a SHG alterou o diagnóstico previamente fornecido pela USTV.

## **MATERIAL E MÉTODOS**

Foi realizado um estudo retrospectivo com 240 pacientes que foram submetidas à SHG no departamento de radiologia da Thomas Jefferson University, em Philadelphia, E.U.A. Examinadas entre janeiro de 1995 e dezembro de 2000. Foram localizados os filmes dos exames de 211 dessas pacientes, os quais foram inicialmente analisados para verificação da adequação da documentação das imagens, tanto da USTV preliminar, quanto da SHG. Cento e dois casos foram considerados adequados para a inclusão no estudo, ou seja, continham imagens de boa qualidade e em número suficiente para análise retrospectiva, com intervalo entre a USTV e a SHG sendo inferior a 1 mês, sem que a paciente tivesse sido submetida a qualquer outra intervenção diagnóstica ou terapêutica. O processo de seleção dos filmes foi realizado por um dos autores (A.S.L.T.) que não esteve envolvido no processo de análise e obtenção dos dados. As imagens e as informações clínicas foram revisadas no intuito de identificar achados preliminares sugestivos da presença de leiomiomas. Setenta e cinco pacientes foram selecionadas por apresentarem evidências clínicas ou ecográficas de leiomiomatose. Em 72 delas pode-se obter o segmento dos casos, as quais constituíram a amostra em estudo.

O trabalho foi previamente aprovado pela comissão de ética da Thomas Jefferson University. As pacientes envolvidas no projeto haviam consentido anteriormente que dados dos seus exames poderiam ser utilizados em pesquisa científica dessa instituição.

As imagens da USTV e da SHG das 72 pacientes selecionadas foram examinadas por dois outros autores (E.B.J. e E.P.K.) separadamente e em momentos diferentes. A média de imagens do útero por paciente foi similar para os dois conjuntos de imagens, sendo de 12,96 para a USTV e de 12,71 para a SHG. Esses autores não estavam presentes no momento em que as pacientes foram examinadas e desconheciam qualquer informação clínica dessas mulheres, não tendo tido acesso aos relatórios dos exames ecográficos, de cirurgias ou de anatomopatologia até essa etapa do estudo. Na primeira análise dos filmes, cada autor

examinava individualmente somente a USTV; na segunda, USTV e SHG eram interpretadas conjuntamente (USTV + SHG), porque, na prática clínica antes da realização da SHG, ou a USTV prévia é revisada ou uma nova USTV é realizada. Cada um dos seguintes fatores foram Classificados numa escala de 1 a 5 (1= achado definitivamente ausente; 2= achado provavelmente ausente; 3= indeterminado; 4= achado provavelmente presente; 5 = achado definitivamente presente): anormalidade uterina, leiomioma em qualquer localização, leiomioma submucoso, leiomioma distante da cavidade endometrial, adenomiose, lesão endometrial focal , lesão endometrial difusa. Quando leiomiomas eram identificados, sua localização era descrita como cervical, ístmica, corporal ou fúndica (anterior, posterior, direita ou esquerda). Quando um leiomioma submucoso era identificado, seu grau de projeção para a cavidade endometrial era classificado como TO, TI ou TII (vide “critérios diagnósticos”). A espessura do miométrio entre o bordo do leiomioma submucoso e a serosa era classificada como “menos do que 1 cm” ou “maior ou igual a 1 cm”. Correlação com o laudo de anatomopatologia foi obtida em pacientes que foram submetidas a algum procedimento cirúrgico após a SHG. Nesses casos, o intervalo entre a SHG e a comprovação cirúrgica ou anatomopatológica variou entre 0,5 e 10 meses (média de 2,5 meses). Nos demais registrou-se o segmento clínico e por imagem.

SHG foi realizada de acordo com a técnica padrão <sup>11</sup>. Os exames eram agendados, quando possível, para a primeira metade da fase proliferativa. Durante o exame, visualizava-se o colo através de especulo e efetuava-se ante-sepsia com iodoform aquoso. Instilava-se soro fisiológico num cateter de 5F ou de 7F com balonete (Ackrad laboratories, Cranfort, NJ), retirando completamente o ar de seu interior. O cateter era inserido na região ístmica ou cervical do útero e o balonete era inflado. O especulo era então retirado e o transdutor vaginal era então inserido. Durante o exame, cerca de 10 a 50ml de soro fisiológico era instilado com observação contínua pelo ultrassom. A aquisição das imagens foi realizada com uma plêiade de ecógrafos disponíveis comercialmente, utilizando transdutores intravaginais com frequência entre 5 e 7,7 MHz. O balonete era desinflado antes do término do procedimento para melhor avaliação do segmento inferior da cavidade endometrial e do canal endocervical.

## **CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS**

Em cada exame, pesquisou-se a presença dos seguintes achados: anormalidade uterina, lesão endometrial difusa (medida conjunta das camadas do endométrio > 8mm), lesão endometrial focal (área hiperecogênica focal no endométrio com ou sem áreas císticas em seu interior), leiomioma submucoso (lesão hipoeecogênica e/ou com ecogenicidade mista, com bordos bem definidos, com ou sem atenuação acústica, projetando-se para ou distorcendo o endométrio), leiomioma intramural ou subseroso (lesão miometrial hipoeecogênica ou heterogênea, com ou sem atenuação acústica, não comprometendo a cavidade endometrial), e adenomiose (heterogeneidade difusa ou focal com contornos mal definidos com diminutas áreas císticas, espessamento assimétrico do miométrio, junção endometrial-miometrial indefinida, ou uma combinação destas). Os critérios diagnósticos utilizados nesse estudo são os mesmos utilizados por outros autores<sup>11,12,14,15</sup>. Um leiomioma submucoso pode tanto distorcer levemente o contorno da cavidade endometrial como pode estar inteiramente localizado no interior dessa.

A relação do leiomioma com a cavidade endometrial foi classificada de acordo com os critérios da Sociedade Européia de Histeroscópica<sup>20,21</sup>. Tal classificação, originalmente desenvolvida para a histeroscopia, foi empregada tanto na avaliação com a USTV quanto na com a USTV + SHG. Leiomiomas submucosos localizados inteiramente na cavidade endometrial, sem extensão intramural, foram classificados como tipo 0 (figura 1). Leiomiomas submucosos com mais de 50% do volume projetado na cavidade endometrial foram classificados como tipo I (figura 2). Por fim, leiomiomas submucosos cujo componente intracavitário fosse inferior a 50% eram classificados como tipo II (figura 30).

## ANÁLISE DOS DADOS

Para identificar modificação significativa no grau de confiança diagnóstica entre USTV isolada e USTV + SHG, empregou-se o teste do ( $\chi^2$ ) para tendência linear. Para fins de efetuação desse teste, tanto os escores 1 e 5 (“definitivamente não” e “definitivamente sim”) quanto os escores 2 e 4 (“provavelmente não” e “provavelmente sim”) foram combinados, uma vez que cada um desses pares de escores representava o mesmo nível de confiança diagnóstica. Escore 3 representava diagnóstico indeterminado, isto é, o maior grau de incerteza diagnóstica. Dessa forma, para o propósito dessa análise, cada diagnóstico era classificado em indeterminado, provável e definitivo. O escore médio de confiança no

diagnóstico de cada categoria estudada demonstrado na tabela 1 foi baseado num novo escore de 1 a 3, no qual o valor mais baixo atribuído á confiança era 1, quando o diagnóstico era indeterminado, correspondendo ao escore original 3. O valor 2 desse novo escore representava o grau intermediário de confiança, quando o diagnóstico era avaliado como provavelmente presente ou provavelmente ausente (escores originais 4 e 2. o novo escore 3, estabelecido especificamente para esse teste representava o mais alto grau de confiança, quando o diagnóstico era definitivamente presente ou definitivamente ausente (escores originais 5 e 1).

A concordância interobservador foi calculada, em cada categoria, através do índice kappa ( $\kappa$ ) para USTV e para USTV + SHG. Para o propósito desse teste os escores 1 e 2 (“definitivamente não” e “provavelmente não”) e 4 e 5 (“provavelmente sim” e “definitivamente sim”) foram agrupados, uma vez que re representam, em essência, o mesmo diagnóstico. O escore 3 representava diagnóstico indeterminado. Concordância interobservador foi considerada quando ambos os examinadores consideraram o diagnóstico como presente (definitivamente ou provavelmente), ausente (definitivamente ou provavelmente) ou indeterminado.

O numero de diagnósticos definitivos ou prováveis que foram alterados em função das informações adicionais fornecidas pela SHG, seja de um diagnóstico positivo para um negativo (i.e., excluindo o diagnóstico), seja de um diagnóstico negativo para positivo (i.e., incluindo o diagnóstico) foi calculado. O numero de diagnósticos indeterminados alterados para um mais definitivo também foi tabulado. Para verificar mudança sistemática de diagnóstico realizou-se o teste do  $\chi^2$  para simetria (teste de McNemar). Para fins desse comparação estatística, todos os escores foram tabulados numa tabela 3X3. Os escores “definitivamente sim” e “provavelmente sim” foram agrupados, assim como os escores “definitivamente não” e “provavelmente não”.

Para o cálculo de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo da USTV e da USTV + SHG no diagnóstico de leiomioma submucoso e de lesão endometrial focal, considerou-se os escores “definitivamente sim” e “provavelmente sim” como diagnóstico positivo, e “definitivamente não” e “provavelmente não” como negativo. Foram consideradas as opiniões dos dois examinadores em conjunto. Nos casos discordantes e naqueles em que o diagnóstico era incerto para ambos, um terceiro examinador foi consultado. Porque esse ultimo examinador era mais experiente, seu diagnóstico era tomado como definitivo. Nos casos em que um dos observadores estava incerto quanto ao

diagnóstico (escore 3) e o outro estava mais seguro (escores 1,2,4 ou 5), esse era o diagnóstico considerado. Para determinar esses cálculos, a USTV e a USTV + SHG foram comparadas aos achados cirúrgicos, anatomopatológicos ou ambos. Ressalta-se que o número de pacientes usado para calcular sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e, valor preditivo negativo foi menor do que as 72 pacientes incluídas no estudo, uma vez que somente os casos com comprovação cirúrgica ou anatomopatológica foram incluídos. Assim, o número de pacientes para as tabelas 1,2 e 3 é 72, para a tabela 4 é 40, e para tabela 5 é 39.

A análise estatística foi realizada utilizando os softwares Stata 7.0 (Stata Corporation, College Station, TX) e Epi Info 6 (Centers for Disease Control and Prevention Washington, DC). Significância estatística foi definida como  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

O grupo de estudo incluiu 72 mulheres com idade entre 29 e 75 anos (média de 44.6 anos); 57 (79,2%) estavam no menacme e 15(18,8%), na menopausa. Indicações para a SHG incluíram sangramento anormal (n=44), anormalidade na USTV prévia (n=14), infertilidade (n=8), dismenorreia (n=3), uso de tamoxifeno (n=2) e aumento do volume uterino (n=1). Leiomiomas em qualquer localização foram identificados pela USTV em 59 (81,9%) das 72 pacientes pelo examinador 1 e em 55/72 (76,4%) pelo examinador 2; com o acréscimo da SHG, foram identificados leiomiomas em 60/72 (83,3%) e em 59/72 (81,9%) das pacientes pelos examinadores 1 e 2 respectivamente leiomiomas submucosos foram identificados pela USTV em 34/72 (47,2%) e em 18/72 (25%) pacientes pelo primeiro e segundo observadores respectivamente, com opa acréscimo da SHG, foram identificados em 33 (45,8%) e 32 (44,4%) das 72 pacientes.

O acompanhamento dessas pacientes revelou que um total de 57 procedimentos invasivos foram realizados subsequente em 54 (75%) das 72 pacientes: histerectomia em 9; miomectomia em 16 (histeroscópica em 13, abdominal em 2, e laparoscópica em 1); curetagem uterina e biópsia endometrial em 22; histeroscopia diagnóstica em 7; embolização da artéria uterina em 2; e ablação endometrial em 1. Nas 18 pacientes (25%), somente o segmento clínico (n=4) ou por imagem (n=14) foi obtido. Laudos de patologia foram obtidos em 38 das 54 pacientes que realizaram procedimento invasivo. Das outras 16/54 pacientes submetidas a procedimento invasivo, 10 não tiveram material enviado para avaliação da patologia (histeroscopia diagnóstica em 7, vaporização à *laser*



de leiomioma em 2, e histeroscopia seguida de ablação endometrial hidrotérmica em 1) e 6 não tiveram seus relatórios localizados.

Com base nas informações obtidas, os seguintes diagnósticos foram comprovados em 56/72 pacientes: pelo menos 1 leiomioma estava presente em 34 mulheres; pólipos endometriais em 10; adenomiose em 1; pólipo placentário (restos ovulares) em 1; leiomioma e pólipo em 3, leiomioma e adenomiose em 1, pólipo e adenomiose em 1; leiomioma, pólipo e adenomiose em 1; e útero normal em 4. As demais 16/72 pacientes não tiveram seus achados sonográficos efetivamente comprovados. Desses 116 mulheres, 4 tiveram apenas acompanhamento clínico. Doze pacientes com leiomiomas intramurais ou subserosos realizaram curetagem uterina (n=9), histeroscopia diagnóstica (n=2) ou ablação endometrial (n=1), procedimentos insuficientes para comprovar tais diagnósticos.

A confiança diagnóstica melhorou significativamente com o acréscimo de SHG (tabela 1). Para o observador 1, a confiança diagnóstica foi maior em todos os parâmetros estudados. Para o observador 2, não houve mudança na confiabilidade diagnóstica de adenomiose ( $p=0,28$ ) e de leiomiomas distante da cavidade endometrial ( $p=0,09$ ). As demais variáveis diagnósticas foram descritas com maior confiança pelo observador 2. A tabela 1 demonstra o escore médio de confiança diagnóstica para cada um dos parâmetros estudados numa escala de 1 a 3 (vide “material e métodos”) e indica que a confiança diagnóstica é consistentemente maior após a adição da SHG à USTV. Para o observador 1, com o acréscimo da SHG a confiança diagnóstica estava próxima ao máximo (escore 3) em todos os parâmetros, exceto adenomiose. Embora o grau de confiança do observador 2 tenha sido inferior a do observador 1, sua confiança esteve próxima ao máximo em todos os parâmetros, exceto adenomiose e leiomioma distante da cavidade endometrial.

A tabela 2 demonstra o grau de concordância interobservador. A adição da SHG à USTV resultou num aumento acentuado da concordância interobservador com respeito à presença e classificação dos leiomiomas submucosos e a presença de lesões endometriais focais. A concordância interobservador foi excelente quando a USTV + SHG foi utilizada para o diagnóstico de leiomioma submucoso ( $\kappa=0,97$ ) em comparação ao uso isolado da USTV ( $\kappa=0,48$ ). Resultado similar ocorreu com a classificação desses leiomiomas utilizando USTV + SHG ( $\kappa=0,81$ ), embora com discrepância muito maior entre os examinadores quando avaliaram esse quesito apenas com a USTV ( $\kappa=0,13$ ). Também houve muito boa concordância interobservador nas lesões endometriais focais ( $\kappa=0,74$ ) com a associação USTV + SHG comparada à USTV ( $\kappa = 0,29$ ). Não houve modificação significativa na concordância interobservador nos demais parâmetros: leiomioma em qualquer localização,

leiomioma distante da cavidade endometrial (intramural ou subseroso), adenomiose, lesão endometrial difusa e anormalidade uterina.

A tabela 3 representa as alterações de diagnóstico com a adição da SHG e o resultado do teste de McNemar. Não houve mudança significativa na frequência na qual o diagnóstico de leiomioma em qualquer localização foi feito comparando a USTV isolada à USTV + SHG ( $p=0,17$  para o examinador 1 e  $p=0,10$  para o examinador 2). Para o examinador 1, a distribuição dos escores (ausente, indeterminado ou ausente) foi significativamente distinta entre a USTV isolada e a USTV + SHG nos seguintes parâmetros: leiomiomas submucosos ( $p=0,003$ ), leiomiomas distantes da cavidade endometrial ( $p=0,02$ ), adenomiose ( $p=0,006$ ), lesão endometrial focal ( $p<0,01$ ) e lesão endometrial difusa ( $p=0,0003$ ). Para o examinador 2, a distribuição de escores foi significativamente diferente para os seguintes parâmetros: leiomiomas submucosos ( $p<0,0001$ ), lesão endometrial focal ( $p<0,0001$ ), lesão endometrial difusa ( $p<0,0001$ ), e anormalidade uterina ( $p=0,03$ ). A tabela 3 demonstra o número de diagnósticos prováveis ou definitivos que foram trocados com base nas informações adicionais providas pela SHG, tanto de um diagnóstico positivo para um negativo (i.e., excluindo o diagnóstico) ou de um negativo para um positivo (i.e., incluindo o diagnóstico). O número de diagnósticos indeterminados diminuiu em todos os parâmetros para ambos os examinadores. O principal impacto da SHG foi ter consistentemente diminuído o número de diagnósticos indeterminados para cada parâmetro estudado.

As tabelas 4 e 5 demonstram a sensibilidade, e especificidade e os valores preditivos positivo e negativo da USTV comparado aos encontrados pela USTV + SHG para leiomiomas submucosos e lesão endometrial focal. Apenas as informações obtidas com a correlação com os dados de histerectomia, miomectomia, histeroscopia diagnóstica ou polipectomia por curetagem foram incluídos para verificar esses valores. Uma paciente, submetida à miomectomia histeroscópica, não forneceu o relatório da patologia de um possível pólipó coexistente e, portanto, foi excluída da análise das lesões endometriais focais.

## DISCUSSÃO

Leiomiomas foram diagnosticados em mais de 75% das pacientes pelos dois examinadores, empregando tanto a USTV quanto a USTV+SHG. Essa prevalência é muito superior à encontrada na população em geral, mas era prevista em nosso estudo devido aos critérios de seleção das pacientes. SHG aumentou a confiança diagnóstica na maioria dos parâmetros estudados e aumentou acentuadamente a concordância interobservador com respeito à presença e localização de leiomioma submucoso e de lesão endometrial focal. Tal fato é clinicamente relevante uma vez que, por definir com precisão a relação de um leiomioma com a cavidade uterina e por distinguir a origem endometrial da miometrial de determinada lesão, a SHG auxilia o clínico a definir a alternativa terapêutica melhor indicada para cada caso<sup>11, 12, 16</sup>. Dos tipos de leiomioma, o submucoso, presente em 45% das mulheres nesse estudo, é o que mais frequentemente causa problemas clínicos. Ao demonstrar que uma paciente apresenta leiomioma submucoso tipos 0 ou 1, a SHG indica que essa paciente, se sintomática, é candidata à ressecção histeroscópica<sup>20, 22</sup>.

A adição da SHG à USTV convencional aumentou a confiança diagnóstica em todos os parâmetros estudados por um dos examinadores e na maior parte deles para o outro. A frequência de diagnósticos de leiomioma foi similar na USTV e na USTV+SHG; no entanto, leiomiomas localizados próximos à cavidade uterina foram classificados como submucosos com maior confiança com a adição da SHG (tabela 1). Por distender a cavidade endometrial e separar as paredes anterior e posterior do útero, a SHG melhora a imagem de cada leiomioma e permite a sua adequada classificação. Tal separação também permite a melhor comparação entre a espessura das paredes, o que pode ser útil no diagnóstico de adenomiose.

Foi demonstrado que a concordância interobservador melhorou com o acréscimo da SHG nas categorias relacionadas à cavidade endometrial, tais como a presença e localização de leiomiomas submucosos e as lesões endometriais focais. Os achados não chegam a surpreender, particularmente numa população com elevada frequência de leiomiomas, uma vez que a cavidade uterina está colabada quando estudada pela USTV isoladamente e distendida por fluido com o acréscimo da SHG.

O fato de a concordância interobservador não se ter elevado nas lesões endometriais difusas com o acréscimo da SHG merece comentário. A tabela 2 demonstra que o índice Kappa foi menor na associação USTV+SHG do que a USTV isolada. No entanto, o

percentual de concordância foi mais elevado com a USTV+SHG (USTV+SHG = 93,06%; USTV = 54,17%). A aparente contrariedade explica-se no fato de o índice Kappa ser a medida de concordância observada acima ou abaixo da esperada no caso <sup>21</sup>. O índice Kappa para lesões endometriais difusas não aumentou porque o grau de concordância esperado era muito alto (93,23%) devido ao número muito reduzido de casos de espessamento endometrial difuso visualizado na SHG. O ínfimo índice de concordância entre os examinadores ( $\kappa = -0,03$ ) após a SHG não evidencia o fato de que, na realidade, o número de resultados indeterminados feitos por ambos os examinadores foram significativamente reduzidos com a adição da SHG. Com o acréscimo as SHG, a hipótese de lesão endometrial difusa foi descartada em 69/72 pacientes pelo observador 1 e em 70/72 pacientes pelo observador 2. a tabela 3 mostra que, para o observador 1, houve 15 casos em que o diagnóstico indeterminado da USTV foi alterado para outro mais definitivo. Para o examinador 2, 43 casos indeterminados foram modificados para outro diagnóstico.

A adição da SHG alterou significativamente o número de diagnósticos de leiomiomas submucosos e de lesões endometriais focais difusas. Nossos dados indicam que a adição da SHG à USTV diminui o número de casos com diagnóstico indeterminado, especialmente quando uma anormalidade no interior ou próxima à cavidade endometrial está sendo considerada.

Estudos consideram o uso da ecografia em pacientes com leiomiomas são difíceis de delinear, uma vez que a maior parte dos leiomiomas nunca é retirada e que lesões pequenas podem passar despercebidas. Devido ao delineamento desse estudo, muitas pacientes cujas alterações de imagem não se traduzam em alteração clinicamente significativa não foram submetidas a tratamento cirúrgico. Assim como em outros trabalhos <sup>16, 23</sup>, sensibilidade, especificidade e valores preditivos positivo e negativo foram calculados com base no seletivo grupo de pacientes submetidas a algum procedimento invasivo. Esse é um problema inerente aos estudos clínicos retrospectivos por introduzir viés de seleção. Nessa série com elevada frequência de leiomiomas (>75%), USTV+SHG demonstrou sensibilidade de 100% para leiomiomas submucosos e de 90% para lesões endometriais focais. A sensibilidade da USTV para leiomiomas submucosos foi igualmente de 100%, mas menor (70%) para lesões endometriais focais.

A sensibilidade e a especificidade da USTV+SHG nesse estudo são comparáveis às publicadas em outras séries<sup>9, 10, 12, 16-19</sup>. O valor preditivo positivo da USTV e da USTV+SHG foi bom no diagnóstico de leiomioma submucoso (92,6% e 96,2% respectivamente), mas esses números provavelmente tenham sido influenciados pela própria prevalência elevada de leiomiomas submucosos nessa população. O valor preditivo negativo, tanto da USTV, quanto da USTV+SHG, foi de 100% para leiomiomas submucosos. Em relação às lesões endometriais focais, os valores foram de 90,3% para a USTV e de 96,4% para USTV+SHG. A combinação USTV+SHG apresentou somente um caso falso-positivo para leiomioma submucoso. Nele uma paciente de 29 anos que havia tido parto vaginal seis meses antes da realização do exame apresentava quadro de sangramento uterino persistente. A USTV+SHG identificou lesão hipoecóica que se projetava na cavidade endometrial e determinava atenuação acústica posterior, achado que foi erroneamente interpretado como leiomioma submucoso. A peça ressecada por histeroscopia foi diagnosticada como pólipo placentário ou restos ovulares calcificados. A mesma interpretação foi dada por ambos os examinadores com a USTV. No entanto, deve-se ressaltar que os autores desconheciam a história clínica das pacientes, foi fator indispensável, nesse caso, para estabelecer-se o correto diagnóstico. O relatório entregue à paciente após a realização da SH – ao qual os examinadores também não tiveram acesso previamente à interpretação dos filmes – baseado em informações clínicas sugeriu a possibilidade desse diagnóstico. Além desse, em um outro caso, a USTV diagnosticou um leiomioma submucoso que a SHG demonstrou ser intramural. Posteriormente, o diagnóstico da SHG foi ratificado pela histeroscopia, caracterizando outro diagnóstico falso-positivo pela USTV. Não houve caso falso-negativo de leiomioma submucoso em ambos os métodos. Já nas lesões endometriais focais, a USTV deixou de diagnosticar 3 pequenos pólipos, enquanto a USTV+SHG, apenas um. Nesse caso, uma vez que os filmes da SHG não demonstravam a imagem de um pólipo percebida na USTV, ambos os examinadores fizeram interpretação falso-negativa. O exame anatomopatológico posterior identificou fragmentos de pólipo.

Nossos dados indicam que, em pacientes com suspeita ou diagnóstico de leiomiomas, a USTV+SHG melhora consistentemente a confiança diagnóstica e a concordância interobservador no diagnóstico e na classificação dos leiomiomas submucosos. Além disso, a USTV+SHG demonstrou maior sensibilidade diagnóstica para lesões endometriais, as quais podem ser, de fato, a verdadeira causa de sangramento anormal. Isso é clinicamente relevante uma vez que a polipectomia é um procedimento cirúrgico tecnicamente mais simples do que a

miomectomia<sup>24</sup>. De qualquer forma, se um leiomioma é tido como causa de sangramento anormal, é necessário um planejamento cirúrgico cuidadoso, baseado na extensão do comprometimento miometrial. Adicionalmente, USTV+SHG pode ser empregada para estimar a distancia entre o leiomioma e a serosa do útero. É nossa experiência que um leiomioma é passível de ressecção histeroscópica se essa distancia for maior do que 1cm e se o leiomioma se projeta mais de 50% de seu volume para a cavidade endometrial. Ressalta-se ainda que essa medida não pode ser obtida pela histeroscopia.

Embora o acréscimo da SHG tenha resultado em significativa diminuição do numero de diagnósticos indeterminados (tabela 3), as tabelas 4 e 5 não demonstram melhora substancial da sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo como se poderia esperar. Duas razões podem ser aventadas: 1) uma parcela pequena de pacientes foi incluída nesses cálculos (apenas a submetida a procedimento cirúrgico); 2) foi considerado o diagnóstico de dois ou, eventualmente três examinadores para firmar o diagnóstico nos casos de dúvida. Percebe-se que houve mais casos de diagnósticos incertos pela USTV do que na USTV+SHG, portanto, pode-se dizer que o método empregado teria resultado num viés favorável à USTV, subestimando a real melhora causada pelo acréscimo da SHG.

O objetivo principal desse estudo era determinar se a SHG acrescentava informações significativas à USTV em pacientes com suspeita clínica ou com diagnóstico de leiomiomas e determinar se essas informações tinham impacto significativo no diagnóstico, confiança diagnóstica e concordância interobservador. Encontrou-se que a SHG realmente acrescenta informações importantes à USTV, resultado em decréscimo do numero de diagnósticos indeterminados feitos pela USTV. Como consequência, a técnica aumenta significativamente a confiança diagnostica e a concordância interobservador no diagnóstico de anormalidades uterinas, particularmente no diagnóstico de lesão endometrial focal e na detecção e classificação de leiomiomas submucosos. A importância clinica desses achados relaciona-se ao importante papel da SHG na avaliação pré-operatória de mulheres com leiomiomas<sup>12, 25, 26</sup>. Há estudos que demonstram que a SHG é tão efetiva quanto a histeroscopia diagnóstica na avaliação da cavidade uterina, tendo a vantagem adicional de avaliar o miométrio a menor custo e com menor risco à paciente<sup>19, 26</sup>. Conclui-se que a SHG é um importante método diagnóstico complementar da USTV em pacientes com diagnóstico ou suspeita de leiomiomas, particularmente antes da instituição de tratamento cirúrgico.

## Referências Bibliográficas

1. Stewart EA. Uterine fibroids. *Lancet* 2001; 357:293-298.
2. Cramer SF, Patel A. The frequency of uterine leiomyomas. *Am J Clin Pathol* 1999; 94:435-438.
3. Hutchings FL, Uterine fibroids: diagnosis and indications for treatment. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1995;22:659-6655.
4. Greenberg MD, Kazamel TIG. Medical and socioeconomic impact of uterine fibroids. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1995;22:625-636.
5. Derman SG, Rehnstrom J, Neuwirt RS. The long-term effectiveness of hysteroscopic treatment of menorrhagia and Leiomyomas. *Obstet Gynecol* 1991;77:591-594.
6. Ubaldi F, Tournaye H, Camus M, Van der Pas H, Gepts E, Devroey P. Fertility after hysteroscopic myomectomy. *Hum Reprod Update* 1995;1:81-90.
7. Fleischer AC, Muniz CJ, Lipman JC. Recent refinements in the sonographic characterization of uterine fibroids. *Ultrasound Rev Obstet Gynecol* 2001;196-202.
8. Mayer DP, Shipilov V. Ultrasonography and magnetic resonance imaging of uterine fibroids. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1995;22:667-725.
9. Dueholm M, Forman A, Jensen ML, Laursen H, Kracht P. Transvaginal sonography combined with saline contrast sonohysterography in evaluating the uterine cavity in premenopausal patients with abnormal uterine bleeding. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18:54-61.
10. Goldberg JM, Falcone T, Attaran M. Sonohysterographic evaluation of uterine abnormalities noted on hysterosalpingography. *Hum Reprod* 1997;12:2151-2153.
11. Lev-Toaff AS, Toaff ME, Liu JB, Merton DA, Goldberg BB. Value of sonohysterography in the diagnosis and management of abnormal uterine bleeding. *Radiology* 1996;201:179-184.
12. Bernard JP, Rizk E, Camatte S, Robin F, Taurelle R, Lecuru F. Saline contrast sonohysterography in the preoperative assessment of benign intrauterine disorders. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;17:145-149.

13. Laughead MK, Stones LM. Clinical utility of saline solution infusion sonohysterography in a primary care obstetric-gynecologic practice. *Am J Obstet Gynecol* 1997;176:1313-1317.
14. Dubinsky TJ, Stroehlein K, Abu-Ghazze Y, Parvey HR, makland n. Prediction of benign and malignant endometrial disease: Hysterosonographic-pathologic correlation. *Radiology* 1999;210:393-397.
15. laifer-Narin S, Ragavendra N, Lu DSK, Sayre J, Perella RR, Grant EG. Transvaginal saline hysterosonography: chatacteristics distinguishing malignat and various benign conditions. *AJR Am J Roentgenol* 1999; 172:1513-1520.
16. Bree RL, Bowerman RA, Bohm-Velez M et al. US evaluation of the uterus in patients with postmenopausal bleeding: a positive effect on diagnostic decision making. *Radiology* 2000;216:206-264.
17. Bernard JP, Lecuru F, Darles C, Robin F, de Bievre P, Taurelle R. Saline contrast sonohysterography as first-line investigation for women with uterine bleeding. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997;10:121-125.
18. Kamel HS, Darwish Am, Safwat ARM. Comparison of transvaginal ultrasonography and vaginal sonohysterography in the detection of endometrial polyps. *Acta Obstet gynecol Scand* 2000;79:60-64.
19. Said MH, Sadler K, theis VD, Akright BD, Farhart Sa, Villanueva GR. Comparison of sonography, sonohysterography, and hysteroscopy for evaluation of abnormal uterine bleeding. *J Ultrasound Med* 1997;16:587-591.
20. Wamsteker K, Emanuel MH, de Kruif JH. Transcervical hysteroscopic resection of submucous fibroids for abnormal uterine bleeding the degree of intramural extension. *Obstet Gynecol* 1993;82:736-740.
21. Cohen LS, Valle Rf. Role vaginal sonography and hysterosonography in the endoscopic treatment of uterine myomas. *Fertile Steril* 2000;73:197-204.
22. Martin-Baranera M, Sancho JJ, Sanz F. Controlling for chance agreement in the validation of medical expert systems with no gold standard: PNEUMON-IA and RNOIR revisited. *Comput Biomed Res* 2000;33:380-397.
23. Gross BH, Silver TM, Jaffe MH. Sonographic features of uterine leiomiomas: analysis of 41 proven cases. *J Ultrasound Med* 1983;2:401-406.
24. Corson SL. Hysteroscopic diagnosis and operative therapy of submucous myoma. *Obstet Gynecol Clin north Am* 1995;22:739-755.



25. wolman I, Jaffa A, Hartoov J, Bar-Am A, David M. Sensitivity and specificity of sonohysterography for th evaluation of the uterine cavity in perimenopausal patients. J Ultrasound Med 1996;15:285-288.
26. Schwarzler P, Concin , Bosch H et al. an evaluation of sonohysterography and diagnostic hysteroscopy for the assessment of intrauterine pathology. Ultrasound Obstet Gynecol 1998;11:337-342.

Tabela 1. Comparação dos escores médios de confiança diagnóstica nas categorias estudadas pela USTV e pela USTV+SHG em 72 mulheres com suspeita ou diagnóstico de leiomiomas

	<i>Observador 1</i>			<i>Observador 2</i>		
	USTV	USTV + SHG	p**	USTV	USTV + SHG	p**
Anormalidade uterina	2.68	2.89	0.005	2.46	2.68	< 0.048
Mioma em qualquer localização	2.68	2.89	0.01	2.40	2.54	< 0.001
Mioma submucoso	2.36	2.96	< 0.001	1.64	2.89	< 0.001
Classificação do mioma submucoso (Tipo 0, I, II)*	1.53	2.88	< 0.001	1.19	2.79	< 0.001
Mioma distante da cavidade (intramural/subseroso)	2.43	2.81	0.002	1.79	2.01	0.09
Adenomiose	1.93	2.07	0.04	1.08	1.17	0.16
Lesão endometrial focal	1.82	2.96	< 0.001	1.40	2.75	< 0.001
Lesão endometrial difusa	2.15	2.99	< 0.001	1.39	2.83	< 0.001
Média de todos os parâmetros	2.20	2.81		1.67	2.46	

\* n = 43 9as pacientes eram incluídas nessa categoria se pelo menos um dos examinadores tivesse diagnosticado leiomioma submucoso na USTV ou na USTV+SHG). USTV, ultrasonografia

\*\* Teste do Qui-quadrado para tendência linears

Nota: Para cada parâmetro, o escore médio foi obtido através da soma dos escores atribuídos para cada caso (os escores eram 1, 2 ou 3), dividindo o total por “n”. vide “material e Métodos”.

Tabela 2. Comparação dos índices Kappa para a concordância interobservador nas variáveis estudadas pela USTV e pela USTV+SHG em 72 mulheres com suspeita ou diagnóstico de leiomioma uterino.

<i>Variável</i>	$\kappa$ (USTV)	$\kappa$ (USTV+SHG)
Miomas em qualquer localização	0.49	0.55
Mioma submucoso	0.48	0.97
Classificação do Mioma submucoso (Tipo 0, I, II)	0.13	0.81
Mioma distante da cavidade uterina (intramural ou subseroso)	0.36	0.41
Adenomiose	0.03	0.05
Lesão endometrial focal	0.29	0.74
Lesão endometrial difusa	0.21	- 0.03
Anormalidade uterina	0.44	0.38

\* n = 43 (as pacientes eram incluídas nessa categoria se pelo menos um dos examinadores tivesse diagnosticado leiomioma submucoso na USTV ou na USTV+SHG). USTV, ultra-sonografia transvaginal; USTV+SHG, ultra-sonografia

Tabela 3. Modificação diagnóstica após acréscimo da SHG em 72 mulheres com suspeita ou diagnóstico de leiomiomas (os números demonstrados representam o numero de casos).

Variável	<i>OBSERVADOR 1</i>				<i>OBSERVADOR 2</i>			
	S→N	N→S	↓ dx	p*	S→N	N→S	↓ dx	p*
			incerto				incerto	
Mioma em qualquer localização	1	0	4	0.17	0	0	6	0.10
Mioma submucoso	7	0	12	0.0003	2	3	25	<0.00001
Mioma distante da cavidade uterina	1	5	7	0.02	0	0	7	0.07
Adenomiose	2	1	4	0.0006	0	0	5	0.08
Lesão endometrial focal	1	12	23	<0.0001	3	8	38	<0.0001
Lesão endometrial difusa	1	3	15	0.0003	0	0	43	<0.0001
Anormalidade uterina	2	2	5	0.17	0	0	17	0.03

USTV, ultra-sonografía transvaginal, SHG, sono-histerografía; Dx, Diagnóstico; S→N, excluir diagnóstico; N→S, incluir diagnóstico.

Tabela 4. Sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo para USTV versus USTV+SHG para leiomioma submucoso (n = 40).

	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	Valor preditivo Positivo (%)	Valor preditivo Negativo (%)
USTV*	100	86.7	92.6	100
USTV+SHG	100	93.3	96.2	100

\* Um terceiro observador foi necessário em 2/40 (5%) dos casos para obter consenso na USTV isolada. Uma terceira opinião não foi necessária na associação USTV+SHG. USTV, ultra-sonografia transvaginal; USTV+SHG, ultra-sonografia transvaginal e sono-histerografia.

Tabela 5. Sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo pela USTV versus USTV+SHG pela lesão endometrial focal (n = 39).

	<i>Sensibilidade (%)</i>	<i>Especificidade (%)</i>	<i>Valor preditivo Positivo (%)</i>	<i>Valor preditivo Negativo (%)</i>
USTV*	70	96.6	87.5	90.3
USTV+SHG	90	93.1	81.8	96.4

\* Um terceiro observador foi necessário em 14/39 (35%) dos casos para obter consenso na USTV isolada. Uma terceira opinião não foi necessária na associação USTV+SHG. USTV, ultra-sonografia transvaginal; USTV+SHG, ultra-sonografia transvaginal e sono-histerografia.



Figura 1. Leiomioma submucoso tipo 0. **A.** Imagem da USTV preliminar no plano sagital sugerindo lesão nodular central (entre calipers). **B.** Imagem sagital da SHG demonstrando lesão intracavitária com textura heterogênea e atenuação acústica posterior (seta preta), compatível com leiomioma. Esse leiomioma é totalmente intracavitário, sendo classificado como uma lesão T0, passível de ressecção histeroscópica. A seta branca aponta para o balonete do cateter de SHG.

**A.**

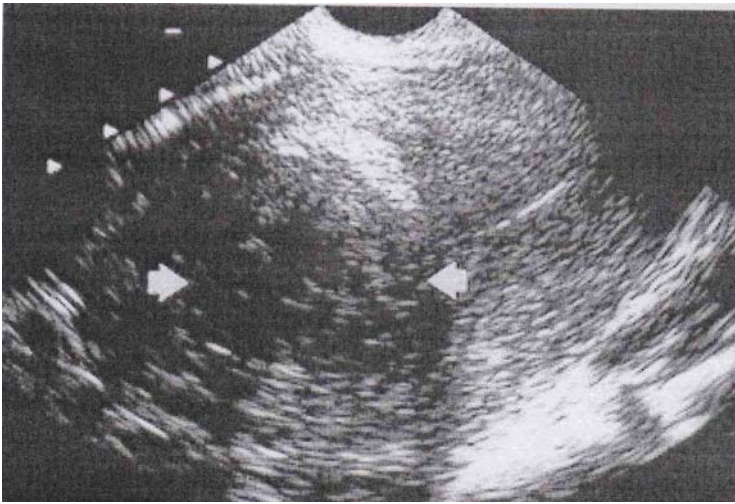


**B.**



Figura 2. leiomioma submucoso tipo I. **A.** Imagem sagital da USTV preliminar evidencia área central predominantemente hipoeecóica (entre setas). O endométrio não é identificado na porção superior do útero. **B.** Imagem sagital da SHG demonstrando leiomioma submucoso (seta) com mais de 50% de seu volume projetado para a cavidade endometrial. Essa lesão é classificada como T1 e é passível de ressecção histeroscópica. Percebia-se halo de miométrio periférico ao leiomioma medindo mais do que 1 cm, o qual é apenas parcialmente visualizado nessa imagem.

**A.**



**B.**

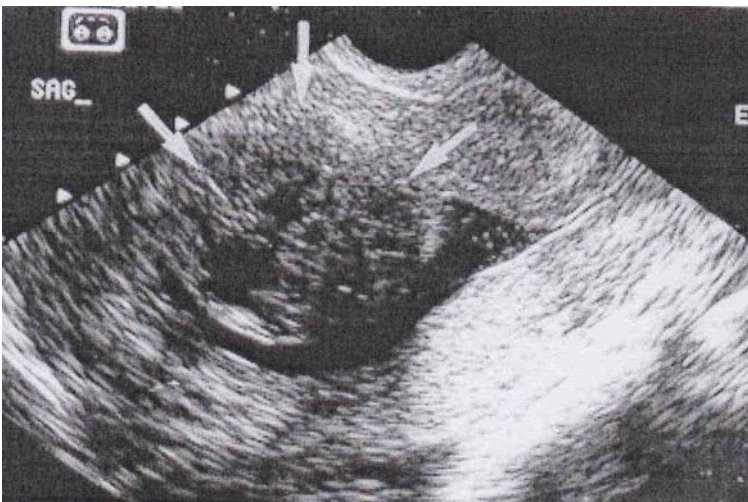
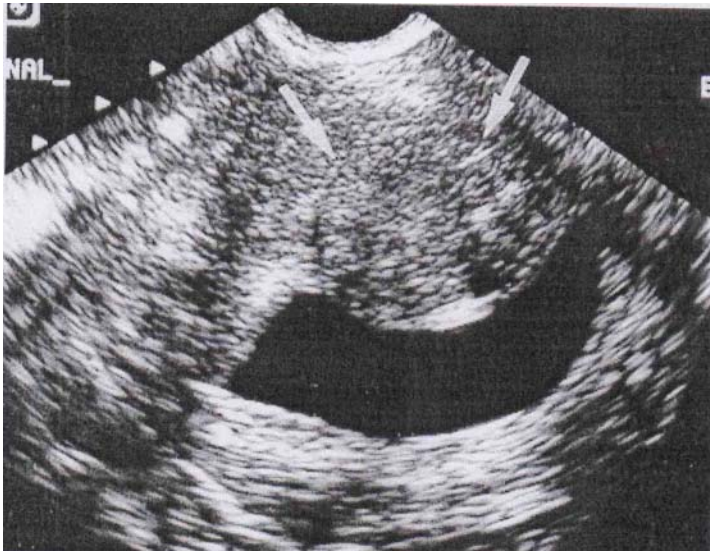


Figura 3 . Leiomioma submucoso tipo II. Imagem de SHG demonstrando leiomioma submucoso (seta) com menos de 50% de seu volume projetado na cavidade endometrial. Essa lesão é classificada como T II e poderá ser ressecada por histeroscopia, dependendo da experiência e habilidade do cirurgião.



The added Value of Transvaginal sonohysterography over Transvaginal sonography Alone in Women with Know or Suspected Leiomyomas

Eduardo Becker, Jr, M.D. <sup>1,2</sup>

Anna S. Lev-Toaff, M.D. <sup>1</sup>

Emilia P. Kaufman, M.D. <sup>1</sup>

Ethan J. Halpern, M.D. <sup>1</sup>

Maria Isabel Edelveiss M.D., Ph.D. <sup>2</sup>

Alfred B. Kurtz, M.D. <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Department of Radiology, Division of Ultrasound, Thomas Jefferson University Hospital.

<sup>2</sup> Postgraduate Program In Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

**Corresponding Author**

Eduardo Becker Jr, Department of Radiology, Thomas Jefferson University Hospital

111 South 11<sup>th</sup> St – Gibbon Building, Suite 3390

Philadelphia, PA, 19107, USA

E-mail: [eduardobecker@hotmail.com](mailto:eduardobecker@hotmail.com)

Phone: (215) 955-7496

Fax: (215) 923-1562

## Abstract

**Objectives:** To assess whether sonohysterography (SHG) provides added diagnostic value over transvaginal sonography (TVS) in patients with suspected or known myomas by comparing diagnostic confidence, interobserver agreement, accuracy and change in diagnoses when two independent observers interpreted TVS alone and later interpreted TVS+SHG.

**Methods:** Hard copy images from 72 women were interpreted independently by two sonologists on separate occasions, rating parameters (abnormal uterus, myoma in any location, submucous myoma, classification of location of a submucous myoma with respect to the uterine cavity, myoma remote from cavity, adenomyosis, focal and diffuse endometrial lesions) on a 1-5 scale (1 = definitely no, 2 = probably no, 3 = uncertain, 4 = probably yes, 5 = definitely yes). Correlation was made with clinical and imaging follow up, surgery and pathology. **Results:** The added information provided by SHG resulted in improved diagnostic confidence for most parameters. Interobserver agreement was markedly improved for the diagnosis and location of submucous myomas and focal endometrial lesions. Sensitivity for submucous myomas and focal endometrial lesions was 100% & 90%, and 100% & 701% for TVS+SHG and for TVS respectively. **Conclusion:** We found that SHG does provide additional information over TVS alone and is an important adjunct to TVS in symptomatic women with known or suspected myomas, particularly prior to surgical or medical therapy.

## Key Words:

Abnormal uterine bleeding, fibroid, sonohysterography, submucous leiomyoma, transvaginal ultrasound, uterus

## Introduction

Uterine leiomyoma or myoma is a benign tumor that arises from the smooth-muscle cells of the uterus and is symptomatic in about 25% of women<sup>1</sup>. The true prevalence however may be higher. In a study of uteri removed for a variety of reasons, 100 specimens were finely sectioned; myomas were present in 77% of specimens<sup>2</sup>. Most women with myomas are asymptomatic but many present with abnormal uterine bleeding, pelvic pain, and infertility<sup>1,3</sup>. Abnormal bleeding is the most common symptom, sometimes resulting in iron-deficiency anemia and related problems<sup>1,3</sup>. The location of a myoma with respect to the uterine cavity, are most important than size in determining whether bleeding or infertility become clinical problems. Submucous myomas, those in or partially abutting the endometrial cavity, are most likely to cause menorrhagia<sup>1</sup>. there are several different techniques available for treatment of symptomatic myomas. Hysterectomy eliminates both the symptoms and the change of recurrence. However, for patients who desire future pregnancies or wish to retain the uterus for other reasons, minimally invasive surgical procedures are now available<sup>1,3,4</sup>. For symptomatic patients with submucous myomas, hysteroscopic myomectomy offers some advantages over hysterectomy and abdominal myomectomy. Although hysteroscopy resection requires specialized surgical skills, it can be done on an outpatient basis, with faster recuperation and reduced cost<sup>1,4</sup>. Moreover, symptomatic relief<sup>5</sup> and subsequent fertility rates are good<sup>6</sup>.

The diagnosis of myomas is often suspected on pelvic examination. However, objective confirmation prior to treatment or as part of long-term observation is essential<sup>3</sup>. with the advent of medical and minimally invasive treatments of uterine myomas, the importance of accurate pretreatment assessment has increased<sup>7</sup>. The presence or absence of uterine myomas, their number and size, their exact location relative to the endometrial cavity, their differentiation from adenomyosis, and evaluation of the adnexa are parameters that must be assessed before, during and sometimes after treatment<sup>3,7</sup>. Ultrasonography is the most cost-effective procedure to confirm the diagnosis of myomas. However, sonography may not detect small lesions, may be inaccurate in the identification of exophytic subserosal myomas, and in the differentiation of myomas from leiomyosarcomas<sup>8</sup>. The use of transvaginal ultrasound (TVS) with higher frequency probe has improved the ability to detect small myomas,

although their precise location with respect to the uterine cavity often remains uncertain<sup>8</sup>. The technique remains highly operator dependent<sup>3,9</sup>. In addition there is considerable variability in image quality between commercially available ultrasound machines<sup>3,9</sup>.

Sonohysterography (SHG) has been demonstrated to be a valuable tool for assessment of the uterine cavity in patients with abnormal uterine bleeding<sup>8-19</sup>. Sonohysterography is more sensitive than TVS and hysterosalpingography for detecting the presence of and the number of submucous myomas<sup>8,10,11</sup>. By clearly delineating the type and location of an intracavitary abnormality, SHG helps in selection of the appropriate surgical approach<sup>11</sup>. SHG is well tolerated, requires no anesthesia, without reported complications<sup>8,10-13</sup>. Although there have been numerous studies demonstrating the accuracy and clinical utility sonohysterography, there has been no study specifically examining the added value of sonohysterography compared to transvaginal sonography alone in women with suspected or know myomas. Therefore, we sought to assess whether SHG provides added diagnostic value over TVS alone in patients with suspected or know myomas. To do so, we compared the diagnostic confidence and interobserver agreement when two independent observers interpreted TVS alone and later interpreted TVS along with SHG. We also sought to determine wheter any added information from SHG resulted in a more accurate assessment of intracavitary lesions, and whether SHG alters the initial interpretation of abnormalities as seen on TVS alone.

## Material and Methods

This study (approved by the institutional review board) was performed by means of a retrospective review of our SHG database. Of 240 patients examined from January 1995 to December 2000, image files were located in a total 211 cases. These 211 cases were initially reviewed for adequacy of documentation of both the preliminary TVS and SHG images. From these, 102 cases were found to have been well documented on films, with an interval of no more than one month between TVS and SHG, and without intervention between the two studies. The films from TVS and SHG were separated and assessed for technical adequacy by a sonologist not involved in the interpretation of the studies. The records (images, clinical data and surgical and pathology records) in these 102 cases were reviewed, looking for clinical suspicion of myomas and/or findings on the preliminary TVS suggesting myomas, resulting in identification of 75 cases. These patients were lost to follow-up, leaving 72 women in the study group.

Hard copy images from the TVS and SHG examinations in these 72 cases were interpreted independently by two readers (sonologists experienced in both techniques) on two separate occasions. The mean number of images of the uterus per patient for TVS alone and for SHG was similar, 12.96 and 12.71 respectively. The readers were not present during scanning of the patients, did not have access to any clinical information, and were unaware of the ultrasound, surgical, and/or pathology reports. During the first review, the transvaginal sonograms alone were interpreted; the second review included the TVS images and the SHG images together (TVS+SHG) because our clinical practice is to review recent TVS images perform preliminary TVS prior to SHG. Each of the following parameters was rated on a 1-5 scale (1 = definitely no, 2 = probably no, 3 = uncertain, 4 = probably yes, 5 = definitely yes): abnormal uterus, myoma in any location, submucous myoma, myoma remote from the endometrial cavity, adenomyosis, focal endometrial abnormality, and diffuse endometrial abnormality. When myomas were identified, their location was described as cervical, lower segment, corpus, fundus (anterior, posterior, right, left). When a submucous myoma was suspected, the degree of extension into the distended uterine cavity was classified as T0, T1,



TII (see below, *diagnostic criteria*). The thickness of the miometrial rim peripheral to a submucous myoma was classified as less than 1cm, or greater than or equal to 1cm. subsequent pathologic correlation as obtained in women who had undergone surgery or other intervention after the SHG. In the remaining cases, imaging or clinical follow-up was documented. The interval between SHG and surgical/pathology proof ranged from 0.5-10 months (mean, 2.5).

The technique used from performing SHG is as follows <sup>11</sup>. The study was scheduled during the early-mid proliferative phase. A single-hinged speculum was inserted into the vagina, and the cervix was cleaned with antiseptic solution. A 5- or 7+- F balloon-bearing catheter (Ackrad laboratories, Cranford, NJ) was flushed with sterile saline and then placed into the lower uterine segment or cervical canal. The balloon was inflated with sterile saline. The speculum was then removed, and a covered vaginal ultrasound probe was inserted. Approximately 10 to 50 ml of sterile saline was instilled into the uterine cavity under continuous observation with TVS. Scanning was performed with a variety of commercially available ultrasound equipment using 5.0 to 7.5 MHz vaginal probes. The balloon was deflated just prior to the end of the procedure in order to evaluate the lower uterine segment.

*Diagnostic Criteria:* for each study the presence of following findings were assessed: normal uterus, diffuse endometrial abnormality, (diffuse endometrial thickness greater than 8mm – double-thickness), focal endometrial abnormality (focal hyperechogenic lesion with or without small cystic spaces), submucous myoma (well-marginated hypoechoic or mixed echogenicity lesion, disrupting or distorting the endometrial echocomplex, with or without sound attenuation), intramural or subserosal myomas (well-marginated mass remote from the uterine cavity), and adenomyosis (focal or diffuse ill-defined heterogeneity of the myometrium, with tiny miometrial cysts, and/or asymmetric thickening of the myometrium, and/or ill-defined endometrial/miometrial junction). The sonographic diagnostic criteria used in our study were the same as those previously described <sup>11,12,14,15</sup>. A submucous myoma may slightly distort the contour of the endometrial cavity, or it may variably project into the endometrial cavity.

The location of a myoma with respect to the cavity was determined according to the classification adopted by the European Society of Hysteroscopy<sup>21,22</sup>. This classification, originally developed for hysteroscopy, was used for both TVS and SHG. A submucous myoma that is entirely within the uterine cavity and without intramural extension is defined as type 0 (Figure 1). A submucous myoma with more than 50% of its volume projecting into the uterine cavity is classified as type I (Figure I). A type II submucous myoma has an intracavitary extension of 50% or less of its volume (Figure 3).

#### Data Analysis:

In order to assess for a systematic change in diagnostic confidence between TVS alone and TVS+SHG, a Chi-square test for trend was applied to diagnostic confidence. For the purpose of this test, rating scores 2 and 4 (probably no and probably yes) were combined, as each of these pairs of scores represent the same level of diagnostic confidence. A score of 3 represents an indeterminate diagnosis. Thus, for the purpose of this analysis, each rating was classified as indeterminate, probable or definite. The mean confidence for the individual parameters shown in table 1 were based on a 1 to 3 score, where the lowest score for confidence is 1 when the diagnosis was indeterminate; 2 represents an intermediate degree of confidence assigned when the diagnosis was probably yes or probably no; and 3 represents the highest degree of confidence when the diagnosis was definitely or definitely no.

Interobserver agreement for each parameter was assessed using the Kappa index for TVS alone and then for TVS+SHG. For the purpose of this test, scores 1 and 2 (definitely no and probably no) and 4 and 5 (probably yes and definitely yes) were tallied together since they represent essentially the same diagnosis. A score of 3 represents an indeterminate diagnosis.

Agreement between the observers was considered to be present if both observers considered the diagnosis to be present (definitely or probably yes); both considered the diagnosis to be absent (definitely or probably no), or if both made an indeterminate diagnosis. The kappa test was performed using a standard quadratic estimate to compare the responses of two observers in a 3 x 3 table.

The number of definitive or probable diagnoses that were changed based upon the additional information provided by SHG, either from a positive diagnosis to a negative one (i.e., excluding the diagnosis) or from a negative diagnosis to a positive one (i.e., ruling in the diagnosis) was assessed. The number of indeterminate diagnoses that were changed to another more definitive diagnosis was tabulated. In order to assess for any systematic change in the number of positive diagnoses in each category, a Chi-square for symmetry (McNemars's test) was performed. For purposes of this statistical comparison, all the scores were tabulated in a 3 x 3 table (definitely and probability yes combined, indeterminate, definitely and probably no combined) for each diagnostic category.

Sensitivity, specificity, positive and negative predictive values for submucous myomas and focal endometrial lesions on TVS alone and on TVS+SHG were calculated ("definitely yes" and "probably yes" were both considered positive, while "definitely no" and "probably no" were considered negative), using the opinions of the two observers or a third observer, if necessary. If one observer was "uncertain" and the second observer gave a more definitive opinion (either probably or definitely yes or no) the more definitive opinion was used. A third observer was consulted when both of the two initial observers were uncertain, since the third observer was more experienced than the initial two observers, the third opinion was accepted as definitive. For this purpose, TVS and TVS+SHG were compared to surgical and/or pathology findings. It is noted that the number of patients used for the calculation of sensitivity, specificity, positive and negative predictive values was less than the entire study group of 72 women because only cases with surgical or pathological proof were included. Therefore, n = 72 in tables 1, 2 and 3, but n = 40 for table 4 and n=39 for table 5.

Statistical analysis was performed using Stata 7.0 software (Stata Corporation, College Station, Texas, USA) and EPI Info 6 software (Center for Diseases control, Washington, D.C., USA). Statistical significance was defined as  $p < 0.05$ .

## Results

The study group included 72 women, ranging in age from 29 to 75 (mean = 44.6%) years; 57 (79.2%) were pre-menopausal and 15 (18.8%) were post-menopausal.

Indications for SHG included abnormal bleeding in 44, abnormal TFS in 14, infertility in 8, dysmenorrhea in 3, tamoxifen in 2, and uterine enlargement in 1 patient. On TVS alone, myomas (in any location) were identified in 59/72 (81%) by observer #1 and 55/72 (76.4%) by observer # 2; with the addition of SHG, myomas were identified in 60/72 (83.3%) and 59/72 (76.4%) for the first and second observers respectively. Submucous myomas were identified on TVS alone in 34/72 (47.2%) and 18/72 (25%) by the first and second observer respectively, with the addition of SHG, they were identified in 33/72 (45.8%) and 32/72 (44.45) patients.

Follow-up revealed that invasive procedures were subsequently performed in 54/72 (75%) patients: hysterectomy in 9; myomectomy in 16; (hysteroscopic in 13, abdominal in 2, and laparoscopic in 1); dilation and curettage or endometrial biopsy in 22; diagnostic hysteroscopic in 7; endometrial ablation in 1; and uterine artery embolization in 2 patients. In the remaining 18/72 (25%) patients, only imaging (n=14) or clinical (n=4) follow-up could be obtained. Pathology reports were available for review in 38 of the 54 patients who had invasive procedures. In the remaining 16 out 54 patients, pathology reports were not reviewed either because no pathology specimen was submitted (n = 10; diagnostic hysteroscopic only in 7, hysteroscopic laser treatment myoma in 2, hysteroscopy followed by endometrial ablation in 1) or a report could not be obtained (n = 6).

Based on all of the available follow-up information the following diagnoses were confirmed in 56/72 patients: at least one myoma was present in 34 women; endometrial polyp in 10; adenomyosis in 1; placental polyp in 1; myoma and polyp in 3; ,myoma and adenomyosis in 1; polyp and adenomyosis in 1, and myoma, polyp and adenomyosis in 1; normal uterus in 4. the remaining 16/72 women did not have their sonographic finds proven. Of these 16 women, 4 had clinical follow-up only. Twelve women with intramural or subserosal lesions at ultrasound underwent only dilation and curettage (n = 9 ), diagnostic hysteroscopy (n = 2), or endometrial ablation ( n = 1), procedures which could definitively prove the mural and/or subserosal lesions.

Diagnostic confidence (table 1), as assessed by the Chi-square test for trend, was significantly improved by the addition of SHG. For observer # 1, diagnostic confidence was improved for all diagnoses. For observer # 2, there was no change in confidence in the diagnosis of adenomyosis ( p = 0.28) and remote myomas ( p= 0.09). The confidence for all other parameters was significantly improved by the addition of SHG for observer # 2. Table 1 shows the mean confidence for the individual parameters based on a 1 to 3 score (see Material and Methods) and indicates that diagnostic confidence was consistently higher with SHG + TVS compared to TVS alone. For observer #1 confidence is close to maximum (3.0) with the addition of SHG for all parameters except for adenomyosis. Although confidence levels for observer #2 were lower than that for observer #1, confidence was close to maximum for all parameters except adenomyosis and myoma remote from cavity.

Interobserver agreement as tested by the Kappa index is shown in Table @. The addition of SHG to TVS resulted in markedly improved interobserver agreement with respect to the presence and location of submucous myomas and presence of focal endometrial lesions. There was excellent interobserver agreement with SHG for diagnosis of submucous myomas (K =

0.97), compared to a much lower interobserver agreement ( $K = 0.48$ ) using TVS alone. There was also excellent interobserver agreement with SHG for classifying the location of submucous myomas as type 0, I, II ( $K = 0.81$ ) compared to a very poor ( $k = .13$ ) interobserver agreement with TVS alone. There was very good interobserver agreement for focal endometrial lesions ( $k = 0.74$ ) with SHG, compared to poor interobserver agreement ( $k = .29$ ) with TVS alone. There was essentially no change in interobserver agreement for the parameters: myoma in any location, myoma remote from the cavity (mural/subserosal), adenomyosis, normal versus abnormal uterus, diffuse endometrial lesion.

Table 3 shows the change in diagnosis with the addition of SHG and the results of the McNemar's test for symmetry. There was no significant change in the frequency with a diagnosis of myoma in any location was made comparing TVS alone with TVS + SHG ( $p = 0.17$ ,  $p = 0.10$ ). For observer #1, the distribution of scores (absent, indeterminate, or present) was significantly different on TVS compared to TVS + SHG for the following parameters: submucous myomas ( $p = 0.003$ ), myomas remote from the uterine cavity ( $p = 0.02$ ), adenomyosis ( $p = 0.006$ ), focal endometrial lesions ( $p < 0.0001$ ), and diffuse endometrial lesion ( $p = 0.0003$ ). For observer #2, the distribution of scores was significantly different for the following parameters: submucous myomas ( $p < 0.0001$ ), focal endometrial lesion ( $p < 0.0001$ ), diffuse endometrial lesion ( $p < 0.0001$ ), and abnormal uterus ( $p = 0.03$ ). Table 3 shows the number of definitive or probable diagnoses that were changed based upon the additional information provided by SHG, either from a positive diagnosis to a negative one (i.e., excluding in the diagnosis). The number of indeterminate scores decreased for all parameters, for both observers. The major impact of SHG was to consistently diminish the number of indeterminate scores for each parameter studied.

Tables 4 and 5 show the sensitivity, specificity, positive and negative predictive values of TVS alone compared with that of TVS + SHG for submucous myomas and focal endometrial

abnormalities. Only those women with correlation obtained at hysterectomy, myomectomy, diagnostic hysteroscopy, or polypectomy by curettage were included to assess these values. One patient, who underwent hysteroscopic, myomectomy, was not able to provide us with a pathology report on a possible coexisting polyp and, therefore, was excluded from the analysis of focal endometrial lesions.



## Discussion

In our series of patients, myomas were diagnosed in over 75% of patients by both observers using either TVS alone TVS = SHG. This is much higher than the prevalence in the general population due to the selection criteria for our study. We found that SHG improved diagnostic confidence for most of the parameters and markedly improved interobserver agreement with respect to the presence and location of a submucous myomas as well as focal endometrial lesions. This is clinically relevant because by confidently defining the location of a submucous myoma with respect to the uterine cavity and by distinguishing between a lesion of endometrial and myometrial origin SHG helps thee clinician make the appropriate referral and/or select thee appropriate treatment <sup>11,12,16</sup>. Among all myomas, submucous myomas are most likely to cause clinical problems; in our study group, almost 45% of women were shown to have submucous myomas on SHG. Therefore accurate diagnosis and precise localization is important to optimize management for these patients. By demonstrating that a submucous myoma is a type 0 or a type I lesion, SHG indicates that the patient is a candidate for hysteroscopic resection. Published studies show that the vast majority of patients with type 0 or type I lesions can be treated successfully by hysteroscopic resection; some patients with type II lesions can also be treated by hysteroscopy myomectomy, depending on surgical skills <sup>20,21</sup>.

We sought to assess the added value of sonohysterography by comparing the diagnostic confidence and interobserver agreement between two independent readers interpreting transvaginal sonograms alone compared to transvaginal sonograms interpreted along with sonohysterograms. The addition of SHG significantly improved diagnostic confidence for all parameters studied for one observer. For the second observer, the addition of SHG improved confidence for most parameters. In all cases, diagnostic confidence was higher with the addition of SHG. The frequency with which a myomatous uterus was diagnosed was similar on TVS an TVS + SHG; however, myomas located near the endometrial cavity (i.e., submucous myomas) were more confidently classified as such by TVS + SHG (Table 1). By distending the uterine cavity with fluid and, thus, separating the anterior and posterior

myometrium, SHG provided improved imaging of each individual myoma and its location with respect to the uterine cavity. Separation of the anterior and posterior myometrium also allows their thickness to be compared; this may be helpful in the diagnosis of adenomyosis.

We have shown that the interobserver agreement was improved with the addition of SHG for findings related to the endometrial cavity, such as presence and location of submucous myomas and focal endometrial lesions. These findings are not surprising (in our group of patients with a high incidence of myomas), in view of the fact that the uterine cavity is collapsed on TVS but distended with fluid and, therefore, better demonstrated on SHG.

The fact that we did not show improved interobserver agreement for diffuse endometrial lesions merits comment. Table 2 shows that the Kappa index is lower for TVS + SHG than for TVS alone, although the actual agreement was higher with the addition of SHG (TVS alone = 54.17%; TVS + SHG = 93.06%). Kappa is a measure of observed agreement (93.23%) was very high due to the very few cases in which endometrial thickening was called after the addition of SHG. The low kappa index after SHG (- 0.03) belies the fact that the number of indeterminate diagnoses made by both observers was much reduced by the addition of SHG. With the addition of SHG, diffuse endometrial thickening was ruled out in 69/72 patients by observer #1 and in 70/72 patients by observer #2. Table 3 shows that for observer #1, there were 15 instances in which an indeterminate diagnosis made on TVS alone was changed to another diagnosis. For observer #2, there were 43 instances in which an indeterminate diagnosis made on TVS alone was changed to another diagnosis.

The addition of SHG significantly altered the initial TVS diagnosis of submucous myomas, focal, and diffuse endometrial lesions for both sonologists. Our data show that the addition of SHG to TVS decreased the number of indeterminate cases, especially when an abnormality in or near the uterine cavity was being questioned.

Sonographic studies of uterine myomas in any location are difficult to design, since most imaged myomas are never resected and small myomas may escape detection altogether. Because of the design of our study, many patients without clinically significant imaging findings did not have surgical procedure. The sensitivity, specificity, positive and negative predictive values that the calculated are based only on the selected cases where patients want to surgery, as in other published studies<sup>16,23</sup>. this is a problem inherent to retrospective clinical studies and it introduces a selection bias. In our series, TVS + SHG demonstrated sensitivity of 100% for submucous myomas, and of 90% for focal endometrial lesion. The sensitivity of TVS alone for submucous myomas was also 100% (just as high as for TVS + SHG), but was lower (70%) for focal endometrial lesions in this study group with a high incidence of myomas (over 75%).

The sensitivity and specificity of TVS + SHG in our group of patients is comparable to that published in other series<sup>9,10,12,16-19</sup>. The positive predictive value of an abnormal sonogram for submucous myomas was good for TVS (92.6%) and for TVS + SHG (96.2%), likely influenced by the high prevalence of intracavitary myomas in our selected group of patients. The negative predictive value of TVS alone and of TVS + SHG ate both 100% for submucous myomas; for focal endometrial lesions, the values are 90.3% for TVS alone and slightly higher at 06.4% for TVS + SHG. The combination of TVS + SHG resulted in only one false-positive diagnosis of submucous myomas in this series. In this case a 29 year-old woman had a vaginal delivery 6 months earlier associated with profuse bleeding and was referred for SHG because of persistent uterine bleeding. Since the interpreting sonologists were blinded to clinical information, they could not have made the correct diagnosis of placental polyp and instead diagnosed a submucous myoma. On TVS alone, as well, the placental polyp and instead diagnosed a submucous myoma. The actual SHG report, based on clinical correlation, suggested the possibility of placental polyp which was confirmed by hysteroscopic resection. In another case, TVS alone was interpreted as showing a submucous myoma which represented a false positive, as TVS + SHG showed a mural myoma, confirmed by hysteroscopy. There were no cases that proved to be false negative for submucous myoma as interpreted by both TVS alone and TVS + SHG. For focal endometrial lesions, TVS missed 3 small polyps (e false negatives). TVS+SHG missed only one small polyp; this polyp was

apparent on the transvaginal sonograms that were interpreted along with SHG. Since the SHG films did not show this polyp, both observers made a false-negative interpretation. Pathology showed fragments of a polyp.

Our data indicate that in patients with known or suspected myomas TVS + SHG consistently improves diagnostic confidence, and the agreement between two observers on the diagnosis and classification of submucous myomas. Besides that, TVS+SHG showed better sensitivity in diagnosing focal endometrial lesions, which may, in fact, be the cause of abnormal uterine bleeding in patients with myomas. This is of clinical significance because polypectomy is a less demanding surgical procedure than myomectomy<sup>24</sup>. Furthermore, if a myoma is the suspected cause of bleeding, careful surgical planning is required based on a clear definition of the extent to which a myoma involves the endometrial cavity. In addition, TVS + SHG can be used to assess the presence of an intact rim of myometrium peripheral to a myoma. In our experience, an intact rim of at least 1 cm indicates that hysteroscopic myomectomy should be possible when most of the volume of the tumor projects into the cavity. This assessment cannot be made using hysteroscopy.

Although the addition of SHG resulted in a substantial decrease in the number of indeterminate interpretations (Table 3), Tables 4 and 5 do not show such substantial improvements in sensitivity, specificity, positive and negative predictive values as one might have expected. The reasons for this merit comment. We feel that this may be related to two factors. First of all, only a subset of patients with surgical or pathologic proof could be included in these calculations. Second, of necessity we had to deal with “uncertain” answers on the part of one or both observers by discounting the “uncertain” opinion in favor of the more definitive one. Since there were more uncertain answers for TVS alone than for TVS + SHG, our methodology would result in a bias in favor of TVS alone and an underestimation of the improvement as a result of adding SHG.

The main purpose of our study was to determine whether SHG added information over TVS alone in women with suspected or know myomas and to assess whether this information had an impact on the diagnosis, diagnostic confidence and interobserver agreement. We found that SHG does provide additional information over TVS alone. This additional information results in a decrease in the number of indeterminate diagnoses made on the basis of TVS alone. As a consequence, the technique significantly improves diagnostic confidence and interobserver agreement in the diagnosis of uterine abnormalities, particularly in the diagnosis and classification of submucous myoma, and in focal endometrial lesions. The clinical significance of our findings relates to the important role that SHG can play in the preoperative assessment of women with myomas as shown by others <sup>12,25,26</sup>. previous investigations have shown that SHG is as effective as diagnostic hysteroscopy in the evaluation of the uterine cavity and has the additional advantage of imaging the uterine wall at lower cost and less risk for the patient. We conclude that SHG is an important adjunct to transvaginal sonography in symptomatic women with know or suspected myomas, particularly prior to surgical or medical therapy.



**Acknowledgments**

This project was grant supported by the Brazilian government (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Ministério da Educação) and the US government (Fulbright Scholarship Program).

## References

1. Stewart EA. Uterine fibroids. *Lancet* 2001; 357:293-298.
2. Cramer SF, Patel A. The frequency of uterine leiomyomas. *Am J Clin Pathol* 1999; 94:435-438.
3. Hutchings FL, Uterine fibroids: diagnosis and indications for treatment. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1995;22:659-6655.
4. Greenberg MD, Kazamel TIG. Medical and socioeconomic impact of uterine fibroids. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1995;22:625-636.
5. Derman SG, Rehnstrom J, Neuwirt RS. The long-term effectiveness of hysteroscopic treatment of menorrhagia and Leiomyomas. *Obstet Gynecol* 1991;77:591-594.
6. Ubaldi F, Tournaye H, Camus M, Van der Pas H, Gepts E, Devroey P. Fertility after hysteroscopic myomectomy. *Hum Reprod Update* 1995;1:81-90.
7. Fleischer AC, Muniz CJ, Lipman JC. Recent refinements in the sonographic characterization of uterine fibroids. *Ultrasound Rev Obstet Gynecol* 2001;196-202.
8. Mayer DP, Shipilov V. Ultrasonography and magnetic resonance imaging of uterine fibroids. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1995;22:667-725.
9. Dueholm M, Forman A, Jensen ML, Laursen H, Kracht P. Transvaginal sonography combined with saline contrast sonohysterography in evaluating the uterine cavity in premenopausal patients with abnormal uterine bleeding. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18:54-61.
10. Goldberg JM, Falcone T, Attaran M. Sonohysterographic evaluation of uterine abnormalities noted on hysterosalpingography. *Hum Reprod* 1997;12:2151-2153.
11. Lev-Toaff AS, Toaff ME, Liu JB, Merton DA, Goldberg BB. Value of sonohysterography in the diagnosis and management of abnormal uterine bleeding. *Radiology* 1996;201:179-184.
12. Bernard JP, Rizk E, Camatte S, Robin F, Taurelle R, Lecuru F. Saline contrast sonohysterography in the preoperative assessment of benign intrauterine disorders. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;17:145-149.



13. Laughead MK, Stones LM. Clinical utility of saline solution infusion sonohysterography in a primary care obstetric-gynecologic practice. *Am J Obstet Gynecol* 1997;176:1313-1317.
14. Dubinsky TJ, Stroehlein K, Abu-Ghazze Y, Parvey HR, makland n. Prediction of benign and malignant endometrial disease: Hysterosonographic-pathologic correlation. *Radiology* 1999;210:393-397.
15. Laifer-Narin S, ragavendra N, Lu DSK, Sayre J, Perella RR, Grant EG. Transvaginal saline hysterosonography: chatacteristics distinguishing malignat and various benign conditions. *AJR Am J Roentgenol* 1999; 172:1513-1520.
16. Bree RL, Bowerman RA, Bohm-Velez M et al. US evaluation of the uterus in paients with postmenopausal bleeding: a positive effect on diagnostic decision making. *Radiology* 2000;216:206-264.
17. Bernard JP, Lecuru F, darles C, Robin F, de Bievre P, taurelle R. Saline contrast sonohysterography as first-line investigation for women with uterine bleeding. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997;10:121-125.
18. Kamel HS, Darwish Am, Safwat ARM. Comparison of transvaginal ultrasonography and vaginal sonohysterography in the detection of endometrial polyps. *Acta Obstet gynecol Scand* 2000;79:60-64.
19. Said MH, Sadler K, theis VD, Akright BD, Farhart Sa, Villanueva GR. Comparison of sonography, sonohysterography, and hysteroscopy for evaluation of abnormal uterine bleding. *J Ultrasound Med* 1997;16:587-591.
20. Wamsteker K, Emanuel MH, de Kruif JH. Transcervical hysteroscopic resection of submucous fibroids for abnormal uterine bleeding the degree of intramural extension. *Obstet Gynecol* 1993;82:736-740.
21. Cohen LS, Valle Rf. Role vaginal sonography and hysterosonography in the endoscopic treatment of uterine myomas. *Fertile Steril* 2000;73:197-204.
22. Martin-Baranera M, Sancho JJ, Sanz F. Controlling for chance agreement in the validation of medical expert systems with no gold standard: PNEUMON-IA and RNOIR revisited. *Comput Biomed Res* 2000;33:380-397.
23. Gross BH, Silver TM, Jaffe MH. Sonographic features of uterine leiomiomas: analysis of 41 proven cases. *J Ultrasound Med* 1983;2:401-406.
24. Corson SL. Hysteroscopic diagnosis and operative therapy of submucous myoma. *Obstet Gynecol Clin north Am* 1995;22:739-755.

25. wolman I, Jaffa A, Hartoov J, Bar-Am A, David M. Sensitivity and specificity of sonohysterography for th evaluation of the uterine cavity in perimenopausal patients. J Ultrasound Med 1996;15:285-288.
26. Schwarzler P, Concin , Bosch H et al. an evaluation of sonohysterography and diagnostic hysteroscopy for the assessment of intrauterine pathology. Ultrasound Obstet Gynecol 1998;11:337-342.

Table 1. Comparison of the mean confidence scores in the diagnoses of the studied parameters on TVS alone versus TVS+SHG in 72 women with known or suspected myomas.

	<i>Observer 1</i>			<i>Observer 2</i>		
	TVS	TVS+SHG	p**	TVS	TVS+SHG	p**
Normal/abnormal	2.68	2.89	0.005	2.46	2.68	< 0.048
Mioma in any location	2.68	2.89	0.01	2.40	2.54	< 0.001
Submucous myoma	2.36	2.96	< 0.001	1.64	2.89	< 0.001
Location of submucous myoma (Type 0, I, II)*	1.53	2.88	< 0.001	1.19	2.79	< 0.001
Myoma remote from cavity (mural/Subserosal)	2.43	2.81	0.002	1.79	2.01	0.09
Adenomyosis	1.93	2.07	0.04	1.08	1.17	0.16
Focal Endometrial Lesion	1.82	2.96	< 0.001	1.40	2.75	< 0.001
Diffuse Endometrial Lesion	2.15	2.99	< 0.001	1.39	2.83	< 0.001
Mean of all parameters	2.20	2.81		1.67	2.46	

\* n = 43 (patients were included in this category if least one the observers diagnosed a submucous myoma on TVS or TVS+SHG).

TVS, Transvaginal sonography; TVS+SHG, transvaginal sonography and sonohysterography.

\*\* Chi-square test for trend

Note: for each parameter, the mean score was obtained by summing the score assigned for each case (scores were 1, 2 or 3), and dividing the total by “n”. See Material and Methods.

Table 2. Comparison of the kappa indices for interobserver of the studied parameters on YVS alone versus TVS+SHG in 72 women with known or suspected myomas.

<i>Parameter</i>	<i>TVS</i>	<i>TVS+SHG</i>
Myomas in any location	0.49	0.55
Submucous Myoma	0.48	0.97
Location of Submucous Myoma (Type 0, I, II) *	0.13	0.81
Myoma remote from cavity (mural or subserosal Myoma)	0.36	0.41
Adenomyosis	0.03	0.05
Focal Endometrial Lesion	0.29	0.74
Diffuse Endometrial Lesion	0.21	- 0.03
Abnormal Uterus	0.44	0.38

\* n = 43 (patients were included in this category if at least one of the observers diagnosed a submucous myoma on TVS or TVS+SHG). TVS, transvaginal sonography; TVS+SHG, transvaginal sonography and sonohysterography.

Table 3. change in diagnosis with the addition of SHG in 72 women with known or suspected myomas (numbers shown represent number of cases)

Parameter	<i>OBSERVER 1</i>				<i>OBSERVER 2</i>			
	Excluded Dx	Ruled in Dx	↓ Indeterminate Dx	Test for symmetry*	Excluded Dx	Ruled in Dx	↓ Indeterminate Dx	Teste for symmetry*
	Y→N	N→Y			Y→N	N→Y		
Myoma in any location	1	0	4	0.17	0	0	6	0.10
Submucous Myoma	7	0	12	0.0003	2	3	25	<0.00001
Myoma remote from the uterine cavity	1	5	7	0.02	0	0	7	0.07
Ademyosis	2	1	4	0.0006	0	0	5	0.08
Focal Endometrial Lesion	1	12	23	<0.0001	3	8	38	<0.0001
Diffuse Endometrial Lesion	1	3	15	0.0003	0	0	43	<0.0001
Abormal Lesion	2	2	5	0.17	0	0	17	0.03

TVS, transvaginal sonography; SHG, sonohysterography; Dx diagnosis

\*McNemar's Test for Symmetry

Table 4. Sensitivity, Specificity, positive and negative predictive values for TVS versus TVS+SHG for submucous myoma ( n= 40).

	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Positive Predictive Value (%)	Negative Predictive value (%)
TVS*	100	86.7	92.6	100
TVS+SHG	100	93.3	96.2	100

\* A third observer was necessary in 2/40 (5%) cases to reach consensus on TVS alone. A third opinion was never necessary on TVS+SHG. TVS, transvaginal sonography; TVS+SHG, transvaginal sonography and sonohysterography.



Table 5. Sensitivity, Specificity, positive and negative predictive values for TVS versus TVS+SHG for focal endometrial lesions ( n= 39).

	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Positive Predictive Value (%)	Negative Predictive Value (%)
TVS*	70	96.6	87.5	90.3
TVS+SHG	90	93.1	81.8	96.4

\* a third observer was necessary in 14/39 (35.9%) cases to reach consensus on TVS alone. A third opinion was never necessary on TVS+SHG. TVS, Transvaginal sonography; TVS+SHG, transvaginal sonography and sonohysterography.

Figure 1. Submucous myoma. **A.** Preliminary sagittal transvaginal sonogram suggests a central mass (between calipers). **B.** Sagittal sonohysterogram shows an endoluminal mass of heterogeneous echotexture with some posterior acoustic shadowing (black arrows), consistent with a myoma. This myoma is entirely intracavitary, classified as a T0 lesion and amenable to hysteroscopic resection. The white arrow points to the balloon-tipped sonohysterography catheter.

**A.**

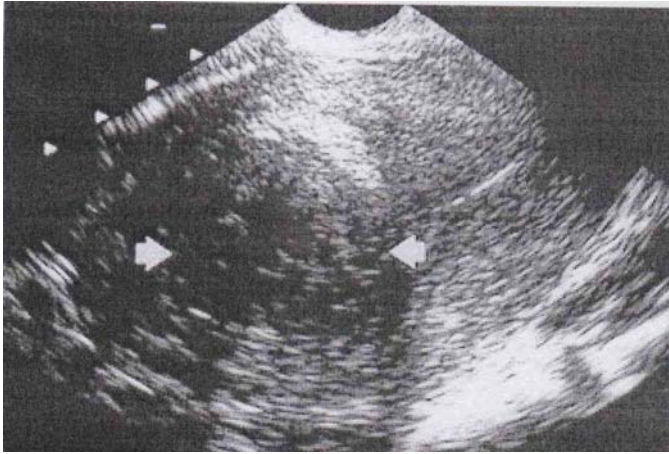


**B.**



Figure 2. Submucous myoma. **A.** Preliminary sagittal transvaginal sonogram shows a central predominantly hypoechoic mass (between arrows). The endometrial echocomplex in the upper uterus cannot be identified. **B.** Sagittal sonohysterogram shows a submucous myoma (arrows) with more than 50% of its volume projecting into the uterine cavity. This is classified a TI lesion and is considered amenable to hysteroscopic resection. There is an intact peripheral rim of myometrium measuring more than 1 cm, which is only partially shown in this image.

**A.**



**B.**



Figure 3. Submucous myoma. Sonohysterogram shows a submucous myoma (arrows) with less than 50% of its volume projecting into uterine cavity. This is classified as a T II lesion and may be amenable to hysteroscopic resection, depending on surgical skills.

