

GIL KAMERGORODSKY¹

PAULO AUGUSTO AYROZA RIBEIRO²

MARIA ANTONIETA LONGO GALVÃO³

MAURÍCIO SIMÕES ABRÃO⁴

NUCELIO BARROS LEMOS⁵

NILSON DONADIO⁶

TSUTOMU AOKI⁷

Avaliação da classificação histológica da endometriose observada em implantes de mulheres portadoras de endometriose pélvica superficial e profunda

Evaluation of the endometriosis histological classification observed in specimens of women affected by superficial and deeply infiltrating pelvic endometriosis

Artigos originais

Palavras-chaves

Endometriose/diagnóstico
Endometriose/patologia
Peritônio/patologia
Biopsia/classificação

Keywords

Endometriosis/diagnosis
Endometriosis/pathology
Peritoneum/pathology
Biopsy/classification

Resumo

OBJETIVO: avaliar o padrão de diferenciação histológica em lesões de peritônio superficial e lesões de endometriose pélvica profunda (EPP), localizadas em ligamentos úteros-sacros, intestino (reto e sigmóide) e septo retovaginal. **MÉTODOS:** estudo prospectivo não randomizado, que incluiu 139 pacientes. Foram obtidas 234 biópsias (179 com EPP – Grupo Profundas – e 55 com endometriose superficial – Grupo Superficiais). Das 179 lesões de EPP (Grupo Profundas), 15 foram obtidas do septo retovaginal, 72 de nódulos do reto e sigmóide e 92 de ligamentos útero-sacrais. As biópsias foram classificadas em glandulares bem diferenciadas, glandulares indiferenciadas, glandulares mistas e estromal, com base em uma classificação morfológica específica. **RESULTADOS:** no Grupo Profundas, 33,5% das biópsias apresentaram padrão glandular indiferenciado e 46,9%, padrão glandular misto. No Grupo Superficiais, houve predominância do padrão glandular diferenciado (41,8%). Comparando especificamente as diferentes localizações das biópsias de lesão de EPP (Grupo Profundas), notou-se que o padrão glandular misto foi predominante nos nódulos intestinais (61,1%). **CONCLUSÕES:** foi possível concluir que há predomínio de endometriose glandular bem diferenciada na endometriose superficial, predomínio da doença mista e indiferenciada na EPP e, especificamente estudando a endometriose de reto e sigmóide, houve predomínio da endometriose glandular mista.

Abstract

PURPOSE: to evaluate the histological differentiation pattern in superficial peritoneum lesions and in deeply infiltrating endometriosis (DIE) in utero-sacral ligament, bowel (rectum and sigmoid colon) and rectovaginal septum. **METHODS:** this prospective non-randomized study included 139 patients. Of the total, 234 biopsies were obtained (179 with DIE – Deeply Group – and 55 superficial endometriosis – Superficial Group). From the 179 DIE lesions (Deeply Group), 15 were obtained from rectovaginal septum, 72 from rectosigmoid nodules and 92 from utero-sacral ligament. Biopsies were classified in well-differentiated glandular pattern, undifferentiated glandular, mixed glandular differentiation and pure stromal disease, based on specific morphological classification. **RESULTS:** in the Deeply Group (DIE), 33.5% of the biopsies showed undifferentiated glandular pattern and 46.9% mixed glandular pattern. In the Superficial Group, there was the predominance of the well-differentiated glandular pattern (41.8%). Comparing specifically the different localizations of the biopsies of DIE lesions (Deeply Group), a predominance of mixed pattern in bowel nodules (61.1%) was noted. **CONCLUSIONS:** it was possible to conclude that there is a predominance of well-differentiated glandular pattern in superficial endometriosis, a predominance of mixed undifferentiated in deeply pelvic endometriosis and, specifically studying endometriosis from the rectum and sigmoid colon, there was a predominance of the mixed pattern.

Correspondência:

Gil Kamergorodsky
Rua Borba Gato, 331, ed. Grand Phoenix, apto. 82
CEP 04747-0030 – São Paulo/SP
Fone/Fax: 11 5521-3945
E-mail: gilkamer@uol.com.br

Recebido

04/09/2007

Aceito com modificações

23/11/2007

Faculdade de Ciências Médicas da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo – São Paulo (SP), Brasil.

¹ Pós-Graduando do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Faculdade de Ciências Médicas da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo – São Paulo (SP), Brasil.

² Professor Assistente do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Faculdade de Ciências Médicas da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo – São Paulo (SP), Brasil.

³ Doutora, Professora Assistente da Faculdade de Ciências Médicas da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo – São Paulo (SP), Brasil.

⁴ Livre-Docente pelo Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – USP – São Paulo (SP), Brasil; Médico responsável pelo Setor de Endometriose da Clínica Ginecológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – USP – São Paulo (SP), Brasil.

⁵ Pós-Graduando do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Faculdade de Ciências Médicas da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo – São Paulo (SP), Brasil.

⁶ Professor Adjunto do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Faculdade de Ciências Médicas da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo – São Paulo (SP), Brasil.

⁷ Professor Adjunto do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Faculdade de Ciências Médicas da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo – São Paulo (SP), Brasil; Diretor do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo – São Paulo (SP), Brasil.

Introdução

A endometriose é caracterizada pela presença de tecido semelhante ao endométrio fora do útero, induzindo uma reação crônica e inflamatória¹. Tal entidade pode se apresentar com um espectro de agressões bastante amplo, podendo variar de formas leves até extremamente agressivas e incapacitantes. Muito desta agressividade está relacionada com as formas infiltrativas ou profundas da doença².

A morfologia macroscópica das lesões é bastante variável. Múltiplas formas e colorações caracterizam o espectro da endometriose³⁻⁵. Os implantes podem ser polipóides, com invasão do tecido conectivo subperitoneal, císticos ou apresentar lesões fibróticas e inflamatórias. A coloração das lesões pode variar de acordo com a fase evolutiva da doença; em geral, observam-se lesões de cor vermelha, amarela, marrom ou preta^{4,5}.

A endometriose pélvica profunda (EPP) é definida como presença de lesões com penetração em profundidade igual ou superior a 5 mm a partir da superfície do peritônio^{6,7}. Esta entidade é identificada em 30 a 40% das pacientes com endometriose, ocorrendo mais freqüentemente nos ligamentos útero-sacrais, fundo de saco de Douglas e tecido retrocervical^{6,8}. A infiltração intestinal também pode ser observada em mais de metade das pacientes com estágios avançados da doença⁹.

O estudo das características histológicas e da atividade dos focos endometrióticos infiltrativos e profundos demonstrou que a endometriose profunda é uma doença com intensa atividade e com ciclicidade semelhante à do endométrio tópico, enquanto os implantes superficiais também apresentam bastante atividade, mas sem a mesma ciclicidade⁶.

De acordo com uma das classificações que avaliam o grau de diferenciação histológica, especula-se que, quando as pacientes são portadoras de endometriose com glândulas indiferenciadas, na forma pura ou mista, se faz necessária uma abordagem terapêutica diferente¹⁰.

Em um destes estudos, realizado com 412 biópsias provenientes de 241 pacientes, a avaliação histológica foi feita com base nas variações do aspecto das estruturas endometriais ectópicas³ e os padrões morfológicos estão descritos na metodologia deste artigo. Demonstrou-se, também, correlação entre endometriose indiferenciada, pior prognóstico e maior agressividade da doença, com aumento de incidência de focos de endometriose profunda e pior resposta ao tratamento clínico (danazol e análogo de GnRH)³.

Com base nestes conhecimentos e na necessidade de desenvolvimento de método que permita prever o comportamento clínico da endometriose superficial e

profunda, buscamos analisar, seguindo a classificação morfológica descrita, o padrão histológico da EPP em diferentes localidades (septo retovaginal, nódulo intestinal e ligamento útero-sacro), e compará-la com a endometriose superficial.

Métodos

Foram estudadas 234 biópsias de 139 mulheres, atendidas na Clínica de Endoscopia Ginecológica e Endometriose do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Ciências Médicas da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, entre os anos de 2003 a 2006, obtidas em diferentes localizações.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo e, por ser retrospectivo, não envolveu risco para a saúde das pacientes estudadas. A identidade das pacientes foi mantida em sigilo.

Foram incluídas pacientes na menacme com diagnóstico de endometriose peritoneal superficial e profunda com localização intestinal no septo retovaginal e nos ligamentos úteros-sacros, e excluídas as pacientes submetidas a tratamento antiestrogênico nos últimos três meses, com neoplasias malignas diagnosticadas só em exames de rotina, presença de outras doenças das tubas ou dos ovários diagnosticadas na cirurgia ou sinais clínicos de insuficiência ovariana precoce. A idade das pacientes variou de 23 a 46 anos, com média de 33,5 anos (desvio padrão de 5,4 anos).

A indicação do procedimento cirúrgico (videolaparoscopia) baseou-se em roteiro propedêutico adequado para endometriose, seguindo as queixas clínicas de dismenorréia, algia pélvica crônica, esterilidade, dispareunia de profundidade, alterações intestinais e/ou urinárias cíclicas associadas a exame físico mostrando dor, nodulações ou espessamentos à mobilização do útero ou fundo de saco e complementados por achados imagenológicos em ultra-sonografia transvaginal ou endoscópico transretal (ecocolonosopia), tomografia ou ressonância nuclear magnética de cistos anexiais ou lesões compatíveis com endometriose.

As pacientes foram tratadas cirurgicamente, por via laparoscópica, com ressecção dos focos de endometriose de acordo com a técnica padrão de nossa instituição¹¹. Tanto as lesões superficiais como as profundas estudadas foram removidas completamente; especificamente com relação aos casos de endometriose intestinal, as pacientes foram submetidas à ressecção segmentar com remoção da lesão com margens livres.

A extensão da moléstia foi avaliada conforme a classificação revisada da Sociedade Americana de Fertilidade¹²

(American Fertility Society-Revised, AFS-r)¹², que classifica a endometriose segundo a sua extensão e divide as pacientes em quatro estádios I, II, III, IV – endometriose mínima, leve, moderada e severa.

Seguindo os critérios de classificação da EPP, os fragmentos foram divididos em dois grupos, segundo a profundidade e a localização das lesões, a saber: profundas (Grupo Profundas), incluindo ligamentos útero-sacrais (direito e esquerdo), intestino (reto e sigmóide) e septo retovaginal, e superficiais (Grupo Superficiais), incluindo peritônio.

As lesões foram removidas em bloco, como tentativa de remoção completa da doença. As lesões nodulares com diâmetro maior que 0,5 cm foram consideradas EPP. Este grupo, segundo a classificação da AFS-r,

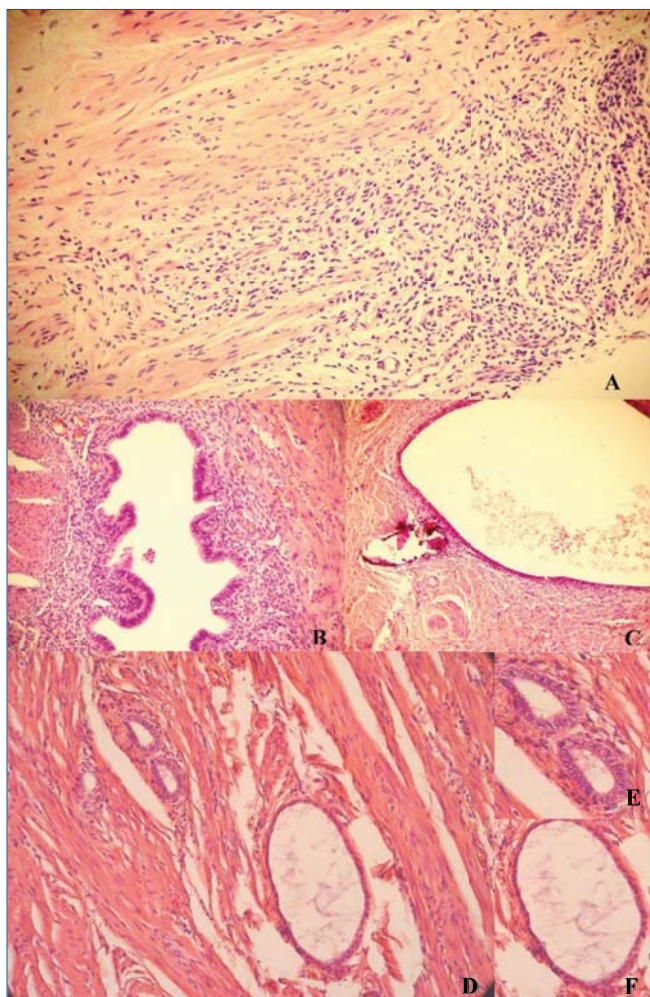


Figura 1 - Fotomicrografias mostrando o padrão histológico de endometriose. (A) Estromal caracterizado pela presença de estroma semelhante ao endométrio típico em qualquer fase do ciclo. 400X, HE. (B) Endometriose glandular bem diferenciada com células epiteliais ectópicas de morfologia indistinguível dos correspondentes típicos em diferentes fases do ciclo. 400X, HE. (C) Endometriose indiferenciada mostrando epitélio cuboidal baixo sem correspondente endometrial típico, assemelhando-se ao mesotélio do revestimento peritoneal. 200x, HE. (D) Endometriose mista mostrando no mesmo corte padrões diferenciados (E) e indiferenciados (F). 200X, HE.

encontrava-se nos estádios III e IV. Com relação ao Grupo Superficiais, todas as lesões foram de peritônio superficial de fossetas ováricas, removidas em sua totalidade. Segundo a classificação da AFS-r, as pacientes encontravam-se nos estádios I e II.

Os fragmentos obtidos pelas biópsias foram fixados em formalina a 10% e incluídos em parafina após processamento de rotina. Foram realizados cortes histológicos com espessura de 4 μ m e corados pela técnica de hematoxilina-eosina. O estudo microscópico foi realizado em microscópio biológico de luz (Zeiss, Alemanha). Todos os espécimes foram examinados simultaneamente por dois profissionais.

Para o diagnóstico de endometriose foram considerados os seguintes critérios histológicos: presença de tecido glandular de padrão mülleriano, associado a sinais de hemorragia e fibrose; estroma de padrão endometrióide com morfologia de qualquer período do ciclo menstrual, associado ou não a hemorragia; e fibrose, com ou sem elementos glandulares.

Após o diagnóstico de endometriose, foi realizada a classificação morfológica da lesão, considerando as variações de aspecto das estruturas endometriais ectópicas³ e subdivididas em: endometriose estromal (presença de estroma morfológicamente similar ao do endométrio típico em qualquer fase do ciclo, conforme Figura 1A) ou glandular (presença de epitélio, superficial ou constituindo espaços glandulares ou císticos, associado a tecido com sinais de hemorragia prévia, caracterizada pela presença de hemossiderófagos e fibrose).

Este padrão é subclassificado, segundo a similaridade com epitélio endometrial ativo, nas seguintes formas de apresentação: bem diferenciada (as células epiteliais ectópicas têm morfologia indistinguível dos correspondentes típicos nas diferentes fases do ciclo, de acordo com a Figura 1B); indiferenciada (o epitélio é aplainado ou cuboidal baixo, sem correspondente endometrial típico, assemelhando-se ao mesotélio do revestimento peritoneal, ou o epitélio é de tipo mülleriano, seroso ou mucinoso, distinto do endometrióide, conforme Figura 1C) e mista (Figura 1D) caracterizada pela presença, na mesma localização, de padrões diferenciados (Figura 1E) e indiferenciados (Figura 1F).

Inicialmente, procedeu-se a análise estatística descritiva de todas as variáveis. Para as variáveis quantitativas, esta análise foi feita por meio do cálculo de média e desvio padrão e da mediana. Para as variáveis qualitativas, calculou-se a frequência absoluta e relativa das lesões. Para a análise da hipótese de igualdade de médias entre dois grupos, utilizou-se o teste *t* de

Student. Para se testar a homogeneidade dos grupos em relação às proporções, foi utilizado o teste do χ^2 ou o teste exato de Fisher, que é indicado para a comparação de proporções quando as respostas apresentam frequências esperadas menores que cinco¹³. O nível de significância utilizado para os testes foi de 5%.

A idade das pacientes do Grupo Profundas variou de 23 a 46 anos, e do Grupo Superficiais variou de 25 a 46 anos. Das 234 lâminas avaliadas, 179 (76,5%) eram de pacientes com EPP (Grupo Profundas) e 55 (23,5%) de pacientes com endometriose superficial (Grupo Superficiais).

No Grupo Profundas, 72 biópsias (30,8%) foram obtidas do reto e do sigmóide, 44 (18,8%) do ligamento útero-sacro direito e 48 (20,5%) do ligamento útero-sacro esquerdo. Em 15 pacientes (6,4%), os fragmentos foram obtidos de lesão no septo retovaginal (Tabela 1).

Resultados

Não houve diferença significativa quando a idade das pacientes foi comparada entre os grupos (33,1 \pm 5,5 anos *versus* 33,5 \pm 5,3, respectivamente Grupo Profundas e Superficiais, $p=0,7$). No Grupo Profundas, do total de 179 amostras, 22 (12,3%) apresentaram aspecto histológico estromal e 157 (87,7%) apresentaram aspecto histológico glandular.

Dos 116 casos que apresentaram aspecto glandular (87,7%), 13 foram classificados como bem diferenciados (7,3%), 84 como misto (46,9%) e 60 como indiferenciados (33,5%), conforme Tabela 2.

No Grupo Superficiais, do total de 55 casos estudados, 11 amostras (20%) apresentaram aspecto estromal e 44 (80%), glandular. Das glandulares, 23 (41,8%) apresentaram aspecto bem diferenciado; sete (12,7%), aspecto glandular indiferenciado; e 14, (25,5%) aspecto glandular misto.

A análise estatística após a comparação entre as proporções de endométrio estromal e glandular, observadas nos Grupos Profundas e Superficiais, não demonstrou diferença significativa ($p=0,15$). Considerando os diversos graus de diferenciação histológica observados no endométrio de aspecto glandular, observou-se maior frequência de endométrio glandular bem diferenciado no Grupo Superficiais ($p<0,001$). Já os padrões misto ($p=0,005$) e indiferenciado ($p=0,003$) ocorreram com maior frequência no Grupo Profundas (Tabela 2).

Analisando especificamente as pacientes portadoras de endometriose profunda (Grupo Profundas), do total de 179 amostras estudadas, 72 (40,2%) foram obtidas do reto e do sigmóide, 92 (51,4%) dos ligamentos

útero-sacrais e 15 (8,4%) fragmentos de biópsias eram do septo retovaginal. Analisando-se a classificação histológica em comparação com a localização da biópsia, não se observou associação significativa nos padrões estromal, glandular bem diferenciado e glandular indiferenciado.

Em relação à glandular mista, os fragmentos de biópsia de reto e sigmóide apresentaram percentagem significativamente maior que os demais ($p=0,01$), de acordo com a Tabela 3. Os fragmentos de ligamentos útero-sacrais direito e esquerdo, bem como de septo retovaginal, quando analisados entre si, não apresentaram diferença significativa quanto às proporções de endometriose com padrão histológico do tipo misto ($p=0,66$).

Tabela 1 - Frequências das localizações dos implantes em 234 biópsias realizadas em mulheres portadoras de endometriose profunda (Grupo Profundas) e endometriose superficial (Grupo Superficiais).

	Localização dos implantes	n	%
Grupo Profundas	Retossigmóide	72	30,8
	Útero-sacro direito	44	18,8
	Útero-sacro esquerdo	48	20,5
Grupo Superficiais	Septo retovaginal	15	6,4
	Peritônio superficial	55	23,5

Tabela 2 - Distribuição do grau de diferenciação histológica em 234 biópsias de mulheres portadoras de endometriose pélvica profunda (Grupo Profundas) e endometriose superficial (Grupo Superficiais).

Diagnóstico	Grupo Profundas		Grupos Superficiais		Valor de p
	n	%	n	%	
EE (%)	22	12,3	11	20,0	
EGBD (%)	13	7,3	23	41,8	<0,001
EGL (%)	60	33,5	7	12,7	0,003
EGM (%)	84	46,9	14	25,5	0,005

EE=endometriose estromal; EGBD=endometriose glandular bem diferenciada; EGL=endometriose glandular indiferenciada; EGM=endometriose glandular mista.

Tabela 3 - Frequências absolutas e relativas das biópsias das 179 lâminas, segundo o grau de diferenciação histológica e a localização dos implantes em mulheres portadoras de endometriose pélvica profunda.

Endometriose	Reto e sigmóide		Útero-sacro D		Útero-sacro E		Septo retovaginal		p
	n	%	n	%	n	%	n	%	
EE (%)	5	6,9	8	18,2	7	14,6	2	13,3	0,311 (1)
EGBD (%)	5	6,9	3	6,8	3	6,3	2	13,3	0,734 (2)
EGL (%)	18	25,0	16	36,4	19	39,6	7	46,7	0,216 (1)
EGM (%)	44	61,1	17	38,6	19	39,6	4	26,7	0,014 (1)

(1) nível descritivo de probabilidade do teste do χ^2 ; (2) nível descritivo de probabilidade do teste exato de Fisher. EE=endometriose estromal; EGBD=endometriose glandular bem diferenciada; EGL=endometriose glandular indiferenciada; EGM=endometriose glandular mista.

Discussão

Inicialmente, neste estudo, buscamos o desenvolvimento técnico para a avaliação das classificações histológicas da endometriose superficial e profunda, incluindo lesões em diferentes localizações, sem a perspectiva de empregar tais informações para prognóstico e tratamento.

Apesar de, há muito tempo, ser conhecida como doença contínua e progressiva^{14,15}, ainda se apresentam imprecisas a etiologia, a fisiopatologia e a história natural da endometriose⁶. As teorias de implantação e metaplasia explicam o mecanismo de iniciação das lesões endometrióticas, mas não explicam as diferentes manifestações clínicas da endometriose¹⁶.

Para explicar o crescimento e o desenvolvimento das lesões em doença infiltrativa, foi proposta a teoria da doença endometriótica, na qual é sugerido que a progressão da endometriose em doença endometriótica é similar ao aparecimento e ao crescimento de um tumor benigno. De acordo com esta teoria, a doença endometriótica desenvolve-se das células que escaparam da influência protetora e reguladora dos fatores do fluido peritoneal. Desta forma, as lesões endometrióticas superficiais têm sido consideradas fisiológicas, aparecendo intermitentemente em todas as mulheres¹⁷.

Confirmando esta teoria, outros estudos^{6,7} demonstraram ausência de correlação entre as lesões endometrióticas superficiais e os sintomas clínicos de dor ou infertilidade, enquanto a doença ovariana cística e a endometriose profunda demonstraram claramente ter relação com dor pélvica e infertilidade.

Em nosso estudo, pudemos perceber que a endometriose superficial e a profunda apresentam, morfológicamente, diferenças significativas entre si e é por isso que, em vários estudos^{2,18,19}, a endometriose está mascarada por outras várias doenças. Parece-nos interessante que estes critérios histológicos sejam cada vez mais profundamente estudados e que, num futuro próximo, possam ser utilizados como fatores prognósticos, após outras séries de estudos clínicos correlacionando a classificação histológica com a evolução das pacientes, no que tange à resposta a tratamento clínico, cirúrgico, recidivas etc. Assim, parece-nos importante incluir achados histológicos e morfométricos nos critérios tradicionalmente utilizados na classificação da endometriose.

Um sistema de classificação ideal deve correlacionar a resposta ao tratamento e o prognóstico ao estágio da doença. Baseados nestes parâmetros, a maioria das classificações para a endometriose usa o modelo oncológico. A classificação atual para endometriose da AFS-r¹² tem capacidade limitada para orientar o manejo dos casos de dor pélvica e endometriose. Potenciais fontes de erro

incluem o conhecimento incompleto da fisiopatologia da doença, os erros de observação, a falha de caracterização dos tipos morfológicos das lesões, a dificuldade de reprodutibilidade e a arbitrariedade do sistema de escore²⁰.

Vários sistemas de classificação têm sido propostos, através dos anos, para estabelecer uma correspondência eficaz entre a classificação histológica da endometriose e o prognóstico da doença²¹⁻²³.

Em outro estudo²⁴, realizado com 96 pacientes, as alterações estruturais dos implantes endometrióticos foram divididas em três grupos: glândulas bem diferenciadas, mistas e pouco diferenciadas. Os autores compararam estas amostras com amostras do endométrio típico e observaram diferenciação normal do tecido típico em todos os casos. A seguir, analisaram as amostras antes e depois de terapia supressiva com danazol e observaram que os focos endometrióticos pouco diferenciados não responderam ao tratamento, enquanto os focos bem diferenciados apresentaram boa resposta, desaparecendo em 80% dos casos. Nos implantes com glândulas endometriais em vários graus de diferenciação (mista), o danazol pôde eliminar a endometriose ou levá-la a um estágio mais inicial de proliferação. Desta forma, concluíram que o endométrio ectópico reage de maneira diversa aos estímulos hormonais em comparação com o endométrio típico, e que tal resposta é tão mais inexpressiva quanto maior o grau de indiferenciação do tecido.

Em nosso estudo, do total de 179 biópsias de endometriose profunda (Grupo Profundas), analisamos 60 biópsias de pacientes com diagnóstico histológico de endometriose glandular indiferenciada (33,5%) e 84 biópsias de pacientes com diagnóstico histológico de endometriose glandular mista (46,9%). Já nas biópsias de endometriose superficial (Grupo Superficiais), foram 11 casos de biópsias de pacientes com diagnóstico histológico de endometriose glandular estromal (20,0%) e 23 casos de biópsias de pacientes com diagnóstico histológico de endometriose glandular bem diferenciada (41,8%). Sendo assim, observamos predomínio de casos com diagnóstico de endometriose indiferenciada e mista (80,4%) no Grupo Profundas e predomínio de casos com diagnóstico de endometriose estromal e bem diferenciada (61,8%) no Grupo Superficiais.

Embora nossas pacientes não tenham sido submetidas a efeito hormonal exógeno e, portanto, não podemos realizar uma correlação direta de nossos resultados com outros trabalhos da literatura¹⁰, podemos inferir que os casos de maior indiferenciação têm maior gravidade, possivelmente por não terem respondido ao efeito supressor dos componentes do fluido peritoneal, permitindo que esses focos endometrióticos se infiltrassem mais profundamente nos tecidos.

Em estudo realizado com 241 pacientes com o objetivo de avaliar a classificação histológica como um fator preditivo para a resposta ao tratamento, os autores concluíram que o critério utilizado para o diagnóstico de endometriose foi a identificação de estroma endometrióide ou elementos epiteliais do tecido mülleriano, com ou sem estroma, e associação com sinais de hemorragia e fibrose³. As lesões foram classificadas morfológicamente com base na variação do aspecto das estruturas endometriais ectópicas, conforme citação anterior, em padrão glandular bem diferenciado, misto, indiferenciado e padrão estromal puro. Analisando os achados histológicos, a localização da doença e o estágio de desenvolvimento, observamos que a endometriose indiferenciada está mais frequentemente associada com os estádios III e IV da doença e com a localização retovaginal. Na avaliação da resposta ao tratamento com acetato de goserelina, os autores utilizaram parâmetros clínicos como dor e infertilidade, para avaliar a resposta ao tratamento, e observaram que, para as mulheres com endometriose bem diferenciada, a melhora da dor foi 5,7 vezes mais freqüente e a probabilidade de gestação futura foi 2,5 vezes maior que nas mulheres com endometriose e algum grau de indiferenciação.

Em nosso estudo, avaliando especificamente a doença profunda, observamos padrão tendendo a indiferenciação e só no intestino (reto e sigmóide) pudemos perceber associação significativa com a endometriose de padrão misto. As diversas localizações estudadas no Grupo Profundas apresentaram tendência à indiferenciação.

Os trabalhos citados anteriormente relacionam o tipo de diferenciação histológica com a localização das lesões e a resposta ao tratamento, em especial nos casos de endometriose superficial. Em nosso estudo, procuramos avaliar possível relação histológica entre a localização das lesões, a profundidade e o grau de diferenciação histológico.

O número de casos de EPP analisados em outros estudos é relativamente pequeno (72 casos de endometriose estágio I e 26 casos de estágio II em um dos trabalhos¹¹, e 224 casos de endometriose peritoneal, 161 casos de endometriose ovariana e 27 casos de endometriose no septo retovaginal em outro⁴). No presente estudo, foram analisadas 234 lâminas de biópsias de pacientes portadoras de endometriose, sendo 179 de EPP e 55 de peritônio de endometriose superficial. O grande número de biópsias de endometriose profunda talvez tenha conferido as diferenças deste estudo, sobretudo o grande número de casos de doença glandular mista.

Seguindo a tendência relatada na literatura, observamos predominância significativa de padrão histológico mais diferenciado nas lesões superficiais (41,8%) em relação às profundas (7,3%). Em nosso estudo, o padrão histológico

indiferenciado foi observado em 33% das lesões profundas (Grupo Profundas) e em 12,7% das lesões superficiais (Grupo Superficiais) e esta diferença mostrou-se significativa por si só. De maneira similar, analisando exclusivamente o padrão misto, observamos maior incidência deste padrão no grupo das lesões profundas ($p=0,005$).

Estimulados pelos achados de Abrão et al.³, que indicaram maior freqüência de padrão glandular indiferenciado nas lesões do septo retovaginal, buscamos estudar diferentes localizações da endometriose profunda de forma separada. Assim, analisamos a endometriose infiltrativa do septo retovaginal, dos ligamentos útero-sacrais e do intestino (nódulos de reto e sigmóide). Todas estas localizações foram estudadas individualmente, quanto aos padrões histológicos previamente descritos, e não foi possível encontrar diferença significativa entre estas e os tipos histológicos de ligamentos útero-sacrais e septo retovaginal. No grupo reto e sigmóide, encontramos predomínio significativo de endometriose glandular mista. No entanto, uma casuística maior talvez possa confirmar também a associação entre as lesões profundas de ligamentos útero-sacrais e septo retovaginal e os padrões histológicos misto e indiferenciado.

Outro ponto importante a ser considerado refere-se ao grupo histológico misto. Nosso trabalho mostrou grande porcentagem deste diagnóstico em ambas as localizações: 46,9% nas profundas e 25,5% nas superficiais. Considerando-se especificamente a endometriose profunda no reto e no sigmóide, que foi o grupo predominante, isso nos fez pensar no porquê da ocorrência freqüente dessa forma, ao invés da forma indiferenciada, que, segundo a literatura, é predominante nos quadros de endometriose mais agressiva. Para estudos futuros, seria interessante uma quantificação, assim como critérios mais claros da relação entre glândulas bem e pouco diferenciadas nos tecidos estudados, e uma comparação com as formas de endometriose superficial e profunda, o que possibilitaria avaliações mais sistematizadas, evitando-se variações interexaminadores.

Talvez seja interessante uma avaliação específica da relação estroma/glândula nas lesões profundas e superficiais, relacionando-se as localizações e o padrão histológico, considerando-se que alguns estudos mostram diferentes funções relacionadas ao estroma e à glândula na gênese da endometriose^{25,26}. Outra investigação interessante para o futuro seria avaliar a recidiva da endometriose segundo o seu grau de diferenciação histológica.

Estudos envolvendo a avaliação de receptores hormonais nos vários tipos histológicos e sua análise nos vários tipos de doença, tais como lesões vermelhas, brancas e negras, poderão fornecer informações adicionais para a elucidação desta doença enigmática³.

Sabe-se da oncologia que a capacidade de uma célula invadir tecidos vizinhos advém da perda da especificidade tecidual que decorre da ação de moléculas célula-célula e célula matriz²⁷. Quanto menor o grau de diferenciação de uma célula tumoral, menor a expressão de tais moléculas de adesão e este é, acredita-se, o pilar molecular da invasão neoplásica. De forma analógica, pode-se considerar que quanto menor for o grau de diferenciação celular e histológica de uma lesão endometriótica, maior será o seu potencial invasor.

No presente estudo, como já relatado, observamos predominância de padrão histológico bem diferenciado nas lesões mais superficiais e tendência a indiferenciação nas lesões mais profundas. Tal observação vai ao encontro dos conceitos oncológicos discutidos acima, sugerindo um mecanismo semelhante para explicar o potencial invasor da endometriose²⁷. Futuramente, pretendemos correlacionar, em outra série de pacientes, as classificações histológicas com fatores prognósticos como alívio da dor, taxa de gestação e tempo livre de doença.

Referências

- 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.
- Garry R. Is insulin resistance an essential component of PCOS?: The endometriosis syndromes: a clinical classification in the presence of aetiological confusion and therapeutic anarchy. *Hum Reprod*. 2004;19(4):760-8.
- Abrão MS, Neme RM, Carvalho FM, Adrighi JM, Pinotti JA. Histological classification of endometriosis as a predictor of response to treatment. *Int J Gynaecol Obstet*. 2003;82(1):31-40.
- Carvalho FM, Abrão MS. Histopatologia da endometriose: a importância da interação entre o ginecologista e o patologista. In: Abrão MS, editor. *Endometriose: uma visão contemporânea*. São Paulo: Revinter; 2000. p. 35-44.
- Vercellini P, Fedele L, Aimi G, Pietropaolo G, Consonni D, Crosignani PG. Association between endometriosis stage, lesion type, patient characteristics and severity of pelvic pain symptoms: a multivariate analysis of over 1000 patients. *Hum Reprod*. 2007;22(1):266-71.
- Cornillie FJ, Osterlynck D, Lauweryns JM, Koninckx PR. Deeply infiltrating pelvic endometriosis: histology and clinical significance. *Fertil Steril*. 1990;53(6):978-83.
- Chapron C, Dubuisson JB. Management of deep endometriosis. *Ann N Y Acad Sci*. 2001;943:276-80.
- Koninckx PR, Meuleman C, Demeyere C, Lesaffre E, Cornillie FJ. Suggestive evidence that pelvic endometriosis is a progressive disease, whereas deeply infiltrating endometriosis is associated with pelvic pain. *Fertil Steril*. 1991;55(4):759-65.
- Schweppe KW, Wynn RM. Endocrine dependency of endometriosis: an ultrastructural study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1984;17(2-3):193-208.
- Abrão MS, Gonçalves MO, Dias JA, Podgaec S, Chamie LP, Blasbalg R. Comparison between clinical examination transvaginal sonography and magnetic resonance imaging for the diagnosis of deep endometriosis. *Hum Reprod*. 2007;22(12):3092-7.
- Ribeiro PA, Rodrigues FC, Kehdi IPA, Rossini L, Abdalla HS, Donadio N, et al. Laparoscopic resection of intestinal endometriosis: a 5-year experience. *J Minim Invasive Gynecol*. 2006;13(5):442-6.
- Revised American Fertility Society classification of endometriosis: 1985. *Fertil Steril*. 1985;43(3):351-2.
- Rosner B. *Fundamentals of biostatistics*. 2nd ed. Boston: PWS; 1986.
- Fedele L, Parazzini F, Bianchi S, Arcaini L, Candiani GB. Stage and localization of pelvic endometriosis and pain. *Fertil Steril*. 1990;53(1):155-8.
- Fedele L, Bianchi S, Bocciolone L, Di Nola G, Parazzini F. Pain symptoms associated with endometriosis. *Obstet Gynecol*. 1992;79(5 Pt 1):767-9.
- Koninckx PR, Barlow D, Kennedy S. Implantation versus infiltration: the Sampson versus the endometriotic disease theory. *Gynecol Obstet Invest*. 1999;47 Suppl 1:3-10.
- Koninckx PR. Is mild endometriosis a condition occurring intermittently in all women? *Hum Reprod*. 1994;9(12):2202-5.
- Nisolle M, Donnez J. Peritoneal endometriosis, ovarian endometriosis, and adenomyotic nodules of the rectovaginal septum are three different entities. *Fertil Steril*. 1997;68(4):585-96.
- Brosens IA, Brosens JJ. Redefining endometriosis: is deep endometriosis a progressive disease? *Hum Reprod*. 2000;15(1):1-3.
- Roberts CP, Rock JA. The current staging system for endometriosis: does it help? *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2003;30(1):115-32.
- Hoeger KM, Guzick DS. Classification of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 1997;24(2):347-59.
- Clement PB. The pathology of endometriosis: a survey of the many faces of a common disease emphasizing diagnostic pitfalls and unusual and newly appreciated aspects. *Adv Anat Pathol*. 2007;14(4):241-260.
- Scurry J, Whitehead J, Healey M. Classification of ovarian endometriotic cysts. *Int J Gynecol Pathol*. 2001;20(2):147-54.
- Paulson JD, Aliadeh A, Andrade R. Tratamento da infertilidade por laparoscopia operatória. In: Ueno J, Santos NC, Pinheiro W, Pinotti JA, editores. *Cirurgia videoendoscópica em ginecologia*. São Paulo: Roca; 1977. p. 134-45.
- Nisolle M, Casanas-Roux F, Anaf V, Mine JM, Donnez J. Morphometric study of the stromal vascularization in peritoneal endometriosis. *Fertil Steril*. 1993;59(3):681-4.
- Mai KT, Yazdi HM, Perkins DG, Parks W. Pathogenetic role of the stromal cells in endometriosis and adenomyosis. *Histopathology*. 1997;30(5):430-42.
- DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA. Tumor invasion of the basement membrane. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, editors. *Cancer principles & practice of oncology*. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 120-7.