

WILLIAM KONDO^{1,2}

REITAN RIBEIRO²

CARLOS HENRIQUE TRIPPIA³

MONICA TESSMANN ZOMER^{1,2}

Associação entre endometrioma ovariano e endometriose profunda infiltrativa

Association between ovarian endometrioma and deep infiltrating endometriosis

Artigo Original

Palavras-chave

Endometriose/cirurgia
Laparoscopia/métodos
Doenças inflamatórias intestinais/cirurgia

Keywords

Endometriosis/surgery
Laparoscopy/methods
Inflammatory bowel diseases/surgery

Resumo

OBJETIVO: Avaliar a associação do endometrioma ovariano e a presença de lesões de endometriose profunda infiltrativa (EPI) em uma amostra de mulheres do Sul do Brasil. **MÉTODOS:** Foi conduzida uma análise retrospectiva com informações dos prontuários de mulheres submetidas a tratamento cirúrgico de endometriose durante o período de janeiro de 2010 e junho de 2012. As pacientes foram divididas em dois grupos de acordo com a presença ou não de endometrioma ovariano. As pacientes portadoras de endometrioma ovariano foram subdivididas em dois grupos de acordo com o diâmetro do endometrioma (<40 e ≥40 mm). Os parâmetros comparados entre os grupos incluíram: dosagem sérica de *cancer antigen* (CA) 125, tamanho do endometrioma, presença e número de lesões profundas. A análise estatística foi conduzida com o programa Statistica versão 8.0, utilizando-se o teste exato de Fisher, o teste *t* de Student e o teste de Mann-Whitney, quando necessário. Os valores $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos. **RESULTADOS:** Durante o período de estudo, um total de 201 mulheres foram submetidas a tratamento cirúrgico laparoscópico de endometriose. Cinquenta e seis pacientes (27,9%) eram portadoras de endometrioma ovariano e 180 pacientes (89,5%) apresentaram EPI confirmada histologicamente. As mulheres com endometrioma ovariano apresentaram um CA 125 sérico mais alto (39,5 versus 24,1 U/mL; $p < 0,01$) e uma maior associação com a presença de lesões de EPI (98,2 versus 86,2%; $p = 0,01$) e de EPI intestinal (57,1 versus 37,9%; $p = 0,01$). Não houve diferença significativa quando se comparou os grupos com endometriomas <40 e ≥40 mm. **CONCLUSÕES:** O endometrioma ovariano é um marcador para a presença de lesões de EPI, incluindo EPI com comprometimento intestinal.

Abstract

PURPOSE: To evaluate the association between ovarian endometrioma and the presence of deep infiltrating endometriosis (DIE) lesions in a sample of women of the South of Brazil. **METHODS:** A retrospective study was conducted in all women undergoing surgical treatment of endometriosis from January 2010 to June 2012. Patients were divided into 2 groups according to the presence or not of ovarian endometrioma. Patients presenting an ovarian endometrioma were subsequently divided into 2 groups according to the diameter of the endometrioma (<40 and ≥40 mm). The following parameters were compared between the groups: cancer antigen (CA) 125 level, size of the endometrioma, presence and number of deep lesions. The statistical analysis was performed with Statistica version 8.0 using Fisher's exact test, Student's *t* test and Mann-Whitney test, when needed. The *p* values of <0.05 were considered statistically significant. **RESULTS:** During the study period, a total of 201 women underwent laparoscopic surgical treatment of endometriosis. Fifty-five patients (27.9%) presented ovarian endometrioma and 180 patients (89.5%) presented DIE confirmed by pathologic examination. Women presenting an ovarian endometrioma had higher CA 125 levels (39.5 versus 24.1 U/mL; $p < 0.01$) and stronger association with the presence of DIE lesions (98.2 versus 86.2%; $p = 0.01$) and intestinal DIE (57.1 versus 37.9%; $p = 0.01$). There was no difference between the groups with endometriomas <40 and ≥40 mm. **CONCLUSIONS:** Ovarian endometrioma is a marker for the presence of DIE lesions, including intestinal DIE.

Correspondência

William Kondo
Hospital Vita Batel
Rua Alferes Ângelo Sampaio, 1896 – Batel
CEP: 80420-160
Curitiba (PR), Brasil

Recebido

16/07/2012

Aceito com modificações

13/08/2012

Trabalho realizado no Hospital Vita Batel e Centro Médico-Hospitalar Sugisawa – Curitiba (PR), Brasil.

¹Centro Médico-Hospitalar Sugisawa – Curitiba (PR), Brasil.

²Hospital Vita Batel – Curitiba (PR), Brasil.

³Hospital Nossa Senhora das Graças – Curitiba (PR), Brasil.

Conflito de interesses: não há.

Introdução

A endometriose afeta principalmente mulheres em idade reprodutiva e pode ser responsável por sintomas dolorosos^{1,2} e/ou infertilidade³.

Apesar de o diagnóstico padrão-ouro da endometriose em mulheres com dor pélvica crônica ser a inspeção visual da pelve realizada por laparotomia ou, preferencialmente, por laparoscopia⁴, vários autores têm demonstrado a possibilidade de se mapear a doença no pré-operatório utilizando exames de imagem, notadamente nos casos de endometriose profunda infiltrativa (EPI) e de endometriomas ovarianos⁵⁻⁸.

Existe uma forte associação entre o endometrioma ovariano e a presença de doença pélvica extensa, EPI e comprometimento intestinal⁹⁻¹¹. Dada a complexidade do tratamento cirúrgico da EPI¹²⁻¹⁴ e a taxa considerável de potenciais complicações pós-operatórias^{2,15}, é sensato e necessário que se identifiquem na investigação pré-operatória marcadores de severidade da doença para o aconselhamento adequado da paciente e para o planejamento cirúrgico apropriado¹⁰. Na ausência de equipe especializada para o tratamento das formas avançadas de endometriose, a identificação de tais marcadores pode alertar o cirurgião para a possibilidade de presença de EPI, levando-o a referenciar a paciente a um centro especializado no tratamento da doença.

Neste artigo estudamos a associação do endometrioma ovariano com as formas mais severas de endometriose, principalmente com relação à presença de lesões de EPI e de comprometimento intestinal.

Métodos

Foi realizada uma análise retrospectiva incluindo mulheres portadoras de endometriose operadas por um único ginecologista em um serviço privado no Sul do Brasil, durante o período compreendido entre janeiro de 2010 e junho de 2012. O trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital Vita Batel e o termo de consentimento livre e esclarecido foi obtido de todas as pacientes no momento da indicação do procedimento cirúrgico.

Todas as mulheres submetidas à cirurgia laparoscópica para investigação e tratamento de dor pélvica crônica com endometriose comprovada histologicamente foram incluídas no estudo. O procedimento cirúrgico foi realizado com o intuito de remover completamente a doença. Os achados intra e pós-operatórios foram coletados prospectivamente e armazenados em um banco de dados.

Durante o procedimento cirúrgico foram avaliadas a presença de endometrioma ovariano, de lesões sugestivas de endometriose superficial e de EPI. As lesões de EPI foram classificadas em oito localizações principais:

ligamento redondo, serosa uterina anterior/reflexão peritoneal vesicouterina, bexiga, ligamento uterossacro, região retrocervical, vagina, intestino e ureter, de acordo com classificação previamente descrita na literatura¹. O diagnóstico de endometriose/endometrioma ovariano em cada local foi confirmado pela presença de glândulas e estroma endometriais no estudo histológico das peças cirúrgicas.

As pacientes foram divididas em dois grupos de acordo com a presença ou não de endometrioma ovariano. Os parâmetros comparados entre os grupos incluíram: idade, índice de massa corporal (IMC), dosagem sérica de *cancer antigen* (CA) 125 (valor de referência 35 U/mL), tamanho do endometrioma, presença e número de lesões profundas, sangramento intraoperatório, tempo cirúrgico, escore da *American Fertility Society revised* (AFSr)¹⁶ e tempo de permanência hospitalar. As pacientes portadoras de endometrioma ovariano foram subdivididas em 2 grupos de acordo com o diâmetro do endometrioma: <40 e ≥40 mm. Os mesmos parâmetros supracitados foram comparados em ambos os grupos.

A análise estatística foi conduzida com o programa Statistica versão 8.0. As variáveis qualitativas foram comparadas utilizando-se o teste exato de Fisher. O teste de Kolmogorov-Smirnov foi aplicado para testar a normalidade da distribuição nas variáveis quantitativas. As variáveis com distribuição normal foram testadas utilizando-se o teste *t* de Student. As variáveis sem distribuição normal foram analisadas pelo teste de Mann-Whitney. Os valores $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos. As variáveis com distribuição normal foram expressadas como média±desvio padrão. As variáveis sem distribuição normal foram expressadas como mediana (variação mínimo-máximo).

Resultados

Durante o período de estudo, 201 pacientes foram submetidas a tratamento cirúrgico laparoscópico de endometriose. A média de idade da amostra estudada foi de $35 \pm 7,3$ anos e o IMC mediano foi de 24 kg/m² (18–35,5 kg/m²). Cinquenta e seis pacientes (27,9%) eram portadoras de endometrioma ovariano e 180 pacientes (89,5%) apresentaram EPI confirmada histologicamente.

A Tabela 1 mostra a comparação entre as mulheres portadoras de endometriose com e sem endometrioma ovariano associado. Não houve diferença estatisticamente significativa quanto à idade e IMC entre os dois grupos. As mulheres com endometrioma ovariano apresentaram CA 125 sérico mais elevado (39,5 *versus* 24,1 U/ml; $p < 0,01$) e maior associação com a presença de lesões de EPI (98,2 *versus* 86,2%; $p = 0,01$) e de EPI intestinal (57,1 *versus* 37,9%; $p = 0,01$). O número de lesões de EPI e de EPI intestinal foi mais alto no grupo

de mulheres com endometrioma ovariano associado. O tempo cirúrgico e a perda sanguínea estimada foram superiores no grupo com endometrioma ovariano, assim como o tempo de permanência hospitalar e o escore da AFSr.

Quando as mulheres portadoras de endometrioma ovariano foram divididas em dois grupos de acordo com o diâmetro da lesão (Tabela 2), não se observou diferença estatisticamente significativa em nenhum dos parâmetros comparados, com exceção do tamanho do cisto que obviamente foi maior no grupo com

endometriomas ≥ 40 mm (50 versus 30 mm; $p < 0,01$). Todas as pacientes com endometrioma ≥ 40 mm apresentaram lesões associadas de EPI, enquanto que 96,1% das pacientes com endometrioma < 40 mm eram portadoras de lesões de EPI concomitante. O comprometimento intestinal associado foi observado em 65,4 e em 50,0% das pacientes com endometrioma < 40 e ≥ 40 mm, respectivamente. O tempo cirúrgico e a perda sanguínea foram semelhantes em ambos os grupos, assim como o tempo de permanência hospitalar e o escore da AFSr.

Tabela 1. Comparação entre mulheres submetidas a tratamento cirúrgico laparoscópico de endometriose com e sem endometrioma ovariano associado (grupos com endometrioma < 40 ou ≥ 40 mm)

	Endometrioma (n=56)	Sem endometrioma (n=145)	Valor p
Idade (anos) ^a	35,3±6,9	34,9±7,4	0,7
IMC (kg/m ²) ^b	24 (18–30,1)	24 (18–35,5)	0,8
CA 125 sérico (U/mL) ^b	39,5 (7–754)	24,1 (3,5–300)	<0,01 ^d
Presença de lesão de EPI (%)	98,2	86,2	0,01 ^d
Número de lesões de EPI ^b	5 (0–10)	3 (0–10)	<0,01 ^d
Presença de lesão de EPI intestinal (%)	57,1	37,9	0,01 ^d
Número de lesões de EPI intestinais ^b	1 (0–5)	0 (0–4)	0,01 ^d
Presença de lesão de EPI de bexiga (%)	3,6	9,7	0,15
Presença de lesão de EPI ureteral (%)	8,9	4,1	0,1
Perda sanguínea estimada (mL) ^b	100 (30–400)	100 (20–1500)	<0,01 ^d
Tempo cirúrgico (min) ^b	142,5 (30–610)	100 (20–445)	<0,01 ^d
Tempo de permanência hospitalar (h) ^b	18 (8–192)	18 (8–192)	0,01 ^d
Escore da AFSr ^{b,c}	56 (22–150)	8 (1–124)	<0,01 ^d

^aVariáveis com distribuição normal; ^bVariáveis sem distribuição normal; ^cEscore de acordo com a classificação da *revised American Fertility Society*¹⁶; ^dVariáveis com significância estatística; IMC: índice de massa corporal; CA: *cancer antigen*; EPI: endometriose profunda infiltrativa; AFSr: *American Fertility Society revised*.

Tabela 2. Comparação entre mulheres submetidas a tratamento cirúrgico laparoscópico de endometriose com endometrioma ovariano associado (grupos com endometrioma < 40 ou ≥ 40 mm)

	Endometrioma <40 mm (n=26)	Endometrioma ≥ 40 mm (n=30)	Valor p
Idade (anos) ^a	35±6,2	35,6±7,5	0,7
IMC (kg/m ²) ^b	24 (19–30,1)	23,9 (18–28,5)	0,7
CA 125 sérico (U/mL) ^b	31 (10–239)	39,7 (7–754)	0,6
Tamanho do cisto ^b	30 (20–39)	50 (40–96)	<0,01 ^d
Presença de lesão de EPI (%)	96,1	100	0,2
Número de lesões de EPI ^b	5,5 (0–10)	4 (1–9)	0,07
Presença de lesão de EPI intestinal (%)	65,4	50,0	0,2
Número de lesões de EPI intestinais ^b	1 (0–5)	0,5 (0–2)	0,1
Presença de lesão de EPI de bexiga (%)	7,7	0	0,1
Presença de lesão de EPI ureteral (%)	7,7	10,0	0,7
Perda sanguínea estimada (mL) ^b	100 (50–400)	100 (30–400)	0,8
Tempo cirúrgico (min) ^b	157,5 (60–610)	135 (30–360)	0,5
Tempo de permanência hospitalar (h) ^b	18,5 (12–168)	18 (8–192)	0,8
Escore da AFSr ^{b,c}	62 (22–150)	49 (26–112)	0,5

^aVariáveis com distribuição normal; ^bVariáveis sem distribuição normal; ^cEscore de acordo com a classificação da *American Fertility Society revised*¹⁶; ^dVariáveis com significância estatística; IMC: índice de massa corporal; CA: *cancer antigen*; EPI: endometriose profunda infiltrativa; AFSr: *American Fertility Society revised*.

Discussão

Neste estudo retrospectivo demonstramos que na presença de endometrioma ovariano, independentemente do seu tamanho, observa-se alta incidência de lesões de EPI associadas. Tais achados confirmam resultados achados de estudos previamente publicado⁹⁻¹¹ e novamente chamam a atenção dos ginecologistas para o fato de que a identificação de um endometrioma ovariano em um exame de imagem implica necessariamente em uma investigação para identificação de outras lesões de endometriose.

Há algum tempo tem-se observado que a existência de endometriose ovariana superficial ou profunda é um marcador da presença de doença intestinal e pélvica extensa. Conseqüentemente, os cirurgiões que diagnosticam e tratam apenas os endometriomas ovarianos podem estar subdiagnosticando e subtratando suas pacientes⁹.

Em um estudo prospectivo¹⁰, incluindo 295 mulheres com diagnóstico histológico confirmado de endometriose, 21% apresentavam endometrioma ovariano. Observou-se infiltração intestinal em 77% das mulheres com endometrioma comparado a apenas 21% das mulheres sem endometrioma. Uma forte relação foi observada entre a presença de endometrioma e obliteração do fundo de saco posterior, doença em retossigmoido e envolvimento da camada seromuscular do intestino. A presença de endometrioma aumentou a probabilidade de se ter doença em retossigmoido em 6,9 vezes.

Um outro estudo¹¹, que incluiu 500 mulheres com diagnóstico de EPI, observou que, na presença de endometrioma ovariano associado, o número médio de lesões de endometriose profunda foi superior. Para as mulheres com endometrioma ovariano associado, as lesões profundas de endometriose foram mais severas, com maior taxa de lesões em vagina, intestino e ureter.

Os achados supracitados, combinados com os resultados demonstrados no presente estudo, permitem-nos concluir que na presença de endometrioma ovariano deve-se conduzir um mapeamento pré-operatório adequado em busca de lesões de EPI por um radiologista habituado com o diagnóstico da doença. O tratamento cirúrgico geralmente é complexo e inclui a ressecção de várias lesões de endometriose e a equipe que realizará o tratamento cirúrgico da paciente deve ser qualificada para o tratamento da EPI, incluindo os implantes em trato urinário e intestinal, quando necessário.

Recentemente, em um interessante estudo¹⁷ que incluiu 300 mulheres com diagnóstico histológico confirmado de endometrioma ovariano observou-se que a severidade da dor pélvica estava significativamente relacionada à presença de lesões EPI associadas e não somente ao endometrioma ovariano per se. Esses achados foram ratificados quando se demonstrou que o endometrioma ovariano é a lesão de endometriose que tem o menor número de fibras nervosas no seu interior¹⁸. O número de fibras nervosas em lesões de endometriose foi de 29,7/mm² no ligamento uterossacro, 24,5/mm² no septo vaginal, 17,0/mm² no recesso retouterino, 6,7/mm² na doença superficial peritoneal e 0,07/mm² na parede dos endometriomas ovarianos. Portanto, na presença de endometriomas ovarianos é importante que se trate a doença profunda associada, uma vez que muito provavelmente o não tratamento das lesões profundas deve fazer com que a melhora dos sintomas dolorosos no pós-operatório seja pouco significativa.

Os pontos fortes do nosso estudo incluem a coleta prospectiva dos dados (apesar de a análise realizada ter sido retrospectiva) e o fato de todos os procedimentos terem sido realizados pelo mesmo cirurgião, o que favorece a padronização da técnica cirúrgica e dos dados coletados. A grande limitação deste estudo é que se trata de uma amostra com viés, pois 89,5% de todas as pacientes operadas em decorrência de dor pélvica crônica eram portadoras de EPI (o esperado seria algo em torno de 33%¹⁹). No entanto, mesmo com essa amostra tendenciosa, houve diferença significativa em vários parâmetros avaliados quando se comparou o grupo de pacientes portadoras e não portadoras de endometriomas ovarianos. Caso nossa amostra incluísse mais pacientes com endometriose superficial, muito provavelmente também encontrássemos diferença significativa na incidência de lesões de EPI de trato urinário (bexiga e ureter) entre os grupos.

Um achado que chama a atenção em nosso estudo é que a existência de EPI concomitante está associada à presença do endometrioma ovariano, independentemente do seu tamanho; ou seja, um endometrioma de pequeno volume não necessariamente será de tratamento mais simples do que um endometrioma volumoso e vice-versa. Como nossa amostra de pacientes não é tão grande, esses resultados devem ser avaliados com cautela e estudos com uma amostra maior de pacientes são necessários para confirmar tais achados.

Referências

1. Kondo W, Ribeiro R, Trippia C, Zomer MT. Deep infiltrating endometriosis: anatomical distribution and surgical treatment. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2012;34(6):278-84.
2. Kondo W, Bourdel N, Tamburro S, Cavoli D, Jardon K, Rabischong B, et al. Complications after surgery for deeply infiltrating pelvic endometriosis. *BJOG.* 2011;118(3):292-8.
3. Kondo W, Ferriani RA, Petta CA, Abrão MS, Amaral VF. Endometriose e infertilidade: causa ou consequência? *JBRA Assist Reprod.* 2009;13(2):33-8.
4. Kennedy S, Bergqvist A, Chapron C, D'Hooghe T, Dunselman G, Greb R, et al. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. *Hum Reprod.* 2005;20(10):2698-704.
5. Piketty M, Chopin N, Dousset B, Millischer-Bellaische AE, Roseau G, Leconte M, et al. Preoperative work-up for patients with deeply infiltrating endometriosis: transvaginal ultrasonography must definitely be the first-line imaging examination. *Hum Reprod.* 2009;24(3):602-7.
6. Goncalves MO, Podgaec S, Dias JA Jr, Gonzalez M, Abrao MS. Transvaginal ultrasonography with bowel preparation is able to predict the number of lesions and rectosigmoid layers affected in cases of deep endometriosis, defining surgical strategy. *Hum Reprod.* 2010;25(3):665-71.
7. Chamié LP, Blasbalg R, Pereira RM, Warmbrand G, Serafini PC. Findings of pelvic endometriosis at transvaginal US, MR imaging, and laparoscopy. *Radiographics.* 2011;31(4):E77-100.
8. Kondo W, Zomer MT, Pinto EP, Ribeiro R, Ribeiro MFC, Trippia CR, et al. Deep infiltrating endometriosis: imaging features and laparoscopic correlation. *J Endometr.* 2011;3(4):197-212.
9. Redwine DB. Ovarian endometriosis: a marker for more extensive pelvic and intestinal disease. *Fertil Steril.* 1999;72(2):310-5.
10. Banerjee SK, Ballard KD, Wright JT. Endometriomas as a marker of disease severity. *J Minim Invasive Gynecol.* 2008;15(5):538-40.
11. Chapron C, Pietin-Vialle C, Borghese B, Davy C, Foulot H, Chopin N. Associated ovarian endometrioma is a marker for greater severity of deeply infiltrating endometriosis. *Fertil Steril.* 2009;92(2):453-7.
12. Kondo W, Branco AW, Branco Filho AJ, Stunitz LC, Nascimento Neto SR, Zomer MT. How do I treat the ureter in deep infiltrating endometriosis by laparoscopy? *Braz J Videosurg.* 2011;4(4):181-97.
13. Kondo W, Bourdel N, Zomer MT, Slim K, Rabischong B, Pouly JL, et al. Laparoscopic cystectomy for ovarian endometrioma - A simple stripping technique should not be used. *J Endometr.* 2011;3(3):125-34.
14. Kondo W, Bourdel N, Zomer MT, Slim K, Botchorishvili R, Rabischong B, et al. Surgery for deep infiltrating endometriosis. Technique and rationale. *Front Biosci.* In press 2012.
15. Kondo W, Bourdel N, Jardon K, Tamburro S, Cavoli D, Matsuzaki S, et al. Comparison between standard and reverse laparoscopic techniques for rectovaginal endometriosis. *Surg Endosc.* 2011;25(8):2711-7.
16. American Society for Reproductive Medicine. Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996. *Fertil Steril.* 1997;67(5):817-21.
17. Chapron C, Santulli P, de Ziegler D, Noel JC, Anaf V, Streuli I, et al. Ovarian endometrioma: severe pelvic pain is associated with deeply infiltrating endometriosis. *Hum Reprod.* 2012;27(3):702-11.
18. Wang YY, Leng JH, Shi JH, Li XY, Lang JH. Relationship between pain and nerve fibers distribution in multiple endometriosis lesions. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* 2010;45(4):260-3.
19. Martin DC, Hubert GD, Levy BS. Depth of infiltration of endometriosis. *J Gynecol Surg.* 1989;5(1):55-60.