

Tainá Pezzin Rocha

**Associação entre os sintomas e a topografia das lesões da
endometriose pélvica**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Mestre em Ciências

Programa de Ginecologia e Obstetrícia

Orientador: Prof. Dr. Mauricio Simões Abrão

São Paulo

2022

Tainá Pezzin Rocha

**Associação entre os sintomas e a topografia das lesões da
endometriose pélvica**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Mestre em Ciências

Programa de Ginecologia e Obstetrícia

Orientador: Prof. Dr. Mauricio Simões Abrão

São Paulo

2022

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Rocha, Tainá Pezzin
Associação entre os sintomas e a topografia das
lesões da endometriose pélvica / Tainá Pezzin
Rocha. -- São Paulo, 2022.
Dissertação (mestrado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Obstetrícia e Ginecologia.
Orientador: Mauricio Simões Abrão.

Descritores: 1.Endometriose 2.Siniais e sintomas
3.Dismenorreia 4.Dispareunia 5.Dor pélvica
6.Infertilidade

USP/FM/DBD-354/22

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Dedico esta dissertação...

À minha filha Íris, que tornou o caminho até aqui um pouco mais desafiador, mas, ao mesmo tempo, muito mais feliz e colorido.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador Prof. Mauricio Abrão, pela oportunidade de realizar este trabalho, por acreditar em minha capacidade e pelo imensurável conhecimento adquirido. Não tenho palavras para agradecer!

Aos meus pais, que mesmo de longe sempre foram minha rede de apoio e me incentivaram a seguir com minha formação acadêmica.

Ao meu marido, por compreender os momentos de ausência e ao mesmo tempo estar ao meu lado quando precisava desabafar ou de alguém para cuidar de nossa pequena.

Aos colegas do Setor de Endometriose pelo acolhimento e conhecimento compartilhado, em especial Marina Andres, pela colaboração na coleta de dados, discussão e elaboração do artigo.

À Ana Flávia pela paciência na interminável análise de consistência e Cleyton Zanardo pelas incontáveis análises estatísticas.

Ao Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP por me acolher desde a residência médica e ter se tornado minha segunda casa por muitos anos.

Ao Departamento de Obstetrícia e Ginecologia e seus docentes e assistentes por todo o aprendizado e contribuição para minha formação profissional e acadêmica.

Ao Prof. Baracat, pela oportunidade de realizar o mestrado à distância e pelas correções realizadas neste manuscrito.

Esta dissertação está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver)*.

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS, SÍMBOLOS E SIGLAS

LISTA DE TABELAS

RESUMO

ABSTRACT

1. INTRODUÇÃO	2
1.1. Endometriose	2
1.2. Topografia das lesões de endometriose pélvica	4
1.3. Fisiopatogenia da dor	5
1.4. Associação entre estadiamento e sintomas	7
1.5. Associação entre topografia das lesões e sintomas	10
1.6. Associação entre topografia das lesões e infertilidade	16
1.7. Relevância do tema	17
2. OBJETIVOS	19
2.1. Objetivo geral	19
2.2. Objetivos específicos	19
3. MÉTODOS	21
3.1. Desenho do estudo	21
3.2. Tamanho amostral	23
3.3. Análise Estatística	24
4. RESULTADOS	27
5. DISCUSSÃO	48
6. CONCLUSÕES	66
7. ANEXOS	68
8. REFERÊNCIAS	72

LISTA DE ABREVIATURAS, SÍMBOLOS E SIGLAS

%	Porcentagem
±	Mais ou menos
≥	Maior ou igual
≤	Menor ou igual
<	Menor
>	Maior
=	Igual
Abd.	Abdominais
AFS	<i>American Fertility Society</i>
ASRM	<i>American Society for Reproductive Medicine</i>
CAPpesq	Comitê de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
Cir.	Cirurgias
cm	Centímetros
CNPJ	Cadastro Nacional da Pessoa Jurídica
D.	Doenças
DCV	Doenças cardiovasculares
D.I.	Doença inflamatória
DP	Desvio padrão
DPA	Dor pélvica acíclica
DSM	Dismenorreia
DSP	Dispareunia
DSQ	Disquezia
DSU	Disúria
EDT	Endometriose
EE	Etinilestradiol
EVA	Escala visual analógica
<i>et al.</i>	E outros

GnRH	Hormônio liberador de gonadotrofinas
HC-FMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
IC	Intervalo de confiança
IMC	Índice de massa corpórea
INF	Infertilidade
Int.	Intervalo
Lig.	Ligamento
Malf.	Malformações
Medic.	Medicações
mm	Milímetros
n	Número de indivíduos/ amostra
NS	Não significativo
OR	<i>Odds ratio</i>
p	p valor
r-AFS	Estadiamento revisado da <i>American Fertility Society</i>
r-ASRM	Estadiamento revisado da <i>American Society for Reproductive Medicine</i>
REDCap	<i>Research Eletronic Data Capture</i>
S.	Síndromes
SF-36	<i>Short Form 36</i>
SIU-LNG	Sistema intrauterino liberador de levonorgestrel
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Tamanho amostral para proporção, considerando a significância de 0,05 e variando a margem de erro.....	24
Tabela 2 - Análises descritivas das características das pacientes: dados sociodemográficos.....	28
Tabela 3 - Análises descritivas das características das pacientes: dados clínicos.....	28
Tabela 4 - Análises descritivas dos sintomas, topografia das lesões, classificação e estadiamento da endometriose.....	30
Tabela 5 - Análises simples sintomas dismenorreia, dispareunia e dor pélvica acíclica e características das pacientes.....	34
Tabela 6 - Análises simples sintomas disquezia, disúria e infertilidade e características das pacientes.....	35
Tabela 7 - Regressão logística sintomas e todas as variáveis.....	37
Tabela 8 - Análises simples sintomas e compartimentos das lesões profundas.....	40
Tabela 9 - Análises simples sintomas e compartimentos das lesões superficiais....	41
Tabela 10 - Regressão logística sintomas e classificação da endometriose.....	42
Tabela 11 - Associação entre os sintomas dismenorreia, dispareunia e dor pélvica acíclica e o tamanho das lesões superficiais, ovarianas e profundas.....	44
Tabela 12 - Associação entre os sintomas disquezia, disúria e infertilidade e o tamanho das lesões superficiais, ovarianas e profundas.....	45
Tabela 13 - Associação entre as comorbidades e a classificação da endometriose.....	46

RESUMO

Rocha TP. *Associação entre os sintomas e a topografia das lesões da endometriose pélvica* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2022.

Introdução: A endometriose acomete cerca de 10 a 15% das mulheres em idade reprodutiva e tem como principais sintomas: dismenorrea, dispareunia de profundidade, dor pélvica acíclica, sintomas intestinais e urinários cíclicos e infertilidade. A maioria dos estudos que avaliam a associação entre os sintomas e a topografia das lesões de endometriose possui pequenas amostras, metodologia heterogênea, além de resultados discordantes. Entretanto, na prática clínica é comum que a ressecção de lesões em determinadas topografias ocasione a melhora de sintomas específicos, o que confirma a necessidade de elucidar essa associação. **Objetivo:** Avaliar a associação entre os sintomas e a topografia das lesões de endometriose. **Métodos:** Estudo retrospectivo incluindo 1116 pacientes submetidas à laparoscopia para tratamento de endometriose entre 2009 e 2019, provenientes do Setor de Endometriose da Divisão de Ginecologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP e da Clínica Medicina da Mulher. Para a avaliação dos sintomas, as pacientes foram divididas em dois grupos conforme a intensidade dos sintomas na escala visual analógica de dor: escore <7 e escore ≥7, de acordo com questionário realizado no pré-operatório. As topografias das lesões foram descritas no pós-operatório e as pacientes divididas conforme o estadiamento da r-ASRM (1997), a classificação da doença (superficial, ovariana e profunda), os compartimentos acometidos (anterior, posterior e lateral) e o tamanho das lesões (<1 cm, ≥1 e <3 cm, ≥3 cm). Os dados coletados foram tabulados e posteriormente submetidos à análise estatística. Foram considerados significativos valores de $p < 0,05$. **Resultados:** Após a análise multivariada foi encontrada associação entre dismenorrea ≥7 e endometriose de retossigmoide e tubas (OR=1,53; IC 1,12-2,09; $p < 0,01$ e OR=1,93; IC 1,25-2,99; $p < 0,01$, respectivamente); dispareunia ≥7 e

endometriose de retossigmoide (OR=1,54; IC 1,19-1,98; $p<0,01$); dor pélvica acíclica ≥ 7 e endometriose de tubas (OR=1,47; IC 1,06-2,03; $p=0,02$); disquezia ≥ 7 e endometriose de vagina, ureter e retossigmoide (OR=1,46; IC 1,05-2,03; $p=0,02$, OR=1,90; IC 1,04-3,49; $p=0,04$; OR=2,29; IC 1,74-3,00; $p<0,01$, respectivamente); disúria ≥ 7 e endometriose de bexiga, tubas e intestinal direita (OR=6,46; IC 3,75-11,13; $p<0,01$, OR=1,61; IC 1,01-2,55; $p=0,04$, OR=1,64; IC 1,02-2,65; $p=0,04$, respectivamente); infertilidade e endometriose de peritônio, vagina, retossigmoide e tubas (OR=1,70; IC 1,14-2,53; $p<0,01$, OR=1,88; IC 1,14-3,10; $p=0,01$, OR=1,60; IC 1,09-2,35; $p=0,02$ e OR=2,21; IC 1,37-3,54; $p<0,01$, respectivamente). Os sintomas dismenorreia, dispareunia, disquezia e disúria com intensidade ≥ 7 apresentaram associação com maior frequência de endometriose profunda e menor frequência de endometriose superficial ($p=0,01$; 0,04; $<0,01$ e 0,02; respectivamente). Já a endometriose ovariana não demonstrou correlação com nenhum dos sintomas. Além disso, foi observada associação entre o acometimento de múltiplos compartimentos pela endometriose profunda e maior chance de ocorrência de sintomas dolorosos severos e infertilidade. **Conclusões:** Este estudo confirma a associação entre as diferentes topografias das lesões de endometriose e sintomas específicos, além da influência do número de compartimentos acometidos pela endometriose profunda na severidade dos sintomas dolorosos e na chance de infertilidade.

Descritores: Endometriose; Sinais e sintomas; Dismenorreia; Dispareunia; Dor pélvica; Infertilidade.

ABSTRACT

Rocha TP. *Association between symptoms and topography of pelvic endometriosis lesions* [dissertation]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2022.

Introduction: Endometriosis affects about 10 to 15% of women in reproductive age and the main symptoms include: dysmenorrhea, deep dyspareunia, noncyclic chronic pelvic pain, cyclic gastrointestinal and urinary symptoms, and infertility. Most studies that assess the association between symptoms and sites of disease have small samples, heterogeneous methodology, and conflicting results. However, in clinical practice, it is common that resection of certain lesions results in improvement of specific symptoms, which confirms the need to clarify this association. **Objective:** To evaluate the association between the symptoms and topography of endometriosis lesions. **Methods:** Retrospective study including 1116 consecutive patients who underwent laparoscopy for endometriosis treatment between 2009 and 2019, from Endometriosis Section, Gynecologic Division of *Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP* and *Clínica Medicina da Mulher*. For the assessment of symptoms, patients were divided into two groups (score <7 and score ≥7), according to the intensity of the symptoms in a 10 cm visual analogue scale questionnaire applied before surgery. After the surgery, the sites of lesions were described and the patients divided according to the r-ASRM stage (1997), the endometriosis classification (superficial, ovarian and deep), the affected compartments (anterior, posterior and lateral), and the lesion size (<1 cm, ≥1 e <3 cm, ≥3 cm). Data was collected and submitted to statistical analyses and p value <0,05 was considered statistically significant. **Results:** After multivariate analyses it was observed an association between dysmenorrhea ≥7 and rectosigmoid and fallopian tubes endometriosis (OR=1.53; CI 1.12-2.09; p<0.01 and OR=1.93; CI 1.25-2.99; p<0.01, respectively); dyspareunia ≥7 and rectosigmoid endometriosis (OR=1.54; CI 1.19-1.98; p<0.01); noncyclic chronic pelvic pain ≥7 and fallopian

tubes endometriosis (OR=1.47; CI 1.06-2.03; p=0.02); dyschezia ≥ 7 and vaginal, ureter, and rectosigmoid endometriosis (OR=1.46; CI 1.05-2.03; p=0.02, OR=1.90; CI 1.04-3.49; p=0.04 and OR=2.29; CI 1.74-3.00; p<0.01, respectively); dysuria ≥ 7 and bladder, fallopian tubes, and right intestinal endometriosis (OR=6.46; CI 3.75-11.13; p<0.01, OR=1.61; CI 1.01-2.55; p=0.04 and OR=1.64; CI 1.02-2.65; p=0.04, respectively); infertility and peritoneum, vaginal, rectosigmoid, and fallopian tubes endometriosis (OR=1.70; CI 1.14-2.53; p<0.01, OR=1.88; CI 1.14-3.10; p=0.01, OR=1.60; CI 1.09-2.35; p=0.02 and OR=2.21; CI 1.37-3.54; p<0.01, respectively). The symptoms dysmenorrhea, dyspareunia, dyschezia, and dysuria with intensity ≥ 7 were associated with a higher frequency of deep endometriosis and lower frequency of superficial endometriosis (p=0.01; 0.04; <0.01 and 0.02, respectively). Ovarian endometriosis was not related to any of the symptoms. In addition, it was observed an association between the involvement of multiple compartments by deep endometriosis and a greater chance of severe pain symptoms and infertility.

Conclusions: This study confirms the association between different localizations of endometriosis lesions and specific pain symptoms, as well as the influence of the number of deep endometriosis compartments affected on the severity of pain symptoms and the chance of infertility.

Descriptors: Endometriosis; Signs and symptoms; Dysmenorrhea; Dyspareunia; Chronic pelvic pain; Infertility.

INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

1.1. Endometriose

A endometriose é caracterizada pela presença de tecido endometrial (glândulas ou estroma) fora da cavidade uterina e acomete cerca de 10 a 15% das mulheres em idade reprodutiva (1).

O sintoma mais comum observado no momento do diagnóstico é a dismenorreia (62 - 79%), seguido de dor pélvica acíclica (56 - 69%) e dispareunia (45 - 54%). Disquezia e disúria são menos frequentes (29% e 10%, respectivamente) (2, 3). Em mulheres com dor pélvica crônica, estima-se que 71 - 87% possuem endometriose e naquelas com infertilidade entre 20 - 50% têm o diagnóstico da doença (4).

É frequente haver um atraso de 4 a 11 anos entre o início dos sintomas e o diagnóstico, o que causa grande repercussão na qualidade de vida da mulher além de diminuir significativamente sua produtividade e onerar a saúde pública e privada (5, 6). Esse impacto na qualidade de vida pode ser mensurado através da aplicação de questionários direcionados, como o SF-36 (*Short Form 36*) (7), em que são observados prejuízos nos domínios da saúde física e mental diretamente proporcionais à intensidade da dor da paciente (8).

Poucas características foram associadas de forma consistente a um aumento do risco de endometriose, como: baixo peso ao nascer, menarca precoce, ciclos menstruais curtos, menor paridade e baixo índice de massa corpórea (IMC). Entretanto, existe uma dificuldade em interpretar se essas condições são fatores de risco ou consequências da doença, devido a problemas metodológicos no desenho desses estudos (9).

Algumas comorbidades são observadas com maior frequência em mulheres com endometriose, provavelmente devido à fatores etiológicos em comum, como por exemplo: distúrbios tireoidianos, doenças autoimunes (lúpus eritematoso

sistêmico, síndrome de Sjögren, artrite reumatoide, doença celíaca, esclerose múltipla e doença inflamatória intestinal), alergias e asma (10-13). Doenças cardiovasculares e alguns tipos de câncer (ovário, melanoma, linfoma não Hodgkin) também podem estar associados (12). Outras doenças encontradas em associação têm em comum a presença de sintomas dolorosos, com mecanismos de gênese e perpetuação da dor semelhantes, como: síndrome do intestino irritável, síndrome miofascial, síndrome da bexiga dolorosa, enxaqueca e fibromialgia (14-18). Além disso, a coexistência de distúrbios psiquiátricos já é bem estabelecida, com maiores incidências de depressão, ansiedade e transtornos de humor (19).

O diagnóstico da endometriose é realizado principalmente através de exames de imagem especializados, além de uma anamnese e exame clínico detalhados. Entretanto, a laparoscopia com biópsia ainda é considerada o padrão ouro para a confirmação da doença (20).

Em relação aos exames de imagem, atualmente a ultrassonografia transvaginal e abdominal com preparo intestinal é considerada o método de primeira linha, por apresentar alta sensibilidade e especificidade (89 – 98% e 97 – 100%, respectivamente), além de baixo custo, fácil acesso, não necessita de sedação ou contraste e tem capacidade de acessar todos os possíveis sítios pélvicos comprometidos pela doença profunda (20-22).

Outros métodos que podem ser utilizados são a ultrassonografia transretal e a ressonância magnética de abdome e pelve, ambos também com elevada acurácia. A ultrassonografia transretal deve ser considerada como ferramenta diagnóstica de segunda linha por ser um exame invasivo, que requer sedação, e ter sensibilidade comparável a ultrassonografia transvaginal apenas na avaliação de endometriose de reto-sigmoide. A ressonância magnética pode ser utilizada como alternativa em locais onde não há profissional treinado para realizar a ultrassonografia com preparo, uma vez que é um exame com custo elevado (23).

Quanto à classificação da endometriose, morfológicamente, a doença pode ser dividida em superficial, ovariana e profunda (24). A endometriose superficial é caracterizada por focos de endométrio localizados no peritônio de forma superficial, a doença ovariana por cistos de conteúdo achocolatado e a profunda por implantes

endometriais de profundidade maior que 5 mm. Essa classificação atualmente é a mais aceita, uma vez que esses três tipos de lesão possuem fisiopatogenia diferentes entre si (25).

A classificação revisada da *American Society for Reproductive Medicine* (r-ASRM, 1997) divide a endometriose em estádios I, II, III e IV conforme um escore calculado através dos achados cirúrgicos, como tamanho das lesões, presença de aderências e de bloqueio de fundo de saco posterior (26). Essa classificação é ainda a mais utilizada em pesquisa, porém, atualmente, é bastante criticada uma vez que não consegue prever a intensidade dos sintomas, a resposta ao tratamento clínico, o risco de recorrência da doença, tampouco tem correlação com medidas de qualidade de vida (27).

1.2. Topografia das lesões de endometriose pélvica

Os sítios pélvicos que podem ser acometidos pela endometriose incluem: peritônio (65,9% – 66,3%), ovários (60,2% – 66,9%), ligamentos uterossacros ou região retrocervical (45,5 – 85,3%), vagina (12,3 – 22,2%), tubas uterinas (3,8 – 11,8%) e ligamentos redondos (2,5 – 6,7%) (28-32).

Em 8-12% dos casos, a endometriose pode acometer o trato gastrointestinal, sendo o local mais frequente o reto e a junção retossigmoide (65,7%), seguido do sigmoide (17,4%), apêndice (6,4%), ceco e válvula ileocecal (4,1%), intestino delgado (4,7%) e omento (1,7%) (28, 33). A endometriose do reto médio geralmente faz parte de um nódulo complexo que envolve a região retrocervical, fórnice vaginal e parede anterior do reto com obstrução do fundo de saco posterior (34). É comum a associação com lesões em outras topografias, como ovário (48%) e retrocervical (84%), além da presença de mais de uma lesão intestinal na mesma paciente. Multifocalidade e multicentricidade são observadas em 62% e 38% dos casos, respectivamente (33). Além do tecido endometrial ectópico, as lesões intestinais são constituídas também de fibras musculares lisas e tecido fibrótico, este último podendo representar até 80% da lesão. Essa característica justifica a dificuldade e complexidade da abordagem cirúrgica da doença (33, 34).

A incidência da endometriose do trato urinário varia de 1-5,5% e envolve mais frequentemente a bexiga (84%) e o ureter (10%), sendo também descrito o acometimento dos rins (4%) e da uretra (2%) (35, 36). Apesar de ambas pertencerem ao sistema urinário, a endometriose da bexiga e do ureter se comportam de forma bastante distinta. A endometriose vesical associa-se à presença de sintomas urinários como disúria, polaciúria e hematúria e é incomum encontrar-se em conjunto com lesões de compartimento posterior. Já a doença de ureter parece ter correlação com uma maior intensidade da dismenorreia e com a presença de endometriose de retossigmoide e retrocervical (35). Em 30% dos casos pode ser assintomática e apresentar-se como perda silenciosa da função renal (36).

Existe uma preferência pelo acometimento do lado esquerdo e do terço distal do ureter, entre 3 a 4 cm da junção vesicoureteral. Atualmente, entende-se que a endometriose ureteral, na maioria das vezes, tem origem como uma extensão lateral da endometriose retrocervical em direção ao paramétrio. Pode ser classificada como extrínseca, quando atinge apenas a adventícia, ou intrínseca, quando há invasão da camada muscular. (37).

Diversos estudos descreveram uma distribuição assimétrica da endometriose em relação à lateralidade e compartimentos da pelve e abdome acometidos (28-30). As lesões pélvicas são mais frequentes do lado esquerdo (67,8%) e no compartimento posterior (94,3%). Já as lesões abdominais são mais prevalentes do lado direito (apêndice, ceco e íleo), assim como a doença do diafragma e do tórax (28). Essa distribuição reforça o papel da menstruação retrógrada e do fluxo de fluido peritoneal na etiologia da endometriose, uma vez que esse fluxo ocorre no sentido horário e termina do lado esquerdo da pelve (29).

1.3. Fisiopatogenia da dor

Apesar da grande associação da endometriose com dor pélvica, a manifestação dos sintomas é bastante heterogênea, sendo comum tanto pacientes com estádios avançados da doença serem assintomáticas, quanto aquelas com doença peritoneal superficial apresentarem dor incapacitante. Essa

heterogeneidade nos leva a pensar que o mecanismo de desenvolvimento da dor possa ser multifatorial (38, 39).

A dor é um sintoma bastante subjetivo e pode sofrer influência de diversos fatores, como a nocicepção, contexto do estímulo doloroso, questões psicológicas e experiências passadas. Além disso, um estímulo periférico recorrente pode causar sensibilização do sistema nervoso central e conseqüente cronificação e amplificação da dor (40).

Diversos estudos observaram a presença de fibras nervosas nas lesões de endometriose, e que estas poderiam gerar estímulo doloroso através de indução de dor neuropática ou inflamação neurogênica (41, 42). O processo de inflamação neurogênica seria desencadeado pela produção de fator de crescimento nervoso e ação do estrogênio, que causariam redução das fibras simpáticas e aumento das fibras sensitivas. Estas últimas iniciam um processo inflamatório através da liberação de neuropeptídios (42).

Outros autores demonstraram que essas terminações nervosas estariam distribuídas de forma heterogênea nos diferentes tipos de doença, sendo mais numerosas nos focos profundos e menos presentes na endometriose ovariana (43-45). Além disso, parece haver uma relação direta entre a quantidade de fibras nervosas e de citocinas inflamatórias no fluido peritoneal e a intensidade da dor (44-47). Wang *et al.* (43) encontraram associação entre um maior número de fibras nervosas em algumas topografias e a presença de determinados sintomas, como: lesões de ligamentos uterossacros e dor pélvica, lesões de tórus uterino e septo retovaginal com disquezia e dispareunia. Através desses achados é possível inferir que a quantidade de terminações nervosas expressas em diferentes locais da doença poderia influenciar na percepção de sintomas específicos, como dispareunia, por exemplo.

No caso da endometriose peritoneal, também é observado esse processo de neurogênese, assim como a produção de mediadores inflamatórios, como prostaglandinas, interleucinas e histamina, que poderiam estimular nociceptores e participar da formação do estímulo doloroso. (41, 42). Esses fatores podem justificar

o motivo de lesões pequenas superficiais poderem causar dor intensa desproporcional ao seu tamanho.

Alterações no sistema nervoso central também podem ser observadas em pacientes com endometriose e dor pélvica crônica como: diminuição do limiar de dor, disfunção do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e modificações na atividade e no volume de áreas cerebrais relacionadas à percepção dolorosa (40). Esses mecanismos podem ser responsáveis por perpetuação dos sintomas dolorosos mesmo após a remoção do estímulo periférico (40, 48). Além disso, explicam em parte a associação de endometriose com outras doenças causadoras de dor crônica em diferentes regiões do corpo, como fibromialgia e enxaqueca (49).

1.4. Associação entre estadiamento e sintomas

Diversos estudos tentaram correlacionar os estádios da r-ASRM com a intensidade dos sintomas da doença e não observaram associação estatisticamente significativa (50-53).

Vercellini *et al.*, em 1996, avaliaram 244 pacientes com endometriose confirmada cirurgicamente e que tinham como principal sintoma dor pélvica com uma duração mínima de 6 meses. Os sintomas dismenorreia, dispareunia e dor pélvica acíclica foram verificados através de questionários estruturados e da escala visual analógica (EVA) de 0 a 10 e o estadiamento revisado da antiga *American Fertility Society* (r-AFS) de 1985 foi realizado durante o procedimento cirúrgico. Foi observado que o estadiamento não estava relacionado com a frequência e severidade da dismenorreia e da dor acíclica. Além disso, constataram que pacientes com endometriose ovariana isolada apresentavam uma menor frequência e intensidade de dismenorreia e dispareunia e que aquelas com doença profunda tinham uma maior frequência de dispareunia de profundidade ($p=0,018$, $OR=2,55$) (52).

O *Gruppo Italiano per lo Studio dell'Endometriosi*, em estudo multicêntrico realizado em 2001 (51) com 469 mulheres e metodologia semelhante à Vercellini *et al.* em 1996 (52), também observaram que a intensidade da dismenorreia, da

dispareunia e da dor acíclica não estavam relacionadas com o estadiamento da doença. Houve também uma tendência de menor intensidade dos escores de dor em pacientes com doença ovariana e maior frequência de dispareunia na presença de doença profunda, porém sem significância estatística (51).

Szendei *et al.*, em 2005, avaliaram 181 pacientes com endometriose que apresentavam dor pélvica como principal sintoma e foram submetidas a procedimento cirúrgico para confirmação da doença e estadiamento da r-AFS. Os sintomas dismenorreia, dispareunia e dor pélvica acíclica foram avaliados por meio de questionário estruturado antes e após o procedimento cirúrgico. O grupo também não observou associação entre a intensidade da dor e o estadiamento (50).

Em 2015, Schliep *et al.* em estudo de coorte retrospectiva, compararam os sintomas de mulheres com e sem endometriose submetidas à laparoscopia para avaliação de dor pélvica, massa pélvica, miomas, laqueadura tubária e infertilidade. A intensidade da dor foi avaliada através de EVA de 0 a 10 e o estadiamento da r-ASRM foi avaliado durante a laparoscopia. As pacientes com endometriose apresentaram uma incidência significativamente maior de dor pélvica crônica (44,2% versus 30,2%, $p=0.04$), dor pélvica cíclica (49,5% versus 33,1%, $p<0.001$), dispareunia de profundidade (53,2% versus 30,9%, $p<0,001$) e disquezia (44,2% versus 25,7%, $p=0,002$) em relação às pacientes com a pelve normal, porém não houve associação desses sintomas com a topografia das lesões nem o estadiamento da doença (53).

Os achados desses estudos podem ser justificados pelo fato do estadiamento da r-ASRM considerar o volume do endometrioma ovariano e a presença de aderências como principais fatores para ganho de pontos, sendo pouco relevante o tamanho das lesões profundas para a classificação da gravidade da doença.

Evidências atuais demonstram que a endometriose ovariana parece ter pouca contribuição para a intensidade dos sintomas dolorosos, uma vez que possui menor densidade de fibras nervosas do que as lesões profundas (43-45). Além disso, a quantidade de fibras nervosas presentes nas lesões de endometriose parece não ter relação com o estadiamento da doença (43).

Chapron *et al.*, em 2012 (54), em estudo retrospectivo com 300 pacientes consecutivas submetidas à cirurgia para tratamento de endometriose e com endometrioma ovariano maior que 2 cm, observaram que o tamanho do endometrioma não estava relacionado com a intensidade dos sintomas, e, sim, à presença de doença profunda. Pacientes com endometriose ovariana e profunda associadas apresentaram maiores escores de dismenorreia ($7,8 \pm 1,9$ versus $5,9 \pm 2,0$, $p < 0,001$), dispareunia de profundidade ($5,2 \pm 3,1$ versus $3,2 \pm 3,3$, $p < 0,001$), dor pélvica acíclica ($3,8 \pm 3,1$ versus $2,2 \pm 3,0$, $p < 0,001$), sintomas gastrointestinais ($6,0 \pm 3,2$ versus $1,8 \pm 2,8$, $p < 0,001$) e sintomas urinários ($1,4 \pm 2,8$ versus $0,1 \pm 0,5$, $p < 0,001$) quando comparadas àquelas com endometriose ovariana isolada e sem doença profunda.

Outros trabalhos confirmaram a relação entre a presença da endometriose profunda e a intensidade da dismenorreia (55-57).

Em 2003, Chapron *et al.*, avaliaram 209 pacientes submetidas à cirurgia para endometriose profunda e após análise múltipla concluíram que a endometriose profunda do compartimento posterior do reto e da vagina e a presença de aderências anexiais foram os únicos fatores associados com uma maior intensidade da dismenorreia (55).

Em 2012, Dai *et al.*, realizaram estudo para comparar os sintomas de 177 pacientes com endometriose superficial e 177 com doença profunda diagnosticadas através de videolaparoscopia e também observaram que as mulheres com endometriose profunda apresentavam maior duração dos sintomas dolorosos e maior intensidade da dismenorreia (56).

Mais recentemente, em 2016, Apostolopoulos *et al.* realizaram estudo prospectivo com 144 mulheres submetidas à laparoscopia diagnóstica para dor pélvica crônica, 96 dessas com diagnóstico de endometriose. As pacientes com endometriose foram divididas em dois grupos conforme o estadiamento da ASRM: estágio I-II ($n=42$) e estágio III-IV ($n=54$) e foi constatado que aquelas com estágio III-IV apresentavam maior intensidade da dismenorreia ($p=0,02$). Além disso, as pacientes com endometriose retovaginal apresentaram maiores intensidades de dismenorreia e disquezia quando comparadas àquelas sem lesões nessa topografia

($p=0,002$ e $0,0001$ respectivamente). Aquelas com doença profunda também apresentaram maior intensidade de dismenorreia e dispareunia em relação às com somente doença superficial ($p=0,001$ e $0,004$ respectivamente) (57).

Portanto, as evidências apontam que o principal fator relacionado com a intensidade dos sintomas dolorosos é a presença da endometriose profunda e que o estadiamento da r-ASRM nem sempre é capaz de prever a gravidade da doença e de suas manifestações clínicas.

1.5. Associação entre topografia das lesões e sintomas

A associação entre a topografia das lesões de endometriose e os sintomas dolorosos das pacientes ainda é controversa. Alguns trabalhos observaram ausência de associação (51, 53), enquanto outros demonstraram relação de lesões retrocervicais/ ligamentos uterossacros e vaginais com dispareunia (31, 52, 54, 58-60), de fundo de saco posterior e compartimento posterior com dispareunia (32, 61), de vagina e septo retovaginal com disquezia (31, 57), de doença intestinal com sintomas gastrointestinais (31, 54, 59, 60, 62) e de doença vesical com sintomas urinários (31, 35, 60, 63). Entretanto, a maioria dos estudos possui amostra pequena, o que pode ter limitado o poder estatístico, além de utilizarem diferentes metodologias para estabelecer as topografias das lesões e mensurar a intensidade dos sintomas.

Em 2001, o *Gruppo Italiano per lo Studio dell'Endometriosi* (51) realizou estudo incluindo 469 mulheres com diagnóstico cirúrgico de endometriose entre 1998 e 1999, e que apresentavam dor pélvica como principal indicação do procedimento. Os sintomas dolorosos foram avaliados através de EVA de 0 a 10 e não houve associação entre a frequência e intensidade da dismenorreia, dor pélvica acíclica e dispareunia e os locais da doença. Schliep *et al.*, em 2015 (53), avaliaram os sintomas de 190 pacientes com diagnóstico cirúrgico incidental de endometriose e também não encontraram nenhum padrão consistente entre as características dos sintomas dolorosos e a topografia das lesões. Entretanto, em ambos os estudos não houve descrição detalhada de como foi realizada a classificação dos locais de

doença das pacientes e por isso não é possível afirmar que todas as localizações foram corretamente avaliadas.

Em relação à associação de lesões retrocervicais/ ligamentos uterossacros e vaginais com dispareunia, os trabalhos mostram resultados mais consistentes (31, 52, 54, 58-60).

Em 2002, Fauconnier *et al.* (31), em estudo retrospectivo com 225 pacientes submetidas à cirurgia para endometriose entre 1992 e 1999, avaliaram os sintomas: dismenorreia, dispareunia, dor pélvica acíclica, disquezia e disúria no período menstrual, além de outros sintomas intestinais e urinários crônicos. A topografia das lesões foi analisada retrospectivamente através da descrição cirúrgica, do relatório do estadiamento da r-AFS e de desenhos das localizações anatômicas. Foi observada associação entre lesões de ligamentos uterossacros e dispareunia de profundidade (OR=3,4; IC 95% 1,4 – 8,2), que se manteve após regressão logística. Ferrero *et al.* (58), em 2005, dividiram 309 mulheres submetidas à laparoscopia para infertilidade, dor pélvica ou massa anexial entre 2001 e 2003 em três grupos: pacientes com endometriose do ligamento uterossacro, com endometriose sem acometimento do ligamento uterossacro e grupo controle (sem endometriose). Antes da cirurgia a intensidade da dispareunia de profundidade foi aferida através de EVA de 0 a 100 e as pacientes preencheram um questionário de saúde sexual. Foi constatado que as mulheres com lesão de ligamento uterossacro apresentavam maiores scores de dispareunia em relação àquelas de outros grupos ($p < 0,05$), além de orgasmos menos satisfatórios ($p < 0,05$), menos relaxamento e satisfação após o sexo em relação ao grupo controle ($p < 0,05$). Chapron *et al.*, em 2012, também observaram uma associação entre lesões de ligamentos uterossacros e dispareunia de profundidade (OR=2,0; IC 95% 1,1 – 3,5) (54).

Dois autores observaram relação entre lesões vaginais e dispareunia e profundidade (52, 59). Em 1996, Vercellini *et al.* (52) encontraram uma associação entre lesões vaginais e maior chance de dispareunia de profundidade (OR=2,55; IC 95% 1,21 – 5,39). Dai *et al.* (59), em 2010, compararam os sintomas de pacientes com endometriose de compartimento posterior (n=176) e sem endometriose nesse compartimento (n=179) diagnosticadas por laparoscopia e encontraram uma maior

incidência de dispareunia de profundidade naquelas com lesão de fórnice vaginal ($p < 0,05$).

Outros trabalhos associaram a presença desse sintoma com lesões de fundo de saco posterior e compartimento posterior da pelve (32, 61). Vercellini *et al.*, em 2007 (61), avaliaram uma amostra de 1.054 pacientes consecutivas que foram submetidas à cirurgia para tratamento de endometriose no período de 1996 e 2002. Os sintomas dismenorreia, dispareunia de profundidade e dor pélvica acíclica foram avaliados através de uma escala multidimensional categórica de 0 a 3 e também pela EVA de 0 a 10. Os sintomas intestinais e urinários não foram avaliados. Foi observada uma forte associação entre lesões de fundo de saco posterior e dispareunia de profundidade ($OR=2,64$; $p=0.001$), porém a informação sobre dispareunia não pôde ser obtida em 309 casos. Em 2014, Menakaya *et al.*, em estudo observacional prospectivo com 104 pacientes consecutivas submetidas à laparoscopia para tratamento de endometriose, encontraram uma associação forte entre dispareunia de profundidade e lesões de compartimento posterior ($p=0,0086$) e lateral ($p=0,0004$) (32).

Mais recentemente, Montanari *et al.*, em um trabalho retrospectivo publicado em 2019 (60), avaliaram os sintomas de 245 mulheres submetidas à cirurgia para endometriose profunda entre 2014 e 2018 através de EVA de 0 a 10 e encontraram uma associação entre lesões de ligamento uterossacro e paramétrio com dispareunia ($p=0,002$). O tamanho das lesões foi classificado em <1 cm, entre 1 e 3 cm e >3 cm e também foi observada uma associação entre o tamanho das lesões de ligamento uterossacro e paramétrio com a intensidade da dispareunia ($p=0,046$).

A endometriose intestinal também tem sido frequentemente relacionada à presença de disquezia e sintomas intestinais cíclicos (31, 54, 59, 60, 62).

Em 2012, Roman *et al.* (62) realizaram estudo prospectivo comparativo entre três grupos de pacientes com endometriose: doença superficial isolada ($n=21$), doença profunda sem acometimento intestinal ($n=42$) e doença profunda com acometimento intestinal ($n=53$). Os sintomas intestinais foram avaliados no pré e pós-operatório através de questionários gastrointestinais padronizados e a presença de estenose intestinal foi verificada por meio de colonoscopia virtual

baseada em tomografia computadorizada. Os autores observaram que mulheres com endometriose profunda intestinal apresentavam maior frequência de disquezia (38,1% versus 42,9% versus 67,9%, respectivamente; $p=0,02$), constipação cíclica (33,3% versus 26,2% versus 54,7%, respectivamente; $p=0,01$) e distúrbios do apetite (19,1% versus 7,1% versus 34%, respectivamente; $p<0,01$). Além disso, após regressão logística, a presença de estenose intestinal foi um fator relacionado à dificuldade de esvaziamento retal de forma independente ($p=0,013$).

Dai *et al.* (59), em 2010, também encontraram associação entre endometriose de retossigmoide e a presença de disquezia ($p<0,05$). Montanari *et al.* (60), em 2019, além da associação entre lesões intestinais e disquezia ($p<0,001$), também verificaram que o tamanho das lesões estava relacionado com a intensidade desse sintoma ($p<0,001$).

Em 2002, Fauconnier *et al.* (31), observaram que pacientes com endometriose intestinal apresentavam maior incidência de sintomas gastrointestinais (cíclicos e não cíclicos) como diarreia, constipação, sangramento retal, tenesmo e dor retal (OR=4,4; IC 95% 1,7 – 11,4), em relação àquelas sem doença nessa topografia. Chapron *et al.* (54), em 2012, também encontraram a mesma associação entre endometriose intestinal e sintomas gastrointestinais (OR=7,1; IC 95% 3,3 – 15,3).

O sintoma disquezia também foi associado à presença de lesões vaginais e de septo retovaginal por alguns autores, o que pode ser atribuído à coexistência da endometriose intestinal com as lesões nessas topografias (31, 57).

Em relação aos sintomas urinários cíclicos e disúria, existem evidências de associação entre essas queixas e a presença de endometriose vesical (31, 60).

Fauconnier *et al.* (31), em 2002, observaram que mulheres com endometriose vesical ($n=21$) apresentavam uma maior incidência de sintomas urinários como disúria, hematúria, polaciúria e infecções urinárias de repetição (OR=51,8; IC 95% 13,6 – 197,7). Entretanto, o intervalo de confiança alargado demonstra que a amostra foi pequena, provavelmente pela baixa frequência de endometriose nessa topografia. Em 2019, Montanari *et al.* (60) realizaram estudo incluindo 35 pacientes com endometriose vesical e também observaram associação entre lesões de bexiga e a presença de disúria ($p<0,001$).

Alguns autores avaliaram os sintomas de pacientes com endometriose do trato urinário e observaram que aquelas com doença vesical apresentavam maior incidência de sintomas urinários em relação àquelas com doença ureteral. (35, 63).

Em 2009, Abrao *et al.* (35) compararam três grupos de pacientes submetidas à videolaparoscopia para o tratamento de endometriose: endometriose ureteral (n=12), vesical (n=26) e grupo controle sem doença nessas topografias (n=652). Foi observado que as mulheres com endometriose vesical apresentavam maior incidência de sintomas urinários cíclicos em relação àquelas com doença ureteral e sem doença do trato urinário (34,6% versus 16,7% versus 9,8%, respectivamente; $p < 0,05$). Gabriel *et al.*, em estudo retrospectivo publicado em 2011 (63), avaliaram os sintomas de 43 pacientes submetidas à laparoscopia para o tratamento de endometriose do trato urinário (ureteral ou vesical). Encontraram uma maior frequência de sintomas urinários como: disúria (49% versus 13%), hematúria (12% versus 0%) e infecções urinárias de repetição com polaciúria (18% versus 4%) nas mulheres com endometriose vesical, em comparação àquelas sem doença nessa topografia ($p < 0,01$).

Outros estudos observaram associação entre uma maior intensidade da dismenorreia e a presença de endometriose em localizações consideradas mais graves, como endometriose intestinal, de paramétrio ou ureter (35, 54, 62, 64).

Roman *et al.*, em 2012 (62), observaram que pacientes com endometriose profunda intestinal apresentavam uma maior duração da dismenorreia em comparação àquelas com doença profunda sem acometimento intestinal ($5,8 \pm 3,5$ versus 4 ± 2 ; $p < 0,01$). Chapron *et al.*, em 2012 (54), após análise multivariada, também encontraram uma associação entre endometriose intestinal e maior intensidade da dismenorreia (OR=5,2; IC 95% 2,7 – 10,3). Em 2019, Mabrouk *et al.* (64) constataram que pacientes com endometriose de paramétrio apresentavam maior intensidade da dismenorreia ($p < 0,001$), além de maior frequência de sintomas urinários ($p < 0,001$) e de constipação intestinal ($p = 0,02$) do que aquelas sem doença nessa topografia. Abrao *et al.*, em 2009, também encontraram associação de lesões ureterais (que também podem ser consideradas como marcadores de doença de paramétrio) e dismenorreia incapacitante (35).

No caso da endometriose peritoneal superficial, poucos pesquisadores avaliaram sua associação com os sintomas dolorosos, principalmente quando presente de forma isolada (62, 65-69).

Estudo publicado em 2020 de Reis *et al.* (65), comparou os sintomas entre dois grupos de pacientes submetidas à cirurgia para tratamento de doenças ginecológicas: um com endometriose peritoneal isolada com confirmação histológica (n=203) e outro sem endometriose (n=1292). Foi encontrada uma associação da doença superficial com dismenorreia moderada a severa (80,8% versus 56,0%; $p < 0,0001$) e dispareunia de profundidade moderada a severa (46,5% versus 29,9%; $p < 0,0001$), além de infertilidade primária (33,2% versus 18,3%; $p < 0,0001$). Roman *et al.* (62), em 2012, também encontraram associação entre um maior score de dispareunia de profundidade na EVA em pacientes com endometriose peritoneal isolada, quando comparada àquelas com doença profunda sem acometimento intestinal e com acometimento intestinal ($7,6 \pm 2,1$ versus $6,2 \pm 2,1$ versus $5,4 \pm 2,2$, respectivamente; $p < 0,01$).

Khan *et al.*, em coorte retrospectiva publicada em 2012 (68), compararam dois grupos de mulheres submetidas a procedimentos cirúrgicos e com endometrioma ovariano: um com endometriose ovariana e peritoneal associadas (n=269) e outro com endometriose ovariana isolada (n=81). Foi constatada uma maior incidência de dor pélvica em pacientes com endometrioma ovariano e endometriose peritoneal concomitantes em comparação àquelas com endometrioma ovariano isolado (85,4% versus 38,3%; $p < 0,01$), o que sugere um papel importante da doença superficial na etiologia da dor pélvica.

Apesar das evidências atuais sugerirem existir uma associação entre a endometriose peritoneal isolada e os sintomas dolorosos, poucos autores tentaram correlacionar a topografia das lesões superficiais com sintomas específicos. Em 2011, Hsu *et al.* (69) realizaram estudo com 96 mulheres com endometriose e dor pélvica submetidas à laparoscopia para tratamento da doença. Os sintomas dolorosos foram quantificados por EVA de 0 a 10 no pré-operatório e as lesões de endometriose foram descritas detalhadamente em relação ao tamanho, localização e profundidade após a cirurgia. Foi encontrada uma associação entre lesões

peritoneais vesicais e disúria (OR 3,5; IC 95% 1,2 – 10,6), o que indica que a topografia da doença peritoneal isolada também pode interferir no tipo de sintoma da paciente.

1.6. Associação entre topografia das lesões e infertilidade

Alguns mecanismos podem explicar a infertilidade em mulheres com endometriose, como: distorções da anatomia pélvica com obstrução tubária, alterações do fluido peritoneal, distúrbios do transporte tubário, distúrbios ovulatórios, distúrbios da implantação e da receptividade endometrial, diminuição da qualidade dos oócitos e embriões (70). No caso da doença peritoneal, a presença de citocinas inflamatórias no fluido peritoneal parece ter um papel importante nesse impacto na fertilidade (71).

Apenas três estudos compararam as topografias das lesões de endometriose e as características das pacientes com e sem infertilidade. Todos encontraram associação estatisticamente significativa entre infertilidade e endometriose peritoneal superficial na forma isolada (72-74).

Hassa *et al.*, em 2005 (74), avaliaram 68 mulheres com diagnóstico cirúrgico de endometriose peritoneal e/ ou ovariana e encontraram uma associação entre a presença de infertilidade e endometriose peritoneal isolada ($p=0,008$). Em 2018, Aliani *et al.* (72) comparam três grupos de pacientes com endometriose diagnosticada por laparoscopia: infertilidade primária ($n=139$), infertilidade secundária ($n=54$) e dor pélvica ($n=11$). Foi observada uma maior incidência de endometriose peritoneal em mulheres com infertilidade primária e secundária em comparação com àquelas sem infertilidade (47,5% e 44,4% versus 9,1%; $p=0,01$). Entretanto, esses dois autores classificaram as pacientes apenas quanto à presença de endometriose peritoneal isolada, ovariana isolada e peritoneal em associação com ovariana, sem avaliação da doença profunda (72, 74).

Em 2016, Santulli *et al.* (73) realizaram estudo com 870 pacientes com endometriose diagnosticada por laparoscopia e confirmação histológica, e compararam dois grupos: com infertilidade ($n=307$) e sem infertilidade ($n=563$).

Verificaram que aquelas com infertilidade apresentavam maior frequência de endometriose peritoneal superficial (22,8% versus 13,7%; $p < 0,001$) e endometriose profunda intestinal (62,8% versus 45,6%; $p = 0,009$). Após análise multivariada, outros fatores também associados com infertilidade foram idade maior que 32 anos e antecedente de cirurgia prévia por endometriose, provavelmente devido à influência dos mesmos na reserva ovariana (73).

1.7. Relevância do tema

Diante do exposto, é possível depreender que a maioria dos estudos que avaliaram a associação entre os sintomas apresentados pelas pacientes e a topografia das lesões de endometriose, possuem pequenas amostras, metodologia heterogênea, além de resultados discordantes. Essa lacuna da literatura é ainda maior quando consideramos a endometriose peritoneal e a infertilidade.

Na prática clínica, observa-se com frequência que a ressecção de lesões em determinadas topografias ocasiona a melhora de sintomas específicos, como no caso de lesões retrocervicais e de ligamentos uterossacros e dispareunia de profundidade (75). Além disso, é comum que pacientes com endometriomas volumosos sejam assintomáticas, ou apresentem sintomas compatíveis apenas com as lesões de endometriose profunda ou peritoneal (54, 68).

Portanto, existe a necessidade de confirmar se há associação entre a topografia das lesões de endometriose e determinados sintomas, para que o tratamento cirúrgico dessas lesões possa ser individualizado conforme as queixas e necessidades de cada paciente.

OBJETIVOS

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo geral

- Avaliar a associação entre os sintomas (dismenorreia, disporeunia de profundidade, dor pélvica acíclica, disquezia, disúria e infertilidade) e as diferentes topografias das lesões de endometriose.

2.2. Objetivos específicos

- Avaliar a associação entre os sintomas e as características sociodemográficas e clínicas das pacientes;
- Avaliar a associação entre os sintomas e a severidade da doença conforme o estadiamento da r-ASRM;
- Avaliar a associação entre os sintomas e a classificação da endometriose (superficial, ovariana e profunda);
- Avaliar a associação entre os sintomas e os compartimentos acometidos pelas lesões superficiais e profundas;
- Avaliar a associação entre os sintomas e o tamanho das lesões superficiais e profundas;
- Avaliar a associação entre as comorbidades das pacientes e a classificação da endometriose (superficial, ovariana e profunda).

MÉTODOS

3. MÉTODOS

3.1. Desenho do estudo

Foi realizado estudo retrospectivo incluindo um total de 1.116 pacientes consecutivas em idade reprodutiva submetidas à laparoscopia para tratamento de endometriose, com confirmação histológica da doença. Os dados coletados foram provenientes de prontuários do Setor de Endometriose da Divisão de Ginecologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP) e da Clínica Medicina da Mulher (CNPJ: 58.933.144/0001-80) no período de 2009 a 2019. O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) do HC-FMUSP (parecer 3.079.709).

A indicação da cirurgia foi baseada nos achados da ultrassonografia com preparo intestinal e pela presença dos sintomas dolorosos ou da infertilidade. No pré-operatório, todas as pacientes foram avaliadas quanto à presença dos sintomas: dismenorreia, dispareunia, dor pélvica acíclica, sintomas intestinais cíclicos (disquezia) e sintomas urinários cíclicos (disúria), com mensuração da sua intensidade conforme EVA de 0 a 10. (76).

No pós-operatório, as lesões foram imediatamente descritas pelos cirurgiões em uma ficha padronizada de nossa instituição (anexo A) e as pacientes classificadas conforme os estádios da r-ASRM (1997) (26). A presença de endometriose e a topografia das lesões foi definida pela visualização laparoscópica e posteriormente confirmadas com biópsia.

Foram considerados os seguintes critérios para a seleção da casuística:

- Critérios de inclusão: pacientes em idade reprodutiva submetidas à laparoscopia para o tratamento de endometriose com confirmação histológica da doença.

- Critérios de exclusão: pacientes com diminuição da função ovariana (com sinais clínicos – amenorreia – e/ou laboratoriais – FSH > 30UI – de pós-menopausa), com histerectomia prévia, com vida sexual inativa, sem confirmação de endometriose no exame anatomopatológico.

Dados sociodemográficos e da história clínica da paciente foram obtidos através do prontuário médico. As seguintes variáveis foram coletadas: data e local da cirurgia, idade, etnia, escolaridade, estado civil, IMC, comorbidades, atividade física regular, tabagismo, antecedente de cirurgia para endometriose e de outras cirurgias abdominais, uso de tratamento hormonal nos 3 meses que antecederam a cirurgia, história familiar de endometriose, intervalo do ciclo menstrual e quantidade do fluxo menstrual, paridade, abortamentos prévios, história de infertilidade e de tentativa de gravidez. Atividade física regular foi considerada uma frequência de pelo menos três vezes por semana, tabagismo como uso diário de cigarro e outras cirurgias abdominais prévias como qualquer cirurgia que envolve a cavidade abdominal com exceção da cesariana. As pacientes que fizeram uso de medicação hormonal nos últimos 3 meses antes da cirurgia foram consideradas como em uso atual de medicação hormonal.

Para a avaliação de cada sintoma as pacientes foram divididas em dois grupos conforme a sua intensidade na EVA: escore <7 e escore ≥7. Esse ponto de corte foi adotado por ser o que utilizamos para considerar a falha do tratamento clínico e consequentemente indicar o tratamento cirúrgico, além de já ter sido utilizado em outros estudos semelhantes (54). O sintoma infertilidade foi definido como ausência de gravidez após um período de tentativa de 1 ano.

As localizações das lesões foram classificadas nos seguintes grupos: peritônio, ovário, retrocervical, vagina, bexiga, retossigmoide, intestinal direita (apêndice, ceco ou íleo), ureter, ligamento redondo, pararretal e tubas.

As pacientes foram divididas conforme o estadiamento da r-ARSM (1997) em estágio I, II, III e IV (26) e conforme a classificação da endometriose em superficial, ovariana e profunda. Endometriose superficial foi considerada quando a paciente apresentava apenas lesões peritoneais superficiais, sem doença profunda ou ovariana. Endometriose ovariana quando apresentava endometrioma ovariano com

ou sem doença peritoneal associada, porém sem endometriose profunda. Na presença de qualquer lesão profunda a paciente foi classificada como endometriose profunda.

As lesões superficiais e profundas foram posteriormente divididas em compartimentos (anterior, posterior e lateral) e em grupos de tamanhos (<1 cm, ≥1 e <3 cm, ≥3 cm) para a análise estatística. O compartimento anterior incluiu lesões em bexiga e ligamentos redondos; o compartimento posterior, lesões retrocervicais, de ligamentos uterossacros, vagina, fundo de saco posterior, retossigmoide e pararretal; o compartimento lateral ureter, periuretral, ligamento largo, fossas ováricas, tubas e mesosalpinge.

Os dados coletados foram tabulados utilizando a ferramenta REDCap (*Research Electronic Data Capture*) (77) e posteriormente submetidos à análise estatística para avaliação da associação entre os sintomas e as características das lesões.

Não houve necessidade do uso de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), uma vez que os dados utilizados no estudo foram provenientes de prontuário médico, além de não ter sido realizada nenhuma intervenção adicional ou alteração na conduta terapêutica das pacientes.

3.2. Tamanho amostral

Para o cálculo do tamanho amostral foram consideradas as incidências dos sintomas de endometriose com intensidade maior ou igual a 7 observados em estudo realizado por Chapron *et al.* em 2012 (54). A incidência de dismenorreia foi de 61,7%, dispareunia 26,7%, dor pélvica acíclica 15,3%, sintomas intestinais cíclicos 25% e sintomas urinários cíclicos 3,7%. Dessa forma, essas informações foram utilizadas para calcular o tamanho amostral deste estudo para a proporção de ocorrência dos sintomas, considerando 0,05 de significância e variando a margem de erro (2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 e 10 pontos percentuais). Os possíveis tamanhos amostrais são apresentados na tabela 1.

Tabela 1 - Tamanho amostral para proporção, considerando a significância de 0,05 e variando a margem de erro

Margem de erro	Dismenorreia	Dispareunia	Dor pélvica acíclica	Sintomas intestinais	Sintomas urinários
2%	2219	1845	1229	1769	341
3%	999	828	550	794	152
4%	564	468	310	448	85
5%	362	300	199	287	55
6%	252	208	138	200	38
7%	185	153	101	147	28
8%	142	117	78	112	21
9%	112	93	61	89	17
10%	91	75	50	72	14

Foi escolhido o tamanho amostral de 1.000 pacientes, que corresponde a uma margem de erro de 3% para a dismenorreia, devido a esse sintoma ter sido o com necessidade de maior amostra.

3.3. Análise Estatística

Os dados foram descritos considerando a média, o desvio padrão, o valor máximo, mínimo e quartis para as variáveis quantitativas; e tabelas de frequência para as variáveis qualitativas.

As características das pacientes foram relacionadas com cada sintoma (categorizados em intensidade <7 ou ≥ 7) pelo teste de Qui-Quadrado (ou Exato de Fisher) para as variáveis qualitativas e teste t de *Student* (ou Mann-Whitney) para as variáveis quantitativas.

Posteriormente, para verificar a relação conjunta das características das pacientes com cada sintoma, foi realizada uma regressão logística múltipla. Para isso, foram selecionadas apenas as características que obtiveram um valor de p menor que 0,2 nas análises simples, exceto para as variáveis de local da doença

(as quais todas foram incluídas na análise). Foram consideradas as interações de segunda (paciente com dois locais de doença simultaneamente) e terceira (paciente com três locais de doença simultaneamente) ordem.

Em todo estudo, foram considerados significativos valores de p menores que 0,05. As análises foram realizadas no *software* SPSS versão 25.

RESULTADOS

4. RESULTADOS

As características das 1116 pacientes incluídas no estudo estão descritas nas tabelas 2, 3 e 4.

A média de idade foi de 35,6 anos, a maioria das mulheres eram brancas (87,1%), com nível superior de escolaridade (88,9%) e casadas (65,6%) (tabela 2). A maior parte das pacientes apresentavam IMC normal (65,2%), com uma prevalência de sobrepeso de 22,4% e obesidade de 7,6% (tabela 3).

As comorbidades mais frequentes foram as doenças tireoidianas (16,3%), seguida das doenças cardiovasculares e metabólicas (13,8%), síndromes dolorosas (7,5%), doenças psiquiátricas (6,7%), doenças pulmonares (3,3%) e doenças autoimunes (2,7%). A maioria das mulheres era nuligesta (71,6%) e apenas 12,4% tiveram duas ou mais gestações prévias. História familiar de endometriose foi relatada em 19,8% das pacientes e 29,7% tinham antecedente de pelo menos uma cirurgia prévia por endometriose. Quase metade (49,5%) das mulheres estavam em uso de medicação hormonal no momento da cirurgia e os tratamentos mais utilizados foram aqueles administrados por via oral (73,5%). Apesar da maioria da amostra apresentar menstruações regulares (67%) e fluxo menstrual normal (50,7%), ciclos menstruais curtos ou irregulares foram referidos por 19,8% das pacientes e fluxo menstrual aumentado por 37,5% (tabela 3).

Dentre os sintomas com intensidade ≥ 7 o mais frequente foi a dismenorria (76,5%), seguido da dispareunia (44,2%) e dor pélvica acíclica (36,6%). Infertilidade estava presente em 41,9% da amostra. Em relação aos locais de doença, os mais observados foram a endometriose retrocervical (75,3%), peritoneal (64,6%), de retossigmoide (47,7%) e ovário (33,4%). O compartimento posterior foi o mais acometido tanto pela endometriose superficial isolada (75,3%) como pela endometriose profunda (79,6%). A maioria das pacientes apresentavam endometriose profunda (83,7%) e estadiamento IV da r-ARSM (35,4%) (tabela 4).

Tabela 2 - Análises descritivas das características das pacientes: dados sociodemográficos

Características	Média ± DP	n (%)
Idade	35,6 ± 6,4	
Etnia		
Branca		964 (87,1%)
Parda		81 (7,3%)
Negra		37 (3,3%)
Amarela		25 (2,3%)
Escolaridade		
Analfabeto		1 (0,1%)
Fundamental		21 (1,9%)
Médio		97 (8,8%)
Superior		981 (88,9%)
Pós-graduação		3 (0,3%)
Estado civil		
Casada		729 (65,6%)
Divorciada		26 (2,3%)
Separada		32 (2,9%)
Solteira		276 (24,8%)
Viúva		4 (0,4%)
União estável		45 (4,0%)

DP: desvio padrão

Tabela 3 - Análises descritivas das características das pacientes: dados clínicos

Características	Média ± DP	n (%)
IMC	23,6 ± 4,1	
<18,5		53 (4,8%)
18,5-24		718 (65,2%)
25-29		247 (22,4%)
≥30		84 (7,6%)
Comorbidades		
Doenças cardiovasculares/ metabólicas		154 (13,8%)
Cardiopatias		19 (1,7%)
Doenças vasculares		9 (0,8%)
Doenças tromboembólicas		21 (1,9%)
Doenças psiquiátricas		75 (6,7%)
Síndromes dolorosas		83 (7,4%)
Doenças autoimunes		30 (2,7%)
Doença inflamatória intestinal		9 (0,8%)
Doenças tireoidianas		182 (16,3%)
Malformações congênitas		13 (1,2%)
Câncer (exceto tireoide)		10 (0,9%)
Doenças renais		12 (1,1%)
Doenças neurológicas		11 (1,0%)
Doenças hepáticas		14 (1,3%)
Doenças pulmonares		37 (3,3%)
Outras comorbidades		63 (5,7%)
Atividade física regular		356 (42,6%)
Tabagismo		52 (4,8%)

continua

Tabela 3 - Análises descritivas das características das pacientes: dados clínicos - conclusão

Características	Média ± DP	n (%)
História familiar de endometriose		211 (19,8%)
Mãe e/ou irmã		108 (10,1%)
Tias e/ou primas e/ou avós		117 (11%)
Paridade	1,2 ± 0,9	
0		798 (71,6%)
1		179 (16,1%)
2		118 (10,6%)
≥3		20 (1,8%)
Abortamento	0,5 ± 0,7	
0		953 (85,5%)
1		128 (11,5%)
2		25 (2,2%)
≥3		9 (0,8%)
Cirurgias prévias por endometriose		
0		785 (70,3%)
1		238 (21,3%)
2		61 (5,5%)
≥3		32 (2,9%)
Outras cirurgias abdominais prévias		
0		749 (67,3%)
1		241 (21,7%)
2		89 (8,0%)
≥3		34 (3,1%)
Uso atual de medicação hormonal		551 (49,5%)
Anticoncepcional oral combinado		224 (40,7%)
Progesterona oral		181 (32,8%)
SIU-LNG		65 (11,8%)
Análogo de GnRH		37 (6,7%)
Progesterona intramuscular		10 (1,8%)
Anel vaginal de etonogestrel + EE		17 (3,1%)
Adesivo de norelgestromina + EE		7 (1,3%)
Gestrinona		5 (0,9%)
Outro		5 (0,9%)
Intervalo do ciclo menstrual		
Irregular		145 (14,0%)
Até 25 dias		60 (5,8%)
De 26 a 35 dias		692 (67,0%)
De 36 dias ou mais		33 (3,2%)
Ausência de menstruação		103 (10,0%)
Quantidade do fluxo menstrual		
Diminuído		111 (11,8%)
Normal		478 (50,7%)
Aumentado		353 (37,5%)

DP: desvio padrão; EE: etinilestradiol; GnRH: hormônio liberador de gonadotrofinas; IMC: índice de massa corpórea; SIU-LNG: sistema intrauterino liberador de levonorgestrel;

Tabela 4 - Análises descritivas dos sintomas, topografia das lesões, classificação e estadiamento da endometriose

Características	n (%)
Sintomas	
Dismenorreia ≥ 7	854 (76,5%)
Dispareunia ≥ 7	493 (44,2%)
Dor pélvica acíclica ≥ 7	409 (36,6%)
Disquezia ≥ 7	355 (31,8%)
Disúria ≥ 7	115 (10,3%)
Infertilidade = sim	468 (41,9%)
Classificação endometriose*	
Profunda	934 (83,7%)
Superficial	149 (13,3%)
Ovariana	33 (3%)
Topografia das lesões	
Retrocervical	840 (75,3%)
Peritônio	721 (64,6%)
Retossigmoide	532 (47,7%)
Ovário	373 (33,4%)
Tubas	231 (20,7%)
Vagina	207 (18,5%)
Intestinal direita	191 (17,2%)
Bexiga	68 (6,1%)
Ligamento redondo	57 (5,1%)
Ureter	48 (4,3%)
Pararretal	38 (3,4%)
Compartimento das lesões superficiais**	
Posterior	107 (75,3%)
Anterior	69 (48,6%)
Lateral	66 (46,5%)
Compartimento das lesões profundas	
Posterior	888 (79,6%)
Anterior	114 (10,2%)
Lateral	48 (4,3%)
Estadiamento r-ASRM	
I	256 (22,9%)
II	278 (24,9%)
III	187 (16,8%)
IV	395 (35,4%)

DP: desvio padrão; r-ASRM: classificação revisada da *American Society for Reproductive Medicine* de 1997

*Classificação de acordo com o tipo mais grave de endometriose, conforme descrito nos métodos

**Consideradas apenas pacientes com endometriose superficial isolada

Os resultados das análises simples para avaliar a associação entre os sintomas, as características das pacientes e as topografias das lesões encontram-se nas tabelas 5 e 6.

A média de idade das pacientes com dismenorreia ≥ 7 e com infertilidade foi menor do que daquelas sem esses sintomas ($35,18 \pm 6,41$ versus $37,2 \pm 6,22$; $p < 0,01$ e $36,29 \pm 4,73$ versus $38,87 \pm 6,77$; $p < 0,01$, respectivamente) (tabelas 5 e 6).

As seguintes variáveis foram associadas à dismenorreia com intensidade ≥ 7 : maior frequência de sobrepeso e obesidade ($p = 0,01$), uso atual de medicação hormonal ($p = 0,02$), intervalo do ciclo irregular ($p < 0,01$), fluxo menstrual aumentado ($p < 0,01$) e estadiamento IV da r-ASRM ($p < 0,01$). Em relação à classificação da endometriose, houve associação com uma maior frequência de endometriose profunda e menor frequência de endometriose superficial ($p = 0,01$). As topografias relacionadas com esse sintoma foram: retrocervical ($p = 0,02$), retossigmoide ($p < 0,01$), ureter ($p = 0,03$), ligamentos redondos ($p < 0,01$) e tubas ($p < 0,01$) (tabela 5).

Em relação ao sintoma dispareunia as características associadas à intensidade ≥ 7 foram: maior frequência de uso atual de medicação hormonal ($p = 0,02$), intervalo do ciclo irregular ($p < 0,01$) e fluxo menstrual aumentado ($p < 0,01$), endometriose profunda ($p = 0,04$) e de retossigmoide ($p < 0,01$) (tabela 5).

Dor pélvica acíclica com intensidade ≥ 7 apresentou associação com as seguintes variáveis: maior frequência de sobrepeso e obesidade ($p < 0,01$), maior número de cirurgias prévias por endometriose ($p < 0,01$) e de outras cirurgias abdominais prévias ($p = 0,05$), maior frequência de uso atual de medicação hormonal ($p < 0,01$), intervalo do ciclo irregular ($p < 0,01$), fluxo menstrual aumentado ($p < 0,01$) e estadiamento IV da r-ASRM ($p = 0,05$). Em relação às topografias das lesões de endometriose houve associação com uma menor frequência de doença peritoneal ($p < 0,01$) e de vagina ($p = 0,03$) e maior frequência de doença de ligamento redondo ($p = 0,05$) e tubas ($p < 0,01$) (tabela 5).

O sintoma disquezia com intensidade ≥ 7 foi associado às seguintes características das pacientes: maior número de cirurgias prévias por endometriose ($p < 0,01$), maior frequência de uso atual de medicação hormonal ($p = 0,03$), intervalo

do ciclo irregular ($p=0,02$), fluxo menstrual aumentado ($p<0,01$) e estadiamento IV da r-ASRM ($p<0,01$). Em relação à classificação da endometriose, houve associação com uma maior frequência de endometriose profunda e menor frequência de endometriose superficial ($p<0,01$). As topografias relacionadas com esse sintoma foram: retrocervical ($p<0,01$), vagina ($p<0,01$), retossigmoide ($p<0,01$), intestinal direita ($p=0,02$), ureter ($p<0,01$), pararretal ($p=0,04$) e tubas ($p<0,01$) (tabela 6).

A presença de disúria com intensidade ≥ 7 foi associada às seguintes variáveis: maior número de cirurgias prévias por endometriose ($p=0,03$), maior frequência de ciclo menstrual irregular ($p=0,02$), fluxo menstrual aumentado ($p=0,01$), estadiamento IV da r-ASRM ($p=0,05$) e endometriose profunda ($p=0,02$). Em relação às topografias das lesões, houve associação com endometriose retrocervical ($p=0,05$), de bexiga ($p<0,01$), retossigmoide ($p<0,01$), intestinal direita ($p<0,01$), ligamento redondo ($p<0,01$) e tubas ($p<0,01$) (tabela 6).

As características das pacientes que foram associadas à presença de infertilidade foram: maior frequência de baixo peso e IMC normal ($p<0,01$), maior número de cirurgias prévias por endometriose ($p<0,01$), menor frequência de outras cirurgias abdominais prévias ($p<0,01$), menor frequência de uso atual de medicação hormonal ($p<0,01$), maior frequência de intervalo normal do ciclo ($p<0,01$), fluxo menstrual normal ($p=0,01$) e estadiamento IV da r-ASRM ($p<0,01$). As topografias de endometriose relacionadas com esse sintoma foram: peritônio ($p<0,01$), retrocervical ($p<0,01$), vagina ($p<0,01$), retossigmoide ($p<0,01$), ligamento redondo ($p=0,01$), pararretal ($p=0,04$) e tubas ($p<0,01$) (tabela 6).

Após a análise multivariada incluindo todas as variáveis, foram encontradas as seguintes associações em relação às características das pacientes e topografias das lesões: dismenorrea ≥ 7 e menor idade (OR=0,93; IC 0,91-0,95; $p<0,01$), aumento do risco de sobrepeso e intervalo menstrual irregular (OR=2,11; IC 1,40-3,17; $p<0,01$ e OR=2,34; IC 1,36-4,00; $p<0,01$, respectivamente), endometriose de retossigmoide e tubas (OR=1,53; IC 1,12-2,09; $p<0,01$ e OR=1,93; IC 1,25-2,99; $p<0,01$, respectivamente); dispareunia ≥ 7 e menor idade (OR=0,98; 0,96-1,00; $p=0,03$), maior risco de intervalo menstrual irregular (OR=2,38; IC 1,65-3,45;

$p < 0,01$), endometriose de retossigmoide (OR=1,54; IC 1,19-1,98; $p < 0,01$); dor pélvica acíclica ≥ 7 e aumento do risco de sobrepeso, obesidade e intervalo menstrual irregular (OR=1,44; IC 1,04-1,99; $p = 0,03$, OR=2,30; IC 1,41-3,76; $p < 0,01$, OR=3,16; IC 2,16-4,61, $p < 0,01$, respectivamente), redução do risco de endometriose de peritônio e vagina (OR=0,67; IC 0,51-0,90; $p < 0,01$, OR=0,64; IC 0,45-0,93; $p = 0,02$, respectivamente), aumento do risco de endometriose de tubas (OR=1,47; IC 1,06-2,03; $p = 0,02$); disquezia ≥ 7 e aumento do risco de cirurgias prévias por endometriose e uso de medicação hormonal (OR=1,35; IC 1,02-1,80; $p = 0,04$, OR=1,52; IC 1,16-1,99; $p < 0,01$, respectivamente), endometriose de vagina, ureter e retossigmoide (OR=1,46; IC 1,05-2,03; $p = 0,02$, OR=1,90; IC 1,04-3,49; $p = 0,04$; OR=2,29; IC 1,74-3,00; $p < 0,01$, respectivamente); disúria ≥ 7 e endometriose de bexiga, tubas e intestinal direita (OR=6,46; IC 3,75-11,13; $p < 0,01$, OR=1,61; IC 1,01-2,55; $p = 0,04$, OR=1,64; IC 1,02-2,65; $p = 0,04$, respectivamente); infertilidade e menor idade (OR=0,94; IC 0,91-0,98; $p < 0,01$), redução do risco de sobrepeso e obesidade (OR=0,62; IC 0,41-0,93; $p = 0,02$, OR=0,46; IC 0,22-0,87; $p = 0,02$, respectivamente), aumento do risco de cirurgias prévias por endometriose (OR=2,35; IC 1,57-3,52; $p < 0,01$), endometriose de peritônio, vagina, retossigmoide e tubas (OR=1,70; IC 1,14-2,53; $p < 0,01$, OR=1,88; IC 1,14-3,10; $p = 0,01$, OR=1,60; IC 1,09-2,35; $p = 0,02$ e OR=2,21; IC 1,37-3,54; $p < 0,01$, respectivamente) (tabela 7).

Tabela 5 - Análises simples sintomas dismenorrea, disporeunia e dor pélvica acíclica e características das pacientes

Variáveis	DSM ≥7 n = 854*	DSM <7 n = 262*	p	DSP ≥7 n = 493*	DSP <7 n = 623*	p	DPA ≥7 n = 409*	DPA <7 n = 707*	p
Idade (média ± DP)	35,18 ± 6,41	37,20 ± 6,22	<0,01	35,32 ± 6,15	35,92 ± 6,61	NS	35,78 ± 6,52	35,58 ± 6,36	NS
IMC									
<18,5	41 (4,9%)	12 (4,7%)		20 (4,1%)	33 (5,4%)		16 (4,0%)	37 (5,3%)	
18,5-24	527 (62,4%)	191 (74,0%)	0,01	306 (63,0%)	412 (66,9%)	NS	226 (55,9%)	492 (70,5%)	<0,01
25-29	206 (24,4%)	41 (15,9%)		116 (23,9%)	131 (21,3%)		113 (28,0%)	134 (19,2%)	
≥30	70 (8,3%)	14 (5,4%)		44 (9,1%)	40 (6,5%)		49 (12,1%)	35 (5,0%)	
Cir. prévias EDT									
0	584 (68,4%)	201 (76,7%)		341 (69,2%)	444 (71,3%)		260 (63,6%)	525 (74,3%)	
1	194 (22,7%)	44 (16,8%)	NS	109 (22,1%)	129 (20,7%)	NS	104 (25,4%)	134 (19,0%)	<0,01
2	50 (5,9%)	11 (4,2%)		28 (5,7%)	33 (5,3%)		27 (6,6%)	34 (4,8%)	
≥3	26 (3,0%)	6 (2,3%)		15 (3,0%)	17 (2,7%)		18 (4,4%)	14 (2,0%)	
Outras cir. abd. prévias	278 (32,7%)	86 (32,8%)	NS	167 (34,0%)	197 (31,7%)	NS	148 (36,4%)	216 (30,6%)	0,05
Uso medic. hormonal	444 (52,1%)	107 (41,0%)	0,02	273 (55,5%)	278 (44,7%)	0,02	226 (55,4%)	325 (46,0%)	<0,01
Intervalo ciclo									
Irregular	127 (16,2%)	18 (7,3%)		88 (19,4%)	57 (9,8%)		86 (23,1%)	59 (8,9%)	
Até 25 dias	47 (6,0%)	13 (5,2%)		29 (6,4%)	31 (5,4%)		19 (5,1%)	41 (6,2%)	
De 26 a 35 dias	504 (64,2%)	188 (75,8%)	<0,01	270 (59,5%)	422 (72,9%)	<0,01	205 (55,0%)	487 (73,8%)	<0,01
De 36 dias ou mais	23 (2,9%)	10 (4,0%)		12 (2,6%)	21 (3,6%)		12 (3,2%)	21 (3,2%)	
Amenorrea	84 (10,7%)	19 (7,7%)		55 (12,1%)	48 (8,3%)		51 (13,7%)	52 (7,9%)	
Fluxo menstrual									
Diminuído	80 (11,3%)	31 (13,4%)		51 (12,6%)	60 (11,2%)		46 (14,2%)	65 (10,5%)	
Normal	332 (46,7%)	146 (63,2%)	<0,01	176 (43,5%)	302 (56,2%)	<0,01	131 (40,3%)	347 (56,2%)	<0,01
Aumentado	299 (42,1%)	54 (23,4%)		178 (44,0%)	175 (32,6%)		148 (45,5%)	205 (33,2%)	
Classificação									
Superficial	100 (11,7%)	49 (18,7%)		52 (10,5%)	97 (15,6%)		52 (12,7%)	97 (13,7%)	
Ovariana	25 (2,9%)	8 (3,1%)	0,01	13 (2,6%)	20 (3,2%)	0,04	11 (2,7%)	22 (3,1%)	NS
Profunda	729 (85,4%)	205 (78,2%)		428 (86,8%)	506 (81,2%)		346 (84,6%)	588 (83,2%)	
Topografia das lesões									
Peritônio	545 (63,8%)	176 (67,2%)	NS	304 (61,7%)	417 (66,9%)	NS	239 (58,4%)	482 (68,2%)	<0,01
Ovário	297 (34,8%)	76 (29,0%)	NS	166 (33,7%)	207 (33,2%)	NS	144 (35,2%)	229 (32,4%)	NS
Retrocervical	657 (76,9%)	183 (69,8%)	0,02	384 (77,9%)	456 (73,2%)	NS	318 (77,8%)	522 (73,8%)	NS
Vagina	158 (18,5%)	49 (18,7%)	NS	88 (17,8%)	119 (19,1%)	NS	62 (15,2%)	145 (20,5%)	0,03
Bexiga	57 (6,7%)	11 (4,2%)	NS	27 (5,5%)	41 (6,6%)	NS	22 (5,4%)	46 (6,5%)	NS
Retossigmoide	431 (50,5%)	101 (38,5%)	<0,01	261 (52,9%)	271 (43,5%)	<0,01	198 (48,4%)	334 (47,2%)	NS
Intestinal direita	153 (17,9%)	38 (14,6%)	NS	86 (17,5%)	105 (16,9%)	NS	73 (17,9%)	118 (16,7%)	NS

continua

Tabela 5 - Análises simples sintomas dismenorrea, dispareunia e dor pélvica acíclica e características das pacientes – conclusão

Variáveis	DSM ≥7 n = 854*	DSM <7 n = 262*	p	DSP ≥7 n = 493*	DSP <7 n = 623*	p	DPA ≥7 n = 409*	DPA <7 n = 707*	p
Ureter	43 (5,0%)	5 (1,9%)	0,03	24 (4,9%)	24 (3,9%)	NS	22 (5,4%)	26 (3,7%)	NS
Lig. redondo	53 (6,2%)	4 (1,5%)	<0,01	20 (4,1%)	18 (2,9%)	NS	28 (6,8%)	29 (4,1%)	0,05
Pararretal	29 (3,4%)	9 (3,4%)	NS	27 (5,5%)	30 (4,8%)	NS	17 (4,2%)	21 (3,0%)	NS
Tabas	200 (23,4%)	31 (11,8%)	<0,01	110 (22,3%)	121 (19,4%)	NS	106 (25,9%)	125 (17,7%)	<0,01
Estadiamento r-ASRM									
I	177 (20,7%)	79 (30,2%)		106 (21,5%)	150 (24,1%)		85 (20,8%)	171 (24,2%)	
II	198 (23,2%)	80 (30,5%)	<0,01	115 (23,3%)	163 (26,2%)	NS	90 (22,0%)	188 (26,6%)	0,05
III	143 (16,7%)	44 (16,8%)		94 (19,1%)	93 (14,9%)		69 (16,9%)	118 (16,7%)	
IV	336 (39,3%)	59 (22,5%)		178 (36,1%)	217 (34,8%)		165 (40,3%)	230 (32,5%)	

Abd.: abdominais; cir.: cirurgias; DP: desvio padrão; DPA: dor pélvica acíclica; DSM: dismenorrea; DSP: dispareunia; EDT: endometriose; IMC: índice de massa corpórea; Lig.: ligamento; medic.: medicações; NS: não significativo; r-ASRM: classificação revisada da *American Society for Reproductive Medicine* de 1997; * O número total da amostra pode variar nos subgrupos devido à possibilidade de dados faltantes (*missing*)

Tabela 6 - Análises simples sintomas disquezia, disúria e infertilidade e características das pacientes

Variáveis	DSQ ≥7 n = 355*	DSQ <7 n = 760*	p	DSU ≥7 n = 115*	DSU <7 n = 1001*	p	INF = sim n = 468*	INF = não n = 270*	p
Idade (média ± DP)	35,59 ± 5,97	35,69 ± 6,62	NS	34,94 ± 5,20	35,74 ± 6,54	NS	36,29 ± 4,73	38,87 ± 6,77	<0,01
IMC									
<18,5	13 (3,7%)	40 (5,3%)		4 (3,5%)	49 (5,0%)		23 (5,0%)	4 (1,5%)	
18,5-24	221 (63,3%)	497 (66,1%)	NS	74 (65,5%)	644 (65,1%)	NS	312 (67,2%)	151 (57,2%)	<0,01
25-29	79 (22,6%)	167 (22,2%)		26 (23,0%)	221 (22,3%)		97 (20,9%)	78 (29,5%)	
≥30	36 (10,3%)	48 (6,4%)		9 (8,0%)	75 (7,6%)		32 (6,9%)	31 (11,7%)	
Cir. prévias EDT									
0	224 (63,1%)	561 (73,8%)		70 (60,9%)	715 (71,4%)		284 (60,7%)	200 (74,1%)	
1	94 (26,5%)	143 (18,8%)	<0,01	28 (24,3%)	210 (21,0%)	0,03	122 (26,1%)	55 (20,4%)	<0,01
2	23 (6,5%)	38 (5,0%)		10 (8,7%)	51 (5,1%)		41 (8,8%)	9 (3,3%)	
≥3	14 (3,9%)	18 (2,4%)		7 (6,1%)	25 (2,5%)		21 (4,5%)	6 (2,2%)	
Outras cir. abd. prévias	117 (33,1%)	247 (32,5%)	NS	38 (33,3%)	326 (32,6%)	NS	150 (32,2%)	145 (53,7%)	<0,01
Uso medic. hormonal	206 (58,2%)	344 (45,3%)	0,03	70 (60,9%)	481 (48,1%)	NS	182 (38,9%)	140 (52,0%)	<0,01
Intervalo ciclo									
Irregular	57 (17,8%)	88 (12,3%)		26 (24,8%)	119 (12,8%)		66 (15,0%)	37 (14,7%)	

continua

Tabela 6 - Análises simples sintomas disquezia, disúria e infertilidade e características das pacientes – conclusão

Variáveis	DSQ ≥7 n = 355*	DSQ <7 n = 760*	p	DSU ≥7 n = 115*	DSU <7 n = 1001*	p	INF = sim n = 468*	INF = não n = 270*	p
Até 25 dias	23 (7,2%)	37 (5,2%)		7 (6,7%)	53 (5,7%)		23 (5,2%)	14 (5,6%)	
De 26 a 35 dias	193 (60,3%)	499 (70,0%)	0,02	60 (57,1%)	632 (68,1%)	0,02	312 (71,1%)	160 (63,5%)	<0,01
De 36 dias ou mais	9 (2,8%)	24 (3,4%)		3 (2,9%)	30 (3,2%)		13 (3,0%)	5 (2,0%)	
Amenorreia	38 (11,9%)	65 (9,1%)		9 (8,6%)	94 (10,1%)		25 (5,7%)	36 (14,3%)	
Fluxo menstrual									
Diminuído	44 (15,3%)	67 (10,2%)		18 (18,2%)	93 (11,0%)		48 (11,5%)	30 (13,7%)	
Normal	122 (42,5%)	356 (54,4%)	<0,01	37 (37,4%)	441 (52,3%)	0,01	227 (54,2%)	91 (41,6%)	0,01
Aumentado	121 (42,2%)	232 (35,4%)		44 (44,4%)	309 (36,7%)		144 (34,4%)	98 (44,7%)	
Classificação									
Superficial	29 (8,2%)	120 (15,8%)		9 (7,8%)	140 (14,0%)		47 (10,0%)	41 (15,2%)	
Ovariana	8 (2,3%)	25 (3,3%)	<0,01	0 (0,0%)	33 (3,3%)	0,02	13 (2,8%)	9 (3,3%)	NS
Profunda	318 (89,6%)	615 (80,9%)		106 (92,2%)	828 (82,7%)		408 (87,2%)	220 (81,5%)	
Topografia das lesões									
Peritônio	215 (60,6%)	506 (66,6%)	0,05	69 (60,0%)	652 (65,1%)	NS	323 (69,0%)	153 (56,7%)	<0,01
Ovário	117 (33,0%)	256 (33,7%)	NS	44 (38,3%)	329 (32,9%)	NS	163 (34,8%)	79 (29,3%)	NS
Retrocervical	295 (83,1%)	544 (71,6%)	<0,01	95 (82,6%)	745 (74,4%)	0,05	371 (79,3%)	191 (70,7%)	<0,01
Vagina	93 (26,2%)	113 (14,9%)	<0,01	20 (17,4%)	187 (18,7%)	NS	105 (22,4%)	38 (14,1%)	<0,01
Bexiga	23 (6,5%)	45 (5,9%)	NS	26 (22,6%)	42 (4,2%)	<0,01	33 (7,1%)	13 (4,8%)	NS
Retossigmoide	226 (63,7%)	306 (40,3%)	<0,01	69 (60,0%)	463 (46,3%)	<0,01	256 (54,7%)	117 (43,3%)	<0,01
Intestinal direita	75 (21,2%)	116 (15,3%)	0,02	31 (27,0%)	160 (16,0%)	<0,01	95 (20,3%)	43 (15,9%)	NS
Ureter	24 (6,8%)	24 (3,2%)	<0,01	7 (6,1%)	41 (4,1%)	NS	21 (4,5%)	13 (4,8%)	NS
Lig. redondo	23 (6,5%)	34 (4,5%)	NS	12 (10,4%)	45 (4,5%)	<0,01	130 (27,8%)	45 (16,7%)	0,01
Pararretal	18 (5,1%)	20 (2,6%)	0,04	3 (2,6%)	35 (3,5%)	NS	20 (4,3%)	4 (1,5%)	0,04
Tubas	94 (26,5%)	137 (18,0%)	<0,01	36 (31,3%)	195 (19,5%)	<0,01	130 (27,8%)	45 (16,7%)	<0,01
Estadiamento r-ASRM									
I	44 (12,4%)	212 (27,9%)		19 (16,5%)	237 (23,7%)		80 (17,1%)	78 (28,9%)	
II	86 (24,2%)	191 (25,1%)	<0,01	25 (21,7%)	253 (25,3%)	0,05	112 (23,9%)	75 (27,8%)	<0,01
III	58 (16,3%)	129 (17,0%)		17 (14,8%)	170 (17,0%)		77 (16,5%)	40 (14,8%)	
IV	167 (47,0%)	228 (30,0%)		54 (47,0%)	341 (34,1%)		199 (42,5%)	77 (28,5%)	

Abd.: abdominais; cir.: cirurgias; DP: desvio padrão; DSQ: disquezia; DSU: disúria; EDT: endometriose; IMC: índice de massa corpórea; INF: infertilidade; Lig.: ligamento; medic.: medicações; NS: não significativo; r-ASRM: classificação revisada da *American Society for Reproductive Medicine* de 1997; * O número total da amostra pode variar nos subgrupos devido à possibilidade de dados faltantes (*missing*)

Tabela 7 - Regressão logística* sintomas e todas as variáveis

Sintoma	Variável	OR	IC	p
Dismenorreia ≥ 7	Idade	0,93	0,91 – 0,95	<0,01
	IMC – sobrepeso	2,11	1,40 – 3,17	<0,01
	Int. menstrual irregular	2,34	1,36 – 4,00	<0,01
	Retossigmoide	1,53	1,12 – 2,09	<0,01
	Tubas	1,93	1,25 – 2,99	<0,01
Dispareunia ≥ 7	Idade	0,98	0,96 – 1,00	0,03
	Int. menstrual irregular	2,38	1,65 – 3,45	<0,01
	Retossigmoide	1,54	1,19 – 1,98	<0,01
Dor pélvica acíclica ≥ 7	IMC – sobrepeso	1,44	1,04 – 1,99	0,03
	IMC – obesidade	2,30	1,41 – 3,76	<0,01
	Int. menstrual irregular	3,16	2,16 – 4,61	<0,01
	Peritônio	0,67	0,51 – 0,90	<0,01
	Vagina	0,64	0,45 – 0,93	0,02
	Tubas	1,47	1,06 – 2,03	0,02
Disquezia ≥ 7	Cirurgias prévias EDT	1,35	1,02 – 1,80	0,04
	Uso medicação hormonal	1,52	1,16 – 1,99	<0,01
	Vagina	1,46	1,05 – 2,03	0,02
	Ureter	1,90	1,04 – 3,49	0,04
	Retossigmoide	2,29	1,74 – 3,00	<0,01
Disúria ≥ 7	Bexiga	6,46	3,75 – 11,13	<0,01
	Tubas	1,61	1,01 – 2,55	0,04
	Intestinal direita	1,64	1,02 – 2,65	0,04
Infertilidade	Idade	0,94	0,91 – 0,98	<0,01
	IMC – sobrepeso	0,62	0,41 – 0,93	0,02
	IMC – obesidade	0,46	0,22 – 0,87	0,02
	Cirurgias prévias EDT	2,35	1,57 – 3,52	<0,01
	Peritônio	1,70	1,14 – 2,53	<0,01
	Vagina	1,88	1,14 – 3,10	0,01
	Retossigmoide	1,60	1,09 – 2,35	0,02
Tubas	2,21	1,37 – 3,54	<0,01	

EDT: endometriose; IC: intervalo de confiança; IMC: índice de massa corpórea; Int.: intervalo; OR: *odds ratio*

*Em todos os ajustes foi considerado o intercepto (constante), entretanto optado por não apresentar esse dado pois este não influencia na interpretação dos resultados no contexto das análises realizadas

As tabelas 8 e 9 apresentam os resultados das análises simples da associação entre os sintomas e os compartimentos das lesões de endometriose profunda e superficial, respectivamente.

Em relação à endometriose profunda, foi observada associação de lesões de compartimento anterior e lateral com uma maior frequência de dispareunia ≥ 7 (14,1% versus 7,7%; $p=0,02$ e 6,1% versus 2,6%; $p=0,05$, respectivamente), lesões de compartimento lateral com uma maior frequência de disquezia ≥ 7 (7,7% versus 4,1%; $p=0,02$), lesões de compartimento anterior com uma maior frequência de disúria ≥ 7 (31,4% versus 10,2%; $p<0,01$) e lesões de compartimento posterior com uma menor frequência de disúria ≥ 7 (95,2% versus 99,4%; $p<0,01$). Houve também uma maior incidência de infertilidade nas pacientes com endometriose profunda de compartimentos anterior e posterior (13,2% versus 7,4%; $p=0,01$ e 83,1% versus 75,2%; $p<0,01$, respectivamente) (tabela 8).

No que concerne a endometriose superficial, foi encontrada apenas associação entre uma maior frequência de dismenorreia ≥ 7 e lesões de compartimento posterior (81,3% versus 63,0%; $p=0,02$). Não houve correlação entre os compartimentos da endometriose superficial e os outros sintomas dolorosos ou infertilidade (tabela 9).

Foi realizada regressão logística múltipla incluindo pacientes com endometriose superficial isolada em comparação com aquelas com endometriose ovariana e os diferentes compartimentos de endometriose profunda (tabela 10). Foi encontrada associação entre os compartimentos das lesões de endometriose profunda e todos os sintomas dolorosos com intensidade ≥ 7 . Dismenorreia ≥ 7 e disquezia ≥ 7 apresentaram associação com endometriose profunda de compartimento posterior isolada (OR=1,6; IC 1,09 – 2,34; $p=0,02$ e OR=2,09; IC 1,36 – 3,23; $p<0,01$, respectivamente) e em combinação com outros compartimentos. A combinação dos compartimentos posterior e lateral foi a que apresentou maiores valores de OR (OR=3,55 para dismenorreia ≥ 7 e OR=4,40 para disquezia ≥ 7). Dispareunia ≥ 7 foi associada apenas à endometriose profunda de compartimento posterior (OR=1,62; IC 1,12 – 2,34; $p=0,01$). Dor pélvica acíclica ≥ 7 apresentou associação com a combinação de compartimentos posterior e lateral

(OR=2,24; IC 1,04 – 4,08; $p=0,04$). Disúria ≥ 7 foi associada às lesões de compartimento anterior (OR=15,56; IC 3,79 – 63,78; $p<0,01$) e suas combinações. Infertilidade foi associada à endometriose de compartimento posterior isolada (OR=1,6; IC 1,06 – 2,54; $p=0,04$) e em combinação com compartimento anterior (OR=2,62; IC 1,29 – 5,29; $p<0,01$), sendo esta última com o maior valor de OR. Endometriose superficial e ovariana não foram relacionadas com nenhum sintoma doloroso ou infertilidade (tabela 10).

Tabela 8 – Análises simples sintomas e compartimentos das lesões profundas

Sintomas (EVA)	n	Anterior n (%)	Lateral n (%)	Posterior n (%)
Dismenorreia				
<7	195	15 (7,7)	5 (2,6)	193 (99,0)
≥7	703	99 (14,1)	43 (6,1)	695 (98,9)
p		0,02	0,05	NS
Dispareunia				
<7	483	64 (13,3)	24 (5,0)	477 (98,8)
≥7	415	50 (12,0)	24 (5,8)	411 (99,0)
p		NS	NS	NS
Dor pélvica acíclica				
<7	566	69 (12,2)	26 (4,6)	558 (98,6)
≥7	332	45 (13,6)	22 (6,6)	330 (99,4)
p		NS	NS	NS
Disquezia				
<7	586	72 (12,3)	24 (4,1)	577 (98,5)
≥7	311	42 (13,5)	24 (7,7)	310 (99,7)
p		NS	0,02	NS
Disúria				
<7	793	81 (10,2)	41 (5,2)	788 (99,4)
≥7	105	33 (31,4)	7 (6,7)	100 (95,2)
p		<0,01	NS	<0,01
Infertilidade				
Não	270	20 (7,4)	13 (4,8)	203 (75,2)
Sim	468	62 (13,2)	21 (4,5)	389 (83,1)
p		0,01	NS	<0,01

EVA: escala visual analógica; NS: não significativo

Tabela 9 – Análises simples sintomas e compartimentos das lesões superficiais

Sintomas (EVA)	n	Anterior n (%)	Lateral n (%)	Posterior n (%)
Dismenorreia				
<7	46	23 (50,0)	24 (52,2)	29 (63,0)
≥7	96	46 (47,9)	42 (43,8)	78 (81,3)
p		NS	NS	0,02
Dispareunia				
<7	90	42 (46,7)	45 (50,0)	65 (72,2)
≥7	52	27 (51,9)	21 (40,4)	42 (80,8)
p		NS	NS	NS
Dor pélvica acíclica				
<7	92	44 (47,8)	42 (45,7)	72 (78,3)
≥7	50	25 (50,0)	24 (48,0)	35 (70,0)
p		NS	NS	NS
Disquezia				
<7	114	55 (48,2)	53 (46,5)	85 (74,6)
≥7	28	14 (50,0)	13 (46,4)	22 (78,6)
p		NS	NS	NS
Disúria				
<7	133	63 (47,4)	62 (46,6)	100 (75,2)
≥7	9	6 (66,7)	4 (44,4)	7 (77,8)
p		NS	NS	NS
Infertilidade				
Não	36	18 (50,0)	14 (38,9)	24 (66,7)
Sim	46	21 (45,7)	27 (58,7)	35 (76,1)
p		NS	NS	NS

EVA: escala visual analógica; NS: não significativo

Tabela 10 – Regressão logística sintomas e classificação da endometriose

Sintoma	Compartimento	OR	IC	p
Dismenorreia ≥ 7	Posterior	1,60	1,09 – 2,34	0,02
	Anterior e posterior	3,14	1,57 – 6,32	<0,01
	Posterior e lateral	3,55	1,18 – 10,67	0,02
Dispareunia ≥ 7	Posterior	1,62	1,12 – 2,34	0,01
Dor pélvica acíclica ≥ 7	Posterior e lateral	2,24	1,04 – 4,80	0,04
Disquezia ≥ 7	Posterior	2,09	1,36 – 3,23	<0,01
	Anterior e posterior	2,56	1,42 – 4,61	<0,01
	Posterior e lateral	4,40	2,00 – 9,73	<0,01
	Anterior, posterior e lateral	3,62	1,21 – 10,80	0,02
Disúria ≥ 7	Anterior	15,56	3,79 – 63,78	<0,01
	Anterior e posterior	5,74	2,53 – 13,05	<0,01
	Anterior, posterior e lateral	5,66	1,50 – 21,35	0,01
Infertilidade	Posterior	1,60	1,06 – 2,54	0,04
	Anterior e posterior	2,62	1,29 – 5,29	<0,01

IC: intervalo de confiança; OR: *odds ratio*

*Em todos os ajustes foi considerado o intercepto (constante), entretanto optado por não apresentar esse dado pois este não influencia na interpretação dos resultados no contexto das análises realizadas

As tabelas 11 e 12 demonstram a associação entre os sintomas e o tamanho das lesões superficiais, ovarianas e profundas. A presença de dismenorreia e dispareunia de intensidade ≥ 7 apresentaram associação com uma maior frequência de endometriose peritoneal com tamanho ≥ 1 cm e < 3 cm (49,1% versus 39,5%; $p < 0,01$ e 53,1% versus 42,2%; $p = 0,02$, respectivamente). Disquezia de intensidade ≥ 7 foi associada a uma maior frequência de endometriose peritoneal de tamanho ≥ 1 cm e < 3 cm (53,7% versus 43,9%; $p = 0,02$), endometriose retrocervical ≥ 3 cm (48,6% versus 30,0%; $p < 0,01$) e endometriose de bexiga de tamanho ≥ 1 cm e < 3 cm (86,4% versus 61,4%; $p < 0,01$). A presença de disúria apresentou associação com endometriose de bexiga de tamanho ≥ 3 cm (44,0% versus 19,5%; $p = 0,05$). Infertilidade teve associação com uma maior frequência de endometriose peritoneal ≥ 3 cm (29,5% versus 17,1%; $p < 0,01$) e retrocervical ≥ 3 cm (39,4% versus 31,3%; $p = 0,02$). Os tamanhos das lesões de endometriose ovariana, de vagina e de retossigmoide não apresentaram correlação com nenhum sintoma (tabelas 11 e 12).

Na tabela 13 pode-se observar os resultados da análise da associação entre as comorbidades e a classificação da endometriose em superficial, ovariana e profunda. Foi encontrada uma maior frequência de endometriose superficial isolada e uma menor frequência de endometriose profunda nas pacientes com síndromes dolorosas (12,8% versus 6,6%; $p < 0,01$ e 6,6% versus 11,5%; $p = 0,02$, respectivamente) (tabela 13).

Tabela 11 - Associação entre os sintomas dismenorreia, dispareunia e dor pélvica acíclica e o tamanho das lesões superficiais, ovarianas e profundas

Variáveis	DSM ≥7	DSM <7	p	DSP ≥7	DSP <7	p	DPA ≥7	DPA <7	p
Peritônio	n = 521	n = 172		n = 288	n = 405		n = 225	n = 468	
< 1 cm	111 (21,3%)	58 (33,7%)	<0,01	60 (20,8%)	109 (26,9%)	0,02	51 (22,7%)	118 (25,2%)	NS
≥ 1 cm e < 3 cm	256 (49,1%)	68 (39,5%)		153 (53,1%)	171 (42,2%)		118 (52,4%)	206 (44,0%)	
≥ 3 cm	154 (29,6%)	46 (26,7%)		75 (26,0%)	125 (30,9%)		56 (24,9%)	144 (30,8%)	
Ovário	n = 286	n = 75		n = 157	n = 204		n = 134	n = 227	
< 1 cm	3 (1,0%)	2 (2,7%)	NS	0 (0,0%)	5 (2,5%)	NS	1 (0,7%)	4 (1,8%)	NS
≥ 1 cm e < 3 cm	105 (36,7%)	28 (37,3%)		60 (38,2%)	73 (35,8%)		48 (35,8%)	85 (37,4%)	
≥ 3 cm	178 (62,2%)	45 (60,0%)		97 (61,8%)	126 (61,8%)		85 (63,4%)	138 (60,8%)	
Retrocervical	n = 631	n = 173		n = 364	n = 440		n = 302	n = 502	
< 1 cm	38 (6,0%)	16 (9,2%)	NS	23 (6,3%)	31 (7,0%)	NS	18 (6,0%)	36 (7,2%)	NS
≥ 1 cm e < 3 cm	351 (55,6%)	106 (61,3%)		211 (58,0%)	246 (55,9%)		166 (55,0%)	291 (58,0%)	
≥ 3 cm	242 (38,4%)	51 (29,5%)		130 (35,7%)	163 (37,0%)		118 (39,1%)	175 (34,9%)	
Vagina	n = 156	n = 47		n = 85	n = 118		n = 60	n = 143	
< 1 cm	10 (6,4%)	1 (2,1%)	NS	6 (7,1%)	5 (4,2%)	NS	4 (6,7%)	7 (4,9%)	NS
≥ 1 cm e < 3 cm	79 (50,6%)	30 (63,8%)		40 (47,1%)	69 (58,5%)		26 (43,3%)	83 (58,0%)	
≥ 3 cm	67 (42,9%)	16 (34,0%)		39 (45,9%)	44 (37,3%)		30 (50,0%)	53 (37,1%)	
Bexiga	n = 55	n = 11		n = 27	n = 39		n = 21	n = 45	
< 1 cm	1 (1,8%)	0 (0,0%)	NS	0 (0,0%)	1 (2,6%)	NS	0 (0,0%)	1 (2,2%)	NS
≥ 1 cm e < 3 cm	40 (72,7%)	6 (54,5%)		18 (66,7%)	28 (71,8%)		13 (61,9%)	33 (73,3%)	
≥ 3 cm	14 (25,5%)	5 (45,5%)		9 (33,3%)	10 (25,6%)		8 (38,1%)	11 (24,4%)	
Retossigmoide	n = 401	n = 92		n = 241	n = 252		n = 182	n = 311	
< 1 cm	20 (5,0%)	6 (6,5%)	NS	13 (5,4%)	13 (5,2%)	NS	11 (6,0%)	15 (4,8%)	NS
≥ 1 cm e < 3 cm	210 (52,4%)	53 (57,6%)		138 (57,3%)	125 (49,6%)		96 (52,7%)	167 (53,7%)	
≥ 3 cm	171 (42,6%)	33 (35,9%)		90 (37,3%)	114 (45,2%)		75 (41,2%)	129 (41,5%)	

DPA: dor pélvica acíclica; DSM: dismenorreia; DSP: dispareunia; NS: não significativo

Tabela 12 - Associação entre os sintomas disquezia, disúria e infertilidade e o tamanho das lesões superficiais, ovarianas e profundas

Variáveis	DSQ ≥7	DSQ <7	p	DSU ≥7	DSU <7	p	INF = sim	INF = não	p
Peritônio	n = 205	n = 488		n = 63	n = 630		n = 315	n = 146	
< 1 cm	37 (18,0%)	132 (27,0%)		15 (23,8%)	154 (24,4%)		69 (21,9%)	49 (33,6%)	
≥ 1 cm e < 3 cm	110 (53,7%)	214 (43,9%)	0,02	34 (54,0%)	290 (46,0%)	NS	153 (48,6%)	72 (49,3%)	<0,01
≥ 3 cm	58 (28,3%)	142 (29,1%)		14 (22,2%)	186 (29,5%)		93 (29,5%)	25 (17,1%)	
Ovário	n = 110	n = 251		n = 37	n = 324		n = 157	n = 74	
< 1 cm	0 (0,0%)	5 (2,0%)		0 (0,0%)	5 (1,5%)		2 (1,3%)	1 (1,4%)	
≥ 1 cm e < 3 cm	48 (43,6%)	85 (33,9%)	NS	12 (32,4%)	121 (37,3%)	NS	59 (37,6%)	26 (35,1%)	NS
≥ 3 cm	62 (56,4%)	161 (64,1%)		25 (67,6%)	198 (61,1%)		96 (61,1%)	47 (63,5%)	
Retrocervical	n = 280	n = 523		n = 87	n = 717		n = 355	n = 179	
< 1 cm	12 (4,3%)	42 (8,0%)		4 (4,6%)	50 (7,0%)		17 (4,8%)	19 (10,6%)	
≥ 1 cm e < 3 cm	132 (47,1%)	324 (62,0%)	<0,01	45 (51,7%)	412 (57,5%)	NS	198 (55,8%)	104 (58,1%)	0,02
≥ 3 cm	136 (48,6%)	157 (30,0%)		38 (43,7%)	255 (35,6%)		140 (39,4%)	56 (31,3%)	
Vagina	n = 90	n = 112		n = 20	n = 183		n = 104	n = 37	
< 1 cm	6 (6,7%)	5 (4,5%)		0 (0,0%)	11 (6,0%)		9 (8,7%)	0 (0,0%)	
≥ 1 cm e < 3 cm	43 (47,8%)	65 (58,0%)	NS	9 (45,0%)	100 (54,6%)	NS	56 (53,8%)	21 (56,8%)	NS
≥ 3 cm	41 (45,6%)	42 (37,5%)		11 (55,0%)	72 (39,3%)		39 (37,5%)	16 (43,2%)	
Bexiga	n = 22	n = 44		n = 25	n = 41		n = 33	n = 13	
< 1 cm	1 (4,5%)	0 (0,0%)		0 (0,0%)	1 (2,4%)		0 (0,0%)	0 (0,0%)	
≥ 1 cm e < 3 cm	19 (86,4%)	27 (61,4%)	<0,01	14 (56,0%)	32 (78,0%)	0,05	25 (75,8%)	9 (69,2%)	NS
≥ 3 cm	2 (9,1%)	17 (38,6%)		11 (44,0%)	8 (19,5%)		8 (24,2%)	4 (30,8%)	
Retossigmoide	n = 208	n = 285		n = 61	n = 432		n = 234	n = 106	
< 1 cm	9 (4,3%)	17 (6,0%)		2 (3,3%)	24 (5,6%)		6 (2,6%)	6 (5,7%)	
≥ 1 cm e < 3 cm	101 (48,6%)	162 (56,8%)	NS	30 (49,2%)	233 (53,9%)	NS	120 (51,3%)	57 (53,8%)	NS
≥ 3 cm	98 (47,1%)	106 (37,2%)		29 (47,5%)	175 (40,5%)		108 (46,2%)	43 (40,6%)	

DSQ: disquezia; DSU: disúria; INF: infertilidade; NS: não significativo

Tabela 13 - Associação entre as comorbidades e a classificação da endometriose

Comorbidades	Superficial Sim n = 149	Superficial não n = 967	p	Ovariana sim n = 33	Ovariana não n = 1083	p	Profunda sim n = 925	Profunda não n = 191	p
DCV/ metabólicas	19 (12,8%)	135 (14,0%)	NS	6 (18,2%)	148 (13,7%)	NS	126 (13,6%)	28 (14,7%)	NS
Cardiopatias	1 (0,7%)	18 (1,9%)	NS	2 (6,1%)	17 (1,6%)	NS	16 (1,7%)	3 (1,6%)	NS
D. vasculares	2 (1,3%)	7 (0,7%)	NS	1 (3,0%)	8 (0,7%)	NS	6 (0,6%)	3 (1,6%)	NS
D. tromboembólicas	5 (3,4%)	16 (1,7%)	NS	0 (0,0%)	21 (1,9%)	NS	16 (1,7%)	5 (2,6%)	NS
D. psiquiátricas	9 (6,0%)	66 (6,8%)	NS	2 (6,1%)	73 (6,7%)	NS	63 (6,8%)	12 (6,3%)	NS
S. dolorosas	19 (12,8%)	64 (6,6%)	0,01	2 (6,1%)	81 (7,5%)	NS	61 (6,6%)	22 (11,5%)	0,02
D. autoimunes	5 (3,4%)	25 (2,6%)	NS	3 (9,1%)	27 (2,5%)	NS	22 (2,4%)	8 (4,2%)	NS
D. I. intestinal	1 (0,7%)	8 (0,8%)	NS	0 (0,0%)	9 (0,8%)	NS	8 (0,9%)	1 (0,5%)	NS
D. tireoidianas	30 (20,1%)	152 (15,7%)	NS	5 (15,2%)	177 (16,3%)	NS	145 (15,7%)	37 (19,4%)	NS
Malf. congênitas	3 (2,0%)	10 (1,0%)	NS	0 (0,0%)	13 (1,2%)	NS	10 (1,1%)	3 (1,6%)	NS
Câncer	2 (1,3%)	8 (0,8%)	NS	0 (0,0%)	10 (0,9%)	NS	8 (0,9%)	2 (1,0%)	NS
D. renais	3 (2,0%)	9 (0,9%)	NS	0 (0,0%)	12 (1,1%)	NS	9 (1,0%)	3 (1,6%)	NS
D. neurológicas	1 (0,7%)	10 (1,0%)	NS	0 (0,0%)	11 (1,0%)	NS	10 (1,1%)	1 (0,5%)	NS
D. hepáticas	4 (2,7%)	10 (1,0%)	NS	0 (0,0%)	14 (1,3%)	NS	10 (1,1%)	4 (2,1%)	NS
D. pulmonares	3 (2,0%)	34 (3,5%)	NS	0 (0,0%)	37 (3,4%)	NS	34 (3,7%)	3 (1,6%)	NS

D.: doenças; DCV: doenças cardiovasculares; D.I.: doença inflamatória; Malf.: malformações; NS: não significativo; S.: síndromes

DISCUSSÃO

5. DISCUSSÃO

No presente estudo foi avaliada a associação entre os sintomas e as diferentes topografias de endometriose pélvica em uma casuística de 1116 pacientes. Foi realizada também uma análise dos dados sociodemográficos e clínicos da amostra, além das diferentes características das lesões de endometriose (tamanho, compartimentos afetados, classificação e estadiamento da r-ASRM); e sua respectiva associação com os sintomas da doença.

Dados sociodemográficos e clínicos

A média de idade da amostra estudada foi de 35 anos, superior à média de 30-33 anos encontrada na literatura em estudos semelhantes (3, 31, 54, 78). Essa diferença pode ser reflexo de um maior atraso no diagnóstico da endometriose ou de um viés de seleção por se tratar de pacientes submetidas à tratamento cirúrgico em centros de referência.

Observou-se que 87,1% das mulheres eram brancas e 88,9% com nível superior de escolaridade, em concordância com estudos prévios realizados no Brasil e em outros países (1, 3). O motivo para essa predominância ainda é desconhecido, porém pode estar relacionado ao fato de mulheres com maior escolaridade e nível socioeconômico terem mais acesso à informação e aos serviços de saúde e, portanto, serem mais frequentemente diagnosticadas com a doença (1). Outra explicação para mulheres brancas serem mais afetadas seria uma maior frequência de fatores genéticos em comum relacionados à etiologia da endometriose nessa população (79). Além disso, encontramos que a maioria das pacientes era casada (65,6%), o que pode estar associado a uma maior exposição a relações sexuais e conseqüentemente ao sintoma dispareunia. O papel do parceiro na percepção dos sintomas da doença pela mulher e na busca pelo diagnóstico também deve ser ressaltado, uma vez que é comum que as mulheres

afetadas sofram muitos anos com dor até terem o diagnóstico da endometriose, frequentemente por acreditarem que os sintomas seriam normais (80).

Também é relatado na literatura uma associação da endometriose com baixo IMC (9, 81, 82) e no presente estudo foi observado que a maioria das pacientes apresentavam IMC normal (65,2%), com uma prevalência de sobrepeso de 22,4% e obesidade de 7,6%. No Brasil, a estimativa de sobrepeso e obesidade em mulheres em 2019 foi de 62,6% e 29,5%, respectivamente; muito superior ao encontrado em nossa amostra (83). Uma possível hipótese para esses achados é que mulheres com sobrepeso e obesidade teriam maiores chances de ciclos oligomenorréicos devido a anovulação e menos menstruações retrógradas, ademais é possível que exista uma associação de determinados biotipos com uma maior frequência de fatores genéticos e epigenéticos relacionados com a etiologia da endometriose (9).

Dentre as comorbidades, as mais frequentemente observadas neste estudo foram doenças tireoidianas (16,3%), doenças cardiovasculares e metabólicas (13,8%), síndromes dolorosas (7,5%), doenças psiquiátricas (6,7%), doenças pulmonares (3,3%) e doenças autoimunes (2,7%), em concordância com trabalhos anteriores (10-13). É possível que essa associação esteja relacionada à presença de fatores etiológicos em comum entre essas doenças, como mecanismos imunológicos envolvidos na formação da endometriose, além de neurogênese e modificações no sistema nervoso central e na sensibilidade visceral (13, 41, 48, 49). Diversos autores associam endometriose com uma alta prevalência de transtornos psiquiátricos e a presença destes pode ser um preditor de maior intensidade dos sintomas dolorosos e maior necessidade de medicações para alívio da dor (19, 84).

Em relação à paridade, a maioria das mulheres da amostra estudada era nuligesta (71,6%) e apenas 12,4% tiveram duas ou mais gestações prévias. Estudos anteriores observaram uma relação inversa entre paridade e o risco de endometriose, provavelmente devido à associação da doença com infertilidade (9, 82). A nuliparidade também poderia representar um fator de risco para a formação da doença, uma vez que levaria a uma maior exposição à menstruação retrógrada

e menor exposição a condições hormonais protetoras relacionadas à gestação, puerpério e lactação (9).

História familiar de endometriose foi relatada em 19,8% das pacientes, sendo 10,1% em parentes de 1º grau. Bellelis *et al.*, em 2010 (3), encontraram uma prevalência de 5,3% de endometriose em familiares de 1º grau de pacientes com a doença em uma amostra semelhante a de nosso estudo, coletada entre 1999 e 2009. Um aumento da frequência de diagnóstico de endometriose nos últimos anos pode justificar essa maior prevalência de história familiar referida pelas pacientes. Um estudo populacional realizado com irmãs gêmeas com endometriose estima uma contribuição de 47% de fatores genéticos na etiologia da endometriose (85), portanto a prevalência em nossa amostra pode ainda estar bastante subestimada.

Cirurgias prévias por endometriose tiveram uma alta frequência na amostra estudada, sendo 21,3% uma cirurgia, 5,5% duas cirurgias e 2,9% três ou mais cirurgias. Chapron *et al.*, em 2012, encontraram uma prevalência semelhante de 33% de antecedente de uma ou duas cirurgias e 4,3% de três ou mais cirurgias (54). Diversos autores ressaltam possíveis sequelas decorrentes das múltiplas cirurgias para o tratamento da endometriose, como redução da reserva ovariana, risco aumentado de complicações decorrentes do procedimento e persistência de dor pélvica após a cirurgia (86-88).

O tratamento hormonal é uma opção eficaz para o alívio dos sintomas da endometriose (89) e em nossa casuística cerca de metade das mulheres estavam em uso desse tipo de medicação no momento da cirurgia. A via oral (73,5%) e os anticoncepcionais combinados (40,7%) foram os mais utilizados, provavelmente devido à maior facilidade de acesso e administração. Apesar do uso frequente de contraceptivos na amostra, que sabidamente causam redução do volume menstrual, fluxo aumentado foi referido por 37,5% das mulheres. Além disso, cerca de 20% das pacientes relataram ciclos menstruais irregulares ou curtos. Ambos os sintomas são citados como fatores de risco para o surgimento da endometriose na literatura, provavelmente devido a uma maior exposição às menstruações retrógradas (1, 9, 39). Outra possível justificativa para a alta frequência de fluxo

menstrual aumentado seria a presença de adenomiose em concomitância com a endometriose, que pode ocorrer em torno de 20% dos casos (90).

A prevalência de sintomas severos, com intensidade ≥ 7 na EVA, e de infertilidade foram semelhantes à descrita por outros trabalhos com amostras compostas predominantemente por endometriose profunda (2, 3, 73). Dismenorreia severa foi relatada por 76,5% das pacientes e é o principal sintoma associado à endometriose na literatura (2). A localização mais frequentemente observada foi a retrocervical (75,3%), semelhante ao encontrado por Fauconnier *et al.* Em 2002 (85,3%) (31). Foi encontrada uma baixa frequência de endometriose ovariana (33,4%), em relação à relatada previamente na literatura (60,2% – 66,9%) (29, 30), o que pode estar associado a uma maior facilidade de diagnóstico desse tipo de endometriose e, dessa forma, esta ser menos frequentemente encaminhada para centros de referência. O fato do estudo em questão ter sido realizado em dois serviços de referência no tratamento da endometriose pode ter levado à uma seleção de casos mais graves e, portanto, justifica a alta prevalência de endometriose profunda (83,7%), de retossigmoide (47,7%) e estadiamento IV (35,4%) observados. A predominância de acometimento do compartimento posterior tanto pela endometriose profunda (79,6%) como pela superficial isolada (75,3%) é relatada por outros autores e pode ser explicada pela teoria da menstruação retrógrada em conjunto com o padrão de circulação do fluido peritoneal (28, 29).

Associação sintomas e características das pacientes

Após regressão logística múltipla, as seguintes variáveis foram associadas a uma maior chance de sintomas de intensidade ≥ 7 e infertilidade: idade, IMC, intervalo menstrual irregular, cirurgias prévias por endometriose e uso atual de medicação hormonal.

Foi observada associação entre idade mais jovem e os sintomas dismenorreia e dispareunia de intensidade ≥ 7 , além de maior chance de infertilidade. No caso da dispareunia, a associação foi marginal com $OR=0,98$ e intervalo de confiança

passando pelo valor de 1,0. Em relação à dismenorreia esse achado pode estar relacionado ao surgimento mais precoce desse sintoma em mulheres com endometriose. Estudos com adolescentes observam que a dismenorreia severa é o primeiro e muitas vezes o único sintoma da endometriose nessa faixa etária e que aquelas com dismenorreia intensa ou incapacitante tem um risco aumentado de desenvolver endometriose no futuro (91, 92).

Quanto à infertilidade, poucos autores compararam a média de idade entre pacientes com endometriose férteis e inférteis, e os resultados encontrados foram discordantes (72, 73). Santulli *et al.*, em 2016 (73), observaram que a idade acima de 32 anos foi um fator independente associado à presença de infertilidade após regressão logística múltipla (OR=1,9; IC 1,4-2,5; $p < 0,001$) e que as pacientes inférteis ($n=307$) apresentavam média de idade superior às férteis ($n=563$) ($32,5 \pm 4,0$ versus $31,3 \pm 5,9$; $p < 0,001$). Em 2018, Aliani *et al.* (72) encontraram uma média de idade menor em pacientes com endometriose e infertilidade primária ($n=139$) e secundária ($n=54$), em relação àquelas sem infertilidade ($n=11$) ($30,9 \pm 5,3$ versus $32,8 \pm 4,9$ versus $34,0 \pm 7,9$, respectivamente; $p < 0,01$). Esses mesmos autores observaram que a média de idade da primeira gestação de pacientes com infertilidade secundária e daquelas férteis era semelhante e bem abaixo das médias citadas anteriormente ($24,2 \pm 5,3$ versus $23,0 \pm 2,4$, $p=0,2$). Estudos que tentaram avaliar a história natural da endometriose observaram que a doença provavelmente tem surgimento durante a adolescência e se mantém estável após os 25-30 anos (93, 94). Considerando que a média de idade das pacientes com infertilidade no presente trabalho foi de 36 anos e nos estudos citados foram de 30 a 32 anos (72, 73), é possível que esse sintoma estivesse presente muito antes dessas mulheres procurarem o serviço de referência e/ ou iniciarem as tentativas de gravidez. Portanto, essas diferenças encontradas entre os estudos provavelmente estão relacionadas à idade de início de tentativa de gravidez e demora para o diagnóstico da doença e não ao momento de surgimento da infertilidade em si.

Em relação ao IMC, foi observado um aumento do risco de sobrepeso e obesidade em pacientes com dismenorreia e dor pélvica acíclica ≥ 7 e uma diminuição desse risco naquelas com infertilidade. Menor IMC foi relacionado

previamente na literatura à presença de endometriose profunda ou estágio IV, o que pode justificar a associação encontrada em nossa amostra com infertilidade (95-97). Tang *et al.*, em 2020 (98), encontraram uma associação entre a presença de obesidade e um aumento do risco de dismenorreia severa ($EVA \geq 8$) em uma amostra de 357 pacientes chinesas com endometriose cirurgicamente confirmada ($OR=3,64$; $IC\ 1,20-10,15$; $p=0,025$). Esses achados podem indicar que existe uma diferença de padrão de biotipos quando comparamos as mulheres com endometriose e dor severa com aquelas que apresentam a infertilidade como principal manifestação. A obesidade causa aumento da produção periférica de estrogênio, o que pode influenciar diretamente na gravidade e nos sintomas da endometriose. Além disso, a endometriose está relacionada a diferentes graus de resistência à progesterona, o que pode explicar a complexidade da correlação entre a doença e possíveis fatores etiológicos que implicam em modificações da produção hormonal (99).

A associação entre dismenorreia, dispareunia e dor pélvica acíclica de intensidade ≥ 7 e uma frequência aumentada de intervalo menstrual irregular na regressão logística múltipla também pode ser explicada por alterações hormonais causadoras de desequilíbrio entre estrogênio e progesterona, que poderiam resultar tanto em uma maior intensidade de dor como em distúrbios ovulatórios (99). Nas análises simples também foi encontrada uma correlação entre todos os sintomas dolorosos de intensidade severa e uma maior frequência de ciclos menstruais irregulares e fluxo menstrual aumentado e, por outro lado, a infertilidade foi associada a uma menor frequência desses distúrbios menstruais. Entretanto, esses achados não foram confirmados após a análise multivariada. A correlação entre dismenorreia severa e fluxo menstrual aumentado pode estar associada à presença de adenomiose em concomitância com a endometriose, conforme já descrito por diversos autores (90, 100, 101). Em 2019, Montanari *et al.* (60), em trabalho que avaliou a correlação entre as topografias das lesões de endometriose de acordo com a classificação de ENZIAN e os sintomas dolorosos das pacientes, também observaram uma associação entre a presença de adenomiose e maior intensidade da dismenorreia ($p=0,005$).

Um maior número de cirurgias prévias por endometriose foi associado à presença de endometriose profunda e intestinal na literatura (102), além de maior incidência de sintomas gastrointestinais severos (54) e infertilidade (103). Em nossa casuística encontramos associação entre uma maior chance de cirurgias prévias por endometriose e disquezia ≥ 7 e infertilidade, em concordância com os estudos prévios. Devido à cirurgia para endometriose profunda ser um procedimento de alta complexidade, principalmente quando há comprometimento intestinal, é comum que ocorram cirurgias incompletas e as pacientes necessitem de novas intervenções por persistência de lesões residuais ou dor pélvica (102).

Uso atual de medicação hormonal também apresentou correlação com disquezia severa, provavelmente devido à associação desse sintoma com endometriose intestinal e uma maior necessidade de uso de tratamentos para alívio dos sintomas no pré-operatório (33, 104).

Associação sintomas, topografias e estadiamento das lesões

No presente estudo foi encontrada associação entre os sintomas e determinadas topografias das lesões de endometriose pélvica em uma casuística de 1116 pacientes, a maior descrita até o momento em trabalhos semelhantes.

Em relação ao estadiamento da r-ASRM foi observada uma associação entre o estágio IV e uma maior frequência de dismenorreia, dor pélvica acíclica, disquezia e disúria de intensidade ≥ 7 e infertilidade. Essa correlação provavelmente ocorreu devido à alta prevalência de endometriose intestinal em nossa amostra, que é responsável por sintomas severos e na maioria das vezes é classificada como estágio IV. Estudos prévios observaram uma associação de sintomas severos com uma maior frequência de endometriose profunda, principalmente quando existe acometimento intestinal (52, 55, 56). Apostolopoulos *et al.*, em 2016 (57), constataram que pacientes com estágio III-IV apresentavam maior intensidade da dismenorreia em comparação àquelas com estágio I-II ($p=0,02$) e também que mulheres com endometriose retovaginal apresentavam maiores intensidades de

dismenorreia e disquezia quando comparadas àquelas sem lesões nessa topografia ($p=0,002$ e $0,0001$ respectivamente).

Após regressão logística múltipla foi observada associação entre dismenorreia ≥ 7 e endometriose de retossigmoide e tubas. O acometimento de retossigmoide é considerado uma forma grave de endometriose e foi associado à uma maior severidade da dismenorreia por vários autores (54, 55, 57, 62). Entretanto, não há relatos na literatura de correlação entre endometriose de tubas e a intensidade dos sintomas dolorosos. Possíveis hipóteses para esse achado seria a presença de endometriose intestinal em concomitância como um viés ou alterações da contratilidade uterina induzidos pela obstrução tubária, uma vez que é descrito um aumento da frequência de dismenorreia após o procedimento de laqueadura tubária (105). Mayrhofer *et al.*, em 2022 (106), em uma coorte retrospectiva de 275 pacientes com endometriose submetidas à laparoscopia com cromotubagem devido à infertilidade, observaram que quanto maior o estadiamento da r-ASRM maior a chance de obstrução tubária (OR=2,18; IC 1,19-3,99; $p=0,012$).

Dispareunia ≥ 7 foi associada apenas à endometriose de retossigmoide, tanto nas análises simples como na multivariada, e não às lesões retrocervicais, conforme observado em trabalhos anteriores (31, 54, 58, 60). É possível que esse resultado seja decorrente da frequente associação entre endometriose de retossigmoide e retrocervical, o que pode ter funcionado como um fator de confusão. Outra hipótese seria que a dispareunia seja um sintoma relacionado a outras disfunções sexuais não anatômicas que são frequentemente encontradas em mulheres com endometriose e não foram avaliadas nesse estudo, como vaginismo, vulvodínia, síndrome miofascial pélvica, disfunções do desejo e excitação (58, 107).

Dor pélvica acíclica ≥ 7 apresentou associação com menor chance de endometriose de peritônio e vagina, e maior chance de endometriose de tubas na análise multivariada. Não há descrição de achados semelhantes na literatura. De maneira oposta, Fauconnier *et al.* encontraram associação entre endometriose de vagina e uma maior frequência de dor pélvica acíclica, em comparação às pacientes sem lesão nessa topografia (47,6% versus 16,4%; $p<0,05$) (31). Esses mesmos autores também encontraram uma correlação entre a presença de dor pélvica

acíclica e uma maior chance de endometriose intestinal e menor chance de infertilidade após regressão logística múltipla (OR=10,6; IC 3,6-30,8 e OR=0,3; IC 0,2-0,6, respectivamente). Chapron *et. al*, em 2012 (54), observaram associação entre dor pélvica acíclica de intensidade ≥ 7 e maior frequência de endometriose intestinal e maior número de cirurgias prévias por endometriose (41,3% versus 27,2%; $p=0,053$ e 47,8% versus 30,3%; $p=0,007$, respectivamente). Nas análises simples do presente estudo, encontramos associação entre dor pélvica acíclica ≥ 7 e uma maior frequência de cirurgias prévias por endometriose e também outras cirurgias abdominais prévias, o que pode indicar um papel da presença de fibrose e aderências nesse tipo de dor. Da mesma forma, a correlação desse sintoma com endometriose de tubas pode também estar relacionada à presença de aderências, que frequentemente ocorrem nessa topografia (108). Portanto, mais estudos são necessários para compreender os fatores relacionados à presença de dor pélvica fora do período menstrual em mulheres com endometriose.

Disquezia ≥ 7 apresentou associação com as topografias retossigmoide, vagina e ureter na regressão logística múltipla. No caso da endometriose de vagina e ureter foi observado um menor poder estatístico, com intervalo de confiança próximo de 1,0. Portanto, é possível que esse resultado represente apenas um viés pela concomitância com endometriose intestinal. Disquezia e outros sintomas intestinais cíclicos foram associados à presença de endometriose intestinal por diversos autores (31, 54, 59, 60, 62). Montanari *et al*. (60) encontraram correlação entre a presença de lesões de retossigmoide e disquezia ($p<0,001$), assim como entre a intensidade da disquezia e o tamanho da lesão intestinal ($p<0,001$). Entretanto, em nossa casuística, quando realizamos a análise dos tamanhos das lesões não encontramos associação entre disquezia ≥ 7 e endometriose de retossigmoide, mas, sim, com o tamanho da lesão retrocervical. Esse resultado levanta a hipótese de que quando a endometriose de retossigmoide e retrocervical coexistem, o principal fator associado aos sintomas descritos é a distorção anatômica causada na região retrouterina, e não a lesão intestinal em si. Abrão *et al*. (104), em estudo incluindo 164 pacientes com endometriose intestinal, observaram que mulheres com dispareunia severa apresentavam uma maior

circunferência média da lesão intestinal em comparação com aquelas sem esse sintoma ($27.2 \pm 1.2\%$ vs $24.1 \pm 1.5\%$, $p=0.037$), o que pode estar relacionado à concomitância de lesão retrocervical, que ocorreu em 90% dos casos. Da mesma forma, é possível que a endometriose de vagina e ureter também possam causar maior distorção anatômica do compartimento posterior, por geralmente estarem associadas a lesões mais extensas e mais baixas da região retrocervical e de retossigmoide (37, 64).

A associação entre disúria ≥ 7 e endometriose de bexiga foi a que apresentou o maior poder estatístico, com $OR=6,46$ na regressão logística múltipla. Fauconnier *et al.* (31), em estudo retrospectivo incluindo 255 mulheres com endometriose profunda realizado em 2002, também encontraram uma forte associação entre endometriose de bexiga e a presença de sintomas urinários após regressão logística múltipla ($OR=51,8$). Além disso, observamos uma correlação entre lesões vesicais ≥ 3 cm e disúria severa, o que reforça essa associação. As lesões vesicais de tamanho ≥ 1 cm e < 3 cm apresentaram correlação com a presença de disquezia ≥ 7 , o que pode indicar uma frequente coexistência dessa topografia com endometriose intestinal. Em nossa amostra, disúria severa também apresentou associação com endometriose intestinal direita (apêndice, ceco ou íleo) e de tubas. Abrão *et al.*, em 2010 (109), avaliaram os fatores associados à endometriose de apêndice e encontraram uma maior frequência de coexistência de lesões de bexiga nos casos com acometimento de apêndice ($n=26$), em comparação àqueles sem essa topografia ($n=711$) ($23,1\%$ versus $3,7\%$; $p<0,001$). Em 2019, Qi *et al.* (108) observaram que pacientes com múltiplo acometimento de órgãos pela endometriose apresentavam uma elevada frequência de acometimento tubário ($43,9\%$), o que pode justificar a coexistência com endometriose de bexiga e consequentemente maior chance de disúria.

Na análise multivariada infertilidade foi associada de forma independente a endometriose de peritônio, vagina, retossigmoide e tubas, esta última com o maior valor de OR ($OR=2,21$). O fator tubário é reconhecido como uma das causas de infertilidade relacionada à endometriose e parece ser mais frequente quanto maior o estadiamento da doença (106). Santulli *et al.*, em 2016 (73), encontraram

associação entre infertilidade e uma maior frequência de endometriose intestinal ($p=0,039$), estadiamento IV da r-ASRM ($P<0,001$) e maior número médio de lesões de endometriose profunda ($p=0,004$). A endometriose vaginal pode coexistir com a de retossigmoide, porém a relação entre essa topografia e a infertilidade não foi relatada por outros autores. É possível que esteja relacionada às mesmas distorções anatômicas causadas pela endometriose de retossigmoide, uma vez que ambas estão localizadas no compartimento posterior da pelve. Na análise do tamanho das lesões encontramos associação entre infertilidade e a presença de lesões retrocervicais ≥ 3 cm, que frequentemente se encontram em associação com a endometriose de retossigmoide e vagina (104). Alguns estudos prévios associaram a endometriose peritoneal de forma isolada à presença de infertilidade (65, 72-74), sendo que um deles incluiu também pacientes com endometriose profunda (73). No presente trabalho, ao avaliarmos os tamanhos das lesões, observamos que quanto maior a lesão peritoneal (tanto de forma isolada como associada a outros fenótipos da endometriose), maior a frequência de infertilidade, o que reforça essa associação. Portanto, de forma paradoxal, o sintoma infertilidade parece estar relacionado tanto às formas mais graves da endometriose, como à doença peritoneal superficial.

Associação sintomas e classificação da endometriose

No presente estudo foi observada associação entre sintomas dolorosos severos (dismenorreia, dispareunia, disquezia e disúria de intensidade ≥ 7) e uma maior incidência de endometriose profunda, além de menor incidência de endometriose superficial. Importante destacar que nessa análise as pacientes foram classificadas conforme um único fenótipo da endometriose (superficial, ovariana ou profunda), priorizando o tipo mais grave, o que reduziu o viés de associação de diferentes fenótipos em uma mesma paciente. Esse achado foi previamente descrito em diversos estudos (54-57), porém sem a relevância de uma amostra robusta de pacientes com endometriose histologicamente confirmada. Ademais, foi encontrada uma associação entre sintomas específicos e os diferentes compartimentos

acometidos pela endometriose profunda, semelhante a estudos prévios com amostras menores (32, 60, 61), assim como uma correlação entre o acometimento de múltiplos compartimentos e uma maior chance de sintomas dolorosos severos e infertilidade.

Após regressão logística múltipla, foi observada uma associação entre dismenorreia, dispareunia e disquezia de intensidade ≥ 7 e endometriose profunda de compartimento posterior. A endometriose desse compartimento geralmente é constituída por um nódulo fibrótico que envolve a região retrocervical e pode se estender para o reto e/ ou sigmoide (33, 104). Na literatura é relatada a associação entre endometriose intestinal e dismenorreia severa, disquezia e outros sintomas gastrointestinais cíclicos (54, 56, 60, 62). Diversos autores correlacionam o sintoma dispareunia com a presença de endometriose da região retrocervical, de ligamentos uterossacros e vagina (31, 54, 59, 60). Menakaya *et al.*, em 2014 (32), encontraram uma associação forte entre dispareunia de profundidade e lesões de compartimento posterior ($p=0,0086$) e lateral ($p=0,0004$), em estudo prospectivo com 104 pacientes com endometriose confirmada por laparoscopia.

Foi observada também uma associação entre dismenorreia, dor pélvica acíclica e disquezia de intensidade ≥ 7 e uma maior chance de endometriose profunda de compartimentos posterior e lateral em conjunto, com um OR maior do que o encontrado para o compartimento posterior isolado. Esse maior valor de OR representa uma força de associação mais relevante estatisticamente. A endometriose do compartimento lateral ocorre quando há envolvimento dos paramétrios e/ ou ureteres pela doença, sendo considerada um tipo grave e complexo de endometriose devido à possibilidade de estenose ureteral e comprometimento do plexo hipogástrico inferior, além de estar associada à sintomas dolorosos mais intensos na literatura (35, 64, 110). Mobrouk *et al.*, em 2019 (64), realizaram estudo comparativo entre 231 pacientes com endometriose de paramétrio e 1.129 controles com endometriose profunda em outras topografias e encontraram uma associação entre endometriose de paramétrio e uma maior severidade da dismenorreia ($p<0,001$).

Uma possível justificativa para a maior severidade dos sintomas nesses compartimentos seria uma quantidade superior de fibras nervosas e de expressão de fator de crescimento nervoso pelo tecido endometriótico em algumas topografias (43, 44, 111, 112). Wang *et al.*, em 2010 (43), encontraram associação entre uma maior quantidade de fibras nervosas em determinadas topografias do compartimento posterior (tórus uterino e septo retovaginal) e a presença de disquezia e dispareunia. Esses achados reforçam a teoria de que a quantidade de fibras nervosas expressas em determinadas topografias poderia influenciar diretamente na intensidade dos sintomas apresentados e explica a heterogeneidade de manifestações clínicas da doença que observamos na prática clínica. No presente estudo também observamos uma correlação entre dismenorreia severa e endometriose superficial de compartimento posterior. Dessa forma, é possível que essa expressão de fibras nervosas seja aumentada em determinados compartimentos da pelve, independentemente do tipo de endometriose apresentado (superficial ou profunda).

Disúria com intensidade ≥ 7 apresentou associação com endometriose profunda de compartimento anterior tanto nas análises simples como na análise multivariada, esta última com um OR bastante significativo de 15,56. Disúria e endometriose do compartimento anterior vêm sendo correlacionadas por diversos autores de forma consistente, o que foi confirmado pelo elevado valor de OR encontrado no presente estudo (31, 35, 60).

A combinação de múltiplos compartimentos acometidos pela endometriose profunda foi associada a uma maior frequência de sintomas dolorosos severos (dismenorreia ≥ 7 , dor pélvica acíclica ≥ 7 , disquezia ≥ 7) e também a uma maior chance de infertilidade. De forma similar, Montanari *et al.* em 2019 (60) observaram uma correlação entre o número de compartimentos envolvidos pela endometriose e uma maior intensidade dos sintomas dismenorreia ($p < 0,001$) e disquezia ($p = 0,012$). Chapron *et al.* em 2012 (54) também encontraram que pacientes com 2 ou mais lesões de endometriose profunda apresentaram maiores valores médios de score de sintomas gastrointestinais em comparação àquelas com apenas 1 lesão ($6,4 \pm 2,9$ versus $3,9 \pm 3,5$, $p < 0,001$). Em 2016, Santulli *et al.* (73) observaram que as

pacientes com infertilidade apresentavam um maior número médio de lesões de endometriose profunda ($3,2 \pm 2$ versus $2,7 \pm 1,8$; $p=0,004$) e uma maior frequência de endometriose intestinal (45,3% versus 26%; $p<0,001$) em comparação àquelas sem esse sintoma. Esses achados parecem estar relacionados ao fato da endometriose de retossigmoide estar frequentemente associada a múltiplas outras topografias de endometriose profunda e da mesma forma ser considerada responsável pela presença de dismenorreia severa, sintomas gastrointestinais e infertilidade por diversos autores (54, 60, 62, 73, 104).

Em relação à endometriose superficial, apesar de estudos anteriores relatarem uma associação desse tipo de endometriose com a presença de sintomas dolorosos (62, 65), no presente estudo observamos que essas pacientes apresentaram uma menor intensidade de dor quando comparadas àquelas com endometriose profunda. Além disso, quando avaliamos a associação entre os compartimentos acometidos pela endometriose superficial isolada e os sintomas, foi encontrada apenas correlação entre compartimento posterior e dismenorreia severa. O número limitado de pacientes da amostra com esse tipo de endometriose ($n=149$) pode ter influenciado no poder estatístico, portanto novos estudos com maiores casuísticas são necessários para esclarecer essa associação. Entretanto, ao avaliarmos o tamanho das lesões peritoneais de forma não isolada, encontramos associação entre lesões ≥ 1 cm e < 3 cm e os sintomas dismenorreia, dispareunia e disquezia severas. Como essa correlação não ocorreu de forma linear entre as categorias de tamanhos de lesões analisados, é possível que tenha ocorrido viés devido à coexistência com endometriose profunda.

Da mesma forma, a endometriose ovariana não foi relacionada a nenhum sintoma doloroso nem à infertilidade, o que já foi previamente confirmado por diversos autores (31, 54, 73). Uma menor quantidade de fibras nervosas encontradas nas lesões de endometriose superficial e ovariana em comparação à endometriose profunda é descrita na literatura e pode explicar esses achados (43-45, 113).

Em uma análise posterior comparando os diferentes fenótipos da endometriose (superficial, ovariana e profunda) e sua respectiva associação com as

comorbidades encontradas em nossa amostra, foi observada uma associação entre a presença de síndromes dolorosas (enxaqueca, fibromialgia, síndrome do intestino irritável, síndrome miofascial e síndrome da bexiga dolorosa) e uma maior frequência de endometriose superficial e menor de endometriose profunda. É comum a presença de outras doenças causadoras de dor crônica em concomitância com a endometriose, fato relacionado a alterações no sistema nervoso periférico em comum, como hipersensibilidade visceral, por exemplo (48). McKinnon *et al.*, em 2012 (44), encontraram correlação entre uma maior intensidade de dor durante a menstruação em pacientes com endometriose peritoneal associada à presença de fibras nervosas, em comparação àquelas em que não foram identificadas fibras nervosas em sua proximidade ($8,8 \pm 0,5$ versus $6,5 \pm 0,8$; $p=0,018$). Além disso, esses mesmos autores não observaram essa mesma diferença nas pacientes com endometriose profunda. Essa divergência na quantidade de fibras nervosas encontradas nas lesões de endometriose peritoneal pode explicar o motivo pelo qual algumas mulheres apresentam dor intensa e outras são assintomáticas. Como as pacientes selecionadas para a casuística do presente estudo foram aquelas com indicação de cirurgia, é possível que tenha ocorrido uma seleção de mulheres com maior sensibilidade dolorosa e conseqüentemente endometriose superficial mais sintomática, além de uma maior chance de outras doenças causadoras de dor crônica em concomitância.

Na análise estatística envolvendo a classificação da endometriose (superficial, ovariana e profunda), a presença de infertilidade foi associada à endometriose profunda dos compartimentos anterior e posterior, e não à endometriose superficial isolada. Na análise das topografias das lesões encontramos uma associação entre endometriose peritoneal (tanto isolada como em concomitância com outras lesões) e infertilidade, em concordância com outros estudos prévios (72-74). Entretanto, dentre os três estudos existentes na literatura que avaliam a associação entre infertilidade e as topografias de endometriose, apenas um incluiu pacientes com endometriose profunda e utilizou a mesma classificação da endometriose que utilizamos (73). Santulli *et al.*, em 2016 (73), encontraram uma incidência aumentada de endometriose superficial isolada e endometriose profunda intestinal

em mulheres com infertilidade, em comparação com aquelas sem esse sintoma (22,8% versus 13,7%; $p < 0,001$ e 37,5% versus 30,6%; $p = 0,039$, respectivamente). Dois possíveis vieses podem ter influenciado esses resultados discordantes: primeiro, a possibilidade de concomitância de diferentes fenótipos da endometriose na mesma paciente (por exemplo: superficial e profunda, superficial e ovariana); segundo, como nossa amostra incluiu apenas pacientes cirúrgicas, pode ter ocorrido seleção de uma menor proporção de mulheres com endometriose superficial e infertilidade em comparação àquelas com endometriose superficial e dor, devido a diferentes critérios utilizados para a indicação de cirurgia. Reis et al., em 2020 (65), compararam 203 mulheres com endometriose peritoneal isolada confirmada com 1292 controles sem endometriose e encontraram um risco aumentado de infertilidade primária no grupo com endometriose superficial (razão de prevalência ajustada de 1,83; IC 1,46-2,24). Portanto, é provável que a associação entre infertilidade superficial isolada e infertilidade exista, porém não foi identificada em nossa amostra.

Considerações finais

No presente trabalho observamos associação entre as diferentes topografias da endometriose pélvica e a ocorrência de sintomas específicos (dismenorreia, dispareunia, dor pélvica acíclica, disquezia, disúria e infertilidade), em uma amostra de 1116 pacientes, a maior descrita até o momento em estudos semelhantes. Foi reforçada a correlação entre endometriose profunda e os diferentes compartimentos acometidos pela mesma e sintomas dolorosos severos, assim como maior chance de infertilidade. Além disso, encontramos associação entre algumas características clínicas das pacientes, o estadiamento da r-ASRM, o tamanho das lesões e a intensidade dos sintomas.

Os pontos fortes deste estudo são a sua grande amostra com um mínimo de dados faltantes, a coleta dos dados intraoperatórios com as localizações das lesões em uma ficha padronizada e a confirmação histológica de todos os casos.

Como limitações, podemos citar o modelo retrospectivo e o fato de ter sido realizado com pacientes cirúrgicas captadas em centros de referência para o tratamento da endometriose, o que pode ter contribuído para a seleção de mulheres mais sintomáticas e com doença mais grave. Além disso, não foi avaliada a presença de adenomiose, que pode representar um fator de confusão para a intensidade dos sintomas.

Alguns achados necessitam de novos estudos para um melhor esclarecimento. Dentre eles podemos citar: outros fatores que possam influenciar na intensidade dos sintomas dispareunia e dor pélvica acíclica, o papel da endometriose superficial isolada na infertilidade, a associação entre os diferentes compartimentos da endometriose superficial e sintomas específicos.

Os resultados encontrados podem ser de grande valia na prática clínica para a interpretação dos sintomas das pacientes e sua correlação com os exames de imagem e achados cirúrgicos, além de auxiliarem na decisão de um tratamento mais individualizado e na investigação de outras possíveis causas de dor quando pertinente.

CONCLUSÕES

6. CONCLUSÕES

- As características das pacientes, como idade, IMC e padrão menstrual, influenciam na intensidade dos sintomas dolorosos e infertilidade;
- As diferentes topografias das lesões de endometriose pélvica estão associadas a sintomas específicos;
- O estadiamento IV da r-ASRM está associado a sintomas dolorosos mais severos e infertilidade;
- A endometriose profunda está associada a sintomas dolorosos mais severos e infertilidade;
- Os compartimentos da endometriose profunda estão associados a sintomas específicos;
- A combinação de compartimentos da endometriose profunda está associada a sintomas dolorosos mais severos e infertilidade.

ANEXOS

7. ANEXO A - Ficha de coleta de dados da laparoscopia e estadiamento da endometriose.

Nome:				Eq.	
Hospital:				Cirurgia Realizada:	
Sala:		Circulante:			
ADHESION:(<input type="checkbox"/>) Sim (<input type="checkbox"/>) Não					
LASER: (<input type="checkbox"/>) Sim (<input type="checkbox"/>) Não					
Data:	Estadio:	Ciclo:	Endométrio: (<input type="checkbox"/>) Normal (<input type="checkbox"/>) Pólipo (<input type="checkbox"/>) Espessamento	Histeroscopia:	Exame Físico - Toque:
AP:	CA125:	DUM:		(<input type="checkbox"/>) Não	(<input type="checkbox"/>) Normal
Mirena: (<input type="checkbox"/>) Sim / (<input type="checkbox"/>) Não				(<input type="checkbox"/>) Cirúrgica (<input type="checkbox"/>) Diagnóstica/ normal	(<input type="checkbox"/>) Nódulo retrocervical/sigmoide (<input type="checkbox"/>) Outros
Aderências					
Bloqueio de Fundo de saco			Parcial		
			Completo		
Peritônio			Bexiga		
			Ureter (aderido/extrínseco)		
			Outros (especificar)		
Ovário direito			Superficial		
			Endometrioma		
			Outro Cisto		
Ovário esquerdo			Superficial		
			Endometrioma		
			Outro Cisto		
Bexiga (Muscular)					
Ureter					
Hidronefrose					
Retrocervical (LUS)					
Septo:					
Vagina (Muscular)					
Retossigmóide					
Delgado					
Apêndice					

Tubas			Lesão Serosa Leve			
			Lesão Serosa Moderada / Moderada			
			Imobilidade Severa			
			Obstrução Completa			
Pararretal						
Ligamento redondo						
Outros						
- EDT parede						
- Miomas						
- Adenomiose						
- Outros						
Cromotubagem			Positiva à esq		Negativa à esq	
			Positiva à dir		Negativa à dir	
Ressecção de todos focos visíveis: () Sim / () Não						
Complicações:						

Estadio I (1 - 5 pontos) _____

Estadio II (6-15 pontos) _____

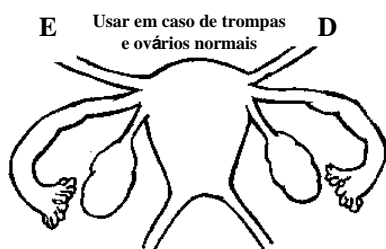
Estadio III (16-40 pontos) _____

Estadio IV (> 40 pontos) _____

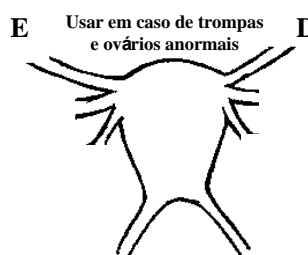
ENDOMETRIOSE		< 1 cm	1 - 3 cm	> 3 cm	
Peritônio	SUPERFICIAL	1	2	4	
	PROFUNDA	2	4	6	
OVÁRIO	D	SUPERFICIAL	1	2	4
		PROFUNDA	4	16	20
	E	SUPERFICIAL	1	2	4
		PROFUNDA	4	16	20
OBLITERAÇÃO DO FUNDO DE SACO POSTERIOR		PARCIAL 4	COMPLETA 40		
ADERÊNCIAS		< 1/3 Envolvido	1/3 - 2/3 Envolvidos	>2/3 Envolvidos	
OVÁRIO	D	MEMBRANOSA	1	2	4
		DENSA	4	8	16
	E	MEMBRANOSA	1	2	4
		DENSA	4	8	16
TROMPA	D	MEMBRANOSA	1	2	4
		DENSA	4*	8*	16
	E	MEMBRANOSA	1	2	4
		DENSA	4*	8*	16

*Se as fímbrias tubárias estiverem totalmente envolvidas por aderências, mude o escore para 16.

Endometriose Adicional: _____



Patologias Associadas: _____



REFERÊNCIAS

8. REFERÊNCIAS

1. Viganò P, Parazzini F, Somigliana E, Vercellini P. Endometriosis: epidemiology and aetiological factors. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2004;18(2):177-200.
2. Sinaii N, Plumb K, Cotton L, Lambert A, Kennedy S, Zondervan K, et al. Differences in characteristics among 1,000 women with endometriosis based on extent of disease. *Fertil Steril.* 2008;89(3):538-45.
3. Bellelis P, Dias JA, Podgaec S, Gonzales M, Baracat EC, Abrão MS. Epidemiological and clinical aspects of pelvic endometriosis—a case series. *Rev Assoc Med Bras (1992).* 2010;56(4):467-71.
4. Practice bulletin no. 114: management of endometriosis. *Obstet Gynecol.* 2010;116(1):223-36.
5. Simoens S, Dunselman G, Dirksen C, Hummelshoj L, Bokor A, Brandes I, et al. The burden of endometriosis: costs and quality of life of women with endometriosis and treated in referral centres. *Hum Reprod.* 2012;27(5):1292-9.
6. Agarwal SK, Chapron C, Giudice LC, Laufer MR, Leyland N, Missmer SA, et al. Clinical diagnosis of endometriosis: a call to action. *Am J Obstet Gynecol.* 2019;220(4):354.e1-.e12.
7. Ciconelli RM, Ferraz MB, Santos W, Meinão I, Quaresma MR. Brazilian-Portuguese version of the SF-36: a reliable and valid quality of life outcome measure. *Rev Bras Reumatol.* 1999;39(3):143-50.
8. Márki G, Bokor A, Rigó J, Rigó A. Physical pain and emotion regulation as the main predictive factors of health-related quality of life in women living with endometriosis. *Hum Reprod.* 2017;32(7):1432-8.

9. Shafrir AL, Farland LV, Shah DK, Harris HR, Kvaskoff M, Zondervan K, et al. Risk for and consequences of endometriosis: A critical epidemiologic review. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018;51:1-15.
10. Sinaii N, Cleary SD, Ballweg ML, Nieman LK, Stratton P. High rates of autoimmune and endocrine disorders, fibromyalgia, chronic fatigue syndrome and atopic diseases among women with endometriosis: a survey analysis. *Hum Reprod.* 2002;17(10):2715-24.
11. Petta CA, Arruda MS, Zantut-Wittmann DE, Benetti-Pinto CL. Thyroid autoimmunity and thyroid dysfunction in women with endometriosis. *Hum Reprod.* 2007;22(10):2693-7.
12. Kvaskoff M, Mu F, Terry KL, Harris HR, Poole EM, Farland L, et al. Endometriosis: a high-risk population for major chronic diseases? *Hum Reprod Update.* 2015;21(4):500-16.
13. Shigeski N, Kvaskoff M, Kirtley S, Feng Q, Fang H, Knight JC, et al. The association between endometriosis and autoimmune diseases: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2019;25(4):486-503.
14. Seaman HE, Ballard KD, Wright JT, de Vries CS. Endometriosis and its coexistence with irritable bowel syndrome and pelvic inflammatory disease: findings from a national case-control study--Part 2. *BJOG.* 2008;115(11):1392-6.
15. Aredo JV, Heyrana KJ, Karp BI, Shah JP, Stratton P. Relating Chronic Pelvic Pain and Endometriosis to Signs of Sensitization and Myofascial Pain and Dysfunction. *Semin Reprod Med.* 2017;35(1):88-97.
16. Wu CC, Chung SD, Lin HC. Endometriosis increased the risk of bladder pain syndrome/interstitial cystitis: A population-based study. *Neurourol Urodyn.* 2018;37(4):1413-8.

17. Miller JA, Missmer SA, Vitonis AF, Sarda V, Laufer MR, DiVasta AD. Prevalence of migraines in adolescents with endometriosis. *Fertil Steril*. 2018;109(4):685-90.
18. Greenbaum H, Weil C, Chodick G, Shalev V, Eisenberg VH. Evidence for an association between endometriosis, fibromyalgia, and autoimmune diseases. *Am J Reprod Immunol*. 2019;81(4):e13095.
19. Pope CJ, Sharma V, Sharma S, Mazmanian D. A Systematic Review of the Association Between Psychiatric Disturbances and Endometriosis. *J Obstet Gynaecol Can*. 2015;37(11):1006-15.
20. Abrao 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.
21. Goncalves MO, Dias JA, Podgaec S, Averbach M, Abrão MS. Transvaginal ultrasound for diagnosis of deeply infiltrating endometriosis. *Int J Gynaecol Obstet*. 2009;104(2):156-60.
22. Gerges B, Li W, Leonardi M, Mol BW, Condous G. Meta-analysis and systematic review to determine the optimal imaging modality for the detection of rectosigmoid deep endometriosis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2021;58(2):190-200.
23. Noventa M, Scioscia M, Schincariol M, Cavallin F, Pontrelli G, Virgilio B, et al. Imaging Modalities for Diagnosis of Deep Pelvic Endometriosis: Comparison between Trans-Vaginal Sonography, Rectal Endoscopy Sonography and Magnetic Resonance Imaging. A Head-to-Head Meta-Analysis. *Diagnostics (Basel)*. 2019;9(4):225.
24. Dubuisson JB, Chapron C. Classification of endometriosis. The need for modification. *Hum Reprod*. 1994;9(12):2214-6.

25. 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.
26. Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996. *Fertil Steril*. 1997;67(5):817-21.
27. Johnson NP, Hummelshoj L, Adamson GD, Keckstein J, Taylor HS, Abrao MS, et al. World Endometriosis Society consensus on the classification of endometriosis. *Hum Reprod*. 2017;32(2):315-24.
28. Chapron C, Chopin N, Borghese B, Foulot H, Dousset B, Vacher-Lavenu MC, et al. Deeply infiltrating endometriosis: pathogenetic implications of the anatomical distribution. *Hum Reprod*. 2006;21(7):1839-45.
29. Scioscia M, Bruni F, Ceccaroni M, Steinkasserer M, Stepniewska A, Minelli L. Distribution of endometriotic lesions in endometriosis stage IV supports the menstrual reflux theory and requires specific preoperative assessment and therapy. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2011;90(2):136-9.
30. Audebert A, Petousis S, Margioulas-Siarkou C, Ravanos K, Prapas N, Prapas Y. Anatomic distribution of endometriosis: A reappraisal based on series of 1101 patients. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2018;230:36-40.
31. Fauconnier A, Chapron C, Dubuisson JB, Vieira M, Dousset B, Bréart G. Relation between pain symptoms and the anatomic location of deep infiltrating endometriosis. *Fertil Steril*. 2002;78(4):719-26.
32. Menakaya U, Lu C, Infante F, Lam A, Condous G. Relating historical variables at first presentation with operative findings at laparoscopy for endometriosis. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2014;54(5):480-6.
33. Abrão MS, Petraglia F, Falcone T, Keckstein J, Osuga Y, Chapron C. Deep endometriosis infiltrating the recto-sigmoid: critical factors to consider before management. *Hum Reprod Update*. 2015;21(3):329-39.

34. Vercellini P, Sergenti G, Buggio L, Frattaruolo MP, Dridi D, Berlanda N. Advances in the medical management of bowel endometriosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2021;71:78-99.
35. Abrao MS, Dias JA, Bellelis P, Podgaec S, Bautzer CR, Gromatsky C. Endometriosis of the ureter and bladder are not associated diseases. *Fertil Steril.* 2009;91(5):1662-7.
36. Barra F, Scala C, Biscaldi E, Vellone VG, Ceccaroni M, Terrone C, et al. Ureteral endometriosis: a systematic review of epidemiology, pathogenesis, diagnosis, treatment, risk of malignant transformation and fertility. *Hum Reprod Update.* 2018;24(6):710-30.
37. Ceccaroni M, Ceccarello M, Caleffi G, Clarizia R, Scarperi S, Pastorello M, et al. Total Laparoscopic Ureteroneocystostomy for Ureteral Endometriosis: A Single-Center Experience of 160 Consecutive Patients. *J Minim Invasive Gynecol.* 2019;26(1):78-86.
38. Fauconnier A, Chapron C. Endometriosis and pelvic pain: epidemiological evidence of the relationship and implications. *Hum Reprod Update.* 2005;11(6):595-606.
39. Zondervan KT, Becker CM, Missmer SA. Endometriosis. *N Engl J Med.* 2020;382(13):1244-56.
40. Coxon L, Horne AW, Vincent K. Pathophysiology of endometriosis-associated pain: A review of pelvic and central nervous system mechanisms. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018;51:53-67.
41. Morotti M, Vincent K, Brawn J, Zondervan KT, Becker CM. Peripheral changes in endometriosis-associated pain. *Hum Reprod Update.* 2014;20(5):717-36.
42. Chiantera V, Abesadze E, Mechsner S. How to understand the complexity of endometriosis-related pain. *J Endometr Pelvic Pain Disord.* 2017;9(1):30-8.

43. 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.
44. McKinnon B, Bersinger NA, Wotzkow C, Mueller MD. Endometriosis-associated nerve fibers, peritoneal fluid cytokine concentrations, and pain in endometriotic lesions from different locations. *Fertil Steril*. 2012;97(2):373-80.
45. Anaf V, Simon P, El Nakadi I, Fayt I, Simonart T, Buxant F, et al. Hyperalgesia, nerve infiltration and nerve growth factor expression in deep adenomyotic nodules, peritoneal and ovarian endometriosis. *Hum Reprod*. 2002;17(7):1895-900.
46. Mechsner S, Kaiser A, Kopf A, Gericke C, Ebert A, Bartley J. A pilot study to evaluate the clinical relevance of endometriosis-associated nerve fibers in peritoneal endometriotic lesions. *Fertil Steril*. 2009;92(6):1856-61.
47. Zhang X, Yao H, Huang X, Lu B, Xu H, Zhou C. Nerve fibres in ovarian endometriotic lesions in women with ovarian endometriosis. *Hum Reprod*. 2010;25(2):392-7.
48. Morotti M, Vincent K, Becker CM. Mechanisms of pain in endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017;209:8-13.
49. Brawn J, Morotti M, Zondervan KT, Becker CM, Vincent K. Central changes associated with chronic pelvic pain and endometriosis. *Hum Reprod Update*. 2014;20(5):737-47.
50. Szendei G, Hernádi Z, Dévényi N, Csapó Z. Is there any correlation between stages of endometriosis and severity of chronic pelvic pain? Possibilities of treatment. *Gynecol Endocrinol*. 2005;21(2):93-100.
51. dell'Endometriosi GIPI. Relationship between stage, site and morphological characteristics of pelvic endometriosis and pain. *Hum Reprod*. 2001;16(12):2668-71.

52. Vercellini P, Trespidi L, De Giorgi O, Cortesi I, Parazzini F, Crosignani PG. Endometriosis and pelvic pain: relation to disease stage and localization. *Fertil Steril*. 1996;65(2):299-304.
53. Schliep KC, Mumford SL, Peterson CM, Chen Z, Johnstone EB, Sharp HT, et al. Pain typology and incident endometriosis. *Hum Reprod*. 2015;30(10):2427-38.
54. 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.
55. Chapron C, Fauconnier A, Dubuisson JB, Barakat H, Vieira M, Bréart G. Deep infiltrating endometriosis: relation between severity of dysmenorrhoea and extent of disease. *Hum Reprod*. 2003;18(4):760-6.
56. Dai Y, Leng JH, Lang JH, Li XY, Zhang JJ. Anatomical distribution of pelvic deep infiltrating endometriosis and its relationship with pain symptoms. *Chin Med J (Engl)*. 2012;125(2):209-13.
57. Apostolopoulos NV, Alexandraki KI, Gorry A, Coker A. Association between chronic pelvic pain symptoms and the presence of endometriosis. *Arch Gynecol Obstet*. 2016;293(2):439-45.
58. Ferrero S, Esposito F, Abbamonte LH, Anserini P, Remorgida V, Ragni N. Quality of sex life in women with endometriosis and deep dyspareunia. *Fertil Steril*. 2005;83(3):573-9.
59. Dai Y, Leng JH, Lang JH, Liu ZF, Li XY, Wang YY. [Clinico-pathologic characteristics of posterior deeply infiltrating endometriosis lesions, pain symptoms and its treatment using laparoscopic surgery]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 2010;45(2):93-8.
60. Montanari E, Dauser B, Keckstein J, Kirchner E, Nemeth Z, Hudelist G. Association between disease extent and pain symptoms in patients with deep infiltrating endometriosis. *Reprod Biomed Online*. 2019;39(5):845-51.

61. 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.
62. Roman H, Ness J, Suci N, Bridoux V, Gourcerol G, Leroi AM, et al. Are digestive symptoms in women presenting with pelvic endometriosis specific to lesion localizations? A preliminary prospective study. *Hum Reprod.* 2012;27(12):3440-9.
63. Gabriel B, Nassif J, Trompoukis P, Barata S, Wattiez A. Prevalence and management of urinary tract endometriosis: a clinical case series. *Urology.* 2011;78(6):1269-74.
64. Mabrouk M, Raimondo D, Arena A, Iodice R, Altieri M, Sutherland N, et al. Parametrial Endometriosis: The Occult Condition that Makes the Hard Harder. *J Minim Invasive Gynecol.* 2019;26(5):871-6.
65. Reis FM, Santulli P, Marcellin L, Borghese B, Lafay-Pillet MC, Chapron C. Superficial Peritoneal Endometriosis: Clinical Characteristics of 203 Confirmed Cases and 1292 Endometriosis-Free Controls. *Reprod Sci.* 2020;27(1):309-15.
66. Muzii L, Marana R, Brunetti L, Orlando G, Michelotto B, Benedetti Panici P. Atypical endometriosis revisited: clinical and biochemical evaluation of the different forms of superficial implants. *Fertil Steril.* 2000;74(4):739-42.
67. Vercellini P, Bocciolone L, Vendola N, Colombo A, Rognoni MT, Fedele L. Peritoneal endometriosis. Morphologic appearance in women with chronic pelvic pain. *J Reprod Med.* 1991;36(7):533-6.
68. Khan KN, Kitajima M, Fujishita A, Hiraki K, Matsumoto A, Nakashima M, et al. Pelvic pain in women with ovarian endometrioma is mostly associated with coexisting peritoneal lesions. *Hum Reprod.* 2013;28(1):109-18.

69. Hsu AL, Sinaii N, Segars J, Nieman LK, Stratton P. Relating pelvic pain location to surgical findings of endometriosis. *Obstet Gynecol.* 2011;118(2 Pt 1):223-30.
70. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Endometriosis and infertility: a committee opinion. *Fertil Steril.* 2012;98(3):591-8.
71. Pizzo A, Salmeri FM, Ardita FV, Sofo V, Tripepi M, Marsico S. Behaviour of cytokine levels in serum and peritoneal fluid of women with endometriosis. *Gynecol Obstet Invest.* 2002;54(2):82-7.
72. Aliani F, Ashrafi M, Arabipoor A, Shahrokh-Tehraninejad E, Jahanian Sadatmahalleh S, Akhond MR. Comparison of the symptoms and localisation of endometriosis involvement according to fertility status of endometriosis patients. *J Obstet Gynaecol.* 2018;38(4):536-42.
73. Santulli P, Lamau MC, Marcellin L, Gayet V, Marzouk P, Borghese B, et al. Endometriosis-related infertility: ovarian endometrioma per se is not associated with presentation for infertility. *Hum Reprod.* 2016;31(8):1765-75.
74. Hassa H, Tanir HM, Uray M. Symptom distribution among infertile and fertile endometriosis cases with different stages and localisations. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2005;119(1):82-6.
75. Ferrero S, Abbamonte LH, Giordano M, Ragni N, Remorgida V. Deep dyspareunia and sex life after laparoscopic excision of endometriosis. *Hum Reprod.* 2007;22(4):1142-8.
76. Huskisson EC. Measurement of pain. *Lancet.* 1974;2(7889):1127-31.
77. Harris PA, Taylor R, Thielke R, Payne J, Gonzalez N, Conde JG. Research electronic data capture (REDCap)--a metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. *J Biomed Inform.* 2009;42(2):377-81.

78. Arruda MS, Petta CA, Abrão MS, Benetti-Pinto CL. Time elapsed from onset of symptoms to diagnosis of endometriosis in a cohort study of Brazilian women. *Hum Reprod.* 2003;18(4):756-9.
79. Sapkota Y, Vivo I, Steinthorsdottir V, Fassbender A, Bowdler L, Buring JE, et al. Analysis of potential protein-modifying variants in 9000 endometriosis patients and 150000 controls of European ancestry. *Sci Rep.* 2017;7(1):11380.
80. Moradi M, Parker M, Sneddon A, Lopez V, Ellwood D. Impact of endometriosis on women's lives: a qualitative study. *BMC Womens Health.* 2014;14:123.
81. Backonja U, Hediger ML, Chen Z, Lauver DR, Sun L, Peterson CM, et al. Beyond Body Mass Index: Using Anthropometric Measures and Body Composition Indicators to Assess Odds of an Endometriosis Diagnosis. *J Womens Health (Larchmt).* 2017;26(9):941-50.
82. Peterson CM, Johnstone EB, Hammoud AO, Stanford JB, Varner MW, Kennedy A, et al. Risk factors associated with endometriosis: importance of study population for characterizing disease in the ENDO Study. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;208(6):451.e1-11.
83. Brasil. IBGE. Pesquisa Nacional de Saúde 2019. Atenção primária à saúde e informações antropométricas. Rio de Janeiro: IBGE; 2020.
84. Netzl J GB, Voigt B, Sehouli J, Mechsner S. Chronic Pelvic Pain in Endometriosis: Cross-Sectional Associations with Mental Disorders, Sexual Dysfunctions and Childhood Maltreatment. *J Clin Med.* 2022;11(13):3714.
85. Saha R, Pettersson HJ, Svedberg P, Olovsson M, Bergqvist A, Marions L, et al. Heritability of endometriosis. *Fertil Steril.* 2015;104(4):947-52.
86. Berlanda N, Vercellini P, Fedele L. The outcomes of repeat surgery for recurrent symptomatic endometriosis. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2010;22(4):320-5.

87. Vercellini P, Crosignani PG, Abbiati A, Somigliana E, Viganò P, Fedele L. The effect of surgery for symptomatic endometriosis: the other side of the story. *Hum Reprod Update*. 2009;15(2):177-88.
88. Moreno-Sepulveda J, Romeral C, Niño G, Pérez-Benavente A. The Effect of Laparoscopic Endometrioma Surgery on Anti-Müllerian Hormone: A Systematic Review of the Literature and Meta-Analysis. *JBRA Assist Reprod*. 2022;26(1):88-104.
89. Vercellini P, Donati A, Ottolini F, Frassinetti A, Fiorini J, Nebuloni V, et al. A stepped-care approach to symptomatic endometriosis management: a participatory research initiative. *Fertil Steril*. 2018;109(6):1086-96.
90. Di Donato N, Montanari G, Benfenati A, Leonardi D, Bertoldo V, Monti G, et al. Prevalence of adenomyosis in women undergoing surgery for endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2014;181:289-93.
91. Martire FG, Lazzeri L, Conway F, Siciliano T, Pietropolli A, Piccione E, et al. Adolescence and endometriosis: symptoms, ultrasound signs and early diagnosis. *Fertil Steril*. 2020;114(5):1049-57.
92. Clemenza S, Vannuccini S, Capezzuoli T, Meleca CI, Pampaloni F, Petraglia F. Is primary dysmenorrhea a precursor of future endometriosis development? *Gynecol Endocrinol*. 2021;37(4):287-93.
93. Stochino-Loi E, Millochau JC, Angioni S, Touleimat S, Abo C, Chanavaz-Lacheray I, et al. Relationship between Patient Age and Disease Features in a Prospective Cohort of 1560 Women Affected by Endometriosis. *J Minim Invasive Gynecol*. 2020;27(5):1158-66.
94. Koninckx PR, Ussia A, Wattiez A, Adamyan L, Martin DC, Gordts S. The severity and frequency distribution of endometriosis subtypes at different ages: a model to understand the natural history of endometriosis based on single centre/single surgeon data. *Facts Views Vis Obgyn*. 2021;13(3):209-19.

95. Parazzini F, Cipriani S, Bianchi S, Gotsch F, Zanconato G, Fedele L. Risk factors for deep endometriosis: a comparison with pelvic and ovarian endometriosis. *Fertil Steril*. 2008;90(1):174-9.
96. Byun J, Peterson CM, Backonja U, Taylor RN, Stanford JB, Allen-Brady KL, et al. Adiposity and Endometriosis Severity and Typology. *J Minim Invasive Gynecol*. 2020;27(7):1516-23.
97. Yi KW, Shin JH, Park MS, Kim T, Kim SH, Hur JY. Association of body mass index with severity of endometriosis in Korean women. *Int J Gynaecol Obstet*. 2009;105(1):39-42.
98. Tang Y, Zhao M, Lin L, Gao Y, Chen GQ, Chen S, et al. Is body mass index associated with the incidence of endometriosis and the severity of dysmenorrhoea: a case-control study in China? *BMJ Open*. 2020;10(9):e037095.
99. MacLean JA, Hayashi K. Progesterone Actions and Resistance in Gynecological Disorders. *Cells*. 2022;11(4).
100. Parker JD, Leondires M, Sinaii N, Premkumar A, Nieman LK, Stratton P. Persistence of dysmenorrhea and nonmenstrual pain after optimal endometriosis surgery may indicate adenomyosis. *Fertil Steril*. 2006;86(3):711-5.
101. Ferrero S, Camerini G, Menada MV, Biscaldi E, Ragni N, Remorgida V. Uterine adenomyosis in persistence of dysmenorrhea after surgical excision of pelvic endometriosis and colorectal resection. *J Reprod Med*. 2009;54(6):366-72.
102. Sibiude J, Santulli P, Marcellin L, Borghese B, Dousset B, Chapron C. Association of history of surgery for endometriosis with severity of deeply infiltrating endometriosis. *Obstet Gynecol*. 2014;124(4):709-17.
103. Santulli P, Bourdon M, Presse M, Gayet V, Marcellin L, Prunet C, et al. Endometriosis-related infertility: assisted reproductive technology has no adverse impact on pain or quality-of-life scores. *Fertil Steril*. 2016;105(4):978-87.e4.

104. Abrao MS, Andres MP, da Cunha Vieira M, Borrelli GM, Neto JS. Clinical and Sonographic Progression of Bowel Endometriosis: 3-Year Follow-up. *Reprod Sci.* 2021;28(3):675-82.
105. MacKenzie IZ, Thompson W, Roseman F, Turner E, Guillebaud J. A prospective cohort study of menstrual symptoms and morbidity over 15 years following laparoscopic Filshie clip sterilisation. *Maturitas.* 2010;65(4):372-7.
106. Mayrhofer D, Parry JP, Hager M, Beitzl K, Kurz C, Ott J. Are the Stage and the Incidental Finding of Endometriosis Associated with Fallopian Tube Occlusion? A Retrospective Cohort Study on Laparoscopic Chromopertubation in Infertile Women. *J Clin Med.* 2022;11(13).
107. Fairbanks F, Abdo CH, Baracat EC, Podgaec S. Endometriosis doubles the risk of sexual dysfunction: a cross-sectional study in a large amount of patients. *Gynecol Endocrinol.* 2017;33(7):544-7.
108. Qi H, Zhang H, Zhang D, Li J, Huang Z, Zhao X, et al. Reassessment of prevalence of tubal endometriosis, and its associated clinicopathologic features and risk factors in premenopausal women received salpingectomy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol X.* 2019;4:100074.
109. Abrão MS, Dias JA, Rodini GP, Podgaec S, Bassi MA, Averbach M. Endometriosis at several sites, cyclic bowel symptoms, and the likelihood of the appendix being affected. *Fertil Steril.* 2010;94(3):1099-101.
110. Cunha FLD, Arcoverde FVL, Andres MP, Gomes DC, Bautzer CRD, Abrao MS, et al. Laparoscopic Treatment of Ureteral Endometriosis: A Systematic Review. *J Minim Invasive Gynecol.* 2021;28(4):779-87.
111. Peng B, Zhan H, Alotaibi F, Alkusayer GM, Bedaiwy MA, Yong PJ. Nerve Growth Factor Is Associated With Sexual Pain in Women With Endometriosis. *Reprod Sci.* 2018;25(4):540-9.

112. Williams C, Hoang L, Yosef A, Alotaibi F, Allaire C, Brotto L, et al. Nerve Bundles and Deep Dyspareunia in Endometriosis. *Reprod Sci.* 2016;23(7):892-901.
113. Wang G, Tokushige N, Markham R, Fraser IS. Rich innervation of deep infiltrating endometriosis. *Hum Reprod.* 2009;24(4):827-34.