

XIX CONGRESSO SUL-BRASILEIRO
DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA

IV JORNADA SUL-BRASILEIRA
DE MASTOLOGIA



COMO INVESTIGAR A PACIENTE COM SUSPEITA DA DOENÇA?

ELISIANE HEUSI DOS SANTOS
Congresso Sulbrasileiro de Ginecologia e Obstetrícia

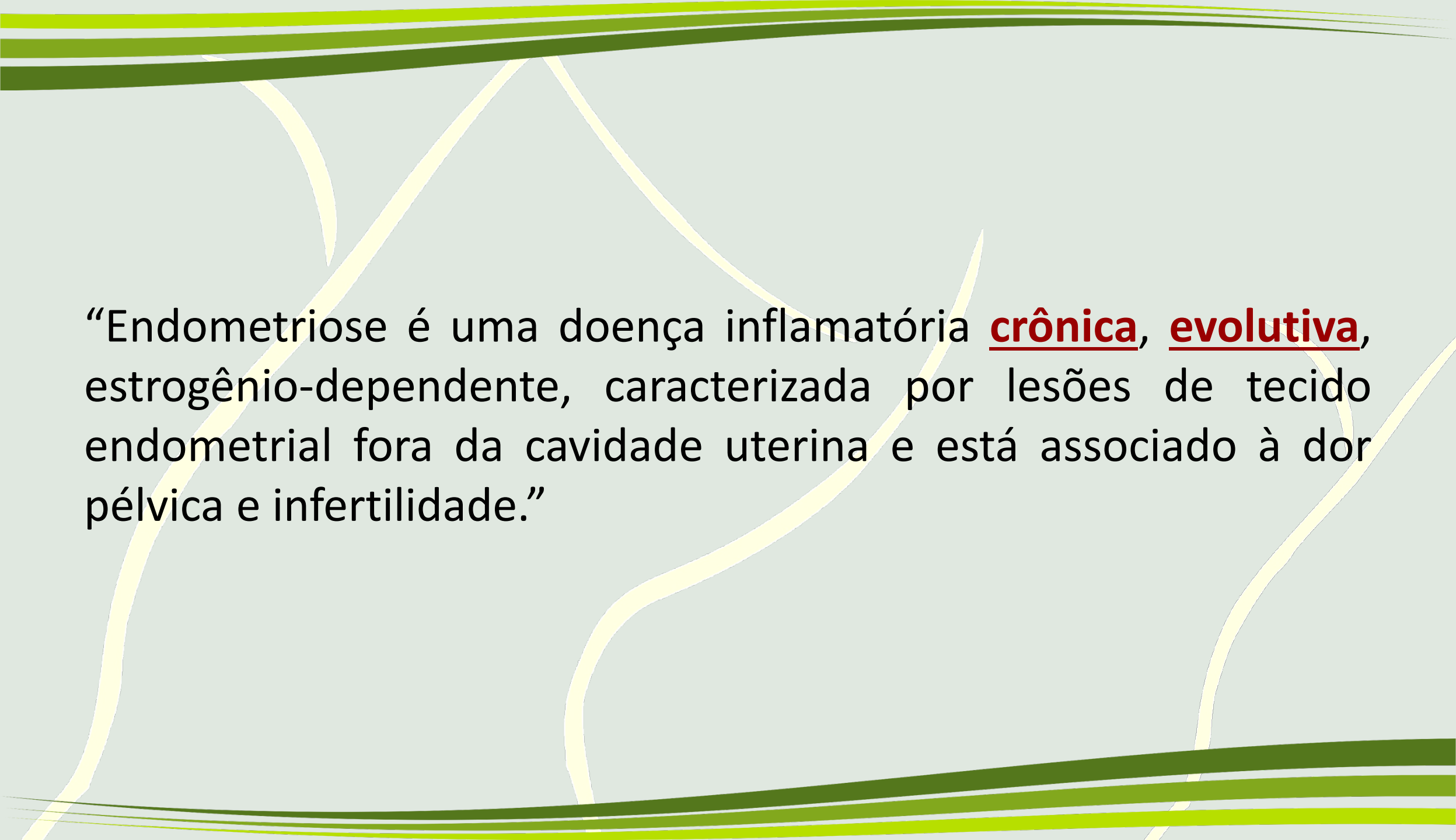
“Opções bem toleradas de baixo custo e fácil acesso como antiinflamatórios não-hormonais ou contraceptivos orais combinados ou de progestagênios, podem ser considerados para uso como tratamento empírico de primeira linha”

Johnson et al. *Consensus on current management of endometriosis.*
Human Reprod., 2013

“Sintomas clínicos sugestivos de endometriose podem ser tratados sem um diagnóstico definitivo, usando drogas hormonais que diminuem ou suprimem o fluxo menstrual.”

Dunselman et al. *ESHRE guidelines: management of woman with endometriosis.*

Human Reprod , 2014



“Endometriose é uma doença inflamatória crônica, evolutiva, estrogênio-dependente, caracterizada por lesões de tecido endometrial fora da cavidade uterina e está associado à dor pélvica e infertilidade.”

- Estima-se que 170 milhões de mulheres no mundo em idade reprodutiva sofram com endometriose.
- A cirurgia laparoscópica continua sendo fundamental no **manejo da endometriose**.
- Seu diagnóstico e manejo inicial deveriam ser feito num centro primário de saúde da mulher.

Johnson et al. *Consensus on current management of endometriosis.*

Human Reprod, 2013

- European Society for Human Reproduction and Embryology
(<http://guidelines.endometriosis.org>)
- American Society of Reproductive Medicine:
(http://www.asrm.org/uploadedFiles/ASRM_Content/News_and_Publications/PracticeGuidelines/Educational_Bulletins/endometriosis_and_infertility)
(http://www.asrm.org/uploadedFiles/ASRM_Content/News_and_Publications/Practice_Guidelines/Educational_Bulletins/Treatment_of_pelvic_pain)
- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists
(<http://www.rcog.org.uk/files/rcog-corp/GTG2410022011>)
- Society of Obstetrics and Gynecology of Canada
(<http://www.sogc.org/guidelines/documents/gui244CPG1007E.pdf>)
- Cochrane Database of Systematic Reviews
(<http://thecochranelibrary.com>)
- World Endometriosis Society (WES)

SETOR PRIMÁRIO DE SAÚDE

● Estratégias para prevenção da doença

- educação
- Individualização de cada paciente
- Centro de expertise
- Multidisciplinaridade

Johnson et al. *Consensus on current management of endometriosis.*
Human Reprod, 2013

DIAGNÓSTICO TARDIO DA DOENÇA

● Austrália – 14 anos

Matsuzakej et al., 2006

● Brasil – 7 anos

Arruda et al., 2003

● Noruega – 5 anos

Husby et al., 2003

● Estados Unidos – 6,7 anos

Nnoaham et al., 2011

● Alemanha e Austria – 10,4 anos

Hudelist et al., 2012

● UK – 8 anos

Ballard et al., 2006

DIAGNÓSTICO TARDIO DA DOENÇA

- Início precoce dos sintomas
- “normalização” da dismenorreia
- Uso de contraceptivos hormonais que suprimem os sintomas
- Investigação não- específica

Hudelist et al .*Diagnostic delay for endometriosis in Austria and Germany: causes and possible consequences.*

Human Reprod., 2012

DIAGNÓSTICO

● BENEFÍCIOS

- alívio das responsabilidades social e trabalhista
- promove uma linguagem para discutir o problema
- promove um senso de controle sobre o problema
- alívio pelo seu sintomas serem reais e não câncer

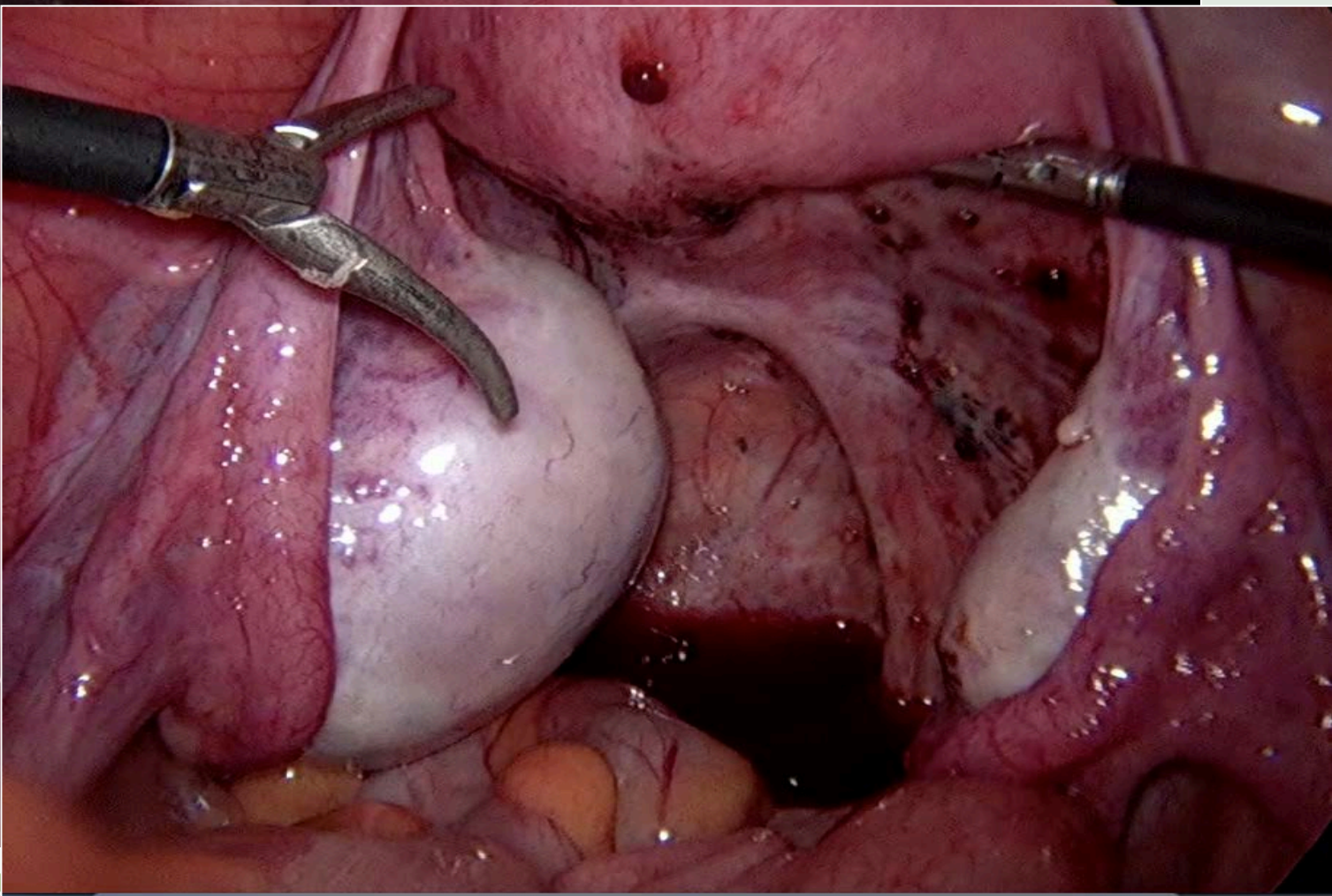
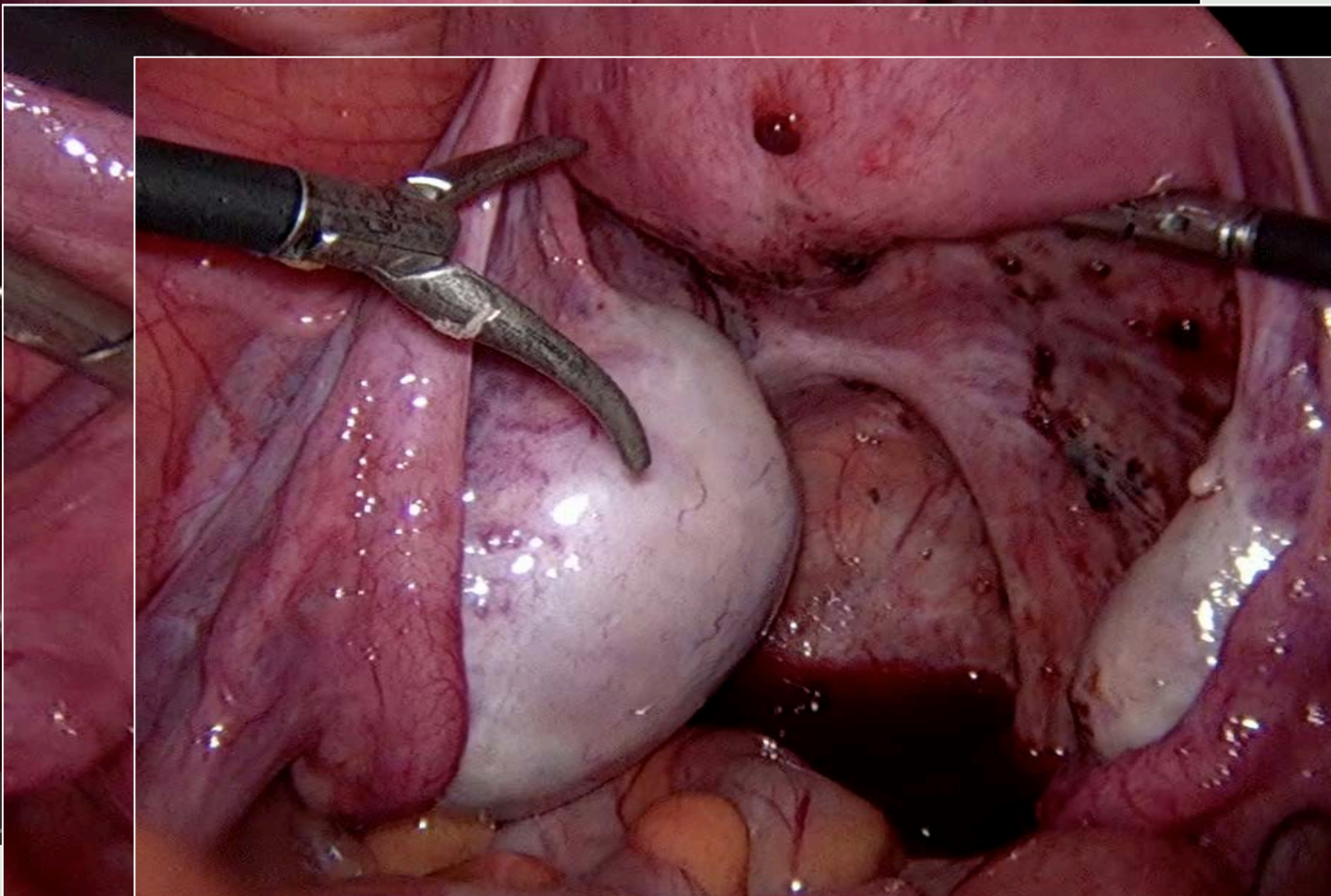
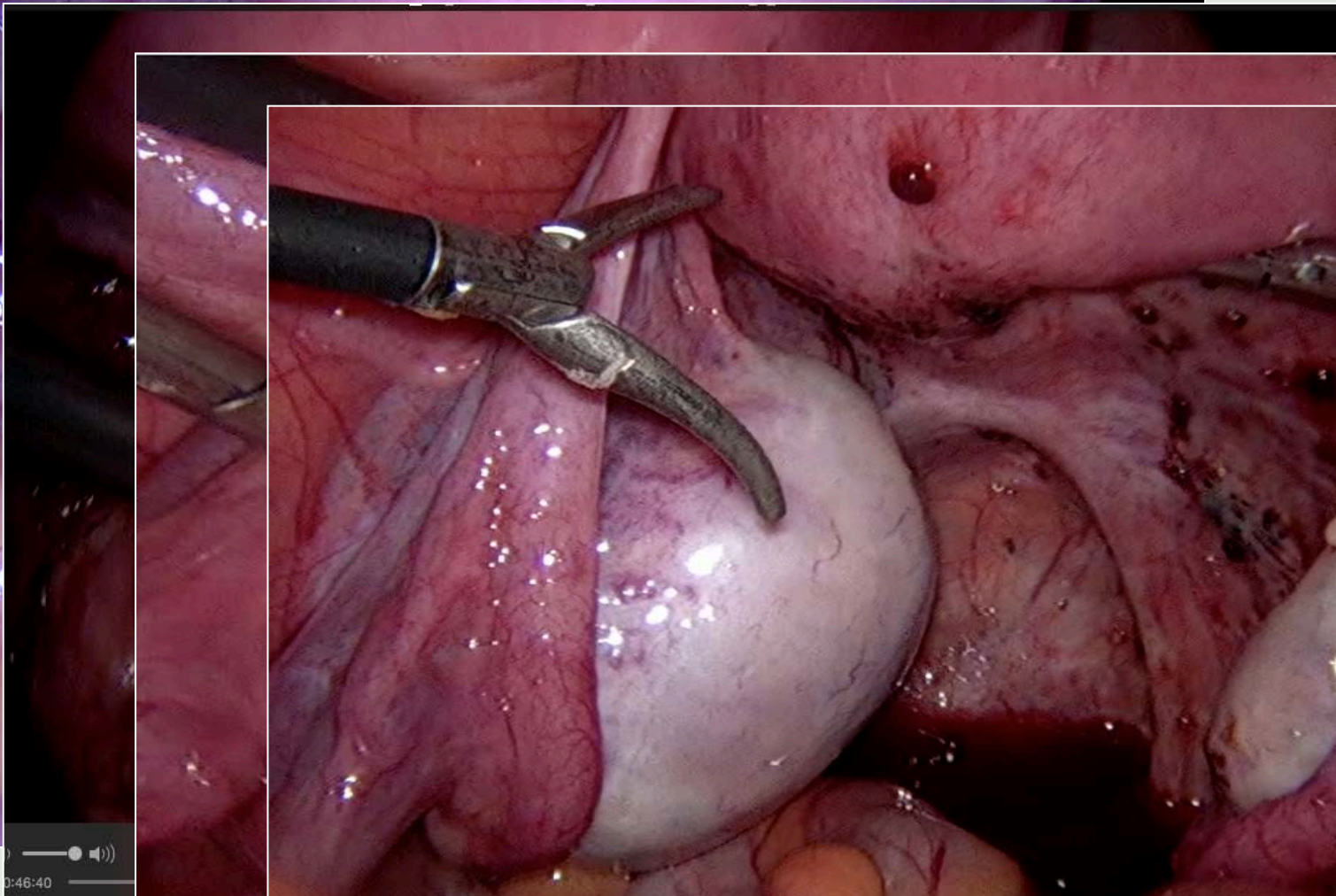
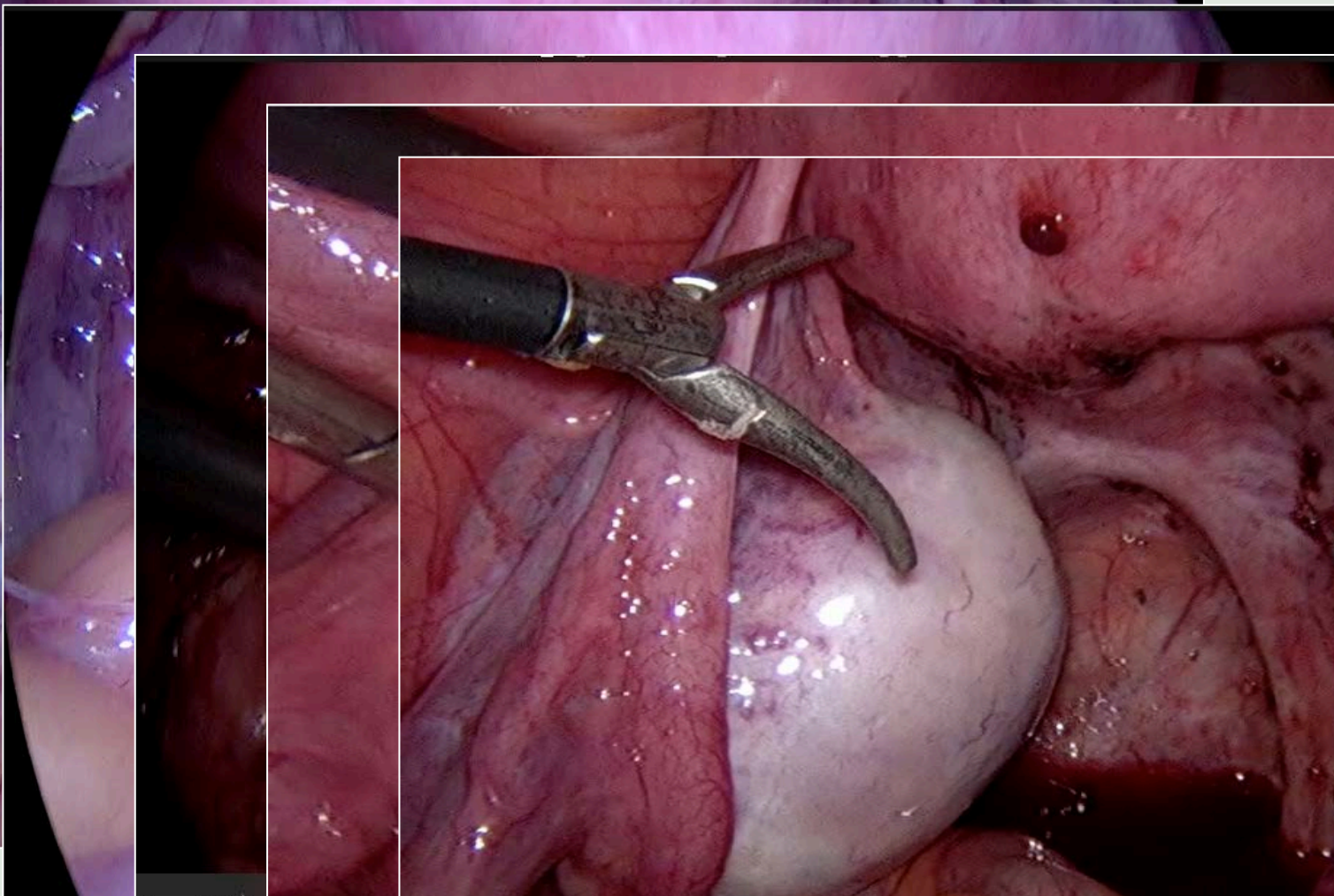
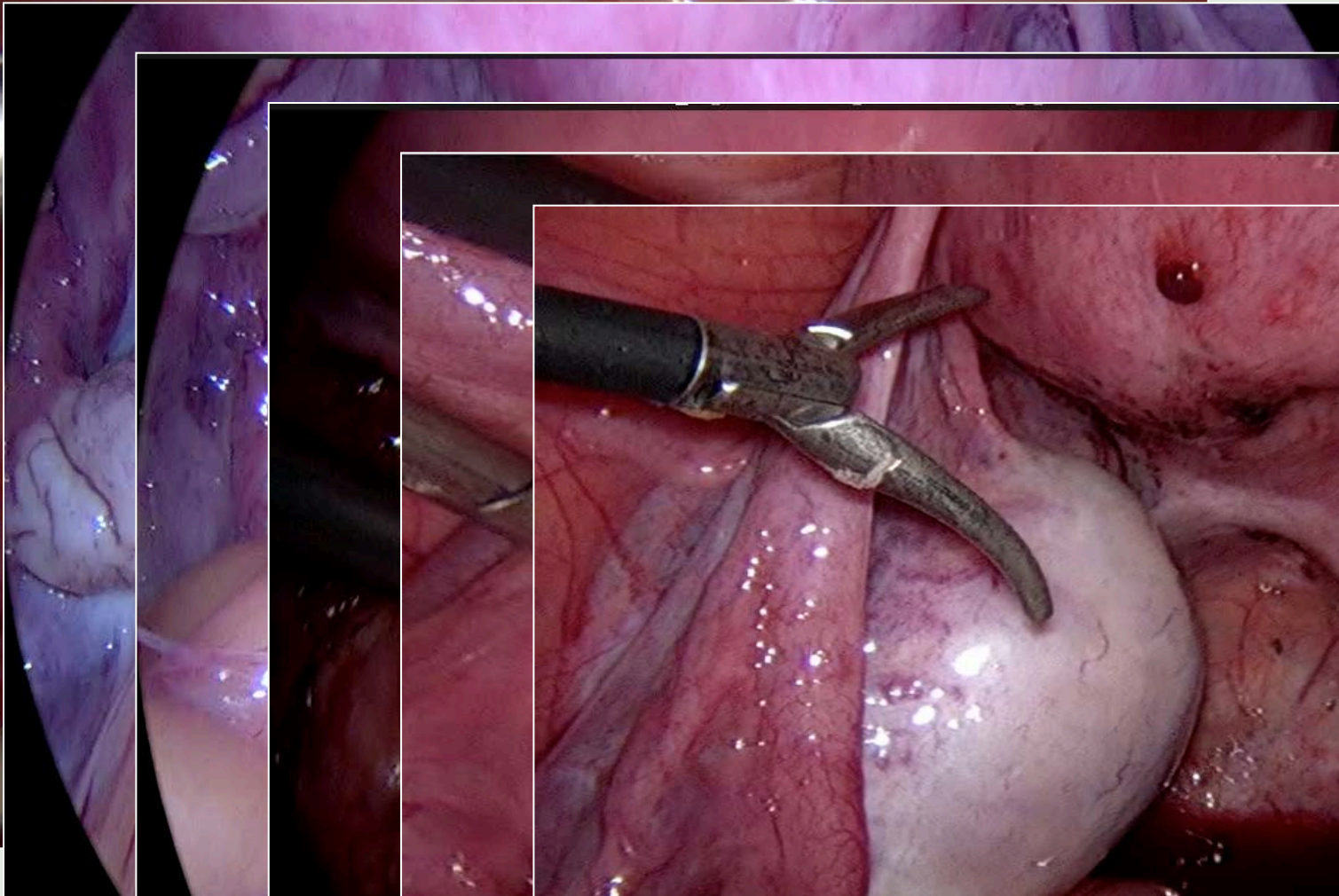
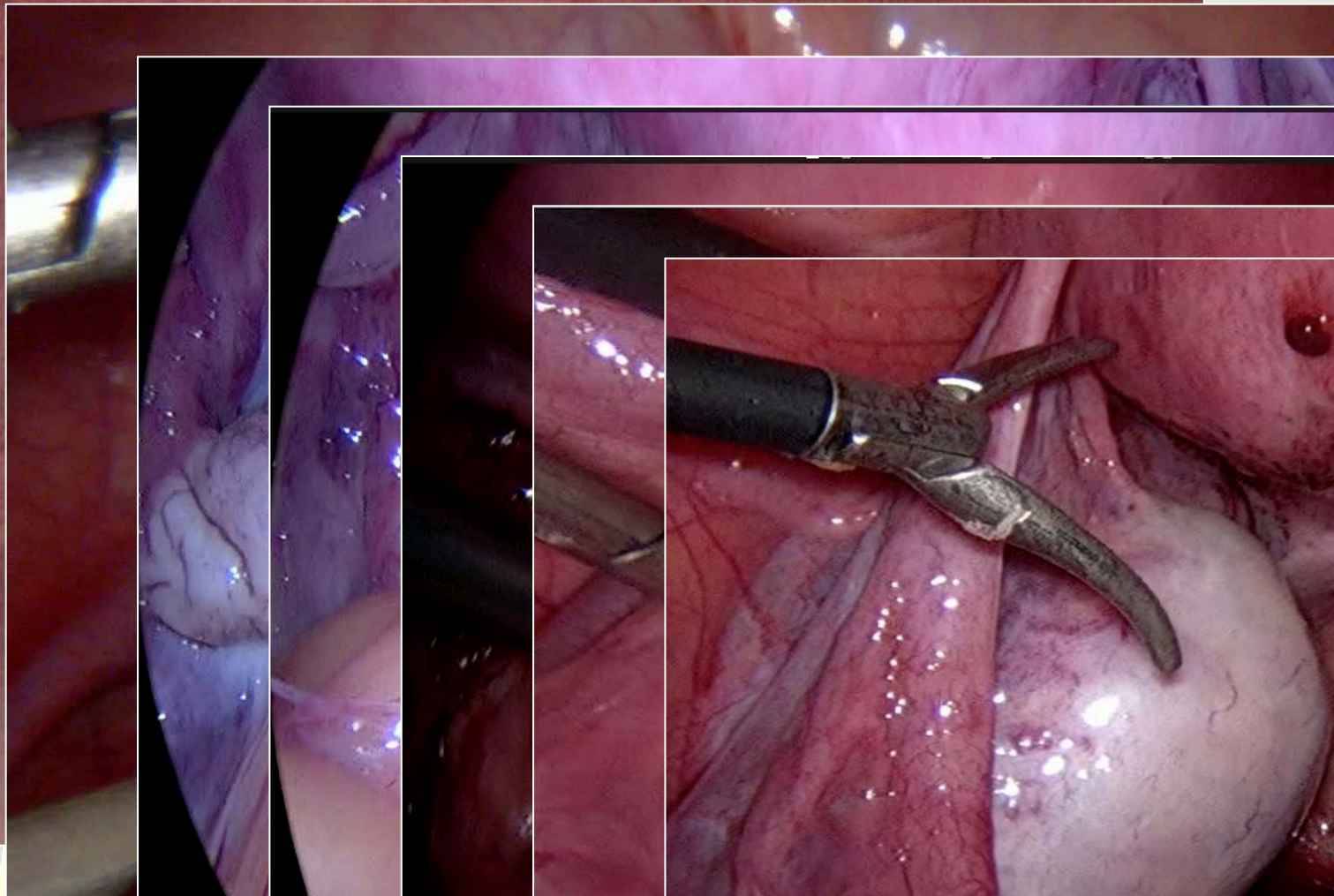
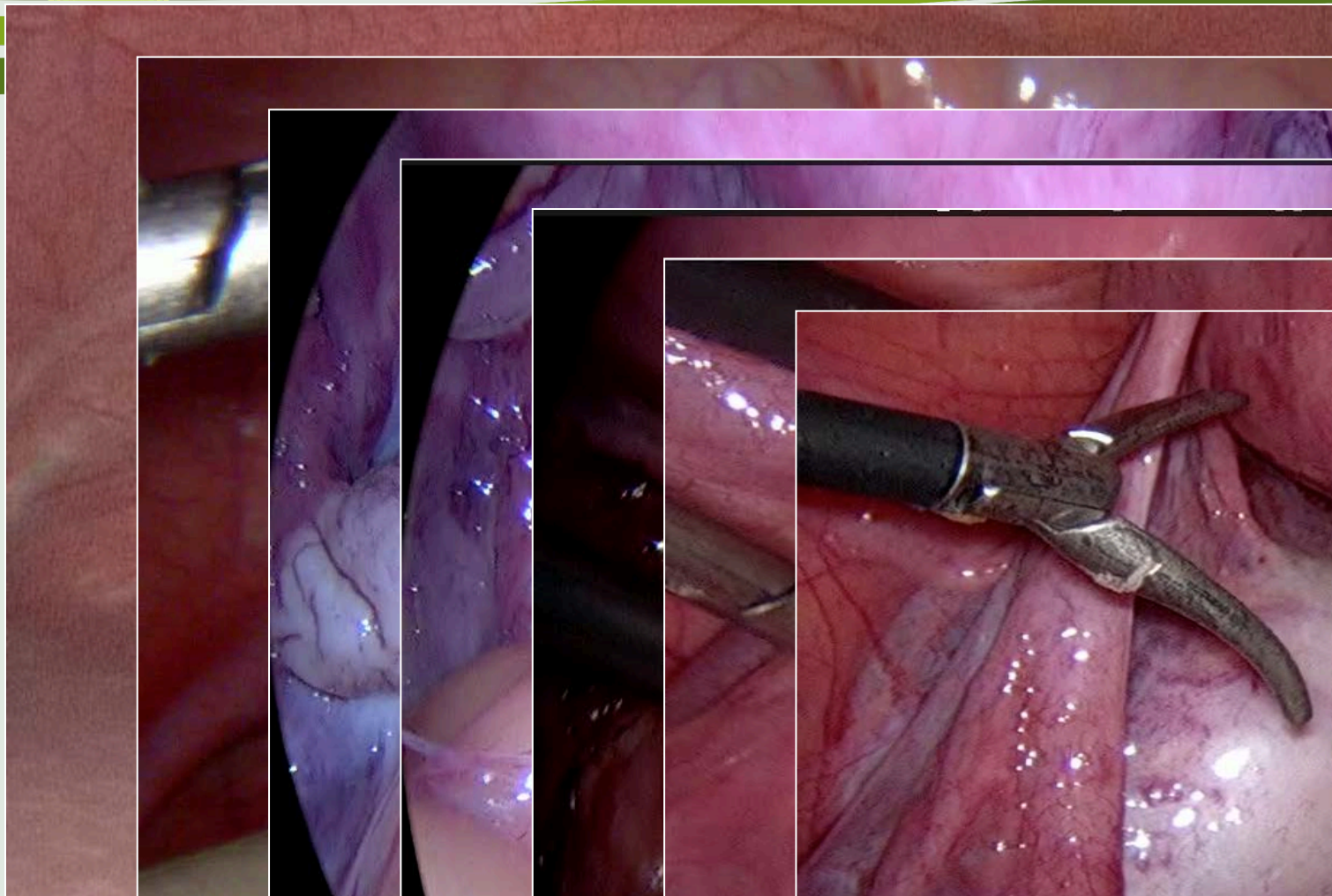
Ballard et al. *What's the delay? A qualitative study of women's experiences of reaching a diagnosis of endometriosis..*
Fertil Steril, 2006

DIAGNÓSTICO

● MALEFÍCIOS

- sensação de que são desacreditadas
- incerteza sobre seu futuro
- medo de uma doença pior
- desenvolvimento de outras comorbidades

Ballard et al .*What's the delay? A qualitative study of women 's experiences of reaching a diagnosis of endometriosis..*
Fertil Steril., 2006



DIAGNÓSTICO PRECOCE

● SUSPEITANDO

● DIAGNOSTICANDO

● EPIDEMIOLOGIA

- idade

31,5 anos - Chapron et al., 2012

35,4 anos - Abrão et al., 2011

adolescência - Laufer et al., 2003

perimenopausa - Haas et al., 2012

SUSPEITA

Adolescência

- 12% de endometriose dos 11- 13 anos
- adolescente com dor pélvica que não responde a medicação hormonal convencional: 70% é endometriose
- adolescente com dor pélvica sem melhora com AINH e ACO: laparoscopia

Laufer et al .*Adolescents endometriosis: diagnoses and treatments approaches..*
J Pediatric Adolesc Gynecol, 2003.

SUSPEITA

Adolescente

- atentar as malformações
- mais demora no diagnóstico
- tem maior chance de recorrência

Benagiano e Brosens .*Progress in the diagnosis and management of adolescents endometriosis..*
Reprod Biomed, 2018.

● EPIDEMIOLOGIA

- antecedentes familiares

Stefansson *et al.*, 2002

Nyholt *et al.*, 2012

- massa corporal

Kvastoff *et al.*, 2009

Nagle *et al.*, 2009

Shah *et al.*, 2013

- história menstrual

Epidemiological factors

Menstrual and reproductive factors

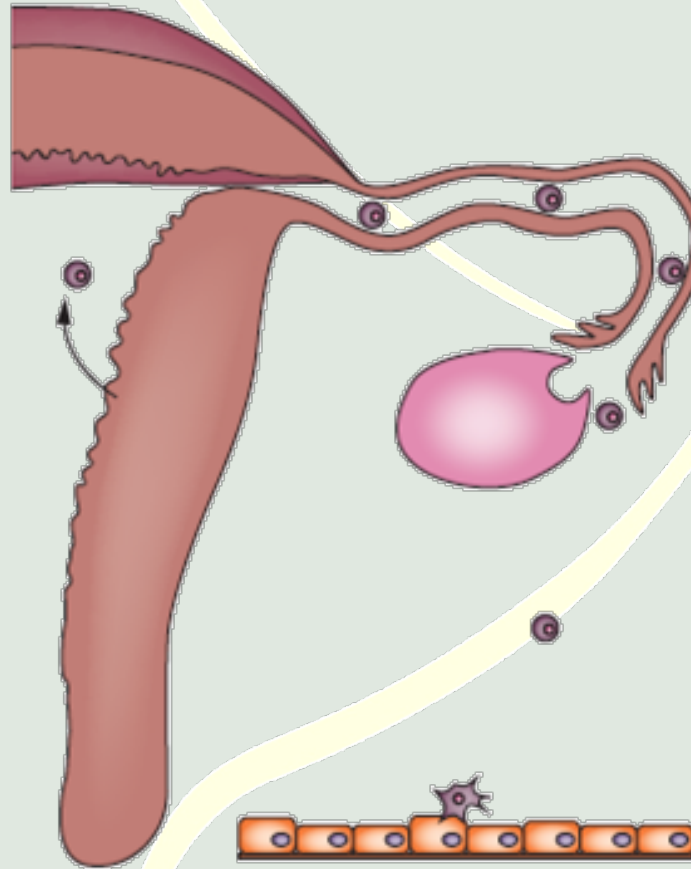
- Parity ↓↓
- Age at menarche (early) ↑
- Menstrual cycle length (short) ↑
- Duration of flows ↑

Constitutional factors

- Family history ↑
- BMI ↓
- Freckles ↑
- Nevi ↑

Personal habits

- Alcohol drinking ↑
- Diet: inconsistent
- Smoking: no effect
- Regular exercise ↓



Molecular and cellular alterations

Altered steroid biosynthesis and receptor response

- Increased ER β expression
- Increased aromatase expression
- Perturbations in progesterone signal intermediates: H0XA10, FOXO1, NF- κ B, Hic-5, NCoR2
- 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase-2 deficiency

Increased invasiveness and vascularization

- Upregulated MMP expression
- Increased peritoneal VEGF
- Overactive AKT
- Recruitment of Tie-2 expressing macrophages

Inflammatory response

- Production of chemokines: RANTES, MCP-1, IL-8
- Recruitment of alternatively activated macrophages
- Increased peritoneal IL-6, TNF
- Engagement of NF- κ B-dependent pathway
- Accumulation of iron and ROS production

Vercellini et al .*Endometriosis: pathogenesis and treatment.*
Nat. Rev. Endocrinol, 2014.

● MARCADORES CLÍNICOS

- dismenorréia
 - . 50-90% dos casos
 - . Progressiva
 - . Refratária aos tratamentos convencionais
 - . Interfere com atividades diárias

Giudice et al .*Endometriosis : Clinical practice.*,
New Engl J Med, 2010

● MARCADORES CLÍNICOS

- alterações intestinais cíclicas
- alterações urinárias cíclicas

ACOG. *Chronic Pelvic Pain*. Obstet Gynecol, 2004

Practice Committee of the American Society of Reproductive Medicine. Fertil Steril, 2008

- dor pélvica crônica
- infertilidade

D'Hooge et al. Sem. Reprod Med, 2003

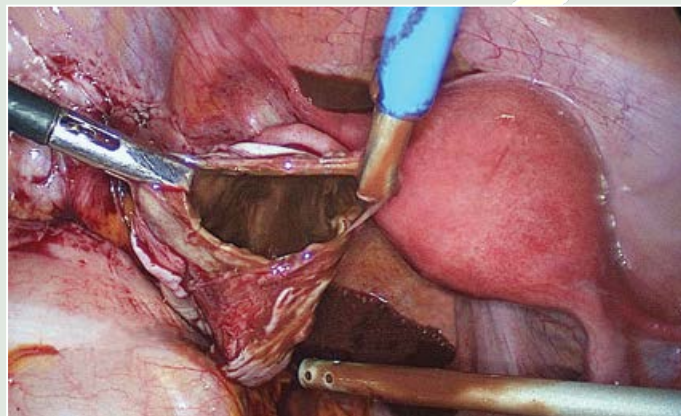
● MARCADORES CLÍNICOS

- exame físico

Eskenazi et al. *Fertil Steril*, 2001

Abrão et al. *Human Reprod*, 2007

Vercellini et al. *Nat Rev Endocrinol*, 2014



SUSPEITA

“É insuficiente em lesões mais altas que são inacessíveis ao toque digital, bem como endometriomas pequenos, lesões pequenas em intestino e bexiga, pacientes com malformações e pacientes virgens”

Chapron et al. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* , 2002

Carneiro et al. *Biomed Res Int*, 2013

DIAGNÓSTICO

- AVALIAÇÃO CLINICA
- BIOMARCADORES
- IMAGEM
- LAPAROSCOPIA

May et al .*Peripheral biomarkers of endometriosis: a systematic review.* Human Reprod,2010



DIAGNÓSTICO

“Não se recomenda o uso de biomarcadores, incluindo CA 125, no plasma , urina ou soro, para o diagnóstico de endometriose”

Management of woman with endometriosis. Human Reprod

ESHRE guideline, 2014

DIAGNÓSTICO

BIOMARCADORES

- Nenhum biomarcador foi capaz de diferenciar endometrioma ovariano de outras massas anexiais
- Nenhum biomarcador foi capaz de diferenciar os tipos de lesão de endometriose
- Nenhum biomarcador tem capacidade de ser utilizado como teste diagnóstico na prática clínica, nem isolado, nem em conjunto

Nisanblat et al .Cochrane Database, 2016

DIAGNÓSTICO

IMAGEM

- usados para melhorar o diagnóstico não invasivo
- são importantes para estabelecer o sítio da lesão e sua dimensão

Hsu et al .*Invasive e non-invasive methods for the diagnosis of endometriosis.*
Clin Obstet Gynecol, 2010.

Carneiro et al .*Clinical Prediction of deeply infiltrative endometriosis before surgery: it's feasible?.*
Biomed Reser Intern, 2013.

DIAGNÓSTICO

“USG deve ser considerado a primeira linha na escolha de um método de imagem em mulheres sob investigação de dor pélvica de origem ginecológica”

Cicchiello et al .*Ultrasound Evaluation of Gynecologic Causes of Pelvic Pain..*
Obstet Gynecol Clin North Am, 2011.

DIAGNÓSTICO

IMAGEM - USG

- Não invasivo/ boa tolerabilidade/ baixo custo
- Operador dependente
- Não ajuda na endometriose peritoneal

Barcelos et al .*Agreement between the preoperative findings and the operative diagnosis in patients with deep endometriosis..*

Arch Gynecol Obstet, 2015.

DIAGNÓSTICO

IMAGEM - USG

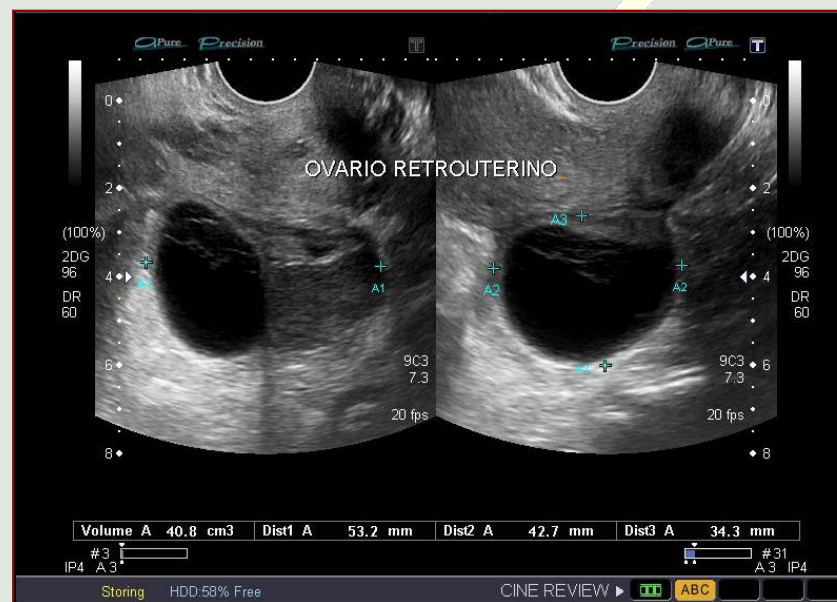
- Sensibilidade de 98-100% ovário, bexiga, reto e lesões retrocervicais
- Especificidade de 90% para septo retovaginal e Fundo de Saco de Douglas
- Baixa sensibilidade (<25%) para avaliar lesões em Lig útero-sacros e insuficiente para doença multifocal em intestino

Hudelist et al. *Transvaginal sonography vs. Clinical examination in the preoperative diagnosis of deep infiltrating endometriosis..*
J Ultrasound Obstet Gynecol, 2011

ENDOMETRIOSE PROFUNDA

- Na suspeita clínica deve-se realizar USG
- A sensibilidade e especificidade é $> 85\%$
- É um instrumento útil quando: realizado por um experiente ultrassonografista sempre em contato com o cirurgião

Koninckx et al .*Deep endometriosis; definition, diagnoses and treatment.*,
Fertil Steril, 2012.



DIAGNÓSTICO

IMAGEM – RM

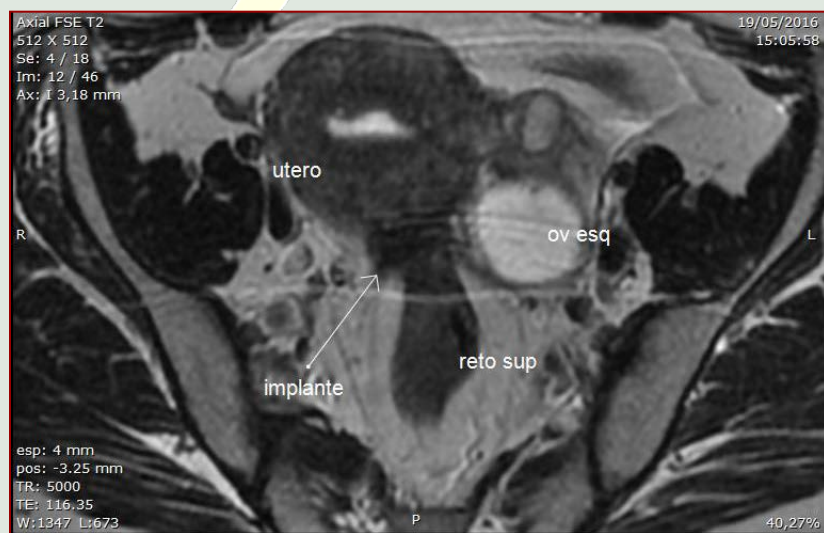
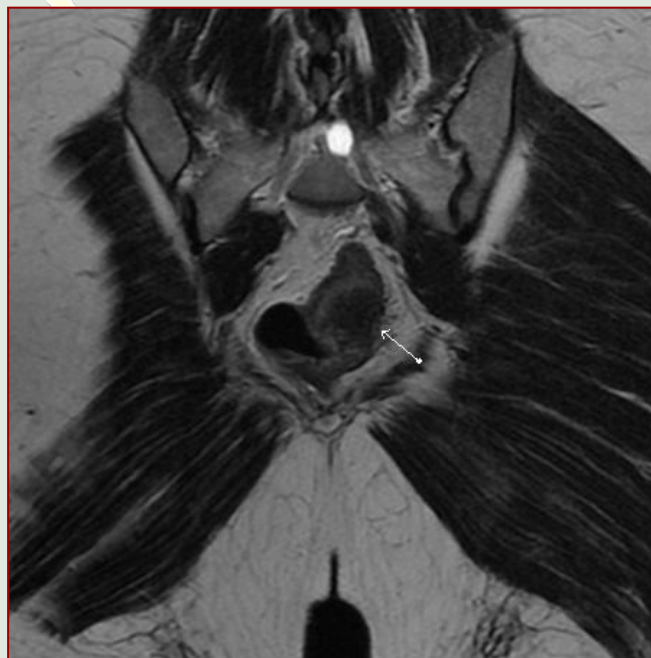
- Não invasivo/ bem tolerado/ custo alto
- Não operador dependente
- Alta acurácia para ovários e endometriose profunda
- Promove um mapeamento da cavidade pélvica

Bazot et al .*Diagnostic accuracy of physical examination, transvaginal sonography, rectal endoscopy sonography, and magnetic ressonance imaging to diagnose deep infiltrating endometriosis..*

Fertil Steril, 2008.

Hoyos et al .*Endometriosis and Imaging.*

Clin Obstet Gynecol, 2017.



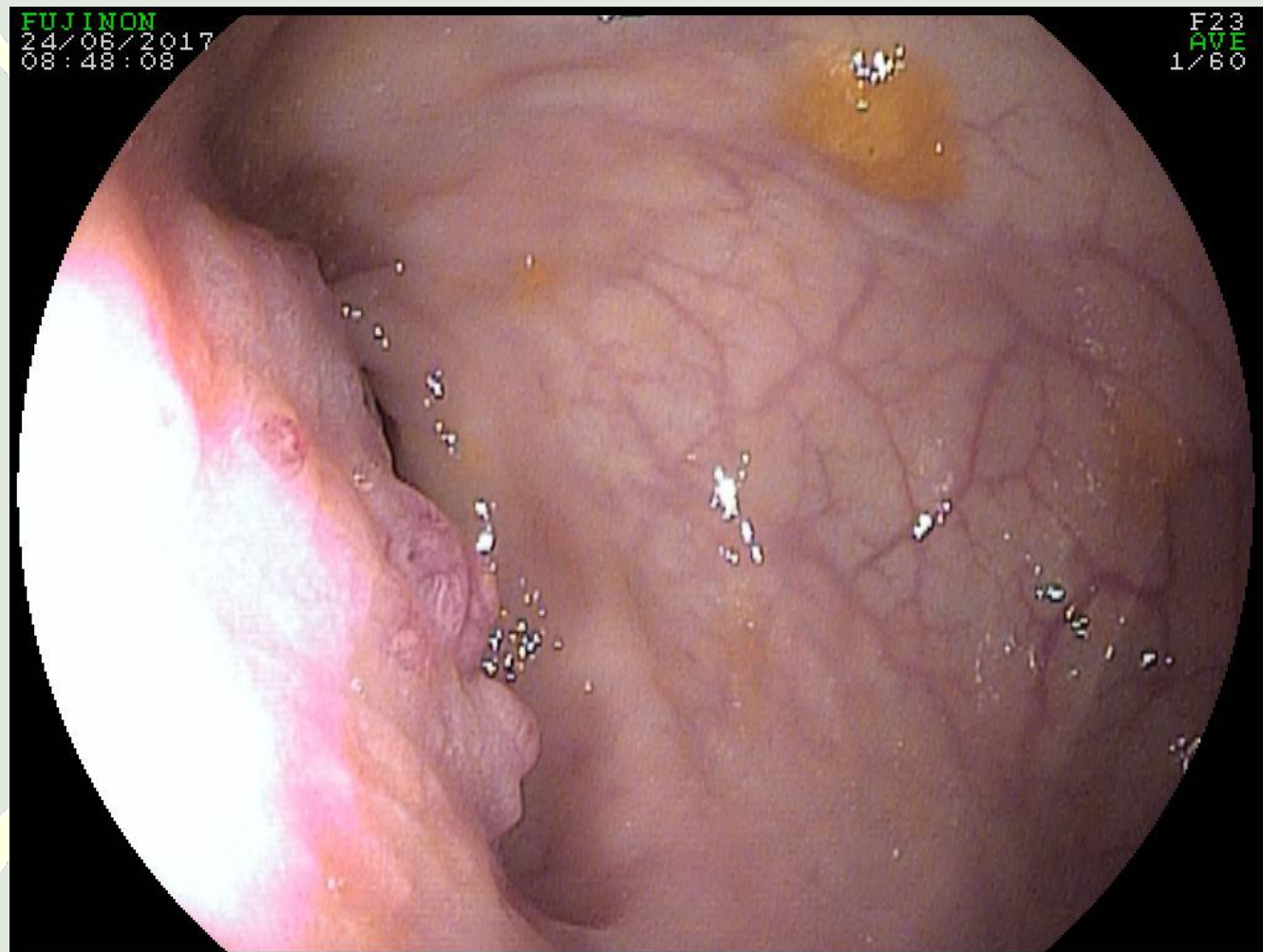
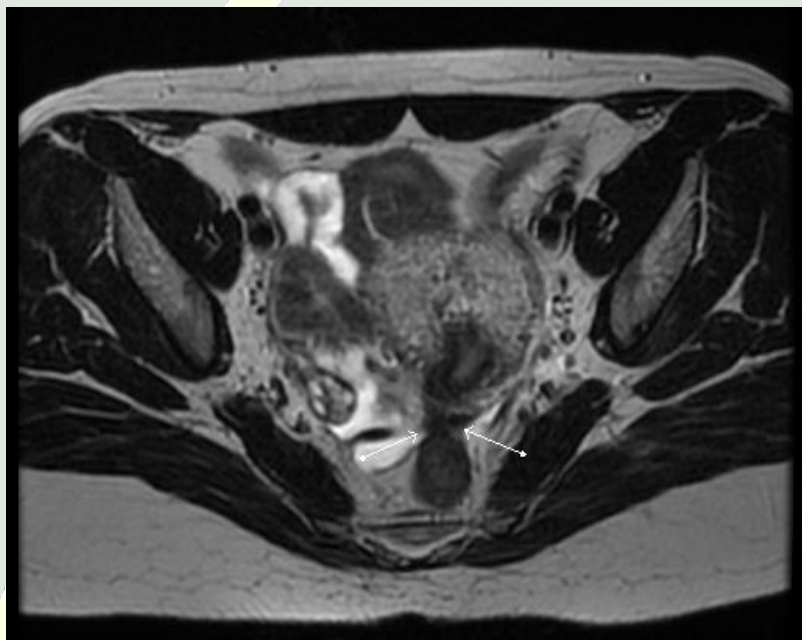


Table III. Sensitivity, specificity, positive and negative predictive values and accuracy of TVUS, digital vaginal examination and MRI in the diagnosis of deep retrocervical and rectosigmoid endometriosis in the 104 patients submitted to laparoscopy.

Site	Method	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV	Accuracy
Recto-sigmoid	TVUS	98.1% (53/54)	100% (50/50)	100% (53/53)	98% (50/51)	99%(103/104)
	MRI	83.3% (45/54)	98% (49/50)	97.8% (45/46)	84.4% (49/58)	90.3%(94/104))
	Vaginal-digital exam	72.2% (39/54)	54% (27/50)	62.9% (39/62)	64.2% (27/42)	63.4% (66/104)
	<i>P</i> -value	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001
Retro-cervical	TVUS	95.1% (39/41)	98.4% (62/63)	98% (39/40)	97% (62/64)	97% (101/104)
	MRI	76% (31/41)	68% (43/63)	61%(31/51)	81%(43/53)	71% (74/104)
	Digital vaginal exam	68.3% (28/41)	46% (29/63)	45.1% (28/62)	69% (29/42)	54.8% (57/104)
	<i>P</i> -value	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001

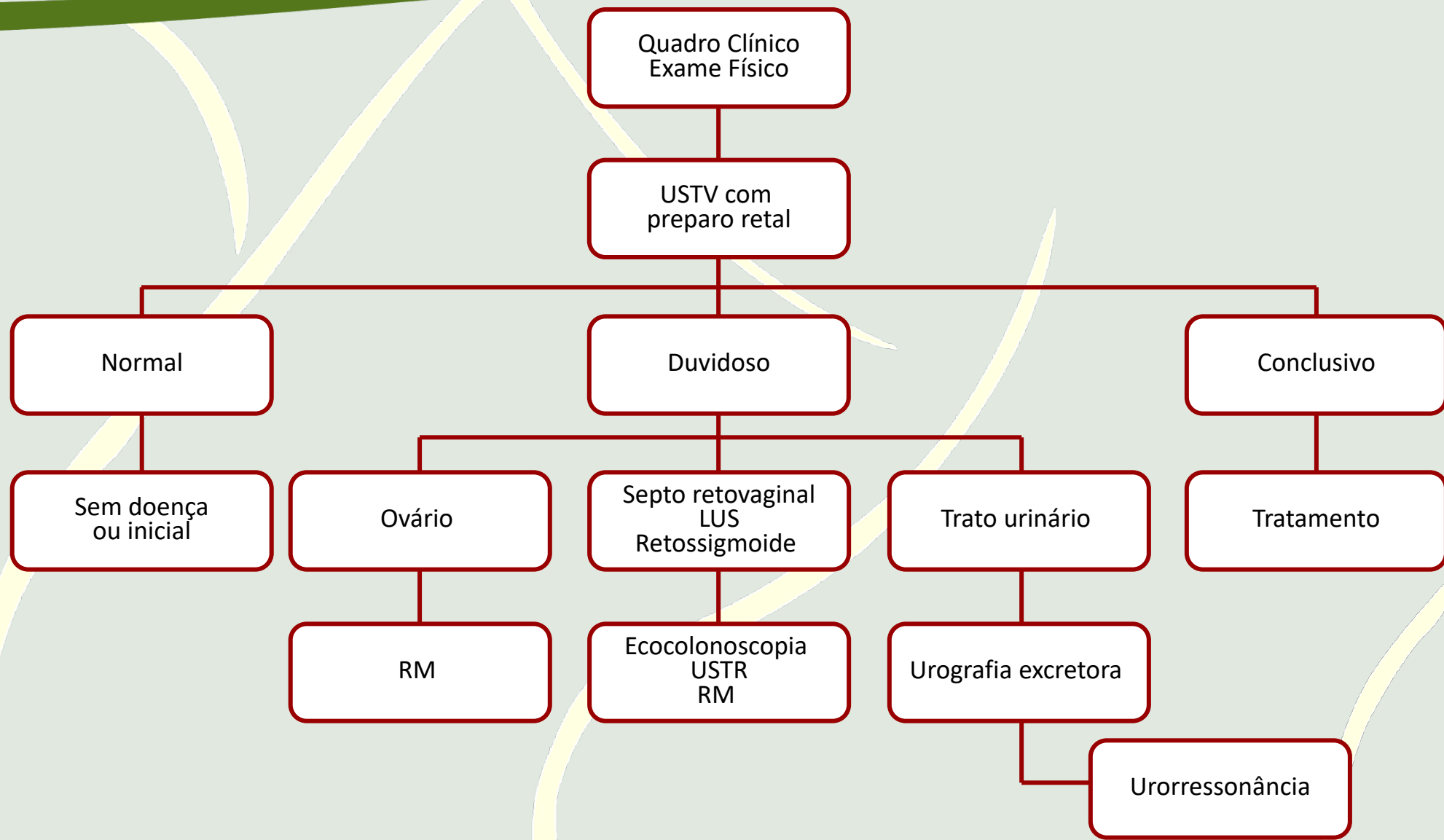
TVUS, transvaginal ultrasonography; MRI, magnetic resonance imaging; *n*, number of cases; PPV, positive predictive value; NPV, negative predictive value.

Abrão et al .*Comparison between clinical examination, transvaginal sonography and magnetic resonance imaging for the diagnosis of deep endometriosis..*
Human Reprod, 2007.

Comparison of the sensitivity, accuracy, LR⁺, and LR⁻ of physical examination, TVS, RES, and MRI compared to surgical and pathologic findings.

Test		PE	TVS	RES	MRI
USLs	Sensitivity	0.73 (0.63–0.82)	0.78 (0.69–0.87)	0.48 (0.37–0.59)	0.84 (0.77–0.92)
	Diagnostic accuracy	0.74 (0.64–0.82)	0.77 (0.69–0.86)	0.47 (0.36–0.56)	0.85 (0.77–0.92)
	LR ⁺	3.3 (0.95–11.1)	2.34 (0.93–5.96)	0.86 (0.45–1.06)	7.59 (1.19–48.3)
	LR ⁻	0.34 (0.22–0.58)	0.32 (0.18–0.60)	1.16 (0.73–3.91)	0.18 (0.10–0.31)
Vagina	Sensitivity	0.50 (0.32–0.68)	0.47 (0.29–0.65)	0.07 (0–0.16)	0.80 (0.66–0.94)
	Diagnostic accuracy	0.75 (0.66–0.84)	0.79 (0.71–0.88)	0.70 (0.60–0.79)	0.84 (0.76–0.91)
	LR ⁺	3.88 (1.85–8.11)	9.64 (3.00–31.0)	—	5.51 (2.94–10.3)
	LR ⁻	0.57 (0.40–0.83)	0.56 (0.40–0.70)	0.93	0.23 (0.11–0.48)
RV septum	Sensitivity	0.18 (0–0.41)	0.09 (0–0.26)	0.18 (0–0.41)	0.55 (0.16–0.75)
	Diagnostic accuracy	0.87 (0.80–0.94)	0.88 (0.81–0.95)	0.86 (0.79–0.93)	0.94 (0.87–0.98)
	LR ⁺	4.91 (0.92–26.2)	7.36 (0.50–109.5)	3.68 (0.76–17.8)	44.18 (4.73–286.8)
	LR ⁻	0.85 (0.64–1.13)	0.92 (0.76–1.11)	0.86 (0.65–1.14)	0.46 (0.32–0.95)
Intestine	Sensitivity	0.46 (0.34–0.58)	0.94 (0.88–1.00)	0.89 (0.83–0.98)	0.87 (0.79–0.96)
	Diagnostic accuracy	0.54 (0.44–0.65)	0.96 (0.91–1.00)	0.89 (0.86–0.97)	0.87 (0.83–0.95)
	LR ⁺	1.67 (0.87–3.19)	—	12.89 (3.54–51.8)	12.66 (3.31–48.37)
	LR ⁻	0.75 (0.54–1.03)	0.06	0.12 (0.05–0.22)	0.14 (0.07–0.26)

Note: PE = physical examination; TVS = transvaginal sonography; RES = rectal endoscopic sonography; MRI = magnetic resonance imaging; USLs = uterosacral ligaments; RV septum = rectovaginal septum; LR⁺ = positive likelihood ratio; LR⁻ = negative likelihood ratio.



CONSIDERAÇÕES FINAIS

- Nunca subestime a dor da paciente
- Sempre considerar endometriose como possível causa de dor cíclica severa
- Obter história detalhada antes de realizar avaliação clínica e de imagem
- Planejar seguimento e consulta frequentes para reavaliar a paciente

Zannoni et al. *Dysmenorrhea, absenteeism from school, and symptoms suspicious for endometriosis in adolescents.*
J. Pediatr. Adolesc. Gynecol, 2014.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

- Quadro clínico - principal marcador
- Atenção as adolescentes
- Biomarcadores - futuro
- Imagem- experiência e interação
- Videolaparoscopia - manejo e expertise

