

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
Faculdade de Medicina Programa de Pós-Graduação em Saúde da Mulher

Daisy Martins Rodrigues

**VALIDAÇÃO EXTERNA DO *ENDOMETRIOSIS FERTILITY INDEX* (EFI) APÓS
RESSECÇÃO CIRÚRGICA DE ENDOMETRIOSE MODERADA E GRAVE EM UMA
POPULAÇÃO BRASILEIRA**

Belo Horizonte

2018

DAISY MARTINS RODRIGUES

**VALIDAÇÃO EXTERNA DO *ENDOMETRIOSIS FERTILITY INDEX* (EFI) APÓS
RESSECÇÃO CIRÚRGICA DE ENDOMETRIOSE MODERADA E GRAVE EM UMA
POPULAÇÃO BRASILEIRA**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde da Mulher da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre.

Área de concentração: Patologia Ginecológica e Reprodução Humana.

Orientadora: Professora Doutora Márcia Cristina Ferreira França.

Coorientador: Professor Doutor Fernando Marcos dos Reis.

Belo Horizonte

2018

R696 Rodrigues, Daisy Martins.
Validação externa do endometriosis fertility index (EFI) após ressecção cirúrgica de endometriose moderada e grave em uma população brasileira [manuscrito]. / Daisy Martins Rodrigues. - - Belo Horizonte: 2018. 45f.: il.
Orientador (a): Márcia Cristina Ferreira França.
Coorientador (a): Fernando Marcos dos Reis.
Área de concentração: Patologia Ginecológica e Reprodução Humana.
Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Endometriose. 2. Nascimento Vivo. 3. Gravidez. 4. Fertilidade. 5. Dissertações Acadêmicas. I. França, Márcia Cristina Ferreira. II. Reis, Fernando Marcos dos. III. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. IV. Título.

NLM: WP 390

AGRADECIMENTOS

A Deus, sem O Qual nada seria possível.

À minha orientadora, Prof^a. Dr^a. Márcia Cristina França Ferreira, pela oportunidade, ensinamentos, paciência, confiança e generosidade para tornar possível a realização de um desejo antigo de cursar o mestrado.

Ao meu marido, Luis Henrique, sempre me incentivando e apoiando nas minhas decisões, com paciência, companheirismo e muito amor.

A Bruna e Lucas, filhos amados que torcem pelo meu sucesso e me inspiram a cada dia.

A minha família, minha mãe, irmãos, sogra e, principalmente, minhas irmãs Denise e Ivonete, pelo apoio, incentivo e por cuidarem de mim e dos meus filhos, sempre.

Ao meu amigo, Gabriel Osanan, pela amizade, pelas oportunidades, pelo incentivo, por fazer despertar em mim a vocação pela docência e me inspirar como profissional.

À Dr^a. Márcia Mendonça Carneiro e Dr^a. Ivete de Ávila, por compartilharem comigo informações imprescindíveis para a realização deste trabalho.

Aos alunos da turma 145, minha primeira turma como docente, que me mostraram como é gratificante a troca de conhecimentos e a convivência entre alunos e docentes, tornando-me professora homenageada.

Aos professores e secretárias do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da UFMG, o meu muito obrigada pela receptividade e carinho com que me receberam como professora substituta. Aprendi muito com todos vocês, adquiri conhecimentos que me ajudarão a lapidar minha formação

RESUMO

Endometriose, doença enigmática tanto na patogênese quanto no tratamento, tem relação complexa com a infertilidade. Sua incidência na população geral varia de 6 a 10%. Até o momento, o sistema de estadiamento mais usado para a doença é o índice revisado da *American Society for Reproductive Medicine*, que tem sérias limitações, incluindo a incapacidade de prever efetivamente os resultados clínicos do tratamento cirúrgico e taxas de gravidez em pacientes inférteis. O *Endometriosis Fertility Index* (EFI) é um novo sistema de estadiamento clínico para prever desfechos de gravidez espontânea em pacientes com endometriose.

Objetivos: O objetivo principal é realizar a validação Externa do EFI em pacientes sintomáticas submetidas à laparoscopia para tratamento de endometriose moderada e grave associada à infertilidade em uma população brasileira. Secundariamente pretendeu-se avaliar a taxa cumulativa de gravidez espontânea e por TRA em 36 meses; a correlação entre o valor do EFI e a taxa de nascimentos vivos; e a correlação de achados cirúrgicos com chance de gravidez.

Metodologia: estudo de coorte retrospectivo em 202 prontuários de pacientes submetidas à laparoscopia para tratamento de endometriose moderada e grave, no Hospital Biocor, de maio/2007 a março/2017. Selecionaram-se 77 pacientes sintomáticas que desejavam gravidez após a cirurgia. Destas, 53 tentaram concepção espontânea e 24 foram encaminhadas diretamente para TRA. O EFI foi calculado para todas as pacientes e correlacionado com as taxas de gravidez espontânea, por TRA, e de nascidos vivos. Os *softwares* utilizados para análise estatística foram o SPSS versão 20.0 e STATA 9.1. O nível de significância utilizado foi de 0,05.

Resultados: das 77 pacientes, 53 (68,8%) tentaram concepção espontânea e 24 (31,2%) foram encaminhadas para TRA; das 53, 29 engravidaram (54,7%) e 28 tiveram nascidos vivos (52,8%); a maioria (82,7%) engravidou até 12 meses após a cirurgia e 75% das que engravidaram espontaneamente tinham EFI ≥ 7 . Das 24 pacientes encaminhadas para TRA (FIV), 13 engravidaram (54,1%) e 10 tiveram nascidos vivos (41,7%), sendo que a maioria (69,2 %) engravidou em até 12 meses. A maioria (61,6%) que engravidou após FIV tinha EFIs 5 e 6. O tempo de infertilidade > 36 meses e detecção de endometrioma aumentam a probabilidade de ter EFI ≤ 5 ($p < 0,05$). O *Least Function Score* (LF) associou-se significativamente à gravidez espontânea ($p < 0,0014$). A porcentagem acumulada de nascidos vivos com EFI 0-4 foi de 13% e com EFI 6-9 foi de 80,0% ($p < 0,0001$).

Conclusão: o EFI foi validado em população de mulheres brasileiras sintomáticas com endometriose moderada e grave e revelou-se útil no aconselhamento de pacientes e na escolha de tratamento. Pontuação no EFI superior a 5 favorece gravidez espontânea, sobretudo nos primeiros 12 meses após a laparoscopia. O *Least Function Score* é um preditor de gravidez espontânea. O tempo de infertilidade > 36 meses e endometrioma são desfavoráveis à gestação espontânea. Quanto maior o escore do EFI em casos de endometriose moderada e grave, maior a porcentagem de gravidez e nascidos vivos.

Palavras-chave: Endometriose grave. EFI .Nascidos vivos. Gravidez espontânea. Fertilidade

ABSTRACT

Endometriosis is an enigmatic disease that presents a complex correlation with infertility. Its incidence in the general population varies between 6% and 10%. Until now the most used staging system is the revised index of *American Society for Reproductive Medicine* which has severe limitations, including the incapacity of effectively predict the clinical results of surgical treatment and pregnancy rates in infertile patients. The endometriosis fertility index (EFI) is a new clinical staging system of to predict spontaneous pregnancy outcomes in patients with endometriosis.

OBJECTIVE the main purpose is to validate the Endometriosis Fertility Index (EFI) in symptomatic patients, submitted to laparoscopy for moderate and severe endometriosis associated to infertility in a Brazilian population. Secondly, to evaluate the cumulative pregnancy rates (PR), in spontaneous pregnancy and ART, for 36 months; evaluate the correlation between the EFI and live birth rates (LBR) and to correlate surgical findings and pregnancy rates.

METHODOLOGY: This was a retrospective coorte study carried out at the Biocor Hospital with patients undergoing laparoscopy resection of stage III – IV endometriosis from May 2007 to March 2017. A total of 202 surgeries were performed and 77 symptomatic women with infertility and endometriosis who attempted pregnancy after surgery were selected. Out of the 77 patients, 53 tried spontaneous conception and 24 were directed to ART. EFI was calculated for each patient and correlated to cumulative spontaneous PR, PR after ART, and LBR. The significance level used was of 0,05 and the softwares used to the statistical analysis were SPSS version 20.0 and Stata 9.1.

RESULTS: out of the 77 patients, 53 (68,8%) tried spontaneous conception and 24 (31,2%) were directly to ART. Out of the 53 who attempted tried spontaneous conception, 29 got pregnant (54,7%) and 28 had live birth (52,8%). The majority of the patients (82,7%) got pregnant in the first 12 months after surgery and 75% of the patients who became spontaneously pregnant had $EFI \geq 7$. Out of the 24 patients referred to ART (FIV), 13 became pregnant (54,1%) and 10 had live birth (41,7%), the majority of the pregnancies (69,2%) happening in the first 12 months. The majority of pregnancies (61,6%) after FIV was from patients with 5 and 6 EFIs. The infertility gap higher than 36 months and the presence of endometrioma increases the probability of having $EFI \leq 5$ ($p < 0,05$). The least function score (LF) had a significant association with spontaneous pregnancy in patients presenting severe and moderate endometriosis ($p < 0,0014$). The accumulated percentage of live birth with EFI 0-4 was 13% and with EFI- 6-9 was 80% rater- $p < 0,0001$.

CONCLUSION: The EFI validation in symptomatic patients with moderate and severe endometriosis in a Brazilian population was demonstrated possible, being useful to guide patients and manage treatment. An $EFI > 5$ favor spontaneous pregnancy mainly in the 12 first months after laparoscopy. The least function score is a predictor of spontaneous pregnancy. Duration of infertility higher than 36 months and endometrioma presence are unfavourable to spontaneous pregnancy. The higher the EFI score in patients with moderate and severe endometriosis, the higher the percentage of pregnancy and live birth.

Key Words: severe endometriosis, live birth, endometriosis fertility index, pregnancy outcomes, fertility.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 - Classificação: rASRM 1996.....	31
FIGURA 2 - Classificação ENZIAN revisada.....	35
FIGURA 3 - Descrição do <i>least function terms</i>	38
FIGURA 4 – <i>Endometriosis Fertility Index</i>	39
FIGURA 5 - Fluxograma mostrando os desfechos gravidez e nascidos vivos de pacientes que tentaram concepção espontânea e FIV.....	49

LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1 - Distribuição da amostra por idade.....	50
GRÁFICO 2 - Os sinais e sintomas mais frequentes.....	52
GRÁFICO 3 - Escores do EFI x número de pacientes em cada escore.....	54
GRÁFICO 4 - Escore do EFI x número de pacientes que engravidaram em cada escore.....	54
GRÁFICO 5 - Percentuais de gestantes para cada faixa de EFI (0-4, 5, 6, 7,8 e 9) com o tempo entre a cirurgia e gravidez (6, 7-12, 13-18, 19-24, 31-36 meses).....	61
GRÁFICO 6 - Percentuais de gestantes para cada faixa de EFI (1-3, 4-5, 6-7, 8-9) com o tempo entre a cirurgia e gravidez (6, 7-12, 13-18, 19-24, 31-36 meses).....	61
GRÁFICO 7 - Tempo após cirurgia e a não gravidez nos diferentes EFIs.....	62
GRÁFICO 8 - Percentual de pacientes com reprodução assistida por escore EFI.....	64
GRÁFICO 9 - Percentual das mulheres que engravidaram por FIV x escore EFI.....	65
GRÁFICO 10 - Porcentagem de gravidez após FIV em diferentes escores de EFI.....	67
GRÁFICO 11 - Taxa de gravidez cumulativa foi maior nos primeiros 12 meses após a cirurgia.....	70
GRÁFICO 12 - Tempo entre cirurgia e gravidez.....	71

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - Descrição da caracterização das pacientes do estudo.....	50
TABELA 2 - Descrição da caracterização das informações da fertilidade das pacientes do estudo.....	51
TABELA 3 - Descrição da caracterização dos fatores históricos do EFI.....	53
TABELA 4 - Descrição da caracterização dos fatores cirúrgicos do EFI.....	53
TABELA 5 - Resultado da comparação das variáveis do estudo com a dificuldade de engravidar espontaneamente baseado nos escores de EFI.....	56
TABELA 6 - Resultado do ajuste univariado do modelo de sobrevida de Cox variáveis do estudo com o escore do EFI.....	58
TABELA 7 - Resultado do ajuste multivariado do modelo de sobrevida de Cox variáveis do estudo com o escore do EFI (≤ 5 desfavorável; >5 favorável à gravidez espontânea).....	59
TABELA 8 - Associação entre o <i>least function score</i> e gravidez espontânea.....	59
TABELA 9 - Porcentagem de gravidez cumulativa em 36 meses em relação aos diferentes valores do EFI.....	60
TABELA 10 - Avaliação da correlação entre tempo de não gravidez e os escores do EFI.....	62
TABELA 11 - Descrição da caracterização dos fatores históricos do EFI das pacientes TRA (n=24).....	63
TABELA 12 - Descrição da caracterização dos fatores cirúrgicos do EFI.....	64
TABELA 13 - Resultado das comparações das variáveis do estudo com a dificuldade de engravidar por FIV baseado nos escores do EFI.....	66
TABELA 14 - Resultado do ajuste univariado do modelo de sobrevida de Cox variáveis do estudo com o grau de endometriose das pacientes após TRA.....	68
TABELA 15 - Caracterização do <i>least function score</i> e gravidez por FIV..	69
TABELA 16 - Gravidez cumulativa espontânea e FIV.....	70
TABELA 17 - EFI X nascidos vivos gravidez espontânea em 36 meses (n=53).	72
TABELA 18 - EFI X nascidos vivos gravidez por FIV em 36 meses (n=24).....	72
TABELA 19 - EFI X nascidos vivos gravidez cumulativa espontânea e por FIV em 36 meses (n=77).....	73

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACOG	<i>American College of Obstetrician and Gynecologists</i>
AFS	<i>American Fertility Society</i>
ASRM	<i>American Society for Reproductive Medicine</i>
CVL	Cirurgia videolaparoscópica
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DP	Desvio-padrão
EFI	<i>Endometriosis Fertility Index</i>
ESHRE	<i>European Society of Human Reproduction and Embriology</i>
FIV	Fertilização <i>in vitro</i>
FSH	Hormônio folículo-estimulante
GnRH	Hormônio liberador de gonadotrofina
HAM	Hormônio antimulleriano
IIU	Inseminação intrauterina
IL	Interleucina
IMC	Índice de massa corpórea
LF	<i>Least function</i>
r- ASRM	<i>Revised American Society for Reproductive Medicine Endometriosis Classification</i>
RNM	Ressonância nuclear magnética
SOGC	<i>Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada</i>
SPSS	<i>Statistical Package for Social Sciences</i>
TNF	Fator de necrose tumoral
TRA	Técnica de reprodução assistida
USTV	Ultrassonografia transvaginal
VEGF	Fator de crescimento endotelial vascular
WES	<i>World Endometriosis society</i>

SUMÁRIO¹

1 INTRODUÇÃO.....	12
1.1 Justificativa e relevância.....	12
1.2 Aspectos epidemiológicos e o impacto na qualidade de vida da mulher.....	13
1.3 Fisiopatologia.....	14
1.3.1 <i>Formas clínicas</i>	16
1.4 Correlação entre endometriose e os sintomas (dor e infertilidade).....	17
1.4.1 <i>Mecanismo da dor</i>	17
1.4.2 <i>Mecanismos de infertilidade</i>	18
1.5 Diagnóstico e tratamento da endometriose	21
1.5.1 Diagnóstico Clínico da endometriose.....	21
1.5.2 Diagnóstico por imagem da endometriose.....	22
1.5.3 Diagnóstico cirurgico da endometriose.....	23
1.5.4 Tratamento da endometriose.....	25
1.5.5 <i>Tratamento da dor</i>	25
1.5.6 <i>Tratamento da infertilidade</i>	27
1.6 <i>Classificação da endometriose</i>	28
1.7 <i>Classificação da American Fertility Society</i>	29
1.8 <i>Limitações da classificação da ASRM</i>	33
1.9 <i>Sistema de classificação de ENZIAN</i>	34
1.10 <i>Endometriosis Fertility Index (EFI)</i>	36
2 OBJETIVOS.....	41
2.1 Objetivo principal.....	41
2.2 Objetivos específicos.....	41

¹ Este trabalho foi revisado de acordo com as novas regras ortográficas aprovadas pelo Acordo Ortográfico assinado entre os países que integram a Comunidade de Países de Língua Portuguesa (CPLP), em vigor no Brasil desde 2009. E foi formatado de acordo com a ABNT NBR 14724 de 17.04.2016.

3 METODOLOGIA.....	41
3.1 Desenho do estudo.....	41
3.2 Critérios de inclusão.....	43
3.3 Critérios de exclusão.....	43
3.4 Procedimento cirúrgico.....	44
3.5 Cálculo do <i>Endometriosis Fertility Index</i> (EFI).....	45
3.6 Análise estatística.....	47
3.7 Parecer ético.....	48
4 RESULTADOS.....	48
4.1 Análise descritiva.....	49
4.1.1 <i>Caracterização das pacientes em relação ao Endometriosis Fertility Index (EFI) - n=53</i>	52
4.1.2 <i>Comparação das variáveis do estudo com valores de EFI</i>	55
4.2 Análise do <i>Least Function score</i> (LF).....	59
4.2.1 <i>Probabilidade de gravidez cumulativa (n=53)</i>	60
4.2.2 <i>Pacientes que se submeteram à técnica de reprodução assistida (FIV)</i>	63
4.3 Análise descritiva.....	63
4.3.1 <i>Escores do EFI x número de pacientes em cada escore</i>	64
4.3.2 <i>Taxa de gravidez cumulativa em 36 meses</i>	70
4.3.2.1 <i>Caracterização da taxa de gravidez cumulativa (gravidez espontânea e FIV) em 36 meses e os escores do EFI (n=77)</i>	70
4.3.2.2 <i>Caracterização do EFI e nascidos vivos</i>	72
5 DISCUSSÃO.....	74
6 CONCLUSÕES.....	81
REFERÊNCIAS.....	82
APÊNDICES.....	89

1 INTRODUÇÃO

A endometriose foi descrita pela primeira vez em 1860, permanecendo ainda pouco compreendidas sua etiologia e patogênese (GIUDICE, 2004). Várias pesquisas têm sido desenvolvidas com o intuito de melhorar a abordagem da doença, vislumbrando o diagnóstico precoce, preciso e menos invasivo, com consequentes intervenções terapêuticas eficazes. É uma doença benigna, crônica, inflamatória, progressiva e estrogênio-dependente, comumente encontrada em mulheres no período reprodutivo. É caracterizada pela presença de tecido endometrial (glândulas e/ou estroma) fora da cavidade uterina, que pode causar dor pélvica crônica e infertilidade (BULUN, 2009).

Podendo se apresentar sob formas variadas, a endometriose continua a ser uma doença enigmática, levando à frustração em relação à apresentação clínica e impacto na dor e infertilidade associadas. Devido à apresentação clínica e anatômica diversa, estadiar a doença reveste-se de muita importância, pois o estadiamento propicia: a criação de uma linguagem comum, maior especificidade no diagnóstico, estabelecimento de tratamento específico e prognóstico adequado, padronização nas comparações e facilitação da pesquisa (ADAMSON; PASTA, 2010).

1.1 Justificativa e relevância

Até o momento, o sistema de estadiamento mais usado para endometriose é o índice revisado da *American Society For Reproductive Medicine* (ASRM, 1997). Esse sistema de classificação tem sérias limitações, incluindo a incapacidade de prever efetivamente os resultados clínicos do tratamento cirúrgico da endometriose e taxas de gravidez em pacientes inférteis (ADAMSON e PASTA, 2010; PALMISANO, 1993; VERCELLINI, 2006). Por essa razão, Adamson e Pasta (2010) escolheram uma abordagem diferente: coletar dados clínicos prospectivamente, avaliar os resultados da fertilidade e usar uma análise estatística abrangente para derivar uma nova ferramenta clínica, o *Endometriosis Fertility Index* – EFI, a partir de dados estabelecidos e não suposições, que prevê taxas de gravidez espontânea em pacientes submetidas à laparoscopia para tratamento de endometriose e infertilidade. Esse novo sistema de estadiamento foi validado prospectivamente por Adamson e Pasta e poderá ser modificado, caso se mostre necessário.

O EFI é uma ferramenta clínica, simples e robusta para aconselhar os pacientes em relação à fertilidade após a cirurgia, muito útil para o desenvolvimento de planos de tratamento. Propicia tranquilidade aos pacientes com bom prognóstico e evita desgastes emocionais e desperdício de tempo em pacientes com mau prognóstico (ADAMSON; PASTA, 2010).

Estudos publicados para validação do novo sistema de estadiamento da endometriose confirmaram a associação entre o *Endometriosis Fertility Index* (EFI) e a taxa de gravidez espontânea após realização de videolaparoscopia para tratamento de endometriose (BOUJENAH *et al.*, 2015; GARAVAGLIA *et al.*, 2015; TOMASSETI *et al.*, 2013; WANG *et al.*, 2013; WEI *et al.*, 2011; YACOUB *et al.*, 2011; ZHANG *et al.*, 2018).

Não há, até o momento, estudo de validação na população brasileira. São necessários mais estudos para validação do novo sistema de estadiamento da endometriose para que seu uso seja padronizado na classificação da endometriose

1.2 Aspectos epidemiológicos e o impacto na qualidade de vida da mulher

A prevalência e incidência da endometriose são difíceis de serem avaliadas com precisão, pois suas estimativas são distorcidas pela necessidade de diagnóstico cirúrgico da doença, pela possibilidade de as portadoras serem assintomáticas, exames com baixa sensibilidade ao diagnóstico e pelo atraso no diagnóstico, que pode chegar a até 10 anos (NOAHAM, 2011).

Existe consenso em falar da doença da endometriose quando associada a dor e/ou infertilidade. Alguns autores consideram que as formas limitadas de endometriose peritoneal podem ser fisiológica ou transitória (VIGANO, 2004; VERCELLINI, 2014). Dados da literatura mais recente revelam prevalência de 6 a 10% das mulheres em idade reprodutiva (ACOG, 2010; VERCELLINI, 2004) e 25-50% das mulheres inférteis (DONG, 2013). Mulheres com doenças mais avançadas têm alta taxa de infertilidade: 19,5% para mulheres no estadiamento I da classificação rASRM (*Revised American Society for Reproductive Medicine*) e 28,7% para rASRM estádios 2-4 (BALLARD, 2006).

A endometriose pode repercutir na qualidade de vida das mulheres acometidas. Ballard (2006) mostrou que estudos epidemiológicos realizados no Reino Unido e Austrália obtiveram resultados semelhantes: atrasos no diagnóstico com média de 8,3 anos, ausências no emprego com média de cinco dias/mês e problemas de relacionamento. Noaham *et al.* (2011), em um levantamento multicêntrico, demonstraram que mulheres com endometriose confirmada cirurgicamente perdem 38% de sua capacidade de trabalho, o que representa significativo impacto socioeconômico, além da redução impactante na qualidade de vida. Em 2015, Facchini e Vercellini comprovaram que pacientes com endometriose e dor pélvica têm pior qualidade de vida e saúde mental, com ansiedade e depressão, em comparação às portadoras de endometriose assintomáticas e aos controles saudáveis.

Estima-se uma prevalência de 4 a 17% de endometriose em adolescentes após menarca. Têm-se descrito incidência de 20 a 70% em adolescentes submetidas à laparoscopia por dor pélvica crônica não responsiva ao tratamento medicamentoso (LAUFER, 2003). As adolescentes com anormalidades do trato genital, como agenesia cervical ou estenose, septo vaginal e hímen imperfurado, são mais propensas a desenvolverem a doença. Aquelas com malformações mullerianas obstrutivas e endométrio funcionante frequente estão associadas à endometriose grave (LAUFER, 1997).

1.3 Fisiopatologia

Várias teorias têm sido propostas para definir a patogênese da endometriose, mas nenhuma, até o momento, conseguiu explicar todos os diferentes tipos de endometriose (VERCELLINI, 2014).

As teorias atuais que tentam explicar a origem das células endometrióticas são:

- a) Menstruação retrógrada - propõe a ocorrência de menstruação retrógrada por meio das trompas de Falópio durante a menstruação, com subsequente disseminação do tecido endometriótico no interior da cavidade peritoneal (SAMPSON, 1992). Os fragmentos endometriais do movimento de refluxo adeririam e invadiriam o mesotélio peritoneal com desenvolvimento de

- suprimento sanguíneo, levando à sobrevivência e ao crescimento do implante (GIUDICE, 2004);
- b) implantação de células troncos endometriais - células progenitoras epiteliais do endométrio e células mesenquimais semelhantes à célula-tronco são liberadas no peritônio através da menstruação retrógrada, estabelecendo implantes ectópicos responsáveis, provavelmente, por lesões mais graves (VINATIER, 2001);
 - c) disseminação sanguínea e linfática: células endometriais viáveis seriam disseminadas através da circulação sanguínea ou linfática, dando origem à endometriose de maneira semelhante às metástases tumorais (Ueki, 1991);
 - d) metaplasia do epitélio celômico - células mesoteliais peritoneais se diferenciariam em tecido semelhante ao endométrio sob controle dos hormônios sexuais, principalmente o estrogênio (MATSUURA, 1999).

A hipótese mais aceita, sustentada pelas evidências, é baseada na teoria da menstruação retrógrada. Fragmentos endometriais viáveis são conduzidos através da trompa de Falópio, possivelmente por um gradiente de pressão originado da dissinergia das contrações uterinas. Quando atingem a cavidade peritoneal, podem implantar, crescer e invadir estruturas pélvicas. A possibilidade desse evento é influenciada epidemiologicamente por qualquer fator menstrual, reprodutivo ou pessoal que aumentaria a contaminação pélvica pelo endométrio regurgitado, ou seja, todos os fatores que promovem o refluxo menstrual aumentando o risco de endometriose (menarca precoce, ciclos curtos, hipermenorreia, menorragia); e biologicamente por qualquer alteração em nível molecular, inflamatório e biossíntese dos hormônios esteroides que favoreça o processo gradual de implantação e crescimento celular em locais ectópicos (TOSTI, 2015; VERCELLINI, 2014).

O refluxo menstrual é a única teoria até o momento para explicar a distribuição assimétrica das lesões que predominam no compartimento posterior da pelve, mas não pode por si só explicar o implante do endométrio e o início da doença (BORGHESE, CHAPRON, 2018). É possível que vários fenômenos ocorram em conjunto na fisiopatologia da endometriose, tais como a inflamação, imunidade diminuída, fatores genéticos. A implantação e crescimento de fragmentos endometriais fora da cavidade uterina são de fato favorecidos por certas

características moleculares e celulares específicas do endométrio. Essas anomalias mostram maior potencial de invasão e neoangiogênese, graças à superexpressão da biossíntese anormal de esteroides, com alteração na expressão de receptores hormonais (superexpressão do receptor de estrogênio, resistência à progesterona, superexpressão da aromatase), favorecendo o crescimento e persistência das lesões; expressão alterada de metaloproteínas, fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e excessiva produção de interleucina (IL)-6, fator de necrose tumoral (TNF), outros mediadores de estresse oxidativo (BORGUESE,CHAPRON, 2018; TOSTI, 2015; VERCELLINI, 2014) também parecem contribuir com a gênese das lesões.

1.3.1 Formas clínicas

As lesões de endometriose predominam na cavidade pélvica: ovários, peritônio, fundo de saco de Douglas e ligamentos uterossacros. Podem ser encontradas no trato gastrointestinal e trato urinário, raramente em diafragma e pleura. As formas intraparenquimatosas como fígado, pulmão e cérebro são excepcionais (MURPHY, 2002).

Classicamente existem três formas clínicas de endometriose, muitas vezes associadas entre elas (NISOLLE e DONNEZ, 1997):

- a) Endometriose peritoneal superficial - caracterizada por implantes de endométrio ectópico na superfície do peritônio pélvico, produzindo lesões semelhantes a pápulas, que exibem morfologia e características funcionais diversas, conforme o tempo de evolução da lesão;
- b) endometriose ovariana (endometrioma) - é um cisto ovariano endometriótico, caracterizado pelo seu conteúdo denso, sanguíneo, achocolatado, facilmente visível ao ultrassom (VALENTIM, 2004). Embora possa ser isolado (1% dos casos), o endometrioma é considerado um marcador da gravidade da endometriose profunda quando volumoso e/ ou bilateral: as lesões geralmente são mais numerosas envolvem mais os ureteres e trato gastrointestinal;
- c) endometriose infiltrativa profunda - definida como lesões que penetram mais de 5 mm abaixo da superfície peritoneal. Essas lesões são frequentemente multifocais e afetam principalmente os ligamentos uterossacros (50% dos

casos), fundo de saco vaginal (15%), intestino (20-25%), principalmente reto e retossigmoide, sigmoide, cólon direito, apêndice e íleo terminal, bexiga (10%) e ureter (3%). Embora sejam visibilizadas ao ultrassom e à ressonância magnética (RNM), nem sempre são facilmente identificadas (ABRÃO, 2007; BAZOT, 2009; KONINCKX, 1991)

1.4 Correlação entre endometriose e os sintomas (dor e infertilidade)

Não existe correlação sistemática e absoluta entre a endometriose, sua extensão, profundidade e a sintomatologia clínica de dor ou infertilidade, independentemente do tipo de endometriose, se superficial, ovariana ou profunda. É possível mulheres com endometriose profunda serem assintomáticas e engravidarem sem dificuldades. Não há estudos estimando a proporção de mulheres com endometriose assintomática (BORGHESE, CHAPRON, 2018).

O diagnóstico histológico da endometriose nem sempre é sinônimo de doença. A prevalência da endometriose peritoneal superficial, descoberta durante laparoscopia para realização de ligadura tubária em múltiparas assintomáticas, variou entre 3 a 44%, de acordo com estudos envolvendo um total de 5.572 mulheres (ABRÃO, 2015; GIUDICE, 2004; VERCELLINI, 2006).

A correlação direta entre endometrioma de ovário e infertilidade é questionada (BORGHESE, 2016; LEONE, 2015). Há taxas de gravidez espontânea relatada entre pacientes com endometrioma de ovário de até 43% (LEONE, 2015).

1.4.1 Mecanismo da dor

A dor associada à endometriose pode ser explicada por vários mecanismos que podem coexistir no mesmo paciente: nocicepção, hiperalgesia e sensibilização central. O tipo de dor (dismenorreia, dispareunia profunda, disquezia, disúria) é correlacionada à localização da lesão (FAUCONNIER, 2002; FAUCONNIER e CHAPRON, 2005; BERKLEY, 2005; VERCELLINI, 2007).

Algumas dores são de origem nociceptiva, favorecidas pela inflamação e podem surgir por um estímulo consciente ou funcional. A dismenorreia está correlacionada à produção excessiva de prostaglandina pelas lesões de endometriose, resultando em hipertonicidade do miométrio e isquemia secundária. A adenomiose associada à endometriose tem responsabilidade na dor. Foi demonstrado que a adenomiose poderia ser causa de dor persistente após remoção completa de lesões endometrióticas (CHAPRON, 2006; HOWARD, 2009).

Hiperalgisia é a sensação dolorosa de intensidade anormalmente alta, sensação excessiva de dor, neuropática, associada geralmente a um estímulo inflamatório causado pela endometriose ou por infiltração direta nos nervos periféricos. Vários mediadores, como histamina, triptase, prostaglandinas, serotonina e fator de crescimento neural, são anormalmente sintetizados e liberados por macrófagos ativados, mastócitos e leucócitos na lesão de endometriose, em torno dos nervos e no líquido peritoneal. O ambiente pró-inflamatório criado por lesões de endometriose também pode promover a ativação de receptores nociceptivos e o desenvolvimento de fibras nervosas (HOWARD, 2009).

A endometriose também pode estar associada a aumento de percepção de dor devido à modulação de impulsos nervosos dolorosos anormais no córtex, chamado de sensibilização central (BAJAJ, 2003; WANG, 2009)

1.4.2 Mecanismos de infertilidade

A correlação entre endometriose e infertilidade é menos clara, embora a associação seja clinicamente reconhecida. As causas da infertilidade associadas à endometriose são múltiplas e podem ser explicadas por vários mecanismos complementares e associados, variáveis na mesma paciente, que afetam a fertilidade, dependendo do local em que eles estão envolvidos:

a) Cavidade pélvica

O fator pélvico está relacionado à inflamação e à interrupção da fertilidade.

A inflamação altera o líquido peritoneal que envolve os órgãos pélvicos e que normalmente é seroso e contém secreções ovarianas, incluindo o fluido folicular liberado na ovulação. Na concepção natural, a fertilização dos oócitos ocorre na ampola, extremidade distal da tuba uterina, que se abre na cavidade pélvica próximo ao ovário, sendo exposta ao líquido peritoneal que contribui para que a fertilização ocorra normalmente. Assim, a alteração das características do líquido peritoneal pode afetar a chance de gravidez espontânea, podendo afetar a interação espermatozoide-oócito.

As evidências de que as alterações inflamatórias na endometriose podem afetar o líquido peritoneal incluem: proliferação, ativação e disfunção fagocitária de macrófagos; secreção de fatores pró-inflamatórios, de crescimento e angiogênicos; aumento de células natural *killer* e linfócitos T e suas disfunções, incluindo redução nas atividades citotóxicas. Alguns dados publicados sugerem que o líquido peritoneal de mulheres com endometriose pode levar à imobilização dos espermatozoides, principalmente a partir da ação de macrófagos. As interleucinas 1 e 6 afetam diretamente a mobilidade dos espermatozoides; o fator de necrose tumoral (TNF) causa dano ao ácido desoxirribonucleico (DNA) dos espermatozoides de maneira dependente da concentração e do tempo; o estresse oxidativo pode prejudicar a reação acrossômica e a fusão espermatozoide-oócito (de ZIEGLER, 2010)

a) Ovário

O fator ovariano é relacionado à qualidade e à quantidade de óvulos. Por efeito de massa e reações locais, os cistos podem reduzir a quantidade de tecido funcional disponível, o que poderá ser agravado ainda mais com a cirurgia. Geralmente, o declínio dos folículos ovarianos que ocorre ao longo da vida não dificulta muito a chance de concepção antes dos 37 anos de idade. No entanto, essa diminuição pode ocorrer em idade mais precoce em casos de endometriose ovariana (TAYLOR, 2009). Há uma alteração da função ovariana cuja principal expressão é a dificuldade de responder à estimulação ovariana necessária se a fertilização *in vitro* (FIV) for utilizada (de ZIEGLER, 2010). O impacto da cirurgia para tratamento do endometrioma na reserva ovariana deve ser levado em consideração na indicação cirúrgica (BORGHESE, CHAPRON, 2018; HANDAM, 2015).

b) Útero

Fator uterino parece estar relacionado à interrupção da implantação. Achados sugerem que o endométrio eutópico é alterado em mulheres com endometriose e é independente da concentração de estrogênio e progesterona circulantes. O ambiente endometrial apresenta produção anormal de estrogênio relacionada à inflamação e aumento da resistência à progesterona (TAYLOR, 2009). Estas e outras anormalidades moleculares do endométrio eutópico em mulheres com endometriose podem resultar na alteração da capacidade de nidação do ovo (alteração de receptividade endometrial e defeito na implantação). A adenomiose, frequentemente associada à endometriose, também parece exercer efeito adverso na obtenção de gravidez (VERCELLINI, 2014). Um tratamento que bloqueia a ovulação, seja pela pílula combinada ou análogos de hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH), pode corrigir as anormalidades moleculares endometriais, melhorando as chances de implantação e de gravidez por FIV (de ZIEGLER, 2010).

Quando nenhum outro fator de infertilidade é associado à endometriose (tubas p rveas, esperma normal e reserva ovariana satisf ria), o procedimento cirúrgico para tratar/eliminar as lesões endometrióticas reduz a inflama o pélvica e pode aumentar as chances de concep o espontânea, independentemente do tipo de endometriose, superficial, ovariana ou profunda (VERCELLINI, 2009). A taxa de gravidez após o tratamento cirúrgico   geralmente entre 40 e 50%, seja qual for o tipo de endometriose (BORGHESE, CHAPRON, 2018).

Para endometriose mínima e leve, acredita-se que a ressec o das lesões e adesiólise possa ser benéfica, embora os dois estudos que baseiam tal recomenda o sejam pequenos e tenham chegado a conclusões opostas (MARCOUX, 1997; PARAZZINI, 1999)

1.5 Diagnóstico e tratamento da endometriose

Desafios intrínsecos ao diagnóstico preciso da endometriose associados à necessidade de intervenção cirúrgica contribuem para um longo período de tempo entre o início dos sintomas e a confirmação clínica da doença. A visualização intraoperatória, preferencialmente com confirmação histológica, é considerada padrão-ouro para diagnóstico da endometriose. Estudos que avaliaram o momento do diagnóstico em várias partes do mundo relataram intervalo médio ou mediano de pelo menos sete anos desde o momento em que a paciente inicia os sintomas até a confirmação diagnóstica (NOAHAM, 2011).

O diagnóstico da endometriose e a decisão sobre qual tratamento a ser implementado baseia-se em dados clínicos, exame físico, exames laboratoriais e de imagem (ABRÃO, 2007), embora o diagnóstico cirúrgico seja definitivo. No entanto, sempre que possível, o diagnóstico clínico e por imagem e a necessidade da realização da cirurgia para diagnóstico definitivo e tratamento da endometriose devem ser claramente distinguidos (VERCELLIN, 2014). Aderências e implantes peritoneais superficiais ou ovarianos superficiais precisam da cirurgia para serem documentados (BAZOT, 2009). Mas endometriose pélvica retroperitoneal, endometriomas ovarianos e nódulos invasivos profundos podem ser identificados de forma confiável com o uso de ferramentas diagnósticas não invasivas, como o USTV e a RNM.

1.5.1 Diagnóstico clínico da endometriose

O diagnóstico clínico da endometriose é baseado na história da paciente, sinais e sintomas, exame físico e exames de imagem. A apresentação clínica é altamente diversificada, nenhum dos sinais e sintomas apresentados é patognomônico para a doença. Os sintomas ginecológicos mais comuns referidos pelas pacientes e que devem ser considerados para diagnóstico clínico da endometriose são: dismenorreia, dor pélvica crônica, dispareunia de profundidade e infertilidade. E os não ginecológicos são: alterações intestinais cíclicas (disquezia, sangramento nas fezes e aumento do trânsito intestinal no período menstrual), alterações urinárias cíclicas (disúria, hematúria, polaciúria acompanhando o fluxo menstrual) (ESHRE, 2013). Muitas vezes esses sintomas se apresentam associados.

O exame clínico na endometriose visa facilitar o diagnóstico e tratamento da doença. Inclui inspeção da vagina, palpação bimanual e retovaginal, inspeção e palpação abdominal (BAZOT, 2009). É rico quando há endometriose profunda retrocecal ou vaginal acessíveis ao toque vaginal, percebendo-se espessamento ou nódulos no fundo de saco vaginal posterior. Endometriomas ovarianos maiores que 3 cm também podem ser reconhecidos por aumento de volume anexial. Mas o exame apresenta limitações para estabelecer a extensão das lesões endometrióticas (VERCELLINI, 2014).

Estudo prospectivo mostrou que a confiabilidade do exame físico na detecção de endometriose pélvica melhora no período menstrual (KONINCKX, 1996). Apesar da baixa precisão, o exame pélvico continua a ser um passo importante na avaliação inicial de endometriose profunda. É útil para diagnóstico mais rápido e abordagem mais específica, usando tecnologias médicas complementares, mas com várias limitações, incluindo a dependência da habilidade e experiência de quem realizou o exame.

1.5.2 Diagnóstico por imagem da endometriose

Complementar à avaliação dos casos com suspeita clínica de endometriose, deve ser realizado o diagnóstico por imagem para avaliar localização e extensão da doença. Atualmente o USTV e a RNM são os principais métodos na detecção e estadiamento da endometriose profunda e endometrioma ovariano.

O USTV é geralmente considerado a abordagem de imagem de primeira linha para avaliar a suspeita de endometriose. Os cistos endometrióticos ovarianos representam a forma clássica de endometriose que pode ser visibilizada e diagnosticada corretamente pelo USTV em 90% dos casos. Recentemente, o USTV tem sido considerado uma excelente ferramenta para diagnosticar lesões infiltrativas profundas em diferentes localizações (septo retovaginal, áreas retrocervical e paracervical, reto e sigmoide e parede vesical) com boa acurácia (FERREIRA; CARNEIRO, 2010). Evidências recentes sugerem melhora na acurácia diagnóstica do USTV para endometriose profunda intestinal com a adição do preparo intestinal (GONÇALVES,

2010). No entanto, a eficácia da USTV na detecção de doença peritoneal superficial é extremamente limitada.

A RNM, devido aos custos mais elevados, é menos acessível que o USTV e aplicada com menos frequências para avaliação da endometriose. Tem a vantagem de ampla avaliação de todos os compartimentos pélvicos e é útil em casos em que os achados ultrassonográficos são inconclusivos e em alguns pacientes selecionados e de alto risco (aderências pélvicas extensas e com suspeita de envolvimento uretral) (BIANEK-BODZAK, 2013). A utilidade da RNM para diagnóstico de endometriose peritoneal não está estabelecida.

Biomarcadores no diagnóstico da endometriose: nenhum marcador laboratorial até o momento foi conclusivamente demonstrado para diagnosticar endometriose. O uso de marcadores sorológicos como CA 125 e interleucinas não tem utilidade clínica (DUNSELMAN, 2014).

1.5.3 Diagnóstico cirúrgico da endometriose

O diagnóstico clínico e por imagem é importante e suficiente para o início da terapia e seguimento na maioria dos casos. A laparoscopia é indicada para o tratamento dos casos graves, na suspeição diagnóstica com exames de imagem normais (pode haver lesões superficiais não detectáveis aos métodos de imagem) diante de massa anexial ou pélvica suspeita, nas pacientes sem resposta adequada ao tratamento clínico e casos selecionados de infertilidade. Nas mulheres com endometriose e dor e naquelas com endometriose e infertilidade, a laparoscopia diagnóstica e terapêutica apresenta melhores resultados que a diagnóstica isolada (COCHRANE, 2014). Deve-se seguir a recomendação de *see and treat* e a cirurgia deve ser planejada e estudada com todos os recursos disponíveis para permitir, em uma só abordagem, a confirmação diagnóstica e o melhor tratamento cirúrgico para todas as lesões existentes (JACOBSON, 2010; ESHERE, 2013)

Um diagnóstico definitivo da endometriose tradicionalmente recomenda confirmação histológica da doença após a visualização das lesões. Nos casos de laparoscopia positiva, a histologia positiva confirma o diagnóstico de endometriose, mas a histologia negativa não exclui. Recomendam-se amostras histológicas dos endometriomas de

ovário e da endometriose profunda para confirmar o diagnóstico e excluir malignidade (DUNSELMAN , 2014).

Com o objetivo comum de acelerar o reconhecimento da endometriose sintomática e aumentar o acesso a opções de manejo adequados e eficazes visando reduzir o ônus da doença, Taylor *et al.* (2018) publicaram uma abordagem baseada em evidências para avaliar o diagnóstico cirúrgico *versus* clínico de endometriose sintomática considerando as recomendações do (ACOG, 2010), (ASRM, 2014), *Society of Obstetricians and Gynaecologists (SOGC, 2010)* *European Society of Human Reproduction and Embriology (ESHRE, 2014)* e *World Endometriosis Society (WES, 2013)* e chegaram a várias conclusões importantes:

- a) existe uma oportunidade considerável de reduzir o tempo para o diagnóstico de uma doença que interfere negativamente na qualidade de vida de muitas mulheres afetadas;
- b) o diagnóstico clínico deve ser valorizado porque é não invasivo e se baseia em técnicas simples, que são usadas rotineiramente. Poderia ter ampla aplicação em configuração de poucos recursos. A WES recomenda que o diagnóstico de endometriose em tais situações deva começar com duas perguntas simples sobre: dor pélvica abdominal e infertilidade;
- c) ainda é necessário quantificar a precisão da combinação de biomarcadores e outros indicadores objetivos da doença com exame físico e achados de imagem como constituintes de um paradigma de diagnóstico abrangente;
- d) quando considerado objetivamente, o diagnóstico cirúrgico pode não ser superior nem mais preciso do que o diagnóstico clínico, como muitos médicos foram ensinados a acreditar. De fato, essa percepção é um produto de foco em uma lesão visual ou histologicamente definida como a doença, excluindo a apresentação sintomática. Além da precisão, as questões de acesso ao cuidado e o risco cirúrgico também devem ser considerados no paradigma para o diagnóstico da endometriose sintomática;
- e) por fim, a iniciação do tratamento da endometriose não deve ser baseada em diagnóstico cirúrgico. Na prática, de acordo com as diretrizes clínicas, a terapia empírica é apropriada para pacientes cujos sintomas e avaliação clínica são consistentes com a endometriose. O potencial para o diagnóstico clínico da

endometriose sintomática não nega o valor da laparoscopia nem significa que esta não seja eventualmente necessária. A intervenção cirúrgica continua a ser uma opção de tratamento valiosa para os casos em que a terapia médica não proporciona alívio suficiente dos sintomas; permite validação patológica e/ou histológica do diagnóstico; suspeita de malignidade e quando o diagnóstico é incerto (TAYLOR, 2018).

1.5.4 Tratamento da endometriose

A decisão sobre a realização de tratamento clínico ou cirúrgico da endometriose depende das características das lesões obtidas por métodos de imagem, dos sintomas, do desejo reprodutivo e da idade da paciente.

1.10.5 Tratamento da dor

Abordagens clínicas ou cirúrgicas podem ser adotadas em mulheres com dor pélvica associada à endometriose. A escolha entre as duas opções é influenciada por vários fatores, incluindo a existência de endometriomas grandes ou cistos com características ultrassonográficas duvidosas e estenoses ureteral e intestinal (VERCELLINI, 2009). Além disso, o desejo de gravidez espontânea é crucial para a decisão final, pois todos os compostos hormonais disponíveis para a endometriose interferem na ovulação.

Uma das principais indicações para a cirurgia é o alívio da dor em mulheres que buscam concepção espontânea (VERCELLINI, 2009). Embora o efeito da cirurgia na dor seja usualmente satisfatório, o risco de complicações varia de acordo com a lesão extirpada. Os implantes peritoniais podem ser coagulados com segurança ou extirpados com benefícios similares, assim como a cirurgia conservadora do ovário é procedimento relativamente seguro. A excisão de endometriomas ovarianos parece estar associada a melhor alívio da dor, menos recidiva e maior taxa de gestação do que a vaporização ou coagulação de cistos (HART, 2008).

Ressecção de lesões retovaginais está associada a risco global relativamente aumentado de complicações (10%), principalmente quando a ressecção colorretal é

realizada concomitantemente (VERCELLINI, 2009). Diferentes técnicas são usadas na abordagem da endometriose intestinal e existem grandes diferenças nas taxas de complicações pós-operatórias. Na experiência de alguns cirurgiões, mais de 80% das mulheres tiveram melhora dos sintomas em curto e longo prazo após a cirurgia para endometriose intestinal. Entretanto, em revisão sistemática da literatura foi observado que 25% das pacientes tiveram recorrência da dor e 20% necessitaram de reintervenção (DE CICCIO, 2011).

A terapia medicamentosa tem como objetivo a inibição da ovulação, a abolição da menstruação e a obtenção de um meio estável de hormônio esteroides, baseado no conceito de que a resposta do endométrio eutópico e ectópico é substancialmente semelhante (VERCELLINI, 2009). Além disso, algumas drogas são hipoestrogênicas (agonistas GnRH), hiperandrogênicas (danazol, gestrinona) ou hiperprogestagênicas (contraceptivos orais, progestágenos) com supressão de proliferação das células endometriais. Os tratamentos farmacológicos são sintomáticos e não citorreduzores: as lesões sobrevivem a qualquer droga, em qualquer dose, por qualquer período de uso, prontas para retornar sua atividade metabólica na descontinuação do tratamento (VERCELLINI, 2011). Devem ser mantidos por longo prazo.

Revisões na literatura demonstram que, desde que a amenorreia seja alcançada, não há grandes diferenças entre as várias drogas disponíveis em termos de alívio da dor, enquanto que a tolerabilidade, efeitos adversos e custos variam amplamente. Em geral, a terapia medicamentosa com contraceptivos orais e progestagênios permite o controle satisfatório da dor em longo prazo em cerca de dois terços de mulheres sintomáticas. O terço restante pode se beneficiar com cirurgia conservadora ou definitiva, de acordo com o desejo de conceber. O tratamento empírico da dor é recomendado para mulheres com sintomas presumíveis de endometriose com adequada analgesia, contraceptivos hormonais combinados ou progestínicos ((VERCELLINI, 2008; VERCELLINI, 2009).

1.5.6 Tratamento da infertilidade

Com base nos efeitos inflamatórios pélvicos em mulheres com endometriose, a infertilidade surgiu principalmente como consequência da inflamação pélvica crônica (de ZIEGLER, 2010). Aderências secundárias a esse processo flogístico podem distorcer a anatomia pélvica e as moléculas inflamatórias podem criar ambiente local desfavorável à concepção, podendo interferir no complexo mecanismo da ovulação, captação dos oócitos pelas trompas de Falópio, função dos espermatozoides, processo de fertilização e transporte do embrião através da tubas. Possíveis opções terapêuticas que tendem a ser consideradas incluem a "normalização" cirúrgica da anatomia pélvica ou desvio do ambiente pélvico desfavorável.

No primeiro caso, a adesiólise pode restabelecer uma relação normal entre os órgãos pélvicos e a remoção das lesões endometrióticas pode interromper a permanente inflamação desencadeada pela doença. A cirurgia aumenta a probabilidade de concepção espontânea, independentemente do estágio da doença (VERCELLINI, 2009). Dados revisados indicam que mulheres tratadas cirurgicamente em qualquer estágio da endometriose têm cerca de 40- 50% de chance de gravidez espontânea um a dois anos após a cirurgia. A estratégia proposta por De Ziegler, Borghese e Chapron (2010) representa uma abordagem global essencial que combina vantagens da cirurgia e da TRA de acordo com as recomendações do ESHRE e ARSM.

Ao considerar as vantagens da cirurgia no início da estratégia terapêutica para infertilidade associada à endometriose, algumas avaliações devem ser consideradas, como a disponibilidade de tempo (pelo menos 12 meses após a cirurgia para maximizar as chances de uma gravidez natural), a reserva ovariana (se alterada) idade da mulher, duração da infertilidade, a capacidade de conceber naturalmente, avaliação de parâmetros seminais que determine fator masculino coexistente e o *status* tubário. Casos com diminuição da reserva ovariana ou com achados não compatíveis com concepção espontânea devem ser encaminhados para TRA. A cirurgia deve ser considerada nos outros casos, porque pode melhorar a chance de concepção espontânea em pacientes com infertilidade e endometriose.

Após a cirurgia, se possível, os casais devem tentar conceber naturalmente, pelo menos por um ano. Se essa tentativa falhar, recomenda-se a FIV. Quando a TRA é necessária, a cirurgia é geralmente de pouco valor. A cirurgia antes da TRA é recomendada em casos de dor pélvica (possivelmente intensificada durante hiperestimulação ovariana controlada), hidrossalpinge e grandes endometriomas (especialmente quando existem dúvidas quanto à natureza). Nesses casos, a TRA é realizada diretamente após a cirurgia (BORGHESE, CHAPRON, 2018).

1.6 Classificação da endometriose

A classificação de doenças é uma forma de estabelecer critérios de diagnóstico, de prognóstico e de tratamento. A etiologia, fisiopatologia e história natural da endometriose não são totalmente esclarecidas e esses fatores contribuem para as dificuldades em sua classificação. Segundo Adamson, um sistema de classificação ideal para endometriose requer que ele seja empírico e com base científica, tenha consenso geral e definição inequívoca dos termos, seja abrangente em todos os casos, tenha tradução simples das características anatômicas para descrição verbal, reflita a doença, possa prever a fertilidade e o alívio da dor, seja útil para orientar o tratamento, indique risco de recorrência e situações clínicas nas quais não se aplica, seja simples de calcular e fácil de comunicar aos pacientes (ADAMSON, 2011).

A primeira classificação da endometriose foi proposta por Sampson, em 1921, quando a dividiu baseado em uma classificação utilizada para categorizar cistos hemorrágicos ovarianos, observou as aderências e propôs a teoria da menstruação retrógrada. As classificações subsequentes foram baseadas em critérios histológicos, apresentação anatômica, histopatologia e clínica, topografia de lesões ou exame físico e achados cirúrgicos. Em 1973, A.Costa *et al.* desenvolveram uma classificação baseada em achados cirúrgicos como localização e distribuição das lesões. Deram ênfase às aderências anexiais como fator de fertilidade e reconheceram do risco de formação de aderências ovarianas. Outros propuseram sistemas baseados em risco de malignidade, localização e distribuição de lesões; achados laparoscópicos e terapia, tendo sido mais usados os de Kristner (1977) e Buttram Jr. (1978).

Nenhuma dessas classificações teve ampla aceitação ou uso corrente. Todas foram criticadas por várias razões, incluindo a incapacidade de prever desfechos clínicos, especialmente as taxas de gravidez, em pacientes inférteis (ADAMSON, 2011; ADAMSON, 2013; ROBERTS, 2003). A classificação mais aceita e utilizada no momento é a da ASRM, 1997.

1.7 Classificação da *American Fertility Society*

Em 1979, a *American Fertility Society* (AFS) propôs um sistema de classificação visando correlacionar achados cirúrgicos com o tratamento da infertilidade associada à endometriose. Dividiu a endometriose em mínima, moderada, grave e extensa. Utilizou sistema de pontos para avaliar a extensão da doença de forma bidimensional e as aderências em peritônio, ovários e tubas. Avaliou a bilateralidade da doença e pontuou com pesos diferentes o tamanho do endometrioma de ovário e as aderências pélvicas finas ou densas.

Esse sistema trouxe as vantagens de facilidade de aplicação, clareza de comunicação e descrição pormenorizada da pelve.

Essa classificação ainda apresentava problemas como a baixa correlação com o prognóstico em relação à fertilidade, além de não determinar com precisão os achados cirúrgicos e sintomas algícos.

Em 1985, a AFS revisou a classificação de 1979. A nova classificação dividiu a endometriose em mínima, leve, moderada e grave:

- a) Estágio I (doença mínima): implantes isolados e sem aderências significativas;
- b) estágio II (doença leve): implantes superficiais com menos de 5 cm, sem aderências significativas;
- c) estágio III (doença moderada): múltiplos implantes, aderências peritubárias e periovarianas evidentes;

- d) estágio IV (doença grave): múltiplos implantes superficiais e profundos, incluindo endometrioma, aderências densas e firmes.

Esta revisão incluiu uma avaliação tridimensional da doença para diferenciar em superficial e profunda; a quantificação do número de aderências ao redor das trompas e ovários e distinção do tipo de aderência; e uma diferenciação quando as fímbrias estivessem completamente fechadas, colocando essas pacientes na categoria moderada. Considerou ainda obliteração de fundo de saco posterior como doença grave e foi pontuada.

O sistema continuou sem incluir os sítios extrapélvicos, mas deixou espaço para relato da endometriose nessas localizações.

Em 1996, a *American Society for Reproductive Medicine* (ASRM), antiga AFS, realizou uma nova classificação que não modificou a pontuação das lesões, mas apenas acrescentou:

- a) diferenciação das cores das lesões superficiais em vermelha, branca ou preta, que determinava o grau de atividade inflamatória da doença;
- b) documentação das lesões por fotografias coloridas;
- c) descrição da área da superfície envolvida pela doença;
- d) confirmação histológica do endometrioma ovariano ou pela presença de características como diâmetro do cisto <12 cm, aderências ao ligamento largo ou parede pélvica;
- e) sistema de escores sem necessidade de confirmação histológica da doença;
- f) visualização da pelve de maneira sistemática e metódica no sentido horário ou anti-horário;
- g) descrição do número, tamanho e localização dos implantes, placas, endometriomas e/ou aderências, devendo ser anotados lesões de endometriose na superfície ovariana e líquido achocolatado;
- h) para avaliar a gravidade de implantes e aderências, leva em conta apenas o maior escore do peritônio, ovário, trompas e fundo de saco;
- i) pacientes com apenas um anexo, tem a pontuação deste multiplicada por dois.

A pontuação encontrada em implantes e aderências deve ser totalizada a fim de indicar o estágio da doença: mínima (1 a 5); leve (6 a 15); moderada (16 a 40); grave (acima de 40).

Endometriose intestinal, vesical, vaginal e em outros sítios deve ser anotada como endometriose adicional. Doenças associadas também devem ser assinaladas como miomatose uterina e malformação do sistema genital.

FIGURA 1 – Classificação: rASRM 1996 - continua



**AMERICAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE MEDICINE
REVISED CLASSIFICATION OF ENDOMETRIOSIS**

Patients' name _____ Date _____

Stage I (Minimal) - 1-5 Laparoscopy _____ Laparotomy _____ Photography _____

Stage II (Mild) - 6-15 Recommended treatment _____

Stage III (Moderate) - 16-40

Stage IV (Severe) - > 40

Total _____ Prognosis _____

Peritoneum	ENDOMETRIOSIS	< 1cm	1-3cm	> 3cm
	Superficial	1	2	4
	Deep	2	4	6
Ovary	R Superficial	1	2	4
	Deep	4	16	20
	L Superficial	1	2	4
	Deep	4	16	20
	POSTERIOR CULDESAC OBLITERATION	Partial 4		Complete 40
Ovary	ADHESIONS	< 1/3 Enclosure	1/3-2/3 Enclosure	> 2/3 Enclosure
	R Filmy	1	2	4
	Dense	4	8	16
	L Filmy	1	2	4
	Dense	4	8	16
	Dense	4*	8*	16
Tube	R Filmy	1	2	4
	Dense	4*	8*	16
	L Filmy	1	2	4
	Dense	4*	8*	16

*If the fimbriated end of the fallopian tube is completely closed, change the point assignment to 16.
Denote appearance of superficial implant types as red [(R), red, red-pink, flame-like, vesicular blobs, clear vesicles], white [(W), opacifications, peritoneal defects, yellow-brown], or black [(B) black, hemosiderin deposits, blue]. Denote percent of total described as R___%, W___% and B___%. Total should equal 100%.
Denote appearance of of superficial implant types as red [(R), red, red-pink, flame-like, vesicular blobs, clear vesicles]

Additional endometriosis: _____ Associated pathology: _____

L To be used with normal tubes and ovaries R



L To be used with abnormal tubes and/or ovaries R



1.8 Limitações da classificação da ASRM

Várias são as limitações da classificação ASRM. Inicialmente, ela tem um sistema de pontuação com definição arbitrária dos pesos, o que limita a efetividade da escala. Os intervalos de pontuação dentro das categorias são amplos prejudicando a classificação.

Há potencial para erro do observador devido a muitas apresentações morfológicas, algumas sutis e microscópicas. A precisão de documentação e identificação de endometriomas também pode ser problemática. O estadiamento pode ser afetado pelo momento da laparoscopia e se o estadiamento é realizado em laparoscopia ou laparotomia (VERCELLINI, 1992).

Há reprodutibilidade limitada do estadiamento. A correlação de reestudo intraobservador foi relatada como sendo apenas 0,38 e a interobservador de 0,52, com a maior variação ocorrendo na documentação do ovário e fundo de saco posterior. Vários tipos de lesões no mesmo paciente complicam o estadiamento (ROCK, 1995).

A classificação rASRM não considera o tipo de lesão morfológica ou a evolução relacionada à idade, nem associações com hormônios, dor, profundidade das lesões e o possível aparecimento e desaparecimento das lesões. Existe uma pobre correlação entre a extensão da doença e a dor pélvica (VERCELLINI, 1996). A dor pélvica e dispareunia foram associadas a nódulos profundamente invasivos, com dismenorreia grave na doença nos estágios III e IV, sendo a gradação da dor pélvica correlacionada à profundidade de penetração das lesões.

Os estágios da ASRM correlacionam-se mal com a infertilidade, exceto para doença extensa. O local da lesão e o tipo não predizem o resultado da gravidez e as taxas de gravidez não têm correlação com o estágios da doença (ADAMSON, 1993).

O atual sistema de classificação da endometriose não possui as características esperadas, não havendo correlação entre a extensão da doença e o tipo de lesão








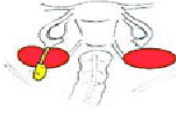

com os resultados do tratamento (ADAMSON e PASTA, 2010; CANIS, 1993; ROBERTS, 2003; ROCK, 2003).






1.9 Sistema de classificação ENZIAN

O sistema de classificação ENZIAN foi publicado em 2005 com o propósito de documentar melhor a endometriose infiltrativa profunda (TUTTLES, 2005). É uma classificação morfológica descritiva, o que pode levar à complexidade em sua documentação, considerando que a endometriose pode ocorrer simultaneamente em vários órgãos e estruturas e em vários estágios. Os locais no estadiamento correlacionam-se parcialmente aos sintomas clínicos e os graus de gravidade correlacionam-se substancialmente com a dor e dismenorréia. Essa classificação veio complementar o escore da ASRM em relação à descrição da endometriose profunda, com envolvimento de estruturas retroperitoneais e outros órgãos.

Em 2013, Haas *et al.* fizeram uma comparação entre o estadiamento ENZIAN e a classificação ASRM para determinar o valor adicional que aquele cria e concluíram que poderia haver duplicidade de pontuação entre os dois sistemas, tornando-o não apenas complementar ao ASRM. Uma nova revisão do estadiamento ENZIAN foi realizada para facilitar seu uso e evitar classificações duplicadas, seguida por um estudo que concluiu que a versão revisada é um excelente complemento para a ASRM na descrição morfológica (HAAS, 2013). Ele combina as estruturas morfológicas em três compartimentos (a, b, c) para simplificar o sistema, assim como classifica a gravidade da doença dependendo da sua disseminação na cavidade pélvica, doença à distância, o tamanho das lesões e a bilateralidade da endometriose. É obtido da seguinte forma: o prefixo E indica a presença de um tumor de endometriose; o número que se segue descreve o tamanho da lesão; e a subsequente letra minúscula indica o compartimento afetado; duas letras significam acometimento bilateral (FIG. 2).

FIGURA 2 – Classificação ENZIAN revisada

Pelvic compartment Level	A rectovaginal space vagina	B sacrouterine ligaments cardinal ligaments, pelvic sidewall external ureter compression	C lower bowel rectum / sigmoid
1 <1cm	 A 1	 B 1	 C 1
2 1-3 cm	 A 2	 B 2	 C 2
3 >3cm	 A 3	 B 3	 C 3

FA uterine adenomyosis		FI intestine sigma, coecum, term. ileum	
FB bladder		FO other localisations Diaphragma,....	
FU intrinsic ureter			

Fonte: Haas *et al.* (2013).

1.10 *Endometriosis Fertility Index (EFI)*

Considerando os sistemas de classificação da endometriose propostos até então e suas limitações, principalmente a não previsão efetiva de gravidez, Adamson e Pasta (2010) optaram por uma abordagem diferente para criar um novo sistema de estadiamento da endometriose para pacientes com infertilidade, o *Endometriosis Fertility Index (EFI)*. Este tem como objetivo principal a previsão de taxas de gravidez espontâneas em pacientes inférteis submetidas à laparoscopia para tratamento de endometriose.

Dados foram coletados prospectivamente em 579 pacientes com diagnóstico de infertilidade e endometriose no momento da cirurgia, em formulário padronizado para criar um banco de dados com 275 variáveis. Os dados foram analisados por sofisticada análise estatística para identificar as variáveis mais preditivas de gravidez, denominadas de fatores históricos. Estabeleceu-se um sistema de pontuação simples. Os fatores históricos mais preditivos de gravidez foram: idade, duração da infertilidade e história de gestação anterior, que foram pontuados conforme figura 4.

Além dos fatores históricos, também foram identificados alguns achados cirúrgicos que foram considerados suplementares aos fatores históricos para prever gravidez espontânea. Os fatores cirúrgicos resumem-se ao *least function score*, que avalia morfofuncionalmente trompas, fímbrias e ovários, o escore de lesão endometriótica e o escore total da classificação revisada da ASRM.

O *least function score* é um escore funcional, determinado pelo cirurgião, para cada tuba, fímbria e ovário bilateralmente, sendo 0- ausente ou não funcional; 1- disfunção grave; 2- disfunção moderada; 3- disfunção leve; 4- normais em relação à capacidade do órgão/estrutura de realizar sua finalidade no processo reprodutivo. Isso significa a capacidade da tuba de se mover sobre o ovário, permitir a passagem do espermatozoide, fornecer ambiente inicial para o óvulo e embrião e permitir o transporte do embrião para o útero; a fímbria para mover-se sobre o ovário e capturar o óvulo; e o ovário para abrigar os óvulos, desenvolver folículos, ovular e permitir que o óvulo seja apanhado pela fímbria. O escore funcional é obtido pela soma da menor pontuação em cada lado, direito e esquerdo (FIG. 3 e 4).

O EFI é calculado somando-se os escores dos fatores históricos e os dos fatores cirúrgicos, e pode variar de 0-10, sendo zero o pior prognóstico e 10 o melhor prognóstico para gravidez espontânea (FIG. 4).

Depois de desenvolver o EFI, os mesmos dados foram coletados prospectivamente em 222 pacientes adicionais para validação da nova ferramenta clínica de estadiamento da endometriose.

O EFI se mostrou útil em mulheres com infertilidade e endometriose que tiveram estadiamento cirúrgico da doença. Não tem intenção de prever qualquer aspecto relacionado à dor pélvica.

A anormalidade uterina não foi incluída no EFI. A anormalidade uterina grave é clinicamente significativa, mas é incomum na paciente com infertilidade e endometriose. Quando essa condição é encontrada ela deve ser levada em consideração na previsão de taxas de gravidez.

Uma crítica pode ser feita, de que a pontuação mínima da função é subjetiva de acordo com a análise de cada cirurgião. No entanto, a partir da descrição dos extremos de função, os pesquisadores acreditam ser uma ferramenta simples e robusta na predição de gravidez, porque as categorias são bem claras e quaisquer diferenças subjetivas tendem a ser calculadas pela média a partir dos cálculos bilaterais. A análise de sensibilidade mostrou que, mesmo com substancial variação na atribuição de pontuações funcionais, o EFI varia muito pouco.

O EFI pode ser usado para decidir o tipo, duração e custo do tratamento após a cirurgia de pacientes com infertilidade e endometriose que desejam gravidez espontânea antes de considerar a TRA. Proporciona segurança às mulheres que têm bom prognóstico e evita atrasos nos tratamentos daquelas com pior prognóstico, podendo trazer grandes benefícios para a maioria das pacientes com endometriose que deseja ter filhos.

FIGURA 3 – Descrição do *least Function terms*

TABLE 1		
Descriptions of least function terms.		
Structure	Dysfunction	Description
Tube	Mild	Slight injury to serosa of the fallopian tube
	Moderate	Moderate injury to serosa or muscularis of the fallopian tube; moderate limitation in mobility
	Severe	Fallopian tube fibrosis or mild/moderate salpingitis isthmica nodosa; severe limitation in mobility
Fimbria	Nonfunctional	Complete tubal obstruction, extensive fibrosis or salpingitis isthmica nodosa
	Mild	Slight injury to fimbria with minimal scarring
	Moderate	Moderate injury to fimbria, with moderate scarring, moderate loss of fimbrial architecture and minimal intrafimbrial fibrosis
	Severe	Severe injury to fimbria, with severe scarring, severe loss of fimbrial architecture and moderate intrafimbrial fibrosis
Ovary	Nonfunctional	Severe injury to fimbria, with extensive scarring, complete loss of fimbrial architecture, complete tubal occlusion or hydrosalpinx
	Mild	Normal or almost normal ovarian size; minimal or mild injury to ovarian serosa
	Moderate	Ovarian size reduced by one-third or more; moderate injury to ovarian surface
	Severe	Ovarian size reduced by two-thirds or more; severe injury to ovarian surface
	Nonfunctional	Ovary absent or completely encased in adhesions

Adamson. Endometriosis fertility index. Fertil Steril 2010.

Fonte: Adamson e Pasta (2010).

FIGURA 4 – Endometriosis Fertility Index ENDOMETRIOSIS FERTILITY INDEX (EFI) SURGERY FORM

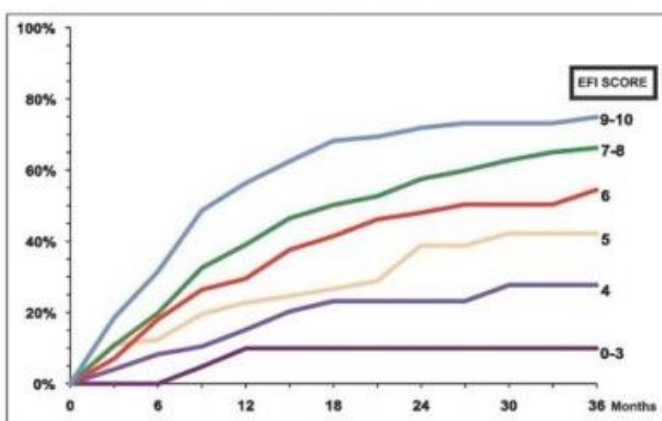
LEAST FUNCTION (LF) SCORE AT CONCLUSION OF SURGERY

Score	Description		Left	Right	
4	= Normal	Fallopian Tube	<input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/>	<input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/>	
3	= Mild Dysfunction	Fimbria	<input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/>	<input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/>	
2	= Moderate Dysfunction	Ovary	<input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/>	<input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/>	
1	= Severe Dysfunction				
0	= Absent or Nonfunctional				
To calculate the LF score, add together the lowest score for the left side and the lowest score for the right side. If an ovary is absent on one side, the LF score is obtained by doubling the lowest score on the side with the ovary.					
		Lowest Score	<input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/>	+	<input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/>
			Left		Right
				=	<input style="width: 40px; height: 20px; border: 1px dashed black;" type="text"/>
					LF Score

ENDOMETRIOSIS FERTILITY INDEX (EFI)

Historical Factors			Surgical Factors		
Factor	Description	Points	Factor	Description	Points
Age	If age is ≤ 35 years	2	LF Score	If LF Score = 7 to 8 (high score)	3
	If age is 36 to 39 years	1		If LF Score = 4 to 6 (moderate score)	2
	If age is ≥ 40 years	0		If LF Score = 1 to 3 (low score)	0
Years Infertile	If years infertile is ≤ 3	2	AFS Endometriosis Score	If AFS Endometriosis Lesion Score is < 16	1
	If years infertile is > 3	0		If AFS Endometriosis Lesion Score is ≥ 16	0
Prior Pregnancy	If there is a history of a prior pregnancy	1	AFS Total Score	If AFS total score is < 71	1
	If there is no history of prior pregnancy	0		If AFS total score is ≥ 71	0
Total Historical Factors			Total Surgical Factors		
EFI = TOTAL HISTORICAL FACTORS + TOTAL SURGICAL FACTORS:			<input style="width: 60px; height: 20px;" type="text"/>	+	<input style="width: 60px; height: 20px;" type="text"/>
			Historical		Surgical
					= <input style="width: 60px; height: 20px;" type="text"/>
					EFI Score

ESTIMATED PERCENT PREGNANT BY EFI SCORE



Fonte: Adamson e Pasta (2010).

O sistema revisado da ASRM tem sido amplamente utilizado para classificação da endometriose, mas apresenta algumas limitações, entre elas a não correlação com o prognóstico de gravidez. A pontuação do *Endometriosis Fertility Index* (EFI) foi desenvolvida para prever o resultado clínico de gravidez espontânea após a cirurgia, podendo ser uma ferramenta útil para o gerenciamento do tratamento e orientação a casais quanto à fertilidade.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo principal

Testar a validade externa do *Endometriosis Fertility Index* (EFI) em pacientes sintomáticas submetidas à laparoscopia para tratamento de endometriose moderada e grave associada à infertilidade em uma população brasileira.

2.2 Objetivos específicos

- a) Avaliar a taxa de gravidez cumulativa, espontânea e pós-TRA, em 36 meses.
- b) Identificar a correlação entre o valor do EFI e a taxa de nascimentos vivos.
- c) Estabelecer a correlação de achados cirúrgicos com chance de gravidez em mulheres sintomáticas submetidas à laparoscopia para tratamento de endometriose moderada e grave associada à infertilidade.

3 METODOLOGIA

3.1 Desenho do estudo

Trata-se de um estudo de coorte retrospectivo no qual foram avaliados 202 prontuários de pacientes submetidas à videolaparoscopia para tratamento cirúrgico conservador de endometriose moderada e grave em um centro terciário privado especializado em tratamento cirúrgico da endometriose (Hospital Biocor), em Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil. Todas as pacientes foram operadas pela mesma equipe multidisciplinar de cirurgiões, que é formada por três ginecologistas, um coloproctologista e um urologista no período de maio 2007 a março 2017.

Após análise criteriosa dos prontuários, foram selecionadas as pacientes que se encaixavam nos critérios de inclusão e exclusão e gerou-se um banco de dados das pacientes incluídas no estudo cujas informações foram obtidas pela história clínica,

exame físico e descrição cirúrgica detalhada em prontuários e com base em um questionário.

Considerou-se como infertilidade a incapacidade de conceber após 12 meses mantendo relações sexuais regulares sem proteção contraceptiva, exceto para aquelas com 36 anos ou mais, para as quais foi considerado o período de 6 meses (ASRM, 2013).

Exames complementares realizados para todas as pacientes incluídas no estudo foram: espermograma; dosagem de hormônio folículo-estimulante (FSH) no terceiro dia do ciclo ou hormônio antimulleriano (HAM) (ASRM, 2015), histerossalpingografia, USTV e USTV com preparo intestinal, RNM, histeroscopia se indicada e cromotubagem nas cirurgias.

A metodologia seguiu a seguinte ordem:

- a) Avaliação de prontuários das pacientes submetidas à cirurgia videolaparoscópica (CVL) por endometriose associada a dor pélvica crônica e infertilidade no período de 2007 a 2017. Todos os prontuários foram criteriosamente avaliados por uma única ginecologista;
- b) definição dos critérios de inclusão e exclusão de pacientes para o estudo;
- c) seleção das pacientes que se encaixavam nos critérios de inclusão e exclusão. Dos 202 prontuários analisados, foram selecionadas 77 pacientes para o estudo;
- d) identificação das pacientes;
- e) coleta de dados clínicos e cirúrgicos a partir dos registros em prontuários médicos e preenchimento de questionário específico com as informações necessárias para cada paciente incluída no estudo (APÊNDICE A).
- f) obtenção de *follow up* por meio de entrevista com as pacientes por contato telefônico em que elas responderam voluntariamente a um questionário (APÊNDICE B);
- g) pontuação dos fatores históricos e cirúrgicos do EFI para cada paciente (FIG. 4);
- h) pontuação total do EFI para cada paciente sem saber o desfecho final de gravidez (FIG. 4);

- i) criação de um banco de dados com as seguintes variáveis para cada paciente: nome completo, idade, estado civil, data da CVL, paridade, tempo de infertilidade, tentativa de concepção antes e após CVL, tempo com que engravidou após cirurgia, gravidez espontânea ou por TRA, parto, aborto, fator masculino para infertilidade, reserva ovariana, dor pélvica crônica, endometrioma, obliteração de fundo de saco, pelve congelada, lesão intestinal, lesão de bexiga e vias urinárias, aderências, miomas e adenomiose ao ultrassom, EFI, escore mínimo de função, rAFS por lesão, rAFS total, classificação da endometriose rAFS estágio III e IV;
- j) checagem da ocorrência de gravidez;
- k) análise estatística.

A seleção das pacientes foi baseada nos seguintes critérios:

3.2 Critérios de inclusão

- a) Idade até 42 anos;
- b) tentativa de concepção antes da abordagem cirúrgica;
- c) desejo de concepção pós-operatório;
- d) indicação cirúrgica para tratamento de endometriose moderada e grave associada à infertilidade.

3.3 Critérios de exclusão

- a) Idade acima de 42 anos;
- b) dados ou descrições cirúrgicas incompletos em prontuários;
- c) pacientes sem seguimento;
- d) desistência de engravidar após cirurgia;
- e) alteração estrutural uterina causadora de fator uterino de infertilidade;
- f) fator masculino para infertilidade associado;
- h) recusa em participar da pesquisa.

Considerando-se os critérios de inclusão e exclusão, foram selecionadas para o estudo 77 mulheres sintomáticas, com endometriose estágios III e IV que foram submetidas à laparoscopia.

3.4 Procedimento cirúrgico

Todas as cirurgias videolaparoscópicas foram realizadas pela mesma equipe multidisciplinar especializada em endometriose, inclusive pela mesma cirurgiã ginecologista. As indicações cirúrgicas foram dor pélvica crônica sem resposta a tratamento medicamentoso e infertilidade (100% das pacientes) e cistos anexiais suspeitos (61% das pacientes). As pacientes passaram por avaliação pré-operatória completa, obtenção de dados clínicos, realização de exames físico e de imagem: USTV ou USTV com preparo intestinal e RNM da pelve, considerados como pré-requisito para avaliação adequada da extensão e dimensão da doença, de crucial importância para o planejamento e definição da melhor abordagem cirúrgica (CARNEIRO, 2013).

Realizou-se a cirurgia videolaparoscópica convencional seguindo a recomendação de *see and treat*, em que o procedimento cirúrgico é planejado e estudado com todos os recursos disponíveis para permitir em uma só abordagem a confirmação diagnóstica e o melhor tratamento cirúrgico para todas as lesões existentes (JACOBSON, 2010; ESHRE, 2013). Após a criação do pneumoperitônio com CO₂ foi realizada minuciosa inspeção do abdome superior e pelve para estabelecer tipo, localização e extensão das lesões, especificações das aderências, avaliação de ovários, tubas, fímbrias, peritônio pélvico, ligamentos, fundo de saco, acometimento intestinal, vesical, vaginal e outros sítios. A cromotubagem, usando o azul de metileno foi realizada em todas as pacientes no início do procedimento cirúrgico para avaliar a permeabilidade das tubas uterinas. Todos os implantes peritoneais visíveis foram excisados ou coagulados; realizada liberação de aderências; a estrutura anatômica normal dos órgãos pélvicos foi restaurada sempre que possível. Para o endometrioma, o cisto foi retirado cuidadosamente para evitar danos ao tecido ovariano saudável. Os nódulos de endometriose profunda, inclusive intestinal, foram ressecados

completamente. A classificação das lesões endometrióticas e aderências foi feita de acordo com a ASRM (1997).

Os achados laparoscópicos foram gravados em vídeo e descritos em prontuário. A endometriose infiltrativa profunda em intestino, bexiga, vagina e outros sítios foi anotada como endometriose adicional e doenças associadas também foram assinaladas como miomatose uterina e malformações do sistema genital.

3.5 Cálculo do *Endometriosis Fertility Index (EFI)*

O cálculo do EFI foi obtido pela combinação entre os escores dos fatores históricos e dos fatores cirúrgicos das pacientes incluídas no estudo. O EFI pode variar de zero a 10, sendo que zero representa o pior prognóstico e 10 o melhor prognóstico para futura gravidez espontânea.

Fazem parte dos fatores históricos do EFI

- a) Idade da paciente:
 - se ≤ 35 anos (2 pontos);
 - entre 36 e 39 anos (1 ponto);
 - se > 40 anos (0 ponto);
- b) duração da infertilidade:
 - se ≤ 3 anos (2 pontos);
 - se > 3 anos (0 ponto);
- c) gravidez anterior:
 - SIM (1 ponto);
 - NÃO (0 ponto).

Esses fatores em conjunto podem somar até cinco pontos. Os fatores cirúrgicos do EFI são constituídos pela soma do *least function score*, do escore total e escore por lesão pela classificação de endometriose da ASRM (1997) que, juntos, também podem somar até cinco pontos.

- a) *Least function Score* :
 - Alto escore = 7 a 8 (3 pontos)
 - Escore moderado = 4 a 6 (2 pontos)

- Baixo escore =1 a 3 (0 ponto)
- b) Escore por lesão ASRM
 - Se < 16 (1 ponto)
 - Se ≥ 16 (0 ponto)
- c) Escore total ASRM
 - Se < 71 (1 ponto)
 - Se ≥ 71 (0 ponto)

Para avaliação do escore da endometriose pela classificação ASRM, foram definidos dois importantes pontos de corte, 16 para lesões e 71 para o total. Para um escore por lesão de 16 ou mais, deve-se ter endometrioma ou a completa obliteração de fundo de saco, ambos considerados formas graves da endometriose. Da mesma forma, escore total de 71 ou mais representa endometriose extensa, categoria além do grave, estabelecidos por Adamson e Pasta (2010). O *least function score* (LF): é um escore funcional, determinado pelo cirurgião, que avalia tubas, fímbrias e ovários bilateralmente, sendo: 0 = ausente ou não funcionante; 1 = disfunção grave; 2 = disfunção moderada; 3 = disfunção leve; e 4 = normal. Cada uma das três estruturas recebe uma nota, e para calcular o *least function score*, deve-se fazer a soma do menor escore obtido do lado direito com o menor escore obtido do lado esquerdo. Se um ovário está ausente de um lado, o *least function score* será obtido dobrando o menor escore obtido do lado com ovário. Assim, *least function score*(LF) = menor escore do lado direito + menor escore do lado esquerdo. Pode variar de zero a oito, sendo zero não funcional ou ausente e oito completamente normal.

O período de acompanhamento das pacientes após CVL considerado foi de 36 meses.

A conduta pós-operatória e o acompanhamento das pacientes em relação à gravidez ficaram a critério do médico assistente.

3.6 Análise estatística

A análise estatística iniciou-se pela descrição dos dados para as variáveis quantitativas, por meio da média \pm desvio-padrão (DP), quando tinham distribuição normal; ou mediana e intervalo interquartil, quando não tinham distribuição normal, verificada pelo teste de Shapiro-Wilk. Para as variáveis categóricas, os dados foram descritos por frequências absolutas e porcentagens. A comparação das variáveis do estudo e dificuldade de engravidar foi feita pelo teste qui-quadrado e teste qui-quadrado de Pearson exato, quando o teste de qui-quadrado e teste de Mann Whitney na comparação das variáveis quantitativas não tinham distribuição normal verificada pelo teste Shapiro Wilk.

Na comparação das proporções de nascidos vivos entre categorias do EFI foi utilizado o teste Z de proporção. O cálculo de probabilidade de não engravidar cumulativa foi realizado pelo método de Kaplan-Meier. No resultado em que o teste qui-quadrado foi significativo e a variável tinha mais de duas categorias, foi realizada a análise de resíduo ajustado padronizado. Para estimar o risco relativo entre as variáveis do estudo e o índice de dificuldade de engravidar ($EFI < 5$), foi ajustado um modelo de Cox levando em consideração o tempo=1 e o desfecho a variável $EFI \leq 5$ e $EFI > 5$. Para analisar o tempo entre a cirurgia e a gravidez e os diferentes valores do EFI, foi realizado o método de Kaplan-Meier, levando em consideração o teste de *log-rank*. O nível de significância utilizado foi de 0,05 e os *softwares* que foram utilizados para análise foram o *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS) versão 20.0 e STATA 9.1.

A análise estatística foi dividida em três partes:

- a) 1ª parte: análise estatística das pacientes que tentaram concepção espontânea após cirurgia para validação do índice de fertilidade da endometriose (EFI) - $n=53$;
- b) 2ª parte: análise estatística das pacientes encaminhadas diretamente para realização de TRA imediatamente após cirurgia. Esses resultados foram usados para avaliar a correlação dos escores do EFI e a gravidez por FIV- $n=24$;
- c) 3ª parte: análise estatística das gestações em 36 meses (considerando as pacientes que tentaram concepção espontânea e FIV) e o EFI - $n=77$ e

avaliação da correlação entre nascidos vivos e os escores do EFI- n=42.

O cálculo amostral foi realizado através da análise das variáveis do estudo ,utilizando o Poder do teste 0,80 , em nível de significancia de 0,05. O tamanho da amostra final foi de 495.

3.7 Parecer ético

Os dados foram extraídos do banco de dados do estudo “Correlação entre classificação histológica e receptores hormonais em mulheres com endometriose”. A participação das pacientes no estudo foi voluntária e assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido disponibilizando o possível uso de seus dados para pesquisa, de forma anônima.

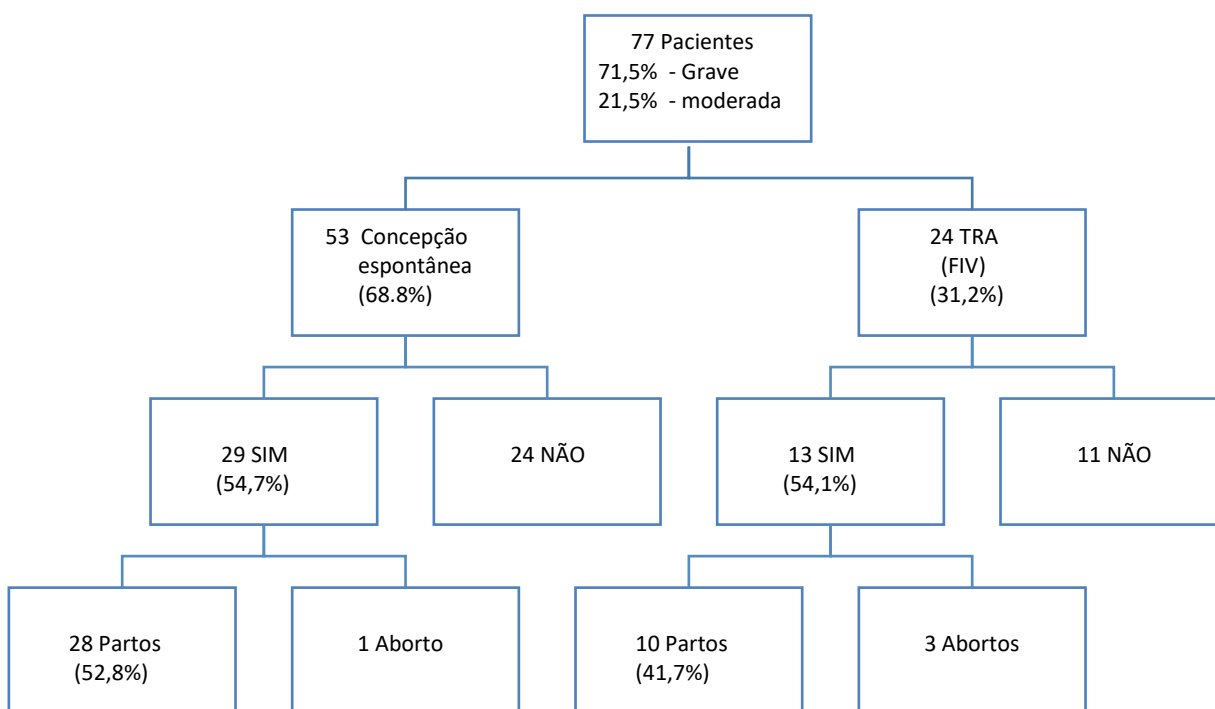
O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa sob o protocolo CAAEE:41327014.5.0000.5149.

4 RESULTADOS

De maio de 2007 a março de 2017, 202 pacientes foram submetidas à laparoscopia para tratamento de endometriose moderada e grave. Após avaliação dos critérios de inclusão e exclusão, foram selecionadas para o estudo 77 pacientes com quadro de dor pélvica crônica e infertilidade associado à endometriose moderada (28,5% das pacientes) e grave (71,5% das pacientes), segundo a classificação revisada da ASRM. Elas foram submetidas a tratamento cirúrgico para ressecção completa das lesões endometrióticas visibilizadas, com posterior confirmação por estudo histopatológico das lesões.

Das 77 pacientes, 53 (68,8%) tentaram concepção espontânea e 24 (31,2%) foram encaminhadas diretamente para TRA. Das 53 que tentaram concepção espontânea, 29 engravidaram (54,7%) e 28 tiveram nascidos vivos (52,8%). Das 24 pacientes encaminhadas para TRA (FIV), 13 engravidaram (54,1%) e 10 tiveram nascidos vivos (41,7 %) (FIG. 5).

FIGURA 5 - Fluxograma mostrando os desfechos gravidez e nascidos vivos de pacientes que tentaram concepção espontânea e FIV



Fonte: dados da pesquisa.

4.1 Análise descritiva

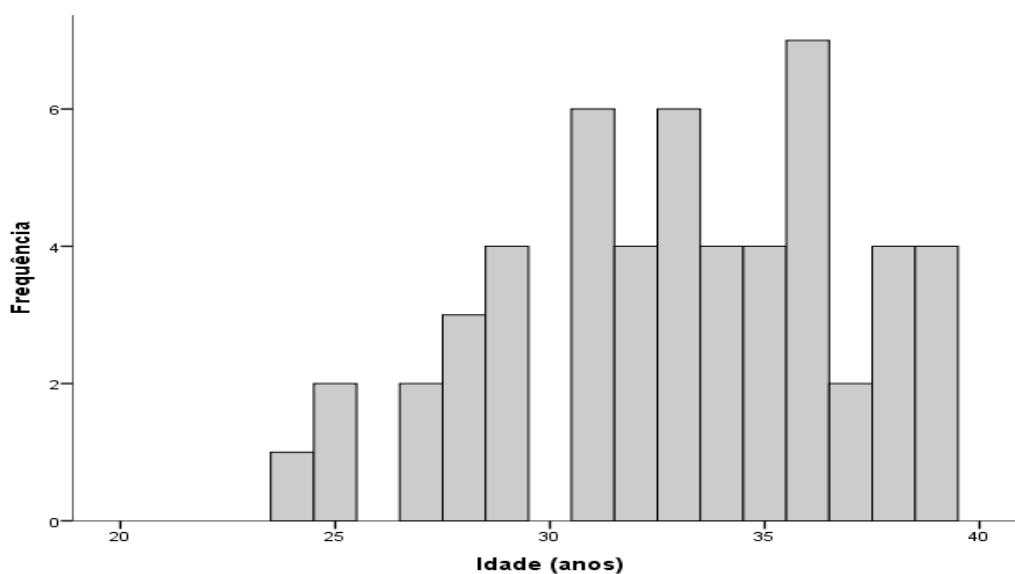
No primeiro momento foram avaliadas 53 pacientes que tentaram concepção espontânea cuja parte da caracterização encontra-se na TAB. 1. A idade máxima das pacientes foi de 39 anos, sendo que 67,9% estavam na faixa etária ≤ 35 anos. A média foi de 33,0, com desvio-padrão $\pm 3,9$ anos (GRÁF. 1). A maioria (58,5%) era casada e 39,6% eram solteiras. Em relação ao índice de massa corporal (IMC), 73,6% tinham peso normal e a mediana do IMC foi de 23,6 (TAB. 1; GRÁF. 1).

TABELA 1 - Descrição da caracterização das pacientes do estudo

Variáveis	n=53
Idade (anos)	
Média ± Desvio-padrão	33,0±3,9
Faixa etária n (%)	
≤35	36 (67,9)
36 a 39	17 (32,1)
≥40	0 (0,0)
Estado civil n (%)	
Solteira	21 (39,6)
Casada	31 (58,5)
Divorciada	1 (1,9)
Viúva	0 (0,0)
IMC n (%)	
Baixo peso (<19,1)	5 (9,4)
Peso ideal (19,1 a 25,8)	39 (73,6)
Sobrepeso (25,9 a 27,3)	5 (9,4)
Obesidade (>27,3)	4 (7,5)
IMC	
Mediana (Q1; Q3)	23,6 (21,2; 24,9)

Fonte: dados da pesquisa.

GRÁFICO 1 – Distribuição da amostra por idade



Fonte: dados da pesquisa.

Em relação à caracterização das informações relacionadas à fertilidade das pacientes em estudo, o tempo de infertilidade variou de seis meses a 10 anos, sendo a mediana de tempo em torno de 24 meses; 77,4% das mulheres tinham infertilidade primária. Mais da metade das pacientes (54,7%) engravidou após cirurgia, sendo que 82,7% engravidaram espontaneamente em até 12 meses e 93% engravidaram espontaneamente em até 18 meses. Todas as 53 tentaram engravidar antes e após a cirurgia (TAB. 2; GRÁF. 2 e 3)

TABELA 2 - Descrição da caracterização das informações da fertilidade das pacientes do estudo

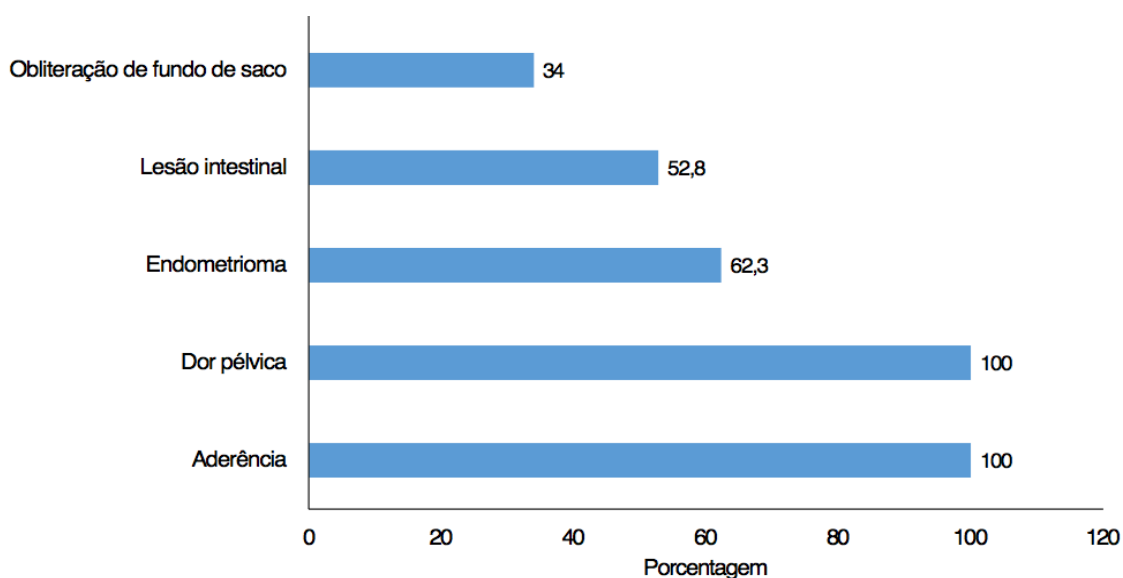
Variáveis	n=53
Tentou engravidar antes n (%)	
Sim	53 (100,0)
Não	0 (0,0)
Gravidez pós-cirurgia n (%)	
Sim	29 (54,7)
Não	24 (45,3)
Tempo entre a cirurgia e gravidez n (%)	
≤6	15 (51,7)
7 a 12	9 (31,0)
13 a 18	3 (10,3)
19 a 24	1 (3,4)
31 a 36	1 (3,4)
Total	29
Tipo de infertilidade n (%)	
Primária	41 (77,4)
Secundária	12 (22,6)
Tempo de infertilidade	
Mediana (Q1;Q3)	24,0 (22,0; 36,0)
Tentou engravidar pós-cirurgia n (%)	
Sim	53 (100,0)
Não	0 (0,0)

O tempo de infertilidade está concentrado entre 20 e 40 meses. O mínimo foi de seis meses e o máximo 120 meses.

Fonte: dados da pesquisa.

Todas as pacientes eram sintomáticas, apresentando dor pélvica crônica. Em todos os casos (100%) foram encontradas aderências peritoneais e 62,3% tinham endometrioma(s) ovariano(s). Lesão intestinal foi observada em 52,8% das pacientes, obliteração de fundo de saco em 34%, como mostrado no GRAF. 2. A maioria das lesões foi constatada no lado esquerdo da pelve.

GRÁFICO 2 - Frequência da sintomatologia e achados cirúrgicos



100% aderência, 100% dor pélvica, 62,3% endometrioma e 52,8% lesão intestinal

Fonte: dados da pesquisa.

4.1.1 Caracterização das pacientes em relação ao Endometriosis Fertility Index (EFI) - n=53

Todas as pacientes foram caracterizadas em relação aos fatores históricos e cirúrgicos do EFI. De acordo com as variáveis que fazem parte dos fatores históricos da pontuação EFI, 67,9% tiveram idade ≤ 35 anos; 77% apresentavam tempo de infertilidade ≤ 3 anos ou menos e 22,6% tiveram gestação anterior (TAB. 3).

TABELA 3 - Descrição da caracterização dos fatores históricos do EFI

Variáveis	Pontuação EFI	n=53
Faixa etária n (%)		
≤35	2	36 (67,9)
36 a 39	1	17 (32,1)
≥40	0	0 (0,0)
Anos de infertilidade		
≤3	2	41 (77,4)
>3	0	12 (22,6)
Gestação anterior n (%)		
Sim	1	12 (22,6)
Não	0	41 (77,4)

Fonte: dados da pesquisa.

Entre os fatores cirúrgicos da pontuação EFI, 62,3% tiveram *least function score* moderado (4 a 6) e 32,1% baixo escore (1 a 3). Somente 5,7% tiveram escore alto (7 e 8). A maioria das pacientes (75,5%) tinha escore da AFS por lesão ≥ 16 e 90,6% tiveram escore da AFS total < 71 (TAB. 4).

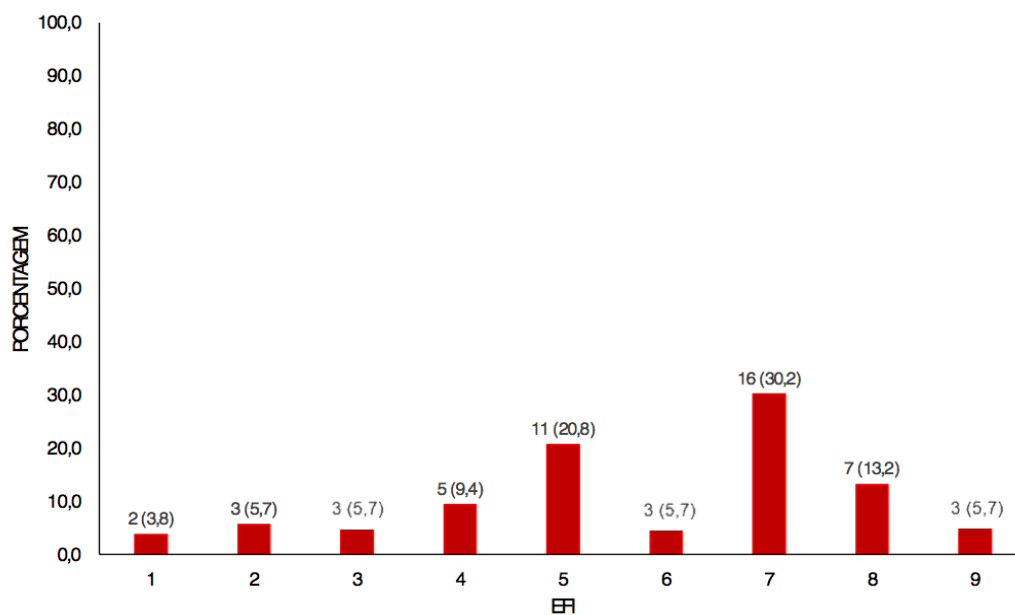
TABELA 4 - Descrição da caracterização dos fatores cirúrgicos do EFI

Variáveis	Pontuação EFI	n=53
Menor escore n (%)		
1 a 3 (baixo escore)	0	17 (32,1)
4 a 6 (moderado escore)	2	33 (62,3)
7 a 8 (alto escore)	3	3 (5,7)
AFS por lesão n (%)		
<16	1	13 (24,5)
≥ 16	0	40 (75,5)
AFS total n (%)		
<71	1	48 (90,6)
≥ 71	0	5 (9,4)

Fonte: dados da pesquisa.

A distribuição dos escores do *Endometriosis Fertility Index*(EFI) entre as 53 pacientes em estudo variou de um a nove, conforme o GRÁF. 3.

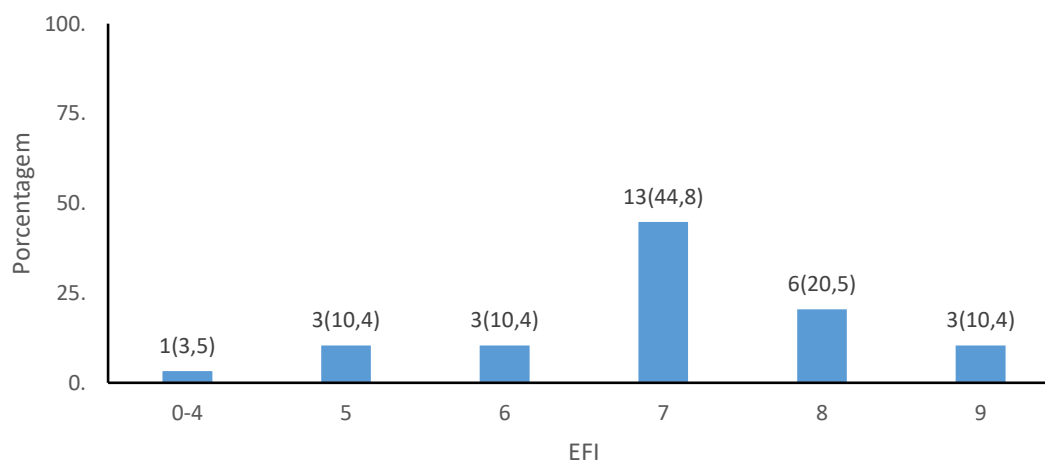
GRÁFICO 3 - Escores do EFI x número de pacientes em cada escore



Fonte: dados da pesquisa.

75,7% das que engravidaram espontaneamente (n=29) tinham $EFI \geq 7$, sendo que a maior concentração (44,8%) ficou em $EFI=7$ (GRÁF. 4). Das pacientes com $EFI < 7$, 24,3% tiveram gravidez espontânea. Das pacientes com $EFI < 5$, somente 3,5% conseguiram engravidar espontaneamente em 36 meses de acompanhamento.

GRÁFICO 4 - Escore do EFI x número de pacientes que engravidaram em cada escore



Fonte: dados da pesquisa.

4.1.2 Comparação das variáveis do estudo com valores de EFI

Estabeleceu-se um ponto de corte para os escores do EFI: $EFI \leq 5$ (considerado desfavorável à gravidez espontânea ou mais dificuldade para gravidez) e $EFI > 5$ (considerado favorável à gravidez espontânea ou menor dificuldade para obtenção gravidez espontânea).

TABELA 5 - Resultado da comparação das variáveis do estudo com a dificuldade de engravidar espontaneamente baseado nos escores de EFI

VARIÁVEIS	Dificuldade de engravidar espontaneamente da paciente com endometriose moderada e grave		Valor-p
	EFI≤5 (Maior dificuldade) n=24	EFI>5(Menor dificuldade) n=29	
Idade			
≤35 anos	15 (41,7)	21 (58,3)	0,441¹
>35 anos	9 (52,9)	8 (47,1)	
IMC			
≤25,8 Baixo Peso + eutrófico	20 (45,5)	24 (54,5)	1,000²
>25,8 Sobrepeso + obesidade	4 (44,4)	5 (55,6)	
Gestação anterior			
Sim	5 (41,7)	7 (58,3)	0,775¹
Não	19 (46,3)	22 (53,7)	
Tempo entre a gravidez e a cirurgia			
≤12 meses	3 (12,5)	21 (87,5)	1,000²
>12 meses	1 (20,0)	4 (80,0)	
Tempo de infertilidade			<0,0001³
Mediana (Q1;Q3)	36,0 (24,0; 57,0)	24,0 (18,0; 24,0)	
Tempo infertilidade			
≤36 meses	13 (31,7)	28 (68,3)	<0,0001¹
>36 meses	11 (91,7)	1 (8,3)	
Endometrioma			
Sim	21 (63,6)	12 (36,4)	0,001¹
Não	3 (15,0)	17 (85,0)	
Lesão intestinal			
Sim	14 (50,0)	14 (50,0)	0,465¹
Não	10 (40,0)	15 (60,0)	
Obliteração de fundo de saco			
Sim	10 (55,6)	8 (44,4)	0,281¹
Não	14 (40,0)	21 (60,0)	
Engravidou			
Sim	4 (13,8)	25 (86,2)	<0,0001¹
Não	20 (83,3)	4 (16,7)	
Grau de endometriose			
III	7 (41,2)	10 (58,8)	0,680
IV	17 (47,2)	19 (52,8)	

1 Teste qui-quadrado de Pearson assintótico; 2 Teste qui-quadrado de Pearson exato e 3 Teste de Mann Whitney.

Fonte: dados da pesquisa.

Comparando as variáveis do estudo com as categorias do EFI estabelecidas (mais dificuldade para engravidar - $EFI \leq 5$ - ou menos dificuldade para engravidar - $EFI > 5$), as diferenças significativas ocorreram entre as variáveis: tempo de infertilidade, em que a mediana foi maior no grupo com $EFI \leq 5$, e a faixa do tempo de infertilidade, cujo tempo acima de 36 meses também predominou no grupo com $EFI \leq 5$ (91,7%). O endometrioma estava presente em 63,6% das pacientes com $EFI \leq 5$ e 36,4% nas com $EFI > 5$.

Das 29 pacientes que engravidaram espontaneamente, 25 (86,2%) tinham $EFI > 5$ e quatro (13,8%) tinham $EFI \leq 5$. Das 25 pacientes que tinham $EFI > 5$, 21 (84%) engravidaram em até 12 meses e 16% acima de 12 meses. Das quatro pacientes grávidas que tinham $EFI \leq 5$, três (75%) engravidaram em até 12 meses e uma (25%) engravidou depois de 12 meses. Das 29 pacientes que engravidaram espontaneamente, em 82,8% a gestação ocorreu em até 12 meses e 17,2% depois de 12 meses.

As variáveis selecionadas na comparação com as categorias do EFI foram ajustadas pelo modelo univariado de sobrevivência de Cox, em que foram selecionadas no nível de significância de 0,20. As variáveis candidatas ao modelo multivariado foram: tempo de infertilidade e endometrioma, como mostra a TAB. 6 e 7.

TABELA 6 - Resultado do ajuste univariado do modelo de sobrevida de Cox variáveis do estudo com o escore do EFI

VARIÁVEIS	Risco relativo (RR)	IC95% RR	Valor-p
Idade			
≤35 anos	1		
>35 anos	1,27	0,56; 2,90	0,570
IMC			
≤25,8 Baixo Peso + eutrófico	1		
>25,8 Sobrepeso + obesidade	0,98	0,33; 2,86	0,967
Gestação anterior			
Sim	1		
Não	0,90	0,34; 2,41	0,832
Tempo entre a gravidez e a cirurgia			
≤12 meses	1		
>12 meses	1,60	0,17; 15,38	0,684
Tempo infertilidade			
≤36 meses	1		
>36 meses	2,89	1,30; 6,45	0,010
Endometrioma			
Sim	4,24	1,27; 14,22	0,019
Não	1		
Lesão intestinal			
Sim	1,25	0,56; 2,81	0,590
Não	1		
Obliteração de fundo de saco			
Sim	1,39	0,62; 3,13	0,428
Não	1		
Engravidou			
Sim	1		
Não	6,04	2,07; 17,68	0,001

Fonte: dados da pesquisa.

TABELA 7 - Resultado do ajuste multivariado do modelo de sobrevivência de Cox variáveis do estudo com o escore do EFI (≤ 5 desfavorável; >5 favorável à gravidez espontânea)

VARIÁVEIS	Risco relativo (RR)	IC95% RR	Valor-p
Tempo infertilidade			
≤36 meses	1		
>36 meses	2,75	1,18; 6,42	0,020
Endometrioma			
Sim	4,14	1,23; 13,88	0,021
Não	1		

Fonte: dados da pesquisa.

No nível de significância de 0,05, o tempo de infertilidade acima de 36 meses e a existência de endometrioma aumentam a probabilidade de ter EFI ≤ 5 , desfavorável à gestação espontânea.

4.2 Análise do *Least Function Score* (LF)

Das 17 pacientes com *least function score* (LF) entre 1 e 3, somente 29,4% engravidaram; das 21 pacientes com LF entre 4 e 6, 63,6% engravidaram e todas as três pacientes com LF >7 engravidaram. As demais variáveis cirúrgicas não tiveram diferenças estatisticamente significantes (TAB. 7 e 8). Entre as variáveis cirúrgicas, o *least function score* (LF) teve significativa associação com gravidez espontânea em pacientes com endometriose moderada e grave ($p < 0,0014$).

TABELA 8 - Associação entre o *least function score* e gravidez espontânea

Least function score	Engravidou		Total	Valor-p ¹
	Sim	Não		
1 a 3	5 (29,4)*	12 (70,6)**	17	0,014
4 a 6	21 (63,6)	12 (36,4)	33	
7 a 8	3 (100,0)	0 (0,0)	3	
Total	29	24	53	

1 Teste qui-quadrado de Pearson exato; *resíduo ajustado padronizado <-1,96 e **resíduo ajustado padronizado >+1,96.

Fonte: dados da pesquisa.

No nível de significância de 0,05, concluiu-se que o least function score teve associação com a gravidez espontânea, sendo entre as variáveis cirúrgicas um preditor de gravidez espontânea.

4.2.1 Probabilidade de gravidez cumulativa (n=53)

A TAB. 9 mostra que quanto maior o valor de EFI, maior a porcentagem de gravidez cumulativa em 36 meses, ocorrendo principalmente nos primeiros 12 meses após a cirurgia.

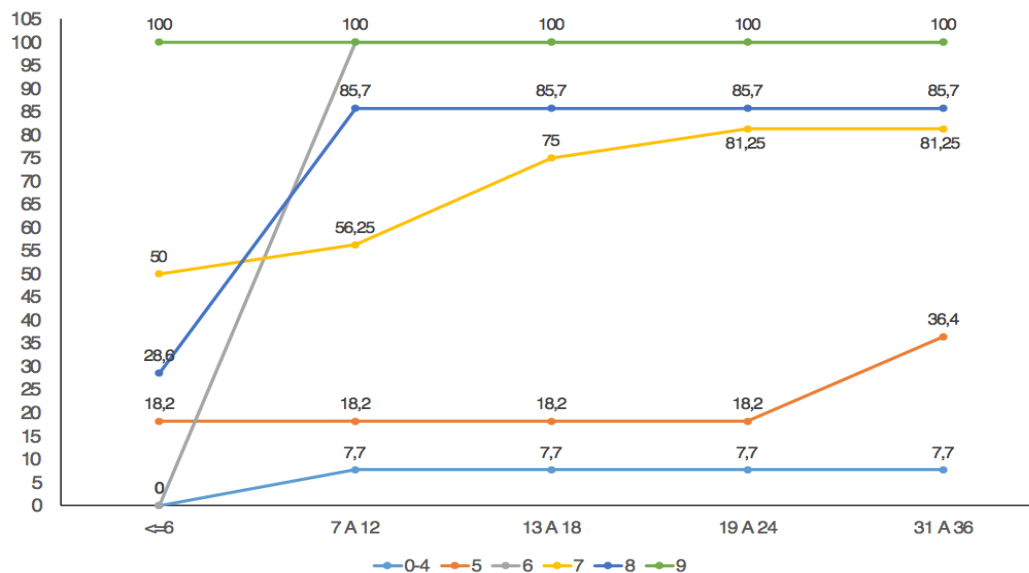
TABELA 9 - Porcentagem de gravidez cumulativa em 36 meses em relação aos diferentes valores do EFI.

EFI	Probabilidade cululativa de gravidez		
	1 ANO	2 ANOS	3 ANOS
0-4	7,7%	7,7%	7,7%
5	18,2%	18,2%	27,3%
6	100,0%	100,0%	100,0%
7	56,2%	81,2%	81,2%
8	85,7%	85,7%	85,7%
9	100,0%	100,0%	100,0%

Fonte: dados da pesquisa.

Em 12 meses, das pacientes com EFI de 0-4 somente 7,7% engravidaram, enquanto que em pacientes com EFI de 8-9, 90% engravidaram (GRÁF. 5).

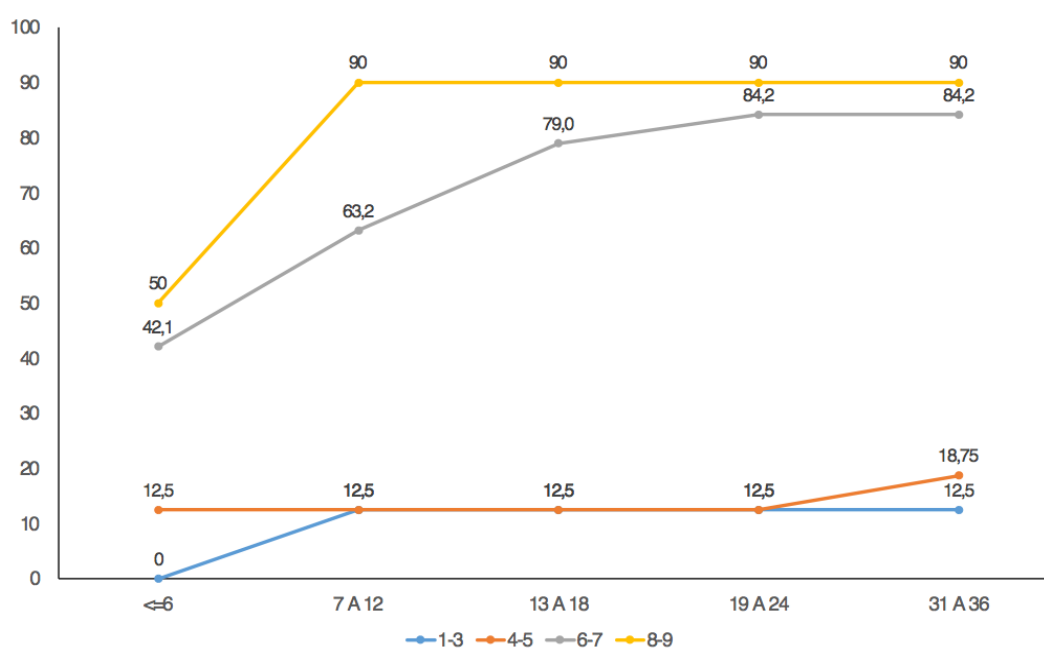
GRÁFICO 5 - Percentuais de gestantes para cada faixa de EFI (0-4, 5, 6, 7, 8 e 9) com o tempo entre a cirurgia e gravidez (6, 7-12, 13-18, 19-24, 31-36 meses)



Fonte: dados da pesquisa.

O GRÁF. 6 mostra que pacientes com escore EFI >5, 87,5% engravidaram em até 12 meses e 96% em até 18 meses. Das pacientes com escore EFI ≤5, 12,5% engravidaram em até 12 meses e 16,6% em até 36 meses.

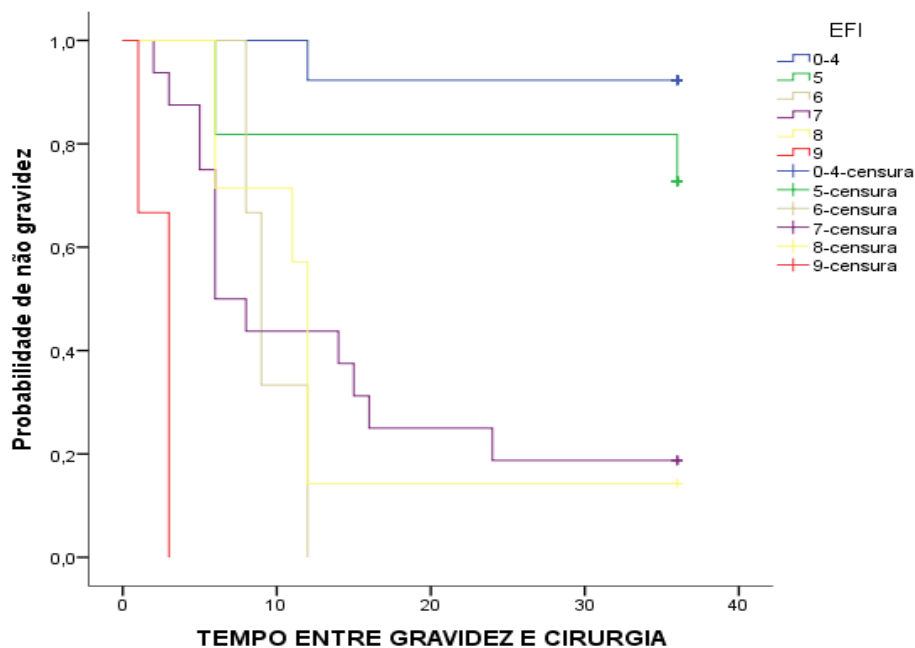
GRÁFICO 6 - Percentuais de gestantes para cada faixa de EFI (1-3, 4-5, 6-7, 8-9) com o tempo entre a cirurgia e gravidez (6, 7-12, 13-18, 19-24, 31-36 meses)



Fonte: dados da pesquisa.

A curva de sobrevivência de Kaplan-Meier mostra a relação entre o tempo após cirurgia e a não ocorrência de gravidez nos diferentes EFIs (GRÁF. 7). Quanto menor o valor do EFI, maior a chance de não gravidez.

GRÁFICO 7 – Tempo após cirurgia e a não gravidez nos diferentes EFIs



Fonte: dados da pesquisa.

TABELA 10 - Avaliação da correlação entre tempo de não gravidez e os escores do EFI

Teste	Qui-quadrado	Valor-p
Log-rank	62,12	<0,0001

Fonte: dados da pesquisa.

No nível de significância de 5%, concluiu-se que há diferença entre o tempo de não gravidez nos diferentes EFIs ($p < 0,0001$).

Pacientes com $EFI > 5$ favorecem gravidez espontânea, principalmente nos primeiros 12 meses após a laparoscopia em pacientes com endometriose moderada e grave.

4.2.2 Pacientes que se submeteram à técnica de reprodução assistida/fertilização *in vitro* (TRA/FIV)

Das 77 pacientes que foram incluídas no estudo, 24 foram encaminhadas para TRA, sendo que todas foram submetidas à FIV. Das 24 pacientes, 13 engravidaram após a FIV (54,1%). Para essas pacientes, realizou-se a mesma caracterização usada para pacientes que tentaram gestação espontânea, com o objetivo de avaliar a gravidez cumulativa em 36 meses, os fatores de risco para desfecho desfavorável e o EFI como preditor de gravidez após FIV.

4.3 Análise descritiva

Nessa segunda fase do estudo foram caracterizadas as 24 pacientes que foram submetidas à FIV quanto às variáveis que fazem parte dos fatores históricos e cirúrgicos do EFI, conforme TAB. 11 e 12. Em relação às variáveis dos fatores históricos, das 24 pacientes, 66,7% tinham idade menor ou igual a 35 anos, 54,2% tinham mais de três anos de infertilidade e 75% não tiveram gestação anterior. Quanto aos fatores cirúrgicos, das 24 pacientes submetidas à FIV, 70,8% tiveram baixo escore para o *least function score*, 87,5% tiveram o escore rAFS por lesão ≥ 16 e 75% tiveram o escore rAFS total abaixo de 71.

TABELA 11 - Descrição da caracterização dos fatores históricos do EFI das pacientes TRA (n=24)

Variáveis	Pontuação EFI	n=24
Faixa etária n (%)		
≤35	2	16 (66,7)
36 a 39	1	7 (29,2)
≥40	0	1 (4,1)
Anos de infertilidade		
≤3	2	11 (45,8)
>3	0	13 (54,2)
Gestação anterior n (%)		
Sim	1	6 (25,0)
Não	0	18 (75,0)

Fonte: dados da pesquisa

TABELA 12 - Descrição da caracterização dos fatores cirúrgicos do EFI

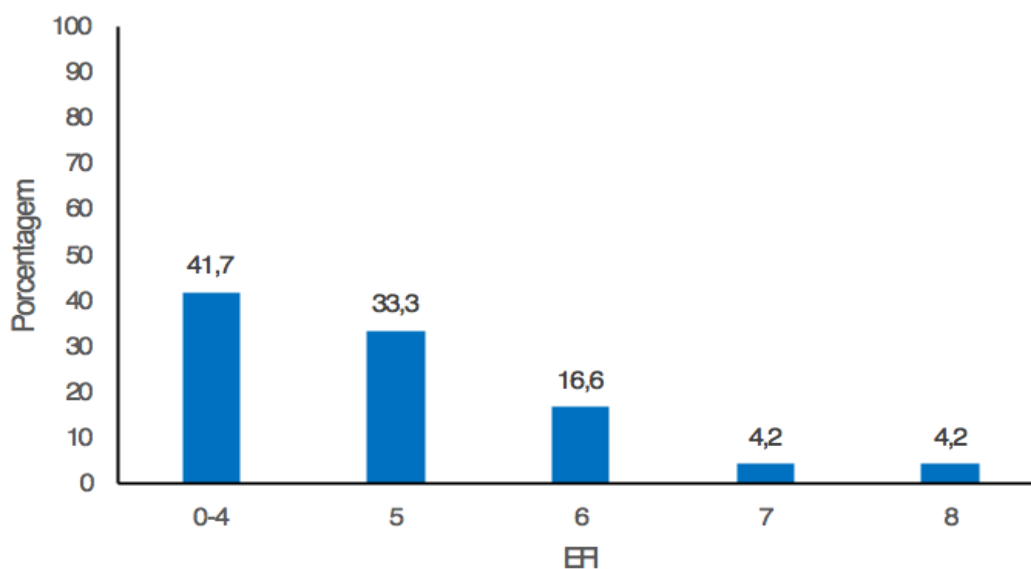
Variáveis	Pontuação EFI	n=24
Least Function (%)		
1 a 3 (baixo escore)	0	17 (70,8)
4 a 6 (moderado escore)	2	7 (29,2)
7 a 8 (alto escore)	3	0 (0,0)
AFS por lesão n (%)		
<16	1	3 (12,5)
≥16	0	21 (87,5)
AFS total n (%)		
<71	1	21 (75%)
≥71	0	6 (25%)

Fonte: dados da pesquisa.

A distribuição dos escores do *Endometriosis Fertility Index* (EFI) entre as 24 pacientes em estudo variou de um a oito, como ilustra o GRÁF. 8, que mostra a porcentagem de pacientes submetidas à FIV e a correlação com os escores do EFI. Observou-se maior número de pacientes com $EFI \leq 5$ (75%), sendo 10 com $EFI > 5$ (25%).

4.3.1 Escores do EFI x número de pacientes em cada escore

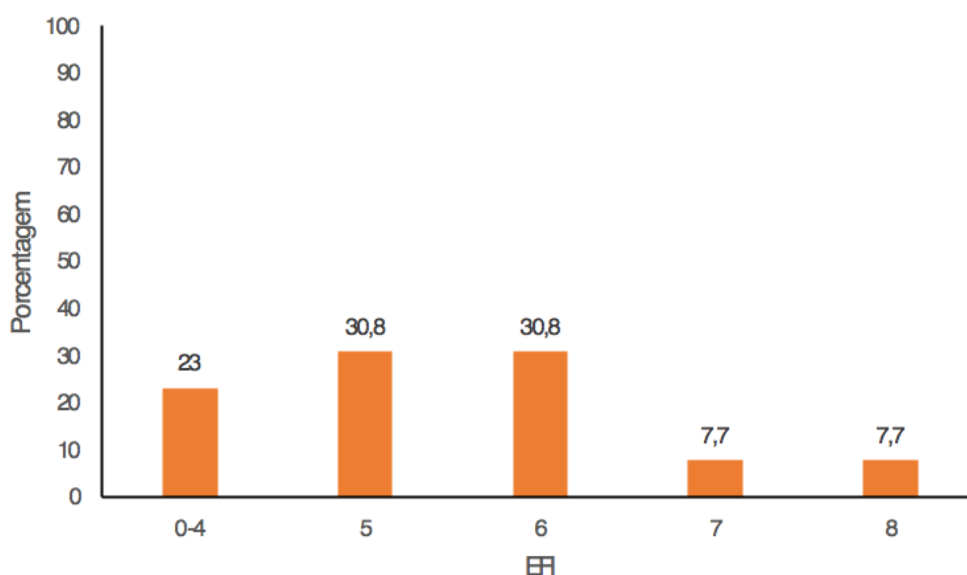
GRÁFICO 8 - Percentual de pacientes com reprodução assistida por escore EFI



Fonte: dados da pesquisa.

A distribuição dos escores do *Endometriosis Fertility Index* (EFI) entre as 13 pacientes em estudo que engravidaram por FIV estão no GRÁF. 9. Houve maior concentração de gravidez nos EFIs 5 e 6, correspondendo a 30,8% das pacientes em cada, e somados os valores, as duas faixas de EFI corresponderam a 61,6% das gestações após FIV. Todas as pacientes com EFI=7 e EFI=8 engravidaram.

GRÁFICO 9 - Percentual das mulheres que engravidaram por FIV x escore EFI



Fonte: dados da pesquisa.

TABELA 13 - Resultado das comparações das variáveis do estudo com a dificuldade de engravidar por FIV baseado nos escores do EFI

VARIÁVEIS	Dificuldade de engravidar por FIV da paciente com endometriose moderada egrave		Valor-p
	EFI≤5 (Maior dificuldade) n=18	EFI>5(Menor dificuldade) n=6	
Idade			
≤35 anos	10 (62,5)	6 (37,5)	0,129 ¹
>35 anos	8 (100,0)	0 (0,0)	
IMC			
≤25,8 Baixo Peso + eutrófico	14 (73,7)	5 (26,3)	1,000 ¹
>25,8 Sobrepeso + obesidade	4 (80,0)	1 (20,0)	
Gestação anterior			
Sim	5 (83,3)	1 (16,7)	1,000 ¹
Não	13 (72,2)	5 (27,8)	
Tempo de infertilidade			
Mediana (Q1;Q3)	48,0 (21,0; 60,0)	24,0 (20,3; 48,0)	0,307 ²
Tempo infertilidade			
≤36 meses	6 (54,5)	5 (45,5)	0,061¹
>36 meses	12 (92,3)	1 (7,7)	
Endometrioma			
Sim	11 (78,6)	3 (21,4)	1,000 ¹
Não	7 (70,0)	3 (30,0)	
Lesão intestinal			
Sim	16 (88,9)	2 (11,1)	0,018¹
Não	2 (33,3)	4 (66,7)	
Obliteração de fundo de saco			
Sim	13(92,9)	1 (7,1)	0,050¹
Não	5 (50,0)	5 (50,0)	
Engravidou			
Sim	7 (53,8)	6 (46,2)	0,016¹
Não	11 (100,0)	0 (0,0)	
Grau de endometriose			
III	1 (25,0)	3 (75,0)	0,035¹
IV	17 (85,0)	3 (15,0)	

1Teste qui-quadrado de Pearson exato; 2Teste de Mann Whitney.

Considerou-se EFI≤5 como mais dificuldade para engravidar e EFI>5 como menos dificuldade para engravidar.

Fonte: dados da pesquisa.

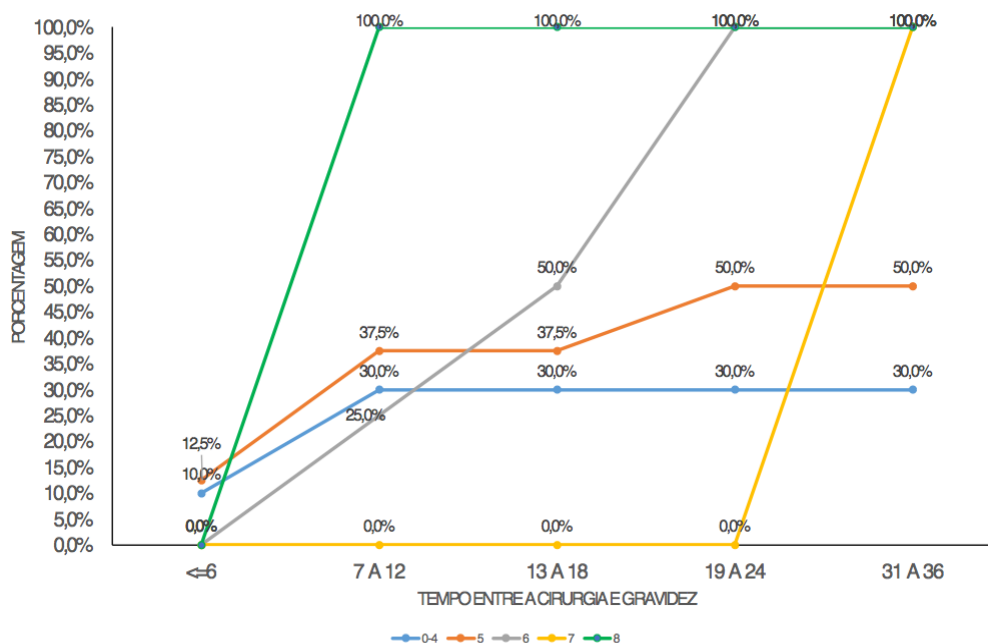
Na comparação das variáveis das pacientes em estudo e dificuldade para engravidar, as variáveis que tiveram diferenças significativas foram: faixa do tempo de infertilidade

para tempo >36 meses, em que 92,3% das pacientes tinham $EFI \leq 5$ e 7,7% tinham $EFI > 5$; lesão intestinal, em que 88,9% das pacientes tinham $EFI \leq 5$ e 11,1% tinham $EFI > 5$; obliteração de fundo de saco, 92,9% das pacientes com $EFI \leq 5$ e 7,1% com $EFI > 5$.

Das pacientes que engravidaram, sete (53,8%) tinham $EFI \leq 5$ e seis (46,2%) tinham $EFI > 5$. As 11 pacientes que não engravidaram tinham $EFI \leq 5$.

Das 24 pacientes submetidas à FIV, nove pacientes (37,5%) engravidaram em até um ano após cirurgia, conforme mostra o GRAF. 10. Considerando as 13 pacientes que engravidaram, 69,2% o fizeram até um ano após a cirurgia.

GRÁFICO 10 - Porcentagem de gravidez após FIV em diferentes escores de EFI



Pacientes com EFI de 0-4, 3 pacientes engravidaram (12,5%) todas até 12 meses após cirurgia. As com $EFI = 5$, 4 pacientes engravidaram (16,7%) 3 pacientes até 12 meses e 1 paciente com 24 meses. Pacientes com $EFI = 7$, somente 1 gravidez (4,1%) em 36 meses e com $EFI = 8$, somente 1 gravidez (4,1%) em 12 meses.

Fonte: dados da pesquisa.

TABELA 14 - Resultado do ajuste univariado do modelo de sobrevivência de Cox variáveis do estudo com o grau de endometriose das pacientes que engravidaram após TRA

VARIÁVEIS	Risco relativo (RR)	IC95% RR	Valor-p
Idade			
≤35 anos	1		
>35 anos	1,60	0,63; 4,05	0,322
IMC			
≤25,8 Baixo Peso + eutrófico	1		
>25,8 Sobrepeso + obesidade	1,09	0,36; 3,30	0,885
Gestação anterior			
Sim	1		
Não	1,15	0,41; 3,24	0,786
Tempo entre a gravidez e a cirurgia			
≤12 meses	1		
>12 meses	3,75	0,45; 31,15	0,221
Tempo infertilidade			
≤36 meses	1		
>36 meses	1,69	0,64; 4,51	0,293
Endometrioma			
Sim	1,12	0,44; 2,90	0,811
Não	1		
Lesão intestinal			
Sim	2,67	0,61; 11,60	0,191
Não	1		
Obliteração de fundo de saco			
Sim	1,86	0,66; 5,21	0,239
Não	1		
Engravidou			
Sim	1		
Não	1,86	0,72; 4,79	0,200
Grau de endometriose			
III	1		
IV	5,00	1,01; 24,77	0,049

Fonte: dados da pesquisa.

As variáveis candidatas ao modelo multivariado foram: lesão intestinal (0,191) e grau de endometriose (0,049). Quando ajustado o modelo multivariado com as duas variáveis, ambas tiveram valores de $p > 0,05$. Então, não foi possível ajustar o modelo multivariado. Deve-se levar em consideração a limitação desta parte da pesquisa, em virtude do reduzido número de pacientes em estudo.

TABELA 15 - Caracterização do *least function score* e gravidez por FIV

Least function score	Engravidou		Total	Valor-p*
	Sim	Não		
1 a 3	7 (41,2)	10 (58,8)	17	0,078
4 a 6	6 (85,7)	1 (14,3)	7	
7 a 8	0	0	0	
Total	13	11	24	

*Teste qui-quadrado de Pearson exato.

Fonte: dados da pesquisa.

No nível de 0,05 não houve associação entre *least function score* e gravidez, mas no nível de 0,08 houve associação entre *least function* e gravidez. Foi utilizado o valor de 0,08, pois os percentuais são clinicamente relevantes.

4.3.2 Taxa cumulativa de gravidez em 36 meses

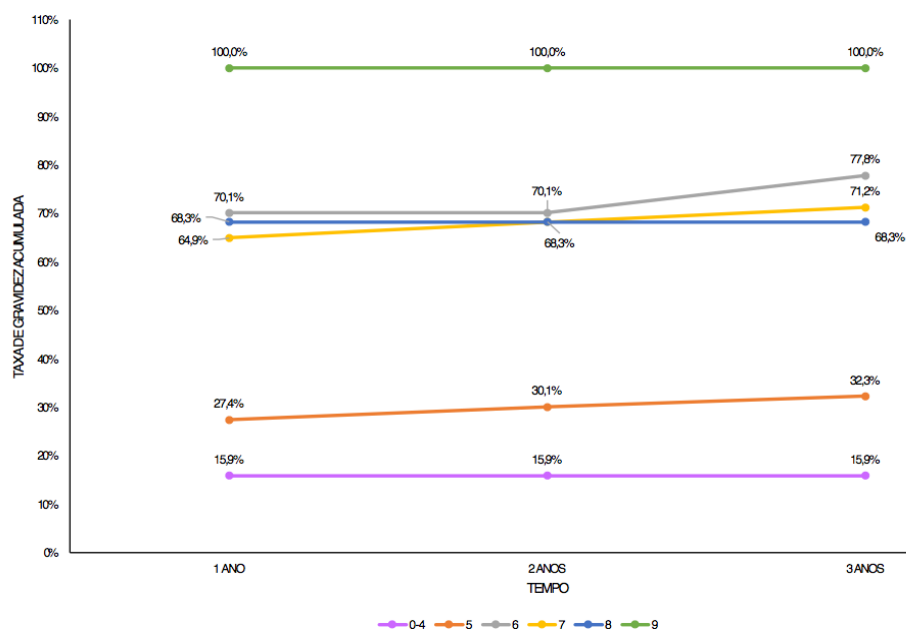
4.3.2.1 Caracterização da taxa cumulativa de gravidez (gravidez espontânea e FIV) em 36 meses e os escores do EFI (n=77)

TABELA 16 - Gravidez cumulativa espontânea e FIV

EFI	1 ANO	2 ANOS	3 ANOS
0-4	15,9%	15,9%	15,9%
5	27,4%	30,1%	32,3%
6	70,1%	70,1%	77,8%
7	64,9%	68,3%	71,2%
8	68,3%	68,3%	68,3%
9	100,0%	100,0%	100,0%

Fonte: dados da pesquisa.

GRÁFICO 11 – Taxa cumulativa de gravidez foi maior nos primeiros 12 meses após a cirurgia

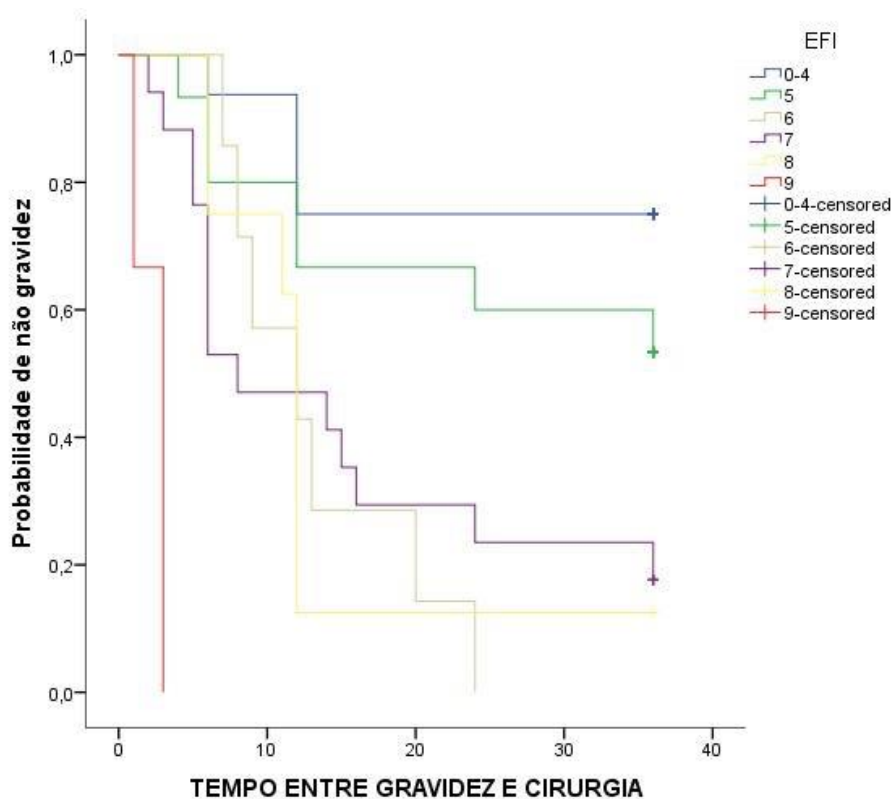


Fonte: dados da pesquisa.

O GRÁF. 11 mostra que a taxa cumulativa de gravidez foi maior nos primeiros 12 meses após a cirurgia para todos os escores do EFI.

A curva de sobrevivência de Kaplan-Meier mostra a relação entre o tempo após cirurgia e a não gravidez nos diferentes EFIs considerando gestação espontânea e gestação obtida por FIV (GRÁF. 12). Quanto menor o valor do EFI, maior a chance de não gravidez.

GRÁFICO 12 - Tempo entre cirurgia e gravidez.



Fonte: dados da pesquisa.

4.3.2.2 Caracterização do EFI e as taxas nascidos vivos

TABELA 17 - EFI X nascidos vivos gravidez espontânea em 36 meses (n=53)

EFI	Total pacientes	Mães que tiveram filhos vivos	Percentual nascidos vivos
0-4	13	1	7,7%
5	11	3	27,3%
6	3	3	100,0%
7	16	12	75,0%
8	7	6	85,7%
9	3	3	100,0%
Total	53	28	66,7%

Fonte: dados da pesquisa.

Para pacientes que obtiveram gestação espontânea, os valores mais elevados de EFI (7-9) foram significativamente mais frequentemente associados a um nascido vivo (80,8%), em comparação com os valores inferiores (EFI 0-4, 7,7% de nascidos vivos - $p < 0,0001$).

TABELA 18 - EFI X nascidos vivos gravidez por FIV em 36 meses (n=24)

EFI	Total pacientes	Mães que tiveram filhos vivos	Percentual nascidos vivos
0-4	10	2	20,0%
5	8	4	50,0%
6	4	2	50,0%
7	1	1	100,0%
8	1	1	100,0%
Total	24	10	41,6%

A comparação dos percentuais de nascidos vivos em pacientes submetidas a FIV não mostrou diferença estatisticamente significativa ($p=0,062$) entre as faixas inferiores do EFI - entre 0 e 4 - (20,0%) e as superiores - EFI entre 6-8 - (66,6%).

TABELA 19 - EFI X nascidos vivos gravidez acumulada espontânea e por FIV em 36 meses (n=77)

EFI	Total pacientes	Mães que tiveram filhos vivos	Percentual nascidos vivos
0-4	23	3	13,0%
5	19	7	36,8%
6	7	5	71,4%
7	17	13	76,4%
8	8	7	87,5%
9	3	3	100,0%
Total	77	38	43,3%

Na amostra total, incluindo pacientes que tentaram gravidez espontâneas e as que foram encaminhadas para FIV, o percentual de nascidos vivos foi significativamente diferente ($p < 0,0001$) nas faixas inferiores e superiores de EFI (faixa de 0-4, 13,0% e de 6-9, 80,0%).

Quanto maior o escore do EFI em pacientes com endometriose moderada e grave, maior a taxa de nascidos vivos encontrada.

5 DISCUSSÃO

No presente estudo foram avaliadas 77 mulheres sintomáticas com desejo de gravidez após realização de laparoscopia para tratamento cirúrgico de endometriose estágios III e IV. A maioria das pacientes eram jovens ($33 \pm 3,9$) o que configura bom prognóstico . Essas pacientes foram distribuídas em dois grupos: as que tentaram gravidez espontânea (n=53) e as que foram encaminhadas diretamente para FIV (n=24). A decisão de encaminhar as pacientes no pós-operatório diretamente para FIV ficou a cargo do médico assistente da paciente. A conduta sobre o manejo pós-operatório ideal é controverso, principalmente nos casos em que a endometriose afeta gravemente a pelve. As diretrizes atuais baseiam-se nas opiniões de especialistas (ASRM, 2012, ESHERE, 2013) que normalmente consideram fatores prognósticos como idade, duração da infertilidade, disponibilidade de tempo (pelo menos 12 meses após a cirurgia para maximizar as chances de uma gravidez natural), a reserva ovariana (se alterada, paciente com mais de 38 anos ou infertilidade de longa duração, TRA imediata deve ser considerada), a capacidade de conceber naturalmente (se sêmen e *status* tubário não compatíveis com concepção espontânea) e extensão da endometriose classificada pela r-ASRM, embora evidências mostrem que essa classificação não consegue prever gravidez (ADAMSOM; PASTA, 2010). Nenhuma das decisões de manejo da fertilidade foi baseada no escore do EFI das pacientes, pois os escores não estavam disponíveis no pós operatório.

Nas 53 pacientes com endometriose moderada e grave, que tentaram gravidez espontânea imediatamente após a laparoscopia, pôde-se validar externamente o EFI, que foi originalmente proposto como uma ferramenta para prever as taxas de gravidez espontânea após cirurgia para endometriose em todos os estágios da doença, considerando o impacto da endometriose na função anexial para melhor prever os resultados da fertilidade (ADAMSON; PASTA, 2010). Nossos dados estão de acordo com os relatados por Adamson e Pasta e outras validações externas para o EFI e confirmam que o *least function score* (LF) está associada à gravidez espontânea . (BOUJENAH et al.,2015; TOMASSETTI et al.,2013; WEI et al.,2011; ZHANG et al.,2018).

Wei *et al.* realizaram uma validação externa retrospectiva em 350 pacientes. Eles encontraram significativa associação entre um escore alto do EFI e a probabilidade de gravidez espontânea em três anos (71,8% em caso de EFI entre oito e dez e 44,4% para um escore entre cinco e sete). As pacientes com escores do EFI entre zero e quatro foram poucas. Os autores concluíram que existiu relação entre o EFI e gravidez em pacientes com infertilidade associada à endometriose. O EFI foi significativo para guiar o tratamento pós-cirúrgico, na opinião dos autores.

Foram analisados retrospectivamente por Yacoub *et al.* (2011), na França, 132 pacientes com mais de um ano de infertilidade para avaliar se o EFI é uma boa ferramenta para prever a gravidez em pacientes com endometriose cirurgicamente documentada, seguida por TRA (inseminação intrauterina ou fertilização *in vitro*). Gestações espontâneas e induzidas obtidas após laparoscopia foram registradas. Os autores concluíram que o escore rASRM não é boa ferramenta para prever gravidez e que o EFI parece ser uma ferramenta simples e confiável para prever a gravidez em pacientes com endometriose cirurgicamente documentada seguida por inseminação intrauterina (IIU) ou FIV. Esse escore deve ser um componente principal na escolha do tratamento pós-operatório da TRA. Estudos prospectivos são necessários para confirmar os dados.

Na Bélgica, Tomassetti *et al.* (2013) em um estudo retrospectivo, analisaram dados coletados prospectivamente de 233 pacientes com infertilidade e endometriose em todos os estágios e tentado gravidez sem recorrer à FIV imediatamente após a cirurgia (gravidez não FIV= espontânea, indução de ovulação com relação sexual programada ou inseminação intrauterina). Assim como observado em nosso estudo, os autores concluíram que existe associação significativa entre os escores do EFI e o tempo para gravidez espontânea em 12 meses após cirurgia. A taxa de gravidez cumulativa variou de 16,67% para EFI 0-3 e 62,55% para EFI 9-10; no nosso estudo os valores foram de 7,7% para EFI 0-4 e 90% para EFI 8-9, demonstrando a existência dessa associação em pacientes com endometriose moderada e grave. Os autores concluíram também que o escore mínimo da função foi o contribuinte mais importante para o escore total do EFI entre todas as outras variáveis. O EFI teve desempenho moderado na previsão da taxa de gravidez e parece que pode ser usado clinicamente

para aconselhar pacientes com endometriose e infertilidade sobre suas opções de concepção pós-operatória.

Estudo retrospectivo francês de Boujenah *et al.* (2015) avaliou 412 pacientes para validação externa do EFI com a finalidade de observar a taxa cumulativa de gravidez espontânea e TRA. Houve associação significativa entre o EFI e taxa de gravidez espontânea em 12 meses. O *least function score* e a remoção completa de lesões endometrióticas e aderências pélvicas foram significativamente associados à gravidez espontânea. A taxa de gravidez acumulada em 18 meses foi de 78%. Benefícios de TRA para as taxas de gravidez foram maiores para pacientes com baixo EFI. Esse estudo incluiu pacientes em todos os estágios da endometriose. Em nosso estudo, avaliamos somente pacientes com endometriose estágios III e IV e obtivemos resultados semelhantes aos de Boujenah, inclusive em relação ao *least function score* (LF). Em ambos os estudos, a remoção completa das lesões endometrióticas e adesiólise, cerca de 80% das pacientes engravidaram nos 18 meses seguintes à cirurgia, o que fala a favor dos achados descritos na literatura. Estes achados demonstram que provavelmente a gravidade da endometriose baseada na classificação da r-ASRM não tem importância primária na predição de gravidez no pós-operatório, mas sim o envolvimento adicional, incluindo a doença ovariana e os critérios cirúrgicos do EFI que são correlacionados e interdependentes (ADAMSON, 2011; TOMASSETI, 2013). Além do *least function score*, que foi considerado preditor de gravidez espontânea, duas outras variáveis avaliadas no nosso estudo foram consideradas desfavoráveis à gestação espontânea: o tempo de infertilidade acima de 36 meses e a presença do endometrioma, que pode alterar a qualidade e a quantidade de oócitos.

Garavaglia *et al.* (2015), Itália, avaliaram prospectivamente 104 pacientes para validação externa do EFI e demonstraram associação significativa entre a probabilidade de gravidez e o alto escore EFI. Concluíram que o EFI é um sistema de pontuação confiável para prever gravidez espontânea e por TRA após cirurgia para endometriose.

Zhang *et al.* (2018), em estudo chinês que avaliou retrospectivamente 1.325 pacientes com endometriose associada à infertilidade para validação do EFI, apuraram que a

diferença na taxa de gravidez acumulada entre os escores do EFI 10, 7-9, 4-6 e 2-3 foi estatisticamente significativa e aumentou com o aumento do EFI. A pesquisa demonstrou o valor do EFI para prever gravidez espontânea em mulheres com endometriose e infertilidade tratadas com laparoscopia.

Foram avaliadas 199 pacientes com endometriose submetidas à FIV após cirurgia, por Wang *et al.* (2013), China. Os autores compararam o valor preditivo do EFI com o da classificação revisada da ASRM para desfechos de FIV em pacientes com endometriose. Concluíram que o EFI tem mais poder preditivo para resultados de FIV em pacientes com endometriose que a classificação revisada da ASRM. A taxa de gravidez clínica foi maior em pacientes com $EFI \geq 6$ do que com $EFI \leq 5$.

De forma semelhante ao descrito na maioria dos estudos que avaliaram o EFI, nossos resultados demonstram um escore igual ou superior a 6 se associa a maior chance de gravidez espontânea, enquanto um escore igual ou inferior a 5 prediz piores resultados em relação à gestação espontânea. As maiores concentrações de pacientes que desejavam gravidez espontânea encontravam-se nos escores 5 (20,7%), das quais 27,3 % conseguiram gravidez espontânea, e 7 (30,2%), sendo que 81,3% destas engravidaram espontaneamente. O escore de $EFI=6$ foi pouco representativo em nosso estudo, pois somente 3 pacientes se incluíram nesta categoria (5,6%) e todas engravidaram espontaneamente, produzindo uma taxa de gravidez cumulativa de 100% nesta faixa. No entanto, esse resultado específico não pode ser considerado e provavelmente representa um viés pela pequena representatividade da amostra. Baseando-se nesses dados e em dados das validações anteriores, definimos para o nosso estudo $EFI \leq 5$ como menos favorável à gravidez espontânea e o $EFI > 5$ como favorável à gravidez espontânea, que seria um importante ponto de corte para definir o prognóstico e poderia auxiliar o médico na decisão de encaminhar ou não a paciente para TRA de alta complexidade. Quanto maior o valor do EFI, maior a chance de gravidez espontânea.

Uma particularidade do nosso estudo foi ser realizado em um seletivo grupo de mulheres com quadro sintomático de endometriose moderada e grave com predomínio da forma grave (71,5%), onde mais da metade das pacientes apresentava alguma forma de endometriose profunda (EP), muitas vezes associadas, como

endometrioma(s), lesão intestinal e obliteração de fundo de saco. Até o momento, nenhuma validação externa do EFI abordou especificamente a forma grave da doença como a endometriose profunda que, embora seja frequentemente associada à infertilidade, há poucas evidências de uma relação causal. Tem sido relatado que os sintomas intestinais podem piorar durante a TRA em mulheres com lesões intestinais não tratadas. Há evidências que o tratamento cirúrgico da EP pode melhorar a taxa de gravidez espontânea e por TRA e que complicações cirúrgicas podem diminuir as taxas de gravidez. A definição da conduta muitas vezes é difícil e empírica. Os benefícios da cirurgia antes da TRA são incertos e devem ser equilibrados com os riscos. As decisões de gerenciamento do tratamento devem ser individualizados com base na escolha da paciente, idade, sintomas associados e riscos de repetir cirurgia (PREFUMO e ROSSI, 2018). Com a validação do EFI no presente nosso estudo, ele pode se tornar uma ferramenta clínica importante nas decisões do manejo da infertilidade nessas pacientes.

Após serem submetidas a tratamento cirúrgico para remoção completa das lesões endometrióticas visibilizadas e adesiólise, mais da metade (54,7%) das pacientes engravidou espontaneamente, sendo que 82,8% engravidaram até 12 meses e 93% em até 18 meses. Os resultados desta investigação corroboram estudos que avaliaram o impacto da remoção cirúrgica da endometriose superficial e profunda na fertilidade, os quais relataram que a cirurgia para remoção cirúrgica da endometriose aumenta a probabilidade de concepção espontânea, independentemente do estágio da doença. Dados revisados indicam que mulheres tratadas cirurgicamente em qualquer estágio da endometriose têm cerca de 40-50% de chance de gravidez espontânea um a dois anos após a cirurgia (DARAI, 2010; VERCELLINI,2009).

Outro ponto a se considerar é o tratamento da dor. Como todas as pacientes tinham dor pélvica crônica, a intervenção cirúrgica se fez necessária e especialmente importante, pois a terapia hormonal para o tratamento da dor não é uma opção para quem quer engravidar, por ser afetar a ovulação. Estudos prévios não randomizados sugerem que a ressecção da EP melhora a fertilidade e está associada a significativa melhora da dor pélvica, dispareunia e qualidade de vida sexual das mulheres e restauração da anatomia pélvica, otimizando as chances de gravidez (ABBOT, 2003; DARAI, 2005; VERCELLINI, 2009). Mas para a indicação cirúrgica com ressecção

completa da doença, devem-se levar em consideração os riscos potenciais da cirurgia, incluindo complicações, formação de aderência e tecido cicatricial com redução da reserva ovariana impactando negativamente no prognóstico. Esse risco aumenta com cirurgias repetidas, devendo-se evitar procedimentos repetitivos (ESHARE, 2013)

Lacroix *et al.* (2017) realizaram estudo retrospectivo para avaliar a correlação do EFI e nascidos vivos em mulheres com endometriose estágio III e IV que tentaram engravidar após ressecção cirúrgica. Para as pacientes que engravidaram espontaneamente, o EFI foi altamente associado a nascidos vivos ($p < 0,001$): para EFI de 0-2, estima-se que a taxa de natalidade cumulativa por gravidez espontânea em cinco anos foi de 0% para 91% no EFI de 9-10, enquanto para mulheres submetidas à TRA, em cinco anos, aumentou de 38 para 71% ($p = 0,1$).

Das 29 pacientes do nosso estudo, que engravidaram espontaneamente com endometriose estágio III e IV, 28 tiveram partos com nascidos vivos a termo. Apenas uma teve aborto no primeiro trimestre de gestação. Verificamos um aumento progressivo na taxa de nascidos vivos de gravidez espontânea em 36 meses com o aumento do EFI. Assim, a chance de nascidos vivos parece proporcional ao escore final do EFI, tornando-o um índice de grande utilidade clínica no aconselhamento e na otimização das terapêuticas em reprodução humana.

Também para pacientes encaminhadas para TRA, o EFI pode ser útil. No entanto, na presente casuística, 75% das pacientes submetidas a FIV tinham $EFI \leq 5$ (75%), revelando gravidade maior do acometimento pélvico e anexial pela endometriose. Ainda assim, obteve-se cerca de 42% de taxa cumulativa de nascidos vivos em 36 meses. Somente 11 pacientes não engravidaram, e interessantemente, todas tinham $EFI \leq 5$. Além da associação entre *least function score* (LF) como fator preditivo de melhor resultado de gravidez por FIV, foram clinicamente relevantes como preditores de mau prognóstico para gestação por FIV: o tempo de infertilidade > 36 meses, lesão intestinal e obliteração de fundo de saco. Não foi possível ajustar estatisticamente esses fatores pela limitação desta parte do estudo, em virtude do reduzido número de pacientes. Avaliando conjuntamente as taxas cumulativa de nascidos vivos, observou-se aumento progressivo com o aumento do EFI, de 20 % (EFI 0-4) para 66,6% (EFI 6-8), embora o aumento não tenha sido estatisticamente significativo. Os benefícios

de TRA para as taxas de gravidez foram maiores para pacientes com baixo EFI, assim como verificado por Boujenah (2015).

A taxa cumulativa nascidos vivos em 36 meses das pacientes que engravidaram espontaneamente e por FIV variou de 13% para EFI de 0-4 e 80,0% para EFI 6-9 ($p < 0,0001$), mostrando que quanto maior o escore do EFI em pacientes com endometriose moderada e grave, maior a porcentagem de nascidos vivos, resultados semelhantes aos descritos por Lacroix, (LACROIX *et al.*, 2017).

Em pacientes com escores de EFI (≤ 5), as chances de gravidez espontânea após laparoscopia é pequena, sendo mais apropriado encaminhar para TRA no pós-operatório para otimizar as chances de gravidez. E apesar da TRA, a taxa de gravidez e de nascidos vivos é menor, podendo estar associada a outros fatores de infertilidade, como idade, aneuploidia, etc. O sucesso da TRA aumenta com o aumento de EFI.

Nosso estudo apresentou algumas limitações, por ser de natureza retrospectiva pode apresentar viés em relação ao cálculo do EFI, apesar dos dados terem sido coletados e analisados pela mesma equipe de forma uniforme e detalhada com alta fidelidade. A análise do subgrupo de mulheres que tentaram gravidez por TRA foi limitada, pelo reduzido tamanho da amostra e falta de detalhes, como informações sobre protocolos de indução e resultados intermediários dos ciclos, entre outros. A distribuição desigual de pacientes entre os graus do EFIs pode impactar nos resultados e condutas, principalmente dos EFIs intermediários, como o 5 e 6. Por fim, todas as nossas pacientes eram sintomáticas e com quadros graves de endometriose, sem representatividade de pacientes com endometriose mínima ou leve, assim como no estudo de Lacroix (2017).

Em comparação às validações externas anteriores do EFI, uma força adicional deste estudo baseia-se no acompanhamento de mulheres jovens, sintomáticas, com endometriose moderada e grave, muitas delas com comprometimento da qualidade de vida, para as quais há escassez de evidências sólidas na literatura com condutas variáveis, sendo uma população-alvo que mais depende e pode se beneficiar de avaliação do potencial de fertilidade entre todas as mulheres com endometriose.

6 CONCLUSÕES

O EFI foi validado em uma população de mulheres brasileiras sintomáticas com endometriose moderada e grave após laparoscopia e revela potencial de utilidade no aconselhamento de pacientes e na escolha de tratamentos.

A taxa de gravidez cumulativa, espontânea e por TRA, em 36 meses variou de 15,7% para EFI 0-4 e 85,7% para EFI 7-9. Quanto maior o EFI, maior a taxa cumulativa de gravidez.

A taxa de nascidos vivos em 36 meses das pacientes que engravidaram espontaneamente e por FIV variou de 13% para EFI de 0-4 e 82,1,0% para EFI 7-9 . Quanto maior o valor do EFI, maior a porcentagem de nascidos vivos.

Desses dados apreende-se que a chance de se obter gravidez e um bebê nascido vivo é variável e altamente correlacionada ao valor do EFI.

Pacientes com $EFI > 5$ têm maior chance de gravidez espontânea, principalmente nos primeiros 12 meses após a laparoscopia. O *least function score* é um preditor de gravidez espontânea. A presença de endometrioma(s) mostrou-se desfavorável à gravidez espontânea.

REFERÊNCIAS

ABBOT, J.A. *et al.* The effects and effectiveness of laparoscopy exvition of endometriosis: a prospective estude with 2-5 year follow-up. **Hum Reprod**, v. 18, p. 921-927, 2003.

ABRÃO, M.S. *et al.* Comparison between clinical examination, transvaginal sonography and magnetic resonance imaging for the diagnosis of deep endometriosis. **Hum Reprod**, v. 22, n. 12, p. 3092-7, 2007.

ABRÃO, M.S. *et al.* Deep endometriosis infiltrating the recto-sigmoid: critical factors to consider before management. **Hum Reprod**, v.0, p. 1-11, 2015.

ADAMSON, G.D. Endometriosis classification: an update. **Curr Opin Obstet Gynecol**, v. 23, n. 4, p. 213-20, 2011.

ADAMSON, G.D. Endometriosis Fertility Index: is it better than the present staging systems? **Curr Opin Obstet Gynecol**, v. 25, n. 3, p. 186-92, 2013.

ADAMSON, G.D; PASTA, D.J. Endometriosis fertility index: The new, validated endometriosis staging system. **Fertil Steril**, v. 94, p. 1609-15, 2010.

ADAMSON, G.D. *et al.* Laparoscopic endometriosis treatment is it better? **Fertil Steril**, v. 59, p. 35-44, 1993.

AMERICAN FERTILITY SOCIETY. Classification of Endometriosis. **Fertil Steril**, v.32, p. 633-634, 1979.

AMERICAN FERTILITY SOCIETY. Revised Classification of Endometriosis. **Fertil steril**, v.43, n. 3, p. 351-352, 1985.

AMERICAN SOCIETY OF REPRODUCTIVE MEDICINE (ASRM). Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: a committee opinion Practice Committee. **Fertil Steril**, v. 99, n. 1, p. 63, 2013.

AMERICAN SOCIETY OF REPRODUCTIVE MEDICINE (ASRM). Endometriosis and infertility: a committee opinion: 2012. **Fertil Steril**, v. 98, p.5 91-8, 2012.

AMERICAN SOCIETY OF REPRODUCTIVE MEDICINE (ASRM). Practice Committee. Diagnostic evaluation of the infertile male: a committee opinion. **Fertil Steril**, v. 103, n.3, p. 18-25, 2015.

AMERICAN SOCIETY OF REPRODUCTIVE MEDICINE (ASRM).Practice Committee.Treatment of pelvic pain associated with endometriosis. **Fertil Steril**, v.101, p.927-935, 2014.

AMERICAN SOCIETY OF REPRODUCTIVE MEDICINE (ASRM). Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996. **Fertil Steril**, v.67, p.817-821, 1997.

AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS (ACOG). Practice bullenn.114: Management of endometriosis. **Obstet Gynecol.**, v.116, p. 223-236, 2010.

BAJAJ, P. et al. Endometriosis is associated with central sensitization: a psychophysical controlled study. **J. Pain**, v.4, p. 372-380, 2003.

BALLARD, K. What's the delay? A qualitative study of women's experiences of reaching a diagnosis of endometriosis. **Fertil Steril**, v. 86, n. 5, p. 1296-301, 2006.

BAZOT, M. *et al.* Diagnostic accuracy of physical examination, transvaginal sonography, rectal endoscopic sonography, and magnetic resonance imaging to diagnose deep infiltrating endometriosis, **Fertil Steril**, v. 92, p. 1825-33, 2009.

BIANEK-BODZAK, et al. The importance and perspective of magnetic resonance imaging in the evaluation of endometriosis, **BioMed Resear Intern**, ID436589, 9p 2013.

BERKLEY, P. et al. The pain of endometriosis. **Science**, v. 308, p. 1587-1589, 2005.

BORGHESE, B *et al.* Endometriosis-related infertility: ovarian endometrioma *per se* is not associated with presentation for infertility. **Hum Reprod**, v. 31, n. 8, p. 1765-75, 2016.

BORBHESE, B; CHAPRON, C. et al. Definition, description, clinicopathological features, pathogenesis and natural history of endometriosis: CNOF-HAS Endometriosis Guidelines, **Gynécologie Obstétrique Fertilité Sénologie**, v.46, p. 156-167, 2018.

BOUJENAH, J. *et al.* Endometriosis Fertility Index or classification of the American Society of Reproductive Medicine for postoperative endometriosis patients with infertility: Which is more relevant? **Gynecol Obstet Fertil**, v. 43, n. 12, p. 806-9, 2015.

BOUJENAH, J. External validation of the Endometriosis Fertility Index in a French population. **Fertil Steril**, v. 104, n. 1, p.119-23, 2015.

BULUN, S.E. Endometriosis. **N Engl J Med**, v. 360, p. 268-79, 2009.

BUTTRAM JR., V.C. An expanded classification of endometriosis. **Fertil Steril**, v. 30, p: 240-242, 1978.

CANIS, M. *et al.* Classification of endometriosis. **Clin Obstet Gynecol**, v.7, n.4, p. 759-774, 1993.

CARNEIRO, M.M. *et al.* Clinical prediction of deeply infiltrating endometriosis before surgery: is it feasible? A review of the literature. **Biomed Res Int**, v. 564 p. 153, 2013.

CHAPRON, C. et al. Deeply infiltrating endometriosis: pathogenetic implications of the anatomical distribution. **Hum Reprod**, v. 21, n. 7, p.1839-1845, 2006.

COSTA, A.A. *et al.* A proposed classification of pelvic endometriosis. **Obstetr Gynecol**, v. 42, n. 1, p. 19-25, 1973.

DARAI, E. *et al.* Determinant factors of fertility outcomes after laparoscopic colorectal resection for endometriosis. **Eur J Obstet Gynecol**, v. 149, n.2, p.210-214, 2010.

DARAI, E *et al.* Fertility after laparoscopic colorectal resection for endometriosis: preliminary results. **Fertil Steril**, v. 84, p. 945-950, 2005.

DE CICCIO, C. *et al.* Bowel resection for deep endometriosis: a systematic review. **BJOG**, v. 118, n.3, p. 285-91, 2011.

DE ZIEGLER, D.; BORGHESE, B.; CHAPRON, C. Endometriosis and infertility: pathophysiology and management. **Lancet**, v. 376, p. 730-738, 2010.

DONG, X. *et al.* The impact of endometriosis on IVF/ICSI outcomes. **Int J Clin Exp Pathol**, v.6, n. 9, p. 1911-8, 2013.

DUNSELMAN, G.A.J. *et al.* ESHRE guideline: management of women with endometriosis. **Hum Reprod**, v. 29, p. 400-12, 2014.

EUROPEAN SOCIETY OF HUMAN REPRODUCTION AND EMBRYOLOGY (ESHRE). Endometriosis Guideline Development Group of ESHRE. **Management of women with endometriosis**. 13 out. 2013.

FACCHIN, F; VERCELLINI, P. Impacto of endometriosis on quality of life and mental health: pelvic pain makes the difference. **J Psychosom Obstet Gynaecol**. v.36, n.4, p.135-141, 2015.

FAUCONNIER, A. *et al.* Relation between pain symptoms and the anatomic location of deep infiltrating endometriosis. **Fertil Steril**, v.78, p. 719-726, 2002.

FAUCONNIER, A.; CHAPRON, C. Endometriosis and pelvic pain: epidemiological evidence of the relationship and implications. **Hum. Reprod. Update**. V. 11, p. 595-606, 2005.

FERREIRA, M.C.F.; CARNEIRO, M.M. Ultrasonographic aspects of endometriosis. **J Endometriosis**, v 2, n. 2, p. 47-54, 2010.

GARAVAGLIA, E. *et al.* External validation of the endometriosis fertility index (EFI) for predicting spontaneous pregnancy after surgery: further considerations on its validity. **Gynecol Obstet Invest**, v. 79, n.2, p. 113-8, 2015.

GIUDICE, L.C. Endometriosis. **Lancet**, v. 364, p. 1789-99, 2004.

GONÇALVES, M.O. *et al.* Transvaginal ultrasound for diagnosis of deeply infiltrating endometriosis. **Int J Gynaecol Obstet**, v. 104, n.2, p. 156-60, 2010.

HAAS, D. *et al.* The rASRM score and the Enzian classification for endometriosis: their strengths and weaknesses. **Acta Obstet Gynecol Scand**, v. 92, n. 1, p. 3-7, 2013.

HANDAM, M. *et al.* The impact of endometrioma on IVF/ICSI outcomes: a systematic review and meta-analysis. **Hum Reprod Update**, v. 21, p. 809-25, 2015.

HART, R.J. *et al.* Excisional surgery versus ablative surgery for ovarian endometrioma. **Cochrane Database Syst Rev**, Issue. 2, 2008.

HOWARD, F.M. Endometriosis and mechanisms of pelvic pain. **J Minim Invasive Gynecol**, v. 16, p. 540-550, 2009.

JACOBSON, T.Z. *et al.* Laparoscopic surgery for subfertility associated with endometriosis. **Cochrane Database Syst Rev**, 2010.

JOHNSON, NP; HUMMELSHOJ, L. World Endometriosis Society (WES) Montpellier. Consensus on current management of endometriosis. **Hum Reprod**. V.28, p. 1552-1568, 2013.

KONINCKX, PR. *et al.* Suggestive evidence that pelvic endometriosis is a progressive disease, whereas deeply infiltrating endometriosis is associated with pelvic pain. **Fertil Steril**, v. 55, p. 759-765, 1991.

KONINCKX, PR. *et al.* Diagnosis of deep endometriosis by clinical examination during menstruation and plasma CA125 concentration. **Fertil Steril**, v. 65, p. 280-287, 1996.

KRISTNER, R.W. Suggested classification for endometriosis: relationship to infertility. **Fertil Steril**, v. 28, p. 1008-1010, 1977.

LACROIX, S.M. *et al.* Endometriosis Fertility Index predicts live birth following surgical resection of moderate and severe endometriosis. **Hum Reprod**, v. 32, n. 11, p. 2243-2249, 2017.

LAUFER, M.R. *et al.* Adolescent endometriosis: Diagnosis and treatment Approaches. **J Pediatric Adolesc Gynecol**, v. 16, n. 5, p. 3-11, 2003.

LAUFER, M.R. *et al.* Prevalence of endometriosis in adolescent girls with chronic pelvic pain not responding to conventional therapy. **J Pediatric Adolesc Gynecol**, v. 10, p. 199-202, 1997.

LEONE, R.M. *et al.* Endometriotic ovarian cysts do not negatively affect the rate of spontaneous ovulation. **Hum Reprod**, v.30, p. 299-307, 2015.

LEYLAND, N. *et al.* THE SOCIETY OF OBSTETRICIANS AND GYNAECOLOGISTS OF CANADA (SOGC) Endometriosis: Diagnosis and management. **J Obstet Gynaecol Can**, v. 32, p.S1-S32, 2010.

MARCOUX S, MAHEUX R, BERUBE S. Laparoscopic surgery in infertile women with minimal or mild endometriosis. Canadian Collaborative Group on Endometriosis. **N.Engl J Med**, v.337, n.4, p.217-22, 1997.

MATSUUURA, K.; OHTAKE, H.; KATABUCHI H.; OKAMURA H. Celomic metaplasia theory of endometriosis: evidence from in vivo studies and an in vitro experimental model. **Gynecol Obstet Invest**. v. 47, p. 18-22, 1999.

MURPHY, A.A. Clinical aspects of endometriosis. **Ann N Y Acad Sci**. v. 955, p. 1-10, 2002.

NISOLLE M, DONNEZ J. Peritoneal endometriosis ovarian endometriosis, and adenomyotic nodules of retrovaginal septum are three different entities. **Fertil Steril**, v.68, p. 585-596, 1997.

NOAHAM, K.E. *et al.* World Endometriosis Research Foundation Global Study of Women's Health consortium Impact of endometriosis on quality of life and work productivity: a multicenter study across ten countries. **Fertil Steril**, v. 96, p. 366-373 e368, 2011.

PALMISANO, G.P. *et al.* Can staging systems for endometriosis based on anatomic location and lesion type predict pregnancy rates? **Int J Fertil Menopausal Stud**, v. 38, n.4, p. 241-9, 1993.

PARAZZIMARNI F. Ablation of lesions or no treatment in minimal-mild endometriosis in women: a randomized trial. Gruppo Italiano per lo Studio dell'Endometriosi. **Hum Reprod**, v. 14, n. 5, p. 1332-1334, 1999.

PREFUMO, F; ROSSI, A.C. Endometriosis, endometrioma, and ART results: Current understanding and recommended practice. **Best Pract Res Clin Obstetric Gynecol**, v. 30, p.1-7, 2018.

ROBERTS, C.P.; ROCK, J.A. The current staging system for endometriosis does it help? **Obstetric Gynecol North Am**, v. 30, n. 1 p. 115-132, 2003.

ROCK, J.A. The revised American Fertility Society classification of endometriosis: reproducibility of scoring: ZOLADEX Endometriosis Study Group. **Fertil Steril**, v. 63, p. 1108-1110, 1995.

SAMPSON, J.A. Ovarian hematomas of endometrial type (perforating hemorrhagic cysts of the ovary) and implantation adenomas of endometrial type. **Boston Med Surg J**, v. 186, p. 445-73, 1992.

TAYLOR, RN, LEBOVIC, DI. In Reproductive endocrinology physiology and clinical management -6th edn. **New York Elsevier**, p.377-395, 2009.

TAYLOR, HS *et al.* An evidence-based approach to assessing surgical versus clinical diagnosis of symptomatic endometriosis. **Int J Gynaecol Obstet**, v. 142, n.2, p. 131-142, 2018 Review.

TOMASSETTI, C. *et al.* External validation of the endometriosis fertility index (EFI) staging system for predicting non-ART pregnancy after endometriosis surgery. **Hum Reprod**, v. 28, n.5, p. 1280-8, 2013.

TOSTI, C. *et al.* Pathogenetic mechanisms of deep infiltrating endometriosis. **Reprod Sci**, v. 22, n. 9, p. 1053-1059, 2015.

TUTTILIES, F. *et al.* ENZIAN-score, a classification of deep infiltrating endometriosis. **Zentralblatt fur Gynakologie**, v. 127, p. 275-281, 2005.

UEKI, M. Histologic study of endometriosis and examination of the lymphatic drainage in and from the uterus. **Am J Obstet Gynecol**, v. 165, p. 201-209, 1991.

VALENTIM, L. Use of morphology to characterize and manage common adnexal masses. **Best Pract Res Clin Obstet Gynecol**, v. 18, p. 71-89, 2004.

VERCELLINI, P. *et al.* Reliability of the visual diagnosis of ovarian endometriosis. **Fertil Steril**, v.58, p. 221-220, 1992.

VERCELLINI, P. *et al.* Endometriosis and pelvic pain: relation to disease stage and localization. **Fertil Steril**, v. 65, p. 299-304, 1996.

VERCELLINI, P. *et al.* Endometriosis: epidemiology and aetiological factors. **Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol**, v. 18, n.2, p. 177-200, 2004.

VERCELLINI, P. *et al.* Reproductive performance in infertile women with rectovaginal endometriosis: is surgery worthwhile? **Am J Obstet Gynecol**, v.195, p. 1303-10, 2006.

VERCELLINI, P. *et al.* Association between endometriosis stage, lesion type, patient characteristics and severity of pelvic pain symptoms: a multivariate analysis on 1000 patients. **Hum. Reprod. Update** 11, p. 595-606, 2005.

VERCELLINI, P. *et al.* Association between endometriosis stage, lesion type, patient characteristics and severity of pelvic pain symptoms: a multivariate analysis on 1000 patients. **Hum. Reprod.** V.22, p.266-271. 2007.

VERCELLINI, P. *et al.* Endometriosis: current and future medical therapies. **Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol**, v. 22, n. 2, p.275-306, 2008.

VERCELLINI, P. *et al.* Surgery for endometriosis-associated infertility: a pragmatic approach. **Hum Reprod**, v. 24, p. 254-69, 2009.

VERCELLINI, P. *et al.* Priorities for endometriosis research: a proposed focus on deep dyspareunia. **Reprod Sci**, v. 18, n. 2, 2011.

VERCELLINI, P. *et al.* Endometriosis: Pathogenesis and treatment. **Nat. Rev. Endocrinol**, v.10, p.261-275, 2014.

VINATIER, D. *et al.* Theories of endometriosis. **Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol**, v.96, p.145, 2001.

VIGANO, P. *et al.* Endometriosis: epidemiology and aetiological factors. **Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol**, v. 18, n 2, p. 177-200, 2004.

WANG, G. *et al.* Hyperinnervation in intestinal deep infiltrating endometriosis. **J Minim Invasive Gynecol**, V. 16, p. 713-719, 2009.

WANG, W. *et al.* Endometriosis fertility index score maybe more accurate for predicting the outcomes of *in vitro*fertilisation than r-AFS classification in women with endometriosis. **Reprod Biol Endocrinol**, v. 11, p. 112, 2013.

WEI, D.M. *et al.* Relationship between endometriosis fertility index and pregnancies after laparoscopic surgery in endometriosis-associated infertility. **Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi**, v. 46, n. 11, p. 806-8, 2011.

YACOUB, A. *et al.* Is endometriosis fertility Index a good tool to predict pregnancy in patients with surgical documented endometriosis followed by ART Management? *In: WORLD CONGRESS ENDOMETRIOSIS*, Montpellier, France. **Clin Free Oral Communic**, 2011.

ZHANG, X. *et al.* Prediction of endometriosis fertility index in patients with endometriosis –associated infertility after laparoscopic treatment. **Reprod BioMedicine**, v.37, n.1, p. 53-59, 2018.

APÊNDICES

Apêndice A - Validação Externa do EFI

Dados clínicos e cirúrgicos das pacientes obtidos pelo prontuário médico

Nome: _____ Idade: _____

Prontuário: _____

Telefone: _____ Data: ____/____/____

Sintomas: _____

Paridade: G____ P____ A____ IMC: _____

Tempo de infertilidade: _____

Tipo de infertilidade: _____

Tentou concepção antes da CVL: Sim () Não ()

Exames Realizados:

CA-125 _____ FSH (3º dia da menstruação) _____ ou AHM _____

US / US com preparo intestinal _____

Mioma: Sim () Não () IM____ SS____ SM____ Adenomiose: Sim () Não ()

RNM: _____

Colonoscopia: _____

Fator masculino (espermograma) _____

Indicação cirúrgica: _____

Data da cirurgia: ____/____/____

Cirurgia realizada: _____

Estadiamento ASRM total _____

Estadiamento ASRM lesão: _____

Pelve congelada: Sim () Não ()

Endometrioma: Sim () Não ()

Tubas Pêrveas: Sim () Não ()

Fímbricas: _____

Aderências: _____

Obliteração de fundo de saco: Sim () Não ()

Endometriose intestinal: Sim () Não ()

Endometriose do trato urinário: Sim () Não ()

Apêndice B - Validação externa do EFI

Follow up obtido por telefone

Tentou engravidar após cirurgia? Sim () Não ()

Por quanto tempo tentou engravidar? _____

Engravidou? Sim () Não ()

Gravidez espontânea: Sim () Não ()

Uso de TRA – Indução da ovulação com coito programado ()

Inseminação intrauterina ()

Fertilização *in vitro* ()

Tempo entre cirurgia e gravidez _____

Parto _____ Mais de uma gestação _____

Aborto _____

Tratamento atual para endometriose: _____

Sintomas após a cirurgia: _____



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA MULHER




FOLHA DE APROVAÇÃO

VALIDAÇÃO EXTERNA DO ÍNDICE DE FERTILIDADE DA ENDOMETRIOSE (EFI) APÓS RESSECÇÃO CIRÚRGICA DE ENDOMETRIOSE MODERADA E GRAVE EM UMA POPULAÇÃO BRASILEIRA

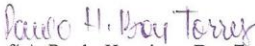
DAISY MARTINS RODRIGUES

Dissertação submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em SAÚDE DA MULHER, como requisito para obtenção do grau de Mestre em SAÚDE DA MULHER, área de concentração PATOLOGIA GINECOLÓGICA E REPRODUÇÃO.

Aprovada em 17 de agosto de 2018, pela banca constituída pelos membros:


Prof(a). Marcia Cristina Franca Ferreira - Orientador
UFMG


Prof(a). Marcia Mendonça Carneiro
UFMG


Prof(a). Paulo Henrique Boy Torres
HC-UFMG

Belo Horizonte, 17 de agosto de 2018.