

Universidade do Grande Rio “Prof. José de Souza Herdy”

UNIGRANRIO

ANA BEATRIZ DA SILVA LEAL MOURA CISNEIROS

ENDOMETRIOSE: DOS DESAFIOS DO DIAGNÓSTICO À INFERTILIDADE

RIO DE JANEIRO

2023

**Universidade do Grande Rio “Prof. José de Souza Herdy”
UNIGRANRIO**

ANA BEATRIZ DA SILVA LEAL MOURA CISNEIROS

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Universidade do Grande Rio “Prof. José de Souza
Herdy”, como requisito parcial para a obtenção do
título de Bacharel em Biomedicina.

Orientador: CAROLINE MENDES FERREIRA

**RIO DE JANEIRO
2023**

ANA BEATRIZ DA SILVA LEAL MOURA CISNEIROS

ENDOMETRIOSE: DOS DESAFIOS DO DIAGNÓSTICO À INFERTILIDADE

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Universidade do Grande Rio “Prof. José de Souza Herdy”, como requisito parcial para a obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

Orientador: CAROLINE MENDES FERREIRA

Aprovada em:

Barra da Tijuca _____ de _____ de 2023.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Caroline Mendes Ferreira (orientador)

Prof. Newton Junior

Prof. Rômulo Medina Mattos

AGRADECIMENTOS

É uma mistura de sentimentos, finalmente o dia de formar chegou! Agradeço a todos os momentos de carinho, emoção, amor e gratidão por todos os momentos de incentivo, de compreensão e até de firmeza com que me encorajaram, sou grata à minha família pela rede de apoio incrível e por financiarem meus sonhos. Obrigada pai e mãe por batalharem e não desistirem pois isso nos trouxe até esse momento. À Ana, minha irmã que mais do que me incentivou, não me deixou desistir e acreditou em mim no momento que eu não consegui fazer o mesmo. Ao meu marido que sonhou e sofreu comigo nesses anos e mesmo a todos os momentos de loucura nas provas, dizia ter convicção que eu iria bem. À minha avó que partiu nesse ano tão especial pra gente, eu deixo registrado aqui realizamos nosso objetivo, onde quer que esteja, fique orgulhosa da sua princesa minha estrela. Às minhas filhas que me deram forças para terminar essa graduação, em meio a tanto caos elas foram luz e um porto seguro para continuar no que eu tinha como propósito. À unigranrio que foi uma casa e me acolheu quando eu não sabia se conseguiria ultrapassar minhas limitações e terminar a graduação. Aos professores queridos que encontramos aqui e se preocuparam tanto com a nossa formação, mas agradeço em especial à Natalia, pegou na nossa mão e se dedicou inteiramente aos nossos projetos. A Carol minha orientadora, foi um celebre surpresa poder ser orientada por uma pessoa excepcional, obrigada por toda atenção. Eu senti que não teria muitas conexões na faculdade mas para minha surpresa encontrei pessoas incríveis, as minhas amigas que levarei para vida Roberta e Manu, um grande muito obrigada por essa amizade, esse carinho, atenção e disponibilidade em ajudar sempre corrigindo os trabalhos segurando na mão e não deixando a outra esmorecer, vocês foram um presente em minha vida. À Deus sou grata por ter a oportunidade de me formar, por me sustentar até aqui, esse é somente um pedaço de uma história enorme e sempre darei a honra e glória a Deus. Obrigada a todos que encontrei no caminho foi uma caminhada e tanto.

LISTA DE FIGURAS:

Figura 1- Endometriose superficial	5
Figura 2 - Endometrioma	6
Figura 3 - Endometriose infiltrativa profunda.....	6
Figura 4 - Ressonância magnética endometriose estágio IV	7
Figura 5 - Endometriose peritoneal superficial	11
Figura 6 - Endometrioma ovariano	12
Figura 7 - Endometriose infiltrativa profunda (EIP) na bexiga.....	12
Figura 8- Classificação Enzian.....	14

LISTA DE TABELAS:

Tabela 1 - Exames de imagem específicos utilizados para diagnóstico de endometriose	10
Tabela 2 - Fatores de inclusão para o estudo de qualidade de vida em mulheres com endometriose.....	15
Tabela 3 - Diagrama da análise das 60 pacientes que foram escolhidas para preencher os formulários	16
Tabela 4 - Organograma da distribuição para estudo de pacientes com endometrite crônica	20

LISTA DE SIGLAS E ABREVIações:

- ASRM – American Society for Reproductive Medicine.
- EPS – Endometriose Peritoneal Superficial.
- EC – Endometrite Crônica.
- EIP – Endometriose Infiltrativa Profunda.
- USL EIP – Endometriose Infiltrativa Profunda Uterossacral.
- IL-6 - Interleucina 6.
- IL-10 - Interleucina 10.
- IL-13 - Interleucina 13.
- EFI - *Endometriosis Fertility Index*.
- TNF- α – Fator de necrose Tumoral Alfa.
- TV-US – Ultrassonografia transvaginal.
- USG – Ultrassonografia.
- RM – Ressonância Magnética.
- QV – Qualidade de Vida.
- RIF – Falha de Receptividade Endometrial.
- FIV – Fertilização in vitro.
- CA 125 – proteína que funciona como marcador tumoral.

Sumário

<u>1. INTRODUÇÃO.....</u>	<u>5</u>
<u>2. MATERIAIS E MÉTODOS.....</u>	<u>9</u>
<u>3.RESULTADOS E DISCUSSÃO</u>	<u>9</u>
<u>3.1 USO DE IMAGENS MULTIMODAIS PARA DIAGNÓSTICO DA ENDOMETRIOSE.</u>	<u>9</u>
<u>3.2 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E A QUALIDADE DE VIDA EM PACIENTES COM ENDOMETRIOSE.....</u>	<u>14</u>
<u>3.3 PREVALÊNCIA DE ENDOMETRITE CRÔNICA EM REPETIDAS FALHAS DE IMPLANTAÇÃO SEM CAUSA APARENTE E TAXA DE SUCESSO DE FERTILIZAÇÃO <i>IN VITRO</i> APÓS TERAPIAS ANTIBIÓTICAS.....</u>	<u>19</u>
<u>4.CONCLUSÃO</u>	<u>22</u>
<u>5.REFERÊNCIAS</u>	<u>23</u>

ENDOMETRIOSE: DOS DESAFIOS DO DIAGNÓSTICO À INFERTILIDADE

Ana Beatriz Cisneiros
Caroline Mendes Ferreira

RESUMO

A endometriose é uma condição comum que afeta principalmente as mulheres em idade reprodutiva, embora possa ocorrer em todas as idades. A causa exata da endometriose ainda não é completamente compreendida, mas fatores genéticos e hormonais desempenham um papel importante no seu desenvolvimento. A endometriose pode ser classificada em superficial, ovariana e profunda, além da extrapelvica e é marcada principalmente por dispareunia, dismenorreia, disuria, disquesia e infertilidade. Objetivo: Abordar a fisiopatologia da endometriose, exemplificar métodos multimodais para seu diagnóstico, discutir sobre seus impactos na qualidade de vida de pacientes acometidas pela doença e um inflamação endometrial responsável por reduzir a fertilidade. Materiais e métodos: Trata-se de uma revisão narrativa da literatura a fim de evidenciar a fisiopatologia da endometriose e como seu estadiamento ocasiona infertilidade. Foram analisados artigos desde 2014, realizou-se o cruzamento dos descritores “endometriose” “infertilidade” “infertilidade e endometriose” nas bases de dados National Library of Medicine (PubMed MEDLINE), Scientific Electronic Library Online (SCIELO) Resultados e discussão: como ambiente peritoneal inflamado causado pela endometriose gera alteração na vida das pacientes desde o diagnóstico tardio que prejudica sua qualidade de vida, três artigos foram escolhidos para melhor exemplificar e entender às mudanças causadas pelo ambiente inflamatório. Conclusão: A falta de uma classificação eficaz e a detecção tardia da doença leva ao estadiamento e agravamento dos focos, prejudicando a concepção por ser um ambiente hostil e inflamado, que geram alterações na receptividade endometrial, redução da qualidade de ovócitos, toxicidade embrionária, baixa motilidade espermática.

PALAVRAS-CHAVE:

Endometriose, implantação embrionária, endometriose e infertilidade, epidemiologia da endometriose

SUMMARY

Endometriosis is a common condition that mainly affects women of reproductive age, although it can occur at all ages. The exact cause of endometriosis is not yet completely understood, but genetic and hormonal factors play an important role in its development. Endometriosis can be classified as superficial, ovarian and deep, as well as extrapelvic and is mainly marked by dyspareunia, dysmenorrhea, dysuria, dyschezia and infertility.

Objective: To address the pathophysiology of endometriosis, exemplify multimodal methods for its diagnosis, discuss its impacts on the quality of life of patients affected by the disease and a hypothesis for reducing fertility. Materials and methods: This is a narrative review of the literature in order to highlight the pathophysiology of endometriosis and how its staging causes infertility. Articles were analyzed since 2014, the descriptors “endometriosis” “infertility” “infertility and endometriosis” were crossed in the databases National Library of Medicine (PubMed MEDLINE), Scientific Electronic Library Online (SCIELO).Results and discussion: how environment caused by endometriosis generates changes in the lives of patients since the late diagnosis that impairs their quality of life, three articles were chosen to better exemplify and understand the changes caused by the inflammatory environment.

Conclusion: The lack of an effective classification and late detection of the disease leads to stagnation and worsening of foci, impairing conception as it is a hostile and inflamed environment, which generates changes in endometrial receptivity, reduced oocyte quality, embryonic toxicity, low sperm motility.

ABSTRACT

Keywords: “endometriosis” “embryo implantation” “endometriosis infertility” “epidemiology endometriosis”.

1. INTRODUÇÃO

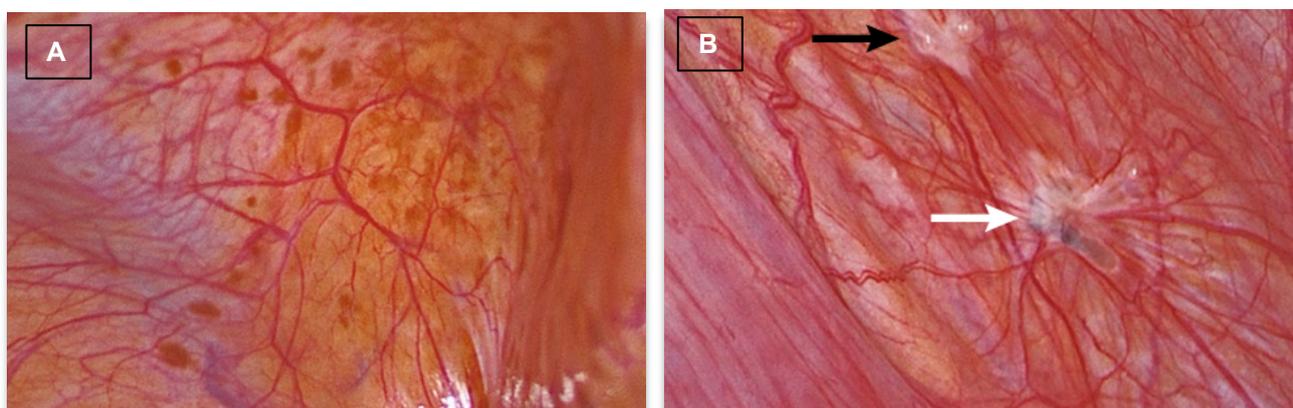
A endometriose representa uma condição ginecológica frequentemente diagnosticada no período reprodutivo das mulheres, definida por sintomas que vão desde dor pélvica até infertilidade. Uma interação complexa entre o perfil genético, a atividade hormonal, a ciclicidade menstrual, o estado de inflamação e os fatores imunológicos definem a apresentação fenotípica da endometriose (Pierta *et al.*, 2022).

Investigar a doença é um grande desafio, até o momento, as técnicas de imagem representam o padrão ouro no diagnóstico da endometriose, principalmente a ressonância magnética e a ultrassonografia transvaginal (Filip *et al.*, 2020). A doença afeta aproximadamente 25 a 50% das mulheres inférteis, e 30 a 50% das pacientes com endometriose têm dificuldade em engravidar (ASRM, 1996).

Observa-se que sua característica é ter a presença de tecido endometrial fora da cavidade uterina, a endometriose é uma doença inflamatória crônica que afeta mulheres em idade reprodutiva. Apresenta-se de diversas formas, desde apenas alguns implantes no peritônio pélvico até extensas aderências e infiltração de órgãos, mesmo fora da pelve (ou seja, pleural, diafragmática, umbilical). Três fenótipos de lesões, frequentemente associados entre si, são descritos: endometriose peritoneal superficial, endometriomas ovarianos e endometriose infiltrativa profunda (EIP) (Boucher *et al.*, 2022).

Endometriose peritoneal superficial (EPS), tradicionalmente foi descrita como não detectável com qualquer modalidade de imagem, pois são implantes com menos de 5 mm de invasão peritoneal (figura 1). As lesões de EPS aparecem como regiões avasculares hipoeecóicas com bordas irregulares. (Zondervan *et al.*, 2019; Quesada *et al.*, 2022).

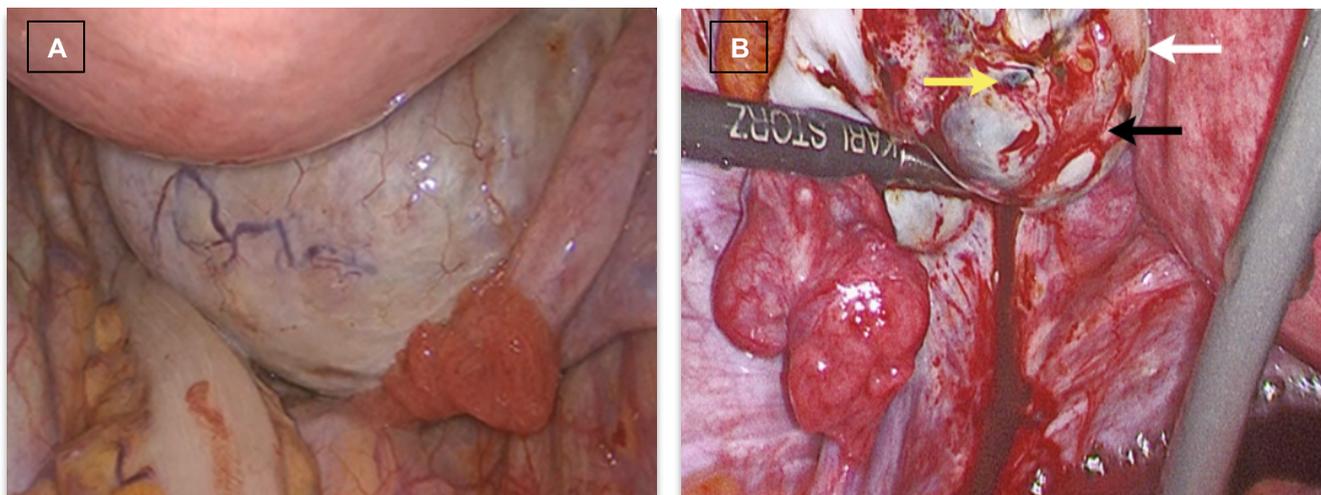
Figura 1- Endometriose superficial



(A) Endometriose superficial (lesões marrons superficiais generalizadas, (B) Endometriose superficial fibrótica.
Fonte: Zondervan *et al.*, 2019.

Tipicamente, um endometrioma (figura 2), é um cisto homogêneo unilocular com ecos internos de baixo nível, uma parede definida sem áreas sólidas ou vascularização interna.

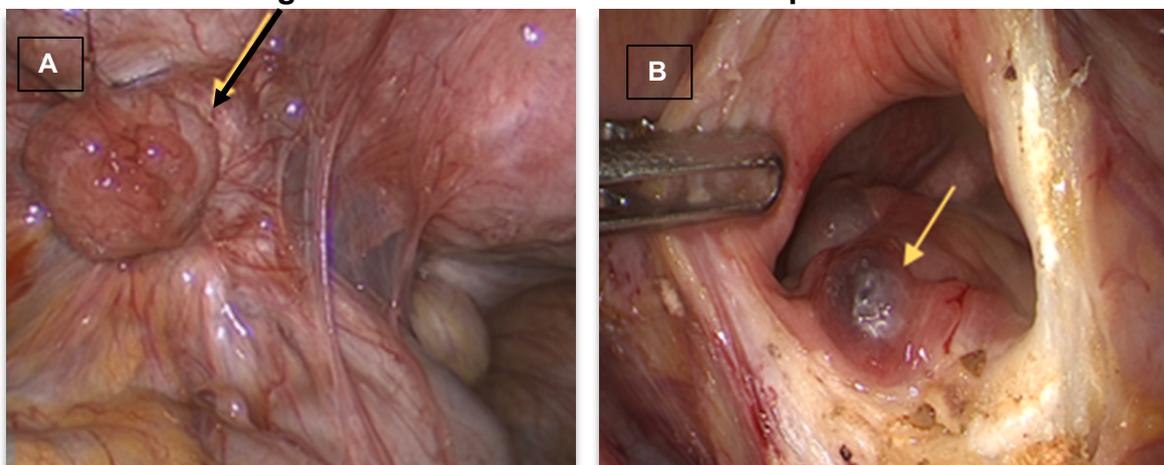
Figura 2 – Endometrioma



Endometriose ovariana (A) Imagem de endometrioma de ovário direito à laparoscopia, (B) ovário esquerdo com cisto endometriótico rompido, imagem por laparoscopia (cisto de chocolate).
Fonte: Zondervan *et al.*, 2018; Quesada *et al.*, 2020.

Já a EIP intestinal ocorre em aproximadamente 8 a 12% das pacientes com endometriose. A endometriose de reto e retossigmoide é considerada uma forma grave de EIP (figura 3), com evidências sugerindo que ela representa 70% a 93% dos casos de endometriose intestinal. A detecção de EIP intestinal tem sido associada a graus mais altos de complexidade cirúrgica (Zondervan *et al.*, 2019; Quesada *et al.*, 2022).

Figura 3 - Endometriose infiltrativa profunda



(A) Endometriose infiltrativa profunda no reto à laparoscopia, (B) Endometriose vesical na bexiga em laparoscopia, estrutura nodular (seta amarela).

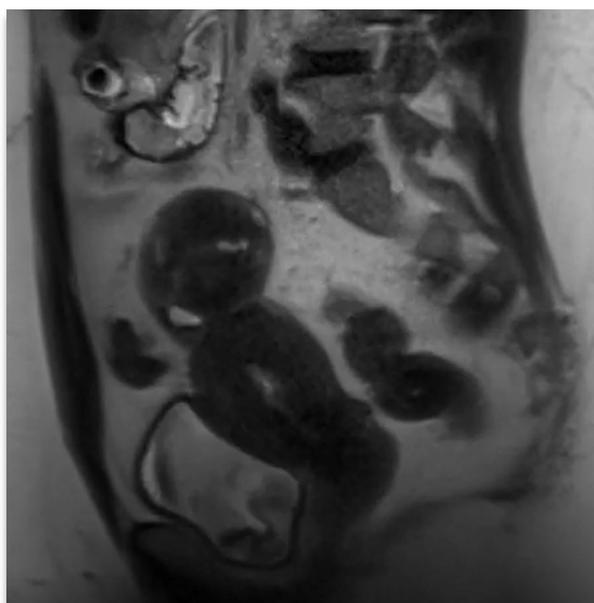
Fonte: Quesada *et al.*, 2022.

Devido à dor intratável associada à endometriose, principalmente no período menstrual (dismenorreia), e alta prevalência de comorbidades associadas, como subfertilidade, infertilidade e dor pélvica crônica, o propósito das terapias seriam reduzir a dor, melhorar o desempenho reprodutivo e, possivelmente, evitar ou retardar a ocorrência de sequelas associadas à endometriose de longo prazo, como fibrose, adesão e transformação maligna (Wang *et al.*, 2022).

Na população em geral, as taxas da doença são difíceis de quantificar devido a dificuldades no diagnóstico definitivo e aos casos assintomáticos, agravando o quadro de endometriose. Portanto, as estimativas variam amplamente entre diferentes amostras populacionais e métodos de diagnóstico, todos influenciados pela apresentação de sintomas e acesso aos cuidados (França; Lontra; Fernandes, 2022). Devido a essas limitações de diagnóstico, a doença é diagnosticada, em média, 10 anos após o início dos sintomas (Gruber e Mechsner, 2021).

Diversos estudos têm sido conduzidos para elucidar essa questão, e autores tem sugerido diferentes mecanismos potencialmente envolvidos no comprometimento da fertilidade, incluindo condições anatômicas (figura 4) e alteração de microambientes que podem impactar negativamente na competência oocitária, fertilização do ovócito, transporte do zigoto dentro da tuba uterina e implantação do embrião. (Broi; Ferriani; Navarro, 2019).

Figura 4 - Ressonância magnética endometriose estágio IV



Paciente de 44 anos, com endometriose em estágio IV, intestino retossigmoide extenso, estadiamento pré-operatório de EPI para histerectomia. O movimento mostra útero completamente fixo e imóvel, sem sinal de deslizamento na ressonância magnética, pois há fixação multifocal à endometriose intestinal.

Fonte: Quesada *et al.*, 2020.

Estudos recentes buscam biomarcadores diagnósticos não invasivos e, uma vez que a inflamação é uma marca registrada da doença, os marcadores inflamatórios parecem ser interessantes para este fim. Pesquisadores descobriram que interleucina seis (IL-6), interleucina dez (IL-10), interleucina treze (IL-13) e fator tumoral alfa (TNF- α) são altamente expressos no líquido peritoneal de pacientes com endometriose (Rasheed e Ramid, 2022).

Atualmente, o CA 125 é o principal biomarcador utilizado. No entanto, é usado apenas para acompanhamento e não para diagnóstico, pois não é sensível nem específico o suficiente para ser usado em triagem (Coutinho *et al.*, 2019). Há um estudo recente explorando o valor diagnóstico deste biomarcador na infertilidade e encontrando outros biomarcadores valiosos levantou a hipótese de que o monitoramento combinado dos níveis de IL-6 e IL-8 com CA125 tem um valor de previsibilidade mais alto do que o CA125 sozinho (Rasheed e Ramid, 2022).

Parece razoável que um ambiente peritoneal e/ou tubário hostil possa ser considerado uma possível causa de infertilidade em casos de endometriose mínima ou leve. Os efeitos tóxicos ou inflamatórios do fluido peritoneal são observados na função das tubas uterinas, transporte de gametas e na implantação do embrião (Coccia; Nardone; Rizzello, 2022). Além disso, estudos anteriores observaram que espermatozoides cultivados em meios contendo líquido peritoneal obtidos de mulheres inférteis com endometriose leve apresentaram uma diminuição na capacidade de fertilização dos oócitos e no potencial de desenvolvimento dos embriões (Coccia; Nardone; Rizzello, 2022).

A qualidade do oócito, e conseqüente qualidade do embrião, são fatores chave nas chances de implantação e desenvolvimento de uma gravidez evolutiva. A hipótese de qualidade oocitária alterada em mulheres com endometriose tem sido estudada. Pacientes acometidas e que receberam doação de oócitos de doadoras saudáveis tiveram a mesma taxa de implantação e gravidez que mulheres sem endometriose, sugerindo que oócitos de pacientes afetadas podem comprometer a fertilidade (Boucher *et al.*, 2022).

Estima-se que a infertilidade afete entre 8 e 12% dos casais em idade reprodutiva em todo o mundo. Segundo a literatura, existem três fatores que afetam a probabilidade espontânea de concepção: demora em engravidar idade do parceiro e infertilidade relacionada a doenças. Declínio da função do sêmen observado ao

longo do tempo, desreguladores endócrinos e consanguinidade são outros fatores que podem estar envolvidos (Borghet e Wyns, 2019). Uma em cada dez mulheres em idade reprodutiva – estima-se 200 milhões de mulheres em todo o mundo – pode ter endometriose (OMS, 2023. No grupo de mulheres inférteis, essa proporção sobe para 20-50%. A endometriose ocorre em apenas 5% das mulheres sem distúrbios de fertilidade (Adamczyk; Wender-Ozegowska; Kedzia, 2022).

O presente trabalho teve o foco em três artigos principais para alcançar seus objetivos, que visam compreender a fisiopatologia da endometriose, explorar métodos multimodais para diagnóstico da doença, discutir sobre os impactos da endometriose na qualidade de vida das mulheres afetadas e analisar uma inflamação específica que segundo a literatura está reduzindo a receptividade endometrial de mulheres em idade reprodutiva

2. MATERIAIS E MÉTODOS

O presente estudo consiste em uma revisão narrativa de literatura. Foram utilizados artigos indexados na base de dados PubMed desde 2016, com a utilização dos seguintes termos de busca: “*endometriosis*” “*embryo implantation*” “*endometriosis infertility*” “*epidemiology endometriosis*”, com restrição à espécie humana, limitou-se a artigos em português e inglês. Os critérios para os artigos foram artigos que abordassem o tema pesquisado, de forma que buscassem elucidar, de alguma maneira, os mecanismos, a epidemiologia, os fatores de risco e outros campos relacionando a endometriose e a infertilidade. Os títulos e resumos foram examinados e os artigos completos que atenderam aos critérios de seleção foram revistos.

3.RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 USO DE IMAGENS MULTIMODAIS PARA DIAGNÓSTICO DA ENDOMETRIOSE.

Como a endometriose continua sendo difícil de diagnosticar clinicamente e há falta de biomarcadores não invasivos disponíveis para teste, a imagem ganhou importância significativa nas últimas duas décadas. Identificar EIP no pré-operatório com planejamento cirúrgico adequado permite uma excisão de endometriose mais completa na laparoscopia inicial, o que pode mudar a vida de pacientes com sintomas graves. Atualmente, a ampla

gama de modalidades de imagem desempenha um papel importante para o diagnóstico, monitoramento e planejamento cirúrgico da endometriose. As modalidades de imagem mais usadas para endometriose incluem ultrassom transvaginal (TV-US), técnicas aprimoradas de TV-US, como demonstrado na Tabela 1, trans -ultrassonografia retal e ressonância magnética (RM) (Quesada *et al.*, 2022).

Tabela 1 - Exames de imagem específicos utilizados para diagnóstico de endometriose

Exames específicos	Modo de realizar	Especificidade
RWC-TVS (Retal water contrast) ultrassonografia transvaginal	É administrada uma solução salina através de um cateter, no reto sob orientação de ultrassom	Facilita na identificação de endometriose do retossigmoide, pois a distensão do lúmen intestinal aumenta a identificação das camadas da parede anterior do retossigmoide
BP TV-US (bowel preparation) Ultrassom transvaginal com preparação intestinal	Técnica de preparo intestinal antes da TV-US, Inclui: dieta pobre de 1 a 3 dias, laxante oral na véspera do exame, enema retal	100% de precisão usando esta técnica para estimar a distância entre a borda anal e o retossigmoide com lesões a menos de 11 cm de distância
TR-US (ultrassom transretal)	Scanner de ultrassom com ou sem sonda linear rígida ou um endoscópio flexível	Sensibilidade e especificidade de 80% - 91% comparada com a RM que é de 82 - 87 %
SVG (Sonovaginografia)	Gel utilizado em associação a ultrassonografia transvaginal, 20ml de gel inserido no útero para criar uma janela acústica entre a sonda transvaginal e as estruturas vaginais circundantes	Sensibilidade e especificidade de 88% e 93%, respectivamente, para detecção de DIE intestinal.

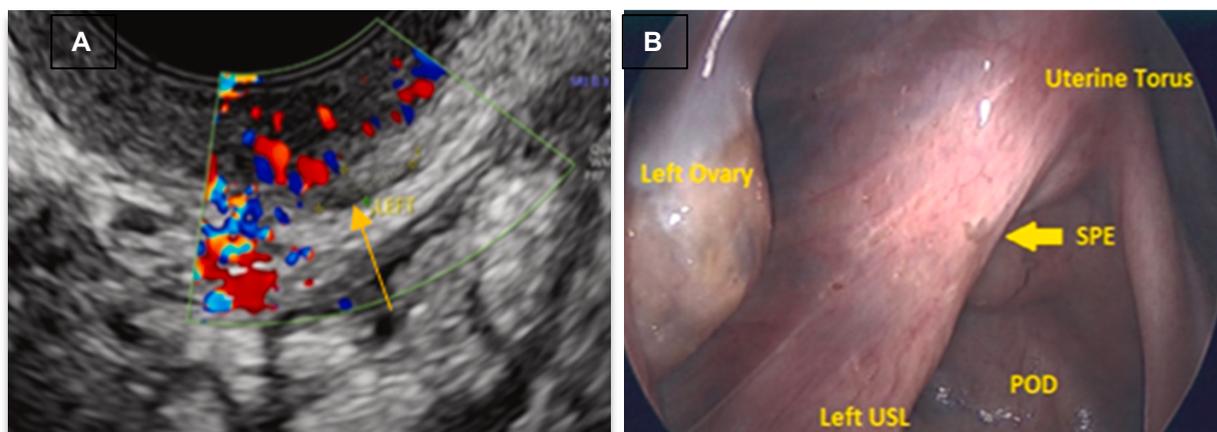
Exames de imagem específicos para diagnóstico de endometriose feito por médicos especialistas.

Fonte: Adaptado de: Quesada *et al.*, 2020.

Se aplicada por um operador experiente, a sensibilidade pode atingir níveis semelhantes aos da ressonância magnética. Ao utilizar uma dessas técnicas ou uma abordagem mais tradicional, como ultrassom transvaginal sem contraste, é importante diferenciar o envolvimento da camada muscular interna ou mais profunda do envolvimento da camada muscular externa, pois isso determinaria a abordagem cirúrgica ideal. Com o primeiro, a ressecção segmentar é preferida, enquanto o segundo favorece uma variedade de opções, como ressecção segmentar, *shaving* ou ressecção de nódulos, dependendo do tamanho e número de lesões, indicou também o uso de SVG de gel para prever a DIE do compartimento posterior (Quesada *et al.*, 2022).

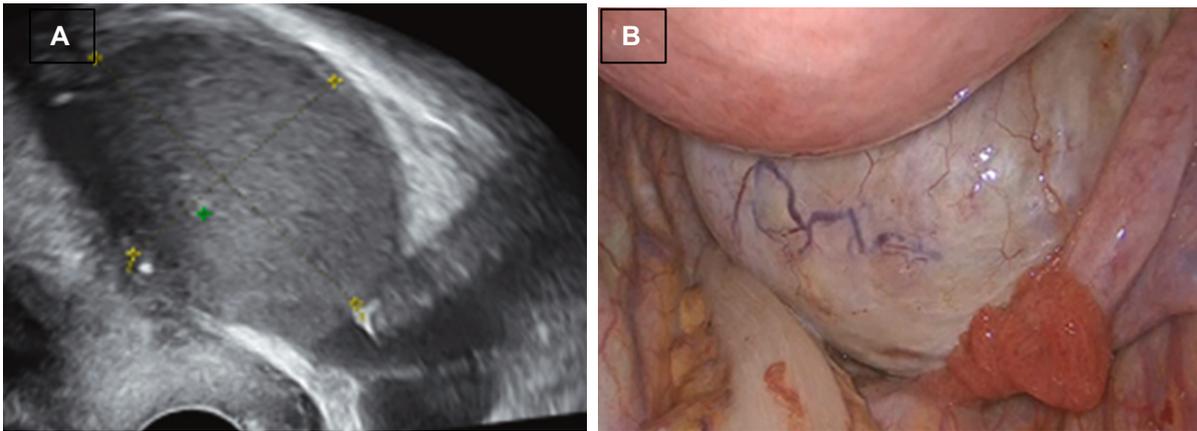
De acordo com um outro estudo de 2019, o TVS é a ferramenta investigativa de primeira linha em pacientes com sintomas de endometriose. Endometriose peritoneal superficial (EPS), tradicionalmente foi descrita como não detectável com qualquer modalidade de imagem, pois são implantes com menos de 5 mm de invasão peritoneal. Isso mudou devido aos avanços na tecnologia de ultrassom e nos ultrassons dos subespecialistas em endometriose, permitindo que as lesões EPS sejam visualizadas no ligamento útero-sacral (figura 5). A capacidade demonstrada por eles em detectar endometriomas ovarianos (figura 6) e endometriose infiltrativa profunda está bem documentada. Na maioria dos casos, os endometriomas estavam associados a outras localizações de endometriose. Os autores propõem que a associação de ambas as técnicas melhora a acurácia da avaliação pré-operatória da EIP (endometriose infiltrativa profunda) (figura 7). Utilizando técnica de alta resolução (cortes de 1mm, contraste intravenosos (para visualização da bexiga) e contraste em gel vaginal e retal (para melhor visualização do septo retovaginal), conseguiu-se estadiar a doença antes da laparoscopia (Rolla, 2019).

Figura 5 - Endometriose peritoneal superficial



(A) Ultrassonografia transvaginal identificando lesão de endometriose superficial peritoneal. (B) Lesão de EPS do ligamento útero-sacro esquerdo (seta amarela), imagem de laparoscopia da mesma paciente, demonstrando a lesão existente. *Fonte: Quesada et al., 2022.*

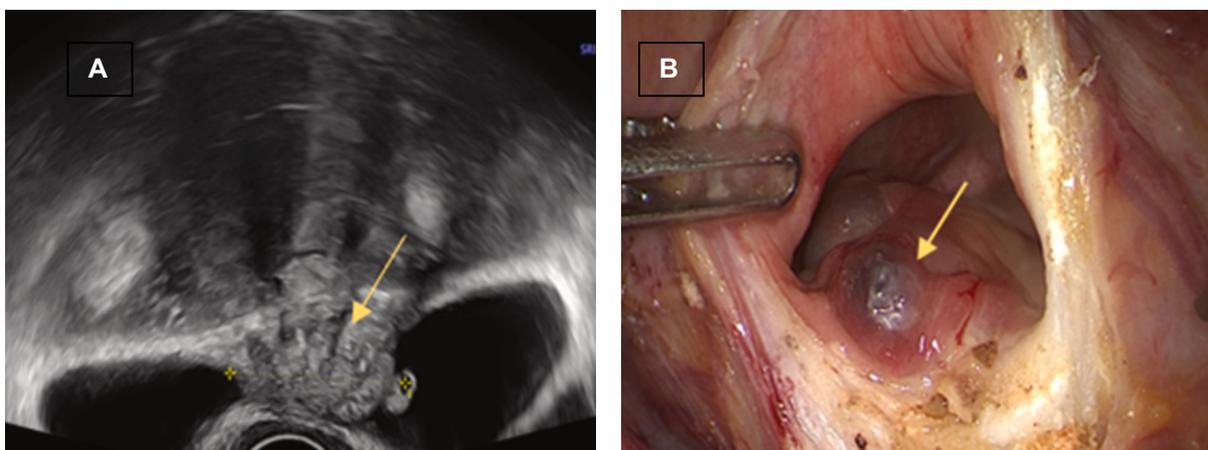
Figura 6 - Endometrioma ovariano



(a)Imagem de ultrassonografia transvaginal de endometrioma de ovário direito. (B) Imagem de endometrioma de ovário à laparoscopia. Fonte: Quesada *et al.*, 2022.

A utilização da ressonância magnética no diagnóstico da endometriose complementa a ultrassonografia e depende da percepção do clínico e da preferência da paciente. A ressonância magnética pode detectar endometriose envolvendo o intestino delgado, sigmóide ou ceco, bem como endometriose da parede abdominal. O uso de sequências rápidas de deslocamento químico (transaxial) permite a avaliação do abdome superior e do diafragma. Imagens tridimensionais T2 que permitem a reconstrução multiplanar, foram investigadas no diagnóstico de endometriose e pode se beneficiar na detecção de EIP USL (endometriose infiltrativa profunda uterossacral) e na detecção de lesões endometrióticas menores (Quesada *et al.*, 2022). O objetivo desta “ressonância magnética exploratória” é descrever os casos de endometriose não diagnosticados, para posterior seleção de tratamento, bem como para excluir a endometriose, como causa de certos sintomas (Quesada *et al.*, 2022).

Figura 7 - Endometriose infiltrativa profunda (EIP) na bexiga



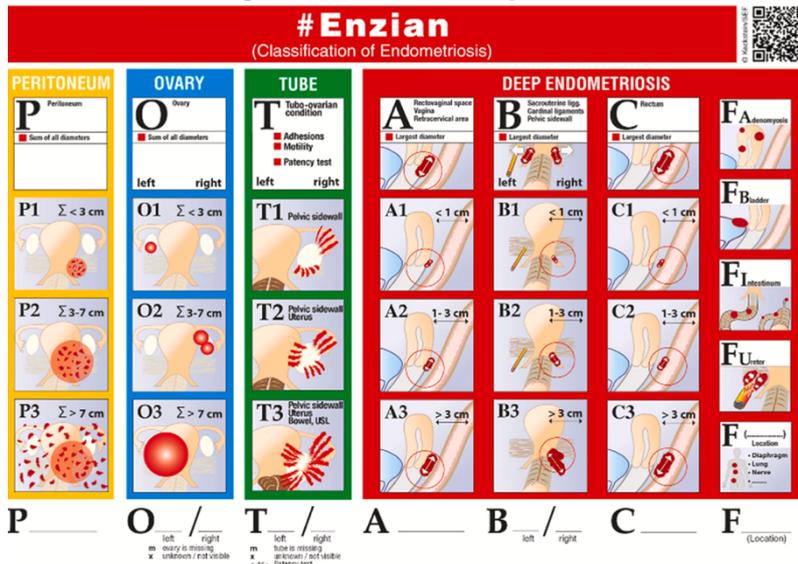
(A)Ultrassonografia transvaginal demonstrando (EIP) na bexiga, nódulo observado (seta amarela) (B)Endometriose infiltrativa profunda na bexiga à laparoscopia.

Demonstrou-se a capacidade especial destes métodos para visualizar implantes superficiais, aderências, infiltração do ligamento uterossacro, infiltração septo retovaginal (incluindo a profundidade da invasão retal), infiltração da parede da bexiga e doença ovariana. Também foram obtidas imagens de comprometimento ureteral. Sempre que possível, a ressonância magnética seria obrigatória antes da laparoscopia. A laparoscopia é o “padrão-ouro” para o diagnóstico da endometriose, certifica a presença da doença e sua extensão. Por meio de biópsias teciduais e sua análise anatomopatológica, pode-se determinar a agressividade das lesões (Rolla, 2019).

Pascoal e colaboradores em 2022 dizem que, em geral, existem dois sistemas: o primeiro é uma combinação de ultrassonografista e radiologista, em que o ultrassonografista realiza a avaliação ultrassonográfica, capturando imagens e vídeos que são interpretados por um especialista em imagem (ou seja, radiologista, ginecologista com formação em subespecialidade). O segundo modelo envolve um ultrassonologista que geralmente é um ginecologista com treinamento especializado em ultrassonografia com foco em obstetrícia/ginecologia e conhecimento ideal sobre endometriose. Embora métodos diagnósticos não invasivos, como avaliação clínica, biomarcadores e exames de imagem, ainda não tenham sido qualificados como testes substitutos para cirurgia no diagnóstico de todos os tipos de endometriose na literatura, esses métodos podem ser suficientes em muitos cenários clínicos para fornecer às pessoas um diagnóstico de 'regra'. Uma abordagem multifacetada para o diagnóstico da endometriose é eficaz (Pascoal *et al.*, 2022).

Além da utilização de imagens multimodais, também propuseram utilizar rotineiramente o sistema ENZIAN, pois o estudo de Quesada *et al* 2022 exemplifica que a classificação oferece mapeamento completo da endometriose, incluindo localização anatômica, tamanho das lesões, aderências e grau de envolvimento dos órgãos adjacentes, como demonstrado abaixo (figura 8). Esse método pode ser utilizado tanto com método diagnóstico quanto cirúrgico. Uma vantagem adicional do novo sistema de classificação ENZIAN é a aplicação de relatórios estruturados para USG e ressonância magnética (Quesada *et al.*, 2022). Entretanto, mesmo que na evolução do método e suas atualizações, não há classificação para mensurar a qualidade de vida de pacientes com endometriose.

Figura 8- Classificação Enzian



Classificação utilizada para diagnosticar estágios da endometriose, associado aos exames de imagem que permitem visualização dos focos.
 Fonte: Quesada *et al.*, 2022.

3.2 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E A QUALIDADE DE VIDA EM PACIENTES COM ENDOMETRIOSE.

Foi realizado um estudo transversal descritivo com 60 mulheres em tratamento médico há pelo menos 6 meses na universidade de campinas (UNICAMP), Campinas, Estado de São Paulo, Brasil, por EPI, diagnosticada cirurgicamente ou por imagem. Os critérios de inclusão estão descritos abaixo (tabela 2). O objetivo do estudo era descrever as características clínicas e sociodemográficas de mulheres com endometriose infiltrativa profunda (EPI) e avaliar sua qualidade de vida (QV) durante 6 meses de tratamento médico. A endometriose infiltrativa profunda foi caracterizada quando os exames de imagem mostraram lesões na região retrocervical (ligamentos útero-sacrais e tórus uterino), vagina, intestino (reto, sigmóide, íleo e apêndice) bexiga e ureter. O estudo analisou pacientes diagnosticadas cirurgicamente que realizaram o procedimento de retirada a mais de dois anos, e tiveram recorrência das lesões após cirurgia (Yela; Quagliato; Benetti-pinto, 2020).

Tabela 2 - Critérios de inclusão para o estudo de qualidade de vida em mulheres com endometriose

CRITÉRIOS DE AVALIAÇÃO		
IDADE		
COR	BRANCA, NÃO BRANCA	
ESCOLARIDADE	ANALFABETA /ENSINO FUNDAMENTAL – MÉDIO / NÍVEL SUPERIOR	
RENDA FAMILIAR		
ATIVIDADE PROFISSIONAL	DESEMPREGADO, EMPREGADO	
ESTADO CIVIL	COM COMPANHEIRO, SEM COMPANHEIRO	
RELIGIÃO		
NÚMERO DE	GESTAÇÕES	
IMC	<20KG/m ² , normal 20 a 25kg/m ² , sobrepeso 25 a 20kg/m ² e obeso	

Tabela com fatores de inclusão para os estudos de qualidade de vida de mulheres acometidas pela endometriose.

Fonte: Adaptado de Yela; Quagliato; Benetti-pinto, 2020.

Os tratamentos utilizados para o controle da dor foram métodos hormonais (somente progesterona – 53 mulheres, ou anticoncepcionais orais combinados – 5 mulheres) ou não hormonais (anti-inflamatórios não esteroidais – 2 mulheres). Para avaliar a qualidade de vida (QV) foram utilizados dois questionários: o *Endometriosis Health Profile Questionnaire* (EHP-30) e o *Short Form – 36* (SF-36) (Yela; Quagliato; Benetti-pinto, 2020).

O questionário EHP-30 foi desenvolvido por Jones *et al* em 2001, e foi validado para o português brasileiro em 2008 por Mengarda *et al.*, em 2008 . Um estudo que utilizou oEHP-30 em 2022verificou que, como consequência da patologia, a maioria das mulheres teve sua vida sexual (± 82%) e profissional (70%) prejudicada, que 58,82% preocupavam-se com a infertilidade e 79% queixaram-se de algum aspecto apresentado no questionário EHP-30 de modo geral. Destacou-se que as mulheres portadoras de endometriose demonstraram QV reduzida, o que compromete seu cotidiano e especialmente sua atividade laboral (Rodrigues *et al.*, 2022).

O formulário EHP é composto por 30 itens que abrangem cinco dimensões: dor; controle e capacidade de enfrentamento da doença (desesperança); bem-estar emocional; apoio social e autoimagem; e um questionário modular com 23 itens distribuídos em seis escalas: relação sexual; trabalhar; relação médico x paciente (profissão médica); infertilidade; relacionamento com crianças e tratamento. A pontuação é transformada em uma escala de 0 a 100, onde a menor pontuação significa melhor QV (Yela; Quagliato; Benetti-pinto, 2020).

Já o questionário SF-36 foi desenvolvido por Ware *et al.*, em 1992 e foi validado para o português brasileiro em 1999. Esse formulário avalia 8 variáveis: aspectos funcionais; aspectos físicos; dor; estado geral de saúde; vitalidade; aspectos sociais; aspectos emocionais; e saúde mental. O diagrama (tabela 3) abaixo exemplifica informações colhidas para o estudo (Yela; Quagliato; Benetti-pinto, 2020).

Tabela 3 - Diagrama da análise das 60 pacientes que foram escolhidas para preencher os formulários

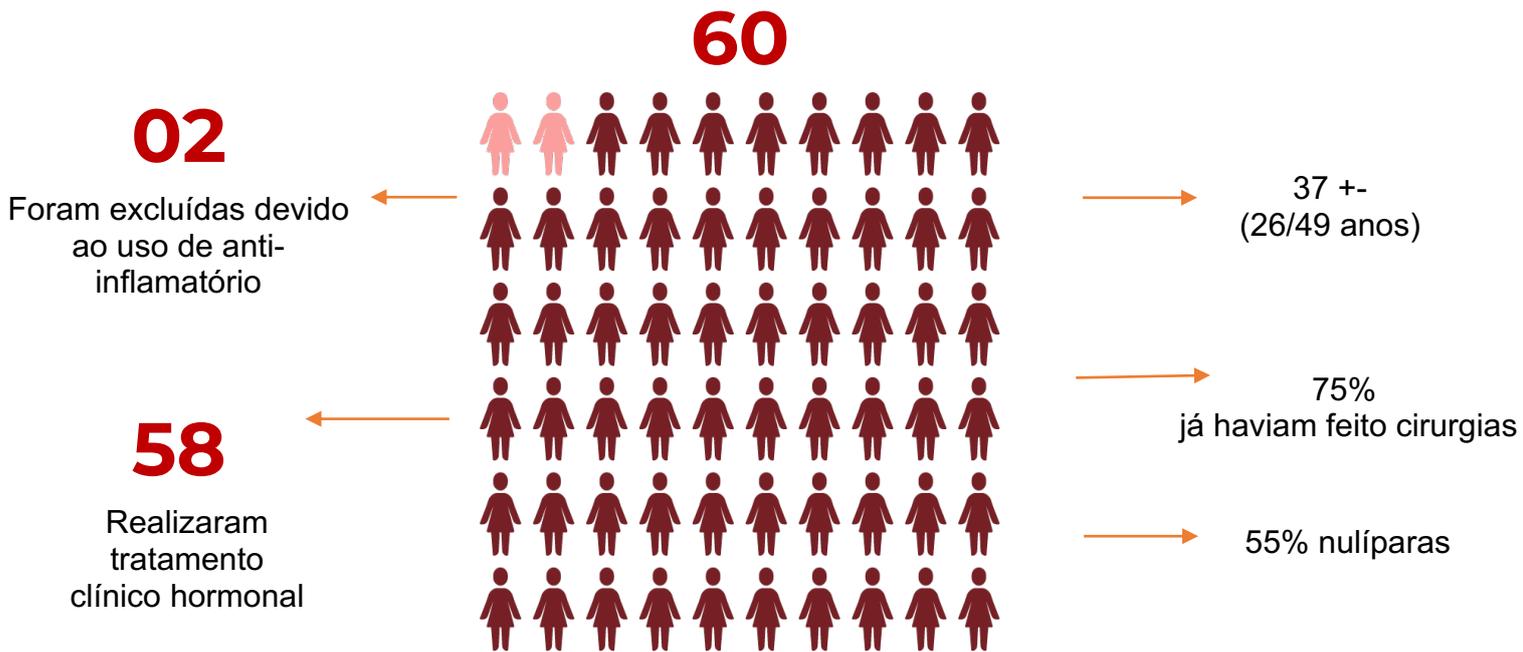


Diagrama que exemplifica os dados de mulheres que preencheram os formulários

Fonte: Adaptado de Yela; Quagliato; Benetti-pinto, 2020.

Quanto aos fatores clínicos, 91% estavam em tratamento com progesterona; 51% apresentavam dor pélvica crônica; 58% tinham dispareunia; 53% tiveram dismenorreia, 13% tiveram dor urinar e 43% tinham dor ao defecar. O diagnóstico de EPI foi considerado cirúrgico quando foi apresentada descrição cirúrgica de endometriose profunda acompanhada de laudo anatomopatológico confirmatório (20 mulheres tiveram diagnóstico

cirúrgico). Todas as mulheres com diagnóstico cirúrgico estavam em tratamento hormonal para prevenir recorrência e controlar a dor. O diagnóstico clínico foi realizado por ultrassonografia transvaginal com preparo intestinal ou RM (40 mulheres tiveram diagnóstico por imagem) (Yela; Quagliato; Benetti-pinto, 2020).

Entretanto, como foi visto até o momento, existem diversas dificuldades no diagnóstico, desde o tempo de descoberta da doença até o tratamento. Por esse motivo, muitos autores recomendam nova classificação para que o acompanhamento seja mais eficaz. Lee e colaboradores, em 2021, indicaram um problema com os sistemas de classificação, apontando uma falta de relação entre o estágio da doença e os sintomas clínicos de dor e infertilidade, por esse motivo a seguir discutiremos como algumas classificações são usadas (Lee; Koo; Lee, 2021).

Uma das vantagens da classificação rASRM (sistema revisado pela sociedade americana de medicina reprodutiva) é que ela foi aceita globalmente e tem sido amplamente utilizada nos últimos anos. Além disso, é fácil de usar e útil para os médicos explicarem às pacientes o grau da endometriose em termos simples. No entanto, existem diversas desvantagens. Primeiro, há uma diferença entre a endometriose diagnosticada histologicamente e o estágio diagnosticado visualmente. Em segundo lugar, a reprodutibilidade da pontuação rASRM é pequena. Além disso, a intensidade da dor e a infertilidade não estão correlacionadas com o estágio rASRM, e a classificação rASRM não considera a presença de endometriose infiltrativa profunda (EIP) em diferentes locais, como ligamentos uterossacrais, bexiga, vagina e intestino. Portanto, para complementar a EPI nas estruturas retroperitoneais, foi desenvolvida a classificação ENZIAN (Lee; Koo; Lee, 2021), como já dito anteriormente neste trabalho.

Quando a classificação ENZIAN foi desenvolvida pela primeira vez, o seu objetivo não era competir com a classificação rASRM, mas complementá-la no que diz respeito à descrição da EIP. Uma das vantagens da classificação ENZIAN é que ela fornece descrições detalhadas das estruturas retroperitoneais. O compartimento pode ser dividido em três seções e a gravidade de cada compartimento, bem como a das lesões distantes, como invasões diafragmáticas e ureterais, podem ser descritas (Lee; Koo; Lee, 2021). A precisão dos escores ENZIAN detectados pela ressonância magnética pré-operatória foi de 95%, com uma baixa taxa de falsos negativos de 4%. Porém, os pacientes podem não compreender prontamente a classificação ENZIAN devido à complexidade do estágio e ao conhecimento insuficiente da anatomia pélvica (Lee; Koo; Lee, 2021).

Observando outras classificações, a *Endometriosis Fertility Index* (EFI) teve como objetivo prever a taxa de gravidez em pacientes com endometriose documentada cirurgicamente que não tentaram engravidar com vitrofertilização. O sistema EFI tem uma clara vantagem na previsão do resultado da gravidez. A pontuação EFI reflete melhor a taxa de gravidez do que a classificação rASRM. No entanto, o sistema EFI tem as seguintes desvantagens: (1) A pontuação do EFI não se correlaciona com a dor; (2) Como a menor pontuação de função é avaliada subjetivamente, a pontuação total pode variar de acordo com o cirurgião. (3) A pontuação EFI é mais complexa de usar do que a classificação rASRM e a ENZIAN, uma vez que requer o cálculo e a adição das pontuações de várias categorias (Lee; Koo; Lee, 2021).

Até o momento, nenhum sistema parece classificar adequadamente a endometriose. A classificação rASRM é a mais amplamente utilizada e é útil para os médicos explicarem às pacientes a gravidade da endometriose em termos simples. A classificação ENZIAN descreve detalhadamente a EPI envolvendo estruturas retroperitoneais. Além disso, a classificação ENZIAN pode ser determinada utilizando modalidades de imagem e usada para planejamento cirúrgico. Da mesma forma, o escore EFI parece ser um sistema confiável para prever resultados de fertilização *in vitro* em pacientes com endometriose. Uma classificação ideal deve ser estabelecida para refletir com precisão a extensão dos sintomas e da doença, bem como para determinar estratégias de tratamento (Lee; Koo; Lee, 2021).

Um artigo intitulado “Seis boas razões para uma nova classificação da endometriose”, propõe que as classificações façam da seguinte forma: (1) Descreva claramente os locais e extensões da doença; (2) Forneça estreita correlação com os sintomas de dor e infertilidade; (3) Reflita a dificuldade cirúrgica encontrada em relação à localização da doença; (4) Ser de fácil utilização e manuseio; (5) Seja validada tanto para dor quanto para infertilidade; (6) Seja feita de uma linguagem universal e abrangente que seja significativa tanto para profissionais clínicos como para os investigadores (Abrao *et al.*, 2021 – Rolla, 2019). Com o propósito de uma melhor classificação, o processo para auxiliar pacientes que querem iniciar o tratamento para gestar será mais eficaz, alguns dos motivos citados acima seriam a causa da endometriose gerar infertilidade, o que nos leva a falha na receptividade endometrial causadas por endometrite crônica que demora a ser descoberta.

3.3 PREVALÊNCIA DE ENDOMETRITE CRÔNICA EM REPETIDAS FALHAS DE IMPLANTAÇÃO SEM CAUSA APARENTE E TAXA DE SUCESSO DE FERTILIZAÇÃO *IN VITRO* APÓS TERAPIAS ANTIBIÓTICAS

A endometriose é uma doença inflamatória recorrente, por esse motivo causa endometrite crônica que pode prejudicar a receptividade endometrial e causar infertilidade porque o endométrio passa a ser caracterizado por um padrão anormal de subconjuntos de linfócitos e, conseqüentemente, um microambiente endometrial aberrante. A endometriose crônica (EC) é um achado frequente em mulheres com abortos de repetição, porém foi visto que pacientes que receberam tratamento antibiótico adequado tiveram uma taxa significativamente mais elevada de gestações bem-sucedidas em comparação com mulheres que não foram tratadas ou com doença persistente (Cicinelli *et al.*,2014).

Para o estudo, foram escolhidas 106 mulheres que foram afetadas por infertilidade sem causa aparente e falha na receptividade endometrial, e que planejavam uma nova tentativa de fertilização *in vitro* dentro de 6 meses. Os critérios de inclusão foram: ausência de qualquer anormalidade na ultrassonografia transvaginal e na HSG, idade < 40 anos, pelo menos seis embriões de boa qualidade transferidos em três ou mais ciclos anteriores de FIV/ ICSI sem sinais de implantação, resposta normal com pelo menos seis oócitos recuperados com protocolo de indução padrão, cariótipo periférico parental normal,Foi avaliado retrospectivamente a prevalência de EC na histeroscopia, histologia e culturas endometriais, em uma população de mulheres que apresentaram falha na receptividade endometrial na FIV devido à infertilidade sem causa aparente e no resultado da FIV após tratamento antibiótico específico, exemplificado na tabela 4(Cicinelli *et al.*,2014).

Tabela 4 - Organograma da distribuição para estudo de pacientes com endometrite crônica

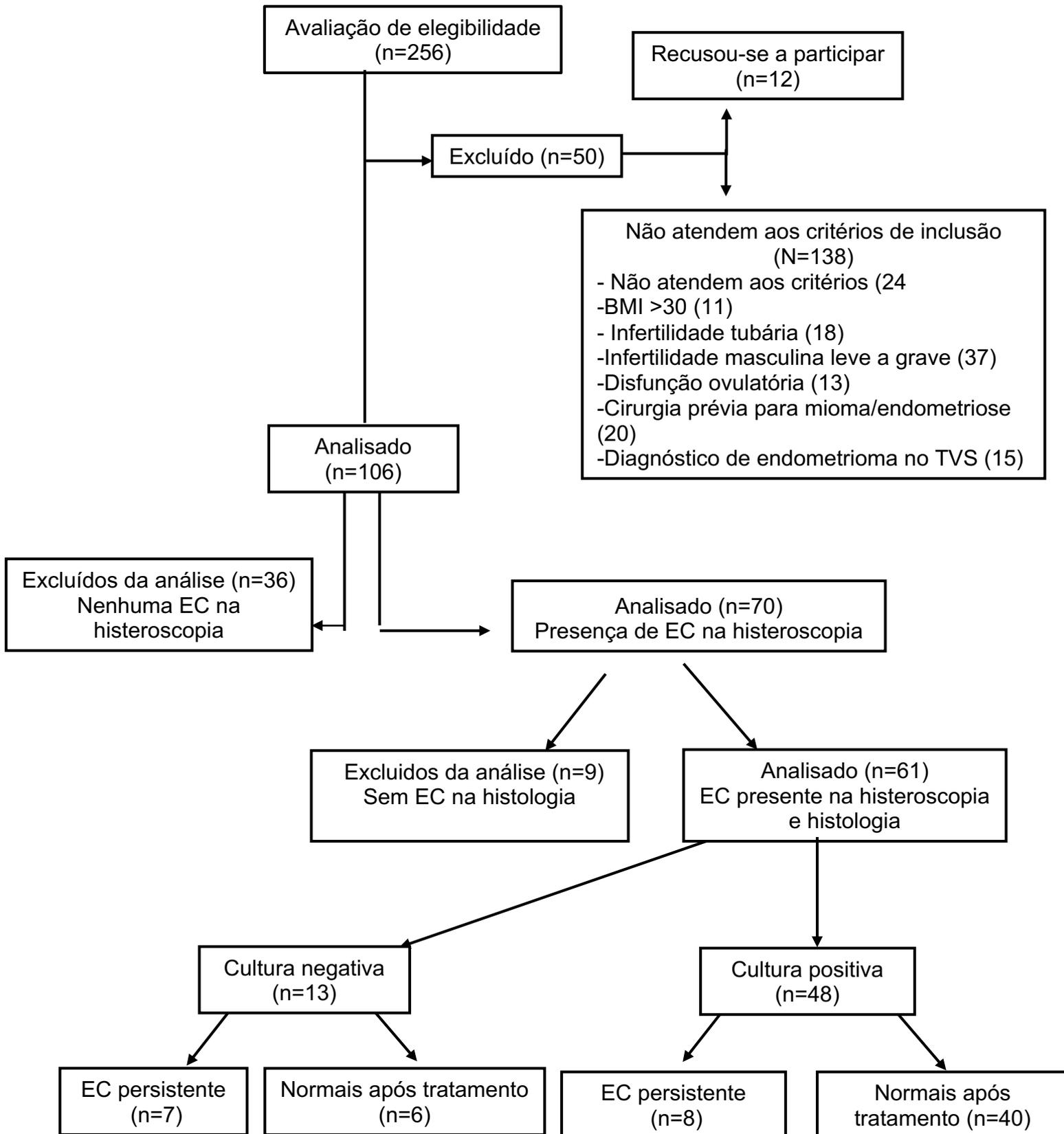


Diagrama do estudo e distribuição da população investigada com endometrite crônica
 Fonte: Adaptado de Cicinelli *et al.*, 2014.

Miravet-Valenciano e colaboradores, em 2017, pontuam que a implantação prejudicada do embrião tem sido associada à expressão gênica alterada no endométrio utópico de pacientes com endometriose em comparação com mulheres saudáveis. Estas descobertas levaram à proposta de diversos marcadores endometriais para investigação da relação entre endometriose e infertilidade, como integrinas e glicodelina A. Embora os resultados de vários estudos apoiem este conceito, a análise de um único marcador não alcançou aplicabilidade clínica relevante no campo da receptividade endometrial. O processo de implantação é complexo e o fenótipo receptivo implica a coordenação de muitos processos biológicos; portanto, parece prudente abordar a receptividade endometrial de um ponto de vista holístico (Miravet-Valenciano *et al.*, 2017).

A disfunção do eixo hipotálamo-hipófise-ovário pode contribuir para a infertilidade em pacientes que apresentam uma fase folicular prolongada, baixos níveis séricos de estradiol e redução do pico de concentração do hormônio luteinizante. A disfunção hipofisária na endometriose poderia prever foliculogênese perturbada, redução da qualidade do oócito e/ou redução da receptividade endometrial (Tanbo e Fedorcsak, 2017). A endometriose pode prejudicar a fertilidade através de múltiplas vias, incluindo inflamação peritoneal e distúrbios endócrinos, que interferem na função ovariana e, em última análise, reduzem a competência oocitária. A remoção de focos peritoneais superficiais na endometriose mínima/leve demonstrou melhorar modestamente a fertilidade. A inseminação intrauterina é um procedimento de tratamento simples, mas com efeito modesto. A fertilização *in vitro* é uma opção de tratamento bem-sucedida, com resultados comparáveis a outras causas de infertilidade (Tanbo e Fedorcsak, 2017).

4.CONCLUSÃO

A compreensão da etiopatogenia que promove a associação entre a endometriose e a infertilidade é absolutamente importante pois poderia conduzir melhor as opções para tratamento. No presente trabalho, o diagnóstico tardio, a falta de classificação que relacione os sintomas dor e infertilidade causam um maior desconforto para pacientes que planejam e esperam gerar. Mas a incerteza da doença e o manejo acabam causando grande desesperança, dentre as consênquências do mecanismo da endometriose que levará a uma falha na receptividade endometrial, podemos destacar que pacientes foram acompanhadas por exames multimodais feitos por especialista terão uma especificidade e sensibilidade muito maior. É imprescindível que a classificação certa seja feita em acompanhamento dos exames de imagem, pois são uma excelente ferramenta para o diagnóstico e acompanhamento do estadiamento da doença. Focos devem ser removidos através de laparoscopia e para tratar a dor, é necessário um tratamento específico e individual para cada caso, que envolve terapia medicamentosa com uma combinação de analgésicos e anticoncepcionais, com foco na melhora da qualidade de vida de cada paciente, resgatando assim o desejo da maternidade e auxiliando-as no processo de fertilização *in vitro*, dessa forma o gerenciamento será executado de melhor forma, sempre acompanhando a evolução ou regresso da doença.

5.REFERÊNCIAS

Abrao *et al.*, AAGL 2021 endometriosis classification: An anatomy-based surgical complexity score. **Journal of minimally invasive gynecology**, v. 28, n. 11, p. 1941-1950.e1, 2021.

Adamczyk, Wender-ozegowska, Kedzia, Epigenetic factors in eutopic endometrium in women with endometriosis and infertility. **International journal of molecular sciences**, v. 23, n. 7, p. 3804, 2022.

Boucher *et al.* Implantation failure in endometriosis patients: Etiopathogenesis. **Journal of clinical medicine**, v. 11, n. 18, p. 5366, 2022.

Broi, Ferriani, Navarro, Etiopathogenic mechanisms of endometriosis-related infertility. **JBRA assisted reproduction**, 2019.

Cicinelli *et al.*, Prevalence of chronic endometritis in repeated unexplained implantation failure and the IVF success rate after antibiotic therapy. **Human reproduction (Oxford, England)**, v. 30, n. 2, p. 323–330, 2015.

Coccia, Nardone, Rizzello, Endometriosis and infertility: A long-life approach to preserve reproductive integrity. **International journal of environmental research and public health**, v. 19, n. 10, p. 6162, 2022.

Coutinho *et al.* New biomarkers in endometriosis. Em: **Advances in Clinical Chemistry**. [s.l.] Elsevier, 2019. p. 59–77.

Di paola, *et al.* Detection and localization of deep endometriosis by means of MRI and correlation with the ENZIAN score. **European journal of radiology**, v. 84, n. 4, p. 568–574, 2015.

Filip *et al.* Endometriosis associated infertility: A critical review and analysis on etiopathogenesis and therapeutic approaches. **Medicina (Kaunas, Lithuania)**, v. 56, n. 9, p. 460, 2020.

França, Lontra, Fernandes, Endometriosis: A Disease with Few Direct Treatment Options. **Molecules**. **Molecules**, n. 13, 2022.

Gruber, Mechsner, Pathogenesis of endometriosis: The origin of pain and subfertility. **Cells (Basel, Switzerland)**, v. 10, n. 6, p. 1381, 2021.

Lee, Koo, Lee, Classification of endometriosis. **Yeungnam University Journal of Medicine**, v. 38, n. 1, p. 10–18, 2021.

Martins *et al.*, Influência de Patologias na Fertilidade Feminina / Influence of Pathologies on Female Fertility. **ID on line REVISTA DE PSICOLOGIA**, v. 13, n. 47, p. 1161–1181, 2019.

Mengarda CV, Passos EP, Picon P, Costa AF, Picon PD. Validação de versão para o português de questionário sobre qualidade de vida para mulher com endometriose (Endometriosis Health Profile Questionnaire - EHP-30). **Rev Bras Ginecol Obstet.** 2008;30(8): 384-92.

Miravet-valenciano *et al.* Endometrial receptivity in eutopic endometrium in patients with endometriosis: it is not affected, and let me show you why. **Fertility and sterility**, v. 108, n. 1, p. 28–31, 2017.

Rasheed, Hamid, Inflammation to infertility: Panoramic view on endometriosis. **Cureus**, 2020.

OMS. O que é a endometriose e quantas pessoas são afetadas pela doença no mundo? Disponível em: <<https://www.nationalgeographicbrasil.com/ciencia/2023/03/o-que-e-a-endometriose-e-quantas-pessoas-sao-afetadas-pela-doenca-no-mundo>>. Acesso em: 16 nov. 2023.

Pascoal *et al.*, Strengths and limitations of diagnostic tools for endometriosis and relevance in diagnostic test accuracy research. **Ultrasound in obstetrics & gynecology: the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology**, v. 60, n. 3, p. 309–327, 2022.

Rodrigues *et al.* Clinical aspects and the quality of life among women with endometriosis and infertility: a cross-sectional study. **BMC women's health**, v. 20, n. 1, 2020.

Pirtea *et al.*, Infertility workup: identifying endometriosis. **Fertility and sterility**, v. 118, n. 1, p. 29–33, 2022.

Quesada *et al.*, Endometriosis: A multimodal imaging review. **European journal of radiology**, v. 158, n. 110610, p. 110610, 2023.

Rolla, Endometriosis: advances and controversies in classification, pathogenesis, diagnosis, and treatment. **F1000Research**, v. 8, p. 529, 2019.

Tanbo; Fedorcsak. Endometriosis-associated infertility: aspects of pathophysiological mechanisms and treatment options. **Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica**, v. 96, n. 6, p. 659–667, 2017.

Vander borgh; Wyns, Fertility, and infertility: Definition and epidemiology. **Clinical biochemistry**, v. 62, p. 2–10, 2018.

Wang *et al.*, Endometriosis: Part I. basic concept. **Taiwanese journal of obstetrics & gynecology**, v. 61, n. 6, p. 927–934, 2022.

Yela; Quagliato; benetti-pinto, Quality of life in women with deep endometriosis: A cross-sectional study. **Revista brasileira de ginecologia e obstetricia: revista da Federacao Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetricia**, v. 42, n. 02, p. 090–095, 2020.