

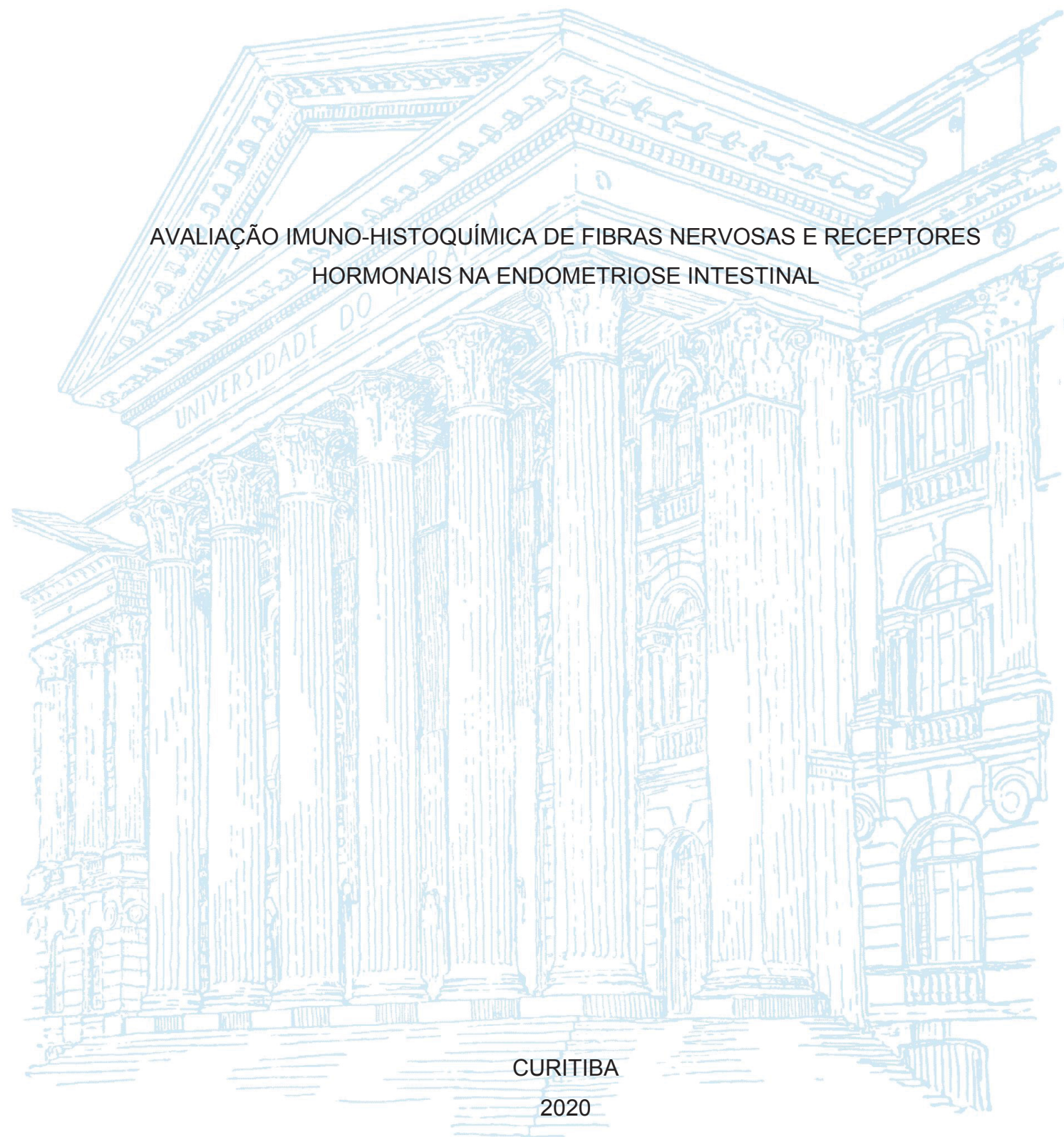
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

MONICA TESSMANN ZOMER KONDO

AVALIAÇÃO IMUNO-HISTOQUÍMICA DE FIBRAS NERVOSAS E RECEPTORES
HORMONAIS NA ENDOMETRIOSE INTESTINAL

CURITIBA

2020



MONICA TESSMANN ZOMER KONDO

AVALIAÇÃO IMUNO-HISTOQUÍMICA DE FIBRAS NERVOSAS E RECEPTORES
HORMONAIS NA ENDOMETRIOSE INTESTINAL

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Tocoginecologia e Saúde da Mulher, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre em Tocoginecologia e Saúde da Mulher.

Orientador: Prof. Dr. Jaime Kulak Júnior

Coorientadora: Prof^ª. Dr^ª. Renate von Linsingen

CURITIBA

2020

K82 Kondo, Monica Tessmann Zomer
Avaliação imuno-histoquímica de fibras nervosas e receptores hormonais na endometriose intestinal [recurso eletrônico] / Monica Tessmann Zomer Kondo. – Curitiba, 2020.

Dissertação (mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Tocoginecologia. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná.

Orientador: Prof. Dr. Jaime Kulak Júnior

Coorientadora: Prof^a. Dr^a. Renate von Linsingen

1. Endometriose. 2. Dor pélvica. 3. Hormônios.
I. Kulak Júnior, Jaime. II. Linsingen, Renate Von. III. Programa de Pós-Graduação em Tocoginecologia. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná. IV. Título.

NLM: WP 390



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO TOCGINECOLOGIA E
SAÚDE DA MULHER - 40001016084P2

TERMO DE APROVAÇÃO

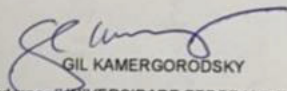
Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em TOCGINECOLOGIA E SAÚDE DA MULHER da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da dissertação de Mestrado de **MONICA TESSMANN ZOMER KONDO** intitulada: **AVALIAÇÃO IMUNO-HISTOQUÍMICA DE FIBRAS NERVOSAS E RECEPTORES HORMONAIIS NA ENDOMETRIOSE INTESTINAL**, sob orientação do Prof. Dr. JAIME KULAK JUNIOR, que após terem inquirido a aluna e realizada a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua APROVAÇÃO no rito de defesa. A outorga do título de mestre está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

CURITIBA, 20 de Novembro de 2020.



JAIME KULAK JUNIOR

Presidente da Banca Examinadora (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)



GIL KAMERGORODSKY

Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO)



RAFAEL FREDERICO BRUNS

Avaliador Interno (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho,

Ao mundo científico, onde esperamos poder ter contribuído;

Ao meu esposo William Kondo, que foi o grande incentivador para realização deste projeto na minha vida;

Ao nosso Henry Zomer Kondo, filho amado, pela sua compreensão e seus carinhos;

Aos meus pais que sou e sempre serei eternamente grata por tudo que fazem por mim.

Uma dedicatória especial ao grande biólogo da Neopath Patologia Diagnóstica®
Guilherme:

*Por sua imensa ajuda neste trabalho, pessoa querida, excelente profissional,
que partiu tão breve dessa nossa vida terrestre....*

*Guilherme onde quer que você esteja, o nosso muito obrigada! Que os anjos
lhe acompanhem e que Deus conforte o coração de todos que sofrem por sua
ausência.*

AGRADECIMENTOS

Primeiramente gostaria de agradecer à Deus e ao Universo pela vida, pela luz, pela proteção que me concede todos os dias.

À Dr^a. Tereza Cristina Santos Cavalcanti, difícil até mesmo expressar tamanha admiração... sempre pronta e disposta a ajudar, realizou um imenso trabalho para a conclusão deste projeto. O meu muitíssimo obrigada.

Ao meu orientador Prof. Dr. Jaime Kulak Júnior e a minha coorientadora Prof^a. Dr^a. Renate von Linsingen, por me auxiliarem em todas dúvidas, tornando esse projeto mais leve e mais fácil para ser conduzido e, graças a essa grande contribuição, estou aqui hoje para a concretização desta etapa. Muito obrigada Doutores.

Aos meus amigos e colegas, posso dizer que foi muito bom o tempo que passamos juntos, os dias ao lado de quem gostamos ficam mais alegres, quantas conversas, quanto aprendizado, só tenho a agradecer... A vocês, Luiz Rodrigo e Natasha, um carinho enorme, obrigada por todo o apoio.

“Às vezes na vida é preciso ousar. Não ter medo de ser feliz e tentar. Não tentar compreender e sim buscar, sentir, sem se importar...Olhar para si mesmo e ver que o amanhã só depende de você. Seja feliz e não busque explicação porque certas coisas fogem da razão”.

Spirit

RESUMO

A Endometriose é uma doença benigna estrogênio dependente, caracterizada pela presença de células endometriais estromais e/ou glandulares fora da cavidade uterina. Acomete 10-15% da população feminina em idade reprodutiva e está significativamente associada à infertilidade e à dor pélvica. São descritas três apresentações clínicas distintas da endometriose: endometriose peritoneal, endometriose ovariana e endometriose retroperitoneal, ou nódulo adenomiótico ou endometriose infiltrativa profunda (EIP). O objetivo deste trabalho foi identificar o número de fibras nervosas e receptores hormonais em lesões de endometriose. Foi realizado um trabalho retrospectivo com 71 pacientes que já haviam se submetido a algum tratamento prévio e que retornaram por dor e/ou infertilidade em decorrência de endometriose grau III/IV, diagnosticada previamente com mapeamento de endometriose e/ou ressonância nuclear magnética, submetidas a ressecção segmentar por videolaparoscopia. Foram excluídas da amostra pacientes que não tinham acometimento de retossigmoide (10) e pacientes que estavam em tratamento hormonal (7), resultando em uma amostra final de 54 pacientes. Todo o material coletado foi enviado ao laboratório de anatomopatologia em 24 a 48h, confeccionado em blocos de parafina, com coloração com hematoxilina-eosina e com posterior realização de imunohistoquímica para quantificação de fibras nervosas em 3 sítios da ressecção intestinal, centro do nódulo de endometriose, margem adjacente e área proximal macroscopicamente sadia. Foi utilizado anticorpo policlonal de coelho PGP9.5 para as fibras nervosas. Para a identificação de receptores hormonais na glândula endometriótica foi utilizado o anticorpo monoclonal de rato antirreceptor de progesterona e anticorpo monoclonal de coelho antirreceptor de estrogênio. Observou-se a presença de receptores de estrógeno (RE) e de progesterona (RP) em células glandulares e estromais nas lesões de endometriose intestinal em todas as amostras. Houve maior predominância dos RE nas células glandulares do que nas células estromais (61% versus 35,2%). Os RP estiveram expressos fortemente em 90,7 % dos casos nas células glandulares e em 98,1% das células estromais. O resultado da densidade média de fibras nervosas, obtido com a expressão de PGP9.5, presente no tecido adjacente ao foco da lesão endometriótica intestinal foi significativamente maior que no tecido macroscopicamenre sádio da área proximal ($p = 0,01$) e no foco endometriótico intestinal verificou-se a presença de baixa densidade de fibras nervosas. Receptores de estrogênio e de progesterona estiveram presentes, tanto nas células glandulares quanto nas células estromais, no entanto, observou-se receptores de progesterona em maior proporção nas glândulas endometrióticas. As fibras nervosas apresentam em ordem crescente de densidade nódulo, área proximal macroscopicamente sadia e margem adjacente ao nódulo.

Palavras-chave: Endometriose. Dor pélvica. Receptor Hormonal.

ABSTRACT

Endometriosis is a benign estrogen dependent disease, characterized by the presence of stromal and/or glandular endometrial cells outside the uterine cavity. It affects 10-15% of the female population of reproductive age and is significantly associated with infertility and pelvic pain. Three distinct clinical presentations of endometriosis are described: peritoneal endometriosis, ovarian endometriosis and retroperitoneal endometriosis, or adenomyotic nodule or deep infiltrative endometriosis (PPE). The aim of this work was to identify the number of nerve fibers and hormone receptors in order to propose a better treatment to patients. We performed a retrospective study with 71 patients who had already undergone a type of treatment before and who came to the clinic for pain and/or infertility due to grade III / IV endometriosis, previously diagnosed with endometriosis and/or magnetic resonance imaging submitted to segmental resection by videolaparoscopy. The sample excluded patients who had no rectosigmoid involvement (10) and patients who were undergoing hormonal treatment, resulting in a final n of 54 patients. All material was sent to the anatomopathology laboratory in 24-48h, made of paraffin blocks, stained with hematoxylin-eosin and subsequently applied immunohistochemistry to quantify nerve fibers in 3 sites of intestinal resection, center of the endometriosis nodule, adjacent area, margin macroscopically healthy proximal. We used the rabbit polyclonal antibody PGP9.5 for nerve fibers. For the identification of hormone receptors in the endometriotic gland, we used the mouse monoclonal antibody anti-progesterone receptor and rabbit monoclonal antibody anti-estrogen receptor. The presence of estrogen (ER) and progesterone (RP) receptors was observed in glandular and stromal cells in intestinal endometriosis lesions in all samples. There was a predominance of ER in glandular cells, 61% versus 35.2% in stromal cells. PRs were strongly expressed in 90.7% of cases in glandular cells and in 98.1% of stromal cells. The result of the average density of nerve fibers, obtained with the expression of PGP9.5, present in the tissue adjacent to the focus of the intestinal endometriotic lesion was significantly higher than in the healthy tissue of the proximal area ($p = 0.01$) and in the intestinal endometriotic focus the presence of low density of nerve fibers was verified. We conclude that estrogen receptors and progesterone receptors are present, both in glandular cells, however, progesterone receptors are in endometriotic glands. The nerve fibers present an increasing order of nodule density, macroscopically healthy proximal area and margin adjacent to the nodule.

Key-words: Endometriosis. Pelvic Pain. Hormone Receptor.

LISTA DE QUADROS E TABELAS

QUADRO 1 - ESCORE DE ALLRED PARA AVALIAÇÃO DE RECEPTOR DE ESTROGÊNIO E PROGESTERONA	36
TABELA 1 - DISTRIBUIÇÃO DOS RECEPTORES DE ESTROGÊNIO NAS CÉLULAS GLANDULARES E ESTROMAIS DA LESÃO ENDOMETRIÓTICA INTESTINAL	39
TABELA 2 - DISTRIBUIÇÃO DOS RECEPTORES DE PROGESTERONA NAS CÉLULAS GLANDULARES E ESTROMAIS DA LESÃO ENDOMETRIÓTICA INTESTINAL	40
TABELA 3 - DENSIDADE DE FIBRAS NERVOSAS/MM ² ENTRE O TECIDO ADJACENTE AO FOCO DA LESÃO ENDOMETRIÓTICA INTESTINAL E ÁREA PROXIMAL MACROSCOPICAMENTE SADIA	42
TABELA 4 - DENSIDADE DE FIBRAS NERVOSAS NO FOCO ENDOMETRIÓTICO	43

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 - SEGMENTO INTESTINAL COM LESÃO ENDOMETRIÓTICA RESSECADO CIRURGICAMENTE	22
FIGURA 2 - CORTE LONGITUDINAL DE LESÃO ENDOMETRIAL CORADA COM HEMATOXILINA-EOSINA	23
FIGURA 3 - SEGMENTO INTESTINAL COM FOCO ENDOMETRIÓTICO.....	34
FIGURA 4 - IMUNO-HISTOQUÍMICA: RECEPTORES DE ESTROGÊNIO	39
FIGURA 5 - IMUNO-HISTOQUÍMICA: RECEPTORES DE PROGESTERONA.....	41
FIGURA 6 - COLORAÇÃO PGP9.5 COMPARANDO A PRESENÇA DE FIBRAS NERVOSAS NAS ÁREAS TECIDUAIS ESTUDADAS.....	42

LISTA DE ABREVIATURAS

17 β -HSD-2		17 β - Hidroxiesteroide Desidrogenase Tipo 2
BDNF	-	Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro
CGRP	-	Peptídeo Relacionado ao Gene de Calcitonina
EIP	-	Endometriose Infiltrativa Profunda
FIV	-	Fertilização <i>in vitro</i>
GP-43	-	Proteína Glicoproteica 43
IHQ	-	Estudo Imuno-Histoquímico
NF	-	Neurofilamento
NGF	-	Fator de Crescimento Neurotrófico
NPY	-	Neuropeptídeo Y
P75	-	Receptor Neurotrófico de Baixa Intensidade
PGP9.5	-	Proteína Citoplasmática Neuronal 9.5
PR-A	-	Receptor de Progesterona A
PR-B	-	Receptor de Progesterona B
S-100	-	Proteína Marcadora de Tecido Neural
TGF- β	-	Fator Beta Transformador de Crescimento
TH	-	Tirosina Hidroxilase
TrKA-A	-	Receptor de Tirosina Quinase A
USTV-PI	-	Ultrassonografia Transvaginal com Preparo Intestinal

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	14
1.1 OBJETIVOS.....	15
2 REVISÃO DA LITERATURA	16
2.1 ENDOMETRIOSE.....	16
2.1.1 Fisiopatologia.....	16
2.1.2 Sintomatologia e diagnóstico	17
2.1.3 Apresentações Clínicas	18
2.2 ENDOMETRIOSE INTESTINAL	20
2.2.1 Sintomatologia e Diagnóstico	20
2.2.2 Anatomia Patológica.....	21
2.2.3 Imuno-histoquímica.....	23
2.2.4 Receptores hormonais.....	24
2.2.5 Fibras nervosas	25
2.2.6 Tratamento clínico	25
2.2.7 Tratamento cirúrgico	27
2.3 DOR PÉLVICA E ENDOMETRIOSE	27
2.3.1 Inervação intestinal e anatomia dos espaços pararretal e pré-sacral	28
2.3.2 Fisiopatologia da dor associada à endometriose	29
3 MATERIAL E MÉTODOS	32
3.1 TIPO DE ESTUDO.....	32
3.2 HIPÓTESE DE ESTUDO	32
3.3. LOCAL E PERÍODO DO ESTUDO	32
3.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	32
3.5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	32
3.6 AMOSTRA.....	33
3.7 VARIÁVEIS DE ESTUDO	33
3.7.1 Obtenção dos dados amostrais	33

3.7.2 Obtenção da amostra tecidual intestinal	33
3.7.3 Análise das fibras nervosas da lesão de endometriose	35
3.7.4 Análise de receptores hormonais de estrogênio e progesterona	35
3.8 PROCEDIMENTOS DO ESTUDO	36
3.9 TABULAÇÃO E GERENCIAMENTO DE DADOS.....	36
3.10 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	37
3.11 ÉTICA EM PESQUISA.....	37
4 RESULTADOS	38
4.1 DESCRIÇÃO DA AMOSTRA.....	38
4.2 RESULTADOS OBSERVADOS QUANTO AOS RECEPTORES DE ESTRÓGENO ..	38
4.3 RESULTADOS OBSERVADOS QUANTO AOS RECEPTORES DE PROGESTERONA.....	40
4.4 RESULTADOS OBSERVADOS QUANTO À DENSIDADE DAS FIBRAS NERVOSAS.....	41
5 DISCUSSÃO.....	44
6 CONCLUSÃO.....	51
REFERÊNCIAS	52
ANEXO 1- PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA EM SERES HUMANOS DO SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ	63

1 INTRODUÇÃO

A endometriose é uma doença benigna estrogênio dependente caracterizada pela presença de estromas/glândulas endometriais fora da cavidade uterina e acomete 10-15% da população feminina em idade reprodutiva (CARAÇA et al., 2011).

As mulheres portadoras de endometriose podem apresentar sintomatologia variada, podendo ser desde assintomáticas até extremamente sintomáticas. Os sintomas mais comuns da doença incluem dismenorrea, dispareunia de profundidade, dor pélvica crônica, fluxo menstrual intenso, sintomas urinários e/ou intestinais, entre outros. Em alguns casos a doença pode interferir na vida afetiva/sexual do casal devido à intensa dispareunia de profundidade. Além disso, muitas mulheres podem ter necessidade de afastar-se de suas atividades laborais no período menstrual devido a dor intensa, que não melhora com a utilização de analgésicos.

A endometriose está significativamente associada à infertilidade (35-50% dos casos) e à dor pélvica em 82% (MEULEMAN et al., 2009; KONDO; ZOMER; DO AMARAL, 2011). Estima-se que o acometimento da endometriose infiltrativa profunda (EIP) seja de aproximadamente 20% do total de mulheres portadoras de endometriose (CHAPRON et al., 1999). A prevalência de acometimento intestinal chega a ser de 45 a 56% em mulheres portadoras de EIP, estando o reto e o sigmoide infiltrados em até 70 a 93% dos casos de endometriose intestinal (ABRÃO, 2003). A endometriose é a principal causa de histerectomia nos Estados Unidos com um custo estimado em 69,4 bilhões em 2009 (BURNEY; GIUDICE, 2012; SIMOENS et al., 2012).

A fisiopatologia da endometriose ainda não está completamente elucidada. Possíveis mecanismos da dor pélvica são: inflamação peritoneal local crônica causada pela liberação de citocinas pró-inflamatórias, prostaglandinas, quimiocinas e outras substâncias pelos implantes ectópicos; infiltração profunda com lesão tecidual e formação de aderências; espessamento fibrótico e acúmulo de sangue menstrual eliminado em implantes endometrióticos, resultando em tração dolorosa com movimentos fisiológicos dos tecidos (D'HOOGHE, 2008). Os processos patológicos dessas variantes podem ser causados por mecanismos diferentes, porém a histologia desse processo caracteriza-se por células estromais, sangramento crônico, sinais de inflamação e fibrose que, por sua vez, podem acontecer isoladamente ou concomitantemente, estando associadas ao risco

de infertilidade e/ou dor pélvica crônica (D'HOOGHE, 2008). A inflamação pode estimular as terminações nervosas na pelve e, assim, causar dor, prejudicar a função das tubas uterinas, diminuir a receptividade do endométrio, impedindo o desenvolvimento do ovócito e do embrião. Pode causar também distorção anatômica, alterando a anatomia.

Tokushige et al. (2006) sugeriram que essas alterações podem incluir fatores de crescimento locais ou citocinas para fibras nervosas que, quando presentes no tecido endometrial ectópico, podem induzir o crescimento de fibras nervosas nos focos de endometriose e, assim, favorecer o mecanismo de lesão e dor específica. Outros autores também encontraram alterações envolvendo a densidade de fibras nervosas em pacientes com lesões endometrióticas no endométrio e intestino grosso (ANAF et al., 2000; AL-JEFOUT et al., 2009).

Ainda há poucos estudos na literatura que relacionam endometriose intestinal com fibras nervosas no sítio intestinal, contrastando com a alta prevalência desta forma de apresentação da doença, assim como poucos estudos avaliando a presença de receptores progestínicos e estrogênicos nas glândulas da endometriose intestinal.

A importância deste estudo reside em proporcionar melhor tratamento cirúrgico e clínico após o tratamento cirúrgico, individualizando caso a caso, podendo dessa forma trazer melhora significativa à pacientes com esta afecção. Investigou-se a presença e quantificação de fibras nervosas em três sítios da ressecção intestinal: a) centro do nódulo de endometriose, b) área adjacente e c) margem distal macroscopicamente sadia, além da presença de receptores hormonais de estrogênio (RE) e progesterona (RG) na glândula endometriótica.

1.1 OBJETIVOS

- a) Avaliar histologicamente a distribuição de fibras nervosas encontradas na lesão endometriótica, adjacência da lesão e na área proximal macroscopicamente sadia;
- b) Avaliar a intensidade da expressão dos receptores hormonais de estrogênio e progesterona nas células glandulares e estromais da lesão endometriótica intestinal.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 ENDOMETRIOSE

Endometriose é definida como presença de tecido endometrial, seja ele glandular e/ou estromal, fora da cavidade endometrial. Foi descrita primeiramente por von Rokitansky em 1860, sendo naquela época definida como endometriose externa e interna.

Atualmente estima-se que 10 a 15% das mulheres em idade reprodutiva sejam acometidas pela endometriose (WANG et al., 2008). Mulheres na pós-menopausa representam 2-4% dos casos e pacientes assintomáticas podem atingir um percentual de 5% (VIGANÒ et al., 2004). Quando associada à dor pélvica crônica pode chegar a prevalência de 82% (KONDO; ZOMER; DO AMARAL, 2011) e na investigação de infertilidade a 35-50% (MEULEMAN et al., 2009).

Trata-se, portanto, de um problema de saúde pública, que afeta milhares de mulheres e jovens em todo o mundo. Essas pacientes chegam ao consultório ginecológico queixando-se de infertilidade, múltiplas cirurgias, dor, muitas vezes incapacitante, o que impossibilita, para muitas, uma rotina normal (POSSOVER; TERSIEV; ANGELOV, 2009).

2.1.1 Fisiopatologia

Originalmente descrita há mais de cem anos, a endometriose caracteriza-se pela presença de glândulas e/ou estroma endometrial fora da cavidade uterina. Trata-se de uma doença com patogênese enigmática, pois há muitas controvérsias.

O mecanismo de ação dos poluentes ambientais, como a dioxina, parecem atuar na fisiologia endometrial, porém, o mecanismo é incerto e necessita de mais estudos (BELLELIS; PODGAEC; ABRÃO, 2011). A ocorrência da endometriose parece ter fatores genéticos associados, ao verificar-se maior incidência da doença em vários membros de uma mesma família, sendo 6-9 vezes maior, quando comparada à população geral. Estudos demonstraram presença da doença em gêmeas homozigóticas, o que reforça o efeito da herdabilidade na ocorrência da doença (SIMPSON et al., 1980; HADFIELD et al., 1997).

Wang et al. (2013) estudaram os microRNA circulantes identificados em uma análise de expressão de microRNA no soro do genoma como biomarcadores não invasivos para endometriose. Demonstraram que os microRNA circulantes miR-199a, miR-122, miR-

145 e miR542-3p podem potencialmente servir como biomarcadores não invasivos para a endometriose. Além disso, o miR-199a também pode desempenhar papel importante na progressão da doença. Outras análises proteômicas e padrões de expressão de microRNA no plasma são amplamente investigados como novos biomarcadores para endometriose e câncer de ovário associado à endometriose (SURYAWANSHI et al., 2013; LO TURCO et al., 2013).

Mais recentemente, Koninckx et al. (2019) descreveram eventos e mecanismos genéticos e epigenéticos como predisponentes ao desenvolvimento da endometriose.

2.1.2 Sintomatologia e diagnóstico

A endometriose é uma enfermidade crônica multifatorial, benigna, estrogênio dependente e a sintomatologia aparece geralmente pela interrupção medicamentosa, quando a paciente deseja gestar (WANG et al., 2008). Porém, existem pacientes que não apresentam clínica, mesmo com grau avançado da doença, e existem aquelas pacientes que não respondem ao tratamento clínico, buscando a cirurgia para alívio dos sintomas. Geralmente cursam com sintomas como: dismenorreia, dispareunia de profundidade, infertilidade, alteração dos hábitos intestinais (dor à evacuação, sangramento retal), urinário (hematúria e disúria), todos apresentando-se de forma cíclica (D'HOOGHE, 2008). As pacientes que tem acometimento de diafragma pela endometriose podem cursar com pneumotórax cíclico, nas lesões umbilicais pode haver sangramento umbilical cíclico e na endometriose de parede abdominal dor no local do implante da endometriose, também ciclicamente (JENKINS; OLIVE; HANEY, 1986).

Os níveis séricos de Ca-125 merecem importância em pacientes com sintomas que sejam sugestivos de endometriose. O Ca-125 pode estar pouco mais elevado na ovulação e menstruação, sendo notadamente maior em mulheres com EIP. Quando o Ca-125 encontra-se superior à 35U/mL, em pacientes com sintomas sugestivos de endometriose, deve-se, obrigatoriamente, solicitar exames de imagens complementares para prosseguir a investigação (ZOMER et al., 2013).

A endometriose pode apresentar múltiplas apresentações clínicas, quais sejam, ginecológicas, intestinais, urinárias, entre outros locais. Um estudo com 100 casos de EIP afetando o reto mostrou percentual de 12% de lesões do íleo, 8% de lesões de apêndice e 6% de lesões do ceco (CHAPRON et al., 2006). É imprescindível a realização de exames

de imagens para que o cirurgião possa fazer uma programação cirúrgica adequada, pois é de fundamental importância discutir e prever possíveis complicações que podem surgir durante e após o ato operatório (TRIPPIA et al., 2016). É importante ressaltar que os exames de imagem são operador dependente, requerendo profissionais qualificados e bem treinados para poder realizá-los com precisão (ABRÃO et al., 2016).

A Ressonância Nuclear Magnética apresenta sensibilidade de 79% e especificidade de 72%, bem indicada em pacientes que nunca tiveram relações sexuais, onde a abordagem diagnóstica via vaginal deve ser desconsiderada (LANDI et al., 2004; MEDEIROS et al., 2015).

A ultrassonografia transvaginal com preparo intestinal (USTV-PI) apresenta sensibilidade de 90% e especificidade de 96%. O USTV-PI pode indicar o tamanho e número de lesões, extensão da lesão acometendo a parede intestinal e a distância do rebordo anal (GONÇALVES et al., 2010).

A colonoscopia está indicada para casos mais específicos que acometem todas as camadas intestinais, para investigação da luz intestinal ou para excluir outras doenças, de acordo com as queixas da paciente (ABRÃO, 2003).

Existe descrito na literatura atraso diagnóstico de 7 a 10 anos, podendo estar relacionado a vários fatores, sendo os principais relacionados ao desejo reprodutivo e à falha no tratamento clínico, quando o tratamento cirúrgico deve ser considerado (ARRUDA, 2003; NNOAHAM et al., 2011; ABRÃO et al., 2016).

O método de escolha para o diagnóstico da endometriose de retossigmoide é a USTV-PI, o qual permite que o cirurgião tenha acesso a informações precisas sobre o acometimento da doença, podendo dessa forma, fazer a programação cirúrgica mais adequada (ABRÃO et al., 2016). A avaliação precisa da descrição da lesão permite melhor planejamento e aconselhamento cirúrgico (ABRÃO et al., 2007).

2.1.3 Apresentações Clínicas

Atualmente são descritas três apresentações clínicas distintas da endometriose, segundo a classificação de Nisolle e Donnez: a) endometriose peritoneal, onde as lesões podem ser brancas, vermelhas, pretas ou azuis; b) endometriose ovariana (endometrioma ovariano) e c) EIP (e/ou nódulo adenomiótico e/ou retrocervical) (NISOLLE; CASANAS-ROUX; DONNEZ, 1997).

Uma outra entidade da doença é a adenomiose, que tem prevalência de 31 a 61,5% e há infiltração miometrial por células endometriais além de 2,5mm de profundidade. A invaginação do endométrio no miométrio leva ao aumento do volume uterino e, conseqüentemente, sangramento, dor pélvica e infertilidade (KONINCKX; MARTIN et al., 1993).

Algumas classificações foram propostas para endometriose. De acordo com a Sociedade Americana de Medicina Reprodutiva (1997) os estágios da endometriose classificam-se em I, II, III e IV. No estágio I ou doença mínima há presença de focos endometrióticos isolados, sem aderências significantes; no estágio II ou doença leve, há implantes superficiais e menores que 5cm, distribuídos entre peritônio e ovários, sem que haja aderências significativas; o estágio III ou doença moderada, caracteriza-se por vários implantes, superficiais ou profundos, com adesão peritubária e periovariana que podem ser evidentes; e no estágio IV ou doença grave há múltiplas aderências, implantes superficiais e profundos e a presença de endometriomas.

A EIP é definida como a presença de infiltração mais do que 5mm abaixo do peritônio (KONINCKX et al., 2019), enquanto a intestinal acomete geralmente o cólon, intestino delgado e apêndice. Sítios extrapélvicos podem acometer diafragma, pleura, nasofaringe, miocárdio e parede abdominal. No compartimento pélvico anterior pode infiltrar os ligamentos redondos, o fundo de saco anterior, a serosa uterina anterior, o miométrio uterino anterior, bexiga, óstios ureterais e o ureter. No compartimento pélvico posterior pode acometer os ligamentos útero-sacros, a região retro cervical, o fórnice vaginal posterior, o septo retovaginal, reto, sigmoide, ureter, músculos do assoalho pélvico e a inervação pélvica (DARAI et al., 2007).

Os implantes na região pélvica na EIP acometem mais o compartimento pélvico posterior do que o anterior, de forma assimétrica, sendo mais frequente no lado esquerdo (CHAPRON et al., 2006).

Locais de implantação extrapélvicos são menos frequentes, mas podem acometer o diafragma, região umbilical, parede abdominal, entre outros (KONDO et al., 2012). Em ordem decrescente de acometimento pela doença profunda estão: região retrocervical (tórus e ligamentos útero sacros); retossigmoide, vagina e bexiga (JENKINS; OLIVE; HANEY, 1986).

2.2 ENDOMETRIOSE INTESTINAL

Endometriose intestinal é a forma de acometimento desta doença mais temida pelas pacientes e pelos cirurgiões (ABRÃO et al., 2016) e sua prevalência chega a 48%. (CORNILLIE et al., 1990). Ao se tratar especificamente de endometriose intestinal este percentual fica entre 5-12% e, nesses casos, o acometimento do retossigmoide é o mais frequente, chegando a 90% dos casos de lesões infiltrativas intestinais (WILLS et al., 2008; RUFFO et al., 2014). Outros locais frequentes de acometimento são o apêndice (2-18%), íleo distal (2-16%) e o ceco (menos de 2%) (DARAI et al., 2007).

2.2.1 Sintomatologia e Diagnóstico

Os sintomas da endometriose intestinal podem resultar da própria lesão endometriótica ou da alteração anatômica e disfunção provocada por essa lesão, com sintomas digestivos, quando o lúmen intestinal é distorcido ou quando o peristaltismo é afetado. O curso pode ser indolente, com cólicas intermitentes recidivantes, dor abdominal e distensão abdominal. A disfunção intestinal pode determinar constipação, se a lesão estiver no colon distal, e diarreia ou fezes moles, se estiver no intestino delgado. Os sintomas são cíclicos quando a lesão é inicial e se tornam permanentes à medida que a doença vai avançando (ANAF, 2004). ABRÃO et al. (2008) realizaram uma revisão de 379 casos, observando como sintomas específicos de endometriose intestinal a dor retal irradiada ao períneo ao defecar (52%), constipação intestinal ou diarreia (25-40%), alternância entre constipação e diarreia (14%) e, em cerca de 12% dos casos, sintomas típicos de suboclusão intestinal ou oclusão intestinal aguda.

A manifestação clínica pode ser muito variável, desde assintomática a dor incapacitante. A sintomatologia sem resposta ao tratamento clínico e/ou infertilidade, associada à extensão da doença e ao grau de acometimento, implica na decisão cirúrgica a ser abordada, mais conservadora ou radical, de acordo com cada caso. Atualmente existem controvérsias em relação aos critérios de ressecção intestinal por videolaparoscopia quando há comprometimento do retossigmoide (ABRÃO et al., 2016). Alguns exames laboratoriais podem auxiliar o diagnóstico da endometriose. O Ca-125 é um dos exames mais frequentemente utilizados na prática clínica, e sua elevação, quando coletado no primeiro ou segundo dia do ciclo menstrual, habitualmente está associada com

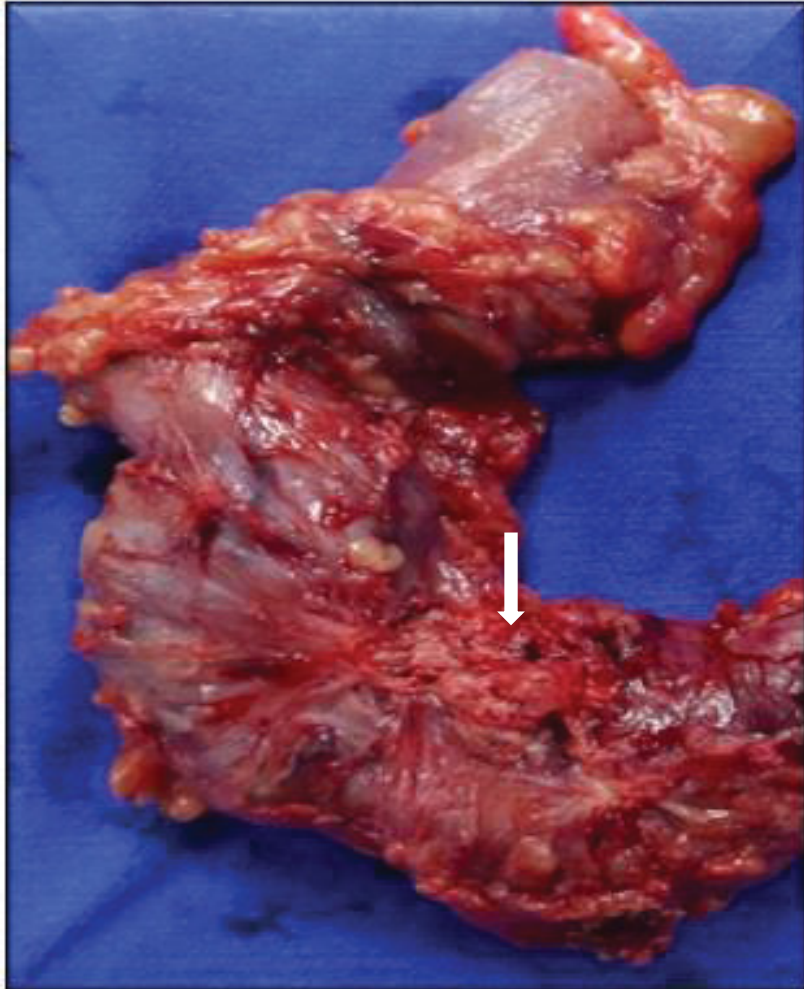
a presença de formas mais graves da doença, principalmente quando superior a 100UI/mL (ABRÃO et al., 1999). No entanto, valores baixos (normais) de Ca-125 não excluem a possibilidade da presença de endometriose (ZOMER et al., 2013). A suspeita diagnóstica sempre é motivada pelas manifestações clínicas da doença; embora exista um grupo de mulheres portadoras de endometriose assintomáticas. Desta forma, os exames complementares têm papel importante. Na maioria da vezes a endometriose intestinal afeta a parede anterior do retossigmóide e geralmente a lesão é restrita a camada muscular (TRIPPIA et al., 2016).

Nas últimas décadas, várias pesquisas têm confirmado a necessidade de realização dos exames de imagens como a USTV-PI e Ressonância Nuclear Magnética no diagnóstico da adenomiose, dos endometriomas ovarianos e da EIP. Esses exames são operador-dependentes e de extrema importância para a investigação da endometriose intestinal, para planejamento do tratamento (medicamentosos ou cirúrgico) e para seguimento pós-tratamento (TRIPPIA et al., 2016).

2.2.2 Anatomia Patológica

A confirmação do diagnóstico da endometriose é realizada pela avaliação anatomopatológica do espécime cirúrgico. Na avaliação macroscópica observam-se se focos de coloração amarronzada na maioria das lesões teciduais encontradas no segmento intestinal e, adjacente ao foco, uma área endurecida de fibrose tecidual. Lesões maiores ultrapassam a serosa e infiltram-se na camada muscular. A distância entre o foco e a adjacência não costuma ultrapassar 1,5mm (ABRÃO et al., 2008; GONÇALVES et al., 2010) (Figura 1).

FIGURA 1 - SEGMENTO INTESTINAL COM LESÃO ENDOMETRIÓTICA RESSECADO CIRURGICAMENTE

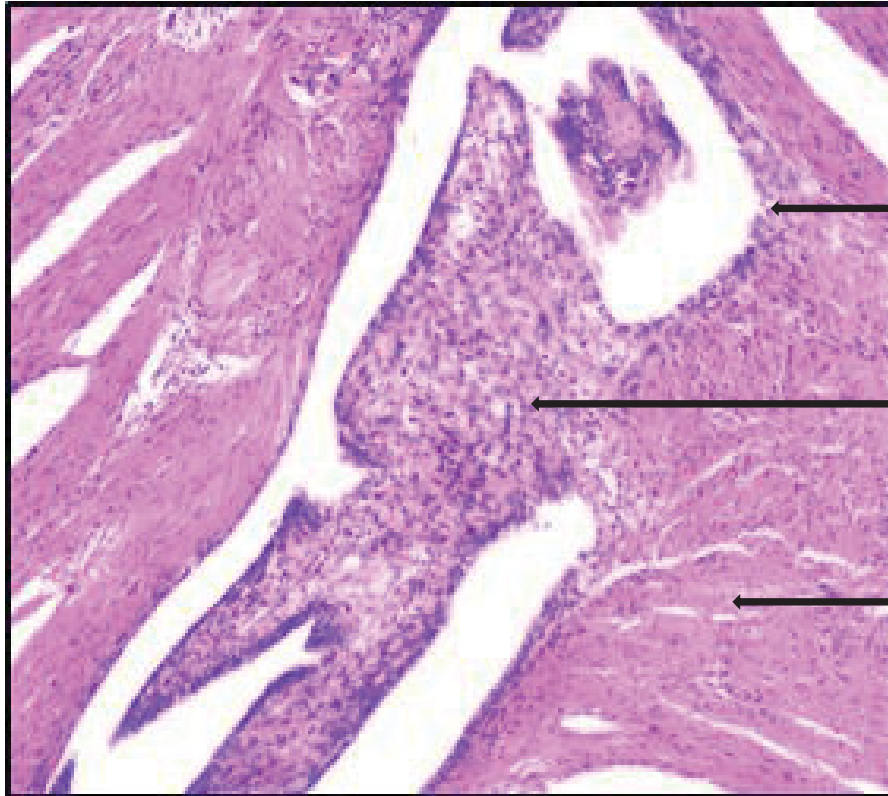


FONTE: O autor (2020)

NOTA: a seta indica a lesão endometriótica

Microscopicamente, após a coloração com hematoxilina-eosina, a endometriose é diagnosticada pela presença de células estromais glandulares e estroma e, após a utilização de coloração específica, é possível a identificação de receptores hormonais de estrogênio e progesterona. O tecido ectópico pode apresentar alterações cíclicas sem que as glândulas mostrem atividade proliferativa mínima ou transformação secretória inadequada. Esta atividade ocorre porque as lesões endometrióticas expressam receptores de estrogênio e progesterona específicos.

FIGURA 2 - CORTE LONGITUDINAL DE LESÃO ENDOMETRIAL
CORADA COM HEMATOXILINA-EOSINA



FONTE: O autor (2020)

NOTA: HE: Hematoxilina-Eosina

Seta 1 indica lesão endometriótica glandular

Seta 2 indica lesão endometriótica estromal

Seta 3 indica tecido muscular

Aumento 100 x

A infiltração ocorre inicialmente na serosa intestinal, onde sofre alterações cíclicas em resposta aos esteroides ovarianos. As glândulas endometriais ectópicas produzem sangue e a atividade hormonal cíclica resulta na extensão da doença da superfície serosa para a luz intestinal (ABRÃO, 2003; REMORGIDA et al., 2005a).

Nos locais onde áreas intensas de fibrose são formadas, pode ocorrer interrupção no plexo de Auerbach e de Meissner. As células intersticiais de Cajal podem ser danificadas funcionalmente quando o plexo subseroso é acometido, mesmo que não acometa a musculatura (REMORGIDA et al., 2005a).

2.2.3 Imuno-histoquímica

Muitos pesquisadores buscam desvendar a diferença entre o mecanismo fisiopatológico da EIP da endometriose peritoneal, buscando respostas na inervação,

processos inflamatórios e suas vascularizações. Tanto a avaliação dos receptores hormonais quanto a avaliação das fibras nervosas são realizadas por meio de estudo imuno-histoquímico (IHQ), método de localização de antígenos em tecidos, explorando o princípio da ligação específica de anticorpos a antígenos no tecido biológico.

Lesões endometrióticas tem estreita relação histológica com os nervos do colon, e mesmo à distância da área palpada, parecem infiltrar-se no intestino grosso pelos nervos (WANG et al., 2009).

A presença de fibras nervosas pode ser avaliadas por diversos marcadores IHQ, entre eles: Proteína Citoplasmática Neuronal 9.5 (PGP9.5); S-100 – marcadores comuns ao tecido neural (células gliais e de Schwann, melanócitos, adipócitos, condrócitos, células de Langerhans e células reticulares interdigitantes); NF (neurofilamento); GP- 43 (proteína glicoproteica 43); NGF (fator de crescimento neurotrófico); BDNF (fator neurotrófico derivado do cérebro); TH (tirosina hidroxilase); TGF- β (fator beta transformador de crescimento); NPY (neuropeptídeo Y); CGRP (peptídeo relacionado com o gene da calcitonina) e TrKa-A (receptor de tirosina quinase A).

2.2.4 Receptores hormonais

O diagnóstico da endometriose é definido microscopicamente pela presença de glândulas e/ou estroma que apresentam alterações cíclicas devido à presença de receptores específicos de estrogênio e progesterona (NISOLLE; DONNEZ, 1997). Porém, não apresenta as alterações típicas do endométrio tópico durante o ciclo menstrual, devido à forte reação inflamatória que é desencadeada próximo ao endométrio ectópico. Esta reação inflamatória provoca cicatriz atrófica densa que pode afetar o fluxo sanguíneo em direção ao foco endometriótico, diminuindo assim sua resposta às alterações hormonais.

O endométrio tópico normal expressa as isoformas A (PR-A) e B (PR-B) dos receptores de progesterona. Na fase secretora, a progesterona indiretamente induz a 17 β -HSD-2, que converte estradiol em estrona, levando à apoptose de células endometriais. No endométrio ectópico foram detectados baixos níveis de PR-A e ausência PR-B e 17 β -HSD-2. Como consequência, o estrogênio se acumula e, provavelmente, induz a proliferação do tecido endometrial (TARIVERDIAN et al., 2007).

2.2.5 Fibras nervosas

As lesões endometrióticas contribuem com a neoangiogênese e recrutamento de capilares que são visíveis nas lesões da endometriose durante a cirurgia por videolaparoscopia. Evidências indicam que os implantes endometrióticos recrutam seus próprios suprimentos neurais e vasculares por meio da neuroangiogênese. Acredita-se que o aumento de fibras nervosas faz os neurônios da raiz dorsal no sistema nervoso central aumentarem a percepção da dor (ASANTE; TAYLOR, 2011).

A avaliação das fibras nervosas vem ganhando grande utilidade no diagnóstico das neuropatias sensitivas de fibras finas, autonômicas e periféricas. A PGP9.5 é uma hidrolase carboxiterminal da ubiquitina específica de neurônios e células neuroendócrinas, distinta estruturalmente e imunologicamente da enolase, específica do neurônio. A expressão PGP9.5 foi relatada em neurônios e fibras nervosas em todos os níveis do sistema nervoso central e periférico, em várias células endócrinas, segmentos dos túbulos renais, fibras nervosas do intestino delgado, espermatogônias e células de Leydig dos testículos e ova e em algumas células do corpo lúteo, tanto em grávidas como em não grávidas. A PGP9.5 também se concentra dentro dos corpos de inclusão, sugerindo que tais estruturas podem ser regiões ativas metabolicamente das células (LEICA BIOSYSTEM®).

Neste estudo o reagente IHQ eleito foi a PGP9.5, dado a sua capacidade de coloração nas fibras nervosas, em especial nas fibras nervosas intestinais.

2.2.6 Tratamento clínico

Abordagens terapêuticas atuais da endometriose se concentram principalmente em melhorar a dor e reduzir a infertilidade. Incluem o manejo de pacientes assintomáticas e intervenções médicas ou cirúrgicas para pacientes sintomáticas. O tratamento de escolha depende do estadiamento da doença, idade da paciente, nível de infertilidade, órgãos afetados, gravidade dos sintomas ou doença pélvica associada (ACIÉN; VELASCO, 2013).

O uso de terapia medicamentosa para endometriose é baseado no fato de que a endometriose responde a hormônios. Duas condições fisiológicas, gravidez e menopausa, estão frequentemente associadas à resolução da dor provocada pela endometriose. Os análogos farmacológicos destas condições são os progestágenos e contraceptivos orais combinados, que levam a condições hormonais semelhantes às do período da gestação, androgênios e GNRHa, que promovem supressão do estrogênio endógeno (ABRÃO, 2003).

A manutenção e o crescimento dos implantes ectópicos são estimulados pelos estrogênios, já que, células estromais do tecido endometriótico apresentam capacidade de sintetizar estrogênios a partir do colesterol, expressando as enzimas esteroidogênicas. Algumas evidências sugerem que a endometriose é caracterizada por resistência à ação da progesterona, cuja ação, antagônica aos estrogênios, leva à atrofia endometrial por alterações na razão entre os receptores de progesterona A e B (PRA/PRB) em certos tecidos que podem modificar a ação final da progesterona por meio de uma resposta gênica diferente (ATTIA, 2000; CONNEELY; MULAC-JERICEVIC; LYDON, 2003).

Várias medicações podem ser utilizadas no tratamento clínico da endometriose, dentre eles os contraceptivos orais combinados, os progestágenos, os análogos do hormônio regulador da gonadotrofina, o danazol e a gestrinona. O objetivo do tratamento é inibir o crescimento dos implantes por decidualização e atrofia endometrial ou por supressão dos hormônios esteroides ovarianos, induzindo a um estado de hipoestrogenismo. Estudos mostram que esses tratamentos hormonais apresentam resposta semelhante e o que difere são os efeitos adversos (DAVIS et al., 2007; FARQUHAR et al., 2007).

Os tratamentos disponíveis para a dor associada à endometriose têm efeito contraceptivo e não é rara a associação de dor e infertilidade, principalmente nos graus mais graves da doença, o que impossibilita o uso dos mesmos em mulheres com desejo de gestação. Não há evidências de que a supressão ovariana isolada com a terapia hormonal seja efetiva para o tratamento da infertilidade em pacientes com endometriose, mas somente retarda a possibilidade de gravidez pelo efeito anticonceptivo (HUGHES et al., 2007). O tratamento pré ou pós-operatório com drogas supressoras da função ovariana não parecem melhorar a fertilidade nessas pacientes (FURNESS et al., 2004). A única indicação de terapia de supressão ovariana em pacientes inférteis com endometriose é previamente à fertilização *in vitro* (FIV). Uma revisão da Cochrane, realizada em 2006, demonstrou que a utilização de análogos do hormônio regulador da gonadotrofina por três a seis meses antes da FIV aumenta em quatro vezes as chances de gravidez (SALLAM et al., 2006).

Aparentemente os resultados dos diferentes tratamentos são muito semelhantes, devendo, então, a escolha ser baseada na tolerabilidade e efeitos colaterais dos medicamentos. No entanto, após a descontinuidade do tratamento existe recorrência dos sintomas, e desta forma o tratamento medicamentoso nos casos de mulheres portadoras

de endometriose deve ser individualizado, considerando as evidências já existentes em relação a eficácia dos regimes terapêuticos, seja ele medicamentoso ou cirúrgico, buscando sempre melhorar de maneira global a qualidade de vida dessas pacientes (NAVARRO et al., 2006).

2.2.7 Tratamento cirúrgico

Como os medicamentos não tratam a doença em si, a presença de endometriose intestinal, promovendo estenose do órgão, é uma indicação absoluta de tratamento cirúrgico. As outras indicações de cirurgia incluem ausência de resposta ao tratamento medicamentoso e progressão da doença, mesmo na vigência do tratamento clínico. As mulheres com infertilidade associada também podem se beneficiar do procedimento cirúrgico; as indicações cirúrgicas nesta situação específica necessitam de completa investigação da infertilidade conjugal, uma vez que outra possibilidade de tratamento pode ser a FIV (DE CICCIO et al., 2009).

Uma vez que o procedimento cirúrgico foi indicado, o tratamento da endometriose intestinal deve ser o mais completo possível, sendo também o mais conservador possível com relação à função do órgão. Basicamente existem algumas possibilidades de tratamento cirúrgico da endometriose intestinal: *shaving*, *mucosal skinning* (*shaving* mais profundo preservando apenas a mucosa), ressecção discoide (com ressecção e sutura manual, com uso de grampeador circular ou com uso de grampeador linear), ressecção segmentar e a combinação de técnicas cirúrgicas (KONDO; RIBEIRO; ZOMER, 2014).

2.3 DOR PÉLVICA E ENDOMETRIOSE

Geralmente as pacientes acometidas pela endometriose costumam procurar o ginecologista devido à dor e/ou infertilidade. Atualmente sabe-se que existem diversos fatores capazes de provocar a dor, seja ela aguda ou crônica, e entre eles estão: inflamatórios, nociceptivos, funcionais e neuropáticos (HOROWITZ, 2009). O diagnóstico da dor é realmente um desafio, visto que a percepção é subjetiva e, quando relacionadas a outras doenças como diabetes mellitus, câncer, doenças neurológicas, inflamatórias, entre outras, podem dificultar o diagnóstico exato (HOROWITZ, 2009).

Possíveis mecanismos causadores de dor devido à endometriose se devem provavelmente à inflamação peritoneal crônica, causada por uma cascata de mediadores inflamatórios como citocinas pró-inflamatórias, prostaglandinas, quimiocinas e outras substâncias liberadas pelos implantes endometrióticos, levando a infiltração profunda com lesão tecidual, formação de aderências, espessamento fibrótico e acúmulo de sangue menstrual eliminado pelas lesões de endometriose. Disto resulta dor crônica (D'HOOGHE, 2008). Alterações moleculares e celulares no endométrio tópico de mulheres com endometriose podem levar a gênese da endometriose e, provavelmente, da dor.

A infiltração endometriótica na parede intestinal ocorre preferencialmente no trajeto da inervação e o local de maior infiltração coincidentemente é o local de maior concentração de nervos, apresentando dessa forma uma invasão neural ou perineural em 53% dos casos (ANAF, 2004). Wang et al. (2009) demonstraram maior densidade de fibras nervosas na EIP quando comparada a endometriose peritoneal, assim como as lesões intestinais apresentaram maior densidade quando comparada à EIP, devido a presença dos plexos de Auerbach e Meissner na musculatura intestinal. Com os processos inflamatórios sofridos ciclicamente, as lesões da endometriose acabam criando fibrose adjacente à lesão, e quando coradas com produto gênico proteico (PGP) 9.5 observa-se inervação na adjacência das glândulas endometrióticas e dos vasos sanguíneos, que frequentemente formam troncos nervosos espessos nesse tecido muscular adjacente (WANG et al., 2008).

2.3.1 Inervação intestinal e anatomia dos espaços pararretal e pré-sacral

O sistema nervoso divide-se em sistema nervoso central (composto pelo encéfalo e medula espinhal) e sistema nervoso periférico (nervos, gânglios, plexos entéricos e receptores sensitivos). O sistema nervoso periférico, por sua vez, é dividido em sistema nervoso somático, sistema nervoso autônomo e sistema nervoso entérico. Os neurônios do sistema nervoso somático são organizados em dois plexos: de Auerbach ou mioentérico, encontrado entre as camadas do músculo liso e plexo submucoso (GERALD, 2016a) e Meissner. A fibra nervosa é composta por axônios ou dendritos que podem ser classificados em três grupos conforme sua mielinização e velocidade de propagação. As fibras A possuem axônios mais largos e mielinizados com velocidade de condução dos impulsos de 12-130 m/s (43-450 km/h). Esses axônios dos neurônios sensitivos são responsáveis pelo impulso do tato, pressão, propriocepção, sensações térmicas e dolorosas. As fibras B

conduzem impulsos nervosos sensitivos das vísceras para o encéfalo e medula espinhal. Fibras C são mielinizadas, com período refratário mais longo e que conduzem impulsos de dor, tato, calor, frio e impulsos dolorosos das vísceras (GERALD, 2016b).

O espaço pararretal está localizado bilateralmente ao longo do reto. Posterior a ele está a base do ligamento largo, que delimita a margem anterior do espaço pararretal, enquanto lateralmente estão o ureter e a artéria ilíaca interna. A base é constituída pelo músculo puborretal. Este espaço têm os ligamentos uterossacrais bilateralmente em direção ao sacro. O espaço pré-sacral está posterior ao peritônio parietal em frente à coluna vertebral a nível sacral. É delimitada posteriormente pelo ligamento longitudinal anterior, pelo promontório sacral e pelo sacro. A margem lateral direita é delimitada pela artéria ilíaca comum direita e pelo ureter direito e a esquerda pela artéria ilíaca comum esquerda, ureter esquerdo e artéria e veia mesentéricas inferiores. Este espaço contém gorduras e nervos pré-sacrais simpáticos parassimpáticos e somáticos (RIBEIRO et al., 2012).

2.3.2 Fisiopatologia da dor associada à endometriose

A fisiopatologia da dor associada à endometriose não está bem estabelecida, mas acredita-se que o processo inflamatório é o maior causador da dor (VERCELLINI et al., 2008). Entretanto, a fisiopatologia da dor grave associada à EIP parece ser diferente (WANG et al., 2008). As pacientes com dor em decorrência de lesões infiltrativas profundas têm envolvimento do sistema nervoso central e vias periféricas (HSU et al., 2011; AS-SANIE et al., 2012). A neoformação de fibras nervosas ao redor da lesão pode ser a causa de dor neuropática (WITZEL; ROHDE; BRUSSEHART, 2005).

Alguns autores acreditam que a evolução das lesões da endometriose adota caráter angiogênico, aumentado com padrões apoptóticos anormais e proliferação celular irrestrita, permitindo invasão de órgãos à distância (CHUNG et al., 2005). Os sintomas da endometriose podem estar relacionados com a transmissão nociceptiva proveniente de uma cascata de mediadores inflamatórios, podendo gerar dor e sensibilização visceral (TARIVERDIAN et al., 2007). Existe infiltração profusa de nociceptores em fibras A delta e C sensitivas relatada em lesões endometrióticas de ligamento útero-sacro, fundo de saco e em lesões intestinais (WANG et al., 2008).

Nos últimos anos foram identificadas fibras nervosas com a utilização do PGP9.5 no endométrio de mulheres portadoras de endometriose e alguns autores consideram

inervação pertence à lesão da endometriose em até 1,5mm de distância do nódulo (TOKUSHIGE et al., 2006; 2008; AL-JEFOUT et al., 2009; GUPTA et al., 2016). Atualmente acredita-se que não existe correlação direta entre a intensidade da dor e a extensão da doença. Al-Jefout et al. (2009) realizaram um estudo duplo-cego, com o objetivo de identificar fibras nervosas na biópsia endometrial e encontraram aumento na densidade de fibras nervosas de 2,7mm neste tecido em pacientes portadoras de endometriose. Nas pacientes sem endometriose não identificaram fibras nervosas no endométrio.

Zevallos et al. (2015) coletaram tecido endometrial de vinte e nove pacientes que realizaram videolaparoscopia por infertilidade sem causa, 16 com doença peritoneal e 13 sem. Os mesmos espécimes foram utilizados para avaliação do microRNA e proteína, comparando a expressão gênica com a quantidade de proteínas. As pacientes foram subdivididas em grupos, pacientes com endometriose associada a dor pélvica (n = 9), pacientes com endometriose sem dor pélvica (n = 7), mulheres sem endometriose com dor pélvica (n = 7) e mulheres livres de doença e assintomática (n = 6). Nenhuma estava sob utilização hormonal. Nenhuma das pacientes do grupo sem endometriose expressou imunorreatividade contra PGP9.5, logo as fibras nervosas estavam ausentes nestas pacientes. Nas pacientes que relatavam dor foram encontradas fibras nervosas independente da presença ou não de lesões endometrióticas.

Wang et al. (2009) realizaram um trabalho com 31 pacientes que foram submetidas à cirurgia devido à dor pélvica e infertilidade, onde foram analisados vários sítios de implantação de endometriose como: ligamento útero-sacro direito (n = 10), fundo de saco posterior (n = 10), lesões peritoneais (n = 7) e reto (n = 7). Observaram aumento na densidade de fibras nervosas nas lesões de endometriose profunda ($67,6 \pm 65,1/\text{mm}^2$) quando comparada às lesões de endometriose superficial ($16,3 \pm 10,0/\text{mm}^2$) ($p < 0,01$). Observaram também troncos nervosos espessos no tecido fibromuscular adjacente à lesão com a expressão do PGP9.5 e neurofilamento próximos às glândulas da endometriose e vasos sanguíneos. Nas lesões endometrióticas da parede do reto havia mais fibras nervosas quando comparada ao tecido sadio. As lesões da EIP estavam repletas de fibras sensitivas A delta, sensitivas C, colinérgicas, adrenérgicas, com NGF, Trk-A com Receptor Neurotrófico de Baixa Intensidade (P75) fortemente expressos em glândulas endometrióticas e estromais da EIP.

Morotti et al. (2014) observaram que, apesar dos fatores inflamatórios estarem envolvidos nas lesões de endometriose, certamente há uma expressão exacerbada dos fatores neurológicos e fibras nervosas nas lesões endometrióticas. Contrastando isso, Tokushige et al. (2009) publicaram sua experiência com mais de 22 mulheres com lesões endometrióticas peritoneais tratadas com progestágeno ou contraceptivos orais combinados e encontraram diminuição significativa da densidade de fibras nervosas quando comparadas com pacientes não tratadas. No entanto, este trabalho teve o viés de não avaliar os sintomas de dor referida, por isso não puderam comprovar os reais efeitos clínicos do tratamento hormonal.

Sabe-se que o miométrio/endométrio e a porção profunda da camada basal do endométrio podem ser inervados por fibras nervosas, que ao se tratar de um endométrio livre de doença, estas não se encontram presentes. A função destas fibras não está bem estabelecida, porém parecem ter papel importante na dor pélvica.

A dor crônica pode ser exacerbada quando associada a outras condições como síndrome do intestino irritável, cistite intersticial, litíase renal de repetição, vulvodínea, fibromialgia entre outros, pois a inervação periférica aferente chega à medula de maneira convergente (BERKLEY; RAPKIN, PAPKA, 2005). No entanto, a relação entre nervos e lesão da endometriose não está bem estabelecida e acredita-se que as lesões da endometriose seguem a rota dos nervos.

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 TIPO DE ESTUDO

Foi realizado um estudo observacional, transversal e retrospectivo incluindo 71 mulheres com diagnóstico de endometriose profunda com acometimento intestinal (de retossigmoide), estágio III/IV, pela classificação revisada da Sociedade Americana de Fertilidade (AMERICAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE, 1997).

3.2 HIPÓTESE DE ESTUDO

A lesão endometriótica é acompanhada histologicamente de fibras nervosas adjacentes à lesão, na margem proximal e possuem expressão de receptores hormonais de estrogênio e progesterona nas células glandulares e estromais da lesão endometriótica intestinal.

3.3. LOCAL E PERÍODO DO ESTUDO

A pesquisa foi conduzida no Programa de Pós-graduação em Tocoginecologia e Saúde da Mulher da Universidade Federal do Paraná (UFPR). A coleta de dados foi realizada entre janeiro de 2015 e junho de 2017.

3.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Como critérios de inclusão foram consideradas mulheres submetidas a tratamento cirúrgico completo de EIP em decorrência de sintomas dolorosos relacionados à endometriose e à infertilidade. Todas as pacientes selecionadas estavam sem tratamento hormonal por um período de pelo menos 3 meses.

3.5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Como critérios de exclusão foram considerados pacientes em uso de terapia hormonal e acometimento intestinal em local diverso do retossigmoide.

3.6 AMOSTRA

Foram excluídas do trabalho pacientes que não tinham acometimento de retossigmoide (10) e pacientes que faziam uso de terapia hormonal (7) resultando em uma amostra final de 54 pacientes.

3.7 VARIÁVEIS DE ESTUDO

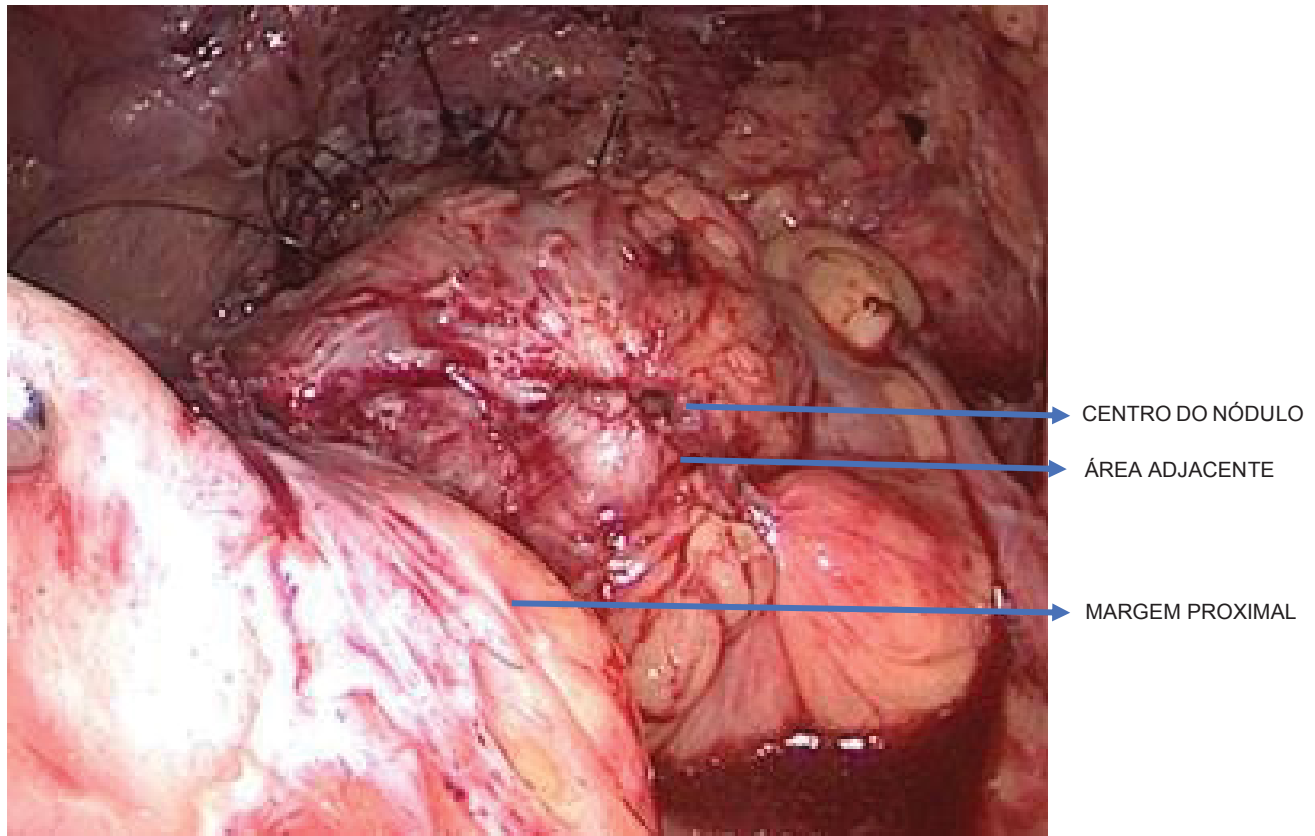
3.7.1 Obtenção dos dados amostrais

As pacientes submetidas a cirurgia de ressecção segmentar intestinal por endometriose sintomática referiam dismenorreia, dispareunia, dor pélvica, sintomas gastrointestinais cíclicos e infertilidade. Exames séricos do Ca-125 foram incluídos nos exames pré-operatórios.

3.7.2 Obtenção da amostra tecidual intestinal

O procedimento cirúrgico foi realizado com intuito de remover completamente a doença. Os espécimes cirúrgicos de ressecção foram acondicionados em frascos contendo formol e enviados para um laboratório de anatomia patológica em Curitiba (PR). Foram confeccionados blocos de parafina para avaliação histopatológica de 3 áreas distintas do segmento intestinal: (A) do nódulo de endometriose (área central), (B) da área adjacente (até 1,5cm) e (C) da área proximal macroscopicamente sadia (aproximadamente 4cm da lesão).

FIGURA 3 - SEGMENTO INTESTINAL COM FOCO ENDOMETRIÓTICO



FONTE: O autor (2020)

De cada bloco foi realizado um corte histológico de 4 μ m sendo as lâminas coradas inicialmente pelo método de hematoxilina e eosina, para a detecção microscópica dos focos endometrióticos com auxílio de microscópio ótico e posterior coloração dos sítios em estudo com PGP 9,5 para identificação das fibras nervosas. A utilização de detergente (Triton X-100) se fez necessária para reduzir a tensão superficial, permitindo, desta forma, a utilização de menos reagente para obtenção de melhor e maior cobertura da amostra.

Todas as lâminas foram codificadas por um técnico do laboratório e todas as avaliações das lâminas foram realizadas pela mesma patologista, cegada com relação à codificação previamente utilizada e com relação à identificação amostral (paciente e topografia da lesão intestinal).

3.7.3 Análise das fibras nervosas da lesão de endometriose

As lâminas com focos endometrióticos foram submetidas ao processamento IHQ automatizado realizado em plataforma Leica Bond-Max®, conforme instruções do fabricante (Leica Byosystems® Newcastle, LTD, UK). Os anticorpos utilizados foram o anticorpo policlonal de coelho PGP9.5 (diluição 1:1200). A avaliação das reações de PGP9.5 foi realizada com auxílio do microscópio ótico Olympus®. Considerou-se como válida a leitura obtida no campo de grande aumento 400x, onde se observou o maior número de fibras nervosas e, desta forma, estimou-se a densidade de filetes nervosos encontrados nos focos endometrióticos, na área adjacente ao foco e na área proximal macroscopicamente sadia do espécime cirúrgico. Os resultados foram expressos em n/mm^2 .

3.7.4 Análise de receptores hormonais de estrogênio e progesterona

As lâminas com focos endometrióticos foram submetidas ao processamento IHQ automatizado realizado em plataforma Leica Bond-Max®, conforme instruções do fabricante (Leica Byosystems Newcastle®, LTD, UK). Os anticorpos utilizados foram o anticorpo monoclonal de rato anti-receptor de progesterona, clone 16 Leica – pronto para uso (Leica Byosystems Newcastle®, LTD, UK) e anticorpo monoclonal de coelho anti-receptor de estrogênio, clone SP1 Roche/Ventana – pronto para uso (Roche Diagnostics®).

A presença de receptores de estrogênio e progesterona foi avaliada por meio da intensidade da coloração, conforme descrito no cálculo para Escore Allred (Quadro 1), que relaciona a porcentagem de células positivas e a intensidade da expressão. Os dois escores são adicionados a um escore final com 8 possíveis valores, enquanto o escore simplificado tem 4 classes agrupando 0 e 2, 3 e 4, 5 e 6 e 7 e 8.

Neste trabalho foi utilizada a classificação da intensidade de coloração pela IHQ, tanto no componente estromal, quanto no componente glandular e a intensidade de positividade descrita no escore de Allred (nenhum, discreta, moderado e acentuado correspondendo a (0, 1, 2 e 3), porém o escore final não foi calculado (Quadro 1).

QUADRO 1 - ESCORE DE ALLRED PARA AVALIAÇÃO DE RECEPTOR DE ESTROGÊNIO E PROGESTERONA

% CÉLULAS POSITIVAS	ESCORE PROPORCIONAL	INTENSIDADE DE POSITIVIDADE	ESCORE DE INTENSIDADE
0	0	Nenhum	0
<1	1	Discreto	1
1-10	2	Moderado	2
11-33	3	Acentuado	3
34-36	4		
≤67	5		
Escore			
0, 2			Negativo
3, 4, 5, 6, 7, 8			Positivo

FONTE: HAMMOND et al. (2010).

NOTA: O escore final é o somatório dos escores de proporção e intensidade

3.8 PROCEDIMENTOS DO ESTUDO

As pacientes foram atendidas em consultório privado, por um único ginecologista com vasta experiência na área de endometriose durante o período de janeiro de 2015 e junho de 2017. O diagnóstico prévio à cirurgia foi obtido com a realização de USTV-PI (mapeamento de endometriose), e/ou Ressonância Nuclear Magnética, informando tamanho da lesão, profundidade de infiltração na parede intestinal, circunferência intestinal afetada pela doença, distância entre lesão e borda anal, posteriormente confirmado por meio de estudo anatomopatológico da peça cirúrgica demonstrando infiltração de pelo menos a camada muscular da parede intestinal.

As pacientes foram submetidas à ressecção segmentar intestinal por videolaparoscopia realizada por um único cirurgião habituado com a técnica acima citada, em Curitiba (Paraná).

3.9 TABULAÇÃO E GERENCIAMENTO DE DADOS

Todos os dados das pacientes foram coletados e registrados exclusivamente pela pesquisadora e digitados em planilha eletrônica *Microsoft Excel*.

3.10 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise estatística foi conduzida utilizando o programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS 24.0).

A seleção dos testes estatísticos utilizados foi realizada de acordo com a normalidade da distribuição das variáveis. O teste utilizado foi o teste “t” e “Chi-square”, os resultados com valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos. As variáveis com distribuição normal foram expressas como média \pm desvio padrão. As variáveis sem distribuição normal foram expressas como mediana (variação mínimo-máximo).

3.11 ÉTICA EM PESQUISA

Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Setor de Ciências da Saúde do Complexo Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, sob o número 2.459.980.

4 RESULTADOS

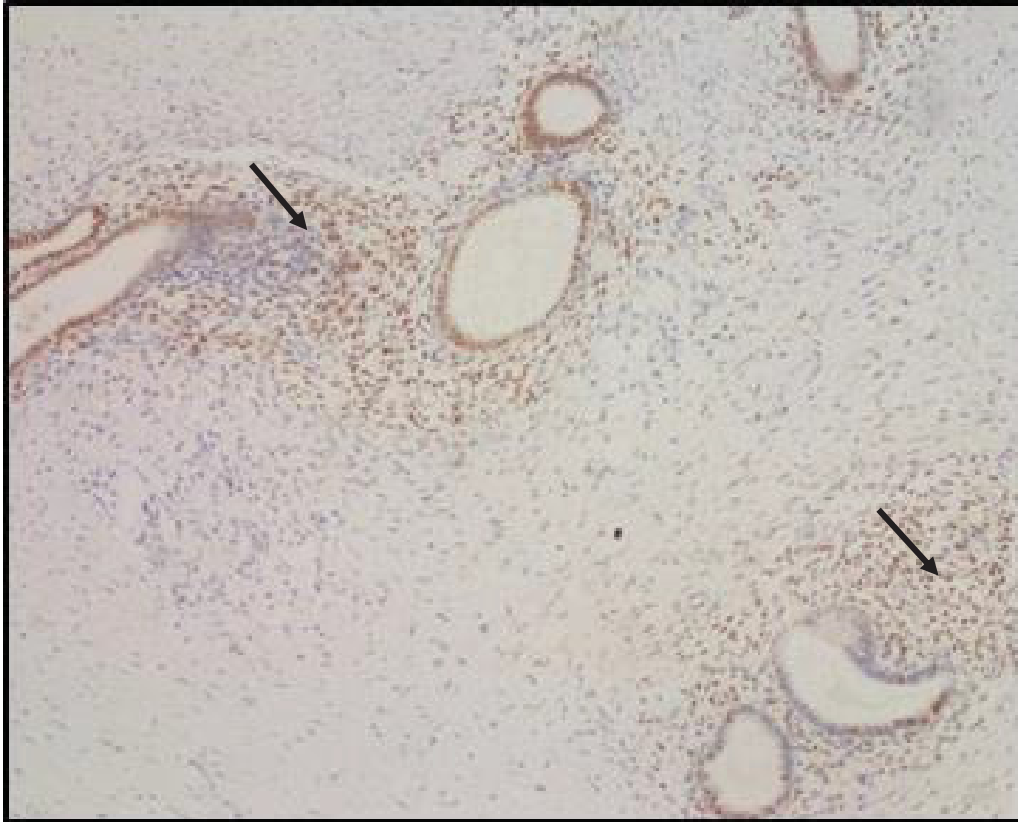
4.1 DESCRIÇÃO DA AMOSTRA

Durante o período do estudo obteve-se dados de 54 pacientes submetidas a tratamento cirúrgico da endometriose intestinal com acometimento de retossigmoide e que se encontravam sem tratamento hormonal. A média de idade foi 35,6 anos, 80,3% eram casadas, 15,5% solteiras e 4,2% divorciadas. Infertilidade atingiu um percentual de 67,6%. A maioria das pacientes já haviam feito algum tipo de tratamento prévio, seja ele hormonal (31,4%) e/ou cirúrgico (26,8%). O valor médio de Ca-125 foi de 42,1U/ml. Por ordem de frequência os sintomas dolorosos pré-operatórios foram: dismenorreia (95,8%), dispareunia (80,3%), dor pélvica (76,1%) e sintomas gastrointestinais cíclicos (76%).

4.2 RESULTADOS OBSERVADOS QUANTO AOS RECEPTORES DE ESTRÓGENO

Em relação à intensidade da coloração dos receptores hormonais, observou-se receptores para estrógeno em células glandulares e estromais nas lesões da endometriose intestinal em todas as amostras (Figura 4). Encontrou-se também predomínio dos receptores de estrógeno nas células glandulares, sendo que 61,1% dos casos se coraram fortemente para os receptores de estrógeno, enquanto nas células estromais somente 35,2% se coraram na mesma intensidade (Tabela 1).

FIGURA 4 - IMUNO-HISTOQUÍMICA: RECEPTORES DE ESTROGÊNIO



FONTE: O autor (2020)

Setas: Receptores de Estrogênio evidenciados pela imuno-histoquímica em uma amostra de tecido intestinal com lesão.

Aumento 100 X

TABELA 1 - DISTRIBUIÇÃO DOS RECEPTORES DE ESTROGÊNIO NAS CÉLULAS GLANDULARES E ESTROMAIS DA LESÃO ENDOMETRIÓTICA INTESTINAL

TIPO DE CÉLULAS	INTENSIDADE COLORAÇÃO	n	%	p
Glandulares	1	2	3,7	0,01
	2+	19	35,2	
	3	33	61,1	
	Total	54	100	
Estromais	1	6	11,1	
	2	29	53,7	
	3	19	35,2	
	Total	54	100	

FONTE: O autor (2020)

NOTA: 1: discreta, 2: moderada, 3: acentuada

Chi-square, $p < 0,05$ (estatisticamente significativo)

4.3 RESULTADOS OBSERVADOS QUANTO AOS RECEPTORES DE PROGESTERONA

Ficou evidente a presença de receptores de progesterona nas células glandulares e estromais da lesão intestinal endometriótica em todas as amostras (Figura 5). De acordo com a intensidade, em 90,7 % dos casos as células glandulares se coraram fortemente; entretanto, e em 98,1% da amostra coraram com a mesma intensidade as células estromais (Tabela 2).

TABELA 2 - DISTRIBUIÇÃO DOS RECEPTORES DE PROGESTERONA NAS CÉLULAS GLANDULARES E ESTROMAIS DA LESÃO ENDOMETRIÓTICA INTESTINAL

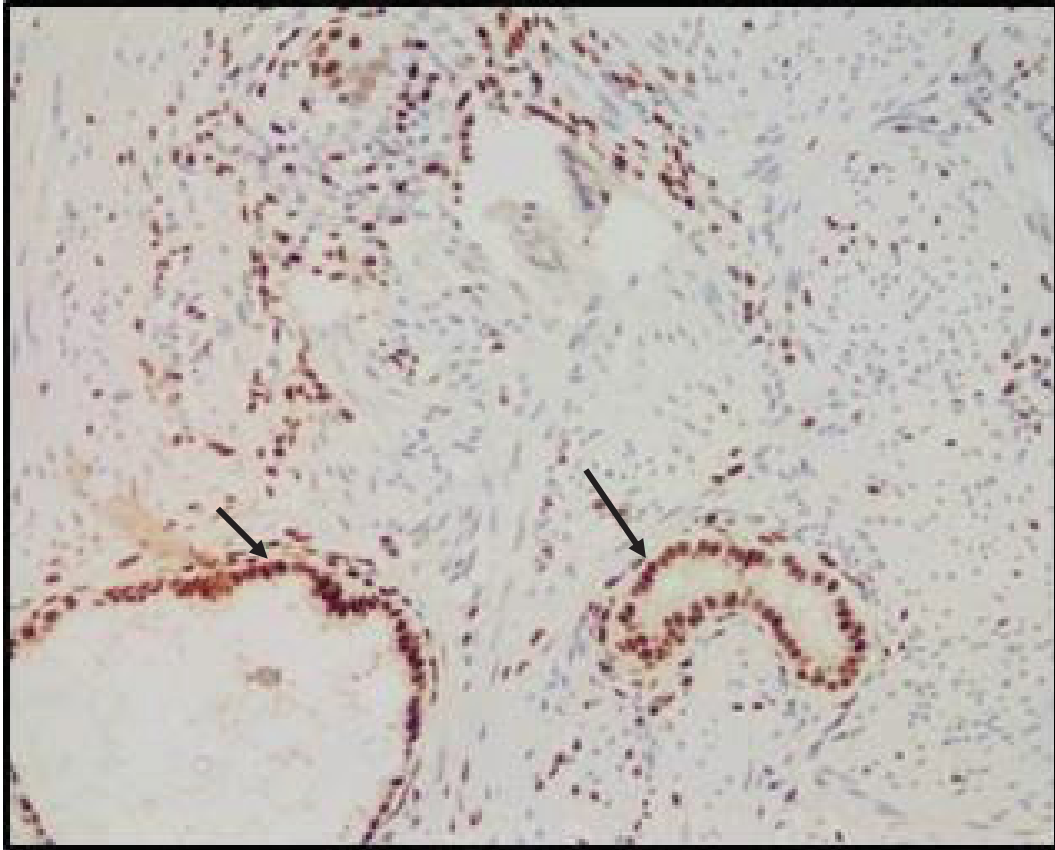
TIPO DE CÉLULAS	INTENSIDADE COLORAÇÃO	n	%	p
Glandulares	+	3	5,6	0,20
	++	2	3,7	
	+++	49	90,7	
	Total	54	100	
Estromais	+	1	1,9	
	++	0	0	
	+++	53	98,1	
	Total	54	100	

FONTE: O autor (2020)

NOTA: +: discreta, ++: moderada, +++: acentuada

Chi-square, $p < 0,05$ (estatisticamente significativo)

FIGURA 5 - IMUNO-HISTOQUÍMICA: RECEPTORES DE PROGESTERONA



FONTE: O autor (2020)

NOTA: Setas: Receptores de progesterona evidenciados pela imuno-histoquímica em uma amostra de tecido intestinal com lesão endometriótica.

Aumento 100 x.

4.4 RESULTADOS OBSERVADOS QUANTO À DENSIDADE DAS FIBRAS NERVOSAS

Foi realizada a avaliação da presença de fibras nervosas em 3 pontos distintos do segmento intestinal ressecado: no centro do foco, na área adjacente ao foco e na área macroscopicamente sadia. O resultado com a expressão de PGP9.5 no foco endometriótico, que é composto por tecido glandular e estromal, foi um número muito baixo de fibras nervosas, variando de 0 - 20/mm², com média de 7,31/mm². Na margem adjacente ao foco endometriótico observou-se densidade média de 172,22/mm² e na área proximal macroscopicamente sadia de 111,48/mm².

Quando a densidade de fibras nervosas/mm² presentes no tecido adjacente ao foco da lesão endometriótica intestinal foi comparada com a densidade das fibras no tecido macroscopicamente sadio da área proximal observou-se diferença estatisticamente

significativa ($p = 0,01$), sendo que a densidade média de fibras nervosas foi maior no tecido adjacente à lesão do que na área proximal macroscopicamente sadia (Figuras 6 e 7) (Tabela 3).

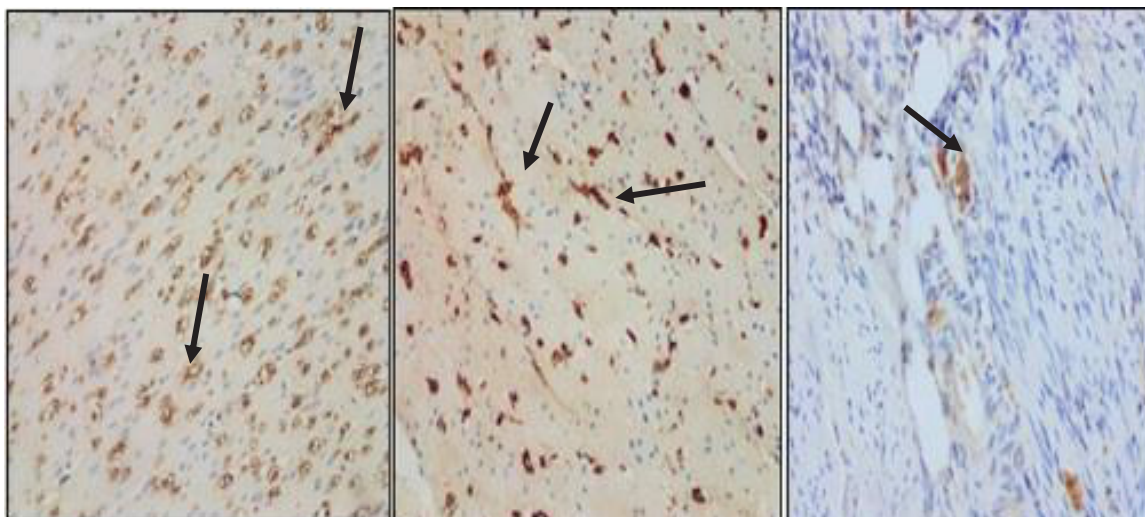
TABELA 3 - DENSIDADE DE FIBRAS NERVOSAS/MM² ENTRE O TECIDO ADJACENTE AO FOCO DA LESÃO ENDOMETRIÓTICA INTESTINAL E ÁREA PROXIMAL MACROSCOPICAMENTE SADIA

PGP9.5						
AMOSTRA (n = 54)	ÁREA PROXIMAL		MARGEM ADJACENTE		t	p
	Média	DP	Média	DP		
		111,48	48,57	172,22	45,66	-11,50

FONTE: O autor (2020)

NOTA: DP: desvio padrão; t: teste t dependente; $p < 0,05$

FIGURA 6 - COLORAÇÃO PGP9.5 COMPARANDO A PRESENÇA DE FIBRAS NERVOSAS NAS ÁREAS TECIDUAIS ESTUDADAS



FONTE: O autor (2020)

NOTA: Setas: Fibras nervosas evidenciados pela IHQ com PGP9,5 em uma amostra de tecido intestinal com lesão. A: adjacente ao foco; B área proximal macroscopicamente sadia e C foco endometriótico. Aumento 400X

Com relação ao foco endometriótico intestinal verificou-se a presença de baixa densidade de fibras nervosas/mm² através do marcador PGP9.5 (Figura 7) em 54 amostras, sendo que a densidade média foi de 7,31 (DP = 5,0) (Tabela 4).

TABELA 4 - DENSIDADE DE FIBRAS NERVOSAS NO FOCO ENDOMETRIÓTICO

FOCO	n	Mínimo	Máximo	Média	DP
ENDOMETRIÓTICO	54	0	20	7,31	4,9

FONTE: O autor (2020)

5 DISCUSSÃO

No presente estudo avaliou-se a densidade de fibras nervosas e a expressão de receptores hormonais em nódulos de endometriose profunda de retossigmoide tratados com ressecção segmentar intestinal por laparoscopia. Este parece ser o primeiro estudo em que se compara a densidade de fibras nervosas nas 3 topografias elencadas: o centro do nódulo, a área de transição macroscópica entre o tecido doente e o tecido sadio (margem adjacente) e a área macroscopicamente livre de doença, desde que não se encontrou na literatura estudo semelhante. A avaliação histopatológica das amostras teciduais mostrou que o centro do nódulo é composto por tecido glandular e estromal, com 100% de expressão de receptores de estrogênio e de progesterona (com variação apenas com relação à intensidade de expressão) e com densidade muito baixa de fibras nervosas (variação de 0 a 20/mm²; média de 7,31/mm²). Na área de transição macroscópica, entre o tecido doente e o tecido sadio, a densidade de fibras nervosas foi maior (média de 172,2/mm²), enquanto na área proximal, macroscopicamente livre de doença, a densidade foi de 111,48/mm².

Estudos previamente publicados demonstraram aumento na densidade de fibras nervosas no endométrio tópico de mulheres adenomióticas e ao comparar com o endométrio de pacientes sem a doença, viu que estas não expressaram fibras nervosas (AHN; SINGH; TAYADE, 2017). Contudo, Al-Jefout et al. (2009) já haviam demonstrado que a presença de fibras nervosas no endométrio pode ocorrer mesmo na ausência de endometriose, porém em menor frequência e com densidade média de fibras nervosas na camada funcional endometrial de 2,7/ mm², ou seja, menor que a encontrada nos focos ectópicos no presente estudo. Estes autores sugeriram que a presença de fibras nervosas no endométrio tópico pode ser um marcador de doença profunda.

Recentemente, Liutkevičienė et al. (2019) publicaram resultados de um estudo prospectivo para avaliação de fibras nervosas em 60 mulheres em idade reprodutiva submetidas à laparoscopia por suspeita de endometriose e encontraram fibras nervosas positivas para PGP9.5 em 26 pacientes (43,3% dos casos), sendo 16 delas (61,5%) com endometriose e 10 delas (38,5%) sem, reforçando a hipótese que a detecção de fibras nervosas no endométrio eutópico não pode ser usada como rastreamento confiável para endometriose. Anaf (2004) que avaliou a histologia (fibras nervosas com o anticorpo S100

e células estromais com CD10) em 31 pacientes submetidas à ressecção segmentar por infiltração de endometriose no sigmoide e reto observou que os locais mais ricamente inervados do intestino grosso foram os locais acometidos pela endometriose; 15% das lesões endometrióticas estavam em contato direto com os nervos do cólon por meio de invasão perineural ou endoneural e que o maior diâmetro da lesão não parecia estar correlacionado com o grau de infiltração. O autor concluiu que pode haver estreita relação histológica entre as lesões endometrióticas do intestino grosso e os nervos da parede do intestinal, e que as lesões endometrióticas infiltram a parede do intestino grosso preferencialmente ao longo dos nervos, mesmo à distância da lesão palpável, enquanto a mucosa é raramente e somente focalmente envolvida.

Tokushige et al. (2006) e Wang et al. (2009) investigaram pacientes com EIP utilizando o PGP9.5 (mesmo marcador de células nervosas que este estudo) e observaram maior densidade de fibras nervosas nos implantes de endometriose profunda ($67,6/\text{mm}^2$) do que nos implantes de endometriose peritoneal ($16,3/\text{mm}^2$). A densidade de fibras nervosas nas lesões de endometriose profunda no reto foi de $165,7/\text{mm}^2$, valor semelhante ao encontrado no presente estudo ($172,2/\text{mm}^2$), o que corrobora com a literatura sobre endometriose profunda, onde observa-se, frequentemente, focos em sítios anatômicos ricamente inervados, e até mesmo infiltrando os nervos (ANAF et al., 2000). Anaf (2004) em um estudo prospectivo. avaliou a morfologia e a histologia em 31 pacientes submetidas a ressecção segmentar por infiltração de endometriose no sigmoide e reto. Foi utilizado para detecção de fibras nervosas o anticorpo S100 e para detecção de células estromais o CD10. Verificaram que 15% das lesões de endometriose estavam em contato direto com as fibras nervosas no cólon, com invasão perineural ou endoneural de forma significativa, sendo o escore de dor maior que 7,27 em 36% das pacientes com lesões endometrióticas com invasão perineural ou invasão neural, com rica rede neural (plexos de Meissner e de Auerbach) envolvida no processo da peristalse (ANAF et al., 2000; ANAF, 2004). Observaram, ainda, variação da densidade de fibras nervosas nas diferentes camadas do intestino, sendo a mais ricamente inervada a muscular, seguida da serosa e por último a submucosa. Verificaram que a camada muscular contém significativamente mais lesões endometrióticas do que as outras camadas do intestino. Tal resultado tem grande importância quando se considera qual a melhor opção de tratamento cirúrgico para as

mulheres portadoras de endometriose intestinal, uma vez que há uma tendência global de se tentar realizar sempre a cirurgia mais conservadora possível.

Em outro estudo sobre EIP Wang et al. (2009) avaliaram a densidade de fibras nervosas no retossigmoide, reto e apêndice. A densidade média de fibras nervosas nas lesões de endometriose profunda no cólon sigmoide foi de 174,8/mm², nas lesões profundas de apêndice foi de 176,1/mm² e nas lesões de reto foi de 171/mm², sem diferença significativa. Porém, observaram predomínio de fibras nervosas coradas com o PGP9.5 em implantes de EIP em relação aos de endometriose profunda não intestinais. A densidade média de fibras nervosas nos nódulos de endometriose profunda intestinal foi de 172,6/mm², enquanto a densidade nas lesões de endometriose profunda em outros sítios foi de 67,6/mm². Os autores concluíram que os implantes de endometriose profunda intestinal se encontravam hiperinervados (alta expressão com os reagentes PGP 9.5, NF, SP, NPY, VIP), o que poderia explicar porque pacientes com esse tipo de lesão apresentam dor intensa. A densidade de fibras nervosas coradas com PGP9.5 foi 6 vezes maior no intestino do que em outros sítios. Nos resultados do presente estudo os valores encontrados foram semelhantes, tanto na adjacência da lesão quanto no segmento distal.

Alguns pesquisadores têm percebido que a vascularização e expressão dos fatores de crescimento vascular e estes receptores estão significativamente aumentados na endometriose profunda (WANG et al., 2009). Talvez a infiltração das lesões possa acometer os plexos entéricos e induzir um caminho de dor diferente. Na literatura as taxas de recorrências de dor no pós-operatório parecem ser maiores após a ressecção intestinal e em disco, quando comparada ao *shaving*, respectivamente de 17,2%, 11,7% e 7,9% (DONNEZ et al., 2015). Cabe ressaltar que esses estudos não tiveram grau de aplicabilidade padrão em relação à agressividade da doença, podendo, dessa maneira apresentar viés. A dor no pós-operatório pode estar, muitas vezes, associada à adenomiose e alguns estudos sobre ressecção intestinal referem taxa de recorrência de dor pélvica de 0-38% (KECKSTEIN; WIESINGER, 2005). Portanto, muitas vezes fica difícil diferenciar se a dor é decorrente de recidiva da endometriose, aderências pós-operatórias ou adenomiose. Após a ressecção intestinal, lesões residuais podem estar presentes e as margens não estão isentas de doença em mais de 10% dos casos (REMORGIDA et al., 2005b; ANAF et al., 2009; ROMAN et al., 2010). Roman et al., em 2017, observaram que 42% das amostras de disco apresentaram focos de endometriose nas bordas da amostra

tecidual. Como os focos endometrióticos podem permanecer após o *shaving*, ressecção discóide e ressecção segmentar, a questão seria se esses focos podem ser desenvolver e causar recidiva.

Alguns autores acreditam que a remoção da área central da doença pode ser suficiente para que a área fibrótica residual circunjacente sofra processo de apoptose e involução espontânea (DONNEZ et al., 2015). No entanto, na presente pesquisa, apesar da densidade de fibras nervosas no centro da lesão de endometriose profunda intestinal ser baixa (7,31/mm²), observou-se expressão de receptores hormonais. Esta área central do nódulo é possivelmente a região mais antiga da lesão, há mais tempo sob processo inflamatório crônico, e por isso pode se apresentar endurecida ao toque devido à fibrose. A área de transição, onde há mistura de processo inflamatório agudo e início de processo cicatricial fibrótico, observou-se maior densidade de fibras nervosas (172,2/mm²), porque possivelmente não conseguiram invadir a área fibrótica central e ficaram concentradas perifericamente.

A densidade de fibras nervosas no presente estudo foi idêntica àquela encontrada por Wang et al. (2009) em implantes de endometriose profunda intestinal (172,6/mm²). A área macroscopicamente sadia apresentou densidade de fibras nervosas de 111,48/mm² e a densidade de fibras nervosas em cólon sigmoide normal foi de 38,6/mm². Especula-se, então, que apesar de macroscopicamente normal, a margem distal da ressecção segmentar intestinal apresenta achados IHQ patológicos.

Pelo presente estudo, a área de transição entre o nódulo e o tecido macroscopicamente sadio é a área com maior densidade de fibras nervosas. Do ponto de vista histológico, a remoção completa da doença deveria obrigatoriamente incluir pelo menos esta área da doença, uma vez que é a região com a alteração histológica mais pronunciada. No entanto, ao se levar em consideração que a quantidade de fibras nervosas nos nódulos de endometriose é maior na transição (área adjacente) do tecido doente com o tecido macroscopicamente normal, do que no foco endometriótico em si (porção central da doença), pode-se indagar se a ressecção segmentar não pode ter resultados superiores às técnicas de ressecção conservadora, uma vez que remove a área onde a quantidade de fibras nervosas é maior. Como essas fibras nervosas possivelmente são as responsáveis pela neurotransmissão da dor, a remoção dessa neoproliferação de fibras nervosas talvez possa ter papel no controle sintomático das pacientes.

Os estudos anteriormente citados, em sua maior parte, não explicam onde foi realizada exatamente a mensuração da densidade de fibras nervosas. Especificam o segmento intestinal e/ou a localização da lesão, porém não indicam exatamente o segmento que foi seccionado como, por exemplo, se foi na área central da lesão, na área adjacente a lesão e à quantos milímetros da lesão, além da quantificação da margem, distal ou proximal. Tudo isto pode ter implicação na conduta cirúrgica, uma vez que a dor pode ser decorrente, em parte, das fibras nervosas, expressamente elevadas em todas as pesquisas encontradas na literatura. Uma questão, consiste na comparação das fibras nervosas do segmento intestinal com outros sítios para comparação, uma vez que o intestino é preenchido por grandes cadeias de ramos nervosos, conhecidos como plexo de Meissner e Auerbach, e que a utilização do PGP9.5 para marcação da expressão dessas fibras pode estar corando também esses plexos do sistema entérico. Outra seria a espessura das fibras na área adjacente, que se encontram aumentadas, porém não invadem o núcleo endometriótico. Estaria a fibrose impedindo a invasão destas fibras? E como consequência a este fator as fibras adjacentes aumentariam a densidade para tentar quebrar a resistência e ao mesmo tempo, através de fatores de crescimento neural Trk-a, estimulariam a angiogênese aumentando também a neoformação vascular e neural nesses locais?

Com base nestes resultados pode ser sugerida uma alteração na técnica cirúrgica que atualmente, por se tratar de uma doença benigna, leva o cirurgião a seccionar o intestino à jusante do nódulo na área macroscopicamente normal, e a realizar a anastomose colorretal o mais distante possível da margem anal (ou o mais “alta” possível), o que minimiza o risco de fístulas e de disfunções colorretais pós-operatórias. Além disso, a necessidade de tratamento clínico hormonal pós-cirúrgico em mulheres sem desejo de fertilidade deve ser considerada a fim de tentar reduzir a sintomatologia dolorosa (TOKUSHIGE et al., 2009). Em posse destes resultados é inevitável discutir, ainda que superficialmente, sobre as técnicas empregadas no tratamento cirúrgico da endometriose. No *shaving*, onde somente o foco da lesão é retirado, caso seja realizado, dever-se-ia trabalhar com uma margem de exérese deste, uma vez que a maior concentração de fibras estaria na área adjacente ao foco. Na ressecção em disco ficaria um questionamento quanto à inervação: estariam as fibras envolvendo circunferencialmente à lesão, para dar margem necessária para eliminação do foco? Seria necessária uma margem ampla, mas o

tratamento ideal correria o risco de induzir à estenose intestinal? A ressecção segmentar, além de ser uma técnica teoricamente mais reprodutível, como já citado em trabalhos anteriores, talvez tivesse melhor resposta como tratamento cirúrgico, uma vez que ressecaria todo o segmento acometido. Neste caso a dúvida seria a que distância exatamente as fibras e plexos estariam fisiológica e estruturalmente arranjados. A EIP está fortemente associada a dor pélvica e, embora a dor seja um aspecto muito importante, sabe-se muito pouco sobre os mecanismos pelos quais essa entidade causa dor e, em particular, a relação entre a lesão e os nervos.

Os tratamentos hormonais, na sua grande maioria, são apenas paliativos e os sintomas tendem a reaparecer ao se interromper o tratamento. O tratamento cirúrgico tem como objetivo ressecar todas as lesões endometrióticas e toda fibrose causada por inúmeros processos inflamatórios, com o objetivo de melhorar os sintomas e proporcionar melhor qualidade de vida. Observou-se, no presente estudo, que a maior concentração de fibras nervosas está ao redor do foco endometriótico ($172,22/\text{mm}^2$) e que na área macroscopicamente sadia o número começa a diminuir ($111,48/\text{mm}^2$). Tendo em vista esses parâmetros, acredita-se que o melhor tratamento para endometriose de retossigmoide deve ser a ressecção segmentar. A presença de receptores hormonais está presente somente onde há células estromais e glandulares, que seriam o foco endometriótico. O tratamento medicamentoso, após o tratamento cirúrgico, talvez tivesse real importância caso fosse realizada IHQ nas margens para avaliar a presença de microimplantes e tentar propor um tratamento individualizado para cada paciente. A avaliação do tipo celular presente no implante de endometriose (glandular ou estromal) e da expressão dos receptores hormonais pode ter, assim, algum benefício no tratamento clínico a ser empregado após a cirurgia.

O presente estudo demonstrou que o tecido de endometriose expressa receptores hormonais em 100% dos casos. As células glandulares expressam mais fortemente os receptores de estrogênio (61,1%) do que as células estromais (35,2%), com diferença significativa ($p < 0,01$). Já a intensidade da expressão dos receptores de progesterona é semelhante nas células glandulares (90,7%) e estromais (98,1%), sendo discretamente maior nas últimas, sem diferença estatisticamente significativa ($p = 0,20$).

Zanatta et al. (2015) também demonstrou forte expressão dos receptores de progesterona nas células glandulares e estromais presentes nas lesões de endometriose

intestinais. Os resultados de Paulson e Aliadeh (1977) já apontavam para essa individualização no tratamento hormonal conforme o tipo de endométrio. Eles compararam as lesões de endometriose subdividindo-as em grupos: glandular bem diferenciadas, mistas e pouco diferenciadas, observando as amostras antes e depois da terapia hormonal. Não se obteve resposta clínica nos focos endometrióticos pouco diferenciados com terapia supressiva com Danazol, enquanto nos focos bem diferenciados obteve boa resposta em 80% dos casos e, finalmente, no padrão glandular misto (glândula endometrial em vários graus de diferenciação). O Danazol pode cicatrizar a endometriose ou regredi-la a um estágio inicial de proliferação, portanto, parece que o endométrio ectópico reage de maneira diversa aos estímulos hormonais (PAULSON; ALIADEH, 1977).

Estes resultados podem indicar que, na presença de implantes de endometriose com maior componente glandular, a utilização de medicações estroprogestogênicas podem, por um lado, inibir a endometriose pelo mecanismo de amenorreia e anovulação, mas por outro lado estimular a doença pelo efeito do estrogênio nos receptores hormonais de estrogênio. Nessas pacientes talvez a terapia com progestágenos isolados seja a melhor opção. Já nas mulheres com maior componente estromal, ocorre forte expressão de receptores de progesterona e fraca ou intermediária de receptores de estrogênio, quando a terapia com medicações combinadas talvez possa ter efeito semelhante aos progestágenos isolados.

6 CONCLUSÃO

Houve aumento da densidade de fibras nervosas nas áreas adjacente ao foco endometriótico e diminuição de fibras na área proximal macroscopicamente sadia ($p = 0,01$). No foco endometriótico, devido ao processo fibrótico, observou-se redução da densidade de fibras nervosas.

As pacientes com endometriose profunda com acometimento intestinal apresentaram maior expressão de receptores hormonais de progesterona, tanto em células estromais (98,1%) quanto glandulares (90,7%), quando comparada aos receptores de estrogênio, que tiveram menor expressão nas células glandulares (61,1%) e estromais (35,2%).

REFERÊNCIAS

ABRÃO, M. S.; PODGAEC, S.; PINOTTI, J. A.; DE OLIVEIRA, R. M. Tumor markers in endometriosis. **International Journal of Gynecology & Obstetrics**, v. 66, n. 1, p. 19-22, 1999.

ABRÃO, M. S. Os fenótipos da endometriose pélvica. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 49, n. 2, p. 129-129, 2003.

ABRÃO, M. S.; NEME, R. M.; CARVALHO, F. M.; ALDRIGHI, J. M.; PINOTTI, J. A. Histological classification of endometriosis as a predictor of response to treatment. **International Journal of Gynecology and Obstetrics**, v. 82, n. 1, p. 31-40, 2003.

ABRÃO, M. S.; GONCALVES, M. O. D. C.; DIAS, J. A. et al. Comparison between clinical examination, transvaginal sonography and magnetic resonance imaging for the diagnosis of deep endometriosis. **Human Reproduction**, v. 22, n. 12, p. 3092-3097, 2007.

ABRÃO, M. S.; PODGAEC, S.; DIAS, J. A. et al. Endometriosis Lesions That Compromise the Rectum Deeper Than the Inner Muscularis Layer Have More Than 40% of the Circumference of the Rectum Affected by the Disease. **Journal of Minimally Invasive Gynecology**, v. 15, n. 3, p. 280-285, 2008.

ABRÃO, M.; BORRELLI, G.; CLARIZIA, R.; K. H. O. R.; CECCARONI, M. Strategies for Management of Colorectal Endometriosis. **Seminars in Reproductive Medicine**, v. 35, n. 01, p. 065-071, 2016.

ACIÉN, P.; VELASCO, L. Endometriosis: A Disease That Remains Enigmatic. **Obstetrics and Gynecology**, v. 2013, p. 1-12, 2013.

AHN, S. H.; SINGH, V.; TAYADE, C. Biomarkers in endometriosis: challenges and opportunities. **Fertility and Sterility**, v. 107, n. 3, p. 523-532, 2017.

AL-JEFOUT, M.; DEZARNAULDS, G.; COOPER, M. et al. Diagnosis of endometriosis by detection of nerve fibres in an endometrial biopsy: a double blind study. **Human Reproduction**, v. 24, n. 12, p. 3019-3024, 2009.

AMERICAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE. Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996. **Fertility and Sterility**, v. 67, n. 5, p. 817-821, 1997.

ANAF, V.; SIMON, P.; EL NAKADI, L. et al. Relationship between endometriotic foci and nerves in rectovaginal endometriotic nodules. **Human Reproduction**, v. 15, n. 8, p. 1744-50, 2000.

ANAF, V. Preferential infiltration of large bowel endometriosis along the nerves of the colon. **Human Reproduction**, v. 19, n. 4, p. 996-1002, 2004.

ANAF, V.; NAKADI, I. E. L. ; DE MOOR, V. et al. Anatomic Significance of a Positive Barium Enema in Deep Infiltrating Endometriosis of the Large Bowel. **World Journal of Surgery**, v. 33, n. 4, p. 822-827, 2009.

ARRUDA, M. S. Time elapsed from onset of symptoms to diagnosis of endometriosis in a cohort study of Brazilian women. **Human Reproduction**, v. 18, n. 4, p. 756-759, 2003.

AS-SANIE, S.; HARRIS, R. E.; NAPADOW, V. et al. Changes in regional gray matter volume in women with chronic pelvic pain: A voxel-based morphometry study. **Pain**, v. 153, n. 5, p. 1006-1014, 2012.

ASANTE, A.; TAYLOR, R. Endometriosis: the role of neuroangiogenesis. **Annual Review Of Physiology**, v. 73, p. 163-82, 2011.

ATTIA, G. R. Progesterone Receptor Isoform A But Not B Is Expressed in Endometriosis. **Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 85, n. 8, p. 2897-2902, 2000.

BELLELIS, P.; PODGAEC, S.; ABRÃO, M. S. Fatores ambientais e endometriose. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 57, n. 4, p. 456-461, 2011.

BERKLEY, K. J.; RAPKIN, A. J.; PAPKA, R. E. The pains of endometriosis. **Science**, v. 308, n. 5728, p. 1587-1589, 2005.

BURNEY, R. O.; GIUDICE, L. C. Pathogenesis and pathophysiology of endometriosis. **Fertility and Sterility**, v. 98, n. 3, p. 511-519, 2012.

CARAÇA, D. B.; PODGAEC, S.; BARACAT, E. C.; ABRÃO, M. S. Mecanismos fisiopatológicos da dor pélvica na endometriose profunda. **Diagnóstico & Tratamento**, v. 16, n. 2, p. 57-61, 2011.

CHAPRON, C.; DUBUISSON, J. B.; FRITEL, X. et al. Operative management of deep endometriosis infiltrating the uterosacral ligaments. **The Journal of the American Association of Gynecologic Laparoscopists**, v. 6, n. 1, p. 31-37, 1999.

CHAPRON, C.; CHOPIN, N.; BORGHESE, B. et al. Deeply infiltrating endometriosis: pathogenetic implications of the anatomical distribution. **Human Reproduction**, v. 21, n. 7, p. 1839-1845, 2006.

CHUNG, S. Y.; SUNG, M. K.; KIM, N. H. et al. Inhibition of P-glycoprotein by natural products in human breast cancer cells. **Archives of Pharmacal Research**, v. 28, n. 7, p. 823-828, 2005.

DE CICCIO, C.; SCHONMAN, R.; CRAESSAERTS, M. et al. Laparoscopic management of ureteral lesions in gynecology. **Fertility and Sterility**, v. 92, n. 4, p. 1424-1427, 2009.

CONNELLY, O. M.; MULAC-JERICEVIC, B.; LYDON, J. P. Progesterone-dependent regulation of female reproductive activity by two distinct progesterone receptor isoforms. **Steroids**, v. 68, n. 10-13, p. 771-778, 2003.

CORNILLIE, F. J.; OOSTERLYNCK, D.; LAUWERYNS, J. M.; KONINCKX, P. R. Deeply infiltrating pelvic endometriosis: histology and clinical significance. **Fertility and Sterility**, v. 53, n. 6, p. 978-983, 1990.

DARAI, E.; BAZOT, M.; ROUZIER, R.; HOURY, S.; DUBERNARD, G. Outcome of laparoscopic colorectal resection for endometriosis. **Current Opinion in Obstetrics and Gynecology**, v. 19, n. 4, p. 308-313, 2007.

DAVIS, L. J.; KENNEDY, S. S.; MOORE, J.; PRENTICE, A. Oral contraceptives for pain associated with endometriosis. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 18, n. 3, p. CD001019, 2007.

D'HOOOGHE TM, H. I. J. Endometriose. Em: **Tratado de Ginecologia**. 14^a ed., 2008. Rio de Janeiro.

DONNEZ, O.; ORELLANA, R.; VAN KERK, O. et al. Invasion process of induced deep nodular endometriosis in an experimental baboon model: similarities with collective cell migration? **Fertility and Sterility**, v. 104, n. 2, p. 491- 497.e2, 2015.

FARQUHAR, C.; PRENTICE, A.; SINGLA, A. A.; SELAK, V. Danazol for pelvic pain associated with endometriosis. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 17, n. 4, p. CD000068, 2007.

FURNESS, S.; YAP, C.; FARQUHAR, C.; CHEONG, Y. C. Pre and post-operative medical therapy for endometriosis surgery. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 2004, n. 3., p. CD003678, 2004.

GERALD J. T.; BRYAN, D. Histologia do Sistema Nervoso. **Princípios de Anatomia e Fisiologia**. 14^a ed., 2016a. Rio de Janeiro.

GERALD J. T.; BRYAN, D. Sistema Digestório – Intestino Grosso. **Princípios de Anatomia e Fisiologia**. 14^a ed., 2016b. Rio de Janeiro.

GONCALVES, M. O. D. C.; PODGAEC, S.; DIAS, J. A.; GONZALEZ, M.; ABRAO, M. S. Transvaginal ultrasonography with bowel preparation is able to predict the number of lesions and rectosigmoid layers affected in cases of deep endometriosis, defining surgical strategy. **Human Reproduction**, v. 25, n. 3, p. 665-671, 2010.

GUPTA, D.; HULL, M. L.; FRASER, I. et al. Endometrial biomarkers for the non-invasive diagnosis of endometriosis. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 20, n. 4, p. CD012165, 2016.

HADFIELD, R. M.; MARDON, H. J.; BARLOW, D. H.; KENNEDY, S. H. Endometriosis in monozygotic twins. **Fertility and Sterility**, v. 68, n. 5, p. 941-942, 1997.

HAMMOND, M. E. et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer (unabridged version). **Archives of Pathology & Laboratory Medicine**, v. 134, n. 7, p. e48-72, 2010.

HOROWITZ, S. H. The Diagnostic Workup of Patients with Neuropathic Pain. **Perioperative Nursing Clinics**, v. 4, n. 4, p. 327-334, 2009.

HSU, A. L.; SINAIL, N.; SEGARS, J.; NIEMAN, L. K.; STRATTON, P. Relating Pelvic Pain Location to Surgical Findings of Endometriosis. **Obstetrics & Gynecology**, v. 118, n. 2, Part 1, p. 223–230, 2011.

HUGHES, E.; BROWN, J.; COLLINS, J. J. et al. Ovulation suppression for endometriosis for women with subfertility. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 18, n. 2007, p. CD000155, 2007.

JENKINS, S.; OLIVE, D. L.; HANEY, A. F. Endometriosis: pathogenetic implications of the anatomic distribution. **Obstetrics and Gynecology**, v. 67, n. 3, p. 335-8, 1986.

KECKSTEIN, J.; WIESINGER, H. Deep endometriosis, including intestinal involvement – the interdisciplinary approach. **Minimally Invasive Therapy & Allied Technologies**, v. 14, n. 3, p. 160-166, 2005.

KONDO, W.; ZOMER, M. T.; DO AMARAL, V. F. Tratamento cirurgico da endometriose baseado em evidencias. **Femina**, v. 39, n. 3 , p. 143-148, 2011.

KONDO, W.; BOURDEL, N.; TAMBURRO, S. et al. Complications after surgery for deeply infiltrating pelvic endometriosis. **BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology**, v. 118, n. 3, p. 292-298, 2011.

KONDO, W.; RIBEIRO, R.; TRIPPIA, C.; ZOMER, M. T. Deep infiltrating endometriosis: Anatomical distribution and surgical treatment/Endometriose profunda infiltrativa: Distribuição anatômica e tratamento cirúrgico. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetricia**, v. 34, n. 6, p. 278-284, 2012.

KONDO, W.; RIBEIRO, R.; ZOMER, M. T. Fast-Track Surgery in Intestinal Deep Infiltrating Endometriosis. **Journal of Minimally Invasive Gynecology**, v. 21, n. 2, p. 285-290, 2014.

KONINCKX, P. R.; MARTIN, D. C. Deep endometriosis: A consequence of infiltration or retraction or possibly adenomyosis externa? **International Journal of Gynecology & Obstetrics**, v. 42, n. 1, p. 89-90, 1993.

KONINCKX, P. R., USSIA, A., ADAMYAN, L., WATTIEZ, A., GOMEL, V. M. D. Pathogenesis of endometriosis: the genetic/epigenetic theory. **Fertility and Sterility**, v. 111, n. 2, p. 327-40, 2019.

LANDI, S.; BARBIERI, F.; FIACCAVENTO, A. et al. Preoperative Double-Contrast Barium Enema in Patients with Suspected Intestinal Endometriosis. **The Journal of the American Association of Gynecologic Laparoscopists**, v. 11, n. 2, p. 223-228, 2004.

LEICA BIOSYSTEM. **Advancing Cancer Diagnostics Improving Lives**. Disponível em: <https://shop.leicabiosystems.com/global_pt_PT/ihc-ish/ihc-primary-antibodies/pid-protein-gene-product-95>. Acesso em: 23 jul 2020.

LIUTKEVIČIENĖ, R.; MEČĖJUS, G.; ŽILOVIČ, D.; BUMBULIENĖ, Ž. Endometrial biopsy and density of nerve fibers in eutopic endometrium. Looking for easier ways to diagnose endometriosis. **Gynecological Endocrinology**, v. 35, n. 12, p. 1107-1110, 2019.

MEDEIROS, L. R.; ROSA, M. I.; SILVA, B. R. et al. Accuracy of magnetic resonance in deeply infiltrating endometriosis: a systematic review and meta-analysis. **Archives of Gynecology and Obstetrics**, v. 291, n. 3, p. 611-621, 2015.

MEULEMAN, C.; VANDENABEELE, B.; FIEUWS, S. et al. High prevalence of endometriosis in infertile women with normal ovulation and normospermic partners. **Fertility and Sterility**, v. 92, n. 1, p. 68-74, 2009.

MOROTTI, M.; VINCENT, K.; BRAWN, J.; ZONDERVAN, K. T.; BECKER, C. M. Peripheral changes in endometriosis-associated pain. **Human Reproduction Update**, v. 20, n. 5, p. 717-736, 2014.

NAVARRO, P. A. A. S.; BARCELOS, I. D. S.; ROSA E SILVA, J. C. Tratamento da endometriose. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 28, n. 10, p. 612-623, 2006.

NISOLLE, M.; CASANAS-ROUX, F.; DONNEZ, J. Immunohistochemical analysis of proliferative activity and steroid receptor expression in peritoneal and ovarian endometriosis. **Fertility and Sterility**, v. 68, n. 5, p. 912-919, 1997.

NISOLLE, M.; DONNEZ, J. Peritoneal endometriosis, ovarian endometriosis, and adenomyotic nodules of the rectovaginal septum are three different entities. **Fertility and Sterility**, v. 68, n. 4, p. 585-596, 1997.

NNOAHAM, K. E.; HUMMELSHOJ, L.; WEBSTER, P. et al. Impact of endometriosis on quality of life and work productivity: a multicenter study across ten countries. **Fertility and Sterility**, v. 96, n. 2, p. 366-373.e8, 2011.

PAULSON, J. D.; ALIADEH, A. A. R. Tratamento da infertilidade por laparoscopia operatória. **Cirurgia Videoendoscópica em Ginecologia**. p.134-45, 1977.

POSSOVER, M.; TERSIEV, P.; ANGELOV, D. N. Comparative Study of the Neuropeptide-Y Sympathetic Nerves in Endometriotic Involved and Noninvolved Sacrouterine Ligaments in Women with Pelvic Endometriosis. **Journal of Minimally Invasive Gynecology**, v. 16, n. 3, p. 340-343, 2009.

REMORGIDA, V.; RAGNI, N.; FERRERO, S. et al. The involvement of the interstitial Cajal cells and the enteric nervous system in bowel endometriosis. **Human Reproduction**, v. 20, n. 1, p. 264-271, 2005a.

REMORGIDA, V.; RAGNI, N.; FERRERO, S. et al. How complete is full thickness disc resection of bowel endometriotic lesions? A prospective surgical and histological study. **Human Reproduction**, v. 20, n. 8, p. 2317-2320, 2005b.

RIBEIRO, C. P. C.; OLIVEIRA, F. M. M.; DAMIAN JR, J. C.; OLIVEIRA M. A. P.; P. AYROSA, P. G. ENDOMETRIOSE. Em **Tratado de Endoscopia Ginecológica – Cirurgia Minimamente Invasiva**. 3ª ed., 2012. Rio de Janeiro.

VON ROKITANSKY, C. Ueber Uterusdrusen-Neubildung in Uterus- und Ovarial-Sarcomen. **Ztschr kk Gesselsh Aerzte Wien**, 1860, p. 1804-1878.

ROMAN, H.; LOISEL, C.; RESCH, B. et al. Delayed functional outcomes associated with surgical management of deep rectovaginal endometriosis with rectal involvement: giving patients an informed choice. **Human Reproduction**, v. 25, n. 4, p. 890–899, 2010.

ROMAN, H.; DARWISH, B.; BRIDOUX, V. et al. Functional outcomes after disc excision in deep endometriosis of the rectum using transanal staplers: a series of 111 consecutive patients. **Fertility and Sterility**, v. 107, n. 4, p. 977-986.e2, 2017.

RUFFO, G.; SCOPELLITI, F.; MANZONI, A. et al. Long-Term Outcome after Laparoscopic Bowel Resections for Deep Infiltrating Endometriosis: A Single-Center Experience after 900 Cases. **BioMed Research International**, v. 2014, p. 1-5, 2014.

SALLAM, H. N.; GARCIA-VELASCO, J. A.; DIAS, S.; ARICI, A.; ABOU-SETTA, A. M. Long-term pituitary down-regulation before in vitro fertilization (IVF) for women with endometriosis. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 25, n. 1, p. CD004635, 2006.

SIMOENS, S. G.; DUNSELMAN, D. C.; HUMMELSHO, J. L.; BOKOR, A.; BRANDES, I. et al. O ônus da endometriose: custos e qualidade de vida de mulheres com endometriose e tratados em centros de referência. **Human Reproduction**, v. 27, p. 1292-9, 2012.

SIMPSON, J. L.; ELIAS, S.; MALINAK, L. R.; BUTTRAM, V. C. Heritable aspects of endometriosis. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 137, n. 3, p. 327-331, 1980.

SURYAWANSHI, S.; VLAD, A. M.; LIN, H.-M. et al. Plasma MicroRNAs as Novel Biomarkers for Endometriosis and Endometriosis-Associated Ovarian Cancer. **Clinical Cancer Research**, v. 19, n. 5, p. 1213-1224, 2013.

TARIVERDIAN, N.; THEOHARIDES, T. C.; SIEDENTOPF, F. et al. Neuroendocrine-immune disequilibrium and endometriosis: an interdisciplinary approach. **Seminars in Immunopathology**, v. 29, n. 2, p. 193-210, 2007.

TOKUSHIGE, N.; MARKHAM, R.; RUSSELL, P.; FRASER, I. S. Nerve fibres in peritoneal endometriosis. **Human Reproduction**, v. 21, n. 11, p. 3001-3007, 2006.

TOKUSHIGE, N.; MARKHAM, R.; RUSSELL, P.; FRASER, I. S. Effects of hormonal treatment on nerve fibers in endometrium and myometrium in women with endometriosis. **Fertility and Sterility**, v. 90, n. 5, p. 1589-1598, 2008.

TOKUSHIGE, N.; MARKHAM, R.; RUSSELL, P.; FRASER, I. S. Effect of progestogens and combined oral contraceptives on nerve fibers in peritoneal endometriosis. **Fertility and Sterility**, v. 92, n. 4, p. 1234-1239, 2009.

TRIPPPIA, C. H.; ZOMER, M. T.; TERAZAKI, C. R. T. et al. Relevance of Imaging Examinations in the Surgical Planning of Patients with Bowel Endometriosis. **Clinical Medicine Insights: Reproductive Health**, v. 10, p. CMRH.S29472, 2016.

LO TURCO, E. G.; CORDEIRO, F. B.; DE CARVALHO LOPES, P. H. et al. Proteomic analysis of follicular fluid from women with and without endometriosis: New therapeutic targets and biomarkers. **Molecular Reproduction and Development**, v. 80, n. 6, p. 441-450, 2013.

VERCELLINI, P.; SOMIGLIANA, E.; VIGANÒ, P. et al. Endometriosis: current and future medical therapies. **Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology**, v. 22, n. 2, p. 275-306, 2008.

VIGANÒ, P., PARAZZINI, F., SOMIGLIANA, E., VERCELLINI, P. Endometriosis: epidemiology and aetiological factors. **Best Practice Research Clinical Obstetric Gynecology**, v. 18, p. 177-200, 2004.

WANG, G.; TOKUSHIGE, N.; MARKHAM, R.; FRASER, I. S. Rich innervation of deep infiltrating endometriosis. **Human Reproduction**, v. 24, n. 4, p. 827-834, 2008.

WANG, G.; TOKUSHIGE, N.; RUSSELL, P. et al. Hyperinnervation in Intestinal Deep Infiltrating Endometriosis. **Journal of Minimally Invasive Gynecology**, v. 16, n. 6, p. 713-719, 2009.

WANG, W. T.; ZHAO, Y. N.; HAN, B. W.; HONG, S.-J.; CHEN, Y. Q. Circulating MicroRNAs Identified in a Genome-Wide Serum MicroRNA Expression Analysis as Noninvasive Biomarkers for Endometriosis. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 98, n. 1, p. 281-289, 2013.

WILLS, H. J.; REID, G. D.; COOPER, M. J. W.; MORGAN, M. Fertility and pain outcomes following laparoscopic segmental bowel resection for colorectal endometriosis: A review. **The Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology**, v. 48, n. 3, p. 292-295, 2008.

WITZEL, C.; ROHDE, C.; BRUSHART, T. M. Pathway sampling by regenerating peripheral axons. **The Journal of Comparative Neurology**, v. 485, n. 3, p. 183-190, 2005.

ZANATTA, A.; PEREIRA, R. M. A.; ROCHA, A. M. D. A. et al. The Relationship Among HOXA10, Estrogen Receptor α , Progesterone Receptor, and Progesterone Receptor B Proteins in Rectosigmoid Endometriosis. **Reproductive Sciences**, v. 22, n. 1, p. 31-37, 2015.

ZEVALLOS, H. B. V.; MCKINNON, B.; TOKUSHIGE, N. et al. Detection of the pan neuronal marker PGP9.5 by immuno-histochemistry and quantitative PCR in eutopic endometrium from women with and without endometriosis. **Archives of Gynecology and Obstetrics**, v. 291, n. 1, p. 85-91, 2015.

ZOMER, M. T.; RIBEIRO, R.; TRIPPPIA, C. H. et al. Correlação entre os níveis de Ca-125 séricos e os achados cirúrgicos em mulheres com sintomas sugestivos de endometriose. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 35, n. 6, p. 262-267, 2013.

ANEXO 1- PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA EM SERES HUMANOS DO SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

UFPR - SETOR DE CIÊNCIAS
DA SAÚDE DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DO PARANÁ -



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação da distribuição das fibras nervosas e de receptores hormonais em pacientes com lesão de endometriose intestinal submetidas a ressecção segmentar

Pesquisador: Jaime Kulak Junior

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 80143817.3.0000.0102

Instituição Proponente: Departamento de Tocoginecologia

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.459.980

Apresentação do Projeto:

Protocolo proveniente do Programa de Pós-graduação em Tocoginecologia da Universidade Federal do Paraná, tendo como pesquisador principal Prof. Dr. Jaime Kulak e Profa. Dra. Teresa Cristina Santos Cavalcanti e a mestranda MONICA TESSMANN ZOMER KONDO.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Geral: avaliar a distribuição de fibras nervosas em lesões de endometriose intestinal.

1.2 Objetivos Específicos: avaliar a distribuição de fibras nervosas e receptores hormonais em lesões de endometriose intestinal em diferentes topografias do segmento intestinal ressecado no procedimento cirúrgico (na região central, na periferia e no segmento intestinal sadio adjacente à lesão de endometriose).

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os autores informam não haver riscos decorrentes do estudo por se tratar de análise retrospectiva em prontuários e banco de dados de amostra de anátomo-patológico, para fins do diagnóstico da condição. Como benefícios os autores informam "Endometriose profunda se trata de uma doença crônica acompanhada de muito desconforto para a mulher na idade fértil. Os tratamentos hormonais aliviam muito os sintomas, porém ainda existem muitas controvérsias quanto a melhor opção para alívio dos sintomas e regressão das lesões, em alguns casos específicos a abordagem cirúrgica

Endereço: Rua Padre Camargo, 285 - Térreo

Bairro: Alto da Glória

CEP: 80.060-240

UF: PR

Município: CURITIBA

Telefone: (41)3360-7259

E-mail: cometica.saude@ufpr.br

Continuação do Parecer: 2.459.980

torna-se necessária. Este trabalho em como objetivo identificar a quantidade de fibras nervosas no tecido acometido e tecido sadio, para se avaliar a necessidade de uma ressecção mais ampliada ou não. Ajuste do procedimento evitando cirurgias grandes".

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O estudo é relevante pois a endometriose é uma doença crônica que interfere na qualidade de vidas pas mulheres portadoras desta condição e tem como proposta identificar de maior número de fibras nervosas e receptores hormonais no centro das lesões endometrióticas . Pacientes com diagnóstico de endometriose frequentemente têm grande prejuízo na qualidade de vida devido à dor. Uma melhor abordagem terapêutica pode trazer grandes benefícios para essas pacientes em termos de qualidade de vida.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos foram originalmente anexados

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

As pendências foram atendidas. Protocolo pode ser aprovado.

Considerações Finais a critério do CEP:

Solicitamos que sejam apresentados a este CEP, relatórios semestrais e final, sobre o andamento da pesquisa, bem como informações relativas às modificações do protocolo, cancelamento, encerramento e destino dos conhecimentos obtidos, através da Plataforma Brasil - no modo: NOTIFICAÇÃO. Demais alterações e prorrogação de prazo devem ser enviadas no modo EMENDA. Lembrando que o cronograma de execução da pesquisa deve ser atualizado no sistema Plataforma Brasil antes de enviar solicitação de prorrogação de prazo.

Emenda – ver modelo de carta em nossa página: www.cometica.ufpr.br (obrigatório envio)

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Dispensa_TCLE_Anexo2.docx	15/12/2017 14:32:13	Gilse Elisangela da Silva de Souza	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento /	TCLE_anexo1.docx	15/12/2017 14:32:00	Gilse Elisangela da Silva de Souza	Aceito

Endereço: Rua Padre Camargo, 285 - Térreo

Bairro: Alto da Glória

CEP: 80.060-240

UF: PR

Município: CURITIBA

Telefone: (41)3360-7259

E-mail: cometica.saude@ufpr.br

**UFPR - SETOR DE CIÊNCIAS
DA SAÚDE DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DO PARANÁ -**



Continuação do Parecer: 2.459.980

Justificativa de Ausência	TCLE_anexo1.docx	15/12/2017 14:32:00	Gilse Elisangela da Silva de Souza	Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_908260.pdf	15/12/2017 14:26:03		Aceito
Outros	carta_respostas_cep.docx	15/12/2017 14:25:33	MONICA TESSMANN ZOMER	Aceito
Declaração de Pesquisadores	TERMO_CONFIDENCIALIDADE.docx	01/12/2017 17:36:29	MONICA TESSMANN ZOMER	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_detalhado_final_com_anexo_cep_final.docx	01/12/2017 17:35:35	MONICA TESSMANN ZOMER KONDO	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Respostas_as_pendencias_Monica.docx	01/12/2017 17:34:53	MONICA TESSMANN ZOMER	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	DISPENSA_TERMO_CONSENTIMENTO_corrigido.pdf	01/12/2017 17:34:14	MONICA TESSMANN ZOMER KONDO	Aceito
Declaração de Pesquisadores	analise_de_merito_1.pdf	21/11/2017 12:35:30	Gilse Elisangela da Silva de Souza	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	citolab.pdf	15/11/2017 13:07:27	MONICA TESSMANN ZOMER KONDO	Aceito
Declaração de Pesquisadores	declaracao_de_responsabilidades_no_projeto.pdf	15/11/2017 11:30:02	MONICA TESSMANN ZOMER	Aceito
Declaração de Pesquisadores	TERMO_CONFIDENCIALIDADE.pdf	14/11/2017 22:32:45	MONICA TESSMANN ZOMER	Aceito
Declaração de Pesquisadores	TERMO_COMPROMISSO_PARA_INICIO_PESQUISA.pdf	14/11/2017 22:32:31	MONICA TESSMANN ZOMER	Aceito
Declaração de Pesquisadores	DECLARACAO_USO_ESPECIFICO_MATERIAIS_COLETADOS.pdf	14/11/2017 22:32:13	MONICA TESSMANN ZOMER	Aceito
Declaração de Pesquisadores	DECLARACAO_TORNAR_PUBLICO.pdf	14/11/2017 22:31:51	MONICA TESSMANN ZOMER	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_detalhado_final_com_anexo_cep.docx	21/09/2017 17:25:47	MONICA TESSMANN ZOMER KONDO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	DISPENSA_TERMO_CONSENTIMENTO_031082017_0001.pdf	01/09/2017 14:59:58	MONICA TESSMANN ZOMER KONDO	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	EXTRATO_DE_APROVACAO_PROJETO_031082017_0001.pdf	01/09/2017 14:59:27	MONICA TESSMANN ZOMER KONDO	Aceito
Declaração de Pesquisadores	DECLARACAO_TORNAR_PUBLICO_031082017_0001.pdf	01/09/2017 14:58:02	MONICA TESSMANN ZOMER	Aceito
Folha de Rosto	FOLHA_ROSTO_031082017_0001.pdf	01/09/2017 14:55:27	MONICA TESSMANN ZOMER	Aceito

Endereço: Rua Padre Camargo, 285 - Térreo

Bairro: Alto da Glória

UF: PR

Município: CURITIBA

CEP: 80.060-240

Telefone: (41)3360-7259

E-mail: cometica.saude@ufpr.br

UFPR - SETOR DE CIÊNCIAS
DA SAÚDE DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DO PARANÁ -



Continuação do Parecer: 2.459.980

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CURITIBA, 04 de Janeiro de 2018

Assinado por:
IDA CRISTINA GUBERT
(Coordenador)

Endereço: Rua Padre Camargo, 285 - Térreo

Bairro: Alto da Glória

UF: PR

Município: CURITIBA

CEP: 80.060-240

Telefone: (41)3360-7259

E-mail: cometica.saude@ufpr.br