



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

**AVALIAÇÃO DE FATORES PROGNÓSTICOS DE FERTILIDADE  
EM MULHERES COM ENDOMETRIOSE INTESTINAL SUBMETIDAS  
À TRATAMENTO CIRÚRGICO CONSERVADOR**

**LECI VEIGA CAETANO AMORIM**

**Belo Horizonte**  
**2018**

**LECI VEIGA CAETANO AMORIM**

**AVALIAÇÃO DE FATORES PROGNÓSTICOS DE FERTILIDADE  
EM MULHERES COM ENDOMETRIOSE INTESTINAL SUBMETIDAS  
À TRATAMENTO CIRÚRGICO CONSERVADOR**

Dissertação apresentada ao curso de Pós-Graduação em Saúde da Mulher da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre.

Orientador: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Márcia Mendonça Carneiro.

Área de concentração: Patologia Ginecológica e Reprodução Humana.

**Belo Horizonte**  
**Faculdade de Medicina da UFMG**  
**2018**

# **UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**

**Reitor:** Prof. Jaime Arturo Ramírez

**Vice-Reitora:** Prof<sup>a</sup>. Sandra Regina Goulart Almeida

**Pró-Reitora de Pós-Graduação:** Prof<sup>a</sup>. Denise Maria Trombert de Oliveira

**Pró-Reitor de Pesquisa:** Prof. Ado Jório de Vasconcelos

## **Faculdade de Medicina**

**Diretor:** Prof. Tarcizo Afonso Nunes

**Vice-Diretor:** Prof. Humberto José Alves

## **Centro de Pós-Graduação**

**Coordenador:** Prof. Luiz Armando Cunha de Marco

**Subcoordenador:** Prof. Selmo Geber

## **Departamento de Ginecologia e Obstetrícia**

**Chefe:** Prof. Agnaldo Lopes Silva Filho

## **Programa de Pós-Graduação Saúde da Mulher - Área de Concentração em Reprodução Humana e Patologia Ginecológica e Mamária**

**Coordenador:** Prof. Selmo Geber

**Subcoordenador:** Prof. Fernando Marcos dos Reis

**Representante discente:** Dalila Cristina Magioni de Paula

## **Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Mulher**

Agnaldo Lopes da Silva Filho

Henrique Vitor Leite

Márcia Mendonça Carneiro

Alamanda Kfoury Pereira

## AGRADECIMENTOS

A Deus, presença constante, por claramente guiar meus caminhos e permitir concretizar meus planos.

À minha orientadora, Professora Doutora Márcia Mendonça Carneiro, pelos ensinamentos, por lapidar minha formação, pela paciência, compreensão, apoio e por ter sempre a firmeza e a doçura de um verdadeiro mestre.

Aos meus pais e irmã, pelo amor infinito, apoio incondicional e presença essencial a cada passo da minha caminhada. Vocês fazem tudo ser possível!

Ao meu marido, Marcelo, grande amor e incentivador, por ser um verdadeiro parceiro, por me apoiar e torcer pelo meu sucesso.

Aos meus filhos, Letícia e Gabriel. Vivo e faço tudo por vocês.

Aos meus tios, Joel e Daniela, que com seu exemplo foram grandes incentivadores à minha formação acadêmica.

À Dr<sup>a</sup>. Ivete Ávila, exemplo de profissional, sempre em busca de conhecimento e expertise.

Ao amigo Túlio Vinícius de Oliveira Campos, por ter se disponibilizado tão prontamente a me auxiliar na análise e interpretação dos resultados obtidos neste trabalho. Sem seu olhar criterioso, sua generosidade e valiosos conhecimentos não seria possível concluir meu projeto.

Aos amigos Leonardo Matheus Ribeiro Pereira, Lara Rodrigues Félix e Marina Fistarol, pela generosidade e apoio, essenciais para que o sonho do mestrado se tornasse realidade.

À equipe do BIOCOR, em especial Dr. Luiz Machado e a saudosa Dr<sup>a</sup>. Ivone Dirk, pelos ensinamentos.

E a todas as pacientes do Ambulatório de Dor Pélvica Crônica, por me ensinarem muito mais do que os livros.

## RESUMO

**Introdução:** a endometriose profunda (EP) altera a fertilidade e qualidade de vida. A taxa de fecundidade mensal pode reduzir-se até 50% diante da doença. O motivo, porém, que leva ao impacto na fertilidade não está claro. Afeta 20-35% das mulheres portadoras de endometriose e o acometimento intestinal pode ocorrer em 6 a 12%. O principal problema em pacientes com endometriose colorretal é determinar a melhor estratégia terapêutica de acordo com a prioridade da paciente. Se o intuito é melhorar os sintomas e a qualidade de vida, vários estudos sublinham o impacto positivo da cirurgia, mas quando a prioridade da paciente é conceber, não há consenso se a cirurgia ou técnicas de reprodução assistida são mais indicadas como primeira linha.

**Objetivo:** tentar identificar algum dado peroperatório - sinais e sintomas, achados ultrassonográficos e a ressonância magnética, estadiamento, extensão e localização das lesões que se correlacionem com a probabilidade de gravidez futura em mulheres com endometriose intestinal submetidas a tratamento cirúrgico.

**Pacientes e métodos:** trata-se de estudo retrospectivo, realizado no Hospital Biocor com pacientes submetidas à videolaparoscopia devido à endometriose, no período de maio de 2007 a maio de 2016. Foram realizadas 212 cirurgias nesse período, sendo 106 por EP com acometimento intestinal. Destas, 60 tentaram engravidar após a cirurgia. O desfecho final analisado foi a taxa de gravidez. E os fatores prognósticos avaliados foram sinais e sintomas, achados no exame de imagem, estadiamento, extensão, localização das lesões, gravidez progressa, entre outros. Este estudo foi aprovado pelo comitê de ética local. A análise estatística foi realizada no *software Statistical Package for Social Sciences (SPSS)* versão 18. O nível de significância utilizado foi de 0,05.

**Resultados:** das 60 pacientes que desejaram conceber, 28 (46,7%) engravidaram, 19 de forma espontânea e nove por fertilização *in vitro* (FIV). A idade média e o tempo de infertilidade anterior à cirurgia foram menores no grupo de pacientes que engravidaram em comparação àquelas que não engravidaram. O intervalo médio entre a cirurgia e a gravidez foi de 8,1 meses no geral, sendo menor nas pacientes que engravidaram espontaneamente em relação às que foram submetidas à FIV (seis e 12 meses, respectivamente). Em associação à lesão intestinal, outras localizações estavam envolvidas, como ligamentos uterossacos (100%), endometriomas (68,3%) e bexiga (21,7%). Endometriose grave foi encontrada em 93,3% das pacientes, sintomas intestinais prévios à cirurgia estavam presentes em todas as pacientes e somente oito (13%) recorreram após a cirurgia. Os principais achados deste estudo são que a idade e o tempo decorrido entre a cirurgia e a gravidez são importantes preditores.

**Conclusão:** as mulheres brasileiras aqui estudadas com diagnóstico de endometriose profunda associada a acometimento intestinal, submetidas a tratamento cirúrgico por equipe multidisciplinar e que após desejaram conceber apresentaram como fatores prognósticos relevantes a idade e o tempo decorrido entre a cirurgia e a gravidez. Mulheres com menos de 35 anos têm mais chance de engravidar espontaneamente até seis meses após a cirurgia. Associação com endometrioma, lesão no trato urinário ou pontuação na classificação revisada da Sociedade Americana de Medicina Reprodutiva não parecem exercer influência negativa nos resultados.

**Palavras-chave:** Endometriose profunda infiltrativa. Endometriose intestinal. Infertilidade. Cirurgia. Fertilização *in vitro*.

## ABSTRACT

**Introduction:** Deep infiltrative endometriosis (DIE) alters fertility and quality of life. The monthly fertility rate can occur reduction up to 50% in the presence of the disease. However, the reason for the impact on fertility is unclear. It affects 20-35% of women with endometriosis and intestinal involvement can occur in 6% to 12%. The main problem in patients with colorectal endometriosis is to determine the best therapeutic strategy according to the priority of the patient. When it is improving symptoms and quality of life, several studies emphasize the positive impact of surgery, but when the patient's priority is to conceive, there is no consensus whether surgery or assisted reproductive techniques are best indicated as first line. **Objective:** Try to identify some perioperative data: signs and symptoms, ultrasound findings and magnetic resonance imaging, staging, extension, location of lesions that correlate with the probability of future pregnancy in women with intestinal endometriosis undergoing surgical treatment. **Patients and methods:** This was a retrospective study carried out at the Biocor Hospital with patients undergoing videolaparoscopy because of DIE from May 2007 to May 2016. A total of 212 surgeries were performed during this period, 106 of which were DIE with intestinal involvement. Of these, 60 patients attempted to become pregnant after surgery. The outcome analyzed was the pregnancy rate. In addition, the prognostic factors evaluated were signs and symptoms, findings of imaging, staging, extension, location of lesions, previous pregnancy history. This study was approved by the local ethics committee. Statistical analysis was performed in SPSS version 18 software. The level of significance was 0.05. **Results:** Of the 60 patients who wished to conceive, 28 (46.7%) became pregnant, 19 spontaneously and 9 by IVF. The mean age and time of infertility prior to surgery were lower in the group of patients who became pregnant compared to those who did not. The mean interval between surgery and pregnancy was 8.1 months overall, being lower in patients who became pregnant spontaneously than those who underwent IVF (6 and 12 months respectively). In association with intestinal lesion, other sites were involved, such as uterine ligaments (100%), endometrioma (68.3%) and bladder (21.7%). Severe endometriosis was found in 93.3% of patients, intestinal symptoms prior to surgery were present in all patients and only 8 (13%) recurred after surgery. The main findings of this study are that age and time elapsed between surgery and pregnancy are important predictors. **Conclusion:** In summary, the Brazilian women studied here with a diagnosis of deep endometriosis associated with intestinal involvement, submitted to surgical treatment by a multidisciplinary team and who, after designing, presented as relevant prognostic factors the age and the time elapsed between surgery and pregnancy. Women younger than 35 are more likely to become pregnant spontaneously up to 6 months after surgery. Association with endometrioma, urinary tract injury or scoring in the revised American Society for Reproductive Medicine classification of the disease did not appear to exert negative influence on the results

**Keywords:** Deep infiltrating endometriosis. Colorectal endometriosis. Infertility. Surgery. *In vitro* fertilization.

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

<b>AFS</b>	<i>American Fertility Society</i>
<b>ASRM</b>	<i>American Society for Reproductive Medicine</i>
<b>BVS</b>	Biblioteca Virtual em Saúde
<b>DPC</b>	Dor pélvica crônica
<b>EFI</b>	<i>Endometriosis Fertility Index</i>
<b>EP</b>	Endometriose profunda
<b>ESHRE</b>	<i>European Society of Human Reproduction and Embriology</i>
<b>FIV</b>	Fertilização <i>in vitro</i>
<b>FSH</b>	Hormônio folículo estimulante
<b>HAM</b>	Hormônio antimulleriano
<b>IC</b>	Intervalo de confiança
<b>IMC</b>	Índice de massa corpórea
<b>MEDLINE</b>	<i>Medical Literature Analysis and Retrieval System On-line</i>
<b>r-ASRM</b>	<i>Revised American Society for Reproductive Medicine Endometriosis Classification</i>
<b>RCOG</b>	<i>Royal College of Obstetricians and Gynaecologists</i>
<b>RNM</b>	Ressonância nuclear magnética
<b>RR</b>	Risco relativo
<b>SCIELO</b>	<i>Scientific Electronic Library Online</i>
<b>SPSS</b>	<i>Statistical Package for Social Sciences</i>
<b>TRA</b>	Técnica de reprodução assistida
<b>USTV</b>	Ultrassonografia transvaginal
<b>β-hCG</b>	Beta gonadotrofina coriônica humana

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA 1 - Classificação r-ASRM 1996.....	23
FIGURA 2 - Classificação r-ASRM 1996 - exemplos.....	24
FIGURA 3 - Desenho do estudo.....	32
GRÁFICO 1 - Kaplan Meier do tempo entre cirurgia e gravidez.....	47

## LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - Valores descritivos.....	39
TABELA 2 - Associação das variáveis do estudo com o desfecho engravidou sim ou não.....	41
TABELA 3 - Modelo multivariado para o desfecho engravidou.....	43
TABELA 4 - Análise de associação com o tipo de gravidez.....	43
TABELA 5 - Análise uni e multivariada para o desfecho tempo entre cirurgia e gravidez.....	45
TABELA 6 - Probabilidade de sobrevida e quantidade de grávidas por meses.	46

## SUMÁRIO<sup>1</sup>

1 INTRODUÇÃO.....	12
1.1 Caracterização da doença e implicações clínicas.....	12
1.2 Endometriose profunda.....	13
1.3 Epidemiologia.....	16
1.4 Fisiopatologia.....	16
1.5 Diagnóstico.....	17
1.6 Classificação.....	20
1.7 Abordagem e tratamento.....	24
2 OBJETIVOS.....	30
2.1 Objetivo geral.....	30
2.2 Objetivos secundários.....	30
3 METODOLOGIA.....	31
3.1 Desenho do estudo.....	31
3.2 População estudada.....	31
3.3 Parecer ético.....	33
3.4 Protocolo de tratamento.....	33
3.5 Análise estatística.....	37
3.5.1 <i>Cálculo amostral</i> .....	37
3.5.2 <i>Cálculos estatísticos</i> .....	37
4 RESULTADOS.....	39
4.1 Análise descritiva.....	39
4.2 Análise do desfecho gravidez.....	41
4.3 Análise do tipo de gravidez.....	43
4.4 Análise do desfecho tempo entre cirurgia e gravidez.....	44
4.5 Análise de sobrevida.....	45

---

<sup>1</sup> 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 2016.

5 DISCUSSÃO.....	48
6 CONCLUSÕES.....	56
REFERÊNCIAS.....	57
ANEXOS.....	66

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 Caracterização da doença e implicações clínicas

A endometriose é doença benigna, progressiva, estrogênio-dependente, que se caracteriza por implantes teciduais histologicamente semelhantes ao endométrio (estroma e glândulas) fora da cavidade uterina. O tecido endometriótico responde à ação dos esteroides ovarianos, levando a proliferação, diferenciação e sangramento. Observa-se também aumento da angiogênese e da reação inflamatória local (MISSMER; CRAMER, 2003; NISOLLE; DONNEZ, 1997).

É de natureza heterogênea e apresentação diversa, destacando-se três fenótipos distintos: a) endometriose peritoneal superficial; b) endometrioma ovariano; c) endometriose profunda (EP) (NISOLLE; DONNEZ 1997; SANTULLI *et al.*, 2016).

Os achados clínicos frequentemente associados à endometriose incluem dismenorreia, dispareunia, dor pélvica crônica (DPC) e infertilidade, podendo ser assintomática em 2 a 22% dos casos (SEAMAN *et al.*, 2008).

Apresenta-se quase exclusivamente nas mulheres em idade reprodutiva, com média entre 25 e 29 anos, sendo rara em pré-púberes e no climatério. Mulheres na pós-menopausa representam somente 2 a 4% de todos os casos submetidos à laparoscopia por suspeita de endometriose (OLIVE; PRITTS, 2002).

Como fatores de risco destaca-se história menstrual de polimenorreia (ciclos curtos com menos de 25 dias), menarca precoce (antes de 11 anos) e menorragia (duração superior a sete dias ou aumento do fluxo) (ESKENAZI; WARNER, 1997).

Embora o envolvimento pélvico (ovários, peritônio, fundo de saco de Douglas e ligamentos uterossacros) seja mais comumente observado, a endometriose pode acometer o trato gastrointestinal, o trato urinário e até o aparelho respiratório (pulmões) (MURPHY, 2002).

É amplamente reconhecida a associação entre endometriose e infertilidade, mas a fisiopatologia exata desse efeito permanece obscura. Estudos sugerem mecanismos multifatoriais, incluindo: mudanças inflamatórias no fluido peritoneal (que podem alterar a interação espermatozoide-oócito); piora na reserva ovariana; alteração na receptividade endometrial; aderências pélvicas (que levam a distorções da anatomia); queda da qualidade oocitária e embrionária; e alteração da função

tubária (DE ZIEGLER; BORGHESE; CHAPRON, 2010; LEOVIC; MUELLER; TAYLOR, 2001).

A taxa mensal de fecundidade em mulheres até 35 anos varia de 15 a 20% (HEFFNER, 2004). Já nas pacientes portadoras de endometriose é identificada queda importante, com taxa de 2 a 10% na mesma faixa etária (*AMERICAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE MEDICINE - ASRM*, 2012).

A queda na taxa de fertilidade pode ser justificada na endometriose grau III/IV por importantes aderências pélvicas que levam à distorção da anatomia regional e graves consequências, tais como: dificuldade na captura de oócitos pelas tubas uterinas, contrações miometriais erráticas, dificuldade na fertilização e no transporte do embrião (HOLOCH; LESSEY, 2010; NYHOLT *et al.*, 2012). Indo ao encontro dessa observação, D'Hooghe *et al.* (2003) relataram maior prevalência de estágios mais avançados da doença em mulheres inférteis.

Já a relação da endometriose mínima e leve (I/II) com a infertilidade é controversa e vários são os mecanismos propostos para explicá-la, entre eles: ambiente pélvico adverso, com citocinas inflamatórias, fatores angiogênicos e de crescimento (MACER; TAYLOR, 2012).

A avaliação das pacientes inférteis com de endometriose é muito complexa, pois apresenta como fatores de confusão os diferentes tipos de fenótipos e associações entre eles, patência das trompas, reserva ovariana, cirurgia pregressa completa ou incompleta e adenomiose associada, que limitam a relevância dos estudos disponíveis. Assim, a ligação entre os tipos de lesão e a infertilidade está longe de ser clara (BOUJENAH *et al.*, 2017).

## **1.2 Endometriose profunda (EP)**

A endometriose profunda (EP) é considerada uma afecção específica definida em termos histológicos como lesões endometrióticas que se estendem mais de 5 mm abaixo da superfície peritoneal (CORNILLIE *et al.*, 1990; KONINCKX *et al.*, 1991).

São lesões geralmente localizadas nos ligamentos uterossacros e fundo de saco de Douglas, podendo atingir o septo retovaginal, bexiga, ureteres e paredes da vagina e reto sigmoides, e nos casos mais graves pode levar à obliteração do fundo

de saco posterior (CHAPRON *et al.*, 2003; MEULEMAN *et al.*, 2011; VERCELLINI *et al.*, 2004).

O envolvimento intestinal por nódulos endometrióticos profundos foi estimado em 8 a 12% das mulheres portadoras de endometriose (SERACCHIOLI *et al.*, 2007; WILLS *et al.*, 2008). Doença colorretal envolvendo junção retossigmoide e reto representa a forma mais grave e é responsável por até 93% de todas as lesões de endometriose intestinal (MACAFEE; GREER, 1960; WEED; RAY, 1987).

As lesões são, em sua maioria, múltiplas; e implantes microscópicos ocultos podem ser identificados até 3 cm dos nódulos macroscópicos. Encontrar lesões residuais após ressecção intestinal e peças cirúrgicas com margens positivas não é tão incomum, sendo observadas em 10 a 22% dos casos (DONNEZ; ROMAN 2017).

Em caso de EP, a taxa de fecundidade mensal pode diminuir até 50%, porém o motivo que leva ao impacto negativo na fertilidade não está claro. Como a endometriose colorretal é frequentemente associada a outras lesões (ligamentos uterossacos, tórus uterino, paramétrio, vagina, bem como os ovários), o impacto da endometriose colorretal isolada na fertilidade ainda não foi elucidado (RUFFO *et al.*, 2010).

Em comparação à endometriose peritoneal e ovariana, a EP está associada mais frequentemente a dismenorreia, dispareunia e dor pélvica não cíclica (CHAPRON *et al.*, 2012).

Os sintomas parecem ter fraca correlação com o estágio ou localização anatômica da endometriose e os mecanismos causadores podem ser explicados por inflamação, ativação ou encapsulamento (por tecido endometriótico) de fibras nervosas sensoriais, tração de ligamentos adjacentes ou órgãos fixados por aderências densas (VERCELLINI *et al.*, 2017).

Os sintomas intestinais podem variar dependendo da localização e do ciclo menstrual da paciente. São, na grande maioria das vezes, inespecíficos e apresentam sobreposição considerável com outras condições clínicas, levando a atraso no diagnóstico e tratamento. Os sintomas mais comuns são: constipação, diarreia, disquezia, tenesmo, inchaço abdominal (*bloating*) e raramente sangramento retal (KAUFMAN *et al.*, 2011).

A doença intestinal afeta a qualidade de vida das pacientes, pois pode aumentar o número de evacuações, causar constipação progressiva e, nos casos

mais graves, levar à obstrução intestinal (DUBERNARD *et al.*, 2006; FOURQUET *et al.*, 2011).

O diagnóstico diferencial deve ser feito com síndrome do intestino irritável, síndrome da úlcera retal solitária e tumor retal (SEAMAN *et al.*, 2008). E a prevalência da síndrome do intestino irritável (dor abdominal que alivia com a evacuação associada a alterações da frequência e/ou consistência das fezes e flatulência abdominal) é maior nas mulheres portadoras de endometriose.

A associação de EP com endometrioma é frequente e se comporta como um marcador de gravidade da doença (CHAPRON *et al.*, 2003). Em pacientes inférteis submetidas à FIV, o endometrioma associado teve impacto negativo na taxa de gravidez cumulativa, segundo demonstrado por Ballester *et al.* (2012). Estudos relatam associação da abordagem cirúrgica do endometrioma com alteração da reserva ovariana e, subsequentemente, piora dos resultados da fertilização *in vitro* (FIV) (HAMDAM *et al.*, 2015).

Outra associação negativa é com adeniose (DARAI *et al.*, 2010; VERCELLINI *et al.*, 2014a). Do ponto de vista fisiopatológico Tremellen e Russell (2011) mostraram que a adeniose estava associada a uma agregação proeminente de macrófagos dentro das glândulas endometriais superficiais, potencialmente interferindo na implantação do embrião.

Tradicionalmente, o acometimento do trato urinário por endometriose é descrito como uma entidade rara, com incidência de 1 a 5,5% (ABRÃO *et al.*, 2009), no entanto, alguns pesquisadores sugeriram que o trato urinário é mais acometido por endometriose do que o presumido e, em particular, nas pacientes com EP (SORIANO *et al.*, 2011). Quando o diagnóstico é postergado, o envolvimento ureteral pode levar a complicações graves como estenose, hidronefrose e, nos casos mais graves, à perda da função renal (CHAPRON; BOURRET; CHOPIN, 2010).

### **1.3 Epidemiologia**

Endometriose afeta 5-10% das pacientes em idade reprodutiva e 25-50% das mulheres inférteis (DONG *et al.*, 2013).

Endometriose profunda acomete 20-35% das mulheres portadoras de endometriose (CHAPRON *et al.*, 2001).

Endometriose intestinal pode ocorrer em 6 a 12% das mulheres com endometriose. O reto e retossigmoide são responsáveis por 70 a 93% das lesões intestinais, o apêndice por 2 a 18%, o íleo terminal por 2 a 16% e o ceco por menos de 2%. Localizações múltiplas são observadas em 15 a 35% dos casos (ABRÃO *et al.*, 2008).

#### 1.4 Fisiopatologia

Diversas teorias sobre a patogênese da endometriose indicam um processo multicausal, porém a causa definitiva da doença continua desconhecida. Existem várias teorias que tentam explicá-la, incluindo a menstruação retrógrada, metaplasia celômica, propagação metastática, origem genética e a possível participação de células-tronco no desenvolvimento da doença (MACER; TAYLOR, 2012).

Embora nenhuma teoria possa explicar todas as manifestações descritas da endometriose, a teoria da menstruação retrógrada ou de Sampson ganhou ampla aceitação como explicação para a disseminação das células endometriais. O fator exato ou os fatores que orquestram a sobrevivência e subsequente implantação do endométrio ectópico permanecem desconhecidos (BURNEY; GIUDICE, 2012). O conceito de lesão e reparação tecidual repetida parece ser a chave. Durante a vida reprodutiva, diferentes mecanismos podem levar à implantação após o refluxo pelas trompas do endométrio descamado. A presença excessiva de ferro na cavidade peritoneal, devido ao sangramento local de lesões ectópicas endometrióticas, induz estresse oxidativo e resulta em dano oxidativo macromolecular, lesão tecidual (destruição local do mesotélio peritoneal) e inflamação crônica (GORDTS; KONINCKX; BROSENS, 2017).

Conforme revisado por Gordts, Koninckx e Brosens (2017), há muitos argumentos que sustentam a hipótese de que mudanças genéticas ou epigenéticas são um pré-requisito para o desenvolvimento de lesões na EP. No entanto, após mais de um século de controvérsias, a endometriose profunda continua sendo uma fonte de discussão e debate sem claro consenso.

Outras teorias descritas são os remanescentes embrionários mullerianos (GORDTS; KONINCKX; BROSENS, 2017) e nódulos adenomióticos benignos

provenientes do colo do útero como responsáveis por algumas formas de EP (NISOLLE; DONNEZ 1997).

Na EP colorretal os implantes de endometriose ocorrem na face contramesentérica da alça intestinal e iniciam-se como pequenas lesões puntiformes que se agrupam, podem variar de tamanho e até formar placas. Podem ser múltiplos nódulos satélites em torno de um principal ou nódulos isolados. A fibrose reativa que se forma na superfície da serosa pode produzir aderências entre alças ou destas com estruturas vizinhas. Subsequentemente, a lesão sofre alterações cíclicas mensais em resposta aos esteroides ovarianos e essa atividade hormonal pode resultar na extensão desse processo e no aprofundamento nas camadas da parede intestinal. O tecido endometrial, porém, raramente afeta ou irrompe a mucosa intestinal e isso explica por que a perda sanguínea durante a evacuação é um aspecto clínico incomum (REMORGIDA *et al.*, 2005).

### 1.5 Diagnóstico

Estudos relatam demora no diagnóstico da endometriose de 10 anos na Alemanha e Áustria, oito anos no Reino Unido e Espanha, sete anos na Noruega, 7-10 anos na Itália e 4-5 anos na Irlanda e Bélgica (NNOAHAM *et al.*, 2011).

O diagnóstico clínico é realizado com base na história, sinais e sintomas, exame físico e técnicas de imagem. A confirmação somente ocorre por exame histológico durante a laparoscopia ou biópsia de lesões em fórnice vaginal (HUDELIST *et al.*, 2012).

O diagnóstico deve ser aventado em pacientes que apresentam sintomas ginecológicos tais como: dismenorreia, dor pélvica não cíclica, dispareunia profunda, infertilidade e/ou em mulheres em idade reprodutiva com sintomas cíclicos, porém não ginecológicos (disquezia, disúria, hematúria, sangramento retal ou dor no ombro) (DUNSELMAN *et al.*, 2014).

O exame clínico inclui exame físico da pelve, inspeção e palpação do abdômen. EP deve ser considerada na constatação de nódulos dolorosos na parede retovaginal ou nódulos visíveis no fórnix vaginal posterior. E em caso de massa anexial palpável, endometrioma ovariano deve ser considerado (BAZOT *et al.*, 2009). Mesmo não

identificando alterações no exame físico, não se pode descartar o diagnóstico (CHAPRON *et al.*, 2002; KAUFMAN *et al.*, 2011).

Eskenazi *et al.* (2001) descobriram que um exame pélvico positivo (espessamento, nodularidade ou dor no ligamento uterossacro ou fundo de saco de Douglas, lesões endometrióticas vaginais, massas anexiais dolorosas, útero fixo ou dor à mobilização) teve sensibilidade de 76% e 74% de especificidade. Já o exame pélvico isolado não é capaz de diagnosticar EP dos ovários, da bexiga ou do reto e deve ser combinado com ultrassonografia transvaginal (USTV), a fim de aumentar a precisão diagnóstica (HUDELIST *et al.*, 2011).

O exame pélvico, apesar da baixa precisão, continua a ser um passo importante na avaliação inicial da EP, pois permite melhor compreensão da extensão da doença e melhor planejamento terapêutico, seja cirúrgico ou não (CARNEIRO *et al.*, 2013).

Devido às limitações encontradas no exame físico, indicam-se técnicas de imagem para avaliar a localização e a extensão da endometriose. O USTV e, em casos selecionados, a ressonância nuclear magnética (RNM) melhoram o diagnóstico da endometriose pélvica retroperitoneal bem como a identificação de outras lesões (FERREIRA; CARNEIRO, 2010; HUDELIST *et al.*, 2011).

As técnicas de imagem são úteis na avaliação da endometriose moderada/grave e endometrioma, porém nenhuma delas tem valor prático na detecção da endometriose superficial, pois não permitem a visualização de implantes peritoneais ou ovarianos superficiais nem conseguem identificar a existência e a extensão das aderências (BAZOT *et al.*, 2009).

A ultrassonografia transvaginal tem sido cada vez mais valorizada como abordagem de primeira linha para mulheres com suspeita de endometriose. Seu baixo custo, tolerabilidade e disponibilidade a tornam uma ferramenta muito útil, no entanto, a experiência do examinador pode influenciar profundamente os resultados e sua reprodutibilidade (BENACERRAF; GROSZMANN, 2012). Por ser uma técnica exclusivamente operador-dependente, deve-se ter cautela ao excluir EP, a menos que seja realizado por clínico altamente experiente. Já para a detecção e acompanhamento de endometrioma, é o método mais indicado (HUDELIST *et al.*, 2011).

A USTV para investigação de EP deve incluir avaliação da bexiga, fundo de saco de Douglas, parede vaginal, septo retovaginal, retossigmoide, região

retrocervical (ligamentos uterossacos e tórus uterino) e áreas paracervicais (envolvimento ureteral). A EP pode ser identificada como áreas hipoeoicas, às vezes mal delimitadas, arredondadas e ocasionalmente conter focos hiperecoicos (KOGA *et al.*, 2003). Quando o transdutor é pressionado contra o foco endometriótico as pacientes podem queixar-se de dor profunda (GONÇALVES *et al.*, 2009).

A USTV é um excelente método para avaliar o tamanho das lesões intestinais, inclusive no eixo transversal, o que permite estimar a circunferência da alça intestinal comprometida. Com a realização de preparo intestinal prévio permite-se até estimar a distância da borda anal, o que facilita o planejamento cirúrgico, pois define se o nódulo de endometriose está acima ou abaixo da reflexão peritoneal (GONÇALVES *et al.*, 2009).

A ressonância nuclear magnética (RNM) possibilita a detecção de endometriomas e lesões peritoneais, auxiliando na avaliação da extensão e localização da doença, mas falha na identificação de lesões pequenas e superficiais (BAZOT *et al.*, 2009). É mais indicada do que a USTV na avaliação inicial de pacientes obesas e com intenso meteorismo intestinal, pois essas condições podem influenciar negativamente o exame ultrassonográfico (VIMERCATI *et al.*, 2012).

O enema opaco e a colonoscopia apresentam baixa sensibilidade e principalmente especificidade para diagnóstico da endometriose intestinal já que avaliam somente o calibre da alça e a superfície interna, respectivamente. Assim, a não ser que haja lesão da mucosa ou estreitamento do calibre da alça, detectam somente sinais indiretos de endometriose (ABRÃO *et al.*, 2004).

A colonoscopia tem indicação para afastar doenças intestinais concomitantes e avaliar a extensão e profundidade da doença. As compressões extrínsecas em que a mucosa está lisa podem significar aderências ou invasão apenas da serosa. Nas pacientes com acometimento da camada muscular própria, pode-se encontrar uma compressão extrínseca com aumento do pregueamento mucoso ou retração. Nos casos de acometimento da mucosa, podem-se visualizar lesões vegetantes e/ou ulcerosas (PODGAEC, 2014).

Para as pacientes com indicação cirúrgica, a avaliação intestinal é extremamente importante para o planejamento e abordagem cirúrgica, uma vez que o número de lesões e a profundidade da invasão influenciam a composição da equipe

cirúrgica, o equipamento utilizado e a escolha da técnica (CHAPRON; BOURRET; CHOPIN, 2010).

Na lesão paracervical ao USTV deve-se suspeitar de envolvimento ureteral. Uma vez que a obstrução ureteral por EP pode levar à hidronefrose e eventualmente evoluir para insuficiência renal, deve-se realizar ultrassonografia do trato urinário seguida de testes específicos para a função renal (CARNEIRO *et al.*, 2013). A urografia excretora está indicada se há comprometimento dos ureteres e da bexiga mas pode não detectar pequenas lesões vesicais (ABRÃO *et al.*, 2007).

Não existem marcadores laboratoriais para endometriose. O uso de marcadores sorológicos como o CA 125, CA 19-9 ou interleucinas não têm utilidade clínica (DUNSELMAN *et al.*, 2014).

## 1.6 Classificação

A classificação da endometriose está em debate desde a descrição de Sampson na década de 20. Um sistema de classificação ideal permite uma linguagem universal, orienta o tratamento e é capaz de prever índices de fertilidade (ADAMSON, 2011).

Ao longo da história, vários sistemas de classificação foram propostos (ACOSTA *et al.*, 1973; BUTTRAM, 1978; KISTNER; SIEGLER; BEHRMAN, 1977). Em 1921, Sampson dividiu a endometriose baseado em uma classificação prévia utilizada em cistos hemorrágicos ovarianos. Wicks e Larson, em 1949, propuseram um critério histológico em vez do uso da localização anatômica ou dos achados clínicos, enquanto Huffman, em 1951, propôs que o tratamento da endometriose fosse baseado na extensão da doença. Em 1966, Beecham desenvolveu uma classificação baseada no exame físico e nos achados operatórios, porém foi Acosta, em 1973, quem desenvolveu uma classificação abrangente, baseando-se nos achados cirúrgicos, no entanto, nenhuma dessas classificações teve ampla aceitação ou uso corrente.

Em 1979, a *American Fertility Society* (AFS) formou um comitê que classificou a endometriose em mínima, moderada, grave e extensa e utilizou pela primeira vez um sistema de pontos que avaliava a extensão da doença de forma bidimensional e a existência de aderências em peritônio, ovários e tubas. Avaliou ainda a bilateralidade

da doença, além de pontuar com pesos diferentes o tamanho do endometrioma ovariano e aderências pélvicas finas ou densas. Esse sistema trouxe as vantagens da facilidade de aplicação, clareza de comunicação e a descrição pormenorizada da pelve, mas 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 foi realizada revisão em que se classificou a endometriose em: mínima, leve, moderada e grave. Uma avaliação tridimensional da doença foi incluída para diferenciar doença superficial da doença profunda e foi incluída também uma quantificação do número de aderências ao redor das trompas e ovários bem como a distinção do tipo de aderência. Foi incluída uma diferenciação quando as fímbrias estivessem completamente fechadas, colocando essas pacientes diretamente na categoria moderada. O sistema continuou sem incluir os sítios extrapélvicos, mas deixou espaço para relato da endometriose nessas localizações e a obliteração do fundo de saco de Douglas foi pontuada (AFS, 1985).

A classificação consiste em quatro estágios (AFS, 1985):

- a) Estágio 1 (doença mínima): implantes isolados e sem aderências significativas;
- b) estágio 2 (doença leve): implantes superficiais com menos de 5 cm, sem aderências significativas;
- c) estágio 3 (doença moderada): múltiplos implantes, aderências peritubárias e periovarianas evidentes;
- d) estágio 4 (doença grave): múltiplos implantes superficiais e profundos, incluindo endometriomas, aderências densas e firmes.

Em 1996, a *American Society for Reproductive Medicine* (ASRM), antiga *American Fertility Society* (AFS), realizou uma nova classificação que não modificou a pontuação das lesões, mas apenas acrescentou (ASRM, 1997):

- a) Diferenciação das cores das lesões superficiais, ou seja, vermelha, branca ou preta, que a princípio determinavam 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 algum dos seguintes fatores: diâmetro do cisto <12 cm; aderências ao ligamento largo ou parede pélvica; lesões de endometriose na superfície ovariana e líquido achocolatado intracístico.

Até o momento a forma de estadiamento mais utilizada para a endometriose é o sistema de pontuação revisado da *American Society of Reproductive Medicine* denominado r-ASRM (TOMASSETTI *et al.*, 2013), demonstrado nas FIG. 1 e 2.

O r-ASRM possui algumas limitações graves. Destacam-se como exemplos a dificuldade em avaliar EP (pois endometriose intestinal, bexiga, vagina e outros sítios devem ser anotados como endometriose adicional), a não efetividade em prever os resultados clínicos do tratamento e especialmente a não efetividade em prever as taxas de gravidez em pacientes inférteis (ADAMSON; PASTA, 2010; VERCELLINI *et al.*, 2006).

Em 2005 foi publicado o sistema de estadiamento denominado ENZIAN, que foi revisado em 2011 e leva em consideração a EP (TUTTLES *et al.*, 2005). Essa classificação é um excelente complemento ao sistema r-ASRM, principalmente na descrição morfológica da EP. No entanto, ela não consegue prever os resultados de gravidez em pacientes com infertilidade (HAAS *et al.*, 2013).

Pelas limitações encontradas nas classificações anteriores, foi desenvolvido o *Endometriosis Fertility Index* (EFI) (ADAMSON; PASTA, 2010). O EFI é um sistema de pontuação que inclui a avaliação, no momento da cirurgia, de fatores históricos (idade, duração da infertilidade e história de gravidez prévia), função dos anexos após a cirurgia (pontuação funcional de trompas, fímbrias e ovários bilateralmente) e extensão da endometriose (r-ASRM). Pretende ser uma ferramenta clínica para aconselhar as pacientes sobre qual o tipo de tratamento de infertilidade associada à endometriose é mais adequado após a cirurgia (TOMASSETTI *et al.*, 2013).

Por ser uma classificação elaborada recentemente, a EFI apresenta poucos trabalhos que demonstram sua validação (TOMASSETTI *et al.*, 2013; WEI *et al.*, 2011; ZENG *et al.*, 2014).

FIGURA 1- Classificação r-ASRM 1996



AMERICAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE MEDICINE  
REVISED CLASSIFICATION OF ENDOMETRIOSIS

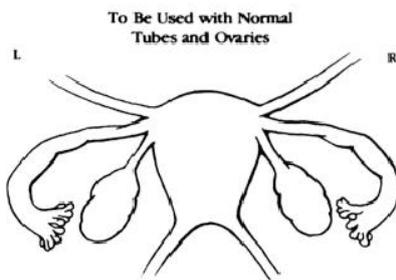
Patient's Name \_\_\_\_\_ Date \_\_\_\_\_  
 Stage I (Minimal) - 1-5      Laparoscopy \_\_\_\_\_ Laparotomy \_\_\_\_\_ Photography \_\_\_\_\_  
 Stage II (Mild) - 6-15      Recommended Treatment \_\_\_\_\_  
 Stage III (Moderate) - 16-40  
 Stage IV (Severe) - >40  
 Total \_\_\_\_\_ Prognosis \_\_\_\_\_

PERITONEUM	<b>ENDOMETRIOSIS</b>	< 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
<b>POSTERIOR CULDESAC OBLITERATION</b>		Partial	Complete	
		4	40	
OVARY	<b>ADHESIONS</b>	< 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
	<b>TUBE</b>	R Filmy	1	2
Dense	4*	8*	16	
L Filmy	1	2	4	
Dense	4*	8*	16	

\*If the fimbriated end of the fallopian tube is completely enclosed, 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%.

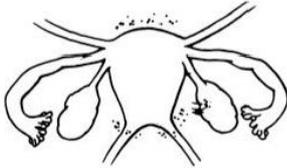
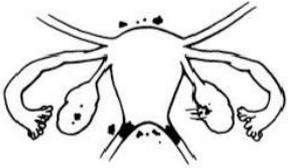
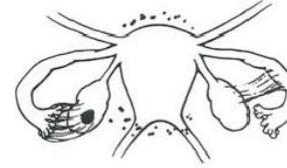
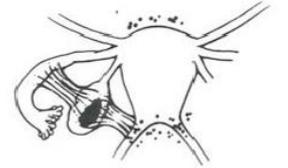
Additional Endometriosis: \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

Associated Pathology: \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_



Fonte: ASRM (1997).

FIGURA 2- Classificação r-ASRM 1996 - exemplos

STAGE I (MINIMAL)			STAGE II (MILD)			STAGE III (MODERATE)		
								
PERITONEUM	Superficial Endo	- 1-3cm - 2	PERITONEUM	Deep Endo	- >3cm - 6	PERITONEUM	Deep Endo	- >3cm - 6
R. OVARY	Superficial Endo	- < 1cm - 1	R. OVARY	Superficial Endo	- < 1cm - 1	CULDESAC	Partial Obliteration	- 4
	Filmy Adhesions	- < 1/3 - 1	L. OVARY	Filmy Adhesions	- < 1/3 - 1	L. OVARY	Deep Endo	- 1-3cm - 16
	<b>TOTAL POINTS</b>	<b>4</b>		<b>TOTAL POINTS</b>	<b>9</b>		<b>TOTAL POINTS</b>	<b>26</b>
								
PERITONEUM	Superficial Endo	- > 3cm - 4	PERITONEUM	Superficial Endo	- > 3cm - 4	PERITONEUM	Deep Endo	- >3cm - 6
R. TUBE	Filmy Adhesions	- < 1/3 - 1	L. OVARY	Deep Endo	- 1-3cm - 32**	CULDESAC	Complete Obliteration	- 40
R. OVARY	Filmy Adhesions	- < 1/3 - 1	L. TUBE	Dense Adhesions	- < 1/3 - 8**	R. OVARY	Deep Endo	- 1-3cm - 16
L. TUBE	Dense Adhesions	- < 1/3 - 16*		Dense Adhesions	- < 1/3 - 8**	L. TUBE	Dense Adhesions	- < 1/3 - 4
L. OVARY	Deep Endo	- < 1 cm - 4		<b>TOTAL POINTS</b>	<b>52</b>	L. OVARY	Dense Adhesions	- >2/3 - 16
	Dense Adhesions	- < 1/3 - 4				L. OVARY	Deep Endo	- 1-3cm - 16
	<b>TOTAL POINTS</b>	<b>30</b>					Dense Adhesions	- >2/3 - 16
							<b>TOTAL POINTS</b>	<b>114</b>

Determination of the stage or degree of endometrial involvement is based on a weighted point system. Distribution of points has been arbitrarily determined and may require further revision or refinement as knowledge of the disease increases.

To ensure complete evaluation, inspection of the pelvis in a clockwise or counterclockwise fashion is encouraged. Number, size and location of endometrial implants, plaques, endometriomas and/or adhesions are noted. For example, five separate 0.5cm superficial implants on the peritoneum (2.5 cm total) would be assigned 2 points. (The surface of the uterus should be considered peritoneum.) The severity of the endometriosis or adhesions should be assigned the highest score only for peritoneum, ovary, tube or culdesac. For example, a 4cm superficial and a 2cm deep implant of the peritoneum should be given a score of 6 (not 8). A 4cm

deep endometrioma of the ovary associated with more than 3cm of superficial disease should be scored 20 (not 24).

In those patients with only one adnexa, points applied to disease of the remaining tube and ovary should be multiplied by two. \*\*Points assigned may be circled and totaled. Aggregation of points indicates stage of disease (minimal, mild, moderate, or severe).

The presence of endometriosis of the bowel, urinary tract, fallopian tube, vagina, cervix, skin etc., should be documented under "additional endometriosis." Other pathology such as tubal occlusion, leiomyomata, uterine anomaly, etc., should be documented under "associated pathology." All pathology should be depicted as specifically as possible on the sketch of pelvic organs, and means of observation (laparoscopy or laparotomy) should be noted.

Property of the American Society for Reproductive Medicine 1996

For additional supply write to: American Society for Reproductive Medicine, 1209 Montgomery Highway, Birmingham, Alabama 35216

Fonte: ASRM (1997).

## 1.7 Abordagem e tratamento

O tratamento da endometriose baseia-se em dois pilares: tratamento clínico e/ou cirúrgico. Apesar de a abordagem medicamentosa apresentar bons resultados para o alívio da dor, melhora da qualidade de vida e redução do escore classificatório da endometriose, seus resultados para o tratamento da infertilidade não são encorajadores e não há, até o momento, evidências de que o tratamento

medicamentoso aumente a fecundidade ou leve à melhora nas taxas de gestação (ASRM, 2004; VERCELLINI *et al.*, 2009).

O primeiro ponto a enfatizar é que o tratamento deve ser projetado de acordo com os sintomas e necessidades individuais de cada paciente (VERCELLINI *et al.*, 2017). Também é vital que os centros de referência tenham conhecimento e experiência para tratar a endometriose profunda de forma clínica e/ou cirúrgica (DONNEZ; ROMAN 2017; VERCELLINI *et al.* 2017).

Em pacientes com infertilidade e suspeita de endometriose mínima ou leve a cirurgia pode ser uma opção antes de se propor técnica de reprodução assistida (EUROPEAN SOCIETY OF HUMAN REPRODUCTION AND EMBRYOLOGY - ESHER 2014). Essa decisão deve ser baseada em alguns fatores como: idade da paciente, outras causas de infertilidade e os sintomas referidos. Revisão realizada por Duffy *et al.* (2014) corrobora a indicação cirúrgica como primeira linha, pois demonstrou que o tratamento laparoscópico da endometriose mínima e leve aumentou o número de nascidos vivos e gravidez em curso.

Em pacientes com endometriose moderada ou grave a decisão é mais complexa, devendo ser particularizada e levando em consideração o impacto do tratamento na dor, fertilidade e qualidade de vida (PODGAEC, 2014). Os mais recentes diretrizes da ASRM, ESHRE e *Royal College of Obstetricians and Gynaecologists* (RCOG) referem que é incerto o papel da cirurgia na melhora das taxas de gravidez em pacientes com endometriose moderada e grave (DUNSELMAN *et al.*, 2014).

Para as pacientes com EP e acometimento intestinal é importante avaliar os fatores clínicos, alterações identificadas em exames de imagem, considerações cirúrgicas, taxa de recorrência e impacto na qualidade de vida, para determinar as melhores opções terapêuticas (ABRÃO *et al.*, 2015). Quando a prioridade é melhorar os sintomas e a qualidade de vida, vários estudos sublinham o impacto positivo da cirurgia e principalmente a abordagem laparoscópica (DARAI *et al.*, 2011; MEULEMAN *et al.*, 2011). Por outro lado, quando a prioridade da paciente é conceber, não há consenso claro e preciso sobre a indicação nem sobre a forma de abordagem cirúrgica (JOHNSON; HUMMELSHOJ, 2013; ROMAN; TUECH, 2014).

As informações mais importantes para o planejamento cirúrgico no caso de lesões intestinais são: tamanho, número de lesões, camadas da parede intestinal

comprometidas, circunferência da alça envolvida e a distância da borda anal. O diagnóstico preciso visa a: a) documentar a extensão da doença; b) ajudar no planejamento de um tratamento multidisciplinar; c) aconselhar pacientes em relação a complicações pós-operatórias (HUDELIST *et al.*, 2011).

A técnica cirúrgica empregada para abordagem colorretal é dividida em dois tipos: a radical (ressecção intestinal segmentar) e a conservadora (“*shaving*” e excisão discoide) (DONNEZ; ROMAN 2017):

- a) “*Shaving*” retal: excisão superficial de serosa e suberosa, não requer sutura ou fechamento e é a técnica de primeira linha na abordagem da endometriose intestinal;
- b) excisão discoide: excisão até o músculo retal sem abrir a mucosa retal, indicada nas lesões de até 3 cm e requer sutura ou fechamento;
- c) ressecção segmentar: ressecção de toda a parede intestinal, incluindo a mucosa, indicada em lesões maiores que 3 cm de extensão, estenose intestinal maior que 50 -75% ou nódulos múltiplos que infiltram a junção retossigmoide e/ou o cólon.

Para pacientes portadoras de EP, inférteis e assintomáticas, a melhor abordagem de tratamento ainda é controversa. Já para as sintomáticas, estudo prospectivo realizado por Bianchi *et al.* (2009) mostrou melhora nas taxas de gravidez em ciclos de FIV nas pacientes operadas previamente ao tratamento. Esses resultados são limitados, devido à falta de randomização adequada. Já em relação às taxas de gestação espontânea, Stepniewska *et al.* (2009), em estudo controlado não randomizado, obtiveram melhora após cirurgia e a recomendam como primeira opção de tratamento no contexto da infertilidade associada à endometriose, assim como Meuleman *et al.* (2014) relataram taxa de gravidez espontânea de 38% após cirurgia.

De Ziegler, Borghese e Chapron (2010) sugerem avaliação criteriosa da reserva ovariana, fator masculino e tubário antes da cirurgia. Se reserva ovariana alterada, idade maior de 38 anos, infertilidade de longa duração, fator masculino e/ou tubário incompatíveis com concepção natural, indica-se técnica de reprodução assistida (TRA) como primeira linha; e cirurgia, a princípio, está contraindicada.

Portanto, se o casal apresenta condições favoráveis, devem ser orientados a tentar conceber naturalmente, a princípio por pelo menos um ano e, se falhar, indica-se TRA.

Já Barri *et al.* (2010) mostraram que a estratégia combinada de cirurgia laparoscópica e FIV subsequente levou a maior taxa de gravidez clínica (65,8%) do que a obtida apenas com cirurgia ou FIV isolada, especialmente em pacientes com menos de 35 anos.

Trabalho publicado por Soriano *et al.* (2016) sugere que cirurgia laparoscópica realizada por equipe cirúrgica multidisciplinar qualificada deve ser considerada para mulheres sintomáticas com endometriose grave e que sofreram falha de implantação em ciclos de FIV. A excisão extensiva das lesões endometriais é recomendada durante a cirurgia, incluindo ressecção intestinal e urinária, se indicado, com a finalidade de restaurar ao máximo a anatomia pélvica. E, se indicado, as pacientes podem se beneficiar da salpingectomia. Idade inferior a 35 anos, resposta ovariana normal e morfologia uterina normalmente são bons fatores prognósticos para a taxa de gravidez após a cirurgia.

Apesar dos dados encorajadores sobre a fertilidade após a abordagem cirúrgica da endometriose colorretal, os médicos frequentemente optam por TRA no contexto da infertilidade em vez de selecionar as pacientes que poderiam se beneficiar da cirurgia, provavelmente devido a possíveis complicações e à recorrência das lesões (ROMAN *et al.*, 2015, VERCELLINI *et al.*, 2009).

Segundo De Cicco *et al.* (2011), a taxa geral de complicações em operações envolvendo ressecção intestinal é de até 22% e de complicações maiores, de 11%. Uma prática comum em muitos países é centralizar as operações de EP em alguns centros de endometriose com a intenção de reduzir esse número. As complicações mais comuns relatadas são: bexiga neurogênica, fístulas retovaginais, hemorragias, infecções e deiscência de anastomose (DE CICCICO *et al.*, 2011; MEULEMAN *et al.*, 2011).

A TRA é comumente indicada para tratar a infertilidade relacionada à endometriose, porém os estudos sobre a eficácia são escassos, fracos e contrastantes, alguns indicando resultados idênticos aos das pacientes sem endometriose (BARBOSA *et al.*, 2014; OPØIEN *et al.*, 2012) e outros com menores taxas de gravidez (HAMDAN *et al.* 2015; MAIGNIEN *et al.*, 2017; ROSSI; PREFUMO, 2016).

Não há modelo preditivo que leve em conta os fatores determinantes dos resultados de fertilidade na TRA de primeira linha. Ressalta-se a importância de se considerar a idade da mulher, adenomiose, fator masculino associado e reserva ovariana na elaboração da estratégia de tratamento (cirurgia, FIV ou doação de óvulos). A opção de FIV sistemática previamente à cirurgia em pacientes com EP colorretal é questionável, pois pode levar a altas taxas de procedimentos colorretais radicais, aumento da morbidade pós-operatória, queixas prolongadas de dor e risco de desenvolver oclusão ou subclusão intestinal (ROMAN *et al.*, 2015).

O endometrioma associado à EP levanta a questão do tratamento cirúrgico concomitante antes da TRA (REDWINE, 1999). Estudo recente (MAIGNIEN *et al.*, 2017) evidenciou que cirurgia pregressa para endometriose ou endometrioma ovariano está associada a piores resultados de FIV. Também relatado por Rossi e Prefumo (2016), o impacto da cirurgia para endometrioma na reserva ovariana pode explicar os piores resultados em ciclos de FIV, assim como Streuli *et al.* (2012) salientaram que os níveis de hormônio antimulleriano (HAM) foram significativamente diminuídos em pacientes com endometriose que tiveram cirurgia prévia de endometrioma, em comparação às mulheres que nunca operaram.

Estudos chineses propõem que o impacto da cirurgia pélvica não está apenas ligado ao dano direto ao ovário, mas também podendo envolver outros mecanismos, ressaltando que a cirurgia ativa a sinalização adrenérgica e aumenta a angiogênese, promovendo, assim, o crescimento de lesões endometrióticas (LIU; LONG; GUO, 2016; LONG; LIU; GUO, 2016). Em contraste ao achado por Long, Liu e Guo (2016) e Liu, Long e Guo (2016), Bianchi *et al.* (2009) acredita que uma completa remoção das lesões de endometriose por cirurgias qualificadas melhora resultados de FIV. Soriano *et al.* (2016) também encontraram melhores resultados nas pacientes que foram submetidas à extensa abordagem laparoscópica em relação aos resultados de fertilidade em pacientes com endometriose e falhas repetidas de implantação de FIV.

Apesar de numerosos trabalhos publicados, a melhor abordagem para mulheres com endometriose intestinal ainda não foi estabelecida. Há a escassez de dados sobre a taxa de gravidez espontânea em pacientes com endometriose colorretal e os fatores de risco de infertilidade nesse contexto permanecem assim mal-identificados (DARAI *et al.*, 2016). O possível efeito do uso de TRA assim como suas taxas de sucesso nesse grupo ainda não foram determinados.

O desafio é tentar identificar algum fator clínico ou cirúrgico que consiga distinguir entre as mulheres inférteis com endometriose intestinal aquelas que seriam melhores candidatas ao tratamento cirúrgico ou deveriam ser primariamente encaminhadas para TRA e estabelecer as taxas cumulativas de gravidez nesse grupo de mulheres.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo geral**

Estudar fatores possivelmente associados à fertilidade de mulheres com endometriose intestinal submetidas a tratamento cirúrgico.

### **2.2 Objetivos secundários**

- a) Identificar dados clínicos e cirúrgicos relacionados à ocorrência de gravidez espontânea em mulheres com endometriose intestinal.
- b) Identificar dados clínicos e cirúrgicos relacionados à ocorrência de gravidez após o uso de técnicas de reprodução assistida em mulheres com endometriose intestinal.
- c) Identificar a taxa de gravidez cumulativa pós-operatória em mulheres com endometriose intestinal.

### **3 METODOLOGIA**

#### **3.1 Desenho do estudo**

Trata-se de estudo de coorte retrospectivo, não intervencionista, realizado em centro único terciário multidisciplinar especializado no tratamento cirúrgico da endometriose, com pacientes submetidas à videolaparoscopia para tratamento cirúrgico conservador de endometriose, no período de maio de 2007 a maio de 2016 no Hospital Biocor, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil.

Após a leitura dos prontuários, as pacientes que se encaixavam nos critérios de inclusão e exclusão foram selecionadas.

Além dos dados coletados no prontuário, todas elas foram entrevistadas, via telefone, para obtenção de dados atualizados quanto ao uso de medicamentos, tratamentos relacionados à endometriose e história reprodutiva. Os dados clínicos foram coletados e tabulados (ANEXO A). O intervalo mínimo entre a cirurgia e a entrevista foi de 12 meses e a média foi de 21 meses.

Como muitas mulheres são frequentemente diagnosticadas com endometriose antes de qualquer tentativa de engravidar, decidiu-se que a análise não deveria ser restrita a mulheres com infertilidade comprovada. Portanto, pacientes que não haviam tentado engravidar antes da cirurgia, mas que após optaram por tentar, também foram incluídas no estudo.

#### **3.2 População estudada**

Os critérios de inclusão foram:

- a) Idade até 42 anos.
- b) Abordagem cirúrgica colorretal com diagnóstico anatomopatológico de endometriose.
- c) Desejo pós-operatório de concepção.

Para exclusão das pacientes na pesquisa foram seguidos os seguintes critérios de exclusão:

- a) Insucesso no contato telefônico.
- b) Recusa em participar da pesquisa.
- c) Histerectomia.
- d) Salpingectomia bilateral.
- e) Ooforectomia bilateral.

Conforme evidenciado na FIG, 3, depois da leitura dos 212 prontuários referentes às cirurgias por endometriose realizadas no nosso serviço no período citado, verificou-se que 149 pacientes foram submetidas à abordagem colorretal, mas somente 106 se encaixaram nos critérios de inclusão e exclusão. Após contato telefônico com as 106 pacientes inicialmente selecionadas, somente 60 referiram que tentaram engravidar após a videolaparoscopia, sendo estas o grupo de estudo deste trabalho.

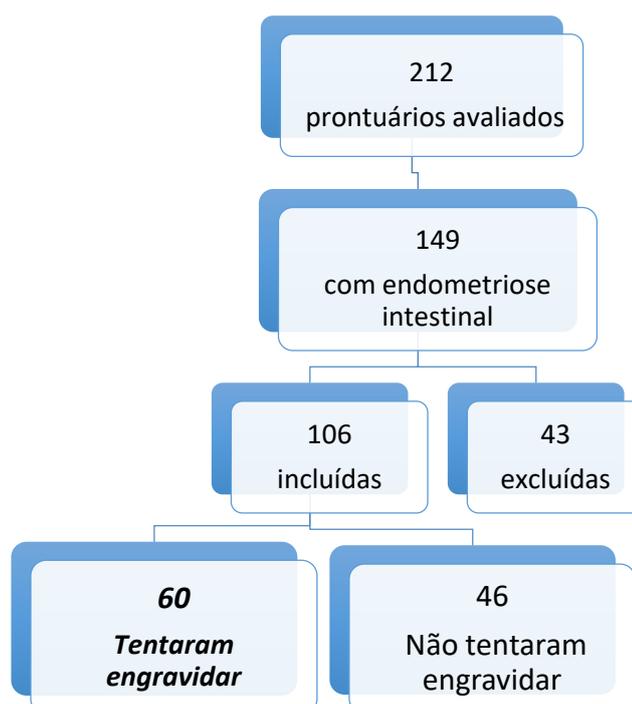
Destas 60 pacientes, 46 (76,7%) tinham infertilidade prévia e 14 não haviam tentado engravidar antes da cirurgia, mas começaram a tentar depois da cirurgia.

As pacientes foram então distribuídas em dois grupos, como a seguir:

Grupo I - formado por 28 pacientes que conseguiram engravidar.

Grupo II - formado por 32 pacientes que não conseguiram engravidar.

FIGURA 3 – Desenho do estudo



Fonte: elaborada pela autora.

### 3.3 Parecer ético

A participação neste estudo foi inteiramente voluntária e as pacientes assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido para uso dos dados (aprovação Comitê de Ética em Pesquisa - CAAEE: 41327014.5.0000.5149, ANEXO B).

Os dados foram extraídos do banco de dados do estudo: “Correlação entre classificação histológica e receptores hormonais em mulheres com endometriose”.

### 3.4 Protocolo de tratamento

O trabalho seguiu a seguinte ordem:

- a) Identificação da paciente;
- b) coleta dos dados clínicos por meio de prontuário médico (dor pélvica, infertilidade, resultado de ultrassonografia e/ou ressonância nuclear magnética, exames laboratoriais) e cirúrgicos (tipo de procedimento, localização das lesões, classificação ASRM) e preenchimento do questionário (ANEXO A);
- c) identificação da origem da amostra (sítio anatômico);
- d) diagnóstico histológico de endometriose na amostra;
- e) entrevista das pacientes via telefone, para obter informações sobre: desejo de conceber após a cirurgia, infertilidade, tempo decorrido entre a cirurgia até a gravidez, tratamentos de infertilidade realizados, gravidez confirmada (beta gonadotrofina coriônica humana -  $\beta$ -hCG positivo; confirmação ultrassonográfica e/ou nascido vivo) e sintomas, conforme questionário disponibilizado no ANEXO A;
- f) tabulação de dados;
- g) análise estatística.

Todas as pacientes assinaram termo de consentimento livre e esclarecido disponibilizando o possível uso de seus dados de forma anônima para fins de pesquisa.

Foram incluídas somente pacientes com confirmação histológica da doença (identificação histológica de glândulas endometriais e/ou estroma fora da cavidade uterina) obtidas a partir da análise da lesão intestinal.

No nosso serviço utiliza-se como referência para a classificação histológica a descrita por Abrão *et al.* (2003), que cita:

- a) Endometriose padrão estromal: estroma morfologicamente similar ao do endométrio tópico em qualquer fase do ciclo;
- b) endometriose padrão glandular: epitélio, superficial ou constituindo espaços glandulares ou císticos, associado a estroma e/ou sinais de hemorragia prévia, caracterizada por hemossiderófagos, fibrose e angiogênese. Esse padrão é subclassificado segundo a similaridade com o epitélio endometrial tópico nas seguintes formas de apresentação:
  - Bem diferenciada: células epiteliais têm morfologia indistinguível dos endométrios tópicos nas diferentes fases do ciclo;
  - indiferenciada: composto por células epiteliais não endometrioides, podendo apresentar-se como epitélio aplainado ou cuboidal baixo, assemelhando-se ao mesotélio do revestimento peritoneal, ou como epitélio mulleriano distinto do endometriode, como seroso ou mucinoso;
  - diferenciação mista: detecção, na mesma localização, de padrões glandulares diferenciado e indiferenciado.

O protocolo do serviço inclui avaliação pré-cirúrgica completa (exame físico e de imagem), conforme descrito por Carneiro *et al.* (2013), que citam o exame físico associado ao USTV e/ou RNM pelve como pré-requisito essenciais na avaliação adequada da extensão da doença e programação da cirurgia.

Os exames de imagem seguiram padronização técnica na sua realização (BAZOT *et al.*, 2009), e na grande maioria dos casos foram realizados no mesmo serviço e pelo mesmo médico:

- a) Ressonância nuclear magnética de pelve: administração prévia de gel endovaginal e solução salina endorretal e então realizado estudo multiplanar e

multissequencial antes e após a administração venosa de gadolínio, incluindo estudo dinâmico;

- b) ultrassonografia transvaginal com preparo intestinal: administração às 8:00 e 14:00 horas na véspera do exame de 5 mg de bisacodila associados a *fleet* enema aplicado 1 hora antes do exame.

A cirurgia realizada foi a videolaparoscopia e as indicações cirúrgicas foram: pacientes sem resposta adequada ao tratamento clínico de primeira linha, intratabilidade clínica da dor, risco de obstrução intestinal ou urinária, massas anexiais suspeitas e infertilidade.

Seguiu-se a recomendação do “ver e tratar”, em que a cirurgia era 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. Conforme recomendado na literatura, nossa equipe era multidisciplinar, composta por três ginecologistas e um coloproctologista. Equipe urológica estava presente sempre que indicado (CHAPRON; BOURRET; CHOPIN, 2010; DONNEZ; ROMAN, 2017; DUFFY *et al.*, 2014; ESHRE, 2013).

Os achados laparoscópicos foram gravados em vídeo, todos os achados foram descritos em prontuário, como tipo, localização e extensão das lesões, e então submetidos à classificação revisada da endometriose de acordo com a *American Society for Reproductive Medicine* (ASRM, 1996). Endometriose intestinal, bexiga, vagina e outros sítios foram anotados como endometriose adicional e doenças associadas também foram assinaladas como miomatose uterina e malformações do sistema genital.

A técnica usada para a ressecção da endometriose foi estabelecida no ato cirúrgico de acordo com a extensão da doença intestinal (AVILA *et al.*, 2016):

- a) Lesões superficiais que envolviam apenas serosa ou superficialmente a muscular em uma pequena extensão foram ressecadas usando-se a tesoura ultrassônica ou monopolar, preservando-se parcialmente a camada muscular. A região submetida ao *shaving* era testada pressionando-se a ponta da pinça contra a parede retal. Em caso de dúvida, realizava-se o teste com o azul de metileno injetado pelo reto.

- b) Lesões menores que 3 cm de diâmetro e que ocupavam menos de 1/3 da circunferência foram ressecadas em disco usando grampeador circular 33 mm. Identificado o local da lesão, o reto era mobilizado lateral e anteriormente, liberando-o da vagina o suficiente para que a lesão fosse imbricada para dentro do grampeador circular. A lesão deveria ser ressecada o suficiente para restar apenas a porção da parede retal, permitindo, assim, melhor acoplamento e grampeamento.
- c) Lesões maiores que 3 cm foram submetidas à ressecção segmentar, obedecendo a seguinte sistematização:
- Liberação das aderências e desbloqueio da pelve;
  - identificação dos ureteres e, quando necessário, ureterólise até junto da artéria uterina, o que facilita o afastamento do mesmo das lesões endometrióticas;
  - identificação do local da lesão endometriótica a ser ressecada;
  - liberação do reto da parede vaginal, juntamente com o tecido doente existente no fundo de saco. Para facilitar, faz-se toque vaginal durante a dissecação;
  - liberação do reto, lateral e posteriormente, procurando-se identificar os nervos hipogástricos;
  - liberação do cólon esquerdo até a artéria merentérica inferior e, quando necessário, sua ligação;
  - dissecação e cauterização dos vasos pericólicos e mesoreto do local a ser feita a anastomose;
  - secção do reto com endogrampeador;
  - exteriorização do colón por incisão em local do trocáter inferior. Confeção da bolsa para prender a ogiva;
  - confecção da anastomose após fechar a incisão,

Considerou-se como infertilidade a incapacidade de conceber após 12 meses mantendo relações sexuais regulares sem proteção contraceptiva (ASRM, 2013).

O conceito de reserva ovariana define o potencial reprodutivo da mulher em função do número de seus oócitos remanescentes e os testes disponíveis incluem

marcadores bioquímicos ( FSH, estradiol, HAM e inibina B) e ultrassonografia ovariana (contagem de folículos antrais e volume ovariano).

Os casais com diagnóstico de infertilidade foram avaliados por meio de espermograma, cromotubagem e dosagem do hormônio folículo estimulante (FSH) ou hormônio antimulleriano (HAM) (ASRM, 2015a; ASRM, 2015b).

Em geral, a conduta pós-cirúrgica relacionada ao desejo de gestar coube ao médico assistente. Seguindo orientação de De Ziegler, Borghese e Chapron (2010), as pacientes que apresentassem tubas pérvias, ausência de fator masculino e reserva ovariana preservada aguardavam engravidar espontaneamente por seis meses. E somente após o insucesso eram encaminhadas à FIV. Para as aquelas com alguma alteração nesses parâmetros, a FIV era indicada imediatamente após a cirurgia.

### **3.5 Análise estatística**

#### **3.5.1 Cálculo amostral**

Os dados utilizados para o cálculo do tamanho amostral foram retirados do trabalho de Darai *et al.* (2010). Do total de 83 pacientes operadas por lesão intestinal decorrente de endometriose, 51 (61,4%) desejaram conceber após a cirurgia. Destas, 24 (43,6%) engravidaram e 27 não conseguiram.

O tamanho da amostra para cada grupo foi definido pela calculadora virtual disponível no *síte* [lee.dante.br](http://lee.dante.br). Estabeleceu-se nível de significância de 5%; proporção na população de 43,6% (DARAI *et al.*, 2010), precisão absoluta da estimativa de 20%, obtendo-se 24 pacientes como o n necessário para avaliar o desfecho gestação após tratamento cirúrgico da endometriose intestinal. Método utilizado: estimativa de uma proporção (LWANGA; LEMESHOW, 1991).

#### **3.5.2 Cálculos estatísticos**

As análises foram realizadas no *software Statistical Package for Social Science* (SPSS) 18 (SPSS Inc. Chicago, IL). O nível de significância para as análises univariadas foi de 0,20. E para as análises multivariadas foi de 0,05, indicando significância estatística quando o p-valor era inferior a esse valor.

O principal desfecho foi a ocorrência de gravidez, e a variável tempo foi medida pelo número de meses passados da cirurgia até a ocorrência de gravidez (beta gonadotrofina coriônica humana -  $\beta$ -hCG positivo; confirmação ultrassonográfica e/ou nascido vivo).

As variáveis categóricas foram apresentadas em termos de frequência absoluta e porcentagem. Já as variáveis numéricas contínuas, em média e desvio-padrão, quando exibiram distribuição normal gaussiana e mediana, 1º e 3º quartis para quando não havia distribuição normal gaussiana. A hipótese de normalidade de distribuição foi verificada pelo teste de Shapiro Wilk.

Para a comparação de medianas entre dois grupos independentes, aplicou-se o teste de Mann Whitney quando a variável não possuía distribuição normal gaussiana. E aplicou-se o teste t-Student para a comparação de médias entre dois grupos independentes, quando as variáveis possuíam distribuição normal gaussiana.

Na verificação da suposição de associação entre variáveis categóricas aplicou-se o teste qui-quadrado de Pearson. Quando as suposições de uso do primeiro teste não foram atendidas, aplicou-se o teste exato de Fisher, ou seja, quando ocorreu pelo menos um valor esperado menor que um ou quando mais de 20% dos valores esperados eram menores que cinco.

O gráfico de Kaplan Meier, em que o "evento" foi a ocorrência de gravidez, foi aplicado para estimar a probabilidade de sobrevida (não engravidar) das mulheres do estudo.

A análise multivariada foi realizada ajustando-se um modelo de regressão de Poisson com matriz de covariâncias robustas quando o desfecho era binário e não raro. E um modelo de regressão de Cox foi ajustado quando a variável desfecho era tempo.

## 4 RESULTADOS

### 4.1 Análise descritiva

Neste estudo foram avaliadas 60 pacientes cuja caracterização encontra-se na TAB. 1. A idade média das pacientes foi de 33,1 anos, com desvio-padrão igual a  $33,1 \pm 4,63$  anos. As medianas de índice de massa corpórea (IMC) foi igual a 22,25, com primeiro e terceiro quartis iguais a 20,23 e 24,85, respectivamente. A variável idade categórica mostrou frequência de 39 indivíduos com idade  $\leq 35$  anos (65%) e frequência de 21 indivíduos com idade  $>35$  anos (35%).

A frequência de pacientes inférteis foi de 76,7%; com endometrioma associado foi de 68,3%, classificadas como endometriose grave (grau V) a frequência foi de 93,3%; e 86,7 foram submetidas à retossigmoidectomia.

As demais variáveis e as suas respectivas frequências e porcentagens, ou medianas e quartis, também se encontram na TAB. 1.

TABELA 1 - Valores descritivos - continua

Variáveis	Descritiva (n=60)
Idade (anos)	33,10( $\pm 4,63$ )
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	22,25(20,23-24,85)
Tempo exposta gravidez até cirurgia (meses)	21,00(1,25-36,00)
Tempo entre cirurgia e gravidez (meses)	17,50(6,25-29,50)
Menarca (anos)	12,00(12,00-13,00)
Idade	60
$\leq 35$ anos	39(65,0)
$>35$ anos	21(35,0)
IMC	60
Até 24,99 (baixo peso ou eutrófica)	46(76,7)
25 a 29,99 (sobrepeso)	9(15,0)
30 ou mais (obesa)	5(8,3)
Gestação (prévio à cirurgia)	60
0	45(75,0)
1	11(18,3)
2 ou mais	4(6,7)
Quantidade de partos normais	60
0	55(91,6)
1	4(6,7)
2	1(1,7)
Quantidade de partos cesáreos	60
0	56(93,3)
1	3(5,0)
2	1(1,7)

TABELA 1 - Valores descritivos - conclui

Variáveis	Descritiva (n=60)
Quantidade de abortos	60
0	54(90,0)
1	4(6,6)
2 ou mais	2 (3,4)
<b>Infertilidade</b>	60
Não	14(23,3)
Sim	46(76,7)
Tipo de infertilidade	60
Não	14(23,3)
Primária	36(60)
Secundária	10(16,7)
Engravidou	60
Não	32(53,3)
Sim	28(46,7)
Gravidez espontânea	28
Não	9(32,1)
Sim	19(67,9)
Técnica de reprodução assistida	60
Não	38(63,3)
Sim	22(36,7)
Fator masculino	60
Não	55(97,7)
Sim	5(8,3)
Reserva ovariana	60
Normal	53(88,3)
Baixa	7(11,7)
Endometrioma	60
Não	19(31,7)
Sim	41(68,3)
Classificação histológica	60
Estromal	2(3,3)
Glandular	58(96,7)
Classificação ASRM	60
Moderada	4(6,7)
Grave	56(93,3)
Bexiga	60
Não	47(78,3)
Sim	13(21,7)
Número de cirurgias pregressas	60
0	36(60,0)
1	19(31,6)
2 ou mais	5 (8,4)
Tipo cirurgia intestinal	60
Shaving	1(1,7)
Disco	7(11,7)
Retossigmoidectomia	52(86,7)
Sintoma intestinal após cirurgia	60
Não	52(86,7)
Sim	8(13,3)

Frequência (%); Mediana (1<sup>o</sup> - 3<sup>o</sup> Quartil); Média ( $\pm$ desvio-padrão).

## 4.2 Análise do desfecho gravidez

Na TAB. 2 apresenta-se a análise univariada para verificar a hipótese de associação das variáveis do estudo com o desfecho de gravidez. Essa etapa da análise seleciona previamente as variáveis que entrarão no modelo multivariado.

O nível de significância considerado foi de 0,20, de modo que todas as variáveis clínicas que apresentaram p-valor inferior a esse foram consideradas para o modelo multivariado.

As variáveis significativas nessa análise foram: idade ( $p=0,039$ ), IMC ( $p=0,085$ ), gestação prévia ( $p=0,084$ ), quantidade de partos cesáreos ( $p=0,167$ ), quantidade de abortos ( $p=0,078$ ), sintomas intestinais após cirurgia ( $p=0,020$ ).

As variáveis gestação, quantidade de partos cesáreos e quantidade de abortos não foram levadas à análise multivariada por questões de relevância clínica. Com isso, o modelo multivariado inicial foi ajustado com as variáveis idade, IMC e sintomas intestinais após cirurgia.

TABELA 2 - Associação das variáveis do estudo com o desfecho engravidou sim ou não - continua

Variáveis	Engravidou			p-valor
	Global (n=60)	Não (n=32)	Sim (n=28)	
Tempo exposta gravidez até cirurgia (meses)	21,00(1,25-36,00)	19,0(3,25-40,5)	21(0,0-34,5)	0,366
Menarca (anos)	12,00(12,00-13,00)	13,0(12,0-13,75)	12,0(12,0-13,0)	0,549
Idade <sup>1</sup>	60	32	28	0,039*
≤35 anos	39(65,0)	17(53,1)	22(78,6)	
>35 anos	21(35,0)	15(46,9)	6(21,4)	
IMC <sup>2</sup>	60	32	28	0,085*
Até 24,99 (baixo peso ou eutrófica)	46(76,7)	26(81,3)	20(71,4)	
25 a 29,99 (sobrepeso)	9(15,0)	2(6,3)	7(25,0)	
30 ou mais (obesa)	5(8,3)	4(12,5)	1(3,6)	
Gestação (prévio à cirurgia) <sup>2</sup>	60	32	28	0,084*
0	45(75,0)	24(75,0)	21(75,0)	
1	11(18,3)	8(25,0)	3(10,7)	
2 ou mais	4(6,7)	0(0)	4(14,3)	
Quantidade de partos normais <sup>2</sup>	60	32	28	0,212
0	55(91,6)	31(96,9)	24(85,7)	
1	4(6,7)	1(3,1)	3(10,7)	
2	1(1,7)	0(0,0)	1(3,6)	
Quantidade de partos cesáreos <sup>2</sup>	60	32	28	0,167*
0	56(93,3)	29(90,6)	27(96,4)	
1	3(5,0)	3(9,4)	0(0,0)	
2	1(1,7)	0(0,0)	1(3,6)	

TABELA 2 - Associação das variáveis do estudo com o desfecho engravidou sim ou não - conclui

Variáveis	Engravidou			p-valor
	Global (n=60)	Não (n=32)	Sim (n=28)	
<b>Infertilidade<sup>1</sup></b>	60	32	28	0,370
<b>Não</b>	14(23,3)	6(18,8)	8(28,6)	
<b>Sim</b>	46(76,7)	26(81,3)	20(71,4)	
<b>Reserva ovariana<sup>2</sup></b>	60	32	28	0,432
<b>Normal</b>	53(88,3)	27(84,4)	26(92,9)	
<b>Baixa</b>	7(11,7)	5(15,6)	2(7,1)	
<b>Endometrioma<sup>1</sup></b>	60	32	28	0,586
<b>Não</b>	19(31,7)	9(28,1)	10(35,7)	
<b>Sim</b>	41(68,3)	23(71,9)	18(64,3)	
<b>Classificação histológica<sup>2</sup></b>	60	32	28	0,214
<b>Estromal</b>	2(3,3)	0	2(7,1)	
<b>Glandular</b>	58(96,7)	32(100)	26(92,9)	
<b>Classificação ASRM<sup>2</sup></b>	60	32	28	1,000
<b>Moderada</b>	4(6,7)	2(6,3)	2(7,1)	
<b>Grave</b>	56(93,3)	30(93,8)	26(92,9)	
<b>Bexiga<sup>1</sup></b>	60	32	28	0,225
<b>Não</b>	47(78,3)	27(84,4)	20(71,4)	
<b>Sim</b>	13(21,7)	5(15,6)	8(28,6)	
<b>Cirurgias progressas<sup>2</sup></b>	60	32	28	0,622
<b>0</b>	36(60,0)	20(62,5)	16(57,1)	
<b>1</b>	19(31,6)	9(28,1)	10(35,7)	
<b>2 ou mais</b>	4(8,4)	3(9,4)	1(7,2)	
<b>Tipo cirurgia<sup>2</sup></b>	60	32	28	0,332
<b>Shaving</b>	1(1,7)	0(0,0)	1(3,6)	
<b>Disco</b>	7(11,7)	5(15,6)	2(7,1)	
<b>Retossigmoidectomia</b>	52(86,7)	27(84,4)	25(89,3)	

<sup>1</sup>Qui-quadrado de Pearson; <sup>2</sup>Teste exato de Fisher; \*p-valor<0,20.

No ajuste do modelo multivariado, aplicou-se o modelo de regressão de Poisson com matriz de covariâncias robustas, uma vez que o desfecho gravidez é não raro (46,7%). Após eliminar uma a uma das variáveis com p-valor superior a 0,05, começando pelas variáveis com valor mais alto, chegou-se ao seguinte modelo multivariado, conforme TAB. 3:

TABELA 3 - Modelo multivariado para o desfecho engravidou

Variável	B	p-valor	OR=Exp(B)	IC 95%
Idade ( $\leq 35$ anos)	0,278	0,028	1,321	1,031-1,693

B=coeficiente do modelo de regressão de Poisson; OR=Odds Ratio; IC=Intervalo de Confiança.

A única variável que permaneceu no modelo multivariado associando-se significativamente ao desfecho engravidou foi a idade ( $p=0,028$ ). E pelo resultado do modelo é possível verificar que a chance de uma mulher com idade  $\leq 35$  anos engravidar é 32,1% maior do que a chance de uma mulher com idade  $>35$  anos. Esse valor pode variar, com 95% de confiança, entre 3,1 e 69,3%.

#### 4.3 Análise do tipo de gravidez

Na TAB. 4 encontra-se o resultado da análise de comparação das variáveis idade (anos) e tempo entre cirurgia e gravidez (meses) entre os tipos de gravidez TRA e espontânea.

As pacientes que engravidaram espontaneamente apresentaram idade inferior (31,6 anos) e menos tempo para engravidar após a cirurgia (seis meses) comparadas às pacientes que engravidaram por meio de TRA.

Como o p-valor das comparações foi superior a 0,05, concluiu-se que não há diferença significativa entre os valores médios da idade ( $p=0,300$ ) entre os tipos de gravidez e entre os valores de mediana do tempo entre cirurgia e gravidez ( $p=0,063$ ).

TABELA 4 - Análise de associação com o tipo de gravidez

Variáveis	Tipo de Gravidez		P-valor
	TRA (n=9)	Espontânea (n=19)	
Idade <sup>1</sup> (anos)	33,56( $\pm 4,48$ )	31,58( $\pm 4,68$ )	0,300
Tempo entre cirurgia e gravidez <sup>2</sup> (meses)	12(5-18)	6(3-8)	0,063

Média( $\pm$ desvio-padrão); Mediana(1<sup>o</sup>-3<sup>o</sup>Quartil); <sup>1</sup>Teste t-student; <sup>2</sup>Teste de Mann Whitney.

#### 4.4 Análise do desfecho tempo entre cirurgia e gravidez

Na TAB. 5 encontra-se o resultado da análise univariada das variáveis candidatas a explicativas ao desfecho “tempo entre cirurgia e gravidez” e da análise multivariada com o resultado do modelo final. Na análise univariada as variáveis idade ( $p=0,054$ ), gestação prévia à cirurgia ( $p=0,059$ ), classificação histológica ( $p=0,101$ ), tipo de cirurgia ( $p=0,076$ ) e sintomas intestinais depois ( $p=0,004$ ) se associaram significativamente ao desfecho tempo entre cirurgia e gravidez no nível de significância de 0,20. Essas variáveis foram inseridas na análise multivariada.

Na análise multivariada ajustou-se o modelo de regressão de Cox. Retiraram-se uma a uma as variáveis, a começar por aquelas que apresentavam maior p-valor. Nesse ajuste, as variáveis idade ( $p=0,031$ ) e classificação histológica (0,032) foram as únicas que permaneceram no modelo final.

Uma mulher com idade  $\leq 35$  anos tem risco 2,811 (intervalo de confiança - IC 95%: 1,100 e 7,181) vezes maior de engravidar do que uma mulher com idade  $>35$  anos, considerando-se que ambas tenham a mesma classificação histológica. Já uma mulher com classificação histológica estromal tem um risco 5,266 (IC 95%: 1,154 e 24,028) vezes maior de engravidar do que uma mulher com classificação histológica glandular, considerando-se que ambas estejam no mesmo grupo de faixa etária.

TABELA 5 - Análise uni e multivariada para o desfecho tempo entre cirurgia e gravidez

Variável	Univariada		Multivariada	
	p-valor	RR (IC 95%)	p-valor	RR (IC 95%)
<b>Menarca</b>	0,740	0,957(0,738-1,241)		
<b>Idade (≤35 anos)</b>	0,054*	2,432(0,984-6,013)	0,031	2,811(1,100-7,181)
<b>IMC obesa</b>	0,168*	1,0		
<b>Baixo peso ou eutrófica</b>	0,407	2,339(0,314-17,431)		
<b>Sobrepeso</b>	0,146	4,749(0,582-38,784)		
<b>Gestação prévio à cirurgia n<sup>o</sup>=3</b>	0,059*	1,0		
<b>n<sup>o</sup>=0</b>	0,184	0,250(0,032-1,933)		
<b>n<sup>o</sup>=1</b>	0,087	0,133(0,013-1,336)		
<b>n<sup>o</sup>=2</b>	0,980	0,972(0,100-9,418)		
<b>Infertilidade</b>	0,254	1,615(0,709-3,677)		
<b>Tempo exposta gravidez até cirurgia</b>	0,360	0,933(0,977-1,008)		
<b>TRA</b>	0,291	1,537(0,692-3,413)		
<b>Fator masculino</b>	0,717	0,801(0,242-2,655)		
<b>Reserva ovariana</b>	0,330	2,045(0,485-8,628)		
<b>Endometrioma</b>	0,366	1,431(0,658-3,111)		
<b>Classificação Histológica (estromal)</b>	0,101*	3,365(0,789-14,356)	0,032	5,266(1,154-24,028)
<b>Classificação ASRM</b>	0,867	1,131(0,268-4,770)		
<b>Bexiga</b>	0,225	0,602(0,265-1,368)		
<b>Cirurgias progressas n=4</b>	0,745	1,0		
<b>n=0</b>	0,482	0,483(0,064-3,667)		
<b>n=1</b>	0,570	0,550(0,070-4,331)		
<b>n=2</b>	0,290	0,223(0,014-3,591)		
<b>Tipo de cirurgia</b>				
<b>RS</b>	0,076*	1,0		
<b>Shaving</b>	0,041	9,084(1,092-75,585)		
<b>Disco</b>	0,365	0,513(0,121-2,175)		
<b>Sintoma intestinal depois</b>	0,004*	0,275(0,115-0,658)		

\*p<0,20; RR=Risco Relativo; IC=Intervalo de Confiança.

#### 4.5 Análise de sobrevida

Das 60 mulheres do estudo, 28 ficaram grávidas (46,7%) até o tempo de acompanhamento.

É possível verificar, pela TAB. 6 e GRÁF. 5 de Kaplan Meier, que as gravidezes ocorreram até o 24<sup>o</sup> mês depois da cirurgia. Após esse tempo não ocorreram mais

gravidezes, indicando que a sobrevida, que é a probabilidade de uma mulher não engravidar até certo momento, se estabilizou em 0,515.

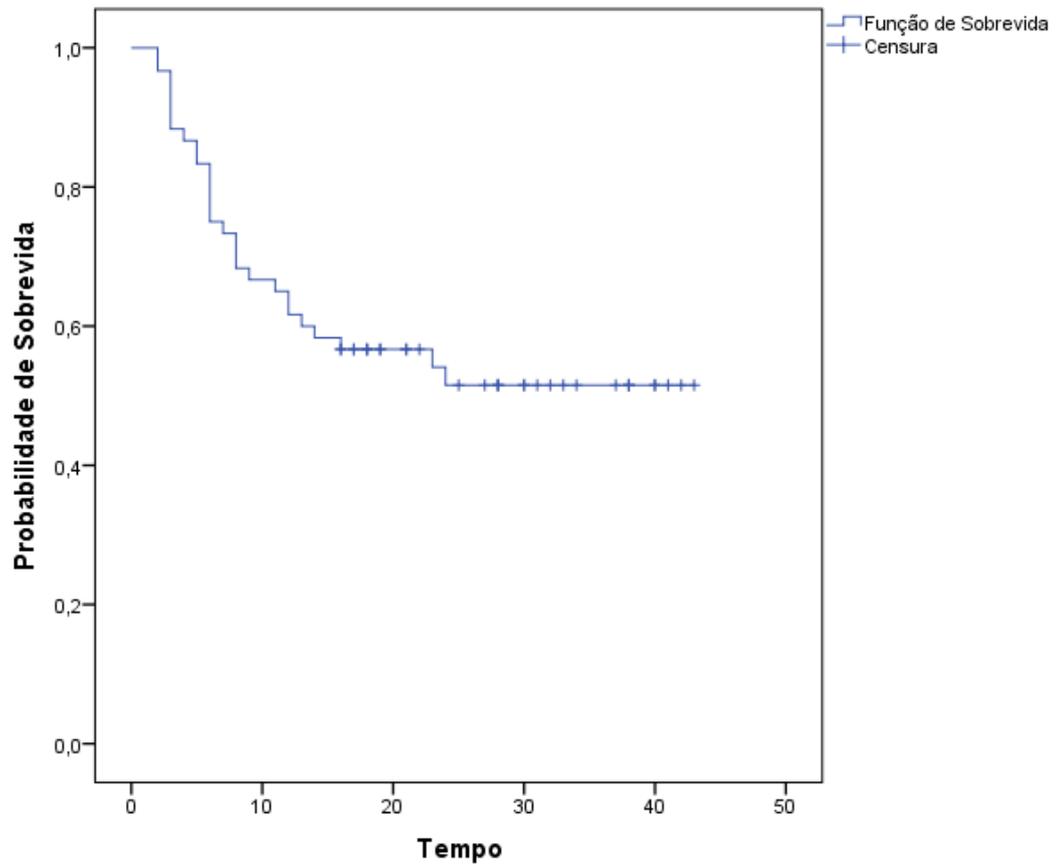
Na TAB. 6 é possível verificar a probabilidade de sobrevida em cada tempo, bem como a quantidade de mulheres grávidas naquele mês de acompanhamento. Por exemplo, a probabilidade de uma mulher não engravidar até o segundo mês foi de 0,967. E a probabilidade de não engravidar até o 12º mês foi de 0,617.

TABELA 6 - Probabilidade de sobrevida e quantidade de grávidas por meses

<b>Tempo entre cirurgia e gravidez (meses)</b>	<b>Probabilidade Sobrevida</b>	<b>Grávidas (n=28)</b>
2	0,967(±0,023)	2
3	0,883(±0,041)	5
4	0,867(±0,044)	1
5	0,833(±0,048)	2
6	0,750(±0,056)	5
7	0,733(±0,057)	1
8	0,683(±0,060)	3
9	0,667(±0,061)	1
11	0,650(±0,062)	1
12	0,617(±0,063)	2
13	0,600(±0,063)	1
14	0,583(±0,064)	1
16	0,567(±0,064)	1
23	0,541(±0,066)	1
24	0,515(±0,068)	1

Probabilidade de sobrevida (±erro-padrão da probabilidade de sobrevida).

GRÁFICO 1 - Kaplan Meier do tempo entre cirurgia e gravidez



## 5 DISCUSSÃO

Os principais achados deste estudo foram que a idade e o tempo decorrido entre a cirurgia e a gravidez são importantes preditores de fertilidade. Os dados revelaram que a chance de uma mulher com idade  $\leq 35$  anos engravidar é 32,1% maior do que a chance de uma mulher com mais de 35 anos. Esse valor pode variar, com 95% de confiança, entre 3,1 e 69,3%. Além disso, as pacientes que engravidaram espontaneamente tinham idade inferior (31,6 anos) e menos tempo para engravidar após a cirurgia (seis meses) quando comparadas às que engravidaram por meio de TRA.

A literatura é escassa quanto à fertilidade em mulheres com endometriose intestinal operadas. A busca realizada em bases de dados como *Scientific Electronic Library Online* (SCIELO), *Medical Literature Analysis and Retrieval System On-line* (MEDLINE) e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) revelou um único estudo similar, realizado por Daraï *et al.* (2010), que avaliou fatores determinantes do desfecho da fertilidade após ressecção colorretal laparoscópica. Foram estudados dois grupos de pacientes: as que não engravidaram (n: 24) e as que engravidaram (n: 27). Encontraram que idade, associação com adenomiose e pontuação alta na classificação r-ASRM afetam negativamente a fertilidade, enquanto ASRM

Como fatores limitantes do trabalho de Daraï *et al.* (2010) pode-se citar o tamanho da amostra estudada, que por ser pequena não permitiu realizar análise multivariada nem elaborar um sistema de pontuação ou monograma para prever a fertilidade após a ressecção colorretal. Outro fator limitante relacionou-se ao fato de o estudo ter sido conduzido em centro único, não sendo possível excluir um potencial viés na seleção das pacientes.

Em concordância com a literatura, o presente trabalho demonstrou que o fator idade apresentou risco 2,81 (IC 95%: 1,100 e 7,181) vezes maior de engravidar nas pacientes com idade abaixo de 35 anos do que naquelas com idade  $>35$  anos, com chance 32,1% maior de uma mulher com idade  $\leq 35$  anos engravidar em relação a uma mulher com idade  $>35$  anos.

A maioria das pacientes eram jovens (65%  $<35$  anos), o que configura bom prognóstico ao grupo estudado. Tal característica não é habitualmente encontrada na

literatura, devido ao longo tempo decorrido entre o início dos sintomas e o diagnóstico definitivo de endometriose (NNOAHAM *et al.*, 2011).

Em relação ao tempo decorrido entre a cirurgia e gravidez, nossos achados foram semelhantes aos encontrados por Daraï *et al.* (2010). Encontrou-se tempo médio após cirurgia de oito meses comparados aos 11 meses do estudo em questão. Esse tempo foi menor para as gestações espontâneas, sendo o mesmo resultado encontrado por Daraï *et al.* (2010), que foi de seis meses. Já para as gestações obtidas após TRA, houve uma discordância: 12 meses em nosso estudo contra 20 meses.

Das 28 gestações obtidas em nosso estudo, 23 (82,1%) ocorreram durante o primeiro ano pós-operatório, sendo 65% nos primeiros seis meses, indicando que com o passar do tempo a taxa de concepção foi diminuindo. Não foi identificada gravidez após o 24<sup>o</sup> mês de seguimento.

O maior tempo encontrado nas pacientes submetidas à TRA pode ser explicado pelo fato de elas terem tentado conceber naturalmente após a cirurgia antes de partirem para FIV. Essa recomendação foi descrita por De Ziegler, Borghese e Chapron (2010), em que pacientes submetidas a tratamento cirúrgico para endometriose apresentando condições favoráveis como tubas pérvias, ausência de fator masculino e boa reserva ovariana poderiam aguardar 6-18 meses para engravidarem espontaneamente. Somente após esse período a FIV estaria indicada.

Além de De Ziegler, Borghese e Chapron (2010), outros estudos demonstraram boas taxas de gestação espontânea. Como exemplo, a metanálise realizada por Adamson e Pasta (2010), em que a remoção cirúrgica de lesões em mulheres com estágio III-IV associou-se ao aumento da taxa de gestação espontânea, com ganho diferencial na taxa de gravidez de 39%. Já Stepniewska *et al.* (2009) e Ación *et al.* (2013) avaliaram a taxa de gestação espontânea em mulheres submetidas à ressecção de EP, porém deixando endometriose colorretal *in situ*, e encontraram taxas de 26,5% (IC 95%=14-39) e 27,4 (IC 95%=19-35), respectivamente.

Em desacordo ao encontrado por Daraï *et al.* (2010), nosso trabalho não identificou a pontuação na classificação da r-ASRM como fator preditivo negativo. Em ambos os grupos nossas pacientes apresentaram altas taxas de endometriose grave (tipo IV), sendo 93,8% as que não engravidaram e 92,9% as que engravidaram. Já Daraï *et al.* (2010) encontraram menor pontuação no grupo de pacientes que

engravidaram e ao comparar os dois grupos encontraram significância estatística. Na presente pesquisa, 93,3% dos casos eram grau IV da ASRM, o que é compreensível para um centro de referência como o nosso.

A classificação histológica também não foi identificada como fator preditivo negativo, provavelmente pela alta prevalência de um único tipo (96,7% do tipo glandular). Sabe-se que a classificação histológica correlaciona-se com a resposta ao tipo de tratamento empregado e parece haver correlação entre endometriose indiferenciada, pior prognóstico e mais agressividade da doença, com aumento da incidência de focos de endometriose profunda e pior resposta ao tratamento clínico (ABRÃO *et al.*, 2003).

Nosso grupo (BIOCOR) avaliou a classificação histológica em 215 biópsias realizadas em 64 mulheres com diagnóstico histológico confirmado de endometriose. Houve predomínio do padrão glandular diferenciado nos três grupos (endometriose superficial, ovariana e EP) (CARNEIRO *et al.*, 2011). Não foi identificada possível influência da classificação histológica na fertilidade e não há estudos disponíveis na literatura sobre o tema até o momento.

O endometrioma aparentemente não afetou a ocorrência de gravidez. ( $p=0,586$ ). O endometrioma estava presente em 41 pacientes (68,3%), taxa mais alta que a encontrada na literatura, que é de 17 a 44% (REDWINE, 1999). Além de ser marcador de gravidez, pode interferir negativamente nas taxas de gravidez, seja pela sua presença ou pela sua exérese (BALLESTER *et al.*, 2012; HANDAM *et al.* 2015).

Em relação ao desfecho gravidez no subgrupo de pacientes portadoras de endometrioma ( $n=41$ ), 16 (39%) foram submetidas à FIV e, destas, seis engravidaram, com taxa de sucesso do tratamento de 37,5%, similar à taxa encontrada por Ballester *et al.* (2012) de 29,3 e 52,9% no 1º e 2º ciclo, respectivamente. Das demais 25 pacientes que não foram submetidas à FIV, 12 (48%) engravidaram de forma espontânea. Esse desfecho mais favorável pode ser atribuído à experiência da equipe na realização de cirurgias com técnicas de preservação da reserva folicular, o que é corroborado pela literatura (NICKKHO-AMIRY *et al.*, 2018). As mulheres incluídas na presente investigação, entretanto, eram jovens e com boa reserva ovariana em sua maioria, o que pode ter contribuído para esses resultados.

Segundo Abrão *et al.* (2015), além do endometrioma, a associação com adenomiose configura fator negativo na taxa de sucesso em ciclos de FIV em

pacientes portadoras de endometriose colorretal. O fato de nosso estudo ser retrospectivo e a coleta de dados ter sido realizada por meio de revisão de prontuários revelou elevado número de pacientes sem descrição da presença ou ausência de adenomiose ao exame de imagem. E isso impossibilitou a análise estatística adequada desse fator. Assim, optou-se por excluir esse fator do estudo.

No restante dos preditores de gravidez avaliados, como idade à menarca, gestação prévia à cirurgia, tipos de parto prévios, dentre outros, a comparação entre os dois grupos não revelou diferença significativamente estatística.

Das 60 pacientes, 14 (23,3%) não haviam tentado engravidar antes de serem submetidas a cirurgia. Após a informação da gravidade do caso e orientação médica, optaram por tentar conceber. As 46 pacientes restantes apresentavam infertilidade, sendo a maioria primária (36%).

A EP vesical foi identificada em 13 pacientes (21,7%). Pesquisadores sugerem que a endometriose do trato urinário ocorre com mais frequência do que o presumido. Particularmente em pacientes com EP, está associada à infertilidade e pouco se sabe sobre o efeito da cirurgia nessas mulheres (SORIANO *et al.*, 2016). Segundo Soriano *et al.* (2011), a prevalência varia entre 4,4 e 20,8% e essa grande variabilidade é devida à heterogeneidade na população estudada. Nossa prevalência mais alta provavelmente reflete a importância da abordagem multidisciplinar desses casos, o que permite avaliação detalhada e especializada dessas mulheres e a identificação de todos os sítios acometidos pela EP.

A fertilidade de mulheres com lesões urinárias é pouco estudada e em nossa pesquisa 61,5% das mulheres com endometriose urinária engravidaram, sendo 38,4% de forma espontânea e 23,1% por FIV. Em estudo conduzido por Soriano *et al.* (2016), o desfecho de fertilidade observado por esses autores após o tratamento laparoscópico foi favorável e encorajador, sendo que quase metade das pacientes (47%) concebeu espontaneamente e mais da metade (53%) após FIV.

A abordagem cirúrgica coloproctológica mais utilizada foi a retossigmoidectomia (86,7%). Por representar a forma mais radical, pode-se correlacionar com a gravidade dos casos operados, pois conforme indicado na literatura, a escolha da técnica baseia-se no tamanho e no número das lesões e também na porcentagem de acometimento da circunferência da alça intestinal (DONNEZ; ROMAN, 2017). A via cirúrgica padronizada foi a videolaparoscópica e

conversão para laparotomia foi necessária em somente um caso, devido à estenose de ureter.

Das 60 pacientes, 52 (86,7%) apresentaram melhora dos sintomas intestinais após a cirurgia, e recidiva dos sintomas ocorreu em oito pacientes (13%). Segundo Koninckx *et al.* (2012), o tratamento cirúrgico da EP fornece excelentes resultados, com 85% das mulheres mostrando melhora completa dos sintomas e taxas de recorrência inferiores a 5%. A taxa encontrada de recidiva dos sintomas intestinais nesse grupo estudado foi maior que a encontrada na literatura.

A taxa de gravidez na população total estudada foi de 46,7% (28 gestações), sendo 19 espontâneas e nove com base em TRA. Nenhuma paciente foi submetida à técnica de reprodução assistida de baixa complexidade (inseminação intrauterina ou indução da ovulação), provavelmente devido à complexidade dos casos, indo de encontro à literatura disponível (BALLESTER *et al.*, 2016), que indica a FIV como técnica de primeira linha em casos de falha na concepção espontânea após a cirurgia.

Das 60 pacientes estudadas, 22 foram submetidas à FIV e, destas, nove engravidaram, sendo 40,9 % a taxa de sucesso do tratamento nesse grupo de pacientes. Nossa taxa ficou próxima das relatadas por Darai *et al.* (2008). Ferrero *et al.* (2009) e Meuleman *et al.* (2014) demonstraram taxas de gravidez variando de 41,6 a 45,5% por meio de FIV após a ressecção laparoscópica do intestino para mulheres sintomáticas.

A escolha entre indicar cirurgia como primeira linha de tratamento ou FIV ainda é tema controverso na literatura. Segundo De Ziegler, Borghese e Chapron (2010), somente depois de duas falhas de FIV a cirurgia do intestino deve ser considerada, devido à falta de evidências nível 1 de que a cirurgia pode melhorar taxas de gravidez. Nos casos de infertilidade associada à dor, ambas as opções, cirurgia ou TRA, resultaram em uma chance satisfatória de gravidez.

Opção de TRA como primeira linha de tratamento parece ser adequada, já que estudo conduzido por Opøien *et al.* (2012) demonstrou que, com exceção das mulheres com endometrioma, pacientes inférteis com vários estágios de endometriose têm as mesmas taxas de gravidez em ciclos de FIV, comparadas àquelas com fator tubário. Resultado similar foi encontrado por Barbosa *et al.* (2014), que revisaram 3.930 casos de endometriose e não identificaram diferença no resultado de acordo com o estágio da doença; e por Maignien *et al.* (2017), que em estudo retrospectivo

constatarem que o fenótipo da endometriose parece não ter impacto sobre os resultados da TRA, enquanto reserva ovariana alterada e cirurgia prévia para endometriose e/ ou endometrioma estão associadas à diminuição das taxas de gravidez.

Resultado conflitante foi encontrado por Rossi e Prefumo (2016) em metanálise que salientou diminuição nas taxas clínicas de gravidez e de natalidade nos estágios III-IV.

Já em relação à indicação de cirurgia, Roman *et al.* (2015) citam que os médicos acabam optando frequentemente por TRA no contexto da infertilidade em vez de selecionar criteriosamente as pacientes que poderiam se beneficiar da cirurgia, devido ao receio de complicações após abordagem colorretal envolvendo principalmente a ressecção segmentar.

A equipe do BIOCOR tem larga experiência na abordagem da endometriose profunda (AVILA *et al.*, 2014). E em estudo prévio publicado, relatou uma série de 154 cirurgias para EP. A maioria dos casos exigiu cirurgia extensa, já que 117 pacientes (76,9%) foram classificadas como endometriose grave (grau IV). As complicações pós-operatórias foram registradas em 14 (9,59%) pacientes: oito (5,48%) maiores complicações e seis (4,11%) menores. Esses dados são corroborados por outros autores como Roman *et al.* (2015), Meuleman *et al.* (2011) e De Cicco *et al.* (2011). Dessa forma, o tratamento cirúrgico da EP pode ser realizado com segurança por equipe multidisciplinar, com bons resultados em termos de chances de gravidez.

Outra limitação encontrada é a difícil avaliação da fertilidade após cirurgia colorretal. Em revisão de literatura feita por Daraï *et al.* (2016), encontrou-se que a interpretação dos resultados é difícil, pois a maioria dos autores não consegue distinguir as pacientes com infertilidade verdadeira daquelas que desejaram conceber sem infertilidade comprovada e para quem a TRA foi proposta rapidamente como tratamento de primeira linha. Pode-se incluir também como fator de confusão a ausência de informação cirúrgica sobre endometrioma ovariano e/ou adenomiose associada, que podem sabidamente afetar os resultados de TRA (VERCELLINI *et al.*, 2014b).

Por ser uma doença de comportamento heterogêneo e as taxas de gravidez variarem de forma importante, uniformizar os procedimentos é fundamental para reduzir viés e interpretações equivocadas. Até o momento, mesmo em centros

multidisciplinares de endometriose bem estabelecidos e reconhecidos, não existe consenso sobre a informação cirúrgica mínima que deve ser coletada para realizar estudos clínicos e de ciências básicas. Indubitavelmente, as diferenças no *design*, execução e análise do estudo podem ser responsáveis por essas discrepâncias, além da falta de definição fenotípica padronizada (BECKER *et al.* 2014).

Em nosso estudo, o desfecho de interesse foi a gravidez clínica. Apesar de a taxa de nascido vivo ser considerada o desfecho ideal, considerou-se a taxa de gestação clínica, pois apenas 1 a 2% de todas as gestações em curso resultam em aborto ou perda gestacional tardia (VAN LOENDERSLOOT *et al.*, 2013). Sendo assim, a taxa de gravidez clínica é o segundo melhor resultado para ser analisado. Como somos equipe cirúrgica e recebemos pacientes de todo o país, o seguimento desses casos é complexo e, muitas vezes, apesar da busca ativa, não conseguimos obter os dados de nascidos vivos, além do tempo decorrido entre a cirurgia e a conclusão deste trabalho limitarem esta avaliação.

Como limitações identificadas nesta pesquisa, podem-se citar o número de pacientes, o tempo de acompanhamento e a obtenção dos dados clínicos.

O tamanho da amostra estudada resultou da aplicação de rigorosos critérios de inclusão e exclusão na busca de uniformizar o grupo estudado e evitar viés. Chegou-se ao final com a utilização de somente 28,3% da amostra inicialmente disponibilizada. O cálculo amostral revelou que 24 pacientes seriam necessárias para avaliar o desfecho gestação após tratamento cirúrgico da endometriose intestinal.

Como este estudo avaliou de forma retrospectiva os prontuários médicos para obtenção dos dados clínicos, nem todos os potenciais fatores prognósticos puderam ser analisados e nem todos estavam disponíveis. Portanto, estabelecer bancos de dados prospectivos é fundamental para o progresso das pesquisas em endometriose.

Deve-se levar em consideração que os resultados aqui obtidos refletem o trabalho de uma equipe multidisciplinar de endometriose e são consoantes com os obtidos e publicados nos melhores centros do mundo. Constituem dessa forma uma importante ferramenta para embasar as condutas e aconselhar as mulheres com endometriose em relação ao seu futuro reprodutivo. Além disso, nossos resultados enfatizam a importância da equipe multidisciplinar de endometriose para oferecer a melhor abordagem disponível para essas mulheres.

Os achados se fazem relevantes, pois reportam sobre um grupo de pacientes

jovens, em idade reprodutiva, com importante papel na sociedade e devido ao fato de que na literatura ainda há poucos estudos similares a este. Portanto, a partir dos achados e limitações encontrados, observa-se a necessidade de realização de estudos prospectivos, randomizados, multicêntricos, incluindo maior número de pacientes, com mais tempo de seguimento e rigorosos critérios de inclusão e exclusão.

## 6 CONCLUSÕES

As mulheres brasileiras aqui estudadas - com diagnóstico de endometriose profunda associada a acometimento intestinal, submetidas a tratamento cirúrgico por equipe multidisciplinar e que posteriormente desejaram conceber - apresentaram como fatores prognósticos relevantes a idade e o tempo decorrido entre a cirurgia e a gravidez. Mulheres com menos de 35 anos têm mais chance de engravidar espontaneamente até seis meses após a cirurgia. Associação com endometrioma, lesão trato urinário ou pontuação na classificação r-ASRM não parecem não exercer influência negativa nos resultados.

## REFERÊNCIAS

- 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.
- ABRÃO, M.S. *et al.* Endometriosis lesions that compromise the rectum deeper than the inner muscularis layer have more than 40% of the circumference of the rectum affected by the disease. **J Minim Invasive Gynecol**, v.15, n. 3, p. 280-5, 2008.
- ABRÃO, M.S. *et al.* Endometriosis of the ureter and bladder are not associated diseases. **Fertil Steril**, v. 91, p. 1662-7, 2009.
- ABRÃO, M.S. *et al.* Histological classification of endometriosis as a predictor of response to treatment. **Int J Gynaecol Obstet**, v. 82, n. 1, p. 31-40, 2003.
- ABRÃO, M.S. *et al.* Rectal endoscopic ultrasound with a radial probe in the assessment of rectovaginal endometriosis. **J Am Assoc Gynaecol Laparosc**, v. 11, n. 1 p. 5054, 2004.
- ACIÉN, P. *et al.* Is a bowel resection necessary for deep endometriosis with rectovaginal or colorectal involvement? **Int J Womens Health**, v. 29, n. 5, p. 449-55, 2013.
- ACOSTA, A. A. *et al.* A proposed classification of pelvic endometriosis. **Obstetrics and gynecology**, v. 42, n. 1, p. 19-25, 1973.
- ADAMSON, G.D. Endometriosis classification: an update. **Curr Opin Obstet Gynecol**, v. 23, n. 4, p. 213-20, 2011.
- ADAMSON, G.D.; PASTA, D.J. Endometriosis fertility index: The new, validated endometriosis staging system. **Fertil Steril**, v. 94, p. 1609-15, 2010.
- AMERICAN FERTILITY SOCIETY (AFS). Classification of endometriosis. **Fertil Steril**, v. 32, p. 631-634, 1979.
- AMERICAN FERTILITY SOCIETY (AFS). Revised American Fertility Society classification: 1985. **Fertil Steril**, v. 43, n. 3, p. 351-2, 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.591-8, 2012.

AMERICAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE MEDICINE (ASRM). Practice Committee. Diagnostic evaluation of the infertile female: a committee opinion. **Fertil Steril**, v.103, p.18-50, 2015a.

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

AMERICAN SOCIETY OF REPRODUCTIVE MEDICINE (ASRM). Practice Committee. Endometriosis and infertility. **Fertil Steril**, v.81, n.5, p.1441-6, 2004.

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

AVILA, I. *et al.* Anatomic distribution of deep infiltrating endometriosis and its relationship to pelvic pain. **J Gynecol Surg**, v. 32, p. 99103-99103, 2016.

AVILA, I. *et al.* Safe multidisciplinary approach in deeply infiltrating endometriosis (DIE): is it feasible? **JBRA Assisted Reproduction**, v. 18, n. 4, p. 139-143, 2014.

BALLESTER, M. *et al.* Cumulative pregnancy rate after ICSI/IVF in patients with colorectal endometriosis: Results of a multicentre study. **Hum Reproduc**, v. 27, p. 1043-1049, 2012.

BALLESTER M, *et al.* Prior colorectal surgery for endometriosis-associated infertility improves ICSI-IVF outcomes: results from two expert centres. **Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol**, v. 209, p. 95-99, 2016.

BARBOSA, M.A. *et al.* Impact of endometriosis and its staging on assisted reproduction outcome: systematic review and meta-analysis. **Ultrasound Obstet Gynecol**, v. 44, p. 261-78, 2014.

BARRI, P.N. *et al.* Endometriosis-associated infertility: surgery and IVF, a comprehensive therapeutic approach. **Reprod Biomed Online**, v. 21, p. 179-185, 2010.

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.

BENACERRAF, B.R.; GROSZMANN, Y. Sonography should be the first imaging examination done to evaluate patients with suspected endometriosis. **J Ultrasound Med**, v. 31, n. 4, p. 651-653, 2012.

BECKER, C.M. *et al.* WERF EPHeCt Working Group. World Endometriosis Research Foundation Endometriosis Phenome and Biobanking Harmonisation Project: I. Surgical phenotype data collection in endometriosis research. **Fertil Steril**, v. 102, n. 5, p. 1213-22, 2014.

BIANCHI, P. H. M. *et al.* Extensive excision of deep infiltrative endometriosis before in vitro fertilization significantly improves pregnancy rates. **J Minim Invasive Gynecol**, v.16 p.174-80, 2009.

BOUJENAH, J. *et al.* Non-ART pregnancy predictive factors in infertile patients with peritoneal superficial endometriosis **Euran J Obst Gynecol Reprod Biol**, v. 211, p. 182-87, 2017.

BURNEY, R.O.; GIUDICE, L.C. Pathogenesis and pathophysiology of endometriosis. **Fertil Steril**, v. 98, n. 3, p. 10.1016, 2012.

BUTTRAM, V.C. An expanded classification of endometriosis. **Fertil Steril**, v. 30, p. 240-2, 1978.

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.

CARNEIRO, M.M. *et al.* Does the histological classification of endometriosis change according to anatomical location: an analysis of 215 samples In: 11th World Congress on Endometriosis, 2011, Montpellier. *In: XI WORLD CONGRESS ON ENDOMETRIOSIS. Abstract Book*, v. 1, p. 99-100, 2011.

CHAPRON, C.; BOURRET, A.; CHOPIN, N. *et al.* Surgery for bladder endometriosis: long term results and concomitant management of associated posterior deep lesions. **Hum Reprod**, v. 25, p. 884-89, 2010.

CHAPRON, C. *et al.* Anatomical distribution of deeply infiltrating endometriosis: surgical implications and proposition for a classification. **Hum Reprod**, v. 18, n. 1, p. 157-6, 2003.

CHAPRON, C. *et al.* Laparoscopically assisted vaginal management of deep endometriosis infiltrating the rectovaginal septum. **Acta Obstet Gynecol Scand**, v. 80, p. 349-4, 2001.

CHAPRON, C. *et al.* Ovarian endometrioma: severe pelvic pain is associated with deeply infiltrating endometriosis. **Hum Reprod**, v. 27, n. 3, p. 702-11, 2012.

CHAPRON, C. *et al.* Routine clinical examination is not sufficient for diagnosing and locating deeply infiltrating endometriosis, **J Am Assoc Gynecol Laparosc**, v. 9, p. 115-9, 2002.

COMMITTEE ON GYNECOLOGIC PRACTICE. Committee opinion no. 618: Ovarian reserve testing. **Obstet Gynecol**. v. 125, n.1, p.268-73, 2015.

CORNILLIE, F. J. *et al.* Deeply infiltrating pelvic endometriosis: histology and clinical significance. **Fertil Steril**, v. 53, n. 6, p. 978-83, 1990.

DARAÏ, E. *et al.* Colorectal endometriosis and fertility. **Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol**, v. 209, p. 86-94, 2016.

DARAÏ, E. *et al.* Determinant factors of fertility outcomes after laparoscopic colorectal resection for endometriosis. **Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol**, v. 149, n. 2, p. 210-20, 2010.

DARAÏ, E. *et al.* Fertility after colorectal resection for endometriosis: results of a prospective study comparing laparoscopy with open surgery. **Fertil Steril**, v. 95, p. 1903-8, 2011.

DARAÏ, E. *et al.* Colorectal endometriosis and fertility. **Gynecol Obstet Fertil**, v. 36, p. 1214-1247, 2008. Review.

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.

D'HOOOGHE, T. *et al.* Future directions in endometriosis research. **Infertil Reprod Clin N Am**, v. 30, p. 221-244, 2003.

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

DONNEZ, O.; ROMAN, H. Choosing the right surgical technique for deep endometriosis: shaving, disc excision, or bowel resection? **Fertil Steril**, v. 108, p. 931-42, 2017.

DUBERNARD, G. *et al.* Quality of life after laparoscopic colorectal resection for endometriosis. **Hum Reprod**, v. 21, p. 1243-7, 2006.

DUFFY, J. M. *et al.* Laparoscopic surgery for endometriosis. **Cochrane Database Syst Rev**, v. 3, n. 4, 2014.

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

ESKENAZI, B. *et al.* "Validation study of nonsurgical diagnosis of endometriosis," **Fertil Steril**, v. 76, n. 5, p. 929-935, 2001.

ESKENAZI, B.; WARNER, M. L. Epidemiology of endometriosis. **Obstet Gynecol Clin North Am**, v. 24, p. 235-58, 1997.

EUROPEAN SOCIETY OF HUMAN REPRODUCTION AND EMBRYOLOGY (ESHRE). Endometriosis Guideline Development Group of ESHRE. **Management of women with endometriosis**. 13 out 2013. Disponível em: [http://www.endometriozisdernegi.com/Files/Guidelines/ESHRE\\_%20guideline\\_on\\_endometriosis\\_2013\\_v1.pdf](http://www.endometriozisdernegi.com/Files/Guidelines/ESHRE_%20guideline_on_endometriosis_2013_v1.pdf).

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

FERRERO, S. *et al.* Fertility after bowel resection for endometriosis. **Fertil Steril**, v. 92, n. 1, p. 41-6, 2009.

FOURQUET, J. *et al.* Quantification of the impact of endometriosis symptoms on health-related quality of life and work productivity. **Fertil Steril**, v. 96, p. 107-112, 2011.

GONÇALVES, M. O. *et al.* Transvaginal ultrasound for diagnosis of deeply infiltrating endometriosis. **Int J Gynaecol Obstet**, v. 104, n. 2, p. 156-60, 2009.

GORDTS, S.; KONINCKX, P.; BROSENS, I. Pathogenesis of deep endometriosis. **Fertil Steril**, v. 108, p. 872-85, 2017.

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

HAMDAN, 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.

HEFFNER, L.J. Advanced maternal age--how old is too old? **N Engl J Med**, v. 4; 351, n. 19, p. 1927-9, 2004.

HOLOCH, K.J.; LESSEY, B.A. Endometriosis and infertility. **Clin Obstet Gynecol**, v. 53, n. 2, p. 429-38, 2010.

HUDELIST, G. *et al.* Diagnostic accuracy of transvaginal ultrasound for non-invasive diagnosis of bowel endometriosis: systematic review and meta-analysis. **Ultrasound Obstet Gynecol**, v. 37, p. 257-63, 2011.

HUDELIST, G. *et al.* Diagnostic delay for endometriosis in Austria and Germany: causes and possible consequences, **Hum Reprod**, v. 27, p. 3412-16, 2012.

JOHNSON, N.P.; HUMMELSHOJ, L. World Endometriosis Society Montpellier Consortium. Consensus on current management of endometriosis. **Hum Reprod**, v. 28, p. 1552-68, 2013.

KAUFMAN, L.C. *et al.* Symptomatic intestinal endometriosis requiring surgical resection: clinical presentation and preoperative diagnosis. **Am J Gastroenterol**, v. 106, p. 1325-32, 2011.

KISTNER, R.W.; SIEGLER, A.M.; BEHRMAN, S.J. Suggested classification for endometriosis: relationship to infertility. **Fertil Steril**, v. 28, n. 9, p. 1008-10, 1977.

KOGA, K. *et al.* Characteristic images of deeply infiltrating rectosigmoid endometriosis on transvaginal and transrectal ultrasonography. **Hum Reprod**, v. 18, n. 6, p. 1328-1333, 2003.

KONINCKX, P.R. *et al.* Deep endometriosis: definition, diagnosis, and treatment. **Fertil Steril**, v. 98, p. 564-571, 2012.

KONINCKX, P.R. *et al.* Sugestive evidence that pelvic endometriosis is a progressive disease, whereas deeply infiltrating endometriosis is associated with pelvic pain. **Fertil Steril**, v. 55, n. 4, p. 759-65, 1991.

LEBOVIC, D.I.; MUELLER, M.D.; TAYLOR, R.N. Immunobiology of endometriosis. **Fertil Steril**, v. 75, p. 1-10, 2001.

LIU, X.; LONG, Q.; GUO, S-W. Surgical history and the risk of endometriosis: a hospital-based case-control study. **Reprod Sci**, v. 23, p. 1217-24, 2016.

LONG, Q.; LIU, X.; GUO, S-W. Surgery accelerates the development of endometriosis in mice. **Am J Obstet Gynecol**, v. 215, p. 320.e1-15, 2016.

LWANGA, S.K.; LEMESHOW, S. Sample size determination in health studies: a practical manual. Geneva, **World Health Organization**, 1991.

MACAFEE, C.H.; GREER, H. L. Intestinal endometriosis. A report of 29 cases and a survey of the literature. **J Obstet Gynaecol Br Emp**, v. 67, p. 539-55, 1960.

MACER, M.L.; TAYLOR, H.S. Endometriosis and infertility: A review of the pathogenesis and treatment of endometriosis-associated infertility. **Obstet Gynecol Clin NA**. v. 39, n. 4, p. 535-549, 2012.

MAIGNIEN, C. *et al.* Prognostic factors for assisted reproductive technology in women with endometriosis-related infertility. **Am J Obstet Gynecol**, v. 216, p. 280.e1-9, 2017.

MEULEMAN, C. *et al.* Clinical outcome after radical excision of moderate-severe endometriosis with or without bowel resection and reanastomosis: a prospective cohort study. **Ann Surg**, v. 259, p. 522-531, 2014.

MEULEMAN, C. *et al.* Surgical treatment of deeply infiltrating endometriosis with colorectal involvement. **Hum Reprod Update**, v. 17, p. 311-26, 2011.

MISSMER, S.A.; CRAMER, D.W. The epidemiology of endometriosis. **Obstet Gynecol Clin NA**, v. 30, p.1-19, 2003.

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

NICKKHO-AMIRY, M. *et al.* The effect of surgical management of endometrioma on the IVF/ICSI outcomes when compared with no treatment? A systematic review and meta-analysis. **Arch Gynecol Obstet**, v. 297, n. 4, p. 1043-1057, 2018.

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

NNOAHAM, 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.

NYHOLT, D.R. *et al.* Genome-wide association meta-analysis identifies new endometriosis risk loci. **Nature Genetics**, v. 44, p. 1355-1359, 2012.

OLIVE D.L.; PRITTS, E.A. The treatment of endometriosis: a review of the evidence. **Ann. N Y Acad Sci**, v. 955, p. 360-372, 2002.

OPØIEN, H.K. *et al.* In vitro fertilization is a successful treatment in endometriosis-associated infertility. **Fertil Steril**, v. 97, p. 912-8, 2012.

PODGAEC, S. **Manual de endometriose**. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO), 2014.

REDWINE, D.B. Ovarian endometriosis: a marker for more extensive pelvic and intestinal disease. **Fertil Steril**, v. 72, p. 310-5, 1999.

REMORGIDA, V. *et al.* The involvement of the interstitial Cajal cells and the enteric nervous system in bowel endometriosis. **Hum Reprod**, v. 20, n. 1, p. 264-71, 2005.

ROMAN, H. *et al.* Recurrences and fertility after endometrioma ablation in women with and without colorectal endometriosis: a prospective cohort study. **Hum Reprod**, v. 30, p. 558-68, 2015.

ROMAN, H.; TUECH, J.J. Laparoscopic and transanal excision of large lower- and mid-rectal deep endometriotic nodules: the Routen technique. **Fertil Steril**, v. 102, p. 7, 2014.

ROSSI, A.C.; PREFUMO, F. The effects of surgery for endometriosis on pregnancy outcomes following in vitro fertilization and embryo transfer: a systematic review and meta-analysis. **Arch Gynecol Obstet**, v. 294, p. 647-55, 2016.

RUFFO, G. *et al.* Laparoscopic colorectal resection for deep infiltrating endometriosis: analysis of 436 cases. **Surg Endosc**, v. 24, p. 63-7, 2010.

SAMPSON, J.A. Perforating hemorrhagic (chocolate) cysts of the ovary. **Arch Surg**, v. 3, p. 69, 1921.

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

SEAMAN, H.E. *et al.* Endometriosis and its coexistence with irritable bowel syndrome and pelvic inflammatory disease: findings from a national case-control study. Part 2. **BJOG**, v. 115, n. 11, p. 1392-6, 2008.

SERACCHIOLI, R. *et al.* Surgical outcome and long-term follow up after laparoscopic rectosigmoid resection in women with deep infiltrating endometriosis. **BJOG**, v. 114, n. 7, p. 889-95, 2007.

SORIANO, D. *et al.* Fertility outcome of laparoscopic treatment in patients with severe endometriosis and repeated in vitro fertilization failures. **Fertil Steril**, v. 106, p. 1264-9, 2016.

SORIANO, D. *et al.* Multidisciplinary team approach to management of severe endometriosis affecting the ureter: long-term outcome data and treatment algorithm. **J Minim Invasive Gynecol**, v. 18, p. 483, 2011.

STEPNIEWSKA, A. *et al.* Laparoscopic treatment of bowel endometriosis in infertile women. **Hum Reprod**, v. 24, n. 7, p. 1619-25, 2009.

STREULI, I. *et al.* In women with endometriosis anti-müllerian hormone levels are decreased only in those with previous endometrioma surgery. **Hum Reprod**, v. 27, p. 3294-303, 2012.

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.

TREMELLEN, K.; RUSSELL, P. Adenomyosis is a potential cause of recurrent implantation failure during IVF treatment. **Aust N Z J Obstet Gynaecol**, v. 51, p. 280-3, 2011.

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

VAN LOENDERSLOOT, L.L. *et al.* Individualized decision-making in IVF: calculating the chances of pregnancy. **Hum Reprod**, v. 28, n. 11, p. 2972-80, 2013.

VERCELLINI, P. *et al.* Adenomyosis and reproductive performance after surgery for rectovaginal and colorectal endometriosis: a systematic review and meta-analysis. **Perod Biomed Online**, v. 28, p. 704-13, 2014a.

VERCELLINI, P. *et al.* Uterine adenomyosis and in vitro fertilization outcome: a systematic review and meta-analysis. **Hum Reprod**, v. 29, p. 964-77, 2014b.

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.* Management of endometriosis: toward value-based, cost-effective, affordable care. **J Obstet Gynaecol Can**, v. 5, p. 1701-2163, 2017.

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

VIMERCATI, A. *et al.* Accuracy of transvaginal sonography and contrast-enhanced magnetic resonance-colonography for the presurgical staging of deep infiltrating endometriosis. **Ultrasound Obstet Gynecol**, v. 40, n. 5, p. 592-603, 2012.

WEED, J. C.; RAY, J. E. Endometriosis of the bowel. **Obstet Gynecol**, v. 69, p. 727-30, 1987.

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.

WILLS, H.J. *et al.* Fertility and pain outcomes following laparoscopic segmental bowel resection for colorectal endometriosis: a review. **Aust N Z J Obstet Gynaecol**, v. 48, n. 3, p. 292-5, 2008.

ZENG, C. *et al.* Reproductive performance after surgery for endometriosis: predictive value of the revised American Fertility Society classification and the endometriosis fertility index. **Gynecologic and obstetric investigation**, v. 77, n. 3, p. 180-5, 2014.

## ANEXOS

### Anexo A – Ficha de avaliação

AVALIAÇÃO DE FATORES PROGNÓSTICOS DE FERTILIDADE EM PACIENTES COM ENDOMETRIOSE INTESTINAL	
Nome: _____	idade: _____
No. Prontuário: _____	Tel.: _____
Data: ____/____/____	
Paridade: G__ P__ A____ OBS: _____	
Sintomas ( ) NÃO ( ) SIM disquesia ( ) dispareunia ( ) dismenorreia ( )	
Ca-125: _____ FSH (3º día menstruação) _____	
Ultrassonografia _____	
Ressonância nuclear magnética _____	
Colonoscopia alterada NÃO ( ) SIM ( ) _____	
Intervenções cirúrgicas anteriores NÃO ( ) SIM ( ) _____	
Indicação cirúrgica: _____	
Data da cirurgia: ____/____/____	
Cirurgia realizada: _____	
Estadiamento ASRM: _____	
Endometrioma NÃO ( ) SIM ( ) OD ( ) OE ( ) _____	
Tubas p�rveas ( ) SIM ( ) NÃO	
Endometriose trato urin�rio NÃO ( ) SIM ( )	
Tratamento prescrito na alta: _____	
Tentou engravidar? ( ) NÃO ( ) SIM _____	
Por quanto tempo tentou engravidar? _____	
Fator masculino associado? NÃO ( ) SIM ( )	
Engravidou ap�s a cirurgia? ( ) NÃO ( ) SIM _____	
Tempo entre a cirurgia e a gravidez: _____	
Espont�nea ( ) NÃO ( ) SIM _____	
Uso de TRA (t�cnica, datas):	
Indu�o da ovula�o e orienta�o de coito NÃO ( ) SIM ( ) _____	
Insemina�o intrauterina NÃO ( ) SIM ( ) _____	
Fertiliza�o <i>in vitro</i> NÃO ( ) SIM ( ) _____	
Tratamento atual para endometriose: _____	
Sintoma intestinal ap�s cirurgia NÃO ( ) SIM ( ) _____	
H�bito intestinal ap�s cirurgia _____	

## Anexo B – Parecer ético

Você está em: Público > Buscar Pesquisas Aprovadas > Detalhar Projeto de Pesquisa

### DETALHAR PROJETO DE PESQUISA

#### - DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título Público: Correlação entre classificação histológica e receptores hormonais em mulheres com endometriose  
Pesquisador Responsável: MÁRCIA MENDONÇA CARNEIRO  
Contato Público: MÁRCIA MENDONÇA CARNEIRO  
Condições de saúde ou problemas estudados: Endometriose  
Descritores CID - Gerais: Endometriose  
Descritores CID - Específicos: Endometriose  
Descritores CID - da Intervenção: Endometriose  
Data de Aprovação Ética do CEP/CONEP: 28/12/2016



#### - DADOS DA INSTITUIÇÃO PROPONENTE

Nome da Instituição: Faculdade de Medicina da UFMG  
Cidade: BELO HORIZONTE

#### - DADOS DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

Comitê de Ética Responsável: 5149 - Universidade Federal de Minas Gerais  
Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005  
Telefone: (31)3409-4592  
E-mail: coep@prpq.ufmg.br

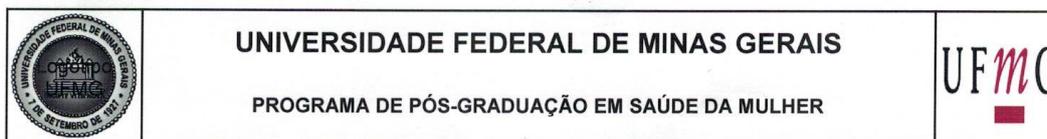
#### - CENTRO(S) PARTICIPANTE(S) DO PROJETO DE PESQUISA

\_\_\_\_\_

#### - CENTRO(S) COPARTICIPANTE(S) DO PROJETO DE PESQUISA

\_\_\_\_\_

## **Anexo C – Declaração de Aprovação**



## FOLHA DE APROVAÇÃO

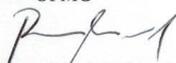
### **AVALIAÇÃO DE FATORES PROGNÓSTICOS DE FERTILIDADE EM MULHERES COM ENDOMETRIOSE INTESTINA**

#### **LECI VEIGA CAETANO AMORIM**

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 27 de abril de 2018, pela banca constituída pelos membros:

  
Prof(a). Márcia Mendonça Carneiro - Orientador  
UFMG

  
Prof(a). Ricardo Melo Marinho  
FCMMG

  
Prof(a). Rodrigo Gomes da Silva  
UFMG

Belo Horizonte, 27 de abril de 2018.

A524a Amorim, Leci Veiga Caetano.  
Avaliação de fatores prognósticos de fertilidade em mulheres com endometriose intestinal submetidas à tratamento cirúrgico conservador [manuscrito]. / Leci Veiga Caetano Amorim. -- Belo Horizonte: 2018. 68f.: il.  
Orientador: Márcia Mendonça Carneiro.  
Área de concentração: Patologia Ginecológica e Reprodução Humana.  
Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Endometriose/cirurgia. 2. Infertilidade. 3. Fertilização In Vitro. 4. Prognóstico. 5. Estudos Retrospectivos. 6. Dissertações Acadêmicas. I. Carneiro, Márcia Mendonça. II. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. III. Título.

NLM: WP 390