

## ÍNDICE

RESUMO.....	2
ABSTRACT.....	3
INTRODUÇÃO .....	5
MATERIAL E MÉTODOS .....	7
RESULTADOS.....	10
DISCUSSÃO .....	17
CONCLUSÃO .....	22
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	23
AGRADECIMENTOS .....	27

## RESUMO

**Introdução:** A endometriose é uma patologia benigna frequente, estrogénio-dependente, progressiva e extremamente incapacitante, que afecta mulheres em idade reprodutiva. A sua sintomatologia não se relaciona directamente com a severidade da doença. A associação da endometriose à infertilidade é consensual, apesar da sua relação causa/efeito não ser clara.

**Objectivos:** Determinação da prevalência de endometriose e infertilidade num grupo de mulheres submetidas a laparoscopia. Avaliação das características clínicas, laboratoriais e imagiológicas das mulheres com endometriose. Comparação de parâmetros tendo em consideração a presença de infertilidade, a localização e o estadio da doença. Avaliação da influência da localização e dos estadios de endometriose na fertilidade.

**Metodologia:** Avaliação retrospectiva dos casos submetidos a laparoscopias no Serviço de Ginecologia dos HUC, entre 1 de Janeiro de 2006 e 31 de Dezembro de 2009. Determinação da prevalência de endometriose e infertilidade nesta amostra. Análise e comparação de diversos parâmetros clínicos, laboratoriais e imagiológicos.

**Resultados:** A prevalência de endometriose em mulheres submetidas a laparoscopias foi de 11,3%. Nas mulheres com antecedente de infertilidade, a prevalência de endometriose foi de 60%, enquanto que nas mulheres sem história de infertilidade foi de 6,2%. Na amostra total de laparoscopias, a prevalência de infertilidade foi de 9,6%. No grupo de mulheres com endometriose, a prevalência de infertilidade foi de 50,6%.

**Conclusões:** A localização extra-ovárica da endometriose parece correlacionar-se com a presença de infertilidade, enquanto o estadio da doença não parece influenciar a fertilidade. O nível sérico de CA-125 parece estar associado à localização ovárica e estadios avançados da doença. Contudo, não parece relacionar-se com a presença de infertilidade.

## ABSTRACT

**Introduction:** Endometriosis is a progressive, extremely debilitating, oestrogen-dependent common benign disease, which affects reproductive aged women. Its symptoms are not directly related to the severity of the disease. The association of endometriosis and infertility is consensual, despite its cause/effect relationship is unclear.

**Objectives:** To assess the prevalence of endometriosis and infertility in a group of women undergoing laparoscopy. To evaluate clinical, laboratory and imaging parameters of women with endometriosis. To compare the referred data taking into account the presence of infertility, the location and stage of disease. To evaluate the influence of the location and stages of endometriosis on fertility.

**Methods:** Retrospective evaluation of clinical files from a group of women undergoing laparoscopic surgery performed at the Gynecology Department in the University Hospital of Coimbra, between 1st January 2006 and December 31, 2009. Assessment of infertility and endometriosis's prevalence in these patients. Analysis and comparison of various clinical, laboratory and imaging parameters.

**Results:** The prevalence of endometriosis among women undergoing laparoscopic surgery at the Gynecology Department in the University Hospital of Coimbra, in the last four years, was 11.3%. Among infertile women, the prevalence of endometriosis was 60%, while in women without history of infertility, the prevalence was 6.2%. Among patients undergoing laparoscopic surgery, the prevalence of infertility was 9.6%. In the group of women with endometriosis, the prevalence of infertility was 50.6%.

**Conclusions:** Extra-ovarian endometriosis seems to be related to the presence of infertility, while the stage of disease does not appear to influence fertility. The CA-125 serum level

seems to be related to ovarian location and later stages of endometriosis. However, no correlation was found with infertility.

**Palavras-chave:** Endometriose, Infertilidade, Laparoscopia, Localização, Estadio, CA-125, Dismenorreia, Dor pélvica, Dispareunia.

## INTRODUÇÃO

A endometriose, reconhecida como entidade patológica na década de 1860, define-se como a presença de endométrio funcional em localização ectópica, que induz uma reacção inflamatória crónica. Trata-se de uma patologia benigna frequente, estrogénio-dependente, progressiva e extremamente incapacitante. Afecta mulheres em idade reprodutiva, podendo surgir também em mulheres pós-menopáusicas, se sob terapêutica hormonal de substituição (THS) [10]. Uma alta taxa de morbilidade e enormes custos sociais resultam da associação entre endometriose, dor pélvica crónica e infertilidade. A verdadeira prevalência, incidência e factores de risco continuam por esclarecer, provavelmente por falta de meios não invasivos que permitam fazer um diagnóstico exacto [22].

No entanto, em estudos cirúrgicos, a frequência da endometriose foi estimada entre 3-6% das mulheres em idade fértil que foram submetidas a laqueação tubar e em 30-50% das mulheres com dor pélvica ou infertilidade [20].

A complexidade etiopatogénica que caracteriza esta doença justifica o aparecimento, ao longo de várias décadas, de múltiplas teorias que se propõem explicar os mecanismos que estão na base do desenvolvimento das lesões de endometriose. Algumas teorias propostas até agora incluem a teoria da menstruação retrógrada, teoria da extensão directa, teoria da metaplasia celómica, teoria da indução, teoria dos restos embrionários, teoria das metástases linfáticas e vasculares. Contudo, isoladamente, nenhuma consegue justificar a localização de todas as lesões [13].

Consideram-se factores de risco para o desenvolvimento da doença: factores menstruais e reprodutivos como menarca precoce, interlúnios de curta duração, fluxo menstrual abundante, cataménios longos e nuliparidade; factores constitucionais como IMC baixo, etnia caucasiana

e familiares em 1º grau com a doença; factores ambientais como exposição ao álcool e cafeína [19,22]. Também parece haver um aumento da prevalência de endometriose em mulheres com doenças auto-imunes [27].

Em contrapartida, a multiparidade, uso de contraceptivos orais, tabaco e exercício físico regular são considerados factores protectores [22].

Cerca de um terço das mulheres com endometriose são assintomáticas. Os sintomas associados a esta entidade resultam da hemorragia cíclica que ocorre a partir das lesões para os tecidos adjacentes, conduzindo ao aparecimento de uma reacção inflamatória mais ou menos extensa e em última análise à formação de aderências e distorções anatómicas [22].

Os principais sintomas incluem algias pélvicas crónicas, dismenorreia e dispareunia profunda. Para além do aparelho genital, pode haver envolvimento gastro-intestinal, urinário e até mesmo pulmonar ou neurológico.

A sintomatologia pode ter impacto a nível físico, psíquico ou social, não se relacionando directamente com a severidade da doença. A literatura é unânime em associar a endometriose à infertilidade. No entanto, ainda não existe uma relação causa/efeito clara.

Estima-se que a Infertilidade conjugal atinja, na população mundial, cerca de 10 a 15% dos casais em idade fértil. Em Portugal não existem estatísticas específicas, mas vários estudos referem que, nos países ocidentais, a infertilidade afecta um em cada sete casais em idade reprodutiva, o que corresponde a cerca de 14% da população [8].

As causas de infertilidade são múltiplas e podem abranger um ou os dois elementos do casal. Estima-se que a endometriose esteja presente em cerca de 5% das situações [8].

Relativamente ao diagnóstico, não existem parâmetros clínicos, laboratoriais ou imagiológicos patognomónicos de endometriose, estes são apenas indicadores. Desde 1970, a confirmação diagnóstica da doença tem sido possível pela visualização directa das lesões por

laparoscopia que também permite realizar a electrocauterização ou destruição laser dos implantes de endometriose e adesólise. Contudo, esta tem limitações, nomeadamente o facto de depender da experiência do cirurgião, algumas lesões não serem visíveis a olho nú ou outras lesões poderem ser confundidas com endometriose. Como tal, a confirmação histológica é essencial para o diagnóstico.

Testes simples como o marcador tumoral sérico de ovário, CA-125, estão a ser investigados. Contudo, apesar de diversos estudos referirem a elevação deste marcador em mulheres com endometriose, o valor de referência proposto na literatura para discriminar entre lesões benignas e malignas pode não ser o mais apropriado para o diagnóstico de endometriose [29].

Este estudo pretende determinar a prevalência de endometriose e infertilidade num grupo de mulheres submetidas a laparoscopia. Outro dos objectivos é avaliar características clínicas, laboratoriais e imagiológicas em mulheres com endometriose e, neste grupo, comparar os seus resultados em mulheres com infertilidade e mulheres sem história de infertilidade. Avaliar a influência da localização e dos estadios de endometriose na fertilidade. Por outro lado, pretende-se avaliar a influência dos estadios de endometriose na presença de outros parâmetros clínicos, laboratoriais e imagiológicos.

## MATERIAL E MÉTODOS

**Base de dados analisada:** Este estudo retrospectivo foi realizado com base na consulta do ficheiro clínico das mulheres submetidas a laparoscopia no Serviço de Ginecologia dos HUC, entre 1 de Janeiro de 2006 e 31 de Dezembro 2009. O diagnóstico de endometriose foi a visualização directa das lesões típicas à laparoscopia e/ou por exame histopatológico.

Foram analisadas 1410 cirurgias laparoscópicas realizadas nos últimos quatro anos. O diagnóstico de endometriose foi confirmado em 160 mulheres, por visualização directa de lesões típicas em laparoscopia (n=99), por exame histopatológico (n=11) ou ambos (n=50). Estas doentes foram divididas em dois grupos: com infertilidade e sem história de infertilidade.

Globalmente foi designado o grupo de mulheres com infertilidade de acordo com a presença de infertilidade primária ou secundária e esterilidade primária ou secundária. Considerou-se com infertilidade primária se reportados três ou mais abortos consecutivos e secundária se tiveram um ou mais partos previamente aos abortamentos; com esterilidade primária se não conseguiram engravidar durante 24 meses com actividade sexual regular e sem uso de contracepção. Esterilidade secundária se engravidaram previamente mas posteriormente não conseguiram uma gravidez. As restantes mulheres foram incluídas no grupo sem história de infertilidade.

De cada ficheiro clínico foi colhida informação sobre a idade da paciente na altura da laparoscopia, IMC (baixo se  $<18.5\text{kg/m}^2$ , normal se  $\geq 18.5\text{-}25\text{kg/m}^2$  e alto se  $>25\text{kg/m}^2$ ), etnia (caucasiana ou outra), antecedentes cirúrgicos abdominais (por laparoscopia ou laparotomia), história obstétrica, idade da menarca, regularidade dos ciclos menstruais, presença de sintomas (dismenorreia, dispareunia e dor pélvica) e presença de sinais sugestivos de endometriose ao exame ginecológico (útero doloroso à mobilização, pouco móvel, tensão ou nodularidade dos ligamentos útero-sagrados, obstrução do saco de Douglas e massa anexial). Os critérios ecográficos sugestivos de endometriose foram: imagens quísticas anexiais sugestivas de endometriomas se conteúdo homogéneo, por vezes com ecos dispersos, com parede ecogénica, podendo ter septos finos. Outro critério considerado suspeito foi a suspeita de útero em anteflexão/retroflexão ou latero-desvio acentuados ou ainda se fosse encontrada



nodularidade dos útero-sagrados. O valor de CA-125 (foi considerado normal se inferior ou igual 35 UI/ml). Relativamente ao relato operatório estabeleceu-se o diagnóstico de endometriose por visualização directa das lesões. O estudo histológico foi outro dos critérios, quando solicitado, particularmente no estudo de quistos anexiais.

A informação dos relatos operatórios e resultados histopatológicos permitiu distinguir os três tipos de localização da doença: ovárica, não ovárica e mista.

A última classificação proposta pela *American Society for Reproductive Medicine* (A.S.R.M.) foi a utilizada para estadiar a endometriose, tendo-se considerado dois grupos: estadios iniciais (I, II) e avançados (III, IV).

Segundo esta classificação, os implantes no peritoneu e ovários são pontuados de acordo com o diâmetro e profundidade, enquanto que a pontuação das aderências tem em conta a densidade e o grau de envolvimento das estruturas adjacentes.

O sistema é constituído por uma escala de 40 pontos e inclui 4 estadios. Estadio mínimo (I) com poucos implantes superficiais (1-15 pontos), Estadio ligeiro (II) com implantes em maior número e mais profundos (6-15 pontos), Estadio moderado (III) com múltiplos implantes ou pequenos endometriomas (<2cm) e/ou aderências peri-ováricas ou peritubares mínimas (16-40 pontos) e o Estadio severo (IV) com grandes endometriomas ováricos, aderências ováricas e tubares significativas, obliteração do Fundo de Saco de Douglas e envolvimento útero-sagrado major (>40 pontos).

**Análise estatística dos dados:** Na análise dos dados utilizou-se o programa SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) – versão 16.0. Foi estimada a prevalência de endometriose e infertilidade em mulheres submetidas a laparoscopias no Serviço de Ginecologia dos HUC nos últimos quatro anos, assim como a prevalência de infertilidade nas

mulheres com diagnóstico de endometriose. Para análise de variáveis paramétricas foi utilizado o teste *t* de *student* e para as variáveis não paramétricas o teste  $\chi^2$ . Para a comparação multi-variável utilizou-se o teste Mann-Whitney. A significância estatística foi estabelecida com um valor  $p < 0.05$ .

## RESULTADOS

A prevalência de Endometriose em mulheres submetidas a laparoscopias no Serviço de Ginecologia dos HUC nos últimos quatro anos foi de 11,3%. A prevalência de Endometriose nas mulheres com antecedente de infertilidade foi de 60%, enquanto que nas mulheres sem história de infertilidade, a prevalência de endometriose foi de 6,2%.

Nesta amostra, a prevalência de infertilidade foi de 9,6%, sendo que no grupo de mulheres com endometriose a prevalência de infertilidade foi de 50,6%.

No grupo de mulheres sem diagnóstico de endometriose, 4,3% tinham história de infertilidade e 1,3% tinham suspeita clínica de endometriose não confirmada cirurgicamente.

A idade média das mulheres com endometriose situava-se nos  $34,8 \pm 8,3$  [22-79]. A maioria das mulheres eram de etnia caucasiana (99,3%), sendo apenas uma de etnia cigana (0,7%). O IMC era normal em 69,3%, elevado em 27,6% e apenas 3,2% tinham um IMC baixo. Antecedentes de uma cirurgia abdominal prévia foi reportado por 23,8% das mulheres, 9 das quais por laparoscopia que diagnosticou previamente endometriose.

Das doentes com diagnóstico de endometriose, 57,7% eram nulíparas. A idade média da menarca situava-se nos  $12,3 \pm 1,6$  [9-18].

Os ciclos menstruais foram catalogados como regulares em 81% e apenas 19% tinham ciclos irregulares.

A dismenorreia foi o sintoma mais frequente nas mulheres com endometriose incluídas neste estudo, 56,9%, seguido de algias pélvicas em 35% e dispareunia em 22,5%. A frequência de mulheres assintomáticas, que não apresentavam história de infertilidade ou qualquer um dos sintomas referidos anteriormente, foi de 13,1%.

A toma de contraceptivos orais foi mencionada por 55% das mulheres com endometriose.

O exame ginecológico prévio à laparoscopia revelou sinais suspeitos de endometriose em 71,8%, enquanto o estudo ecográfico prévio à cirurgia revelou suspeita da doença em 70,3%.

Relativamente ao estudo laboratorial, o doseamento de CA-125 encontrava-se dentro de parâmetros considerados normais (inferior a 35 UI/ml) em 58,6% estando elevado em 41,4%.

Em relação à localização da doença, 15% apresentavam a doença localizada no ovário, 43,1% no peritoneu ou no septo rectovaginal e 41,9% no ovário e em localização extra-ovárica.

Relativamente ao estadió da doença, 47,5% encontravam-se nos estádios I/II e 52,5% nos estádios III/IV.

As mulheres com endometriose foram divididas em dois grupos, sem história de infertilidade (n=79) e com infertilidade (n=81) e as características de ambos foram analisadas e comparadas, estando os resultados indicados nas tabelas I-IV.

**Tabela I:** Distribuição das variáveis epidemiológicas e antecedentes cirúrgicos em mulheres com infertilidade e sem história de infertilidade

	<b>Mulheres sem infertilidade</b> (N=79)	<b>Mulheres com infertilidade</b> (N=81)	<b>p-valor</b>
<b>Idade (anos)</b>	36,0 ± 10,2 [22-79] <sup>a</sup>	33,6 ± 5,8 [24-61] <sup>a</sup>	n.s.
<b>Etnia</b>			
Caucasiana	100%	98,6%	n.s.
Cigana	0%	1,4%	
<b>IMC</b>			
Baixo	3,3%	3,0%	n.s.
Normal	70,5%	68,1%	
Alto	26,2%	28,8%	
<b>Cirurgias abd prévias</b>	20,3%	27,2%	n.s.

<sup>a</sup> Média ± DP [min-máx.]

A tabela I mostra que as características epidemiológicas e os antecedentes cirúrgicos não diferiram significativamente nas mulheres com e sem história de infertilidade.

Na tabela II, pode verificar-se que as mulheres com infertilidade apresentaram maior percentagem de nuliparidade (77,4%), o que diferiu significativamente das mulheres sem história de infertilidade (39,7%) ( $p < 0.001$ ). A idade da menarca não diferiu significativamente entre os dois grupos, mas os ciclos irregulares foram significativamente mais prevalentes nas mulheres com infertilidade (30%) comparativamente às mulheres sem história de infertilidade (7,1%) ( $p = 0,005$ ).

**Tabela II:** Antecedentes obstétricos e ginecológicos

	<b>Mulheres sem infertilidade</b> (N=79)	<b>Mulheres com infertilidade</b> (N=81)	<b>p-valor</b>
<b>Nulípara</b>	39,7%	77,4%	<0,001
<b>Idade da menarca</b> (anos)	12,2 ± 1,5 [9-16] <sup>a</sup>	12,3 ± 1,7 [9-18] <sup>a</sup>	n.s.
<b>Ciclos</b>			
Regulares	92,9%	70,0%	0,005
Irregulares	7,1%	30,0%	

<sup>a</sup> Média ± DP [min-máx.]

Relativamente à sintomatologia, o quadro III mostra que a dor pélvica é mais significativa nas mulheres sem história de infertilidade ( $p=0,014$ ). Os outros sintomas (dispareunia e dismenorreia) não diferiram nos dois grupos, assim como a suspeita ecográfica, o valor de CA-125 ou a toma de contraceptivos hormonais orais. Contudo, a suspeita clínica de endometriose ao exame físico foi significativamente maior nas mulheres sem história de infertilidade (81%) relativamente às mulheres com infertilidade (62,7%) ( $p=0,027$ ).

A localização ovárica é mais prevalente em mulheres sem história de infertilidade, contrariamente à localização não ovárica que prevalece nas mulheres com infertilidade ( $p<0,001$  e  $p=0,05$ , respectivamente), atingindo o limite da significância, como mostra a tabela IV.

**Tabela III:** Características clínicas, laboratoriais e imagiológicas em mulheres com infertilidade e sem história de infertilidade

	Mulheres sem infertilidade (N=79)	Mulheres com infertilidade (N=81)	p-valor
<b>Sintomatologia</b>			
Algias pélvicas	44,3%	25,9%	0,014
Dispareunia	21,5%	23,55%	n.s.
Dismenorreia	55,7%	58,0%	n.s.
<b>Ecografia TV +</b>	72,95%	65,6%	n.s.
<b>Exame ginecológico</b>	81,0%	62,7%	0,027
<b>CO</b>	57,0%	53,1%	n.s.
<b>CA-125</b>			
Elevado (>35UI/ml)	39,1%	50,0%	n.s.

**Tabela IV:** Localização e Estadio da doença em mulheres com infertilidade e sem história de infertilidade

	Mulheres sem infertilidade (N=79)	Mulheres com infertilidade (N=81)	p-valor
<b>Localização</b>			
Ovárica	24,1%	6,2%	<0,001
Não ovárica	32,9%	53,1%	0,05
Mista	43,0%	40,7%	n.s.
<b>Estadio</b>			
I/II	41,8%	53,1%	n.s.
III/IV	58,2%	46,9%	

A tabela V mostra que a sintomatologia sugestiva da doença não diferiu significativamente com a sua localização. Contudo, a presença de infertilidade mostrou ser mais significativa na localização não ovárica ( $p=0,002$ ). Relativamente ao valor de CA-125, a localização ovárica mostrou uma associação estatisticamente significativa com valores superiores a 35UI/ml ( $p=0,004$ ).

**Tabela V:** Distribuição das características clínicas e laboratoriais consoante a localização da doença

	<b>Localização ovárica</b> (N=24)	<b>Localização não ovárica</b> (N=69)	<b>Localização mista</b> (N=67)	<b>p-valor</b>
<b>Sintomatologia</b>				
Algas pélvicas	41,7%	31,9%	35,8%	n.s.
Dispareunia	12,5%	21,7%	26,9%	n.s.
Dismenorreia	41,7%	53,6%	65,7%	n.s.
<b>Infertilidade</b>	20,8%	62,3%	49,3%	0,002
<b>CA-125</b>				
Elevado (>35UI/ml)	88,2%	22,2%	53,1%	0,004

**Tabela VI:** Distribuição das características clínicas, laboratoriais e imagiológicas consoante o estadio da doença

	<b>Estadio I/II</b> (N=76)	<b>Estadio III/IV</b> (N=84)	<b>p-valor</b>
<b>Sintomatologia</b>			
Algias pélvicas	30,3%	39,3%	n.s.
Dispareunia	21,1%	23,8%	n.s.
Dismenorreia	51,3%	61,9%	n.s.
<b>Infertilidade</b>	56,6%	45,2%	n.s.
<b>Ecografia TV +</b>	37,1%	91,1%	<0,001
<b>Exame ginecológico</b>	56,6%	84,4%	0,002
<b>CO</b>	51,3%	58,3%	n.s.
<b>CA-125</b>			
Elevado (>35UI/ml)	30,8%	66,6%	<0,001

Como mostra a tabela VI, a presença de infertilidade, de sintomatologia sugestiva da doença ou a toma de contraceptivos hormonais orais não diferiram significativamente com o estadio de endometriose. Contudo, a presença de ecografia e exame ginecológico sugestivos da doença mostraram ser indicadores de endometriose avançada ( $p < 0.001$  e  $p = 0.002$ , respectivamente). O valor de CA-125 revelou ser significativamente mais elevado nos estadios avançados ( $p < 0.001$ ).



## DISCUSSÃO

A definição de endometriose anteriormente descrita, embora amplamente consagrada, encerra em si mesmo questões ainda por resolver e cuja repercussão sobre a forma como se diagnostica e se estuda a doença não pode ser menosprezada. Uma das limitações mais importantes que esta definição condiciona é o facto de ser quase sempre necessário recorrer a uma intervenção cirúrgica para confirmar o diagnóstico de endometriose. Por outro lado, é frequente estabelecer o diagnóstico de endometriose numa mulher assintomática com base no achado de lesões no decorrer de uma cirurgia realizada por outro motivo. Esta última consideração é suportada pelo resultado de diferentes estudos, segundo os quais a prevalência do achado de endometriose em mulheres assintomáticas durante a realização de uma esterilização cirúrgica pode variar entre 3% e 43% [3,23,30]. Neste estudo, a prevalência de endometriose em mulheres assintomáticas foi de 13,1%.

Alguns autores sugerem que o diagnóstico de endometriose deve ser definido, não apenas pela presença de endométrio ectópico, mas também pela evidência de lesões activas, responsáveis por sintomas como a dor pélvica, infertilidade e/ou pela presença de uma tumefacção anexial. Este ponto de vista baseia-se na perspectiva de saúde pública, segundo a qual uma entidade clínica só adquire relevo se provoca sintomas ou resulta em morbidade com impacto negativo na qualidade de vida dos indivíduos na qual é diagnosticada [36].

A maioria dos estudos é concordante na associação entre a endometriose moderada ou severa e a infertilidade, o que parece justificar-se pelo envolvimento ovárico com frequente existência de aderências que alteram a motilidade tubo-ovárica e a captação do óvulo. Contudo, a associação entre endometriose mínima a ligeira e infertilidade é muito mais controversa. Muitos são os mecanismos sugeridos como base nesta associação,

nomeadamente a insuficiência luteínica, a disfunção ovárica, a alteração da receptividade do endométrio e a influência do líquido peritoneal sobre os gâmetas [9,24].

No presente estudo, a prevalência de infertilidade na amostra submetida a laparoscopia (9,6%) é semelhante à determinada na população geral em idade fértil (10-15%) [8]. A prevalência de infertilidade nas mulheres com endometriose foi de 50,6%, um valor que se enquadra no intervalo 30-50% referido na literatura [20,24].

Neste estudo, as características epidemiológicas como idade, raça e IMC não mostraram ser influenciadas pela presença de infertilidade, como observado por Hassa e col. (2005). Contudo, Sznurkowski JJ e Emerich J (2009) verificaram que as doentes com infertilidade eram mais jovens.

Relativamente ao ciclo menstrual, neste estudo verificou-se que as mulheres com infertilidade têm ciclos mais irregulares, facto que poderá ser justificado pelo maior predomínio de patologia ovárica e/ou multifactorial nestas mulheres.

Segundo este estudo, a localização extra-ovárica parece estar mais associada à presença de infertilidade, como observado por Hassa e col. (2005) e Sznurkowski JJ e Emerich J (2009). Em consonância com esses estudos, a endometriose extra-ovárica enquadra-se no factor tubo-peritoneal como causa de infertilidade. A endometriose ovárica nem sempre resulta em ciclos anovulatórios. Além disso, Garrido e col. (2003) verificaram que a presença de endometriomas não afecta a implantação ou a taxa de gravidez.

A patofisiologia da dor relacionada com a endometriose não está bem compreendida. A dor na endometriose é descrita como dismenorreia, dor pélvica e dispareunia exacerbadas antes e durante o fluxo menstrual, que resulta da activação hormonal das lesões de endometriose.

O presente estudo pareceu demonstrar que a dor pélvica é mais prevalente nas doentes sem história de infertilidade, como observado por Hassa e col. (2005). Contudo, esse estudo não verificou a mesma associação quando analisou a frequência desse sintoma com duração de seis meses, o que poderá dever-se ao facto das mulheres sem história de infertilidade recorrerem mais a cuidados médicos por dor pélvica comparativamente a mulheres com infertilidade, que são diagnosticadas frequentemente no decurso da sua investigação da infertilidade.

Hassa e col. (2005) também observaram uma frequência significativamente mais elevada de dor pélvica na localização ovárica ou mista, o que também foi observado neste estudo, mas sem significância estatística.

A dismenorreia é o sintoma mais frequentemente relatado por mulheres com endometriose. Neste estudo também foi o sintoma mais frequente (56,9%). Contudo, não tem sido encontrada nenhuma relação consistente com a localização e o estadio da doença na maioria dos estudos disponíveis. A associação observada com mais consistência em diversos estudos é a de dispareunia e lesões no fundo de saco de Douglas [7,26,33]. Estas lesões podem causar dor mais severa que as outras lesões de endometriose [33].

Neste estudo, a frequência de dismenorreia e dispareunia não diferiu com a presença de infertilidade, localização ou estadio da doença. O mesmo foi observado por Hassa e col. (2005). Sinaii e col. (2008) também não verificaram associação entre dismenorreia e o estadio da doença.

Neste estudo, o exame ginecológico revelou sinais suspeitos de endometriose em 71,8% das doentes, um valor inferior aos 83% relatados por Bazot e col. (2003) e superior aos 60% relatados por Chapron e col. (2002) e 56,7% por Hassa e col. (2004), o que sugere que os

resultados do exame físico variam significativamente com a localização das lesões. Além disso, a sensibilidade deste exame aumenta quando realizado durante a menstruação, mas tem uma componente subjectiva, por depender da experiência do examinador.

O CA-125 está frequentemente elevado em situações de endometriose avançada. A sua sensibilidade aumenta quando associado a sinais do exame físico como massas anexiais. Neste estudo, o valor considerado normal foi inferior a 35 UI/ml, que é o valor proposto na literatura para discriminar entre lesões benignas e malignas, mas alguns estudos têm mostrado que este valor pode não ser o mais apropriado para o diagnóstico de endometriose [29]. Diversos estudos mostram que um valor mais baixo pode ser mais sensível no diagnóstico de endometriose [15].

Neste estudo, este marcador não mostrou alteração na presença de infertilidade. Contudo, mostrou variação com a localização e estadios da doença. Na localização ovárica parece mostrar-se significativamente elevado relativamente à localização extra-ovárica, a qual apresenta valores predominantemente normais deste marcador, como observado por Kitawaki J (2005) e Koninckx e col. (1996). Os estadios tardios também parecem associar-se a valores significativamente mais elevados relativamente aos estadios mais precoces, o que também foi observado por Harada T e col. (2001), Koninckx e col. (1996) e Maiorana A e col. (2007).

O método imagiológico de primeira linha na avaliação da endometriose é a ecografia. Contudo, apresenta limitações no diagnóstico de lesões peritoneais, adesões e pequenos endometriomas [4]. Como tal, um exame ecográfico que não demonstre lesões de endometriose não pode excluir a doença. A sua principal utilidade consiste na visualização de quistos de endometriose, onde apresenta uma elevada sensibilidade e especificidade [11]. Neste estudo, mostrou uma elevada eficácia na suspeita dos estadios tardios da doença, o que

pode ser justificado pelo facto destes incluírem endometriomas com tamanho igual ou superior a 1 cm.

A classificação A.S.R.M. [32] apresenta como principais limitações a subjectividade e não integração da clínica. Contudo, mesmo não tendo em consideração este parâmetro, parece-se correlacionar com a dor pélvica, apesar da associação com infertilidade ser fraca. Neste estudo não foi evidente uma associação estatisticamente significativa da dor pélvica crónica com os estadios da doença, apesar da frequência deste sintoma ser superior nos estadios avançados. O mesmo foi observado por Matorras R e col. (1996). Contudo, noutros estudos, essa associação foi estatisticamente significativa [14].

A infertilidade já foi associada aos estadios avançados de endometriose por Sinaii N e col. (2008) e Ventolini G e col. (2005), mas este estudo sugere que o estadio da doença não parece estar relacionado com a fertilidade, em concordância com Hassa e col. (2005).

Neste estudo, a suspeita de endometriose ao exame ginecológico foi significativamente maior nos estadios avançados (III e IV), como observado por Matorras e col. (1996) para o estadio IV, relativamente aos restantes.

A prevalência da endometriose em Portugal é desconhecida por falta de estudos realizados na nossa população. Este estudo permitiu obter alguns dados sobre esta doença numa pequena fracção da população nacional e pode motivar uma reflexão sobre a importância do estudo desta doença. A prevalência de endometriose na população analisada pode indicar que a doença esteja subdiagnosticada com uma fracção importante de mulheres assintomáticas.

O presente estudo, sendo retrospectivo, limitou-se a analisar dados do ficheiro clínico das doentes. Este foi realizado apenas em mulheres submetidas a laparoscopia. Assim sendo, como os estadios mais avançados da doença podem ter que ser submetidos a laparotomia, a verdadeira frequência destes estadios pode ter sido subestimada.

A aplicação da classificação no estadiamento da doença é subjectivo, o que pode acarretar incoerências entre observadores. Neste estudo, o estadiamento foi realizado com base nos relatos operatórios e estudos histológicos. Assim, optou-se por agrupar os estadios em iniciais (I/II) e tardios (III/IV), de forma a atenuar alguns enviesamentos.

## CONCLUSÃO

Este estudo revelou uma elevada prevalência de endometriose na população analisada, o que pode indicar que a verdadeira prevalência da doença esteja subdiagnosticada, sendo muitas mulheres assintomáticas.

A elevada prevalência de endometriose em mulheres com infertilidade relativamente a mulheres sem história de infertilidade, pareceu afirmar a relevância desta patologia na infertilidade.

Este estudo não revelou correlação significativa entre os sintomas álgicos e o estadio de endometriose. A localização extra-ovárica parece correlacionar-se significativamente com a presença de infertilidade, comparativamente com a endometriose ovárica. Por outro lado, o estadio da doença não parece influenciar a presença de infertilidade.

O valor sérico de CA-125 parece estar significativamente associado à localização ovárica e estadios avançados da doença. Contudo, este valor não se correlacionou com a presença de infertilidade.

A ausência de um meio de diagnóstico não invasivo rápido, de uma compreensão clara da fisiopatologia da doença e de um sistema de classificação mais válido são causas para que a literatura sobre endometriose ainda seja controversa.

**REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

- [1] Arici A, Mahutte NG, New advances in the understanding of endometriosis related infertility, *J Reprod Immunol*. 2002 May-Jun;55(1-2):73-83.
- [2] Bazot M, Detchev R, Cortez A e col. (2003), Transvaginal sonography and rectal endoscopic sonography for the assessment of pelvic endometriosis: a preliminary comparison, *Hum Reprod*, 18(8):1686-92.
- [3] Bergqvist A, D'Hooghe T (2002), Mini symposium on pathogenesis of endometriosis and treatment of endometriosis-associated subfertility. Introduction: the endometriosis enigma, *Hum Reprod Update* 8(1):79-83.
- [4] Brosens I e col. (2003), Non-invasive methods of diagnosis of endometriosis, *Curr Opin Obstet Gynecol.*, 15(6):519-22
- [5] Cabrita SV, Mota F, Gil M, Torgal I, Oliveira CF (2004), Endometriose: revisão temática, *Rev Obstet Ginecol*, 27(9): 615-27.
- [6] Chapron C e col. (2002), Routine clinical examination is not sufficient for diagnosing and locating deeply infiltrating endometriosis, *J Am Assoc Gynecol Laparosc*. 9(2):115-9
- [7] Chapron C e col. (2003); Deep infiltrating endometriosis: relation between severity of dysmenorrhoea and extent of disease; *Hum Reprod*, 18(4):760-6.
- [8] Direcção-Geral da Saúde (2008); Saúde Reprodutiva/ Infertilidade, Programa Nacional de Saúde Reprodutiva.
- [9] Garrido N, Pellicer A e col. (2003), Uterine and ovarian function in endometriosis, *Semin Reprod Med* 21:183-192

- [10] Goumenou AG, Chow C, Taylor A, Magos A. (2003), Endometriosis arising during estrogen and testosterone treatment 17 years after abdominal hysterectomy: a case report; *Maturitas*, 46(3):239-41.
- [11] Guerriero S, Mais V, Ajossa S e col. (1996), Transvaginal ultrasonography combined with CA-125 plasma levels in the diagnosis of endometrioma, *Fertil Steril*. 65(2):293-8.
- [12] Gruppo Italiano per lo Studio dell'Endometriosi (2001), Relationship between stage, site and morphological characteristics of pelvic endometriosis and pain, *Hum Reprod* 16(12):2668-71.
- [13] Harada T, Iwabe T, Terakawa N (2001), Role of cytokines in endometriosis, *Fertil Steril*, 76(1):1-10
- [14] Hassa H et al (2005), Symptom distribution among infertile and fertile endometriosis cases with different stages and localisations, *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.*, 119(1): 82-86
- [15] Kitawaki J, Ishihara H, Koshiha H e col. (2005), Usefulness and limits of CA-125 in diagnosis of endometriosis without associated ovarian endometriomas, *Hum Reprod*. 20(7):1999-2003.
- [16] Koninckx PR e col. (1991); Suggestive evidence that pelvic endometriosis is a progressive disease, whereas deeply infiltrating endometriosis is associated with pelvic pain; *Fertil Steril*, 55(4):759-65.
- [17] Koninckx PR e col. (1996); Diagnosis of deep endometriosis by clinical examination during menstruation and plasma CA-125 concentration; *Fertil Steril*, 65(2):280-7.
- [18] Maiorana A, Cicerone C, Niceta M, Alio L (2007), Evaluation of serum CA 125 levels in patients with pelvic pain related to endometriosis, *Int J Biol Markers*. 22(3):200-2.



- [19] Mangtani P, Booth M (1992); Epidemiology of endometriosis; *Journal of Epidemiology and Community Health*, 47: 84-88
- [20] Matalliotakis, IM e col. (2008); Epidemiological characteristics in women with and without endometriosis in the Yale series; *Arch Gynecol Obstet.*, 277(5):389-93
- [21] Matorras R, Rodríguez F, Pijoan JI e col. (1996), Are there any clinical signs and symptoms that are related to endometriosis in infertile women? *Am J Obstet Gynecol.* 174(2):620-3.
- [22] Missmer SA, Cramer DW (2003), The epidemiology of endometriosis, *Obstet Gynecol Clin North Am.* 30(1):1-19, vii.
- [23] Moen M H, Stokstad T (2002), A long-term follow-up study of women with asymptomatic endometriosis diagnosed incidentally at sterilization, *Fertil Steril.* 78(4):773-6.
- [24] Navarro J, Garrido N e col. (2003), How does endometriosis affect infertility? *Obstet Gynecol Clin North Am.* 30:181-192
- [25] O'Callaghan D (2006), Endometriosis-an update, *Aust Fam Physician* 35(11):864-7
- [26] Porpora MG e col. (1999); Correlation between endometriosis and pelvic pain; *J Am Assoc Gynecol Laparosc*, 6(4):429-34.
- [27] Sinaii N (2002), High rates of autoimmune and endocrine disorders, fibromyalgia, chronic fatigue syndrome and atopic diseases among women with endometriosis: a survey analysis, *Hum Reprod* 17(10):2715-24.
- [28] Sinaii N, Plumb K, Cotton L e col. (2008), Differences in characteristics among 1,000 women with endometriosis based on extent of disease, *Fertil Steril.*, 89(3):538-4.
- [29] Somigliana E, Viganò P, Tirelli AS, Felicetta I e col. (2004), Use of the concomitant serum dosage of CA 125, CA 19-9 and interleukin-6 to detect the presence of endometriosis.

Results from a series of reproductive age women undergoing laparoscopic surgery for benign gynaecological conditions, *Hum Reprod* 19(8):1871-6.

[30] Strathy JH, Molgaard CA, Coulam CB, Melton LJ (1982), Endometriosis and infertility: a laparoscopic study of endometriosis among fertile and infertile women, *Fertil Steril*. 38(6):667-72.

[31] Sznurkowski JJ, Emerich J (2009); Comparative clinical studies of fertility and infertility in women with endometriosis; *Ginekol Pol*, 80(4):252-5.

[32] The American Society for Reproductive Medicine (1997), Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996, *Fertil Steril*. 67(5):817-21

[33] Vercellini P e col. (1996), Endometriosis and pelvic pain: relation to disease stage and localization; *Fertil Steril*. 65(2):299-304.

[34] Vercellini P, Fedele L, Aimi G e col. (2007), Association between endometriosis stage, lesion type, patient characteristics and severity of pelvic pain symptoms: a multivariate analysis of over 1000 patients, *Hum Reprod*, 22(1):266-71.

[35] Ventolini G e col. (2005), Endometriosis in adolescence: a long-term follow-up fecundability assessment, *Reproductive Biology and Endocrinology* 3:14

[36] Zondervan KT, Cardon LR, Kennedy SH (2002), What makes a good case-control study? Design issues for complex traits such as endometriosis, *Hum Reprod*. 17(6):1415-23.

## **AGRADECIMENTOS**

À Sra. Prof.<sup>a</sup> Doutora Isabel Torgal por ter orientado este trabalho.

À Dra. Maria João Carvalho pelo apoio prestado durante a elaboração deste trabalho.

Agradeço os seus conselhos, recomendações e a ajuda que me deu na análise estatística de dados.

Ao Dr. Falcão pela ajuda prestada durante a recolha de dados.