O valor da doplervelocimetria na avaliação do leiomioma uterino

The role of Doppler velocimetry in the assessment of uterine leiomyoma

Luiz Gustavo Oliveira Brito[1]
Francisco José Cândido dos Reis[2]
Francisco Akinaga Magário[3]
Maurício Mesquita Sabino-de-Freitas[4]

Palavras-chave
Leiomioma
Ultrassonografia Doppler
Revisão

Keywords
Leiomyoma
Ultrasonography, Doppler
Review

Resumo Os autores fizeram uma revisão de literatura acerca da análise doplervelocimétrica como ferramenta ultrassonográfica do comportamento biológico da vasculatura uterina e do leiomioma uterino, e procuraram averiguar, por meio de revisão da literatura, se o Doppler poderia diferenciar o leiomioma do leiomiossarcoma e avaliar a resposta ao tratamento clínico com agonistas do GnRH, moduladores seletivos de receptores de progesterona e procedimentos minimamente invasivos destes tumores. Outros tipos de tratamento não foram avaliados. Apesar do restrito número de estudos e da baixa casuística de cada pesquisa isoladamente, observou-se que há uma mudança no índice de resistência dos parâmetros doplervelocimétricos após o tratamento farmacológico e/ou minimamente invasivo do leiomioma uterino; as demais variáveis se comportam de forma variável. Concluiu-se, portanto, que a doplervelocimetria parece não se constituir ainda um parâmetro confiável para diferenciar o leiomioma do leiomiossarcoma e de avaliação de resposta ao tratamento clínico.

Abstract The authors performed a literature review about Doppler velocimetry as the ultrasonographic tool of the biological behavior from uterine and leiomioma vascularization. They also tried to ascertain through literature review if Doppler could differ between leiomioma to leiomyossarcoma and assess response to clinical treatment with GnRH agonists, selective modulators of progesterone receptors and minimally invasive procedures of these tumors. Other types of treatment were not evaluated. Despite the restrict number of studies and low sampling of each research, there was a change on resistant index from Doppler velocimetry patterns after pharmacological and/or minimally invasive treatment of uterine leiomioma; other indices behaved diversely. Therefore, we concluded that Doppler velocimetry does not constitute a good pattern to differ uterine leiomioma from leiomyossarcoma and of response assessment to clinical treatment.

Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRP-USP) – Ribeirão Preto (SP), Brasil.
[1] Doutor pela FMRP-USP; Médico Assistente do Setor de Uroginecologia, Cirurgia Ginecológica e Reconstrutiva Pélvica do Hospital das Clínicas da FMRP-USP – Ribeirão Preto (SP), Brasil.
[2] Livre-Docente; Professor-Associado do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da FMRP-USP – Ribeirão Preto (SP), Brasil.
[3] Médico Assistente do Setor de Ultrassonografia do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital das Clínicas da FMRP-USP – Ribeirão Preto (SP), Brasil.
[4] Professor Doutor e Chefe do Setor de Uroginecologia, Cirurgia Ginecológica e Reconstrutiva Pélvica do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da FMRP-USP – Ribeirão Preto (SP), Brasil.
Endereço para correspondência: Luiz Gustavo Oliveira Brito – Hospital das Clínicas da FMRP-USP – Avenida Bandeirantes, 3.900 – 8º andar – Monte Alegre – CEP: 14049-900 – Ribeirão Preto (SP), Brasil – E-mail: lbrito@usp.br

Introdução

O leiomioma uterino é o tumor ginecológico mais frequente em mulheres no menacme (70 a 80%), sendo uma das causas mais frequentes de histerectomias em todo o mundo. Atualmente, existe uma variedade de opções terapêuticas para o seu manejo: tratamentos clínicos hormonais (progestágenos, agonistas e antagonistas do GnRH, moduladores seletivos e antagonistas do receptor da progesterona), não-hormonais (antifibrinolíticos para sangramento uterino e anti-inflamatórios para dor pélvica causada pelo mesmo) e minimamente invasivos (embolização de artérias uterinas, oclusão temporária das artérias uterinas ou ilíacas internas, criomiólise, ultrassom focado guiado por ressonância). Alguns tratamentos ainda estão em fase de experimentação (inibidores de aromatase), mas apresentam bons resultados no controle dos seus sintomas principais. Contudo, não há nenhum dispositivo que identifique precocemente o sucesso ou fracasso do tratamento[1].

Esta neoplasia apresenta comportamento biológico heterogêneo, e possui baixo risco de evolução para o leiomiossarcoma. Ainda não há nenhum parâmetro de avaliação fidedigno que venha a predizer este risco e, portanto, os médicos se guiam apenas pelos critérios clínicos (rápida velocidade de crescimento e dor pélvica) que possam sugerir leiomiossarcoma[1].

A avaliação da direção e velocidade de fluxo em um vaso, utilizando a ultrassonografia (Doppler), é um procedimento que tem permitido a análise do suporte sanguíneo em vários órgãos. Na área ginecológica, tem sido utilizado para avaliação de neoplasias ovarianas, tumores benignos e malignos do útero. Em relação ao leiomioma uterino, permite mostrar o modo de distribuição da vasculatura desse tumor de forma adequada, permitindo estudar a hemodinâmica dos vasos próprios e artérias uterinas que nutrem o mesmo[2] (B).

Inicialmente, os primeiros trabalhos descreviam os miomas como tumores com ou sem fluxo sanguíneo, o que provavelmente se devia à limitação técnica de aparelhos[1], com menor acurácia. Depois verificou-se que as artérias uterinas que irrigam o leiomioma têm a resistência ao fluxo vascular diminuída[3] (B). Posteriormente, outro estudo mostrou que os parâmetros doplervelocimétricos apresentam variações conforme o tamanho e a localização do leiomioma, assim como o estado hormonal da paciente[4] (B). Sabe-se que causas anatômicas e fisiológicas, como diâmetro da parede vascular, viscosidade sanguínea, área do leito distal vascular e fases do ciclo menstrual, podem influenciar nos resultados[5] (B). Porém, mulheres com leiomiomas sintomáticos com sangramento uterino não apresentam correlação com alterações de velocimetria[5] (B), o que não permite correlacionar o Doppler com a clínica da paciente. Com a melhor utilização do Doppler e a evolução da aparelhagem ultrassonográfica, ainda persistem dúvidas se a doplervelocimetria constitui um exame adequado para diferenciar o leiomioma do leiomiossarcoma como também a sua função em avaliar a resposta ao tratamento clínico hormonal. Portanto, o objetivo deste artigo foi rever o valor da doplervelocimetria na diferenciação entre o leiomioma e o leiomiossarcoma e na resposta ao tratamento clínico do leiomioma.

Metodologia

Foi realizada uma pesquisa nas bases de dados PubMed e SciELO, com os seguintes descritores (em português e inglês) para a revisão bibliográfica: leiomioma uterino/*uterine leiomyoma*; fibroides/*fibroids*; ultrassom/*ultrasound*; doplervelocimetria/*Doppler, velocimetry;* pico de velocidade sistólica/*peak velocity systolic*; índice de resistência/*resistance index*; índice de pulsatilidade/*pulsatility index*; Doppler colorido/*color Doppler*; sarcoma; levonorgestrel; desogestrel; etonorgestrel; embolização das artérias uterinas/*uterine artery embolization*; criomiólise/*cryomyolysis*; análogo de GnRH/*GnRH analog*; gosserrelina/*gosereline*; leuprolide; antagonistas de GnRH/*GnRH antagonists*; oclusão temporária das artérias uterinas/*temporary occlusion of uterine arteries*; ultrassom focado guiado por ressonância/*high intensity focused ultrasound*. Nenhum trabalho foi encontrado no banco de dados SciELO; no PubMed, foram encontrados 177 trabalhos, porém após as revisões de literatura ser excluídas, trabalhos em outros idiomas, que não o inglês e o português e resumos de trabalhos publicados em suplementos de periódicos, permaneceram 21 artigos. Os critérios de inclusão foram trabalhos que avaliassem o comportamento doplervelocimétrico do índice de resistência (IR), índice de pulsatilidade (IP), pico de velocidade sistólica (PVS) das artérias uterinas (e, caso houvesse, do maior leiomioma em caso de múltiplos tumores) após tratamento clínico e minimamente invasivo, assim como possíveis valores na sua diferenciação com o leiomiossarcoma. Procurou-se avaliar, como objetivo secundário, se houve redução do volume uterino após o tratamento. Observou-se uma escassez de literatura recente acerca deste assunto, assim como pesquisas publicadas nos últimos quatro anos; a maioria dos trabalhos são com baixa casuística, prospectivos e não-randomizados.

Doppler como instrumento de diferenciação entre leiomioma e leiomiossarcoma

Não existem estudos controlados e randomizados com grandes casuísticas para avaliar se existe uma correlação entre os parâmetros doplervelocimétricos entre o leiomioma e o leiomiossarcoma; porém, trabalhos retrospectivos ou prospectivos não-randomizados estão disponíveis para análise entre tumores benignos e malignos

do útero. Em um estudo retrospectivo, comparando 117 pacientes com leiomioma e 12 com sarcoma, os IR e IP foram mais baixos e o maior PVS foi no grupo com leiomiossarcoma em relação aos leiomiomas, exceto nos casos de leiomiomas com alterações degenerativas/necróticas ou de grande tamanho. Também foi verificado que um ponto de corte de 0.5 para o IR levava a uma detecção de 67% de sarcomas, e uma taxa de falso-positivos de 11,8%[6] (B). Outro trabalho observou apenas o PVS alto como sendo um marcador preditor de sarcoma[7] (B). Um trabalho recente teve resultados mais confusos; o IR dos leiomiomas foi mais alto do que o de tumores mesodérmicos mistos malignos e estatisticamente igual ao de leiomiossarcomas[8] (B), que, ao correlacioná-los com o parâmetro histológico, não foi possível comparar o IR como índice de gradação.

Também sabe-se que não existe correlação entre os parâmetros doplervelocimétricos e a proliferação celular do leiomioma. Um estudo mostrou que não houve associação do Doppler com a citometria de fluxo de leiomiomas analisados após cirurgia, exceto correlação negativa entre o IR e o volume do leiomioma[9] (B).

Doppler como fator preditor de resposta a tratamentos clínicos

O Doppler tem sido utilizado como fator preditor de boa ou má resposta aos tratamentos clínicos utilizados para o leiomioma. Não foi encontrado nenhum trabalho analisando o uso de progestágenos e o seu impacto nos parâmetros de Doppler. A terapia mais avaliada em influenciar a vascularização das artérias uterinas e do leiomioma é o análogo agonista de GnRH. Como esta droga age no eixo gonadal, bloqueando a produção hormonal de estrogênios, acredita-se que deva influenciar na anatomofisiologia dos vasos nutridores do útero e mioma. A maioria dos trabalhos vem apontando um aumento no IR e diminuição do PVS das artérias uterinas e/ou do leiomioma, associado a uma redução volumétrica do útero e/ou mioma, indicando redução do fluxo naquela região durante o tratamento com agonista do GnRH[10-14] (Tabela 1).

Com relação aos antagonistas do GnRH, nenhum trabalho analisou a função do Doppler em predizer resposta ao seu uso, apenas dois trabalhos verificaram redução do volume uterino após a utilização de Cetrorelix e Ganirelix[15,16]. Além dos agonistas de GnRH, o uso de moduladores seletivos de receptores de progesterona (Asoprisnil) já foi avaliado em pacientes portadoras de leiomioma uterino, ao comparar-se com um Grupo Placebo em um estudo controlado e randomizado. Não foi encontrada nenhuma diferença quanto ao IR nos dois grupos. Houve aumento do IR basal do Asoprisnil após 12 semanas, assim como aumento do IP[17] (A).

Doppler como fator preditor de resposta a tratamentos minimamente invasivos

O Doppler foi avaliado antes e depois da realização da embolização das artérias uterinas, um procedimento minimamente invasivo que vem aumentando seu uso nos últimos anos. Um trabalho com 188 pacientes encontrou uma correlação positiva entre o PVS inicial e o tamanho e a redução dos leiomiomas e do volume uterino, além de estar associado ao tamanho e à carga das partículas embolizadoras. O alto PVS foi um preditor significante de falha do método. O PVS pós-embolização foi significativamente menor que o pré e não esteve associado com variáveis relacionadas à embolização do mioma[18] (B). Outro trabalho mostrou uma redução na ecogenicidade e no tamanho uterino, sem, contudo, encontrar qualquer variável com valor preditivo de sucesso antes do procedimento[19] (B). Outra pesquisa também encontrou uma redução de 48,9 e 75,5%, respectivamente, no volume do útero

Tabela 1 - Avaliação doplervelocimétrica após uso de agonistas do GnRH no tratamento do leiomioma uterino

Autor	Fármaco	Nível de evidência	n	Tipo de estudo	Parâmetro do Doppler	Volume uterino	Volume do leiomioma	Associação Doppler versus volume uterino e mioma
Matta et al.[10]	Buserelina	C	8	Prospectivo (piloto)	Aumento do IR nas artérias uterinas em 16 semanas.	Redução (não-informado o percentual)	Redução (não-informado o percentual)	Houve correlação positiva entre a redução do volume do leiomioma e do útero após 4 meses de uso com o aumento do IR.
Creighton et al.[11]	Goserelina	B	15	Prospectivo, observacional	Decréscimo do PVS do mioma e das artérias uterinas em 32 e 45%, respectivamente.	Não-avaliado	Redução de 53%	Não-pesquisado
Aleem et al.[12]	Leuprolide	B	23	Prospectivo, observacional	Aumento do IR nas artérias uterinas em 3 meses.	Redução de 42%	Redução de 55%	Não houve correlação entre o Doppler e a redução dos volumes uterino e do leiomioma.
Kanekoupoulos et al.[13]	Triptorelina	B	35	Prospectivo, observacional	Aumento do IR nas artérias uterinas em 3 meses.	Redução de 34%	Redução de 27%	Houve correlação positiva entre a redução do volume do leiomioma após 6 meses de uso com o aumento do IR médio das artérias uterinas com 3 meses.
Chia et al.[14]	Leuprolide	B	25	Prospectivo, observacional	Sem alteração do IR das artérias uterinas após 8 semanas.	Redução de 21,8%	Redução de 26,5%	Não-pesquisado

e do mioma, sem encontrar diferenças nos parâmetros de Doppler em um ano[20] (B).

Em relação à oclusão temporária das artérias uterinas (OTAU), encontrou-se uma redução de 53,3% no IP após quatro meses da sua realização em um estudo prospectivo com 14 mulheres[21] (B). Outro trabalho comparou a OTAU com a miomectomia laparoscópica em um estudo observacional comparativo, e encontrou uma diminuição do IR em ambos os grupos, porém sem diferença estatisticamente significativa entre eles[22] (B). Uma pesquisa randomizada e duplo-cega realizou análise ultrassonográfica com Power-Doppler de acordo com duas técnicas diferentes de ligadura da artéria ilíaca interna (Grupo 1 – ramo anterior; Grupo 2 – próximo à bifurcação), antes de uma miomectomia extensa e encontrou uma diminuição da IR e velocidade arterial média em ambas as artérias uterinas no Grupo 1, sem o mesmo resultado no Grupo 2[23] (A).

Quanto à variação doplervelocimétrica na realização da criomiólise no tratamento dos leiomiomas, um estudo com dez mulheres pré-menopausadas observou uma redução significante no fluxo sanguíneo central do mioma, porém sem diferença em relação aos parâmetros de Doppler[24] (B). Em relação a outros tratamentos mais recentes para o leiomioma uterino (por exemplo, HiFU – *high intensity focused ultrasound*), não foi encontrado nenhum trabalho direcionado para os parâmetros em Doppler.

Conclusões

O Doppler ainda não se constitui um parâmetro confiável para diferenciar o leiomioma do leiomiossarcoma como também para avaliar a resposta aos diversos tratamentos existentes para o leiomioma uterino; o IR foi a variável que mais apresentou resultados divergentes, com aumento ou diminuição do seu valor na maioria dos trabalhos. Existe uma tendência para predição de sucesso com os tratamentos clínicos hormonais, mas os trabalhos apresentam baixa casuística. Faz-se necessário estudos com maiores casuísticas, de melhor desenho metodológico, para se considerar tais parâmetros marcadores de predição a uma boa ou má resposta ao tratamento desses tumores.

Leituras suplementares

1. Parker WH. Uterine myomas: management. Fertil Steril. 2007;88(2):255-71.
2. Kurjak A, Kupesic-Urek S, Miric D. The assessment of benign uterine tumor vascularization by transvaginal color Doppler. Ultrasound Med Biol. 1992;18(6-7):645-9.
3. Carter JR, Lau M, Saltzman AK, Hartenbach EM, Chen MD, Johnson PR, et al. Gray scale and color flow Doppler characterization of uterine tumors. J Ultrasound Med. 1994;13:835-40.
4. Sosic A, Skupski DW, Streltzoff J, Yun H, Chervenak FA. Vascularity of uterine myomas: assessment by color and pulsed Doppler ultrasound. Int J Gynecol Obstet. 1996;54(3):245-50.
5. Farmakides G, Stefanidis K, Paschopoulos M, Mamopoulos M, Lolis D. Uterine artery Doppler velocimetry with leiomyomas. Arch Gynecol Obstet. 1998;262(1-2):53-7.
6. Szabo I, Szantho A, Csabay L, Csapo Z, Szirmai K, Papp Z. Color Doppler ultrasonography in the differentiation of uterine sarcomas from uterine leiomyomas. Eur J Gynaecol Oncol. 2002;23(1):29-34.
7. Hata K, Hata T, Maruyama R, Hirai M. Uterine sarcoma: can it be differentiated from uterine leiomyoma with Doppler ultrasonography? A preliminary report. Ultrasound Obstet Gynecol. 1997;9(2):101-4.
8. Aviram R, Ochshorn Y, Markovitch O, Fishman A, Cohen I, Altaras MM, et al. Uterine sarcomas versus leiomyomas: gray-scale and Doppler sonographic findings. J Clin Ultrasound. 2005;22(1):10-3.
9. Testa AC, Pomini F, Fattorossi A, Battaglia A, Ferrandina G, Mansueto D, et al. Doppler Velocimetry and Cytofluorimetric Analysis in Uterine Myomas. Gynecol Obstet Invest. 2003;56(3):139-42.
10. Matta WH, Stabile I, Shaw RW, Campbell S. Doppler assessment of uterine blood flow changes in patients with fibroids receiving the GnRH agonist buserelin. Fertil Steril. 1988;49(6):1083-85.
11. Creighton S, Bourne TH, Lawton FG, Crayford TJ, Vyas S, Campbell S, et al. Use of transvaginal ultrasonography with color Doppler imaging to determine an appropriate treatment regimen for uterine fibroids with a GnRH agonist before surgery: a preliminary study. Ultrasound Obstet Gynecol. 1994;4(6):494-8.
12. Aleem FA, Predanic M. The hemodynamic effect of GnRH agonist therapy on uterine leiomyoma vascularity: a prospective study using transvaginal color Doppler sonography. Gynecol Endocrinol. 1995;9(3):253-8.
13. Kanelopoulos N, Dendrinos S, Oikonomou A, Panagopoulos P, Markussis V. Doppler-ultrasound as a predictor of uterine fibroid response to GnRH therapy. Int J Gynaecol Obstet. 2003;82(1):41-7.
14. Chia CC, Huang SC, Chen SS, Kang JY, Lin JC, Lin YS, et al. Ultrasonographic evaluation of the change in uterine fibroids induced by treatment with a GnRH analog. Taiwanese J Obstet Gynecol. 2006;45(2):124-8.
15. Flierman PA, Oberye JJ, van der Hulst VP, de Blok S. Rapid reduction of leiomyoma volume during treatment with GnRH antagonist ganirelix. BJOG. 2005;112(5):638-42.
16. Gonzalez-Barcena D, Alvarez RB, Ochoa EP, Cornejo IC, Comaru-Schally AM, Schally AV, et al. Treatment of uterine leiomyomas with luteinizing hormone-releasing hormone antagonist Cetrorelix. Hum Reprod. 1997;12(9): 2028-35.
17. Wilkens J, Chwalisz K, Han C, Cameron IT, Ingamells S, Lawrence AC, et al. Effects of the selective progesterone receptor modulator asoprisnil on uterine artery blood flow, ovarian activity and clinical symptoms in patients with uterine leiomyomata scheduled for hysterectomy. J Clin Endocrinol Metab. 2008;93(12): 4664-71.
18. McLucas B, Perrella R, Goodwin S, Adler L, Dalrymple J. Role of uterine artery Doppler flow in fibroid embolization. J Ultrasound Med. 2002;21(2):113-20.
19. Weintraub JL, Romano WJ, Kirsch MJ, Sampaleanu DM, Madrazo BL. Uterine artery embolization: sonographic imaging findings. J Ultrasound Med. 2002;21(6):633-7.
20. Jain TP, Srivastava DN, Sahu RP, Thulkar S, Sharma S, Mittal S, et al. Uterine artery embolization for symptomatic fibroids with imaging follow up. Australas Radiol. 2007;51(3):246-52.
21. Lee CH, Chang CC, Kuo YT. Color Doppler evaluation of blood flow changes in leiomyomas after uterine artery ligation. Int J Gynaecol Obstet. 2005;90(2): 118-22.
22. Liu L, Li Y, Xu H, Chen Y, Zhang G, Liang Z. Laparoscopic transient uterine artery occlusion and myomectomy for symptomatic uterine myoma. Fertil Steril. 2011;95(1):254-8.
23. Narin MA, Caliskan E, Kayikcioglu F, Haberal A, Meydanli MM. Blood loss and power Doppler ultrasound characteristics of uterine artery blood flow after 2 levels of bilateral internal iliac artery ligation before extensive myomectomies. J Reprod Med. 2007;52(8):696-702.
24. Exacoustos C, Zupi E, Marconi D, Romanini ME, Szabolcs B, Piredda A, et al. Ultrasound-assisted laparoscopic cryomyolysis: two- and three-dimensional findings before, during and after treatment. Ultrasound Obstet Gynecol. 2005;25(4):393-400.