

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
Faculdade de Medicina

ANÁLISE INTER E INTRA-OBSERVADOR NO  
DIAGNÓSTICO ANÁTOMO-PATOLÓGICO DE  
ENDOMETRIOSE

Rodrigo Hurtado

Belo Horizonte  
2008

## Resumo

**INTRODUÇÃO:** Os critérios para o diagnóstico de endometriose são atualmente flexíveis ao ponto de não mais exigir confirmação histológica da presença de glândulas e/ou estroma endometrial. Os médicos são instruídos a individualizar os tratamentos baseados nos sinais e sintomas clínicos, impacto sobre a qualidade de vida ou mesmo pela simples presença de lesões visualmente sugestivas de endometriose segundo a classificação revisada da ASRM de 1997.

**OBJETIVO:** Estabelecer se o exame anátomo-patológico microscópico é um método confiável para o diagnóstico de endometriose.

**METODOLOGIA:** 68 pacientes com história clínica sugestiva de endometriose foram submetidas a biópsia de lesões peritoneais ou ovarianas compatíveis com endometriose através de videolaparoscopia. Cada peça foi examinada por três diferentes patologistas e, novamente, por cada um deles para avaliação da variabilidade intra e inter-observador do exame microscópico anátomo-patológico. Os resultados obtidos destes exames foram submetidos ao teste de integridade de *Kappa* para determinação da confiabilidade do exame anátomo-patológico (exame observador-dependente) para o diagnóstico de endometriose.

**RESULTADOS:** Todas as 68 pacientes apresentavam quadros clínicos e lesões macroscópicas fortemente sugestivos de endometriose à laparoscopia segundo a classificação da ASRM, 1997. Apenas 38 biópsias (55,88%) tiveram

confirmação histológica da presença de estroma e/ou glândulas endometriais no tecido estudado. Os valores de *Kappa* calculados foram de 0,78 para variabilidade inter-observador e 0,88 para a variabilidade intra-observador demonstrando claramente que o exame histológico apresenta alta integridade.

CONCLUSÃO: A confirmação histológica de endometriose em apenas 55,88% das biópsias sugere que a visualização laparoscópica de lesões sugestivas não é suficiente para o diagnóstico de endometriose. A integridade e confiabilidade do exame histopatológico provados pelo teste de *Kappa* (todos os valores superiores a 0,60) atestam que este exame diagnóstico deve ser reconsiderado como passo fundamental no diagnóstico de casos suspeitos de endometriose.

## Abstract

BACKGROUND: The criteria for the diagnosis of endometriosis are currently flexible to the extent of no longer requiring histological confirmation of the presence of endometrial glands and/or stroma. Physicians are encouraged to individualize treatments based on clinical signs and symptoms, impact on the quality of life or by simple presence of visible lesions that match the ASRM, 1997 revised classification system.

OBJECTIVE: To determine whether histological microscopic evaluation of endometriosis is a reliable method for the diagnosis of endometriosis.

METHODS: 68 women with clinical history for endometriosis were submitted to laparoscopic biopsy of visually suggestive peritoneal and/or ovarian tissue. Each biopsy sample was evaluated by three different pathologists and then

once again by each of them to determine the intraobserver and interobserver variability of the histological examination. The results were analyzed by the Kappa integrity test to reveal whether microscopic examination, which is an observer-dependent method, is accurate for the diagnosis of endometriosis.

**RESULTS:** All 68 patients had strongly suggestive clinical symptoms and laparoscopic findings that met the descriptive criteria of the 1997 revised ASRM classification. 38 (55.88%) of the biopsy samples showed histological evidence of endometriosis. The calculated values of *Kappa* of 0.78 for the interobserver variability and 0.88 for the intraobserver variability clearly demonstrate that the histological exam for endometriosis holds high integrity.

**CONCLUSION:** The histological confirmation of endometriosis in only 55.88% of the biopsies suggest that laparoscopic visualization of lesions alone is not sufficient for the diagnosis of endometriosis. The integrity and reliability of the histological exam proven by the calculated values of *Kappa* (all above 0.60) state that this diagnostic tool should be reconsidered as an essential step in the diagnosis for suspected endometriosis.

# Sumário

1. Introdução.....	16
2. Revisão da Literatura.....	20
2.1 Epidemiologia.....	21
2.2 Métodos Diagnósticos.....	25
2.2.1 Avaliação Clínica.....	25
2.2.2 Métodos de Imagem.....	29
2.2.3 Marcadores Sorológicos.....	32
2.2.4 Videolaparoscopia.....	37
2.2.5 Exame Anátomo-patológico.....	42
3. Objetivo.....	46
4. Metodologia.....	48
4.1 Desenho do Estudo.....	49
4.2 Grupo de Estudo.....	49
4.3 Critérios de Inclusão.....	52
4.4 Critérios de Exclusão.....	53
4.5 Videolaparoscopia.....	53
4.6 Processamento das Lâminas.....	55
4.7 Diagnóstico Anátomo-patológico.....	56
4.8 Avaliação das Lâminas.....	58
4.9 Cálculo do Tamanho da Amostra.....	58
4.10 Análise Estatística.....	59
4.11 Método Bibliográfico.....	60
5. Resultados.....	61
6. Discussão.....	67
7. Conclusão.....	76
8. Referências Bibliográficas.....	78
9. Apêndices e Anexos.....	88

## ***1. Introdução***

Define-se endometriose pela presença de tecido endometrial ectópico. Geralmente localizado na pelve, às vezes está presente também em sítios anatômicos mais distantes podendo se apresentar como um achado cirúrgico casual em mulheres assintomáticas ou como um conjunto de sinais e sintomas relacionados entre si de forma variável. Caracteristicamente, é um processo que se desenvolve em mulheres durante o menacme.

Historicamente, a descrição mais remota de endometriose, pode ser atribuída ao alemão DANIEL SCHROEN em 1690 com a obra *Disputatio Inauguralis Medica de Ulceribus Ulceri* que descreve úlceras inflamatórias do peritônio, bexiga, intestino e ligamento largo formando aderências entre estes órgãos e, eventualmente, tumorações com tendência a infecção e hemorragia. (MATORRAS *et al*, 1995). SCHROEN chega a ressaltar, já nessa época, a grande variabilidade de forma, volume e vascularização destas lesões, além de afirmar se tratar de uma "...patologia de mulheres que haviam atingido a maturidade sexual". No século XVII ainda não existia tecnologia suficiente para uma caracterização histológica, portanto os problemas médicos eram descritos apenas clinicamente como BROTHERSON, por exemplo, que se preocupou apenas com a gravidade do quadro: "...nos piores estágios, a doença afeta o bem-estar das mulheres totalmente, deixando-as com medo de sentir ainda mais sintomas, ainda mais dor, com episódios de perda de consciência ou mesmo convulsões". KNAPP em 1999 chama atenção para o fato de que os cirurgiões deste período não se preocupavam em definir o mecanismo fisiopatológico da doença e, exatamente por isso, nenhum deles chegou a descrever o caráter cíclico dos sintomas.

A endometriose foi descrita histologicamente por CULLEN em 1896 como “fibroses de septo reto-vaginal que contém mucosa uterina.” Ele a chamou inicialmente de adenomioma devido ao padrão histológico que lhe é característico.

O termo endometriose foi usado pela primeira vez em 1921, por SAMPSON, que descreveu implantes de tecido endometrial aberrante nos ovários com posterior formação de cistos hemorrágicos de conteúdo tipo “chocolate”. Mais tarde, em 1927, após a observação de uma série de 296 casos cirúrgicos realizados durante o período menstrual, o próprio SAMPSON atribuiu a etiopatogenia da formação dos cistos de endometriose ovariana, e também da peritoneal, à presença de sangue menstrual no peritônio refluído a partir das tubas uterinas de forma retrógrada. Muitas críticas surgiram para a teoria do refluxo menstrual de SAMPSON devido à presença de fatos inexplicados pela etiologia proposta como, por exemplo, a presença de tecido endometrial ectópico em regiões anatômicas remotas como os pulmões, descrita por ele mesmo (SAMPSON, 1927). A endometriose pulmonar, gerando quadro clínico de hemotórax ou hemoptise durante a menstruação, assim como as publicações de casos de endometriose peritoneal em homens submetidos a estrogênio-terapia para tratamento de câncer de próstata (METZGER & HANEY, 1989) são até hoje quadros clínicos que não corroboram a teoria de refluxo tubário.

Diversas tentativas de preencher as lacunas da proposta inicial de SAMPSON surgiram posteriormente, como a teoria de disseminação endometrial por via linfática, conforme propôs HALBAN em 1924, e a teoria de disseminação por via hematogênica, pelo próprio SAMPSON em 1927.



A busca continuou com a descrição da teoria dos remanescentes müllerianos proposta por RUSSEL em 1899 e melhor estudada por REDWINE em 1987 onde se avaliou a capacidade de diferenciação dos restos embrionários dos ductos paramesonéfricos presentes no peritônio pélvico em tecido endometrial. Também baseada na ativação de tecidos embrionários por estímulos hormonais inespecíficos, surgiu a teoria da metaplasia celômica descrita por MEYER em 1919 que supôs que o peritônio, por ser da mesma origem embrionária, poderia se diferenciar também em endométrio.

A teoria composta de JAVERT de 1949 contempla as teorias de disseminação por refluxo tubário, disseminação por via linfática e hematogênica simultaneamente e considera as teorias de ativação embrionária de difícil comprovação científica.

As alterações auto-imunes de ativação linfocitária e macrofágica, tanto humoral como celular em pacientes portadoras de endometriose, descritas por WEED & ARGUEMBOURG em 1980, foram os dados que mais influenciaram e impulsionaram pesquisadores até o momento no que tange a etiopatogenia da endometriose.

## ***2. Revisão da Literatura***

## 2.1 Epidemiologia

A prevalência de endometriose na literatura médica apresenta variação ampla segundo a população estudada mantendo, porém, uma média de 10 a 15% nos estudos que visaram estimar a prevalência na população geral (CRAMER *et al*, 1985; WHEELER, 1989; MOEN & SCHEI, 1997).

Estudos realizados com mulheres portadoras de quadros de Infertilidade ou Dor Pélvica Crônica revelam prevalências bem mais significativas chegando a 90% (HANEY, 1993). BOJAHR *et al* em 1995 avaliaram 303 pacientes com queixa de dor pélvica por laparoscopia encontrando endometriose histologicamente comprovada em 19,8% dos casos. REDECHA *et al* em 2000 realizaram um estudo semelhante onde foram avaliadas 43 pacientes obtendo-se diagnóstico histológico em 25,6%. ALBEE *et al* em 2008 apresentaram seus resultados de avaliação laparoscópica de 512 pacientes com suspeita visual de endometriose à laparoscopia. Nas 2005 peças cirúrgicas avaliadas, a prevalência encontrada histologicamente foi de 79%.

Em 1993 WALLER *et al* estudaram a prevalência de endometriose em 174 pacientes submetidas à laparoscopia para esclarecimento de quadro de infertilidade encontrando um valor de 20,7%. É importante ressaltar que, neste estudo como no de MAHMOOD em 1991 que estudou prospectivamente 1542 mulheres submetidas à laparoscopia ou laparotomia para esclarecimento de infertilidade (n = 654), dor pélvica crônica (n = 156), laqueadura tubárea (n = 598) e histerectomia por sangramento uterino anormal (n = 143), não houve confirmação histológica do diagnóstico sendo levado em conta apenas o achado visual macroscópico. Neste estudo, MAHMOOD descreveu a presença

de endometriose em 21% das mulheres investigadas para infertilidade, 15% dos casos de dor pélvica, 6% dos casos de esterilização cirúrgica e 25% dos casos de histerectomia. KARÓN *et al* em 1993 fizeram um levantamento retrospectivo de 10 anos de laparoscopias com suspeita visual de endometriose avaliando 1865 casos onde houve confirmação histológica em 12,4%.

Levantamentos populacionais foram realizados na tentativa de se estimar com mais objetividade a prevalência geral da endometriose. Alguns desses estudos foram realizados em pacientes submetidas à contracepção cirúrgica definitiva e revelaram prevalências de até 43% como LIU & HITCHCOCK em 1986 que avaliaram 75 mulheres durante a laparoscopia. Já STRATHY *et al* em 1982 haviam descrito prevalência de 21% em uma série de 100 pacientes submetidas à laqueadura laparoscópica. Além destes, MOEN em 1987 descreveu prevalência de 18% de endometriose em 108 mulheres submetidas à esterilização cirúrgica por laparoscopia.

KOROBOWICZ *et al* em 1995 realizaram um levantamento de dados histopatológicos de todas as pacientes operadas pelo seu departamento de cirurgia ginecológica durante 5 anos (n = 6654) obtendo prevalência de endometriose de 13,3%.

SIMÓN & NEZHAT em 1995 publicaram um levantamento bibliográfico de prevalência de endometriose usando como critério para o diagnóstico o padrão-ouro: exame anátomo-patológico. As tabelas 1 e 2 abaixo detalham suas observações:

Tabela 1 – Prevalência de endometriose em pacientes submetidas a cirurgias ginecológicas

Autor	Casuística (n)	Endometriose (n)	% dos casos
Sampson (1924)	296	64	22
Long (1939)	1453	15	1
Fallas (1940)	15975	128	1
Haydon (1942)	4500	459	10
Kelly (1949)	1991	179	9
Blinick (1981)	4471	4	0,1
McCall (1956)	580	92	16
Cruz (1951)	2510	45	2
Moore (1967)	127	7	6
Aimakhu (1971)	2976	6	0,2
Williams (1975)	978	192	20
Hayden (1977)	928	93	10
William (1977)	145	23	16
Ekwempu (1979)	1706	7	0,4
Puolakka (1980)	1223	208	17
Weed (1980)	2000	374	19
TOTAL	41849	1896	5

Tabela 2 – Prevalência de endometriose em pacientes submetidas à laparoscopia por dor pélvica crônica

Autor	Casuística (n)	Endometriose (n)	% dos casos
Blunt (1972)	41	9	22
Condos (1972)	76	3	4
Duignan (1972)	135	11	8
Liston (1972)	134	6	5
Pent (1972)	38	7	18
Lindberg (1973)	95	12	14
Bullock (1974)	18	9	50
Kleppinger (1974)	28	2	7
Talbot (1974)	85	18	21
Chatman (1976)	260	59	23
Hasson (1976)	45	4	9
Hayden (1977)	485	153	32
Chatman (1982)	43	28	65
Goldstein (1980)	140	74	53
Kresh (1984)	100	32	32
Chang (1987)	45	19	42
TOTAL	1908	446	23

Os dados de SIMÓN & NEZHAT sinalizam que a endometriose apresenta uma prevalência maior nas pacientes operadas por queixas específicas (23%) em relação àquelas operadas por indicações ginecológicas gerais (5%).

## 2.2 Métodos Diagnósticos

Um dos fatores que ocasiona tantas diferenças entre os resultados dos estudos relacionados à endometriose é o método diagnóstico utilizado em cada estudo. É importante dizer que o padrão-ouro para o diagnóstico, baseado no próprio conceito de endometriose, é a evidência de tecido endometrial ectópico no exame histológico, método que requer obtenção de tecido de biópsia através de intervenção cirúrgica, muitas vezes postergada pela paciente ou mesmo relevada pelo cirurgião (GARY, 2004).

Diversas propostas têm sido apresentadas com objetivo de padronizar um método de diagnóstico. Assim, têm se buscado um método que seja não-invasivo, com boa relação custo-benefício, baixa morbidade, mas ao mesmo tempo apresente alta sensibilidade e especificidade. Os métodos propostos são os descritos abaixo.

### 2.2.1 Avaliação Clínica

O sintoma mais prevalente associado a mulheres portadoras de endometriose é a dor pélvica, acometendo de 23% a 34% (BAYER *et al*, 1988). Geralmente iniciada como dismenorréia secundária tende a evoluir para dispareunia e dor pélvica crônica limitante conforme concluiu MAHMOOD em 1991 ao estudar 1200 mulheres através de questionários de avaliação pré-operatória. Seu grupo reunia pacientes com indicação para contracepção cirúrgica (n = 598), laparoscopia para avaliação de infertilidade (n = 312), laparoscopia para avaliação de dor pélvica (n = 156) e laparotomia para

histerectomia devido a sangramento uterino anormal (n = 134). Seus resultados revelaram que as pacientes com diagnóstico histológico de endometriose estavam mais presentes no grupo de dor pélvica e, na maioria das vezes, apresentavam a queixa de dismenorréia secundária.

Em 1996, MAHMOOD descreveu também a ocorrência de dismenorréia primária como forma de apresentação da endometriose em um grupo específico de pacientes adolescentes (n = 146). Este estudo, assim como o de CORNILLIE em 1990, destacou a relação de independência que existe entre a gravidade da doença e o grau de dor. CORNILLIE estudou a variabilidade do quadro clínico em 179 pacientes com suspeita de endometriose por infertilidade (n = 105), dor pélvica (n = 60) ou ambos (n = 14) através de laparoscopia com biópsia. A confirmação do diagnóstico pela anatomia patológica foi o seu padrão de diagnóstico.

A outra apresentação clínica classicamente conhecida e que, às vezes, acompanha a dor pélvica é a infertilidade. Nos quadros graves de endometriose, a fisiopatologia é clara com relação à maneira como aderências pélvicas, obstrução tubárea e bloqueio da motilidade tubárea por fator peritoneal impedem a captação ovular pelas tubas uterinas impossibilitando a fertilização conforme estudaram JANSEN em 1986, RODRIGUEZ-ESCUADERO em 1988 e D'HOOGHE em 1994. JANSEN estudou 137 pacientes inférteis sem causa aparente através de laparoscopia e evidenciou presença de lesões atípicas de peritônio com confirmação histológica em 77 casos (56,2%). Já RODRIGUEZ-ESCUADERO comparou os resultados de Inseminação Intra-uterina heteróloga em 21 pacientes inférteis devido a fator masculino grave, portadoras de endometriose mínima à laparoscopia prévia obtendo taxa



cumulativa de gravidez em 12 meses de 80,9%. D´HOOGHE publicou uma revisão de trabalhos sobre a influência da endometriose sobre a fertilidade e concluiu que apenas a endometriose infiltrativa pode ser considerada causa de infertilidade, sendo a endometriose mínima um achado transitório normal em mulheres uma vez que não interfere com a fecundidade ou a taxa de gravidez, em concordância com os achados de RODRIGUEZ-ESCUDERO. Aproximadamente 30% de todos os casos de infertilidade podem ser atribuídos a endometriose segundo afirmaram COUNSELLER em 1938, PETERSON em 1970 e STRATHY em 1982. JANSEN em 1986 corroborou estes autores e acrescentou que a diminuição da fertilidade ocorre tanto nos casos leves quanto nos casos graves, ao contrário do que haviam concluído D´HOOGHE e RODRIGUEZ-ESCUDERO anteriormente.

A endometriose promove uma diminuição da taxa de fecundidade de 25% ao mês na população geral para 12% nas portadoras.

De forma bem menos freqüente, a endometriose pode se apresentar com sintomas isolados relacionados ao órgão acometido. PRYSTOWSKY *et al* estudaram em 1988 uma série de 1573 pacientes com quadros clínicos gastrointestinais cíclicos secundários a endometriose com acometimento do retossigmóide e revelaram que 4% a 43% destas mulheres apresentam diarréia, proctorragia ou tenesmo.

Até 11% das pacientes com endometriose do trato urinário apresentam sintomas como hematúria, polaciúria, instabilidade vesical e diminuição da capacidade vesical, podendo evoluir com obstrução urinária, segundo STANLEY em 1965. VILLA *et al* em 2007 estudaram 41 pacientes portadoras

de endometriose vesical onde se observou disúria e hematúria em 53,7% a 77,8% dos casos variando com a localização da lesão.

O exame físico das pacientes de endometriose varia segundo a sintomatologia prevalente, o estadiamento e a localização predominante. RAWSON, em 1991, estudou 86 pacientes assintomáticas que apresentaram diagnóstico anátomo-patológico positivo à laparoscopia e afirmou que somente nos casos de endometriose mínima ou leve o exame físico não apresentará nenhuma alteração.

Nos casos moderados a graves é relativamente comum (10% a 30%) o achado de abaulamentos do fundo de saco posterior da vagina ou dos ligamentos útero-sacros evoluindo para retroversão uterina fixa e massas do septo reto-vaginal conforme demonstrou JANSEN em 1986 estudando 91 pacientes inférteis. Estes achados são considerados os de maior Valor Preditivo Positivo entre os possíveis achados de exame clínico para o diagnóstico de endometriose segundo NEME & ABRÃO em 2000. Em todos estes trabalhos realizados para estudo da sintomatologia da endometriose segundo o órgão acometido, o padrão diagnóstico considerado para confirmação foi a anatomia patológica.

“A doença chamada endometriose se apresenta desde mero achado incidental em pacientes assintomáticas até quadros de sintomatologia e gravidade capazes de destruir completamente a qualidade de vida da paciente...” afirmou GARY em 2004.

### 2.2.2 Métodos de Imagem

Segundo FLEISCHER *et al* em 1996, a ultrassonografia é normalmente o primeiro exame de imagem indicado para pacientes com suspeita de endometriose devido à sua acurácia, baixo custo e segurança, pela ausência de necessidade de radiação ionizante.

A ultrassonografia foi considerada por JENKINS *et al* em 1986, um método melhor para avaliação de endometriose ovariana do que para endometriose pélvica.

O primeiro trabalho sobre a avaliação ultrassonográfica transabdominal dos ovários em 1978 realizados por SANDLER & KARO sugeria baixa sensibilidade (10%) com especificidade aceitável (80%), mas este estudo foi realizado com apenas 10 pacientes. Com o advento da ultrassonografia transvaginal, que permite uma maior proximidade do transdutor com os órgãos pélvicos e uso de frequências mais altas, traduzidas em melhoria da qualidade de detalhes na imagem, a sensibilidade e especificidade do exame para visualização de endometriomas ovarianos subiu significativamente para 82,4% e 97,7% segundo descreveram VOLPI *et al* em 1995 numa série de 60 pacientes estudadas por histologia. Para as lesões ecograficamente semelhantes a endometriomas como os cistos de corpo lúteo hemorrágicos, foi usada a avaliação ultrassonográfica seriada como critério de diferenciação onde se observa a mudança de ecogenicidade do conteúdo, que varia com o tempo. Assim, ele obteve acurácia de 100% no diagnóstico diferencial dos endometriomas com os cistos de corpo lúteo hemorrágicos.

BROSENS *et al* descreveram em 1994 o aspecto ultrassonográfico do conteúdo heterogêneo característico dos endometriomas ovarianos chamando a atenção para o fato dos endometriomas se apresentam mais frequentemente na superfície dos ovários em comparação aos cistos de corpo lúteo hemorrágicos que são, em geral, mais centrais. Além disso, os endometriomas tendem a apresentar porções sólidas correspondentes a coágulos antigos e, eventualmente, septos (KUPFER *et al*, 1992). MAIS *et al* em 1993, estudaram a capacidade de diferenciação da ultrassonografia entre endometriomas e os demais cistos ovarianos em 236 pacientes obtendo sensibilidade de 83% e especificidade de 89%.

Com relação à avaliação ultrassonográfica de endometriose pélvica extra-ovariana, sabe-se que sensibilidade pode chegar a níveis respeitáveis de cerca de 85% conforme demonstraram GORELL *et al* em 1989 para lesões do sigmóide, KUMAR *et al* em 1984 para lesões de bexiga e NGUYEN *et al* em 1994 para lesões da vagina. A especificidade observada em todos estes estudos foi baixa sugerindo má reprodutibilidade de resultados para este método. SCHRÖDER *et al* em 1997 sugeriram o uso do transdutor radial trans-retal para melhora da sensibilidade e especificidade nos casos de lesões do reto e dos ligamentos útero-sacros alcançando 86% e 96%, respectivamente.

O uso da dopplerfluxometria para caracterização de endometriomas e ajuda no diagnóstico diferencial foi criticada por ALCÁZAR *et al* em 1997 que estudaram 78 pacientes quanto ao padrão vascular considerado típico para os endometriomas, caracterizado pela distribuição peri-cística na região do hilo ovariano. Ele obteve sensibilidade de 88,9% e especificidade de 32,9% com índice de falso-positivo de 80% concluindo que a dopplerfluxometria não

contribui para o diagnóstico de endometriose. ALEEM *et al* em 1995 avaliaram 20 pacientes com suspeita de endometriose quanto ao padrão de distribuição vascular dos cistos, índice de pulsatilidade e índice de resistência dos vasos concluindo que não há diferença significativa dos valores observados entre os endometriomas e os demais cistos anexiais complexos. Já PASCUAL *et al* em 2000, que avaliaram 352 lesões ovarianas sugestivas de endometriose relataram sensibilidade de 91,8% e especificidade de 95,3%, associados a um Valor Preditivo Positivo de 95,5% e Valor Preditivo Negativo de 91,5%. Não houve até o momento nenhum estudo que corroborasse os achados de PASCUAL. É aceito que a aplicabilidade clínica do doppler para auxílio no diagnóstico de endometriose ainda não está estabelecida (REICHMANN, 2000).

A Ressonância Nuclear Magnética (RNM) tem sido também indicada como método de imagem complementar para o diagnóstico de endometriose desde os estudos realizados por HA *et al* em 1994. Sabemos que a sensibilidade do método, tanto para lesões ovarianas quanto para massas pélvicas, é de 90% associada a uma especificidade de 98% e uma acurácia de 96% segundo SIEGELMAN *et al* em 1994. Para as pequenas lesões peritoneais (diâmetro inferior a 1,0 cm), estudadas prospectivamente por SUGIMURA *et al* em 1993 com 35 pacientes, a sensibilidade é de apenas 11%, porém com especificidade de 98%. ABRÃO *et al* em 2007 compararam a sensibilidade, especificidade e acurácia do exame clínico (EC) ao uso da ultrassonografia transvaginal (USTV) e da ressonância nuclear magnética (RNM) em 104 mulheres com suspeita clínica de endometriose. Seus resultados mostram uma superioridade da ultrassonografia transvaginal em

relação aos demais métodos tanto em sensibilidade (95% vs. 94% para EC e 76% para RNM), quanto em especificidade (98% vs. 46% para EC e 68% para RNM) e acurácia (97% vs. 55% para EC e 71% para RNM). O padrão-ouro de diagnóstico neste estudo foi a confirmação histopatológica.

### 2.2.3 Marcadores Bioquímicos

O marcador sorológico para tecido epitelial celômico CA125 foi desenvolvido por BAST em 1983 durante seus estudos sobre o anticorpo monoclonal OC125 expresso pelos tumores ovarianos epiteliais. BAST *et al* estudaram 888 pacientes saudáveis e 146 pacientes portadoras de tumores ovarianos epiteliais benignos (endometriose incluída) e constataram que, em apenas 1% do grupo controle, houve detecção de CA125 sérico acima de 35UI/ml enquanto no grupo de estudo a taxa de detecção foi de 6%.

A proposta de uso deste marcador como auxiliar diagnóstico para a endometriose veio mais tarde. NILOFF *et al* em 1984 detectaram níveis de CA125 acima de 65UI/ml através de radioimunoensaio em 80% das 988 pacientes portadoras de tumores ovarianos epiteliais estudadas. NILOFF não fez distinção entre os tumores benignos e malignos, mas foi o primeiro autor a propor o uso deste marcador como método diagnóstico. BARBIERI *et al* em 1986 completaram seus estudos avaliando as dosagens de CA125 através de radioimunoensaio em 147 mulheres submetidas à laparoscopia para diagnóstico de endometriose. Seus resultados detectaram altos níveis séricos deste marcador no sangue de mulheres acometidas por endometriose grave e

infiltrativa (66,5%) em comparação às pacientes onde o resultado histológico foi negativo para endometriose (8,2%).

Existem duas explicações clássicas para a elevação dos níveis séricos de CA125 em pacientes portadoras de endometriose sendo a primeira a própria existência de tecido endometrial ectópico que, por também produzir este marcador, acaba por incrementar a concentração total sérica (BARBIERI *et al*, 1986). A segunda explicação está ligada ao processo inflamatório local desencadeado pela endometriose que aumenta a permeabilidade endotelial vascular e, conseqüentemente, permite maior acesso do marcador ao sangue (MASAHASHI *et al*, 1988).

FEDELE em 1988 e KONINCKX em 1996 demonstraram que as elevações do CA125 ocorrem de forma bem mais evidente nos casos graves de endometriose, especialmente aqueles em que há invasão do septo reto-vaginal ou formação de massas tumorais pélvicas, ou seja, endometriose graus III e IV da AFS-revisada, 1985. FEDELE estudou 71 mulheres com infertilidade persistente após 24 meses de tratamento conservador para endometriose e constatou elevação do marcador em pacientes grau III e IV com 100% de especificidade e 100% de VPP. KONINCKX estudou 217 mulheres com achados clínicos sugestivos de endometriose (nódulos de fundo de saco) durante o período menstrual e constatou que estes achados clínicos, em associação à elevação de CA125, têm sensibilidade de 87% e especificidade de 83%. A confirmação diagnóstica histológica foi usada em ambos os estudos. Devido a estes resultados, estes autores só recomendam preparo de cólon pré-operatório para laparoscopia nos casos de elevação do marcador.

Em 1987 PITTAWAY, FAYEZ e DOUGLAS estudaram 60 pacientes com cistos ovarianos de diâmetros variados a fim de se determinar se a dosagem sérica de CA125 é capaz de diferenciar endometriomas (n = 33) dos demais cistos ovarianos (n = 27). Constatou-se que, para níveis séricos acima de 20UI/ml e diâmetros de cisto acima de 4 cm, a sensibilidade e especificidade do CA125 é de 100%.

Existe grande controvérsia quanto à fase do ciclo menstrual em que se deve obter amostra de sangue para dosagem do CA125. Alguns autores obtiveram altas taxas de diagnóstico falso-positivo quando a dosagem era realizada durante a menstruação, fase em que ocorre um aumento fisiológico do marcador (LEHTOVIRTA, 1990). BON *et al* em 1999 estudaram 20 mulheres sem endometriose com infertilidade por obstrução tubárea observando um aumento da concentração sérica de CA125 durante a fase menstrual sugerindo que este aumento seja fisiológico e, portanto, não tem relação com endometriose. Já MASAHASHI em 1988 preconiza a dosagem durante o período menstrual justificada pela possibilidade de diagnóstico de endometriose em estádios pouco avançados. MASAHASHI estudou 120 mulheres portadoras de endometriose durante o período menstrual e observou que nos quadros mais graves (graus III e IV) os níveis séricos de CA125 são pouco variáveis durante o ciclo enquanto que nos quadros leves (graus I e II), os níveis se elevam significativamente durante a menstruação. O'SHAUGHNESSY em 1993 realizou um estudo comparativo de sensibilidade e especificidade entre as dosagens nas fases folicular, lútea e menstrual em 100 pacientes e constatou que a razão entre os níveis detectados na fase menstrual sobre os níveis da fase folicular aumentam significativamente a



sensibilidade do diagnóstico de endometriose mínima e leve. Durante a menstruação, usando um valor de corte de 35UI/ml, obtemos uma sensibilidade de 26,8% e especificidade de 100%. Usando a razão menstruação / fase folicular, o valor da sensibilidade sobe para 62,5% mantendo uma especificidade aceitável de 75%.

A dosagem de CA125 no líquido peritoneal colhida durante a laparoscopia foi objeto de estudo de FEDELE, FISK, DAWOOD e WILLIAMS todos em 1988 e MOEN em 1991 que concordaram não haver benefício diagnóstico significativo em relação às dosagens séricas. O estudo de FEDELE contava com 39 pacientes portadoras de endometriose e 18 controles. A diferença de incidência de positividade para CA125 no líquido peritoneal nos dois grupos não foi significativa (37,5% vs. 30,3%). A casuística de FISK foi maior, 48 pacientes, porém seu estudo comparou os níveis peritoneais aos níveis séricos não revelando diferença estatisticamente significativa (13,4UI/ml com IC de 10,8-16,7 vs. 12,9UI/ml com IC de 9,7-17,2). DAWOOD comparou os níveis peritoneais do marcador em 60 mulheres portadoras de endometriose após diferentes tipos de tratamento concluindo que este tipo de dosagem, apesar de não superar a dosagem sérica no diagnóstico, é confiável como controle prognóstico. O estudo de WILLIAMS seguiu os mesmos moldes de FISK avaliando 24 pacientes e revelou mais uma vez que não há diferença significativa entre os níveis séricos e os níveis peritoneais (130UI/ml vs. 106UI/ml). A contribuição de WILLIAMS se resume à detecção peritoneal de CA125 nos casos mínimos e leves que até então nunca havia sido descrita. MOEN estudou o líquido peritoneal de 60 mulheres, observando também que não há diferença significativa para os níveis de CA125 séricos, além de

derrubar o conceito de DAWOOD que a variação pós-tratamento possa ser usada como controle de tratamento uma vez que os níveis do marcador dosados no líquido peritoneal decrescem com o tratamento (57UI/ml vs. 7,5UI/ml), mas a prevalência de positividade histológica se mantém. KONINCKX em 1990 afirmou, após uma revisão da literatura, que a diferença da dosagem sérica de CA125 para a dosagem peritoneal só é perceptível nos casos de endometriose peritoneal superficial que secreta o marcador diretamente para o líquido peritoneal enquanto a endometriose infiltrativa lança o marcador preferencialmente na corrente sanguínea.

Tentativas de diagnóstico diferencial entre os endometriomas ovarianos e os cistos de corpo lúteo hemorrágicos levaram KONINCKX em 1991 também a dosar CA125 no conteúdo dos cistos determinando assim que, enquanto nos cistos de corpo lúteo a dosagem fica abaixo de 1.000UI/ml, a dosagem dos endometriomas fica quase sempre acima de 10.000UI/ml, além das diferenças observadas para estradiol e progesterona. Os níveis de estradiol no conteúdo dos cistos de corpo lúteo se mostraram superiores a 2.000pg/ml e os níveis de progesterona superiores a 200ng/ml, ao contrário dos endometriomas onde os níveis destes esteróides são habitualmente muito baixos.

Mais recentemente (CIOFFI *et al*, 1997), foi descrita como método diagnóstico complementar a dosagem sérica do marcador epitelial CA125 através de um processo de radioimunoensaio de segunda geração (IRMA II) que se convencionou chamar de CA125 II. Este método apresenta menores índices de falso-positivo nos casos leves de endometriose pela maior afinidade de ligação do antígeno aos anticorpos do radioimunoensaio (2 sítios de ligação ao invés de 1). HORNSTEIN em 1994 estudou 882 pacientes portadoras de

endometriose através do Ca125 II e concluiu que sua acurácia e aplicabilidade clínica são as mesmas do método tradicional (CA125). PITTAWAY *et al* em 1995 testaram a sensibilidade deste novo marcador em uma série de pacientes de número significativo (n = 342) e concluíram que este método tem melhor acurácia para todos os estádios da endometriose em relação ao CA125, especialmente se dosados nos 3 primeiros dias do ciclo menstrual (sensibilidade de 45% para o valor de corte de 16UI/ml). Estes dois estudos levaram em conta como padrão-ouro a confirmação anátomo-patológica de biópsias obtidas em laparoscopia ou laparotomia.

Outros marcadores sorológicos de atividade inflamatória peritoneal estão sendo estudados como possíveis auxiliares ao diagnóstico de endometriose como é o caso dos anticorpos IgG e IgM anticardiolipina avaliados por KENNEDY *et al* em 1989 e KILLPATRICK *et al* em 1991. Proteínas de fase aguda do processo inflamatório como a Proteína C Reativa, a Proteína Amilóide A, a Interleucina-1 e o Fator de Necrose Tumoral (TNF) estão em estudo em diversos centros, mas ainda sem aplicabilidade clínica (EVERS, 1995).

#### *2.2.4 Videolaparoscopia*

A utilização da laparoscopia como ferramenta diagnóstica de forma segura se iniciou nas décadas de 1930-40 após a padronização da insuflação abdominal com dióxido de carbono através da agulha retrátil descrita por JANOS VERESS em 1938. Somente na década de 1970, após os trabalhos publicados por COHEN & SEMM que descreveram as principais complicações

cirúrgicas da laparoscopia, as padronizações de técnica operatória próprias para a cirurgia pélvica e os benefícios para os pacientes no pós-operatório, a laparoscopia foi trazida para a prática ginecológica de forma mais popularizada.

Muita importância é dada atualmente à laparoscopia e às classificações visuais como aquela proposta pela American Fertility Society (AFS) em 1985 e sua versão modernizada da American Society for Reproductive Medicine (ASRM, 1997), atualmente aceita como padrão internacional devido à objetividade descritiva das lesões. Essa classificação descreve todos os tipos de lesões peritoneais e ovarianas, incluindo as lesões típicas e atípicas de endometriose conforme demonstra a ficha de estadiamento ilustrada no ANEXO B.

As lesões chamadas típicas se apresentam à laparoscopia como vesículas negras, azuladas ou arroxeadas cercadas de retrações cicatriciais e, histologicamente, contêm glândulas, estroma e debris endometriais.

Até 1981, quando CHATMAN descreveu as lesões atípicas de endometriose que se apresentam como vesículas translúcidas ou defeitos peritoneais circulares, todos os estudos realizados por laparoscopia levavam em conta as lesões negras (típicas). Em 1986, JANSEN & RUSSEL ampliaram as descrições de lesões atípicas descrevendo as lesões brancas, as lesões vermelhas e as lesões compostas por tecido cicatricial com deposição de hemossiderina que se apresentam em forma de estrela, devido às retrações inflamatórias, e são denominadas lesões “café com leite” (NISOLLE, 1994).

Em geral, as lesões classificadas como atípicas, são mais prevalentes e apresentam atividade inflamatória mais intensa que as lesões típicas, que não passam de lesões antigas e sem atividade (DONNEZ, 1993). DONNEZ estudou

a atividade dos diferentes tipos de endometriose em peças de biópsia de 135 mulheres portadoras de infertilidade. Sua avaliação caracterizava as lesões quanto à presença de neovascularização através da razão entre a área ocupada por capilares neoformados sobre a área coberta pelo estroma endometrial concluindo que as lesões negras (típicas) são bem menos ativas, do ponto de vista de proliferação vascular, que as lesões vermelhas.

As lesões vermelhas, caracterizadas por componente hemorrágico recente e riqueza de padrão vascular, podem ser visualizadas à laparoscopia como petéquias, vesículas avermelhadas ou lesões em chama de vela e apresentam um padrão histológico muito semelhante ao do endométrio típico proliferativo, conforme observou NISOLLE em 1997. Nisolle baseou sua caracterização de atividade do tecido endometrial no índice de proliferação tecidual e na presença de receptores estrogênicos e progestínicos evidenciados por coloração imuno-histoquímica dos tecidos. Ele descreveu um índice de proliferação superior nas lesões atípicas (vermelhas) em relação às lesões típicas (negras) e descreveu o padrão autônomo de proliferação tecidual da endometriose, ao contrário do endométrio típico que responde à ativação de receptores estrogênicos e progestínicos de forma programada durante o ciclo menstrual.

As lesões brancas se caracterizam por histologia composta predominantemente por glândulas endometriais entremeadas por tecido conjuntivo frouxo ou fibroso e estroma muito escasso (CHATMAN, 1981). As lesões “café com leite” são lesões brancas, porém ricas em depósitos de hemossiderina dispersos pelo estroma, daí sua coloração amarronzada.

Com relação à endometriose ovariana, o aspecto laparoscópico dos cistos de conteúdo tipo “chocolate” é muito típico, porém, em cerca de 32% destes casos não há confirmação histológica de presença de tecido endometrial. As lesões que mais se assemelham a endometriomas comprometendo a sensibilidade da laparoscopia são os cistos de corpo lúteo hemorrágicos (NEZHAT, 1992). NEZHAT avaliou através de laparoscopia 187 mulheres com suspeita clínica e ultrassonográfica de endometriomas ovarianos e concluiu que os cistos chocolate centrais do ovário com diâmetro superior a 2cm correspondem em 100% dos casos a cistos de corpo lúteo. Cistos menores com localização mais superficial têm maior VPP para endometriose. EGGER em 1982 realizou um levantamento retrospectivo de 263 casos de endometriomas ovarianos num período de 17 anos concluindo que em apenas 12% dos casos, a suspeita pré-operatória ou intra-operatória era de endometriose.

A fim de se aumentar a taxa de confirmação histológica dos cistos ovarianos sugestivos de endometriose, alguns autores como BROSENS em 1994 sugerem a realização de avaliação laparoscópica da face interna dos cistos chocolate com uma ótica mais fina após esvaziamento e lavagem exaustivos para identificação dos pontos mais fortemente sugestivos e realização de biópsia dirigida. SCURRY *et al* estudaram 29 peças de endometriomas ovarianos para avaliar a aplicabilidade da classificação laparoscópica destes cistos concluindo que apesar de boa sensibilidade (75%) é necessário se estabelecer um novo critério histológico descritivo para estes cistos uma vez que 66% dos cistos não se encaixaram nos critérios estabelecidos.

CORNILLIE em 1990 estudou 179 pacientes com suspeita de endometriose através de laparoscopia a fim de definir a profundidade de invasão peritoneal obtendo uma sensibilidade para o exame laparoscópico de 81,7% através de confirmação histológica. VERCELLINI em 1996 submeteu 244 pacientes com suspeita de endometriose à laparoscopia para correlacionar a queixa clínica (dor) com a localização predominante de endometriose no abdome. Este estudo foi um dos primeiros a considerar a prevalência baseada apenas na presença de achados visuais laparoscópicos sem confirmação histológica.

WALTER estudou em 2001 um grupo de 44 pacientes com quadro de dor pélvica com o objetivo de definir a correlação visual da laparoscopia com o resultado do exame anátomo-patológico. Seus resultados demonstram sensibilidade de 97%, especificidade de 77%, VPP de 45% e VPN de 99% para a laparoscopia e o autor conclui que a confirmação histológica é essencial.

JACKSON & TELNER em 2006 realizaram uma meta-análise de estudos provenientes do MEDLINE entre janeiro de 1996 e novembro de 2004, EMBASE entre janeiro de 1996 e janeiro de 2005 e da Cochrane Database of Systematic Reviews a respeito da abordagem às pacientes com suspeita de endometriose relatando que o diagnóstico deve ser feito através de avaliação laparoscópica (nível III de evidência – opinião de especialistas ou consenso de sociedade médica).

A sensibilidade da avaliação visual permitida pela laparoscopia foi questionada após o estudo de NISOLLE em 1990 onde ele submeteu ligamentos útero-sacros visualmente normais de 118 pacientes a biópsias obtendo diagnóstico patológico positivo em 13% das pacientes com lesões

sugestivas de endometriose em outros sítios e em 6% das pacientes sem nenhum outro achado laparoscópico sugestivo. Além disso, as peças de peritônio provenientes de pacientes sem qualquer suspeita laparoscópica de endometriose (n = 52) se mostraram positivas à histologia em 32 casos (61,5%).

ALBEE em 2008 publicou um estudo prospectivo desenhado para estabelecer a acurácia do diagnóstico visual de endometriose à laparoscopia em 512 pacientes com dor pélvica crônica obtendo sensibilidade de 69,3%, especificidade de 83,1%, VPP de 93,9% e VPN de 41,9% resultando em acurácia de 72,2%.

Estudos como os de CANDIANI em 1986, HORNSTEIN em 1993 e VERCELLINI em 2006 vêm revelando que não existe correlação estabelecida entre o quadro visual descrito pela laparoscopia e o quadro clínico da paciente (sintomas e gravidade), nem mesmo entre o tipo de lesão observada e o diagnóstico anátomo-patológico.

### *2.2.5 Exame Anátomo-patológico*

O exame anátomo-patológico foi considerado o padrão-ouro para o diagnóstico da endometriose desde 1938 com COUNSELLER para definir a presença de tecido endometrial ectópico. Este método tem como diretrizes os achados histológicos microscópicos de tecido epitelial glandular, estroma endometrial, fibrose com hemorragia e, eventualmente, tecido muscular liso (CULLEN, 1896). Muitas vezes não é possível a identificação de todos os parâmetros histológicos acima, conforme descreveram BERGQVIST *et al* em



1984, evidenciando-se apenas um ou dois dentre eles. O tecido glandular e o estroma são os achados mais freqüentes em peças biopsiadas de pacientes com suspeita clínica de endometriose conforme estudou DMOWSKI também em 1984. Sabe-se que o aspecto do tecido glandular ectópico é anárquico quando comparado com o epitélio endometrial tópico onde as glândulas são distribuídas em meio ao estroma de forma ordenada e com pouca variação de diâmetro (BERGQVIST, 1984).

Até o momento não conhecemos nenhum estudo publicado com o objetivo de testar a fidelidade do exame anátomo-patológico para o diagnóstico de endometriose.

Diversos estudos têm sido realizados com o intuito de demonstrar a necessidade de confirmação histopatológica do diagnóstico presuntivo clínico ou laparoscópico, mas todos eles são baseados na premissa de falta de acurácia ou falta de reprodutibilidade de resultados do exame laparoscópico e não na confiabilidade própria do exame anátomo-patológico.

Nas décadas de 1980 e 90, surgiram várias críticas quanto ao uso da histologia como padrão-ouro para diagnóstico de endometriose, com a presença de glândulas e estroma endometrial nas peças de biópsia. HANEY em 1987 considerou que o processamento tecidual da técnica de histologia associado à dificuldade cirúrgica em se obter tecido peritoneal nos casos de endometriose mínima (vesículas), resultava em subdiagnóstico de endometriose através de resultados falso-negativos. Ele foi taxativo ao afirmar que o diagnóstico anátomo-patológico é “restritivo e inválido”. Posteriormente, outros patologistas como CZERNOBILSKY em 1987, CLEMENT em 1990 e MOEN em 1992 descreveram a presença isolada do estroma endometrial

associada a achados indiretos como macrófagos repletos de hemossiderina ou fibrose, como melhores indicadores da presença de endometriose, flexibilizando, a partir de então, o critério diagnóstico anátomo-patológico.

O principal argumento para a desvalorização da anatomia patológica como diagnóstico da presença ou não de endometriose foi a avaliação publicada por MURPHY em 1986, onde ele descreveu a falha de detecção visual de endometriose em até 25% das peças de biópsia estudadas. Seu estudo foi feito com microscopia eletrônica de varredura de peças cirúrgicas obtidas de pacientes com quadro clínico típico e ausência de lesões laparoscopicamente sugestivas de endometriose que haviam sido biopsiadas e laudadas como negativas para endometriose após avaliação por microscopia óptica. Este estudo trouxe, por outro lado, um dado novo: a falha de detecção da doença provavelmente não se devia ao processamento tecidual ou à dificuldade de coleta de tecidos em pequenas dimensões como afirmou HANEY em 1987 e sim, ao método de análise histológica (microscopia eletrônica *versus* microscopia óptica).

A Sociedade Européia de Reprodução Humana e Embriologia (ESHRE) não considera o exame anátomo-patológico como necessário ao diagnóstico de endometriose a não ser nos casos em que a laparoscopia evidencie acometimento exclusivo do septo reto-vaginal. A laparoscopia é aceita como padrão-ouro diagnóstico (ESHRE, 2005). A Sociedade Americana de Medicina Reprodutiva (ASRM) também segue a linha de diagnóstico para endometriose baseado em achados macroscópicos à laparoscopia e não considera a anatomia patológica um exame indispensável (ASRM, 2006) assim como o Colégio Real Britânico de Ginecologistas e Obstetras (RCOG, 2006).

Os principais achados anátomo-patológicos que compõem o diagnóstico diferencial para lesões peritoneais de endometriose foram descritos por JANSEN em 1993 sendo:

- 1- Epitélio indiferenciado em biópsia de peritônio: corresponde a peritônio normal (inclusão serosa simples)
- 2- Epitélio indiferenciado em biópsia de tubas uterinas: corresponde a remanescentes embrionários
- 3- Fibrose simples: cicatriz de tratamentos cirúrgicos prévios (cauterização ou *laser*), foco inflamatório inespecífico ou reação peritoneal ao contraste lipídico Lipiodol utilizado nas histerossalpingografias.
- 4- Endossalpingiose: vesículas de tecido mülleriano, metaplasia peritoneal ou de tecido adrenal encontrados na pelve.

### ***3. Objetivo***

Avaliar a integridade de um exame observador-dependente através da análise de variabilidade intra e inter-observador para confirmar a hipótese de que o estudo anátomo-patológico tem real valor diagnóstico para endometriose (alta confiabilidade e alta integridade).

Objetivo secundário:

Determinar se a videolaparoscopia isolada apresenta um grau de confiabilidade adequado como método diagnóstico para endometriose.

## ***4. Metodologia***

#### *4.1 Desenho do estudo*

Foi realizado um estudo prospectivo observacional, transversal a fim de testar a integridade do teste anátomo-patológico para endometriose através da análise do grau de concordância no diagnóstico anátomo-patológico entre diferentes patologistas (análise inter-observador) e de duas observações de um mesmo patologista (análise intra-observador). Participaram do estudo pacientes atendidas no Serviço de Vídeoesoscopia Ginecológica do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG) com indicação de videolaparoscopia para esclarecimento de suspeita de endometriose. Após se inteirarem da pesquisa, sanarem todas as dúvidas e assinarem o TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (ANEXO A), as pacientes foram incluídas no estudo. O estudo foi aprovado pelo COEP da UFMG - CAAE – 0272.0.203.000-06 (ANEXO B).

Optou-se pela realização do estudo de maneira prospectiva pela segurança de procedência de dados e pela acessibilidade aos registros médicos necessários à elaboração de um estudo com este porte.

#### *4.2 Grupo de Estudo*

Durante o período de julho de 2006 a julho de 2007, todas as pacientes atendidas no Serviço de Videoesoscopia Ginecológica do HC-UFMG com suspeita clínica de endometriose foram submetidas a videolaparoscopia com biópsia dos tecidos visualmente sugestivos. Os critérios para identificação visual, classificação, localização do sítio de biópsia e subsequente

estadiamento seguiram as descrições da classificação revisada da American Society for Reproductive Medicine (ASRM, 1997) (ANEXO C).

Estão ilustrados na página seguinte, nas Figuras 1, 2, 3 e 4, achados visuais macroscópicos sugestivos de endometriose pélvica.



Durante o período de estudo, 463 mulheres com suspeita clínica de endometriose, foram submetidas a videolaparoscopia cirúrgica. Destas, 395 apresentavam lesões abdominais (ovarianas ou peritoneais) visualmente compatíveis com endometriose que foram submetidas a biópsia.

#### *4.3 Critérios de Inclusão*

- Dor pélvica cíclica;
- Dismenorréia;
- Dispareunia progressiva associada a dismenorréia;
- Infertilidade sem causa aparente;
- Infertilidade associada a suspeita de aderências pélvicas através de histerossalpingografia;
- Exame de ultrassonografia transvaginal sugestiva de endometrioma ovariano;
- Exame físico apresentando nódulos ou massas de fundo de saco posterior associadas a dispareunia.

#### *4.4 Critérios de Exclusão*

- Diagnóstico anátomo-patológico prévio de endometriose;
- Climatério;
- Doenças crônicas (hipertensão, diabetes, alterações da função tireoidiana, etc);
- Irregularidade menstrual;

- História pregressa de doença inflamatória pélvica (DIP), doença com acometimento peritoneal ou cirurgia abdominal prévia;
- Recusa em assinar termo de consentimento.

#### *4.5 Videolaparoscopia*

As pacientes com indicação à videolaparoscopia foram submetidas a avaliação pré-operatória de acordo com o protocolo vigente do Serviço de Videoendoscopia Ginecológica do HC-UFMG que compreende:

- hemograma
- coagulograma
- uréia
- creatinina
- glicemia de jejum
- urocultura
- eletrocardiografia
- radiografia de tórax
- consulta pré-anestésica com o Serviço de Anestesiologia do HC-

UFMG.

Todos os procedimentos operatórios foram realizados no Centro Cirúrgico do HC-UFMG sob anestesia geral balanceada realizada pelo mesmo Anestesiologista com uso de antibioticoprofilaxia padrão para todas pacientes.

Com a paciente em decúbito dorsal em posição de litotomia, acesso venoso no membro superior esquerdo e o membro superior contralateral estendido ao longo do corpo, o procedimento era iniciado após antissepsia

rigorosa do abdome desde a linha mamilar até a raiz das coxas e aplicação de campos estéreis.

Os portais operatórios para laparoscopia eram abertos por incisão com bisturi número 11 sendo o primeiro acesso de 10mm de extensão por via umbilical. Então se instalava o pneumoperitônio por insuflação de dióxido de carbono até uma pressão de 14mmHg através de punção por agulha de Veress. Os demais portais se localizavam nas fossas ilíacas bilateralmente e no hipogástrio e tinham extensão variável segundo a necessidade de cada procedimento (calibre do instrumental cirúrgico utilizado).

O inventário da cavidade seguia a visualização sistemática do ponto de punção umbilical, da goteira parieto-cólica direita de forma ascendente até o fígado ultrapassando o ligamento falciforme, visualização de ambas as cúpulas diafragmáticas, o ângulo esplênico do cólon, assim como o estômago, a goteira parieto-cólica esquerda de forma descendente até a pelve. Na pelve eram observados o corpo uterino, a reflexão útero-vesical anteriormente e reto-uterina posteriormente, as fossas ováricas bilateralmente, as trompas e ligamentos redondos de sua inserção uterina até as extremidades, inspeção rigorosa da ampola e fímbrias tubárias e finalmente, do peritônio parietal pélvico. Uma vez identificadas lesões sugestivas (ASRM,1997), procediam-se as biópsias através da dissecação e ressecção por tesoura laparoscópica tipo Metzenbaum sem uso de eletro-cautérios. As peças eram acondicionadas em frascos rotulados com o nome e número de registro da paciente e o sítio de biópsia, contendo formol para conservação.

#### *4.6 Processamento das Lâminas*

Os tecidos biopsiados foram processadas no Serviço de Anatomia Patológica da Faculdade de Medicina da UFMG, segundo rotina do serviço.

As peças cirúrgicas foram fixadas em parafina por histoniquetes contendo solução de formol, álcool e parafina por 12 horas, sendo a solução de banho trocada a cada hora. Os blocos de inclusão provenientes do histoniquete foram então resfriados em geladeira por 1 hora e levados ao micrótomo para cortes histológicos com 4 micra de espessura. As lâminas foram então desparafinadas através de aquecimento em estufa a 60°C e imersão rápida em solução de xilol.

A técnica utilizada para coloração de todas as lâminas foi a Hematoxilina-Eosina (HE) que se inicia pela hidratação através de imersão seriada em álcool 100%, 96% e 80% seguida de lavagem em água corrente. Como primeiro passo, realiza-se a imersão em solução de Hematoxilina que compreende 4 gramas de óxido de mercúrio, 100 gramas de sulfato de alumínio, 50ml de álcool a 95% e 5 gramas de Hematoxilina diluídos em 1000ml de água destilada por 4 minutos. Após a lavagem em água corrente e 2 mergulhos rápidos em solução álcool/ácido (700ml de álcool a 96% e 10ml de ácido clorídrico), procede-se a imersão em solução de amônia (3ml de amônia em 1000ml de água destilada) seguida de nova lavagem por 10 minutos. A segunda etapa se inicia pela imersão na solução de Eosina que, por sua vez, compreende 0,3 gramas de cloreto de cálcio, 5 gramas de Eosina e 200ml de água destilada diluídos em 800ml de álcool a 96% por aproximadamente 30

segundos seguida de 3 mergulhos rápidos em álcool 96%, álcool 100%, xilol e aplicação da lamínula.

#### *4.7 Diagnóstico Anátomo-Patológico*

O critério diagnóstico anátomo-patológico de endometriose usado foi o sugerido por Clement em 1990 que necessita da identificação de dois entre três dos achados a seguir: presença de estroma endometrial, presença de glândulas endometriais ou presença de depósitos de Hemossiderina e tecido cicatricial (fibrose) inflamatório e/ou hemorrágico. As Figuras 5 e 6, abaixo, ilustram o aspecto microscópico de tecido acometido por endometriose em coloração Hematoxilina-Eosina (HE).

#### *4.8 Análise das Lâminas*

Todas as lâminas foram identificadas por números e, em seguida, examinadas por três patologistas quanto à presença ou ausência de achados microscópicos suficientes para o diagnóstico anátomo-patológico definitivo. Os patologistas recebiam, para cada lâmina, um impresso contendo os dados clínicos relativos à paciente, o sítio de biópsia, a descrição dos achados cirúrgicos à videolaparoscopia e um local para assinalar SIM ou NÃO quanto ao diagnóstico anátomo-patológico para endometriose. Os resultados obtidos das três observações foram submetidos à análise comparativa.

Após a primeira análise de dados, as lâminas foram submetidas a nova identificação numérica e nova avaliação dos mesmos examinadores. Os

resultados foram submetidos a uma segunda análise comparativa entre os examinadores, como na primeira análise, e entre as duas diferentes avaliações de cada observador.

#### *4.9 Cálculo do Tamanho da Amostra*

O cálculo para estimar a amostra necessária para se obter um resultado com poder de 0,95 e uma probabilidade de falha em se rejeitar a hipótese nula de 5%, determinou serem necessárias avaliações de 58 lâminas por, no mínimo, 3 examinadores diferentes, no caso de diagnóstico anátomo-patológico de endometriose, doença com prevalência média de 15% na população (SIM & WRIGHT, 2005).

#### *4.10 Análise Estatística*

O teste de *Kappa* analisa a integridade de um teste diagnóstico observador-dependente através da quantificação numérica do grau de concordância entre dois ou mais observadores. Além de quantificar o grau de concordância, este teste é capaz de determinar, através de análise de razões de chances, a probabilidade do grau de concordância calculado ser determinado tão somente pelo acaso (valor de *p*).

Valores de *Kappa* iguais a 0 (zero) determinam concordância nula, ou seja, nenhum dado concordante entre os observadores. Valores próximos a 1 (um) sugerem concordância perfeita das observações. Estatisticamente, os valores de *Kappa* são estratificados conforme demonstra a tabela abaixo:

<b>Valor de Kappa</b>	<b>Interpretação</b>
<0	Concordância nula
0 – 0,19	Concordância desprezível
0,20 – 0,39	Concordância pobre
0,40 – 0,59	Concordância regular
0,60 – 0,79	Concordância forte
0,80 – 1,00	Concordância perfeita

O cálculo de *Kappa* é feito por:

$$Kappa = \frac{\text{Concordância observada} - \text{Concordância esperada}}{1 - \text{Concordância esperada}}$$

A partir do valor calculado, pode-se inferir se determinado método diagnóstico é confiável, isto é, se há integridade. Esta avaliação é útil quando o resultado do método é descritivo e subjetivo, ou seja, dependente da avaliação de um observador como é o caso dos exames radiológicos, ultrassonográficos, endoscópicos e, no caso do presente estudo, anátomo-patológicos. O diagnóstico anátomo-patológico de endometriose pode ser qualificado, do ponto de vista estatístico, como um dado nominal dicotômico ou binário uma vez que, em última análise, o laudo define se a endometriose está PRESENTE ou AUSENTE.

#### *4.11 Método bibliográfico*

Para a redação desta tese e da bibliografia descrita, foram consultadas e seguidas as normas da Associação Brasileira de Normas

Técnicas (ABNT) preconizadas no Manual para normalização de publicações técnico-científicas (FRANÇA *et al.*, 2004).

Os estudos e autores citados foram obtidos de pesquisa de artigos médicos e científicos obtidos via Internet através das bibliotecas virtuais do Medline, PubMed, Lilacs, Bireme e de livros-textos citados na bibliografia.



## ***5. Resultados***

As pacientes inicialmente avaliadas como candidatas a participar deste estudo, apresentavam quadros com queixas principais ou histórias clínicas conforme os dados demonstrados na Tabela 3.

Tabela 3 - Achados Clínicos Determinantes da Indicação para Laparoscopia

Sinais e / ou Sintomas	n	%
• Dismenorréia limitante	81	20,5
• Dispareunia	51	13,0
• Infertilidade sem causa aparente	28	7,1
• Infertilidade (fator tubo-peritoneal)	87	22,0
• Nódulos de fundo de saco de Douglas	22	5,6
• Endometrioma ovariano (ultrassonografia)	126	31,8

Do total de 463 mulheres submetidas à videolaparoscopia, 395 apresentaram lesões sugestivas de endometriose, o que representa uma incidência de 85,31% entre as mulheres com quadro clínico sugestivo.

Foram excluídas do grupo inicial, de acordo com os critérios estabelecidos, 279 pacientes por apresentarem doenças crônicas como Hipertensão Arterial Sistêmica (93 - 33,3%), Diabetes Mellitus (67 - 24%), alterações da função tireoidiana como Hipertireoidismo (8 - 2,8%) ou Hipotireoidismo (25 - 9,4%), diagnóstico anátomo-patológico prévio de Endometriose (16 - 5,5%), alterações do ciclo menstrual ou sintomas de Climatério (70 - 25%).

Das 116 pacientes restantes, 48 não concordaram em participar do estudo se recusando a assinar o TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E

ESCLARECIDO o que resultou em um número de 68 pacientes cujas lâminas de corte histológico foram incluídas no estudo para avaliação anátomo-patológica microscópica.

A idade das pacientes variou de 16 a 48 anos com média de  $34,57 \pm 8,85$ . Não houve pacientes com um Índice de Massa Corporal (IMC) superior a 35  $\text{Kg/m}^2$  estando a média em  $27,03 \pm 4,2$ . Se observou discreta predominância de pacientes da raça branca (52,9%) em comparação à raça negra (47,1%). Com relação à paridade, apenas 6 pacientes (8,8%) eram multíparas, 11 (16,2%) tinham apenas um filho e as 51 restantes (75%) eram nulíparas.

Dentre as 68 lâminas avaliadas, 25 (36,8%) eram provenientes de fragmentos ovarianos, 20 (29,4%) de biópsias peritoneais, 9 (13,2%) de nódulos de parede abdominal, 8 (11,8%) de trompas uterinas e 6 (8,8%) do septo reto-vaginal. Todas as 25 lâminas resultantes de biópsia ovariana, foram coletadas de pacientes que apresentavam à laparoscopia lesões císticas ovarianas volumosas (diâmetro superior a 5cm) de conteúdo denso e escurecido com aspecto de “chocolate”.

Dentre as lesões peritoneais, o achado laparoscópico mais freqüente foi o de lesões tipo mancha “café com leite” totalizando 11 lâminas (55%). As lesões negras ou azuis seguiram com 6 (30%) e as lesões brancas, vesículas e janelas peritoneais foram menos freqüentes com 1 caso cada (5%). Não houve casos de lesões vermelhas ou róseas. O sítio de biópsia peritoneal mais freqüente foi o das fossas ováricas com 12 casos (60%), seguido do fundo de saco posterior entre as inserções uterinas dos lig. útero-sacros com 5 casos (25%) e, por último, da reflexão vésico-uterina com 3 casos (15%).

O critério para ressecção cirúrgica laparoscópica de nódulos de parede abdominal, para salpingectomia e para biópsias do septo reto-vaginal foi o mesmo: presença de lesões compatíveis com a classificação descritiva da ASRM de 1997.

Em 38 das 68 lâminas examinadas, os avaliadores concordaram quanto à presença de endometriose e, nas 30 lâminas restantes, houve divergência quanto à presença em 11 lâminas e concordância quanto à ausência de achados histopatológicos em 19 lâminas. Isso quer dizer que somente em 55,88% dos casos houve presença clara de achados histopatológicos positivos para endometriose.

Dentre as 11 lâminas em que houve discordância de diagnóstico, duas lâminas observadas foram discordantes entre todas as avaliações, ou seja, todos os examinadores discordaram de si mesmos individualmente gerando três pares de resultados discordantes. Ocorreu discordância entre examinadores diferentes em 7 lâminas. Nas duas últimas lâminas ocorreu discordância entre examinadores diferentes e de um mesmo examinador.

Nenhum dos patologistas teve um desempenho significativamente inferior aos demais. Todos eles apresentaram uma porcentagem de concordância individual acima de 92,0%.

Cada examinador avaliou 68 lâminas à microscopia óptica em duas ocasiões diferentes, sem conhecimento de que se tratavam das mesmas lâminas. O primeiro examinador emitiu um segundo laudo concordante com o laudo inicial em 63 das 68 lâminas examinadas o que corresponde a um percentual de concordância de 92,6%. O valor de *Kappa* calculado a partir destas observações foi de 0,85 o que representa uma concordância forte, ou

praticamente perfeita ( $p < 0,001$ ). O segundo examinador apresentou exatamente a mesma percentagem de concordância que o primeiro sendo 92,6% (63/68), porém em lâminas diferentes ( $p < 0,001$ ). Já o terceiro examinador apresentou um grau de concordância, entre suas duas avaliações, superior à dos demais examinadores totalizando 94,1% (64/68) o que corresponde a um valor de *Kappa* de 0,88 ( $p < 0,001$ ). Valores de *Kappa* superiores a 0,60 representam estatisticamente um alto nível de integridade para o teste atestando sua confiabilidade para o uso clínico. Todos os resultados apresentados neste estudo para a variabilidade inter-observador foram superiores a 0,60 sendo 0,85 para os dois primeiros examinadores e 0,88 para o terceiro.

Estão representados na Tabela 4 os valores de *Kappa* calculados a partir dos resultados das duas avaliações realizadas por cada patologista, isto é, o grau de concordância intra-observador.

Tabela 4 - Análise da Variabilidade Intra-observador do Exame Anátomo-patológico de Lâminas de Endometriose

Avaliadores	Lâminas	Lâminas Concordantes	Percentual (%) (IC de 95%)	<i>Kappa</i> (IC de 95%)	Teste Z (valor de $p$ )
1	68	63	92,6 (83,7; 97,6)	0,85 (0,61; 1,00)	7,001 (<0,001)
2	68	63	92,6 (83,7; 97,6)	0,85 (0,61; 1,00)	7,001 (<0,001)
3	68	64	94,1 (85,6; 98,6)	0,88 (0,64; 1,00)	7,268 (<0,001)

Os três examinadores avaliaram individualmente 68 lâminas cada um. O número de lâminas concordantes apresentado na tabela abaixo (52) corresponde ao total de lâminas avaliadas onde nenhum dos três examinadores discordou de qualquer um dos demais (76,5%). O valor de *Kappa* calculado (0,78) demonstra um elevado grau de concordância entre os examinadores e deve ser interpretado como um alto nível de integridade para o teste uma vez que também foi superior a 0,60 ( $p < 0,001$ ).

A Tabela 5 demonstra o valor de *Kappa* calculado a partir das avaliações realizadas pelos três patologistas participantes do estudo, ou seja, o grau de concordância inter-observador.

Tabela 5 - Análise da Variabilidade Inter-observador do Exame Anátomo-patológico de Lâminas de Endometriose

Avaliadores	Lâminas	Lâminas Concordantes	Percentual (%) (IC de 95%)	<i>Kappa</i> (ICde 95%)	Teste Z (valor de $p$ )
3	68	52	76,5 (64,6; 85,9)	0,78 (0,72; 0,85)	25,025 (<0,001)

## **6. *Discussão***

O diagnóstico de endometriose vem perdendo progressivamente sua objetividade. As dificuldades em se produzir conhecimento científico com exatidão reprodutível provém da falta de critério definido para seu estudo, em especial com relação ao método diagnóstico padrão-ouro. As sociedades médicas que se propõem a organizar e definir tais critérios mudam ou reconsideram suas próprias decisões continuamente quanto ao melhor método diagnóstico, a melhor abordagem da paciente e, conseqüentemente, o melhor resultado terapêutico.

Atualmente, as principais instituições dedicadas ao estudo da endometriose, representadas pela American Society for Reproductive Medicine (ASRM), pela European Society for Human Reproduction and Endocrinology (ESHRE) e pela International Pelvic Pain Society (IPPS) defendem a postura de condutas e controles para endometriose baseados nos achados clínicos individualizados das pacientes ou no impacto sobre a qualidade de vida, sem maiores preocupações em confirmar laparoscópica ou histologicamente sua presença (GARY, 2004 e MARCHINO, 2005).

Esta orientação atual contradiz a opinião destas mesmas entidades há poucos anos quando o critério estabelecido como padrão-ouro para diagnóstico era a laparoscopia com identificação de lesões macroscópicas sugestivas de endometriose (BUCHWEITZ, 2003).

Antes ainda da abordagem laparoscópica, existiu um período quando o diagnóstico devia ser feito exclusivamente por confirmação histopatológica de peças obtidas cirurgicamente de pacientes com quadros clínicos ou anatômicos sugestivos de endometriose.



Este impasse metodológico acaba por produzir dados científicos conflitantes ou inconclusivos. Surgem resultados muito diferentes em estudos muito semelhantes sem padronização descritiva dos achados clínicos, cirúrgicos e anátomo-patológicos. Desde a epidemiologia, passando-se pelo diagnóstico, pela conduta terapêutica, pela resposta do paciente, chegando ao prognóstico, a variabilidade de dados observada é quase que inaceitável para os parâmetros técnicos e científicos da ciência médica contemporânea. As condutas tomadas variam de acordo com as convicções pessoais do médico, com a qualidade do serviço de vídeo-endoscopia ou anatomia-patológica responsáveis pelo diagnóstico e pelo tipo de instituição onde o estudo será conduzido, podendo privilegiar uma conduta de acordo com o perfil sócio-econômico do paciente, com a Queixa Principal (dor ou infertilidade), ou com as características individuais do paciente (idade, paridade e impacto sobre a qualidade de vida).

O diagnóstico pode ser óbvio ou de exclusão, gerando opções terapêuticas que vão do uso de analgésicos comuns ao tratamento cirúrgico radical, além da terapia hormonal e das técnicas de Reprodução Assistida.

Esses fatos são exemplos claros da necessidade de padronização para o binômio diagnóstico/tratamento, a fim de serem estabelecidas condutas uniformes e, mais importante, baseadas em evidência para a endometriose.

É nossa convicção que devemos primar pelo estabelecimento de um sistema de diagnóstico e estadiamento com embasamento anátomo-patológico conforme propuseram METTLER *et al* em 2003. Dentro desta linha de pensamento, este estudo visou testar a confiabilidade do diagnóstico de

endometriose através do exame anátomo-patológico por análise de variabilidade inter e intra-observador do exame microscópico histológico.

Apesar do objetivo do estudo ter sido a avaliação de integridade do exame anátomo-patológico, um dado interessante levantado não poderia deixar de ser destacado. Dentre todas as pacientes envolvidas no estudo, que apresentavam quadro clínico fortemente sugestivo de endometriose e, à laparoscopia, apresentaram achados visualmente compatíveis com endometriose, somente 55,88% (33/68) obtiveram confirmação histológica do diagnóstico. Esse dado de prevalência questiona a confiabilidade da videolaparoscopia como método diagnóstico único.

MARTIN *et al* em 1989 já haviam realizado estudo retrospectivo de 6 anos de experiência com laparoscopia e afirmado que o uso da histologia como padrão-ouro aumentava a acurácia do diagnóstico de 25% para 65%.

Em 1990 CORNILLIE *et al* avaliaram 179 pacientes com história sugestiva de endometriose por laparoscopia obtendo confirmação histológica em 81,7% dos casos. Pensamos que esta alta prevalência observada se deveu ao fato de mais da metade das pacientes operadas apresentar endometriose profunda do septo reto-vaginal (55%) e outras várias (34%) apresentarem nódulos do ligamento útero-sacro, em outras palavras, as pacientes tinham quadros extremamente avançados de endometriose, isto é, constituíam uma amostra viciada.

NISOLLE *et al* em 1990 também haviam questionado a confiabilidade da videolaparoscopia como método diagnóstico através do estudo de 118 peças de biópsia obtidas de pacientes sem qualquer achado visualmente sugestivo de

endometriose, observando presença histológica em 13% dos casos, ou seja, baixíssimo VPN.

WALTER *et al* em 2001, por outro lado, estudaram 44 pacientes com quadro de dor pélvica crônica através de laparoscopia obtendo confirmação histológica em apenas 50% dos casos de lesões visualmente suspeitas de endometriose. O VPP calculado neste estudo para a videolaparoscopia foi de 45% e a especificidade de 77%, em concordância com os nossos achados.

Por fim, no estudo realizado por METTLER *et al* em 2003 a confirmação histológica das peças obtidas de lesões visualmente sugestivas ocorreu em apenas 53,8% dos casos (142/264) corroborando a impressão de WALTER de que a videolaparoscopia isolada é falha como método diagnóstico.

Os autores que recentemente estudaram qual deveria ser a melhor abordagem diagnóstica para endometriose sinalizam que o caminho a ser seguido exige um diagnóstico, um sistema de classificação e um estadiamento de base anátomo-patológica, além de ênfase particular no tipo de desenvolvimento da endometriose (superficial ou profunda). Só a partir de então se devem estabelecer propostas terapêuticas dirigidas a cada grau de estadiamento.

MARCHINO *et al* em 2005, após o estudo de 122 peças de biópsia obtidas de pacientes portadoras de dor pélvica crônica, obtiveram confirmação histológica em apenas 54% dos exames e concordaram mais uma vez com a idéia de que o exame anátomo-patológico é indispensável, conforme foi demonstrado também em nosso estudo.

Estes dados são compatíveis com o estudo de LENG *et al* em 2006 que apresentou um Valor Preditivo Positivo (VPP) de 67,6% (148/219) para lesões peritoneais e VPP de 43,6% (30/71) para as lesões ovarianas.

CORNILLIE *et al* em 1990 sugeriram critérios de classificação relacionados à profundidade de invasão tecidual afirmando ser este o parâmetro mais importante quando à gravidade do quadro clínico e à necessidade de agressividade do tratamento.

Tentativas de classificação baseadas somente na provável etiologia como as propostas por SAMPSON em 1921, RUSSEL em 1899 e REDWINE em 1987 não se mostraram suficientes para um estadiamento adequado e uniformização do tratamento (GARY, 2004).

BROSENS & BROSENS em 2000 propuseram um estadiamento baseado no comportamento clínico da doença com relação à atividade endometrial separando os quadros em que predomina o sangramento hormônio-dependente (endometriose superficial) daqueles quadros de corrupção da anatomia pélvica secundária a metaplasia muscular lisa e fibrose (endometriose profunda). Esta proposta contempla a discussão proposta por NISOLLE & DONNEZ em 1997 de que a endometriose talvez seja a presença de tecido endometrial ectópico com dois fenótipos diferentes: a primeira de comportamento pouco invasivo, glandular, cíclico e histologia semelhante às camadas superficiais de endométrio e a segunda de comportamento agressivo, invasor e metaplásico com histologia similar à do endométrio basal.

Diferentemente de todas estas propostas, o principal apelo da classificação e estadiamento baseados no exame anátomo-patológico que defendemos se refere à integridade e acurácia deste método em se determinar

presença de tecido endometrial ectópico. A classificação internacionalmente aceita como padrão para definição de diagnóstico em endometriose da ASRM (1997) falha nestes quesitos por não exigir confirmação histológica, conforme apontado por BUCHWEITZ em 2005 e VERCELLINI em 2006. Sua versão anterior (AFS, 1985) já havia sido criticada da mesma forma por CANDIANI em 1986, BROSENS em 1993, HORNSTEIN também em 1993, ROCK em 1995 e LIN em 1998.

Todos estes autores enfatizaram a simplicidade de reconhecimento das lesões, a reprodutibilidade da avaliação laparoscópica e a inutilidade prognóstica desta classificação.

Desenhamos o presente estudo baseados na premissa de integridade para um determinado método diagnóstico a fim de sustentar sua aplicabilidade clínica. Os métodos diagnósticos ou exames complementares observador-dependentes estão sujeitos ao erro devido exatamente ao seu caráter subjetivo e pessoal de interpretação que varia com o tempo de experiência do profissional, sua área de interesse de estudo e mesmo com o tipo de serviço onde o estudo é realizado; por exemplo, variando de um centro de pesquisa universitário para um centro de tratamento cirúrgico meramente assistencial, ou até um centro de reprodução assistida.

A constatação da integridade do método de diagnóstico baseado na avaliação anátomo-patológica para a endometriose levantada, ao nosso entender de forma inédita, através da análise estatística de concordância inter e intra-observador pelo teste de *Kappa* é tranquilizadora com relação à confiabilidade e reprodutibilidade de resultados. Nossos resultados demonstraram que tanto a análise inter-observador que apresentou um valor

de *Kappa* de 0,78 (concordância forte) quanto a análise intra-observador com *Kappa* de 0,85 a 0,88 (concordância perfeita) comprovaram a confiabilidade e conseqüente importância do diagnóstico através de biópsia conforme haviam preconizado GARY em 2004 e SHARPE-TIMMS em 2005.

Até onde sabemos, não existem estudos realizados com o intuito de testar a variabilidade do exame anátomo-patológico como método diagnóstico para a endometriose. Nossos resultados quanto à baixa variabilidade intra e inter-observador correspondem a um grau de confiabilidade do método que permite sua utilização clínica com segurança, ao contrário do que se pensava no início da década de 1990. As limitações observadas naquele período não são mais justificativa para se negligenciar a necessidade de realização do exame. Nosso estudo foi capaz de sustentar a idéia de alguns autores sobre a obrigatoriedade de confirmação histológica dos casos suspeitos de endometriose a fim de estabelecer padrão de conduta.

As sociedades médicas que preconizam a individualização do tratamento baseadas somente no quadro clínico ou no impacto sobre a qualidade de vida da paciente deveriam reconsiderar seus protocolos. Assim como as sociedades que julgam a videolaparoscopia isolada como padrão-ouro para o diagnóstico de endometriose deverão também rever esta orientação.

Pensamos que o tratamento para os casos de Dor Pélvica Crônica ou Infertilidade suspeitos de endometriose devem seguir uma de duas opções: tratamento exclusivamente sintomático, sem preocupação com o estabelecimento de diagnóstico de certeza. Neste caso não será necessária a laparoscopia nem a confirmação histológica. A outra alternativa seria a definição de diagnóstico para a paciente através de exame anátomo-patológico

de peças de biópsia obtidas por videolaparoscopia e tratamento subsequente dirigido.

Não existe mais espaço para diagnóstico baseado somente no quadro clínico sugestivo. Este se mostrou falho no presente estudo onde todas as pacientes do grupo de estudo (100%) eram portadoras de quadros clínicos típicos ou fortemente sugestivos de endometriose e a confirmação histológica ocorreu em apenas 55,88% dos casos (38/68). Além disso, o argumento sustentado por algumas entidades de que a laparoscopia baseada na observação macroscópica e no estadiamento descritivo de escore numérico é suficiente para o diagnóstico, se mostrou equivocada. Em nossa opinião, a laparoscopia isolada é um método diagnóstico de baixa confiabilidade para endometriose, pois apresenta baixo VPP, baixo VPN e baixa especificidade como apresentado anteriormente pelos autores citados e confirmado no presente estudo.

Em 1920, Thomas Cullen, o primeiro médico a descrever a presença de endométrio ectópico na pelve feminina histologicamente, afirmou em uma de suas publicações a respeito das "...fibroses de septo reto-vaginal que contém mucosa uterina..." que: "...esta patologia é de reconhecimento fácil e muito prevalente, o que levará os médicos, dentro de um período de 10 anos, a reconhecer e tratar precocemente este problema, antes mesmo do acometimento do fundo de saco vaginal ou dos ligamentos redondos, afim de interromper sua evolução e colaborar com um prognóstico melhor para as pacientes". Aqui estamos, 88 anos depois, discutindo critérios mais ou menos precisos para o DIAGNÓSTICO de endometriose...

Espera-se que o estudo da endometriose caminhe rumo à padronização diagnóstica, uniformização terapêutica e, em última instância, melhoria da qualidade de vida destas pacientes.



## ***7. Conclusão***

A análise intra e inter-observador para o exame anátomo-patológico realizada neste estudo comprovou a integridade diagnóstica deste método reforçando a hipótese de que o estudo histológico de tecido biopsiado é etapa essencial na abordagem diagnóstica da paciente com suspeita de endometriose.

A Videolaparoscopia apresentou-se como método de baixa confiabilidade como método diagnóstico isolado.

## ***8. Referências Bibliográficas***

ABRÃO MS, DIAS JA Jr, PODGAEC S. Histórico e Aspectos Epidemiológicos da Endometriose: Uma Doença Prevalente e de Conhecimento Antigo. In Aarão MS. *Endometriose Uma Visão Contemporânea*. Rio de Janeiro, Brasil: Revinter. 1-10, 2000.

ABRÃO MS, GONÇALVES MO, DIAS JA Jr, PODGAEC S, CHAMIE LP, BLASBALG R. Comparison between clinical examination, transvaginal sonography and magnetic resonance imaging for the diagnosis of deep endometriosis. *Hum Reprod*. 22(12):3092-7, 2007.

ALBEE RB JR, SINERVO K, FISHER DT. Laparoscopic excision of lesions suggestive of endometriosis or otherwise atypical in appearance: relationship between visual findings and final histologic diagnosis. *J Minim Invasive Gynecol*. 15(1): 32-7, 2008.

ALCÁZAR JL, LAPARTE C, JURADO M et al. The role of transvaginal ultrasonography combined with color velocity imaging and pulsed Doppler in the diagnosis of endometrioma. *Fertil Steril*. 67: 487-91, 1997.

ALEEM F, PERNISI J, ZEITOUN K et al. The role of color Doppler in the diagnosis of endometriomas. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 5: 51-54, 1995.

AMERICAN FERTILITY SOCIETY (AFS) (1985) Revised classification of endometriosis. *Fertil Steril*. 43: 351-352, 1985.

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

BARBIERI RL, NILOFF LM, BAST RC, SACHAETZL E, KISTNER RW, KNAPP RC. Elevated serum concentrations of CA125 in patients with advanced endometriosis. *Fertil Steril*. 45: 630-4, 1986.

BAST RC JR., KLUG TL, ST. JOHN E, JENISON E, NILOFF JM, LAZARUS H, BERKOWITZ RS, LEAVITT T, GRIFFITHS CT, PARKER L, ZURAWSKI VR JR., KNAPP RC. A radioimmunoassay using a monoclonal antibody to monitor the course of epithelial ovarian cancer. *N Engl Med*. 309: 883-87, 1983.

BAYER SR, SEIBEL MM, SAFFAN DS, BERGER MJ, TAYMOR ML. Efficacy of danazol treatment for minimal endometriosis in infertile women. A prospective, randomized study. *J Reprod Med*. 33(2):179-83, 1988.

BAZOT M, DETCHEV R, CORTEZ A, AMOUYAL P, UZAN S, DARAI E. Transvaginal sonography and rectal endoscopic sonography for the assessment of pelvic endometriosis: a preliminary comparison. *Hum Reprod*. 18(8):1686-92, 2003.

BERGQVIST A, LJUNGBERG O, MYHRE E. Human endometrium and endometriotic tissue obtained simultaneously: a comparative histological study. *Int J Gynecol Pathol*. 3(2): 135-45, 1984.

BOJAHR B, RÖMER T, LOBER R. The value of laparoscopy in diagnosis and therapy in patients with chronic pelvic pain. *Zentralbl Gynakol.* 117(6):304-9, 1995.

BON GG, KENEMANS P, DEKKER JJ, HOMPES PG, VERSTRAETEN RA, VAN KAMP GJ, SCHOEMAKER J. Fluctuations in CA 125 and CA 15-3 serum concentrations during spontaneous ovulatory cycles. *Hum Reprod.* 14(2):566-70, 1999.

BROSENS IA. Classification of endometriosis [letter]. *Lancet* 341: 630, 1993.

BROSENS IA, PUTTEMANS PJ, DEPREST J. The endoscopic localization of endometrial implants in the ovarian chocolate cyst. *Fertil Steril.* 61(6):1034-8,

BUCHWEITZ O, WULFING P, MALIK E. Interobserver variability in the diagnosis of minimal and mild endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 122(2): 213-7, 2005.

CANDIANI GB. The classification of endometriosis: historic evolution, critical review and present state of the art. *Acta Eur Fertil.* 17: 85-92, 1986.

CHATMAN DL. Pelvic peritoneal defects and endometriosis: Allem-Masters Syndrome revisited. *Fertil Steril.* 36: 751-56, 1981.

CIOFFI M, FRATTA M, GAZZERRO P, DI FINIZIO B, TUCCI A, MOLINARI AM. OVCA (CA125) second generation: technical aspects and serum levels in controls, patients with liver disease, pregnant women and patients with ovarian disease. *Tumori.* 83(2):594-8, 1997.

CLEMENT PB. Pathology of endometriosis. *Pathol Annu.* 245-95, 1990.

CORNILLIE FJ, OOSTERLYNCK D, LAUWERYNS JM, KONINCKX P. Deeply infiltrating pelvic endometriosis: histology and clinical significance. *Fertil Steril.* 53: 411-416, 1990.

CRAMER DW, WILSON E, STILLMAN RJ, BERGER MJ, BELISLE S, SCHIFF I, ALBRECHT B, GIBSON M, STADEL BV, SCHOENBAUM SC. The relation of endometriosis to menstrual characteristics, smoking and exercise. *JAMA.* 255: 1904-08, 1985.

COUNSELLER VS. *Am J Obstet Gynecol.* 36: 877, 1938.

CULLEN TS. The distribution of adenomyomas containing uterine mucosa. *Arch Surg.* 1: 215-283, 1920.

CZERNOBILSKY B. Endometriosis. In: Fox H, ed. *Obstetrical and Gynecological Pathology.* New York: Churchill Livingstone, 763-77, 1987.

DAWOOD MY, KHAN-DAWOOD FS, RAMOS J. Plasma and peritoneal fluid levels of CA 125 in women with endometriosis. *Am J Obstet Gynecol.* 159(6):1526-31, 1988.

D'HOOGHE TM, BAMBRA CS, KONINCKX PR. Cycle fecundity in baboons of proven fertility with endometriosis. *Gynecol Obstet Invest.* 37: 63-5, 1994.

FEDELE L, ARCAINI L, VERCELLINI P, BIANCHI S, CANDIANI GB. Serum CA125 measurements in the diagnosis of endometriosis recurrence. *Obstet Gynecol.* 72: 19-22, 1988.

DONNEZ J, NISOLLE M, CASANAS F. Endoscopic surgery. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol.* 7(4):839-48, 1993.

DMOWSKI WP, RADWANSKA E. Current concepts on pathology, histogenesis and etiology of endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl.* 123: 29-33, 1984.

EGGER H, WEIGMANN P. Clinical and surgical aspects of ovarian endometriotic cysts. *Arch Gynecol.* 233(1):37-45, 1982.

EVERS JL. Endometriosis does not exist; all women have endometriosis. *Hum Reprod.* 9(12): 2206-9, 1994.

FEDELE L, PARAZZINI F, BIANCHI S, ARCAINI L, CANDIANI GB. Stage and localization of pelvic endometriosis and pain. *Fertil Steril.* 53: 155-158, 1990.

FISK NM, TAN CE. CA 125 in peritoneal fluid and serum of patients with endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 29(2):153-8, 1988.

FLEISS JL. *Statistical methods for rates and proportions.* New York: John Wiley, 1981. p 212-236.

FLEISCHER AC, CULLINAN JA, WALSH JW. Problem-oriented gynecologic imaging with emphasis on ultrasonography. In Fleischer AC, Manning FA, Jeanty P, Romero R (Ed): *Sonography in Obstetrics and Gynecology.* 5<sup>th</sup> Ed. Appleton & Lange, p 887, 1996.

GARY R. The endometriosis syndromes: a clinical classification in the presence of aetiological confusion and therapeutic anarchy. *Hum Reprod.* Vol.19 (4): 760-768, 2004.

GORELL HA, CYR DR, WANG KY. Rectosigmoid endometriosis. Diagnosis using endovaginal sonography. *J Ultrasound Med.* 8: 459-61, 1989.

HA HH, LIM YT, KIM HS, SUH TS, SONG HH, KIM SJ. Diagnosis of pelvic endometriosis. Fat suppression T1 weighted vs. conventional MR images. *AJR.* 163: 127-31, 1994.

HALBAN J. Metastatic hysteradenosis. *Wien Klin Wochenschr.* 37: 1205, 1924.

HANEY AF. Endometriosis-associated infertility. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol.* 7(4):791-812, 1993.

HORNSTEIN MD, GLEASON RE, ORAV J, HAAS ST, FRIEDMAN AJ, REIN MS, HILL JA, BARBIERI RL. The reproducibility of revised American Fertility Society classification of endometriosis. *Fertil Steril.* 59: 1015-1021, 1993.

JACKSON B, TELNER DE. Managing the misplaced: approach to endometriosis. *Can Fam Physician.* 52(11): 1420-4, 2006.

JANSEN RPS. Minimal endometriosis and reduced fecundability: prospective evidence from an artificial insemination by donor program. *Fertil Steril.* 46: 141-3, 1986.

JANSEN RPS, RUSSEL P. Nonpigmented endometriosis. Clinical, laparoscopic and pathologic definition. *Am J Obstet Gynecol.* 155: 1154-59, 1986.

JAVERT CT. Pathogenesis of endometriosis based on endometrial homeoplasia, direct extension, exfoliation and implantation, lymphatic and hematogenous metastasis. Including five case reports of endometrial tissue in pelvic lymph nodes. *Cancer.* 12: 484, 1949.

JENKINS S, OLIVE DL, HANEY AF. Endometriosis: pathogenic implications of anatomic distribution. *Obstet Gynecol.* 67: 335-38, 1986.

KAROŃ J, OWCZAREK A, GWIAZDOWSKA B, PATEK J. Analysis of endometriosis cases from 10-years of surgical material. *Wiad Lek.* 46(5-6): 199-200, 1993.

KENNEDY SH, NUNN B, CEDERHOLM-WILLIAMS SA, BARLOW DH. Cardiolipin antibody levels in endometriosis and systemic lupus erythematosus. *Fertil Steril.* 52(6): 1061-2, 1989.

KILPATRICK DC, HAINING RE, SMITH SS Are cardiolipin antibody levels elevated in endometriosis? *Fertil Steril.* 55(2): 436-7, 1991.

KNAPP VJ. How old is endometriosis? Late 17<sup>th</sup> and 18<sup>th</sup> century European descriptions of the disease. *Fertil Steril.* 72(1): 10-14, 1999.

KONINCKX PR, MEULEMAN C, DEMEYERE S, LESAFFRE E, CORNILLIE FJ. Suggestive evidence that pelvic endometriosis is a progressive disease, whereas deeply infiltrating endometriosis is associated with pelvic pain. *Fertil Steril.* 55: 759-65, 1991.

KOROBOWICZ E, KWAŚNIEWSKA A, ROBAK J. Clinical and morphological analysis of endometriosis in women of the Lublin Macroregion between 1987 and 1992. *Pol J Pathol.* 46(3): 191-4, 1995.

KUMAR R, HAQUE AK, COHEN MS. Endometriosis of the urinary bladder: demonstration by sonography. *J Clin Ultrasound.* 12: 363-65, 1984.

KUPFER MC, SCHWIMMER SR, LEOVIC T. Transvaginal sonographic appearance of endometriomas: spectrum of findings. *J Ultrasound Med* 11: 129-33, 1992.

LENG JH, LANG JH, ZHAO XY, LI HJ, GUO LN, CUI QC. Visual and histologic analysis of laparoscopic diagnosis of endometriosis. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* 41(2):111-3, 2006.

LEHTOVIRTA P, APTER D, STENMAN UH. Serum CA 125 levels during the menstrual cycle. *Br J Obstet Gynaecol.* 97(10):930-3, 1990.

LIN SY, LEE RKK, HWU YM, LIN MH. Reproducibility of the revised American Fertility Society classification of endometriosis using laparoscopy and laparotomy. *Int J Gynecol Obstet.* 60: 265-269, 1998.

LIU DTY, HITCHCOCK A. Endometriosis: Its associations with retrograde menstruation, dysmenorrhoea and tubal pathology. *Br J Obstet Gynaecol.* 93: 859-62, 1986.

MAHMOOD TA, TEMPLETON A. Prevalence and genesis of endometriosis. *Hum Reprod.* 6: 544-9, 1991.

MAIS V, GUERREIRO S, AJOSSA S et al. The efficiency of transvaginal ultrasonography in the diagnosis of endometriomas. *Fertil Steril.* 60: 776-80, 1993.

MARCHINO GL, GENNARELLI G, ENRIA R, BONGIOANNI F, LIPARI G, MASSOBRIO M. Diagnosis of pelvic endometriosis with use of macroscopic versus histologic findings. *Fertil Steril.* 84(1):12-5, 2005.

MARTIN DC, HUBERT GD, VANDER ZWAAG R, EL-ZEKY FA. Laparoscopic appearances of peritoneal endometriosis. *Fertil Steril.* 1989 Jan;51(1):63-7.

MASAHASHI T, MATSUZAWA K, OHSAWA M, NARITA O, ASAI T, ISHIARA M. Serum Ca125 levels in patients with endometriosis: changes in CA125 levels during menstruation. *Obstet Gynecol.* 72: 328-31, 1988.

MATORRAS R, RODRÍQUEZ F, PIJUAN JI, RAMÓN O, GUTIERREZ DE TERÁN G, RODRIGUEZ-ESCUADERO F. Epidemiology of endometriosis in infertile women. *Fertil Steril.* 63: 34-8, 1995.

METZGER DA, HANEY AF. Etiology of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 16: 1-14, 1989.



METTLER L, SCHOLLMAYER T, LEHMANN-WILLENBROCK E, SCHÜPPLER U, SCHMUTZLER A, SHUKLA D, ZAVALA A, LEWIN A. Accuracy of laparoscopic diagnosis of endometriosis. *JSLs*. 7(1):15-8, 2003.

MEYER R. Über endometrium in der tube, sowie über die hierasentstehenden wirklichen und vermäntlichen folgen. *Zentralbl Gynakol*. 51: 1482, 1927.

MOEN MH. Endometriosis in women at interval sterilization. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 66(5): 451-4, 1987

MOEN MH, HALVORSEN TB. Histologic confirmation of endometriosis in different peritoneal lesions. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 71: 337-42, 1992.

MOEN MH, SCHEI B. Epidemiology of endometriosis in a Norwegian county. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 76(6): 559-62, 1997.

MURPHY AA, GREEN WR, BOBBIE D, DE LA CRUZ ZC, ROCK JA. Unsuspected endometriosis documented by scanning electron microscopy in visually normal peritoneum. *Fertil Steril*. 46: 522-4, 1986.

NATIONAL CENTER FOR HEALTH STATISTICS. *Health* (1994) United States Chartbook, 1995.

NEZHAT F, NEZHAT C, ALLAN CJ, METZGER DA, SEARS DL. Clinical and histologic classification of endometriomas. Implications for a mechanism of pathogenesis. *J Reprod Med*. 37(9): 771-6, 1992.

NGUYEN BD, GEORGES NP, HAMPER UM. Primary cervicovaginal endometriosis: sonographic findings with MR imaging correlation. *J Ultrasound Med*. 13: 809-11, 1994.

NILOFF JM, KNAPP RC, SCHAETZL E, REYNOLDS C, BAST RC JR. CA125 antigen levels in obstetric and gynecologic patients. *Obstet Gynecol*. 64: 703-7, 1984.

NISOLLE M, PAINDAVEINE B, BOURDON A, BERLIÈRE M, CASANAS-ROUX F, DONNEZ J. Histologic study of peritoneal endometriosis in infertile women. *Fertil Steril*. 53(6):984-8, 1990.

NISOLLE M, CASANAS-ROUX F, WYNS C, DE MENTEN Y, MATHIEU PE, DONNEZ J. Immunohistochemical analysis of estrogen and progesterone receptors in endometrium and peritoneal endometriosis: a new quantitative method. *Fertil Steril*. 62(4): 751-9, 1994.

NISOLLE M, DONNEZ J. Peritoneal endometriosis, ovarian endometriosis, and adenomyotic nodules of the rectovaginal septum are three different entities. *Fertil Steril*. 68(4): 585-96, 1997.

- O'SHAUGHNESSY A, CHECK JH, NOWROOZI K, LURIE D. CA125 levels measured in different phases of the menstrual cycle in screening for endometriosis. *Obstet Gynecol.* 81: 99-103, 1993.
- PASCUAL MA, TRESSERRA F, LÓPEZ-MARÍN L, UBEDA A, GRASES PJ, DEXEUS S. Role of color Doppler ultrasonography in the diagnosis of endometriotic cyst. *J Ultrasound Med.* 19(10): 695-9, 2000.
- PITTAWAY DE, FAYEZ JA, DOUGLAS JW. Serum CA-125 in the evaluation of benign adnexal cysts. *Am J Obstet Gynecol.* 157(6):1426-8, 1987.
- PITTAWAY DE. CA125 in women with endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 16: 237-52, 1989.
- PITTAWAY DE, RONDINONE D, MILLER KA, BARNES K. Clinical evaluation of CA-125 concentrations as a prognostic factor for pregnancy in infertile women with surgically treated endometriosis. *Fertil Steril.* 64(2):321-4, 1995.
- PRYSTOWSKY JB, STRYKER SJ, UJIKI GT, POTICHA SM. Gastrointestinal endometriosis. Incidence and indications for resection. *Arch Surg.* 123(7): 855-8, 1988.
- RAWSON JM. Prevalence of endometriosis in asymptomatic women. *J Reprod Med.* 36(7): 513-5, 1991.
- REICHMANN AP, SZEJNFELD J. Diagnóstico por imagem: A importância da interação entre ginecologista e imagenologista. In Abrão MS, *Endometriose. Uma Visão Contemporânea.* Rio de Janeiro, Brasil: RevinteR. 79-109, 2000.
- REDECHA M, NIZNANSKA Z, KORBEL M, BOROVSKY M, CHABADOVA J. Laparoscopic findings in women with chronic pelvic pain. *Bratisl Lek Listy.* 101(8): 460-4, 2000.
- REDWINE DB. Mulleriosis instead of endometriosis. *Am J Obstet Gynecol.* 156: 761, 1987.
- ROCK JA, ZOLADEX ENDOMETRIOSIS STUDY GROUP. The revised American Fertility Society classification of endometriosis: reproducibility of scoring. *Fertil Steril.* 63: 1108-1110, 1995.
- RODRIGUEZ-ESCUADERO FJ, NEGRO JL, CORCOSSTEGUI B, BENITO JA. Does minimal endometriosis reduce fecundity? *Fertil Steril.* 50: 522-4, 1988.
- RUSSEL WW. Aberrant portions of the Müllerian duct found in an ovary – Ovarian cysts of Müllerian origin. *Bull John Hopkins Hosp.* 10: 8-10, 1899.
- SAMPSON JA. Peritoneal endometriosis due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. *Am J Obstet Gynecol.* 14: 422-69, 1927.

SANDLER MA, KARO JJ. The spectrum of ultrasonic findings in endometriosis. *Radiology*. 127: 229-31, 1978.

SCHRÖDER J, LÖHNERT M, DONIEC JM. Endoluminal ultrasound diagnosis and operative management of rectal endometriosis. *Dis Colon Rectum*. 40: 614-17, 1997.

SCURRY J, WHITEHEAD J, HEALEY M. Classification of ovarian endometriotic cysts. *Int J Gynecol Pathol*. (2):147-54, 2001.

SHARPE-TIMMS KL. Basic research in endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am* 249: 269-290, 1997.

SHARPE-TIMMS KL. Defining endometrial cells: the need for improved identification at ectopic sites and characterization in eutopic sites for developing novel methods of management for endometriosis. *Fertil Steril*. 84(1):35-7, 2005.

SIEGEL S, CASTELLAN N. *Nonparametric Statistics for the Behavioral Sciences*. 2.ed. New York: McGraw-Hill, p 284-285, 1988.

SIEGELMAN ES, OUTWATER E, WANG T, MITCHELL DG. Solid pelvic masses caused by endometriosis: MR imaging features. *AJR*. 163: 357-61, 1994.

SIM J, WRIGHT CC. The kappa statistic in reliability studies: use, interpretation, and sample size requirements. *Phys Ther*. 85: 257-68, 2005.

STRATHY JH, MOLGAARD CA, COULAM CB, MELTON LJ 3RD. Endometriosis and infertility: a laparoscopic study of endometriosis among fertile and infertile women. *Fertil Steril*. 38(6): 667-72, 1982.

SUGIMURA K, OKIZUKA K, IMAOKA I et al. Pelvic endometriosis: Detection and Diagnosis with Chemical Shift MR. *Imaging Radiology*. 188: 435-38, 1993.

TUKEY JW. *Reading exploratory data analysis*. Mass: Addison Wesley, 1977.

TUMMON IS, COLWELL KA, MACKINNON CJ, NISKER JA, YUZPE AA. Abbreviated endometriosis-associated infertility correlates with in vitro fertilization success. *J In Vitro Fertil Embryo Transf*. 8: 149-53, 1991.

VERCELLINI P, TRESPIDI L, DE GIORGI O, CORTESI I, PARAZZINI F, CROSIGNANI PG. Endometriosis and pelvic pain: relation to disease stage and localization. *Fertil Steril*. 65(2): 299-304, 1996.

VERCELLINI P, FEDELE L, AIMI G, DE GIORGIO O, CONSONNI D, CROSIGNANI PG. Reproductive performance, pain recurrence and disease relapse after conservative surgical treatment for endometriosis: the predictive value of the current classification system. *Hum Reprod* 21(10): 2679-2685, 2006.

VILLA G, MABROUK M, GUERRINI M, MIGNEMI G, MONTANARI G, FABBRI E, VENTUROLI S, SERACCHIOLI R. Relationship between site and size of bladder endometriotic nodules and severity of dysuria. *J Minim Invasive Gynecol.* 14(5):628-32, 2007.

VOLPI E, DE GRANDIS T, ZUCCARO G et al. Role of transvaginalk sonography in detection of endometriomata. *J Clin Ultrasound.* 23: 163-67, 1995.

WALLER KG, LINDSAY P, CURTIS P, SHAW RW. The prevalence of endometriosis in women with infertile partners. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 48(2): 135-9, 1993.

WALTER AJ, HENTZ JG, MAGTIBAY PM, CORNELLA JL, MAGRINA JF. Endometriosis: correlation between histologic and visual findings at laparoscopy. *Am J Obstet Gynecol.* 184(7):1407-11, 2001.

WEED JC, ARGUEMBOURG PC. Endometriosis: can it produce an autoimmune response resulting in infertility? *Clin Obstet Gynecol.* 23: 885-93, 1980.

WHEELER JM. Epidemiology and prevalence of endometriosis. *Infertility and Reproductive Medicine Clinics of North America.* 3(3): 545-49, 1992.

WILLIAMS RS, RAO CV, YUSSMAN MA. Interference in the measurement of CA-125 in peritoneal fluid. *Fertil Steril.* 49(3): 547-50, 1988.

## ***9. Apêndices e Anexos***

## ANEXO A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Eu, \_\_\_\_\_, C.I.: \_\_\_\_\_

Declaro estar de acordo em participar do estudo ANÁLISE INTER E INTRA-OBSERVADOR NO DIAGNÓSTICO ANÁTOMO-PATOLÓGICO DA ENDOMETRIOSE.

Entendo que esta pesquisa tem objetivo de avaliar a capacidade do exame de biópsia (estudo anátomo-patológico) em diagnosticar a doença ENDOMETRIOSE.

Entendo que os conhecimentos obtidos poderão ajudar diversas pessoas mesmo que não haja benefício direto para mim, neste momento.

Entendo que o exame que realizarei não me causará riscos ou desconfortos nem interferirá em meu bem estar.

Entendo que não modificarei meu tratamento nem usarei qualquer tipo de medicação para me submeter a este estudo.

Entendo que não serei obrigado a participar do estudo se não desejar, independente de qual seja o motivo.

Entendo que poderei deixar de participar do estudo a qualquer momento sem nenhum prejuízo para o meu tratamento ou para minha saúde.

Entendo que não existe punição por deixar de participar do estudo.

Entendo que a(s) biópsia(s) retiradas durante minha cirurgia de vídeo-laparoscopia serão avaliadas por diversos laboratórios e os resultados obtidos serão comparados entre si.

Entendo que o meu tratamento será baseado no resultado do laboratório de Anatomia Patológica da Faculdade de Medicina da UFMG.

Entendo que estarei sob os cuidados dos responsáveis pelo estudo durante todo este período, podendo recorrer aos mesmos sempre que julgar necessário.

Todos os detalhes sobre o exame a ser realizado me foram explicados e serão repetidos sempre que seja necessário.

Por fim, entendo que a minha participação no estudo é voluntária não havendo nenhum tipo de remuneração ou indenização ao final.

Permito aos pesquisadores a utilização dos dados obtidos nos exames feitos sobre a(s) biópsia(s) realizadas em mim, para serem incluídos na pesquisa, SEM MINHA IDENTIFICAÇÃO, GARANTINDO ASSIM MINHA PRIVACIDADE.

ASS.: \_\_\_\_\_

Belo Horizonte, \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ .

MÉDICO COORDENADOR: Dr. Selmo Geber      Telefone 2102-6363 / 9982-6418

MÉDICO PESQUISADOR: Dr. Rodrigo Hurtado      Telefone 2102-6363 / 8833-1918

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA – UFMG      Telefone 3499-4592

## ANEXO B – Carta de Aprovação do COEP - UFMG

Universidade Federal de Minas Gerais  
Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG - COEP


**Parecer nº. ETIC 272/06**

**Interessada: Prof. Selmo Geber**  
**Depto. Ginecologia e Obstetrícia**  
**Faculdade de Medicina-UFMG**

**DECISÃO**

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, *ad referendum*, no dia 22 de setembro de 2006, depois de atendidas as diligências, o projeto de pesquisa intitulado "**Análise inter e intra observador do diagnóstico anátomo-patológico de endometriose**" bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido do referido projeto.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.

  
**Profa. Dra. Maria Elena de Lima Perez Garcia**  
**Presidente do COEP/UFMG**

## ANEXO C – Classificação Revisada de Endometriose (ASRM, 1997)

Estádio I (mínima)	1-5
Estádio II (leve)	6-15
Estádio III (moderada)	16-40
Estádio IV (grave)	> 40

Score: _____
Estadiamento: _____
Obs.: _____
Tratamento cirúrgico: _____
Seguimento proposto: _____

	Endometriose	< 1 cm	1-3 cm	> 3 cm
<b>Peritônio</b>	Superficial	1	2	4
	Profunda	2	4	6
	D Superficial	1	2	4
<b>Ovário</b>	Profunda	4	16	20
	E Superficial	1	2	4
	Profunda	4	16	20
<b>Obliteração do fundo-de-saco posterior</b>	Parcial			
	4	Completa 40		
	Aderência	< 1/3 envolvidos	1/3 – 2/3 envolvidos	> 2/3 envolvidos
<b>Ovário</b>	D Velamentosa	1	2	4
	Densa	4	8	16
	C Velamentosa	1	2	4
	Densa	4	8	16
<b>Trompa</b>	D Velamentosa	1	2	4
	Densa	4*	8*	16
	C Velamentosa	1	2	4
	Densa	4*	8*	16

\* Se as límbrias tubárias estiverem totalmente envolvidas por aderências, mude o escore para 16

Porcentagem de implantes:

- Lesões vermelhas (lesões claras, vermelhas, rosadas, em chama, vesículas): \_\_\_\_\_ %
- Lesões brancas (brancas, amareladas, marrons, defeitos peritoneais): \_\_\_\_\_ %
- Lesões pretas (pretas, depósito de hemossiderina e azuis): \_\_\_\_\_ %

Endometriose

Patologias

Adicional: \_\_\_\_\_

Associadas: \_\_\_\_\_

