

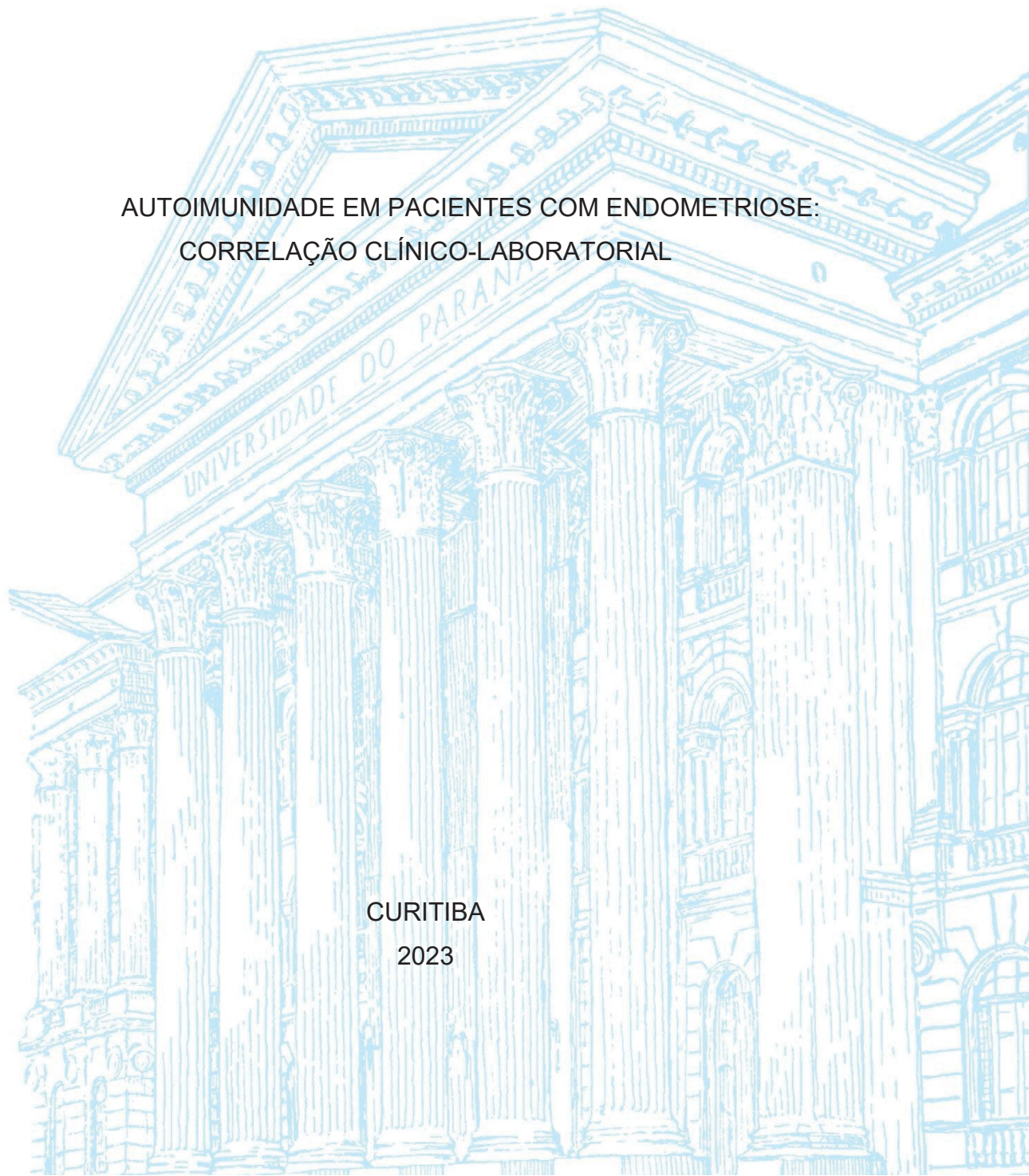
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

CESAR AUGUSTO CAPELLARI

AUTOIMUNIDADE EM PACIENTES COM ENDOMETRIOSE:
CORRELAÇÃO CLÍNICO-LABORATORIAL

CURITIBA

2023



CESAR AUGUSTO CAPELLARI

AUTOIMUNIDADE EM PACIENTES COM ENDOMETRIOSE:
CORRELAÇÃO CLÍNICO-LABORATORIAL

Programa de Pós-Graduação em Tocoginecologia e Saúde da Mulher, Setor de Ciências da Saúde, Departamento de Tocoginecologia, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Tocoginecologia.

Orientador: Prof. Dr. Renato Mitsunori Nisihara

CURITIBA
2023

C238 Capellari, Cesar Augusto

Autoimunidade em pacientes com endometriose: correlação clínico-laboratorial [recurso eletrônico] / Cesar Augusto Capellari. – Curitiba, 2023.

Dissertação (mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Tocoginecologia e Saúde da Mulher. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná.
Orientadora: Prof. Dr. Renato Mitsunori Nisihara

1. Endometriose. 2. Autoimunidade. 3. Anticorpos antinucleares.
4. Autoanticorpos. I. Nisihara, Renato Mitsunori. II. Programa de Pós-Graduação em Tocoginecologia e Saúde da Mulher. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná. III. Título.



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 TOCGINECOLOGIA E SAÚDE DA MULHER da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da Dissertação de Mestrado de **CESAR AUGUSTO CAPELLARI** intitulada: **AUTOIMUNIDADE EM PACIENTES COM ENDOMETRIOSE: CORRELAÇÃO CLÍNICO-LABORATORIAL**, sob orientação do Prof. Dr. RENATO MITSUNORI NISHIHARA, que após terem inquirido o aluno 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, 19 de Maio de 2023.

Assinatura Eletrônica

01/06/2023 13:00:41.0

RENATO MITSUNORI NISHIHARA

Presidente da Banca Examinadora

Assinatura Eletrônica

01/06/2023 21:06:06.0

KADIJA RAHAL CHRISOSTOMO

Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Assinatura Eletrônica

06/06/2023 10:37:59.0

JAIME KULAK JUNIOR

Avaliador Interno (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

RUA GENERAL CARNEIRO, 181 - CURITIBA - Paraná - Brasil

CEP 80060-900 - Tel: (41) 3525-6855 - E-mail: pgtoco@ufpr.br

Documento assinado eletronicamente de acordo com o disposto na legislação federal Decreto 8539 de 08 de outubro de 2015.

Gerado e autenticado pelo SIGA-UFPR, com a seguinte identificação única: 288610

Para autenticar este documento/assinatura, acesse <https://www.prppg.ufpr.br/siga/visitante/autenticacaoassinaturas.jsp> e insira o código 288610

AGRADECIMENTOS

À minha esposa Fabiana por todo apoio durante esta trajetória.

Aos meus filhos Lucas e Gabriel pela paciência e servirem como incentivo em buscar novas conquistas.

Aos meus pais Geter e Maria Inez, grandes exemplos em minha vida.

Aos colegas Carlos e Laura pela contribuição com as amostras.

À colega Laís Tomiura pela ajuda nos ajustes finais.

Ao Dr. Gilberto Utida pelas diversas opiniões ao longo do estudo.

Ao meu orientador Prof. Dr. Renato Mitsunori Nisihara por ter me acolhido. Seu caráter, profissionalismo e equilíbrio emocional são admiráveis.

Ao Programa de Pós-graduação em Tocoginecologia e Saúde da Mulher da Universidade Federal do Paraná e todos os dedicados colaboradores.

Às pacientes, pela confiança e contribuição prestadas pelo avanço da ciência.

Só é lutador quem sabe lutar consigo mesmo.

Carlos Drummond de Andrade

RESUMO

Endometriose é uma doença crônica que afeta cerca de 10% das mulheres em idade reprodutiva. Caracterizada pela presença de tecido endometrial fora do útero, ocasionando dor pélvica, dismenorreia e infertilidade. Os mecanismos de formação até hoje não foram definitivamente explicados, mas o sistema imunológico pode estar envolvido. Os objetivos deste estudo é determinar a positividade de alguns autoanticorpos em pacientes com endometriose e uma possível associação dos sinais e sintomas. Trata-se de um estudo transversal analítico realizado entre abril de 2019 e abril de 2022 com pacientes submetidas a cirurgia em Curitiba e região metropolitana. Foram coletadas amostras de 111 mulheres entre 18 e 50 anos, com diagnóstico anatomopatológico de endometriose. O grupo controle foi formado por 91 mulheres sadias, assintomáticas, sem suspeita clínica de endometriose, pareadas com o grupo em estudo. Em todas as amostras foram testadas para presença dos autoanticorpos fator antinuclear (FAN), anti-DNA e anti-endomísio através de kits comerciais utilizando imunofluorescência indireta. Perfil ENA (Sm, RNP, Ro e La) e anticorpos anticardiolipina foram testados através de kits comerciais de ensaio imunoenzimático (ELISA). A mediana de idade no grupo de endometriose foi de 38 anos (IIQ=32-41 anos). Conforme a classificação rASRM, 34 estavam no estágio I, 29 no estágio II, 27 no estágio III e 21 no estágio IV. A dismenorreia foi o sintoma mais prevalente (63,1%) tanto no estágio inicial (I+II) quanto avançado (III+IV) e não se observou diferença significativa entre os estágios. História familiar de endometriose foi referida em 18% dos casos. A pesquisa do FAN foi positiva em 23,4% das pacientes com endometriose. O padrão fino (69,2%) e o título 1:80 (57,7%) foram os mais predominantes, havendo diferença significativa quando comparado aos controles (5,1%; $p=0,0004$; $OR=5,2$; $IC\ 95\%=1,9-14,3$). Não houve associação do FAN com os sintomas clínicos. Todas as amostras do grupo endometriose e controle foram testadas para anticorpos anti-DNA, perfil ENA, anticorpos anticardiolipina IgM e IgG, anticorpos anti-endomísio IgA. Apenas uma amostra do grupo endometriose foi positiva para anticorpos IgM-aCL (48 U/mL). A paciente não apresentava sintomas relacionados a trombofilia e nenhuma queixa relacionada com a presença desse autoanticorpo. Concluiu-se que a presença do FAN foi significativamente maior nas pacientes com endometriose. Não se observou associação entre presença do FAN com a gravidade da endometriose, idade das pacientes, sintomas, tempo de doença ou tempo de infertilidade. Os demais autoanticorpos testados foram negativos.

Palavras-chave: endometriose; autoimunidade; anticorpos antinucleares; autoanticorpos.

ABSTRACT

Endometriosis is a chronic disease that affects about 10% of women of reproductive age. It is characterized by the presence of endometrial tissue outside the uterus, which causes pelvic pain, dysmenorrhea, and infertility. The formation mechanisms to date have not been definitively explained, but the immune system may be involved. The aim of this study is to determine the positivity of some autoantibodies in patients with endometriosis and a possible association of signs and symptoms. This is an analytical cross-sectional study carried out between April 2019 and April 2022 with patients undergoing surgery in Curitiba and the metropolitan region. Samples were collected from 111 women between 18 and 50 years old, with an anatomopathological diagnosis of endometriosis. The control group consisted of 91 healthy, asymptomatic women, with no clinical suspicion of endometriosis, matched with the study group. All samples were tested for the presence of antinuclear factor (ANA), anti-DNA and anti-endomysium autoantibodies through commercial kits using indirect immunofluorescence. ENA profile (Sm, RNP, Ro and La) and anticardiolipin antibodies were tested using commercial enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kits. The median age in the endometriosis group was 38 years (IQR=32-41 years). According to the rASRM classification, 34 were in stage I, 29 in stage II, 27 in stage III and 21 in stage IV. Dysmenorrhea was the most prevalent symptom (63.1%) both in the initial (I+II) and advanced (III+IV) stages, and no significant difference was observed between stages. Family history of endometriosis was reported in 18% of cases. The ANA test was positive in 23.4% of patients with endometriosis. The fine pattern (69.2%) and the 1:80 title (57.7%) were the most prevalent, with a significant difference when compared to controls (5.1%; $p=0.0004$; $OR=5.2$; $95\%CI=1.9-14.3$). There was no association between ANA and clinical symptoms. All samples from the endometriosis and control group were tested for anti-DNA antibodies, ENA profile, anti-cardiolipin IgM and IgG antibodies, anti-endomysium IgA antibodies. Only one sample from the endometriosis group was positive for IgM-aCL antibodies (48 U/mL). The patient had no symptoms related to thrombophilia and no complaints related to the presence of this autoantibody. It was concluded that the presence of ANA was significantly higher in patients with endometriosis. There was no association between the presence of ANA and the severity of endometriosis, patient age, symptoms, disease duration or infertility duration. Tests for other autoantibodies were negative.

Keywords: endometriosis; autoimmunity; antinuclear antibodies; autoantibodies.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA 1 -	Classificação revisada de endometriose da <i>American Society for Reproductive Medicine</i> (rASRM).....	20
FIGURA 2 -	#Enzian classificação	21
FIGURA 3 -	Índice de endometriose e fertilidade (EFI)	22
FIGURA 4 -	AAGL 2021 <i>Endometriosis Classification System</i>	23
FIGURA 5 -	Árvores de classificação do Fator Antinuclear	30
FIGURA 6 -	Posição de Lloyd-Davies (Wikipedia)	35
FIGURA 7 -	Punções abdominais (os autores)	35
FIGURA 8 -	Diafragma à direita (os autores)	36
FIGURA 9 -	Diafragma à esquerda (os autores)	36
FIGURA 10 -	Fossa ovárica esquerda (os autores)	36
FIGURA 11 -	Fossa ovárica direita (os autores)	36
FIGURA 12 -	Prega vesico-uterina (os autores)	37
FIGURA 13 -	Fundo de saco (os autores)	37
FIGURA 14 -	Apêndice cecal (os autores)	37
FIGURA 15 -	Frequência de achados positivos de anticorpos antinucleares (FAN) em pacientes com endometriose e controles. Valores de p referentes a comparação com grupo controle.....	41
QUADRO 1 -	Critérios de classificação revisados para a síndrome antifosfolípide..	32
QUADRO 2 -	Testes, método laboratorial, kits comerciais utilizados e país de procedência utilizados na pesquisa dos autoanticorpos	38

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 -	Dados epidemiológicos e clínicos das pacientes com endometriose e comparação entre os estágios clínicos.....	39
TABELA 2 -	Comparação entre achados positivos e negativos de anticorpos antinucleares (FAN) em pacientes com endometriose.....	40
TABELA 3 -	Achados de anticorpos antinucleares (FAN) em pacientes com endometriose e controles.....	42
TABELA 4 -	Achados de anticorpos antinucleares (FAN) em controles e estágios clínicos da endometriose.....	42

LISTA DE SIGLAS

AAGL -	Associação Americana de Laparoscopia Ginecológica
ACL -	Anticorpos anticardiolipina
AR -	Artrite reumatoide
ASIA -	Síndrome autoimune induzida por adjuvantes
EDTA -	Ácido etilenodiaminotetracético
EFI -	Índice de Endometriose e Fertilidade
EmA -	Anticorpo anti-endométrio
ENA -	Antígenos nucleares extraíveis
ES -	Esclerose sistêmica
ESHRE -	Sociedade Europeia de Reprodução Humana e Embriologia
FAN -	Fator antinuclear
GE -	Genética-epigenética
HC-UFPR -	Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná
HLA -	Antígeno leucocitário humano
ICAP -	Consenso Internacional sobre Padrão de FAN
LES -	Lúpus eritematoso sistêmico
rASRM -	Sociedade Americana de Medicina Reprodutiva
RNM -	Ressonância nuclear magnética
SAF -	Síndrome antifosfolípide
SIU -	Sistema intra-uterino
SJ -	Síndrome de Sjögren
SSA -	Síndrome de Sjögren tipo A
tTG -	Transglutaminase tecidual

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
1.1	JUSTIFICATIVA	14
1.2	OBJETIVOS	14
1.2.1	Objetivo geral	14
1.2.	Objetivos específicos.....	14
2	REVISÃO DA LITERATURA.....	15
2.1	ENDOMETRIOSE	15
2.1.1	Epidemiologia	15
2.1.2	Teorias de Formação da Endometriose	16
2.1.3	Sintomatologia.....	17
2.1.4	Diagnóstico.....	17
2.1.5	Classificação	18
2.1.6	Tratamento	23
2.2	AUTOIMUNIDADE	24
2.2.1	Fatores Genéticos	25
2.2.2	Defeitos imunes.....	25
2.2.3	Fatores Hormonais	25
2.2.4	Fatores Ambientais.....	26
2.3	AUTOIMUNIDADE NA ENDOMETRIOSE	27
2.3.1	Autoanticorpos na endometriose	28
2.3.1.1	Fator antinuclear (FAN)	28
2.3.1.2	Anticorpo anticardiolipina (aCL-igG e aCL-igM)	31
2.3.1.3	Anticorpo anti-endomísio (EmA-IgA)	32
3	MATERIAIS E MÉTODOS	33
3.1	ASPECTOS ÉTICOS.....	33
3.2	PACIENTES	33
3.3	CRITERIOS DE INCLUSÃO.....	34
3.4	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	34
3.5	GRUPO CONTROLE	34
3.6	COLETA DAS AMOSTRAS.....	34
3.7	PROCEDIMENTO CIRÚRGICO.....	35
3.7.1	Preparo do Paciente.....	35

3.7.2	Inventário Sistematizado da Cavidade Abdominal	36
3.7.3	Cirurgia e Encaminhamento dos Dados	37
3.8	PESQUISA DOS AUTOANTICORPOS.....	37
3.9	METODOLOGIA DA ANÁLISE DOS DADOS	38
4	RESULTADOS.....	38
4.1	DESCRIÇÃO DA AMOSTRA	38
4.1.1	Dados clínicos e sociodemográficos	38
4.2	PESQUISA DOS AUTOANTICORPOS.....	41
4.2.1	Autoanticorpo antinuclear (FAN)	41
4.2.2	Anticorpos anti-DNA e perfil ENA.....	43
4.2.3	Anticorpo anticardiolipina	43
4.2.4	Anticorpo anti-endomisio (Ema-IgA).....	43
5	DISCUSSÃO	43
6	CONCLUSÕES	47
_____	REFERÊNCIAS.....	48
_____	ANEXO 1 - CARTA DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA	58
_____	ANEXO 2 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	59
_____	ANEXO 3 - FICHA DE AVALIAÇÃO CLÍNICA.....	60
_____	ANEXO 4 - ARTIGOS PUBLICADOS.....	61

1 INTRODUÇÃO

A endometriose é uma doença inflamatória crônica com características imunológicas (Kobayashi *et al.*, 2014). Há ativação tanto do sistema imune inato quanto adaptativo (Eisenberg *et al.*, 2012). É estrógeno-dependente (Giudice *et al.*, 2004) e caracteriza-se pelo crescimento de tecido endometrial fora do útero (Zondervan *et al.*, 2020). Comumente localizada na pelve, está associada a graus variados de dor pélvica, disúria, dispareunia, dismenorreia, disquezia e infertilidade (Elgafor El Sharkwy, 2013; Sobstyl *et al.*, 2020).

A etiopatogenia da endometriose não está bem estabelecida. Algumas teorias tentam explicá-la, embora nenhuma o faça completamente. A mais aceita é a de Sampson que aponta a presença de células endometriais no fluxo menstrual retrógrado via tubas uterinas (Sampson, 1927). Porém, a disparidade da prevalência da menstruação retrógrada (76-90%) e da endometriose (10%) sugere que outros fatores determinam o desenvolvimento da doença (Halme *et al.*, 1984; Eisenberg *et al.*, 2012).

Estima-se que 10% da população feminina em idade reprodutiva seja acometida pela doença, o que ultrapassa 190 milhões de mulheres no mundo (Zondervan *et al.*, 2020; Martire *et al.*, 2022). Varia de 2-11% (assintomáticas), 5-50% (inférteis) e 5-21% (com internamento por dor pélvica). Estes dados são imprecisos devido a necessidade cirúrgica para confirmação do diagnóstico (Shafrir *et al.*, 2018).

Uma diretriz recente da Sociedade Europeia de Reprodução Humana e Embriologia (ESHRE) (Becker *et al.*, 2022) reconheceu a ressonância magnética e a ultrassonografia como métodos de imagem padrão para o diagnóstico de endometriose, sem necessitar de confirmação laparoscópica ou histológica (Martire *et al.*, 2022).

Estima-se que no Brasil leve em média 7 anos para diagnosticar, após o início dos sintomas (Arruda *et al.*, 2003). O custo econômico da endometriose, direto e indireto, equivale a 1,8 bilhão de dólares no Canadá, enquanto nos Estados Unidos chega a 20 bilhões de dólares (Ahn *et al.*, 2015). No Brasil, chega a 10,4 milhões de reais por ano (FEBRASGO, 2014).

Diversos estudos têm associado autoimunidade com endometriose (Sinaii, N *et al.*, 2002; Eaton *et al.*, 2007; Eisenberg *et al.*, 2012; Kvaskoff *et al.*, 2014) e que uma resposta inadequada do sistema imune peritoneal contribui para o surgimento e

manutenção da doença (Giudice *et al.*, 2004). Questiona-se se a formação de autoanticorpos na endometriose é simplesmente uma resposta natural à destruição crônica do tecido local ou uma resposta imunológica levando a uma disfunção autoimune mais generalizada.

1.1 JUSTIFICATIVA

A endometriose é uma doença inflamatória crônica que acomete milhões de mulheres no Brasil, levando a diminuição da qualidade de vida, dor e infertilidade. A sua fisiopatologia até hoje não está consolidada, apesar de conhecermos que há alteração imunológica. Tendo em vista esta lacuna de conhecimento, esse estudo visa investigar se há associação da endometriose com autoimunidade ou doenças autoimunes, podendo assim, contribuir com o conhecimento do processo imunológico da doença além de estratégias terapêuticas mais adequadas.

1.2 OBJETIVOS

1.2.1 Objetivos gerais

Determinar a positividade dos autoanticorpos em pacientes com endometriose e uma possível associação com sinais e sintomas apresentados.

1.2.2 Objetivos específicos

- Investigar a presença de FAN positivo em pacientes com endometriose;
- Investigar a presença de anti-DNA, anti-Ro, anti-La, anti-RNP e anti-Sm;
- Investigar a presença de anticorpo anticardiolipina IgM e IgG;
- Investigar a presença de autoanticorpo antiendomísio.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 ENDOMETRIOSE

A endometriose é uma doença ginecológica benigna, estrógeno dependente (Vercellini *et al.*, 2014; Chantalat *et al.*, 2020) definida pela presença de estroma e glândula endometrial fora da cavidade uterina (Mehedintu C *et al.*, 2014).

Os primeiros relatos sobre a patogênese da endometriose surgiram na metade do século XIX sendo descrita por Karl Von Rokitansky em 1860. Definiu como sendo a presença de endométrio ativo fora da cavidade uterina (Smolarz *et al.*, 2021).

Muitas evidências sugerem ser uma doença inflamatória crônica com fundo imunológico visto que diversas células do sistema imune estão presentes no líquido peritoneal (Kobayashi *et al.*, 2014).

Esse processo inflamatório é responsável pela formação das aderências. Podem ser severas levando a uma significativa morbidade – infertilidade, dor pélvica crônica, dispareunia, pelve congelada além de alterações intestinais (Gajbhiye, 2022).

2.1.1 Epidemiologia

Acomete de 6-10% das mulheres em idade reprodutiva com pico entre 25 e 35 anos (Vercellini *et al.*, 2014; Chantalat *et al.*, 2020).

É a principal causa de dor pélvica e infertilidade feminina (Koninckx *et al.*, 2021). Entre 30 a 50% podem apresentar-se inférteis (Smolarz *et al.*, 2021). Nas assintomáticas que cursam com infertilidade, mais de 70% apresentam lesões mínimas de endometriose (Koninckx *et al.*, 2021).

Os fatores de risco são a história familiar, baixo índice de massa corporal, menarca precoce, ciclos menstruais menores do que 27 dias além da menor paridade. Outros fatores parecem contribuir, porém seus dados são menos consistentes, tais como a presença de gordura periférica (concentração de gordura na região do quadril, nádegas e coxa), tabagismo e abuso de bebidas alcoólicas (>10g/dia). O aumento do período de fluxo menstrual também sugere ser fator de risco (Parazzini *et al.*, 2017).

A história familiar é um importante fator de risco. Em irmãs, há relato de até 6 vezes mais chance de desenvolver endometriose. Também foi observado uma maior frequência em parentes de primeiro grau (Viganò *et al.*, 2004). O aumento de ocorrência entre gêmeos monozigóticos fortalece ainda mais essa susceptibilidade

genética (Arafah *et al.*, 2021).

2.1.2 Teorias de Formação da Endometriose

Os mecanismos de formação até hoje não foram definitivamente explicados. A teoria mais aceita é que a doença se inicia através do refluxo de tecido endometrial para a cavidade pélvica através das tubas uterinas durante o período menstrual (Sampson, 1927).

Na pelve, a aderência desses fragmentos endometriais ao peritônio, invasão do epitélio, suporte sanguíneo e a formação de resposta imune inadequada que não remove o conteúdo refluído, resulta na manutenção e crescimentos das lesões (Giudice *et al.*, 2004). Além disso, Sampson observou uma disseminação de células endometriais através da vascularização do útero. Esse mecanismo explicaria a formação de doença profunda, além do por que a endometriose ocorrer em associação com a adenomiose (Saunders *et al.*, 2021).

Os achados de Sampson não explicam por que a endometriose ocorre apenas em algumas mulheres enquanto a menstruação retrógrada acontece em praticamente todas com anatomia preservada (Viganò *et al.*, 2004). Também não é capaz de explicar endometriose em mulheres sem útero e em homens (Koninckx *et al.*, 2021).

A teoria de Sampson falha em justificar o aspecto clonal da endometriose, onde cada lesão, seja no ovário seja profunda seria um tumor clonal a partir de uma célula (Guo, 2018; Koninckx *et al.*, 2021).

Na teoria da metástase, as células endometriais se disseminariam pelo sistema vascular ou linfático durante a menstruação. São disseminadas além da pelve – linfonodos, pulmão, fígado e sistema nervoso central. Assim como ocorre com células tumorais, havendo ambiente favorável, ocorre o crescimento dessas células (Arafah *et al.*, 2021).

A teoria, da metaplasia celômica postula que ocorre a transformação do mesotélio peritoneal em endometriose (Gruenwald, 1942). Essa teoria é falha pois explicaria apenas as lesões peritoneais (Zondervan *et al.*, 2020).

A teoria dos restos embrionários propõe que as lesões se desenvolvem através do estímulo estrogênico nesses tecidos endometriais ectópicos que são células remanescentes dos ductos de Muller e Wolf. Essas células foram encontradas em fetos e são resultado de um possível defeito embriogênico (Arafah *et al.*, 2021).

Nos últimos anos, foi proposta a teoria das células troncos. Células entrariam no sistema angio-linfático, possivelmente no período menstrual e encontram um ambiente favorável para seu desenvolvimento. As principais variantes dessa teoria se referem quanto a origem das células troncos – da medula óssea ou do endométrio. Independentemente da origem das células, hormônios e outros fatores locais contribuem para que ocorra aderência, invasão, inflamação, angiogênese. Alterações da imuno vigilância são fundamentais para o desenvolvimento da endometriose (Wang *et al.*, 2020).

Mais recentemente, a teoria genética-epigenética (GE) postula que o gatilho para um novo clone de endometriose ocorre através de incidentes GE. As mulheres nascem com características GE específicas e durante a vida, incidentes ocorrem durante a divisão celular do endométrio (tecido de crescimento mais rápido do organismo). Quando o conjunto de incidentes GE herdados e adquiridos excede um limite, daria início a endometriose (Koninckx, *et al.*, 2021).

É bem conhecido que a endometriose tem um comportamento parecido com um tumor e exibe muitas características de malignidade, como invasão, neoangiogênese e recorrência (Guo, 2018).

2.1.3 Sintomatologia

A endometriose pode ser assintomática ou apresentar uma vasta sintomatologia clínica. Pode cursar com dor pélvica cíclica ou não, dispareunia, dismenorreia, aumento do fluxo menstrual, disquesia, disúria, infertilidade, depressão, e fadiga (Saunders *et al.*, 2021).

2.1.4 Diagnóstico

Apesar da vasta sintomatologia clínica, o tempo para diagnóstico varia de 6 a 10 anos desde o início dos sintomas. A demora atinge não somente as pacientes, mas também a sociedade devido a perda de produtividade e dos altos custos para a saúde (Chapron *et al.*, 2022). Isso ocorre pela falta de métodos não invasivos para sua detecção além do desconhecimento pelos profissionais de saúde (Chapron *et al.*, 2019; Rolla, 2019; Kapoor *et al.*, 2021).

O diagnóstico inicia pela anamnese detalhada seguida do exame físico e

exames complementares. O exame físico detecta apenas metade das grandes lesões endometriais profundas. Os métodos de imagem são de escolha quando há suspeita de lesões profundas e ovarianas (Abrao *et al.*, 2007; Moura *et al.*, 2019; Koninckx *et al.*, 2021).

Quanto aos exames de imagem a ecografia transvaginal e a ressonância nuclear magnética (RNM) são amplamente utilizadas como métodos complementares. Ambos detectam apenas lesões ovarianas e endometrióticas profundas, tendo a ultrassonografia uma baixa sensibilidade e alta especificidade, quando realizados por operador experiente. A RNM possui sensibilidade e especificidade de 81-95% e 100% respectivamente (Thomeer *et al.*, 2014; Falcone *et al.*, 2018; Moura *et al.*, 2019).

Porém, os exames clínico e de imagem podem não detectar lesões superficiais (Moura *et al.*, 2019) sendo a laparoscopia com biopsia o diagnóstico confirmatório (Koninckx *et al.*, 2021).

De acordo com o novo guideline da ESHRE, a laparoscopia não é mais o padrão ouro para diagnóstico. Deve ser reservado àquelas com suspeita clínica, exames de imagem negativos que foram refratários ao tratamento clínico (Becker *et al.*, 2022).

2.1.5 Classificação

Existem 4 classificações padronizadas para endometriose visto que nenhuma delas é capaz de avaliar isoladamente todas as possíveis manifestações. Podemos citar: Classificação Revisada da Sociedade Americana de Medicina Reprodutiva (rASRM), classificação *ENZIAN*, Índice de Endometriose e Fertilidade (EFI) e a classificação da Associação Americana de Laparoscopia Ginecológica (AAGL) (Neto *et al.*, 2022).

A classificação rASRM proposta a algumas décadas continua ainda sendo a mais utilizada (FIGURA 1) (Johnson *et al.*, 2017). A extensão da endometriose, presença de aderências e endometriomas são levadas em conta e divididas em estágios I (1 a 5 pontos: mínima), II (6 a 15 pontos: leve), III (16 a 40 pontos: moderada) e IV (> 40 pontos: severa) de acordo com a pontuação ("FERTILITY AND STERILITY® Special contribution Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996 American Society for Reproductive Medicine*", [s.d.]).

A rASRM dá mais ênfase aos órgãos que são importantes na reprodução, especialmente útero, ovários e regiões próximas, negligenciando focos de endometriose em outros locais (Frumkin *et al.*, 2023).

A classificação #Enzian (*FIGURA 2*) introduzida em 2005 e revisada em 2021 classifica a endometriose tanto cirúrgica quanto pré-operatória através de imagem, facilitando um planejamento cirúrgico. Utiliza uma combinação de letras e números para descrever os pontos de endometriose conforme identificados na *FIGURA 2* (#Enzian () P_, O_/_ , T_/_ , A_,B_/_ ,C_,F_ ()....). As desvantagens estão na sua baixa aceitação pela sua complexidade e pela dificuldade de entendimento por parte do paciente dado sua complexidade de estádios e conhecimento anatômico(Keckstein *et al.*, 2021).

A classificação EFI (*FIGURA 3*) apresenta um índice de fertilidade para prever a taxa de gravidez espontânea nas mulheres com endometriose que serão submetidas ao tratamento cirúrgico e não desejam conceber com técnicas de reprodução assistida. Leva em conta idade, tempo de infertilidade, gestações anteriores além de informações operatórias (Adamson *et al.*, 2010).

Em 2010, a AAGL reconheceu as limitações das classificações anteriores sinalizando uma força tarefa para desenvolver uma nova que foi apresentada em 2021 (*Figura 4*). Essa classificação foi baseada na anatomia com um sistema de pontuação de fácil uso que correlaciona com os achados da cirurgia(Abrao *et al.*, 2021).

Figura 1. Classificação revisada de endometriose da *American society for reproductive medicine* (rASRM).



AMERICAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE MEDICINE REVISED CLASSIFICATION OF ENDOMETRIOSIS

Patient's Name _____ Date _____

Stage I (Minimal) - 1-5 Laparoscopy _____ Laparotomy _____ Photography _____

Stage II (Mild) - 6-15 Recommended Treatment _____

Stage III (Moderate) - 16-40 Prognosis _____

Stage IV (Severe) - > 40

Total _____

PERITONEUM	ENDOMETRIOSIS	< 1cm	1-3cm	> 3cm
	Superficial	1	2	4
	Deep	2	4	6
OVARY	R Superficial	1	2	4
	Deep	4	16	20
	L Superficial	1	2	4
	Deep	4	16	20
POSTERIOR CULDESAC OBLITERATION	Partial		Complete	
	4		40	
OVARY	ADHESIONS	< 1/3 Enclosure	1/3-2/3 Enclosure	> 2/3 Enclosure
	R Filmy	1	2	4
	Dense	4	8	16
	L Filmy	1	2	4
	Dense	4	8	16
TUBE	R Filmy	1	2	4
	Dense	4*	8*	16
	L Filmy	1	2	4
	Dense	4*	8*	16

*If the fimbriated end of the fallopian tube is completely enclosed, change the point assignment to 16.
Denote appearance of superficial implant types as red [(R), red, red-pink, flame-like, vesicular blebs, clear vesicles], white [(W), opacifications, peritoneal defects, yellow-brown], or black [(B) black, hemosiderin deposits, blue]. Denote percent of total described as R____%, W____% and B____%. Total should equal 100%.

Additional Endometriosis: _____

Associated Pathology: _____

To Be Used with Normal
Tubes and Ovaries



To Be Used with Abnormal
Tubes and/or Ovaries



Figura 2. #Enzian Classificação.

#Enzian (Classification of Endometriosis)							
PERITONEUM P Peritoneum Sum of all diameters P1 $\Sigma < 3$ cm P2 $\Sigma 3-7$ cm P3 $\Sigma > 7$ cm 	Ovary O Ovary Sum of all diameters left right O1 $\Sigma < 3$ cm O2 $\Sigma 3-7$ cm O3 $\Sigma > 7$ cm 	Tube T Tubo-ovarian condition Adhesions Motility Patency test left right T1 Pelvic sidewall T2 Pelvic sidewall Uterus T3 Pelvic sidewall Uterus Bowel, USL 	DEEP ENDOMETRIOSIS A Rectovaginal space Vagina Retrocervical area Largest diameter A1 < 1 cm A2 $1-3$ cm A3 > 3 cm B Sacrotuberine lig. Cardinal ligaments Pelvic sidewall Largest diameter left right B1 < 1 cm B2 $1-3$ cm B3 > 3 cm C Rectum Largest diameter C1 < 1 cm C2 $1-3$ cm C3 > 3 cm 				F F_A Adenomyosis F_B Bladder F_I Intestine F_U Ureter F (Location) Location • Diaphragm • Lung • Nerve
P _____ m _____ x _____	O _____ / _____ left / right m _____ x _____	T _____ / _____ left / right m _____ x _____ + or - Patency test	A _____ m _____ x _____	B _____ / _____ left / right m _____ x _____	C _____ m _____ x _____	F _____ (Location)	

Figura 3. Índice de endometriose e fertilidade (EFI).

ENDOMETRIOSIS FERTILITY INDEX (EFI) SURGERY FORM

LEAST FUNCTION (LF) SCORE AT CONCLUSION OF SURGERY

Score	Description		Left	Right
4	= Normal	Fallopian Tube		
3	= Mild Dysfunction	Fimbria		
2	= Moderate Dysfunction	Ovary		
1	= Severe Dysfunction			
0	= Absent or Nonfunctional			

To calculate the LF score, add together the lowest score for the left side and the lowest score for the right side. If an ovary is absent on one side, the LF score is obtained by doubling the lowest score on the side with the ovary.

Lowest Score		+		=	
	Left		Right		LF Score

ENDOMETRIOSIS FERTILITY INDEX (EFI)

Historical Factors			Surgical Factors		
Factor	Description	Points	Factor	Description	Points
Age			<u>LF Score</u>		
	If age is < 35 years	2		If LF Score = 7 to 8 (high score)	3
	If age is 36 to 39 years	1		If LF Score = 4 to 6 (moderate score)	2
	If age is ≥ 40 years	0		If LF Score = 1 to 3 (low score)	0
Years Infertile			<u>AFS Endometriosis Score</u>		
	If years infertile is ≤ 3	2		If AFS Endometriosis Lesion Score is < 16	1
	If years infertile is > 3	0		If AFS Endometriosis Lesion Score is ≥ 16	0
Prior Pregnancy			<u>AFS Total Score</u>		
	If there is a history of a prior pregnancy	1		If AFS total score is < 71	1
	If there is no history of prior pregnancy	0		If AFS total score is ≥ 71	0
Total Historical Factors			Total Surgical Factors		
EFI = TOTAL HISTORICAL FACTORS + TOTAL SURGICAL FACTORS:			+ = 		
			Historical Surgical EFI Score		

ESTIMATED PERCENT PREGNANT BY EFI SCORE

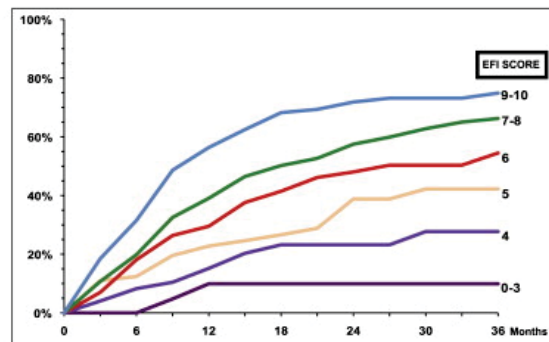
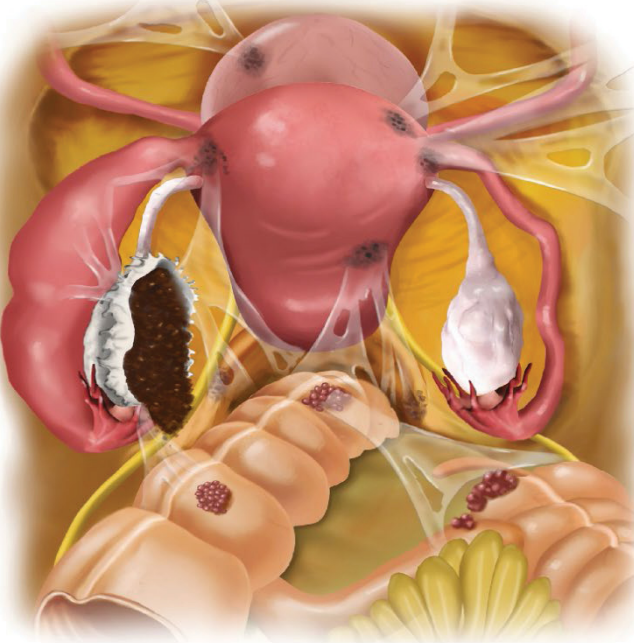


Figura 4. AAGL 2021 *Endometriosis Classification System*.

Superficial	Score		Retrocervical	Score
< 3 cm	2		< 3 cm	5
≥ 3 cm	4		≥ 3 cm	8
Vagina (muscularis)	Score		Bladder/ detrusor	Score
< 3 cm	5		< 3 cm	5
≥ 3 cm	8		≥ 3 cm	7
Left Ovary	Score		Right Ovary	Score
Superficial	2		Superficial	2
< 3 cm	5		< 3 cm	5
≥ 3 cm	7		≥ 3 cm	7
Left Ureter	Score		Right Ureter	Score
Extrinsic	6		Extrinsic	6
Intrinsic	8		Intrinsic	8
Hydroureter	9		Hydroureter	9
Left Fallopian Tube	Score		Right Fallopian Tube	Score
Slight serosal involvement /damage	2		Slight serosal involvement /damage	2
Moderate immobility	4		Moderate immobility	4
Severe immobility	6		Severe immobility	6
Complete obstruction	7		Complete obstruction	7
Cul-de-sac obliteration	Score		Small bowel/ Cecum	Score
Partial	6		< 3 cm	6
Complete	9		≥ 3 cm	8
Rectum/ Sigmoid colon	Score		Appendix	Score
< 3 cm	7		Present	5
≥ 3 cm	9			
Rectovaginal septum	Score			
Present	8			

AAGL Endometriosis Stage	Total Score
Stage 1	≤8
Stage 2	9 to 15
Stage 3	16 to 21
Stage 4	>21

2.1.6 Tratamento

O tratamento da endometriose deve ser focado principalmente nos sintomas do paciente ao invés de priorizar as lesões evidenciadas. O início não deve ser postergado pela ausência de confirmação histológica, evitando que ocorra sensibilização central da dor. As principais opções terapêuticas incluem medicações, cirurgia e reprodução assistida quando infertilidade (Chapron *et al.*, 2019).

O princípio do tratamento medicamentoso é a supressão do ciclo menstrual resultando na redução da inflamação e bloqueio dos efeitos do estrogênio (Falcone *et al.*, 2018; Chapron *et al.*, 2019). Esses tratamentos podem ser efetivos para alívio da dor, porém não são curativos, ou seja, aliviam a dor sem eliminar a doença (Vercellini *et al.*, 2014).

De acordo com a última *guideline* da ESHRE há forte recomendação em oferecer tratamento hormonal (contraceptivo hormonal combinado, progestogênios, análogos do GnRH) para alívio da dor associada a endometriose (Becker *et al.*, 2022).

Quando a opção for pelo análogo do GnRH, terapia *add-back* com uso de combinados hormonais podem ser usados para prevenir a perda de massa óssea além dos sintomas de hipoestrogenismo(Becker *et al.*, 2022).

Para dispareunia, dismenorreia e dores fora do período menstrual, porém também associadas a endometriose, é recomendado uso de contraceptivo hormonal combinado não havendo recomendação em ser de uso contínuo ou regime estendido(Becker *et al.*, 2022).

Já outros autores orientam o uso de métodos contraceptivos hormonais reversíveis de longa duração (LARCs) – sistema intrauterino (SIU) liberador de levonorgestrel e o implante subdérmico liberador de etonogestrel como excelente opção para alívio da dor relacionada a endometriose (Margatho *et al.*, 2020).

Nas mulheres que apresentam falha ao tratamento clínico, a cirurgia deve ser considerada (Zondervan *et al.*, 2020).

Diversos trabalhos sugerem tratamento cirúrgico em caso de dor ou infertilidade associados a endometriose mínima ou leve(“Fertility problems: assessment and treatment Clinical guideline”, 2013).

A cirurgia tem mostrado um alívio na dor, porém não acontece em todas as mulheres. O objetivo cirúrgico é a completa remoção dos tecidos endometrióticos além da liberação das aderências. O sucesso terapêutico pode depender da expertise do cirurgião (Zondervan *et al.*, 2020).

2.2 AUTOIMUNIDADE

As doenças autoimunes são um grupo de condições inflamatórias crônicas de etiologia desconhecida com uma suposta quebra ou desregulação da tolerância a autoantígenos específicos (Kayser *et al.*, 2022).

O organismo apresenta vários níveis de controle para manter o equilíbrio entre o sistema imune e a proteção contra patógenos(Sulen *et al.*, 2020).

A autoimunidade atua como a primeira linha de defesa contra agentes invasores, sendo descritos vários gatilhos que desregulam a resposta imune, tais como: corpo estranho como o silicone, agentes químicos como os adjuvantes de vacinas, infecciosos além de outros (Mahroum *et al.*, 2021).

Acredita-se que as doenças autoimunes também são desencadeadas por fatores ambientais e hormonais que atuam em um organismo com predisposição

genética(Kayser *et al.*, 2022). A combinação dessas falhas é descrita como o mosaico da autoimunidade (Shoenfeld *et al.*, 1989).

Há mais de 100 doenças autoimunes com diferentes efeitos e sintomas. A maioria delas cursa com uma resposta inflamatória variada que pode afetar diferentes partes do organismo. Estima-se que acomete de 3-5% da população (Szukiewicz, 2022).

2.2.1 Fatores Genéticos

A maioria das condições autoimunes estão associadas a perfis específicos de antígeno leucocitário humano (HLA) (Shoenfeld *et al.*, 1989).

O polimorfismo do HLA-DRB1 mostrou estar associado ao desenvolvimento de doenças autoimunes (Mahroum *et al.*, 2021).

Os HLA podem ser expressos de forma aberrante em células normalmente sem esses tais antígenos de superfície, permitindo que essas células funcionem na apresentação de antígenos em reações imunes locais (Shoenfeld *et al.*, 1989).

Membros saudáveis da mesma família geralmente tem uma incidência aumentada de diversos autoanticorpos. Em gêmeos homozigotos há uma taxa de concordância de cerca de 50%. Isso implica que fatores genéticos são importantes no desenvolvimento das doenças autoimunes, porém outros fatores precipitantes também são necessários (Shoenfeld *et al.*, 1989).

2.2.2 Defeitos imunes

Células B auto reativas desempenham um papel fundamental para o desenvolvimento ou agravamento de muitos distúrbios autoimunes. Isso ocorre não somente pela diferenciação inadvertida em células produtoras de autoanticorpos, mas também por sua produção de citocinas pró-inflamatórias. Atuam como células apresentadoras de antígenos e envolvem as células T em uma resposta autoimune (Hendriks *et al.*, 2023).

2.2.3 Fatores Hormonais

O impacto hormonal nas doenças autoimunes é bem conhecido e incluem não somente os hormônios sexuais. Parece que os hormônios sexuais e tímicos são

mediados, pelo menos parcialmente, por meio de receptores nas células CD8+ (testosterona e hormônios tímicos aumentam sua função enquanto o estrogênio pode suprimi-lo). Esses efeitos se refletem na alta incidência de autoanticorpos e doenças autoimunes entre mulheres durante a puberdade, em uso de contraceptivos orais, durante a gestação e puerpério (Shoenfeld *et al.*, 1989).

2.2.4 Fatores Ambientais

Em 2011 foi descrita a síndrome autoimune induzida por adjuvantes (ASIA). Adjuvantes são compostos que, quando introduzidos no corpo, aumentam uma resposta imune específica, resultando em títulos mais altos de anticorpos contra patógenos específicos (Tervaert *et al.*, 2023).

As manifestações clínicas da ASIA incluem mialgia, fadiga crônica, distúrbios do sono, comprometimento cognitivo e perda de memória (Mahroum *et al.*, 2021).

Podemos citar como adjuvantes o hidróxido de alumínio, sílica, agentes infecciosos, radiação solar, medicamentos, implantes de silicone e faixas de polipropileno (Shoenfeld *et al.*, 1989; Mahroum *et al.*, 2021; Tervaert *et al.*, 2023).

Esses fatores provavelmente atuam como agentes indutores em indivíduos com um histórico “imuno-genético-hormonal” apropriado (Shoenfeld *et al.*, 1989).

Mulheres com implante de silicone apresentam uma maior chance de serem diagnosticada com artrite reumatoide, síndrome de Sjogren, esclerose sistêmica além de sarcoidose. Além disso, uma associação com linfoma, principalmente não-Hodgkin, já foi descrito (Mahroum *et al.*, 2021).

A ASIA ou Shoenfeld's Syndrome também foi associada com mulheres que realizaram esterilização com Essure (<https://www.essure.com/>) uma alternativa minimamente invasiva para esterilização tubaria definitiva. Os diversos sintomas apresentados quase tiveram total resolução após a remoção do dispositivo (Chauhan *et al.*, 2021).

Entre as drogas, a penicilamina é conhecida por induzir esclerodermia, miastenia gravis, lúpus eritematoso sistêmico (LES), artrite reumatoide (AR), pênfigo e miosite. Nas infecções, a hepatite B está associada com hepatite crônica e poliartrite nodosa (Shoenfeld *et al.*, 1989).

Os mecanismos pelas quais vírus, bactérias e até mesmo parasitas podem induzir autoimunidade são tão diversos quanto os agentes envolvidos: mimetismo

molecular, aumento da expressão de HLA, ativação policlonal das células B, alteração no mecanismo de reconhecimento do que é próprio e reação cruzada idiopática (Shoenfeld *et al.*, 1989).

2.3 AUTOIMUNIDADE NA ENDOMETRIOSE

Na patogênese da endometriose tanto a imunidade celular quanto humoral estão envolvidas. Nas mulheres sem endometriose, os mecanismos imunes atuam na limpeza dos restos menstruais iniciando a infiltração celular imune resultando no reparo tecidual (Gajbhiye, 2022).

As lesões endometrióticas ocorrem em um ambiente altamente especializado, compreendido por sinais inflamatórios, angiogênicos e endócrinos. Consistindo em componentes epiteliais, estromais, endoteliais, glandulares e de células imunes, as lesões endometrióticas são heterogêneas em natureza e exibem perfis imunoinflamatórios alterados em comparação com o endométrio normal (Ahn *et al.*, 2016).

Os focos de endometriose iniciam um processo inflamatório que podem contribuir para uma resposta imune alterada induzindo a autoimunidade. Por outro lado, uma resposta imune anormal da endometriose, pode ser devida a um distúrbio autoimune já existente no organismo (Szukiewicz, 2022).

As alterações no processo inflamatório da endometriose mostraram aumento na expressão de genes associados ao recrutamento de células imunes, aos receptores de citocina, a adesão celular e apoptose (Ahn *et al.*, 2016).

O primeiro estudo a sugerir que a endometriose poderia ser considerada uma doença autoimune foi em 1987 (Gleicher *et al.*, 1987). Em seguida, outros pesquisadores relataram também a presença de altos níveis de citocinas, detecção de autoanticorpos, possível resposta terapêutica a imunomoduladores, anormalidade na imunidade celular, envolvimento de diversos órgãos e associação com outras doenças autoimunes (Nothnick, 2001; Matarese *et al.*, 2003; Eisenberg *et al.*, 2012).

Apesar de não ser classificada como tal, a endometriose apresenta os critérios de doença autoimune como ativação policlonal das células B, anormalidade na função das células B e T, dano tecidual, predominância no sexo feminino, hereditariedade, outras doenças autoimunes associadas e envolvimento de diversos órgãos (Gajbhiye, 2022).

Diversos estudos forneceram informações sobre as principais vias envolvidas na patogênese da doença, porém, várias lacunas ainda permanecem: (i) a composição do microambiente imune da lesão endometriótica e sua relação com diferentes estágios da endometriose, fenótipos e sintomas da doença; e (ii) alterações nas propriedades funcionais das células imunes inatas e adaptativas dentro das lesões e como isso pode contribuir com as alterações da "imunovigilância" contra tecidos autólogos(Symons *et al.*, 2018).

2.3.1 Autoanticorpos na endometriose

A endometriose tem sido considerada uma doença autoimune dada a presença de autoanticorpos, altos níveis de citocinas, anormalidades mediadas e associação com outras doenças autoimunes (Greenbaum *et al.*, 2021).

2.3.1.1 Fator antinuclear (FAN)

Autoanticorpos para antígenos nucleares, incluindo DNA, foram descobertos há mais de 60 anos. O fator antinuclear (FAN) é o marcador mais comum de autoimunidade(Dinse *et al.*, 2022) e está presente no soro de 95-99% das pacientes com doença autoimune (Hepburn *et al.*, 2002).

O FAN é um marcador de muitas doenças sistêmicas autoimunes não órgão específica, como o lúpus eritematoso sistêmico (LES), síndrome de Sjögren (SJ) e esclerose sistêmica (ES) (Boon *et al.*, 2022; Kayser *et al.*, 2022; Anis *et al.*, 2023). Por essa razão, além de teste de rastreamento, também auxilia no diagnóstico dessas doenças(Boon *et al.*, 2022). Designa uma família de autoanticorpos que reagem com vários componentes do núcleo, nucléolo, citoplasma celular e relacionados ao aparelho mitótico (Imran *et al.*, 2023). A pesquisa do fator antinuclear (FAN) era realizada pela técnica da imunofluorescência indireta, utilizando como substrato células de fígado de camundongo (FAN clássico) e atualmente de uma linhagem de células tumorais derivadas de carcinoma de laringe humana cultivadas em monocamadas sobre lâmina de vidro (HEp-2).

O emprego das células HEp-2 propiciou uma excelente visibilidade de múltiplos padrões, facilitou o manuseio de cultivo celular comparado aos biotérios para criação de animais e a padronização universal, visto que a maioria dos laboratórios

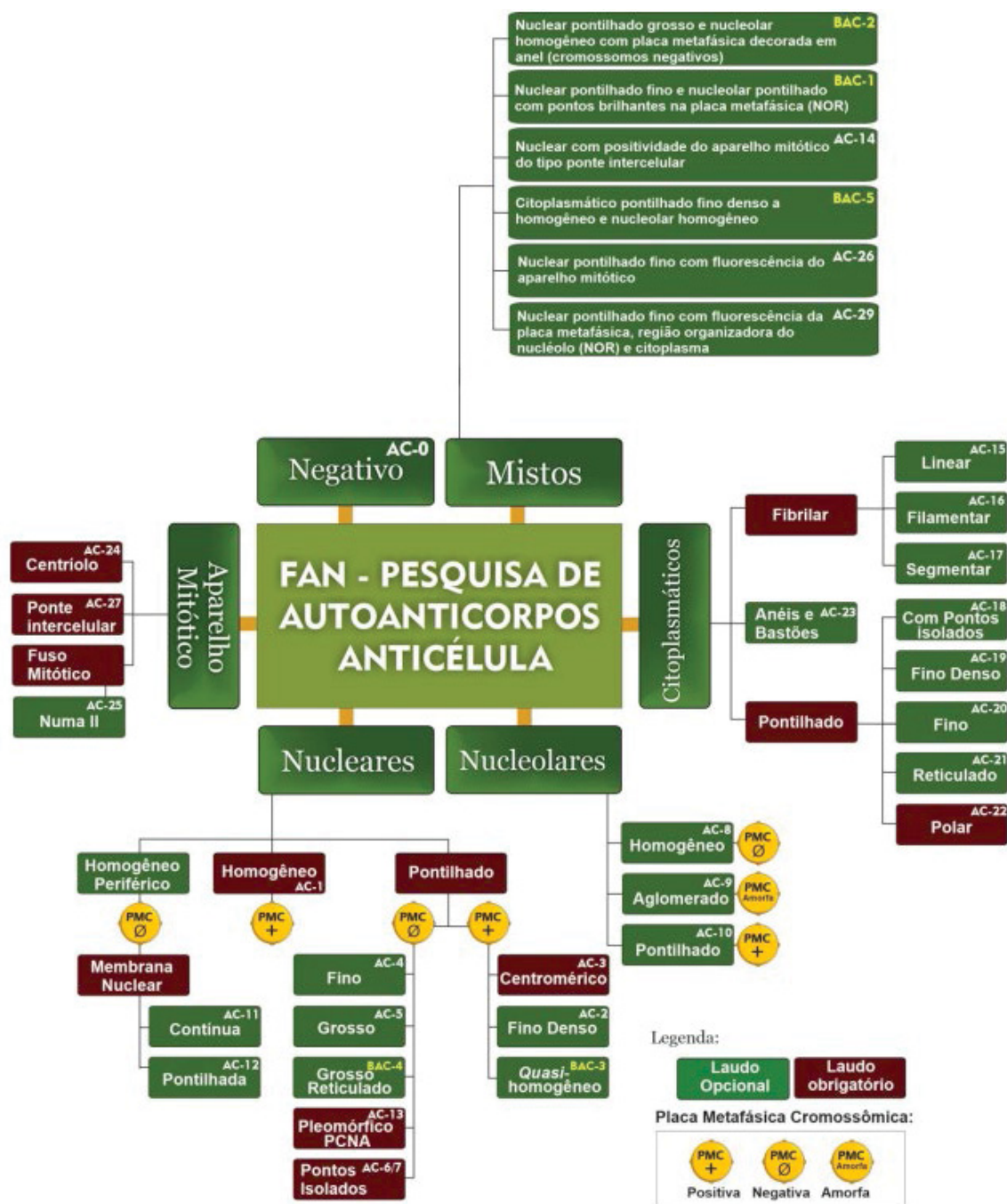
pelo mundo utilizam o mesmo substrato (Dellavance *et al.*, 2007). Com uso das células HEp-2, há o reconhecimento de mais de 30 diferentes padrões nucleares, nucleolares, da membrana nuclear, do aparelho mitótico e citoplasmáticos, que são dados por diferentes autoanticorpos e classificados de acordo com o Consenso Internacional sobre Padrão de FAN (ICAP) (Dellavance *et al.*, 2002; Chan *et al.*, 2015). Esses padrões de reatividade refletem o local do anticorpo conjugado a fluoresceína.

Títulos de 1:40 são comuns em indivíduos saudáveis, porém a probabilidade de uma doença autoimune subjacente aumenta com a titulação. Na prática, somente títulos $\geq 1/80$ são considerados de significância clínica (Alsaed *et al.*, 2021).

Após teste de triagem (FAN) positivo deve-se realizar a pesquisa de antígenos nucleares extraíveis (ENA) para confirmação diagnóstica, visto que 30% de indivíduos sadios apresentam FAN positivos. O perfil ENA apresenta um papel fundamental na detecção de proteínas do núcleo que são reconhecidas por anticorpos. Estes incluem imunoglobulina da classe IgG para diferentes antígenos, ou seja, antígeno Smith (Sm), ribonucleoproteína (RNP) 70, síndrome de Sjögren tipo A (SSA) entre outros (Imran *et al.*, 2023).

Há uma tendência crescente de autoimunidade em países desenvolvidos, pela análise da prevalência do FAN na população dos EUA. Porém, não tem sido observado esse aumento de doenças autoimunes, sugerindo uma distinção entre autoimunidade e doença autoimune (Dinse *et al.*, 2022). Assim sendo, teste FAN-HEp-2 positivo pode ser interpretado como uma manifestação de condição autoimune ou precoce de uma doença autoimune (Dellavance *et al.*, 2007). A figura 5 apresenta os padrões utilizados para classificação do FAN.

Figura 5. Árvores de classificação do Fator Antinuclear.



Fonte: Consenso Brasileiro de Autoanticorpos - Árvores de classificação, disponível em <https://www.hep-2.com.br/arvores-de-classificacao>

2.3.1.2 Anticorpo anticardiolipina (aCL-igG e aCL-igM)

A síndrome antifosfolípide (SAF) é uma doença autoimune sistêmica caracterizada pela trombose (arterial, venosa ou de pequenos vasos) e/ou eventos obstétricos e acompanhados pela persistência dos anticorpos antifosfolídeos (Mankaï *et al.*, 2022; Guedon *et al.*, 2023).

A síndrome do anticorpo antifosfolípide pode ser primária ou associada a outras doenças autoimunes, particularmente o lúpus eritematoso sistêmico (Guedon *et al.*, 2023).

Anticorpos antifosfolídeos são autoanticorpos contra fosfolídeos e/ou as proteínas ligadas a eles que incluem o anticoagulante lúpico, anticorpo anticardiolipina e anticorpo anti- β_2 glicoproteína.

Os anticorpos anticardiolipina (ACL) são considerados marcadores sorológicos da Síndrome do Anticorpo Antifosfolípide (Mankaï *et al.*, 2022; Nagi *et al.*, 2022).

Os critérios de classificação de acordo com o consenso internacional definem como SAF a presença de ao menos um critério clínico e um laboratorial conforme quadro 1 (Miyakis *et al.*, 2006).

A presença de anticorpos antifosfolídeos é comum em jovens sendo que 1% a 5% podem apresentar anticorpos anticardiolipina ou anticoagulante lúpico em baixos títulos (Petri, 2000).

Infecções virais como a síndrome da imunodeficiência adquirida (HIV), hepatite B e hepatite C, além de infecções bacterianas como a sífilis também podem induzir anticorpos antifosfolídeos (Sène *et al.*, 2008). Nas doenças do tecido conjuntivo, particularmente o LES, pode ser detectado em até 45% dos pacientes (Ceccarelli *et al.*, 2022).

A ciência atual reconhece a presença de uma fase subclínica de autoimunidade, potencialmente seguida por uma doença clinicamente evidente. Esta fase subclínica caracteriza-se pela presença de autoanticorpos no soro de indivíduos saudáveis, vários anos antes do início clínico, sugerindo que atuam como biomarcadores preditivos para o desenvolvimento de doenças autoimunes (Ceccarelli *et al.*, 2022).

Estudo demonstraram a presença de anticorpo antifosfolídeos 7,6 anos antes do diagnóstico de LES e do ac anticardiolipina 3 anos antes (Ceccarelli *et al.*, 2022).

Quadro 1. Critérios de classificação revisados para a síndrome antifosfolípide.

Critérios Clínicos	1. Trombose venosa*, arterial ou de pequenos vasos Confirmada objetivamente (imagem ou histopatologia**)
	2. Morbidade gestacional (a) uma ou mais ocorrências inexplicadas de morte de feto morfolologicamente normal na ou após a 10a semana de gestação, confirmada por ultrassom ou exame do feto; ou (b) um ou mais nascimentos prematuros (antes da 34a semana de gestação) de neonato morfolologicamente normal devido a eclampsia, pré-eclâmpsia severa ou insuficiência placentária; ou (c) três ou mais abortamentos espontâneos inexplicados consecutivos antes da 10a semana de gravidez, excluídas causas anatômicas ou hormonais maternas e causas cromossômicas paternas e maternas.
Critérios Laboratoriais	(a) anticoagulante lúpico (LA) detectado conforme as diretrizes da ISTH§ em duas ou mais ocasiões separadas por pelo menos 12 semanas; ou (b) anticorpo anticardiolipina (aCL) IgG ou IgM detectado no soro ou no plasma em título médio a alto (> 40 unidades GPL ou MPL ou > 99o percentil) em duas ou mais ocasiões separadas por no mínimo 12 semanas, mensurado por ELISA padronizado; ou (c) anticorpo anti-β2-glicoproteína I (anti-β2-GPI) detectado no soro ou no plasma em duas ou mais ocasiões separadas por pelo menos 12 semanas, mensurado através de ELISA padronizado.

*Não inclui trombose venosa superficial; **Sem inflamação significativa na parede vascular (vasculite); (Miyakis *et al.*, 2006).

2.3.1.3 Anticorpo anti-endomísio (EmA-IgA)

A doença celíaca é uma enteropatia autoimune mediada pelas células T, predominante em mulheres, ocorre em 0,5% a 2% da população, afetando inicialmente o intestino delgado através da ingestão de glúten em indivíduos geneticamente susceptíveis (Catassi *et al.*, 2022). Praticamente todos os indivíduos com doença celíaca apresentam antígeno leucocitário humano HLA-DQ2/DQ8 positivo (Kuja-Halkola *et al.*, 2016).

O glúten, principal fração proteica do trigo, centeio e cevada, é rico em glutaminas e prolinas que sofrem digestão parcial no intestino delgado resultando em derivados peptídicos que são desaminados pela transglutaminase tecidual (tTG), o

que os torna imunogênicos para aqueles indivíduos geneticamente susceptíveis (Rubio-Tapia *et al.*, 2013).

O algoritmo para diagnóstico da doença celíaca se baseava principalmente na biopsia de intestino delgado, porém está evoluindo devido a disponibilidade de biomarcadores sorológicos simples e específicos (Catassi *et al.*, 2022).

Os primeiros relatos do anticorpo anti-endomisio como marcador de doença celíaca e dermatite herpetiforme são de 1984. Os anticorpos são principalmente da classe IgA e reagem contra a substância que envolve as miofibrilas da musculatura lisa (endomísio) podendo corresponder tanto uma estrutura semelhante a reticulina quanto a um componente da superfície das miofibrilas (Chorzelski *et al.*, 1984; Silvester *et al.*, 2017).

Pacientes com doença celíaca não tratada apresentam anticorpos anti-endomisio circulante. A presença destes anticorpos é altamente sugestiva da doença, com alta especificidade e sensibilidade, chegando a quase 100% (Boger *et al.*, 2007).

3 MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de um estudo observacional analítico transversal.

3.1 ASPECTOS ÉTICOS

Estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Evangélico Beneficente de Curitiba – Pr, sob número de parecer 3.034.734 (ANEXO 1).

3.2 PACIENTES

Foram incluídas no grupo de estudo, mulheres com diagnóstico confirmado de endometriose através de biopsia por videolaparoscopia, totalizando 111 pacientes.

A seleção ocorreu no pré-operatório para a videolaparoscopia de 2 equipes cirúrgicas da rede privada de Curitiba e São José dos Pinhais, Paraná. Todas apresentavam alta suspeição clínica e/ou exame complementar de imagem visibilizando endometriose. O período foi de abril de 2019 a abril de 2022.

As pacientes aceitaram participar da pesquisa assinando o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (ANEXO 2). Foi aplicado o questionário de

avaliação (ANEXO 3) contendo dados demográficos e clínicos como idade, paridade, sintomas, data do início dos sintomas, história familiar de endometriose, história de infecções sexualmente transmissíveis e fase do ciclo menstrual.

3.3 CRITERIOS DE INCLUSÃO

Foram incluídas pacientes com os seguintes critérios:

- Mulheres entre 18 e 50 anos;
- Ter compreendido e assinado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido após esclarecer as dúvidas com o examinador;
- Diagnóstico Anatomopatológico compatível com endometriose.

3.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Mulheres com outra doença crônica grave, doenças inflamatórias ou doenças autoimunes;
- Mulheres em vigência de quadro infeccioso;
- Mulheres na menopausa.

3.5 GRUPO CONTROLE

Para o grupo controle, foram selecionadas 91 mulheres sadias, pareadas em idade com o grupo em estudo, assintomáticas, sem suspeita clínica de endometriose. Todas as amostras foram coletadas previamente e fazem parte do banco de dados do laboratório de Imunopatologia Molecular do CHC-UFPR.

3.6 COLETA DAS AMOSTRAS

No preparo operatório na sala cirúrgica, durante a punção venosa periférica, foi coletado 10 ml de sangue – sendo 6 ml armazenados em tubo seco e 4ml em tudo contendo ácido etilenodiaminotetracético (EDTA) e acondicionados em recipiente com isolamento térmico contendo gelo no seu interior.

3.7 PROCEDIMENTO CIRÚRGICO

A cirurgia laparoscópica foi padronizada.

3.7.1 Preparo do Paciente

Paciente sob anestesia geral e colocado na posição de Lloyd-Davies modificada, ângulo de 30° com a horizontal. As pernas fletidas a 15° e em abdução para permitir acesso a região perineal. Esta posição é comum para cirurgia de abdome inferior e pelve pois permite uma boa exposição e minimiza as áreas de pressão em longas cirurgias. Realizado antissepsia e assepsia, colocação de campos estéreis e sondagem vesical de demora.

Primeira punção com a agulha de Veress foi realizada pela técnica fechada (punção às cegas) na linha média do abdome junto a cicatriz umbilical. A infusão de gás carbônico sob pressão foi até 20mmHg com fluxo máximo de 1 L/min. Em seguida, realizada punção umbilical de 10mm com introdução do trocarte para colocação da ótica de 30° e manutenção do pneumoperitônio sob pressão de 12 a 14mmHg. Outras 2 ou 3 punções acessórias foram realizadas dispostas na linha média do hipogástrio, na fossa ilíaca esquerda e/ou na fossa ilíaca direita. O diâmetro das punções variou entre 5 e 10mm conforme o planejamento cirúrgico.

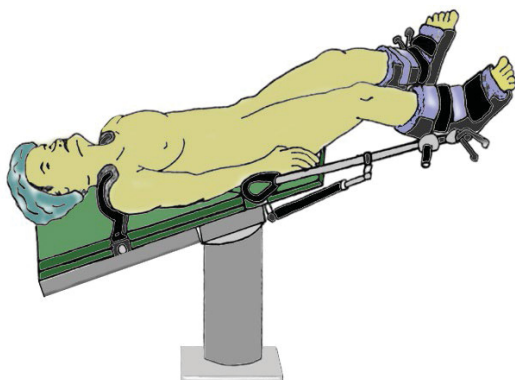


Figura 6. Posição de Lloyd-Davies (Wikipedia)



Figura 7. Punções abdominais (os autores)

3.7.2 Inventário Sistematizado da Cavidade Abdominal

A avaliação da cavidade abdominal foi sistematizada. Inicialmente analisado abdome superior com ênfase nas lesões de endometriose, aderências ou outras alterações. Visualizado fígado, diafragma à direita (Figura 8), vesícula biliar, região peritoneal ao redor e goteira parietocólica direita.

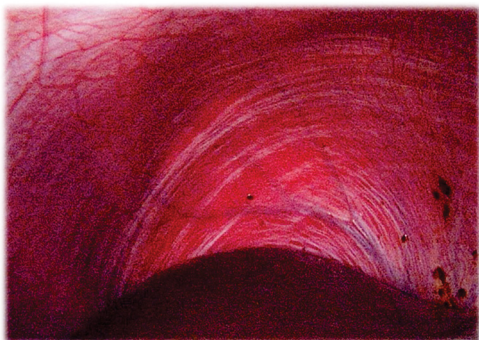


Figura 8. Diafragma à direita (os autores)

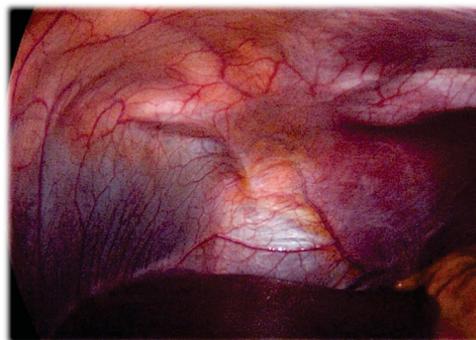


Figura 9. Diafragma à esquerda (os autores)

Em seguida, diafragma à esquerda (Figura 9), estômago, região peritoneal ao redor e goteira parietocólica esquerda.

Na avaliação do abdome inferior, local de maior incidência de endometriose, foram analisados toda a região peritoneal, septo vesico uterino, útero, ligamentos uterinos, tubas uterinas e sua perviedade (cromotubagem ao final da cirurgia), ovários, fossetas ovarianas bilaterais, ligamentos úterosacro bilaterais, septo retovaginal e alças intestinais, desde reto, sigmoide, apêndice, intestino grosso e delgado (Figuras 10, 11, 12, 13, 14).

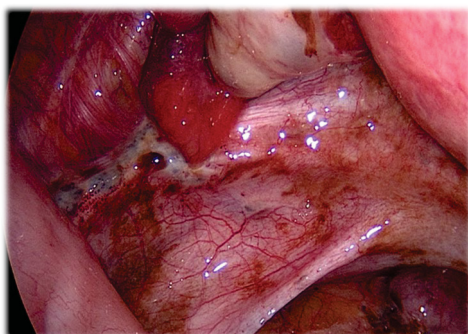


Figura 10. Fossa ovárica esquerda (os autores)

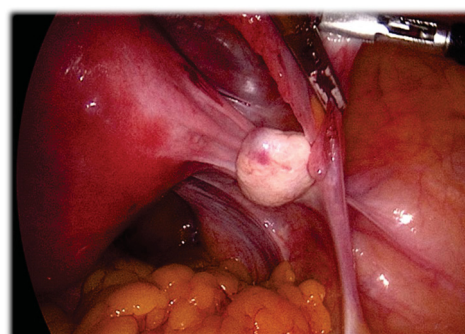


Figura 11. Fossa ovárica direita (os autores)

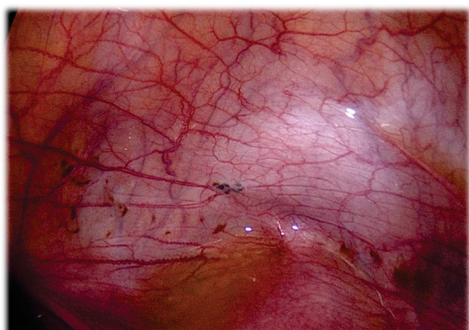


Figura 12. Prega vesico-uterina (os autores)

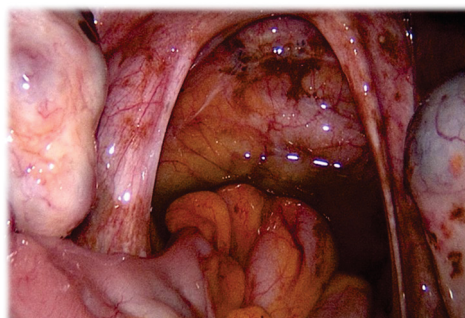


Figura 13. Fundo de saco (os autores)

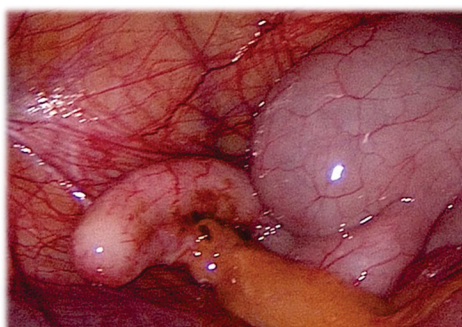


Figura 14. Apêndice cecal (os autores)

3.7.3 Cirurgia e Encaminhamento dos Dados

As lesões de endometriose identificadas foram removidas.

Ao final da cirurgia, as peças cirúrgicas extraídas foram encaminhadas para avaliação anátomo patológica e confirmação da presença de tecido endometriótico.

O questionário rASRM foi preenchido e arquivado no banco de dados. As amostras de sangue coletadas foram encaminhadas ao laboratório de imunopatologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (HC-UFPR) onde foram separadas, identificadas, centrifugadas por 10 minutos, aliquotadas, armazenadas em tubos Eppendorf de 2ml e congeladas a - 80° C.

3.8 PESQUISA DOS AUTOANTICORPOS

No quadro 2 disponibilizamos quais métodos e kits comerciais utilizados na realização dos testes que pesquisaram a presença de autoanticorpos na amostra estudada.

Quadro 2. Testes, método laboratorial, kits comerciais utilizados e país de procedência utilizados na pesquisa dos autoanticorpos.

Autoanticorpo	Método laboratorial	Kit comercial	País
FAN	Imunofluorescência Indireta em células HEp-2	Kallestad® HEp-2 slides – BioRad	EUA
Anticorpos anti-DNA	Imunofluorescência Indireta em <i>Chrytidya lucillae</i>	SCIMEDX CORP	EUA
Perfil ENA – Sm, RNP, Ro (SSA) e La (SSB)	Ensaio imunoenzimático (ELISA)	Orgentech	Alemanha
Anticorpos anti cardiolipina IgM e IgG	Ensaio imunoenzimático (ELISA)	Euroimmun	Dinamarca
Anticorpos anti- endomísio (EmA-IgA)	Imunofluorescência Indireta em esôfago de macaco	Euroimmun	Dinamarca

3.9 METODOLOGIA DA ANÁLISE DOS DADOS

As análises estatísticas foram realizadas com o auxílio do programa SPSS 17,0. Os testes de Kolmogorov-Smirnov e Shapiro-Wilk foram aplicados para avaliação da normalidade do dado. As variáveis contínuas foram expressas como mediana e intervalo interquartil (IIQ), e comparadas com o teste não paramétrico Mann-Whitney. As variáveis categóricas foram expressas em porcentagem e comparadas com o teste exato de Fisher ou Qui-quadrado, conforme adequado. Valores p menores que 0,05 foram considerados estatisticamente significativos.

4 RESULTADOS

4.1 DESCRIÇÃO DA AMOSTRA

O grupo estudado foi formado por 111 mulheres confirmadas com endometriose e 91 mulheres saudáveis no grupo controle.

4.1.1 Dados clínicos e sociodemográficos

Entre as mulheres do grupo estudado, pela classificação rASRM, 34 foram

classificadas no estágio I, 29 no estágio II, 27 no estágio III e 21 no estágio IV (Tabela 1).

As pacientes com endometriose foram divididas em 2 grupos. Estágio inicial (I+II) e avançado (III+IV), para melhor avaliação estatística e comparação com os padrões usados na literatura.

Não encontramos diferença entre os grupos comparados com relação aos sintomas clínicos referidos.

A dismenorreia foi o sintoma mais prevalente (63,1%) tanto no estágio inicial quanto avançado da endometriose, sem relevância estatística.

Tabela 1. Dados epidemiológicos e clínicos das pacientes com endometriose e comparação entre os estágios clínicos.

Dados epidemiológicos e clínicos	Pacientes com Endometriose (N=111)		Endometriose Mínima e Leve (N=63)		Endometriose Moderada e Severa (N=48)		p
Idade <i>mediana [IIQ]</i>	38,0	[32 - 41]	37,0	[32 - 41]	38,5	[33 - 41,5]	0,462
Familiar com endometriose n (%)	20	(18,0)	9	(14,3)	11	(22,9)	0,320
Amenorreia n (%)	2	(1,8)	0	(0)	2	(4,2)	0,185
Uso contínuo de alguma medicação n (%)	56	(50,5)	28	(44,4)	28	(58,3)	0,181
Anticoncepcional n(%)	38	(34,2)	22	(34,9)	16	(33,3)	1,000
Sintomas n (%)							
Dor contínua	44	(39,6)	22	(34,9)	22	(45,8)	0,244
Dismenorreia	70	(63,1)	43	(68,3)	27	(56,3)	0,194
Sangramento aumentado ou irregular	37	(33,3)	25	(39,7)	12	(25,0)	0,154
Infertilidade	43	(38,7)	24	(38,1)	19	(39,6)	1,000
Dispareunia	4	(3,6)	4	(6,3)	0	(,0)	0,132
Assintomática	11	(9,9)	6	(9,5)	5	(10,4)	1,000
Outros*	3	(2,7)	1	(1,6)	2	(4,2)	0,577
Número de gravidez <i>mediana [IIQ]</i>	1	[0 - 2]	1	[0 - 2]	1	[0 - 2]	0,727
Tempo de infertilidade em anos <i>mediana [IIQ]</i>	3,0	[2 - 9]	3,0	[2 - 10]	3,0	[2 - 5,5]	0,622
Tempo de início dos sintomas em anos <i>mediana [IIQ]</i>	3,0	[2 - 7]	4,0	[2 - 10]	3,0	[1 - 7]	0,081
Tempo do ciclo menstrual em dias <i>mediana [IIQ]</i>	28,0	[23 -30]	28,0	[21 - 30]	28,0	[28 - 30]	0,287
Tempo de menstruação em dias <i>mediana [IIQ]</i>	5,0	[3 - 7]	5,0	[3 - 7]	5,0	[4 - 7]	0,769
Já teve alguma IST (sim) n (%)	12	(10,8)	5	(7,9)	7	(14,6)	0,357
HPV n (%)	12	(10,8)	5	(7,9)	7	(14,6)	0,357
Sífilis n (%)	1	(,9)	0	(0)	1	(2,1)	0,432

Estágio clínico n (%)							
Mínima	34	(30,7)	-	-	-	-	-
Leve	29	(26,1)	-	-	-	-	-
Moderada	27	(24,3)	-	-	-	-	-
Severa	21	(18,9)	-	-	-	-	-

Na Tabela 2 apresentamos os dados das pacientes do grupo endometriose com relação ao FAN. Não observamos diferença estatística entre os grupos no que se refere aos sintomas clínicos e estágios da endometriose. A dismenorreia, assim como na tabela anterior, também foi o sintoma mais referido neste comparativo, sendo mais prevalente nos pacientes com endometriose e FAN negativo ($p=0,115$).

História de endometriose foi referida em aproximadamente 18% das pacientes.

Tabela 2. Comparação entre achados positivos e negativos de anticorpos antinucleares (FAN) em pacientes com endometriose.

	FAN negativo (N=85)		FAN positivo N=26)		p
Idade <i>mediana</i> [IIQ]	37,0	[31,0-42]	39,5	[37,0-41,0]	0,149
Familiar com endometriose n(%)	15	(17,6)	5	(19,2)	0,854
Amenorreia n(%)	1	(1,20)	1	(3,8)	0,370
Uso contínuo de alguma medicação n(%)	43	(50,6)	13	(50,0)	0,958
Anticoncepcional n(%)	28	(32,9)	10	(38,5)	0,604
Sintomas n(%)					
Dor contínua	34	(40,0)	10	(38,5)	0,888
Dismenorreia	57	(67,1)	13	(50,0)	0,115
Sangramento aumentado ou irregular	31	(36,5)	6	(23,1)	0,205
Infertilidade	34	(40,0)	9	(34,6)	0,622
Dispareunia	3	(3,5)	1	(3,8)	0,940
Assintomática	6	(7,1)	5	(19,2)	0,125
Outros*	3	(3,5)	0	(,0)	0,331
Número de gravidez <i>mediana</i> [IIQ]	1,0	[0-2]	1,0	[0-1,0]	0,760
Tempo de infertilidade em anos <i>mediana</i> [IIQ]	3,0	[7,5-2,0]	5,0	[2,0-10,0]	0,500
Tempo de início dos sintomas em anos <i>mediana</i> [IIQ]	3,5	[2,0-8,0]	2,0	[1,0-7,0]	0,294
Tempo do ciclo menstrual em dias <i>mediana</i> [IIQ]	28,0	[24,0-30]	28,0	[15,-28,0]	0,251
Tempo de menstruação em dias <i>mediana</i> [IIQ]	5,0	[3,0-7,0]	5,0	[3,0-7,0]	0,809
Já teve alguma IST (sim) n(%)	9	(10,6)	3	(11,5)	0,891
HPV n(%)	9	(10,6)	3	(11,5)	0,891
Sífilis n(%)	0	(,0)	1	(3,8)	0,234

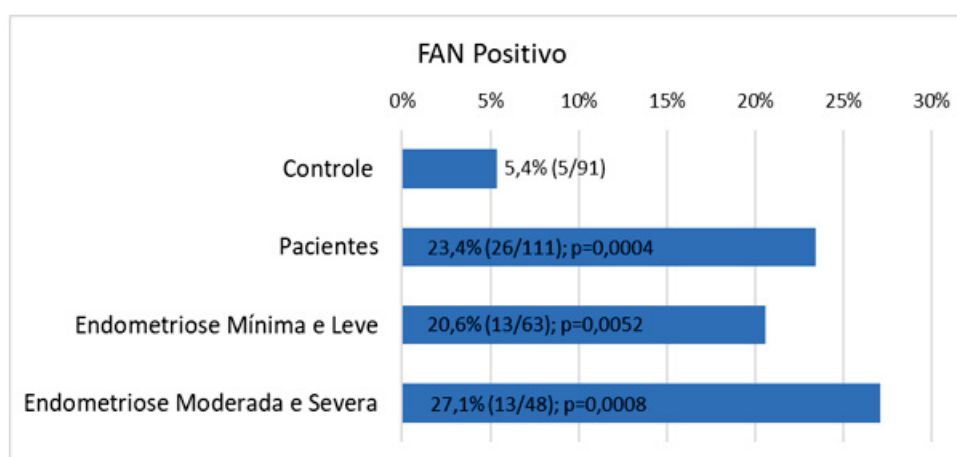
Estágio clínico n(%)					
Mínima	26	(30,6)	8	(30,8)	0,509
Leve	24	(28,2)	5	(19,2)	
Moderada	18	(21,2)	9	(34,6)	
Severa	17	(20,0)	4	(15,4)	
Estágio clínico agrupado n(%)					
Mínima e Leve	50	(58,8)	13	(50,0)	0,427
Moderado e Severo	35	(41,2)	13	(50,0)	

4.2 PESQUISA DOS AUTOANTICORPOS

4.2.1 Autoanticorpo antinuclear (FAN)

Dentre as pacientes com endometriose, 26 (23,4%) foram positivas para anticorpos antinucleares, em estágios variados, como pode ser visto na Figura 15. Houve significância estatística quando comparado ao grupo controle ($p=0,0004$).

Figura 15. Frequência de achados positivos de anticorpos antinucleares (FAN) em pacientes com endometriose e controles. Valores de p referentes a comparação com grupo controle.



Na Tabela 3 expusemos o padrão do FAN sem diferenciar os estágios da endometriose. O padrão fino foi o mais prevalente no grupo endometriose (69,2%) enquanto no grupo controle foi o padrão fino denso (40%).

O título de FAN 1:80 foi o predominante tanto no grupo endometriose quanto controles.

Tabela 3. Achados de anticorpos antinucleares (FAN) em pacientes com endometriose e controles.

Anticorpo	Controle		Pacientes		Controle vs. Pacientes
	(N=91)		(N=111)		p
FAN positivo n (%)	5/91	(5,4)	26/111	(23,4)	0,0004*
Padrão n (%)					
Fino denso	2/5	(40,0)	3/26	(11,5)	n.a.
Fino	1/5	(20,0)	18/26	(69,2)	
Grosso			1/26	(3,8)	
Homogêneo			1/26	(3,8)	
Nucleolar			3/26	(11,5)	
Título <i>mediana</i> n (%)					
1/80	3/5	(60,0)	15/26	(57,7)	n.a.
1/160	1/5	(20,0)	8/26	(30,8)	
1/320	1/5	(20,0)	3/26	(11,5)	

n.a. não se aplica

*OR= 5,26 (IC95% 1,92-14,3)

Na tabela 4 analisamos os achados de FAN em controles e comparamos com estágios clínicos da endometriose. Houve diferença estatística tanto nos estágios iniciais ($p=0,0052$) quanto nos estágios avançados ($p=0,0008$). Essa significância não foi encontrada quando comparamos os estágios iniciais com avançados ($p=0,499$).

Tabela 4. Achados de anticorpos antinucleares (FAN) em controles e estágios clínicos da endometriose.

Anticorpo	Controle		Endometriose Mínima e Leve		Endometriose Moderada e Severa		Controle vs. Mínima e Leve	Controle vs. Moderada e Severa	Mínima e Leve vs. Moderada e Severa
	(N=91)		(N=63)		(N=48)		p	p	p
FAN positivo n(%)	5/91	(5,4)	13/63	(20,6)	13/48	(27,1)	0,0052*	0,0008*	0,499
Padrão n(%)									
Fino denso	2/5	(40,0)	0	(,0)	3/13	(23,1)	n.a.	n.a.	n.a.
Fino	1/5	(20,0)	11/13	(84,6)	7/13	(53,8)			
Grosso			1/13	(7,7)	0	(,0)			
Homogêneo			0	(,0)	1/13	(7,7)			
Nucleolar			1/13	(7,7)	2/13	(15,4)			
Título <i>mediana</i> n (%)									
1/80	3/5	(60,0)	10/13	(76,9)	5/13	(38,5)	n.a.	n.a.	0,135
1/160	1/5	(20,0)	2/13	(15,4)	6/13	(46,2)			
1/320	1/5	(20,0)	1/13	(7,7)	2/13	(15,4)			

*OR=4,47 (IC95% 1,50-13,3)

**OR=6,38 (IC95% 2,11-19,3)

4.2.2 Anticorpos anti-DNA e perfil ENA

As amostras positivas para o FAN nos grupos endometriose e controles foram testadas para o anti-DNA e realizado o perfil ENA. Todas as amostras foram negativas para anti-DNA e para todos os demais autoanticorpos testados.

4.2.3 Anticorpo anticardiolipina

Todas as pacientes com endometriose e controles foram testadas para anticorpos aCL IgG e IgM. Apenas uma paciente (amostra 27) foi positiva para IgM-aCL (48 U/mL). A paciente não apresentava sintomas de trombofilia e nenhuma queixa relacionada com a presença desse autoanticorpo. Todas as demais amostras de pacientes e controles foram negativas.

4.2.4 Anticorpo anti-endomisio (Ema-IgA)

Todos os pacientes e controles foram testados para a presença do EmA-IgA pela técnica de Imunofluorescência indireta. Todas as amostras foram negativas.

5 DISCUSSÃO

A coexistência de endometriose e autoimunidade é uma ocorrência bem conhecida. Algumas pesquisas recentes indicam alterações das células T reguladoras (Treg) na endometriose. Um número aumentado de Tregs e macrófagos altamente ativos foi encontrado no fluido peritoneal de mulheres com endometriose (Szukiewicz, 2022). Há evidências de aumento de citocinas pró-inflamatórias (interleucinas e Fator de Necrose Tumoral), fatores de crescimento e fatores angiogênicos. Embora seja evidenciado aumento das citocinas e ativação dos macrófagos no peritônio, ocorre uma redução na atividade fagocitária (Zhang *et al.*, 2018).

O principal achado do estudo foi a alta positividade do FAN em pacientes com endometriose. No entanto, os anticorpos específicos para doenças como lúpus (anti-DNA, anti-SM) foram negativos. Além disso, não se observou associação com a gravidade da endometriose, idade da paciente, sintomas, tempo de doença ou tempo

de infertilidade. Tal achado pode ser devido à endometriose ser uma doença que apresenta algumas disfunções imunológicas e presença de atividade inflamatória.

Pela significativa presença do FAN, é possível sugerir que as mulheres com endometriose, embora não apresentem doença autoimune confirmada, apresentam um estado de autoimunidade.

A média de idade das pacientes com endometriose foi de 36,8 anos. Semelhante aos trabalhos publicados em pacientes com endometriose submetidos à cirurgia (Kavoussi *et al.*, 2006; Schliep *et al.*, 2017; Ramin-Wright *et al.*, 2018; Coloma *et al.*, 2023). Martire *et al.*, encontraram um maior número de lesões de endometriose profunda em pacientes com 21 - 25 anos quando comparada com 12-16 anos sugerindo que, há um crescimento e agravamento da patologia com o passar dos ciclos menstruais (Martire *et al.*, 2022).

Embora a progressão de lesões mínimas a quadros mais severos nunca tenha sido observada ou demonstrada, o conceito de ser uma lesão progressiva é amplamente aceita (Buttram, 1978; Koninckx *et al.*, 2021). Por outro lado, há relatos que as lesões de endometriose parecem ter um ciclo natural autolimitado. Após um período de crescimento as lesões tornam-se inativas provavelmente pela fibrose ocorrida (Koninckx *et al.*, 2021).

Conforme a classificação da rASRM de endometriose, nosso estudo apresentou uma distribuição proporcional entre os diversos graus. Isso também foi demonstrado nos estudos de (Kavoussi *et al.*, 2006; Laudański *et al.*, 2023). Há na literatura estudos com predomínio dos estágios iniciais enquanto outros com estágios mais avançados (Bellelis *et al.*, 2010). Essa diferença entre as amostras na literatura pode ser devido a característica do serviço de atendimento. Possivelmente trabalhos realizados em centros específicos de endometriose poderão encontrar estágios mais avançados do que naqueles cujo atendimento é mais democratizado.

A dismenorreia foi o sintoma mais referido pelas nossas pacientes (63,1%), o que vai ao encontro da literatura (Arruda *et al.*, 2003; Bellelis *et al.*, 2010; Schliep *et al.*, 2017; Ramin-Wright *et al.*, 2018; Coloma *et al.*, 2023). Observamos que a dor no período menstrual foi mais frequente nas pacientes em estágios iniciais (68,3%) do que em estágios avançados (56,3%), apesar de não haver significância estatística. Outros estudos também não evidenciaram diferença significativa entre a sintomatologia e os graus de endometriose, incluindo a dismenorreia (Schliep *et al.*, 2017). Entendemos que por ser a queixa mais prevalente, e endometriose deveria

sempre ser suspeitada no diagnóstico diferencial de dor pélvica. Essa abordagem poderia evitar que a descoberta da doença fosse postergada.

Um erro comum é excluir o diagnóstico da endometriose quando os exames de imagem são negativos (Koninckx *et al.*, 2021). Isso retarda o diagnóstico da doença, tendo uma média de 10 anos na Alemanha e Áustria, 8 anos no Reino Unido e Espanha, 7 anos no Brasil e Noruega, 7-10 anos na Itália e 4 – 5 anos na Irlanda e Bélgica (Giudice *et al.*, 2004; Dunselman *et al.*, 2014; Finotti *et al.*, 2021). No nosso estudo, o tempo médio do início dos sintomas até a cirurgia foi de 5,5 anos, condizente com a literatura.

Diversos biomarcadores têm sido estudados até o momento, porém nenhum tem alta sensibilidade para diagnóstico da endometriose (Luisi *et al.*, 2015).

O teste de FAN foi cinco vezes mais frequente em pacientes com endometriose quando comparadas aos controles. Esses dados estão compatíveis com os reportados na literatura. Avaliaram pacientes com endometriose profunda (n=50) e observaram um aumento significativo dos anticorpos antinuclear (20%) quando comparados aos grupos sem endometriose e com endometriose de ovário (Coloma *et al.*, 2023).

Por outro lado, Dias *et al.* não encontraram associação entre FAN e endometriose. Neste estudo, não há relatos quanto a exclusão das pacientes com doenças autoimunes, pois nas doenças autoimunes há um aumento de autoanticorpos. (Dias *et al.*, 2006).

Assim como no estudo de Coloma *et al.* nossos pacientes com endometriose e FAN positivos tiveram resultados anti-ENA negativos. Outros autores demonstraram que o FAN positivo é um forte indicador da presença de doença autoimune sendo então um teste de triagem para autoimunidade.

Os anticorpos anti-ENA são específicos, sendo útil no diagnóstico específico de doenças autoimunes. Desta forma, positividade do FAN, com anti-ENA negativos, pode refletir um estado de autoimunidade (Coloma *et al.*, 2023).

Cabe ressaltar ainda que, os padrões de imunofluorescência encontrados na maioria dos casos foi o pontilhado fino, com título 1:80. Em geral, pacientes com doenças reumáticas apresentam altos títulos (maiores que 1:160). O padrão pontilhado fino está associado a diversas doenças autoimunes (Cruvinel *et al.*, 2022)

A relação entre doença celíaca e endometriose foi sugerida em um estudo retrospectivo com 66089 mulheres suecas, entre 16 e 45 anos. Apresentou

associação entre doença celíaca e risco de desenvolver endometriose, sendo aqueles com maior risco para desenvolver endometriose principalmente no primeiro ano após o diagnóstico da doença intestinal (risco absoluto de 112/100.000 pessoas/ano) (Stephansson *et al.*, 2011).

Nenhum paciente ou controle foi positivo para o EmA-IgA. A sorologia para doença celíaca tem um valor preditivo negativo, que se aproxima de 100%. Os anticorpos anti-endomísio tem sensibilidade de quase 100% e com valor preditivo positivo de 80% (Hornung *et al.*, 2012). Todos os pacientes testados foram negativos para anti-EMA sugerindo não serem portadores de doença celíaca.

Marziali e colaboradores mostraram que houve uma redução na dor em 75% de 207 mulheres com endometriose profunda (excluídas as com diagnóstico de DC) após 12 meses de dieta sem glúten ($p < 0,005$) (Marziali *et al.*, 2015). Atualmente sabe-se que, além da doença celíaca e alergia ao glúten, há pacientes com sensibilidade ao glúten não celíaca.

Portadores de intolerância ao glúten apresentam sintomatologia clínica, porém os exames laboratoriais são negativos para doença celíaca. Com restrição da ingestão de glúten, ocorre remissão completa dos sintomas.

A remoção do glúten da dieta também foi a mudança alimentar que melhor apresentou redução dos sintomas relacionados a endometriose nas mulheres holandesas. Quanto maior o tempo de restrição, maior foi a percepção desses efeitos positivos (Krabbenborg *et al.*, 2021).

Com relação ao anticorpo anticardiolipina, apenas uma paciente apresentou IgM-aCL positivo, sem referir sintomas clínicos. Nossos achados estão em conformidade com a literatura, apesar de haver poucos estudos. Alguns autores relataram a positividade do aCL em mulheres com endometriose. Achados sem significância estatística (Gleicher *et al.*, 1987; Kennedy *et al.*, 1989; Kilpatrick *et al.*, 1991).

Uma das limitações do estudo é o formato. Por ser um estudo transversal, não foi possível realizar avaliação antes da presença de endometriose e no pós-operatório tardio. Essa falta de informação impossibilita avaliar há quanto tempo e por qual período o FAN foi/será positivo. A amostra teve limitações devido ao período em que foi realizado. A pandemia de COVID-19 obrigou a restrição dos internamentos cirúrgicos eletivos.

A endometriose é uma doença ainda incurável e comum, que impacta na

qualidade de vida, e representa um cenário imunológico único. As alterações descritas na resposta imune celular e suas citocinas estão relacionadas à fisiopatologia (fuga imune, adesão, invasão, angiogênese e proliferação). Além disso, a presença de autoanticorpos é outra consequência da disfunção do sistema imunológico. Essas alterações imunológicas podem causar diminuição da fecundidade ou mesmo infertilidade por afetar o endométrio(Zhang *et al.*, 2018).

Estudos devem ser direcionados para melhorar o entendimento de quais moléculas do sistema imune participam desse processo, para quem sabe futuramente, poder bloquear a evolução da doença.

6 CONCLUSÕES

- 1- A presença do FAN foi significativamente maior nas pacientes com endometriose;
- 2- Não foi observada associação significativa nas pacientes com endometriose do FAN com a gravidade da endometriose, idade da paciente, sintomas, tempo de doença ou tempo de infertilidade;
- 3- A pesquisa dos anticorpos anti-DNA, anti-Ro, anti-La, anti-RNP e anti-Sm foi negativa em todas as pacientes;
- 4- A pesquisa dos anticorpos anticardiolipina IgM e IgG foi positiva apenas em uma paciente que não apresentava sintomas clínico de trombofilia;
- 5- A pesquisa do autoanticorpo anti-endométrio foi negativa em todas as pacientes.

REFERÊNCIAS

ABRAO, M. S.; ANDRES, M. P.; MILLER, C. E.; GINGOLD, J. A.; RIUS, M.; NETO, J. S.; CARMONA, F. AAGL 2021 Endometriosis Classification: An Anatomy-based Surgical Complexity Score. **Journal of Minimally Invasive Gynecology**, v. 28, n. 11, p. 1941- 1950.e1, 1 nov. 2021.

ABRAO, M. S.; GONÇALVES, M. O. D. C.; DIAS, J. A.; PODGAEC, S.; CHAMIE, L. P.; BLASBALG, R. 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.

ADAMSON, G. D.; PASTA, D. J. Endometriosis fertility index: The new, validated endometriosis staging system. **Fertility and Sterility**, v. 94, n. 5, p. 1609–1615, out. 2010.

AHN, S. H.; KHALAJ, K.; YOUNG, S. L.; LESSEY, B. A.; KOTI, M.; TAYADE, C. Immune-inflammation gene signatures in endometriosis patients. **Fertility and Sterility**, v. 106, n. 6, p. 1420- 1431.e7, 1 nov. 2016.

AHN, S. H.; MONSANTO, S. P.; MILLER, C.; SINGH, S. S.; THOMAS, R.; TAYADE, C. Pathophysiology and immune dysfunction in endometriosis. **BioMed Research International**, v. 2015, 2015.

ALSAED, O. S.; ALAMLIH, L. I.; AL-RADIDEH, O.; CHANDRA, P.; ALEMADI, S.; AL-ALLAF, A. W. Clinical utility of ANA-ELISA vs ANA-immunofluorescence in connective tissue diseases. **Scientific Reports**, v. 11, n. 1, 1 dez. 2021.

ANIS, S.; FATIMA, A.; ABDUL JABBAR, S.; ARAIN, T. ANA-specific antibodies, ANA patterns, anti-ds-DNA results, and clinical diagnosis: a laboratory and clinical audit. **Immunologic Research**, 2022.

ARAFAH, M.; RASHID, S.; AKHTAR, M. **Endometriosis: A Comprehensive Review**. [s.l: s.n.]. Disponível em: <<http://journals.lww.com/anatomicpathology>>.

ARRUDA, M. S.; PETTA, C. A.; ABRÃO, M. S.; BENETTI-PINTO, C. L. 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, 1 abr. 2003.

BECKER, C. M. *et al.* ESHRE guideline: endometriosis. **Human Reproduction Open**, v. 2022, n. 2, 4 mar. 2022.

BELLELIS, P.; DIAS, J. A.; PODGAEC, S.; GONZALES, M.; BARACAT, E. C.; ABRÃO, M. S. Epidemiological and clinical aspects of pelvic endometriosis—a case

series. **Revista da Associacao Medica Brasileira (1992)**, v. 56, n. 4, p. 467–71, 2010.

BOGER, C. P. C.; THOMAS, P. W.; NICHOLAS, D. S.; SURGENOR, S. L.; SNOOK, J. A. **Determinants of endomysial antibody status in untreated coeliac disease***European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. [s.l.] Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins, 2007.

BOON, L.; BELMONDO, T.; VULSTEKE, J.-B.; WUYTS, G.; DERUA, R.; HÜE, S.; BOSSUYT, X. Anti-Ki/anti-PA28γ autoantibodies contribute to the HEP-2 indirect immunofluorescence nuclear speckled pattern. **Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)**, v. 0, n. 0, 30 nov. 2022.

BU'ITRAM, V. C. **AN EXPANDED CLASSIFICATION OF ENDOMETRIOSIS**. [s.l.: s.n.].

CATASSI, C.; VERDU, E. F.; BAI, J. C.; LIONETTI, E. **Coeliac disease***The Lancet*Elsevier B.V., , 25 jun. 2022.

CECCARELLI, F.; NATALUCCI, F.; OLIVIERI, G.; PIRONE, C.; PICCIARIELLO, L.; OREFICE, V.; TRUGLIA, S.; SPINELLI, F. R.; ALESSANDRI, C.; CHISTOLINI, A.; CONTI, F. Development of Systemic Autoimmune Diseases in Healthy Subjects Persistently Positive for Antiphospholipid Antibodies: Long-Term Follow-Up Study. **Biomolecules**, v. 12, n. 8, 1 ago. 2022.

CHAN, E. K. L. *et al.* Report of the First International Consensus on Standardized Nomenclature of Antinuclear Antibody HEP-2 Cell Patterns (ICAP) 2014-2015. **Frontiers in Immunology**, v. 6, n. JUL, 2015.

CHANTALAT, E. *et al.* Estrogen receptors and endometriosis. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 8, p. 1–17, 2020.

CHAPRON, C.; LAFAY-PILLET, M.-C.; SANTULLI, P.; BOURDON, M.; MAIGNIEN, C.; GAUDET-CHARDONNET, A.; MAITROT-MANTELET, L.; BORGHESE, B.; MARCELLIN, L. A new validated screening method for endometriosis diagnosis based on patient questionnaires. 2022.

CHAPRON, C.; MARCELLIN, L.; BORGHESE, B.; SANTULLI, P. **Rethinking mechanisms, diagnosis and management of endometriosis***Nature Reviews Endocrinology*Nature Publishing Group, , 1 nov. 2019.

CHAUHAN, U.; CASSIDY, B.; COHEN TERVAERT, J. W. **ASIA (Shoenfeld's syndrome) due to hysteroscopic Essure sterilization***Autoimmunity Reviews*Elsevier B.V., , 1 dez. 2021.

CHORZELSKI, T. P.; BEUTNERF, E. H.; SULEJ, J.; TCHORZEWSKA, H.; JABLONSKA, S.; KUMARF, V.; KAPUSCINSKAT, A. **IgA anti-endomysium antibody. A new immunological marker of dermatitis herpetiformis and coeliac disease***British Journal of Dermatology*. [s.l: s.n.].

COLOMA, J. L.; MARTÍNEZ-ZAMORA; TÀSSIES, D.; REVERTER, J. C.; ESPINOSA, G.; CERVERA, R.; CARMONA, F. Serological autoimmune profile of systemic lupus erythematosus in deep and non-deep endometriosis patients. **Journal of Reproductive Immunology**, v. 156, p. 103827, mar. 2023.

CRUVINEL, W. DE M. *et al.* VI Brazilian consensus guidelines for detection of anti-cell autoantibodies on HEp-2 cells. **Advances in Rheumatology**, v. 62, n. 1, 1 dez. 2022.

DELLAVANCE, A. *et al.* The first Brazilian Consensus for Standardization of ANA in HEp-2 Cells. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 38, n. 3, p. 207–216, 2002.

DELLAVANCE, A.; ANDRADE, L. E. C. Como interpretar e valorizar adequadamente o teste de anticorpos antinúcleo. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 43, n. 3, p. 157–168, 2007.

DELLAVANCE, A.; LUÍS, ; ANDRADE, E. C. **Antinuclear antibodies HEp-2 cells Autoantibodies Autoimmune diseases Serological markers Como interpretar e valorizar adequadamente o teste de anticorpos antinúcleo How to interpret and appropriately appreciate the antinuclear antibody test**. [s.l: s.n.].

DIAS, J. A.; OLIVEIRA, R. M. DE; ABRAO, M. S. Antinuclear antibodies and endometriosis. **International Journal of Gynecology and Obstetrics**, v. 93, n. 3, p. 262–263, 2006.

DINSE, G. E.; PARKS, C. G.; WEINBERG, C. R.; CO, C. A.; WILKERSON, J.; ZELDIN, D. C.; CHAN, E. K. L.; MILLER, F. W. Increasing Prevalence of Antinuclear Antibodies in the United States. **Arthritis & Rheumatology**, p. 1–10, 2022.

DUNSELMAN, G. A. J. *et al.* ESHRE guideline: Management of women with endometriosis. **Human Reproduction**, v. 29, n. 3, p. 400–412, 2014.

EATON, W. W.; ROSE, N. R.; KALAYDJIAN, A.; PEDERSEN, M. G.; MORTENSEN, P. B. Epidemiology of autoimmune diseases in Denmark. **Journal of Autoimmunity**, v. 29, n. 1, p. 1–9, ago. 2007.

EISENBERG, V. H.; ZOLTI, M.; SORIANO, D. Is there an association between autoimmunity and endometriosis? **Autoimmunity Reviews**, v. 11, n. 11, p. 806–814,

2012.

ELGAFOR EL SHARKWY, I. A. Combination of non-invasive and semi-invasive tests for diagnosis of minimal to mild endometriosis. **Archives of Gynecology and Obstetrics**, v. 288, n. 4, p. 793–797, out. 2013.

FALCONE, T.; FLYCKT-REBECCA, R. Clinical management of endometriosis. **Obstetrics and Gynecology**, v. 131, n. 3, p. 557–571, 2018.

FEBRASGO. Manual de Endometriose. 2014.

FERTILITY AND STERILITY® Special contribution Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996 American Society for Reproductive Medicine*t. . [s.l: s.n.].

Fertility problems: assessment and treatment Clinical guideline. . [s.l: s.n.]. Disponível em: <www.nice.org.uk/guidance/cg156>.

FINOTTI, M. F. *et al.* **Endometriose - Protocolos Febrasgo**. [s.l: s.n.].

FRUMKIN, N.; SCHMÄDECKER, R.; ISERMANN, R.; KECKSTEIN, J.; ULRICH, U. A. **Surgical Treatment of Deep Endometriosis***Geburtshilfe und Frauenheilkunde* Georg Thieme Verlag, , 1 jan. 2023.

GAJBHIYE, R. K. **Endometriosis and inflammatory immune responses: Indian experience***American Journal of Reproductive Immunology* John Wiley and Sons Inc, , 2022.

GIUDICE, L. C.; KAO, L. C. Endometriosis. **Lancet**, v. 364, n. 9447, p. 1789–1799, 2004a.

____. **Endometriosis***Lancet. Anais...Elsevier B.V.*, 13 nov. 2004b

____. **Endometriosis***Lancet. Anais...Elsevier B.V.*, 13 nov. 2004c

GLEICHER, N.; EL-ROEIY, A.; CONFINO, E.; FRIBERG, J. Is endometriosis an autoimmune disease? **Obstetrics and gynecology**, v. 70, n. 1, p. 115–123, jul. 1987.

GREENBAUM, H.; GALPER, B. E. L.; DECTER, D. H.; EISENBERG, V. H. Endometriosis and autoimmunity: Can autoantibodies be used as a non-invasive early diagnostic tool? **Autoimmunity Reviews**, v. 20, n. 5, p. 102795, 2021.

GRUENWALD, P. Origin of endometriosis from the mesenchyme of the celomic walls. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 44, n. 3, p. 470–474, 1942.

GUEDON, A. F. *et al.* Identifying high-risk profile in primary antiphospholipid syndrome through cluster analysis: French multicentric cohort study. **RMD Open**, v. 9,

n. 1, p. e002881, 9 mar. 2023.

GUO, S. W. **Cancer driver mutations in endometriosis: Variations on the major theme of fibrogenesis***Reproductive Medicine and Biology* John Wiley and Sons Ltd, , 1 out. 2018.

HALME, J.; HAMMOND, M. G.; HULKA, J. F.; RAJ, S. G.; TALBERT, L. M. Retrograde menstruation in healthy women and in patients with endometriosis. **Obstetrics and Gynecology**, v. 64, n. 2, p. 151–154, 1984.

HENDRIKS, R. W.; CORNETH, O. B. J. B Cell Signaling and Activation in Autoimmunity. **Cells**, v. 12, n. 3, p. 499, 3 fev. 2023.

HORNUNG, T.; GORDINS, P. ; PARKER, C.; THOMPSON, N. Positive tissue transglutaminase antibodies with negative endomysial antibodies: coeliac disease or not? [s.d.].

IMRAN, K.; LOYA, A.; HAMEED, M.; SIDDIQUI, I. A.; SHEIKH, U. N. The Frequency of Immunofluorescence Antinuclear Antibody Patterns and Extractable Nuclear Antigen: Experience From a Large Laboratory in Pakistan. **Cureus**, 4 jan. 2023.

JAYSON, : : M; HEPBURN, A. L.; CHARLES, P. J. **Heberden Historical Series/Series Editor Antinuclear factor**. [s.l: s.n.].

JOHNSON, N. P. *et al.* World endometriosis society consensus on the classification of endometriosis. **Human Reproduction**, v. 32, n. 2, p. 315–324, 1 fev. 2017.

KAPOOR, R.; STRATOPOULOU, C. A.; DOLMANS, M. M. **Pathogenesis of endometriosis: New insights into prospective therapies***International Journal of Molecular Sciences* MDPI, , 1 nov. 2021.

KAVOUSSI, S. K.; MUELLER, M. D.; LEBOVIC, D. I. Expression of mannose-binding lectin in the peritoneal fluid of women with and without endometriosis. **Fertility and Sterility**, v. 85, n. 5, p. 1526–1528, maio 2006.

KAYSER, C.; DUTRA, L. A.; REIS-NETO, E. T. DOS; CASTRO, C. H. DE M.; FRITZLER, M. J.; ANDRADE, L. E. C. **The Role of Autoantibody Testing in Modern Personalized Medicine***Clinical Reviews in Allergy and Immunology* Springer, , 1 out. 2022.

KECKSTEIN, J. *et al.* **The #Enzian classification: A comprehensive non-invasive and surgical description system for endometriosis***Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* John Wiley and Sons Inc, , 1 jul. 2021.

KENNEDY, S. H.; NUNN, B.; CEDERHOLM-WILLIAMS, S. A.; BARLOW, D. H. Cardiolipin antibody levels in endometriosis and systemic lupus erythematosus. **Fertility and Sterility**, v. 52, n. 6, p. 1061–1062, 1989.

KILPATRICK, D. C.; HAINING, R. E. B.; SMITH, S. S. K. Are cardiolipin antibody levels elevated in endometriosis? **Fertility and Sterility**, v. 55, n. 2, p. 436–437, 1991.

KOBAYASHI, H.; HIGASHIURA, Y.; SHIGETOMI, H.; KAJIHARA, H. Pathogenesis of endometriosis: The role of initial infection and subsequent sterile inflammation (Review). **Molecular Medicine Reports**, v. 9, n. 1, p. 9–15, 2014a.

____. Pathogenesis of endometriosis: The role of initial infection and subsequent sterile inflammation (Review). **Molecular Medicine Reports**, v. 9, n. 1, p. 9–15, jan. 2014b.

KONINCKX, P. R.; FERNANDES, R.; USSIA, A.; SCHINDLER, L.; WATTIEZ, A.; AL-SUWAIDI, S.; AMRO, B.; AL-MAAMARI, B.; HAKIM, Z.; TAHLAK, M. **Pathogenesis Based Diagnosis and Treatment of Endometriosis**Frontiers in EndocrinologyFrontiers Media S.A., , 25 nov. 2021.

KONINCKX, P. R.; USSIA, A.; ADAMYAN, L.; TAHLAK, M.; KECKSTEIN, J.; WATTIEZ, A.; MARTIN, D. C. **The epidemiology of endometriosis is poorly known as the pathophysiology and diagnosis are unclear**Best Practice and Research: Clinical Obstetrics and GynaecologyBailliere Tindall Ltd, , 1 mar. 2021.

KRABBENBORG, I.; ROOS, N. DE; GRINTEN, P. VAN DER; NAP, A. Diet quality and perceived effects of dietary changes in Dutch endometriosis patients: an observational study. **Reproductive BioMedicine Online**, v. 00, n. 0, p. 1–10, 2021.

KUJA-HALKOLA, R.; LEBWOHL, B.; HALFVARSON, J.; WIJMENGA, C.; MAGNUSSON, P. K. E.; LUDVIGSSON, J. F. Heritability of non-HLA genetics in coeliac disease: A population-based study in 107 000 twins. **Gut**, v. 65, n. 11, p. 1793–1798, 1 nov. 2016.

KVASKOFF, M.; MU, F.; TERRY, K. L.; HARRIS, H. R.; POOLE, E. M.; FARLAND, L.; MISSMER, S. A. Endometriosis: A high-risk population for major chronic diseases? **Human Reproduction Update**, v. 21, n. 4, p. 500–516, 31 out. 2014.

LAUDAŃSKI, P. *et al.* Autoantibody screening of plasma and peritoneal fluid of patients with endometriosis. **Human Reproduction**, 7 fev. 2023.

LUISI, S.; PINZAUTI, S.; REGINI, C.; PETRAGLIA, F. **Serum markers for the noninvasive diagnosis of endometriosis**Women's HealthFuture Medicine Ltd., , 1

ago. 2015.

MAHROUM, N.; ZOUBI, M.; LAVINE, N.; OHAYON, A.; AMITAL, H.; SHOENFELD, Y. **The mosaic of autoimmunity - A taste for more. The 12th international congress of autoimmunity 2021 (AUTO12) virtualAutoimmunity Reviews**Elsevier B.V., , 1 nov. 2021.

MANKAÏ, A.; MELAYAH, S.; BOUSETTA, S.; GHOZZI, M.; YACOUB-JEMNI, S.; GHEDIRA, I. Antiphospholipid antibodies in autoimmune thyroid diseases. **Journal of Clinical Laboratory Analysis**, v. 36, n. 12, 1 dez. 2022.

MARGATHO, D.; CARVALHO, N. M.; BAHAMONDES, L. Endometriosis-associated pain scores and biomarkers in users of the etonogestrel-releasing subdermal implant or the 52-mg levonorgestrel-releasing intrauterine system for up to 24 months. **The European Journal of Contraception & Reproductive Health Care**, v. 25, n. 2, p. 133–140, 3 mar. 2020.

MARTIRE, F. G.; RUSSO, C.; SELNTIGIA, A.; NOCITA, E.; SORECA, G.; LAZZERI, L.; ZUPI, E.; EXACOUSTOS, C. Early non-invasive diagnosis of endometriosis: dysmenorrhea and specific ultrasound findings are important indicators in young women. **Fertility and Sterility**, dez. 2022.

MARZIALI, M.; CAPOZZOLO, T. Role of Gluten-Free Diet in the Management of Chronic Pelvic Pain of Deep Infiltrating Endometriosis. **Journal of Minimally Invasive Gynecology**, v. 22, n. 6, p. S51–S52, nov. 2015.

MATARESE, G.; PLACIDO, G. DE; NIKAS, Y.; ALVIGGI, C. Pathogenesis of endometriosis: Natural immunity dysfunction or autoimmune disease? **Trends in Molecular Medicine**, v. 9, n. 5, p. 223–228, 2003.

MEHEDINTU C; PLOGEA MN; IONESCU S; ANTONOVICI M. **Endometriosis still a challengeJournal of Medicine and Life**. [s.l: s.n.].

MIYAKIS, S. *et al.* International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). **Journal of Thrombosis and Haemostasis**, v. 4, n. 2, p. 295–306, fev. 2006.

MOURA, A. P. C.; RIBEIRO, H. S. A. A.; BERNARDO, W. M.; SIMÕES, R.; TORRES, U. S.; D'IPPOLITO, G.; BAZOT, M.; RIBEIRO, P. A. A. G. **Accuracy of transvaginal sonography versus magnetic resonance imaging in the diagnosis of rectosigmoid endometriosis: Systematic review and meta-analysisPLoS ONE**Public Library of Science, , 1 abr. 2019.

NAGI, S.; AYOUB, B.; ALI, M.; ELKHADRY, S.; ABDALLAH, H.; RIZK, M.

Autoantibodies: are they a clue for liver diseases? **Clinical and Experimental Hepatology**, v. 8, n. 4, p. 309–314, 2022.

NETO, J. N.; ABRÃO, M. S.; SCHOR, E.; ROSA-E-SILVA, J. C. **Surgical Classification of Endometriosis** *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetricia* Georg Thieme Verlag, , 1 ago. 2022.

NOTHNICK, W. B. Treating endometriosis as an autoimmune disease. **Fertility and Sterility**, v. 76, n. 2, p. 223–231, 2001.

PARAZZINI, F.; ESPOSITO, G.; TOZZI, L.; NOLI, S.; BIANCHI, S. Epidemiology of endometriosis and its comorbidities. **European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology**, v. 209, p. 3–7, 1 fev. 2017.

PETRI, M. **Epidemiology of the antiphospholipid antibody syndrome** *Journal of Autoimmunity*. **Anais...** Academic Press, 2000

RAMIN-WRIGHT, A. *et al.* Fatigue - A symptom in endometriosis. **Human Reproduction**, v. 33, n. 8, p. 1459–1465, 2018.

ROLLA, E. **Endometriosis: Advances and controversies in classification, pathogenesis, diagnosis, and treatment: [Version 1; peer review: 4 approved]** **F1000Research** F1000 Research Ltd, , 2019.

RUBIO-TAPIA, A.; HILL, I. D.; KELLY, C. P.; CALDERWOOD, A. H.; MURRAY, J. A. ACG clinical guidelines: Diagnosis and management of celiac disease. **American Journal of Gastroenterology**, v. 108, n. 5, p. 656–676, maio 2013.

SAMPSON, J. A. Metastatic or Embolic Endometriosis, due to the Menstrual Dissemination of Endometrial Tissue into the Venous Circulation. **The American journal of pathology**, v. 3, n. 2, p. 93- 110.43, 1927.

SAUNDERS, P. T. K.; HORNE, A. W. Endometriosis: Etiology, pathobiology, and therapeutic prospects. **Cell**, v. 184, n. 11, p. 2807–2824, 27 maio 2021.

SCHLIEP, K. C.; CHEN, Z.; STANFORD, J. B.; XIE, Y.; MUMFORD, S. L.; HAMMOUD, A. O.; BOIMAN JOHNSTONE, E.; DORAIS, J. K.; VARNER, M. W.; BUCK LOUIS, G. M.; PETERSON, C. M. Endometriosis diagnosis and staging by operating surgeon and expert review using multiple diagnostic tools: an inter-rater agreement study. **BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology**, v. 124, n. 2, p. 220–229, 1 jan. 2017.

SÈNE, D.; PIETTE, J. C.; CACOUB, P. **Antiphospholipid antibodies, antiphospholipid syndrome and infections** *Autoimmunity Reviews*, fev. 2008.

SHAFRIR, A. L.; FARLAND, L. V.; SHAH, D. K.; HARRIS, H. R.; KVASKOFF,

M.; ZONDERVAN, K.; MISSMER, S. A. Risk for and consequences of endometriosis: A critical epidemiologic review. **Best Practice and Research: Clinical Obstetrics and Gynaecology**, v. 51, n. July, p. 1–15, 2018.

SHOENFELD, Y.; ISENBERG, D. A. The mosaic of autoimmunity. **Immunology Today**, v. 10, n. 4, p. 123–126, abr. 1989.

SILVESTER, J. A.; KURADA, S.; SZWAJECER, A.; KELLY, C. P.; LEFFLER, D. A.; DUERKSEN, D. R. Tests for Serum Transglutaminase and Endomysial Antibodies Do Not Detect Most Patients With Celiac Disease and Persistent Villous Atrophy on Gluten-free Diets: a Meta-analysis. **Gastroenterology**, v. 153, n. 3, p. 689-701.e1, 1 set. 2017.

SINAI, N.; CLEARY, S. D.; BALLWEG, M. L.; NIEMAN, L. K.; STRATTON, P. **High rates of autoimmune and endocrine disorders, fibromyalgia, chronic fatigue syndrome and atopic diseases among women with endometriosis: a survey analysis** **Human Reproduction**. [s.l.: s.n.]. Disponível em: <<https://academic.oup.com/humrep/article/17/10/2715/607769>>.

SMOLARZ, B.; SZYŁŁO, K.; ROMANOWICZ, H. Endometriosis: Epidemiology, classification, pathogenesis, treatment and genetics (review of literature). **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 19, 1 out. 2021.

SOBSTYL, M.; NIEDŹWIEDZKA-RYSTWEJ, P.; GRYWALSKA, E.; KORONA-GŁOWNIAK, I.; SOBSTYL, A.; BEDNAREK, W.; ROLIŃSKI, J. Toll-Like Receptor 2 Expression as a New Hallmark of Advanced Endometriosis. **Cells**, v. 9, n. 8, 30 jul. 2020.

STEPHANSSON, O.; FALCONER, H.; LUDVIGSSON, J. F. Risk of endometriosis in 11 000 women with celiac disease. **Human Reproduction**, v. 26, n. 10, p. 2896–2901, 2011.

SULEN, A.; ISLAM, S.; WOLFF, A. S. B.; OFTEDAL, B. E. The prospects of single-cell analysis in autoimmunity. **Scandinavian Journal of Immunology**, v. 92, n. 5, 1 nov. 2020.

SYMONS, L. K.; MILLER, J. E.; KAY, V. R.; MARKS, R. M.; LIBLIK, K.; KOTI, M.; TAYADE, C. **The Immunopathophysiology of Endometriosis** **Trends in Molecular Medicine** Elsevier Ltd, , 1 set. 2018.

SZUKIEWICZ, D. **Epigenetic regulation and T-cell responses in endometriosis – something other than autoimmunity** **Frontiers in Immunology** Frontiers Media S.A., , 22 jul. 2022.

TERVAERT, J. W. C.; MARTINEZ-LAVIN, M.; JARA, L. J.; HALPERT, G.; WATAD, A.; AMITAL, H.; SHOENFELD, Y. Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA) in 2023. **Autoimmunity Reviews**, p. 103287, fev. 2023.

THOMEER, M. G.; STEENSMA, A. B.; SANTBRINK, E. J. VAN; WILLEMSEN, F. E.; WIELOPOLSKI, P. A.; HUNINK, M. G.; SPRONK, S.; LAVEN, J. S.; KRESTIN, G. P. Can magnetic resonance imaging at 3.0-Tesla reliably detect patients with endometriosis? Initial results. **Journal of Obstetrics and Gynaecology Research**, v. 40, n. 4, p. 1051–1058, 2014.

VERCELLINI, P.; VIGANÒ, P.; SOMIGLIANA, E.; FEDELE, L. Endometriosis: Pathogenesis and treatment. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 10, n. 5, p. 261–275, 2014.

VIGANÒ, P.; PARAZZINI, F.; SOMIGLIANA, E.; VERCELLINI, P. **Endometriosis: Epidemiology and aetiological factors Best Practice and Research: Clinical Obstetrics and Gynaecology** Bailliere Tindall Ltd, , 2004.

WANG, Y.; NICHOLAS, K.; SHIH, I. M. **The Origin and Pathogenesis of Endometriosis Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease** Annual Reviews Inc., , 24 jan. 2020.

ZHANG, T.; CAROLIS, C. DE; CHI, G.; MAN, W.; CHIU, C.; CAROLIS, C. DE; MAN, G. C. W.; WANG, C. C. The link between immunity, autoimmunity and endometriosis: a literature update. **Autoimmunity Reviews**, v. 17, n. 10, p. 945–955, 2018.

ZONDERVAN, K. T.; BECKER, C. M.; MISSMER, S. A. Endometriosis. **New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 13, p. 1244–1256, 2020a.

____. Endometriosis. **New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 13, p. 1244–1256, 26 mar. 2020b.

ANEXO 1 - Carta do Comitê de Ética em Pesquisa

**SOCIEDADE EVANGÉLICA
BENEFICENTE DE CURITIBA -
PR**



Continuação do Parecer: 3.034.734

Considerações Finais a critério do CEP:

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa da Sociedade Evangélica Beneficente de Curitiba, de acordo com as atribuições definidas na Resolução 466/12 CNS, manifesta-se pela aprovação do projeto conforme proposto para início da pesquisa.

Solicitamos que sejam apresentados a este CEP, relatórios semestrais sobre o andamento da pesquisa, bem como informações relativas às modificações do protocolo, cancelamento, encerramento e destino dos conhecimentos obtidos.

É dever do CEP acompanhar o desenvolvimento do projeto, por meio de relatórios semestrais dos pesquisadores e de outras estratégias de monitoramento, de acordo com o risco inerente à pesquisa.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMACOES_BASICAS_DO_PROJETO_1253293.pdf	21/11/2018 22:43:19		Aceito
Folha de Rosto	folharostoaautoimunidade.pdf	11/11/2018 21:22:39	LEONARDO NORMANHA BENEDETTI	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	autoimunidade.pdf	11/11/2018 21:21:22	LEONARDO NORMANHA BENEDETTI	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	autoimunidade.docx	11/11/2018 21:20:25	LEONARDO NORMANHA BENEDETTI	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	tcle.odt	08/11/2018 09:01:56	LEONARDO NORMANHA BENEDETTI	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Cartalucas.pdf	08/11/2018 08:51:56	LEONARDO NORMANHA BENEDETTI	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	vita.pdf	08/11/2018 08:51:01	LEONARDO NORMANHA BENEDETTI	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Endereço: Rua Padre Anchieta, 2770

Bairro: Bigorrilho

CEP: 80.730-000

UF: PR

Município: CURITIBA

Telefone: (41)3240-5570

Fax: (41)3240-5584

E-mail: comite.etica@fepar.edu.br

ANEXO 2 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Nós pesquisadores do estudo "Autoimunidade em Pacientes com Endometriose: correlação clínico-laboratorial.", estamos convidando a senhora a participar deste estudo, com intuito de mensurar as dosagens sérica de autoanticorpos em mulheres com endometriose e comparar com mulheres sem endometriose.

O objetivo desta pesquisa é avaliar novos marcadores para diagnóstico precoce e menos invasivo do que a cirurgia por videolaparoscopia em pacientes com endometriose.

Caso você participe da pesquisa, será necessário: Realizar coleta de 10ml de sangue antes da cirurgia e responder a um questionário com informações pessoais de saúde.

É possível que a senhora experimente algum desconforto ou alguma complicação da coleta de sangue (como hematoma), principalmente relacionado a coleta de sangue.

Os benefícios esperados com essa pesquisa são: Avaliar se os marcadores estudados são eficientes em corroborar com diagnóstico precoce da endometriose. 2) No futuro, poder melhorar o diagnóstico e tratamento da endometriose. No entanto, nem sempre você será diretamente beneficiado com o resultado da pesquisa, mas poderá contribuir para o avanço científico.

Nós pesquisadores podemos ser contatados pelo e-mail drcesar.capellari@gmail.com para esclarecer eventuais dúvidas que a Sra. possa ter e fornecer-lhe as informações que queira, antes, durante ou depois de encerrado o estudo.

Se você tiver dúvidas sobre seus direitos como participante de pesquisa, você pode contatar o Comitê de Ética em Pesquisa da Sociedade Evangélica Beneficente de Curitiba – CEP/SEB pelo Telefone 3240-5570. O CEP trata-se de um grupo de indivíduos com conhecimento científicos e não científicos que realizam a revisão ética inicial e continuada do estudo de pesquisa para mantê-lo seguro e proteger seus direitos.

A sua participação neste estudo é voluntária e se você não quiser mais fazer parte da pesquisa poderá desistir a qualquer momento e solicitar que lhe devolvam o termo de consentimento livre e esclarecido assinado. A sua recusa não implicará na interrupção de seu atendimento e/ou tratamento, que está assegurado.

As informações relacionadas ao estudo poderão conhecidas por pessoas autorizadas, que são os pesquisadores. No entanto, se qualquer informação for divulgada em relatório ou publicação, isto será feito sob forma codificada, para que a sua identidade seja preservada e seja mantida a confidencialidade.

As despesas necessárias para a realização da pesquisa (exames, medicamentos etc.) não são de sua responsabilidade e pela sua participação no estudo você não receberá qualquer valor em dinheiro.

Quando os resultados forem publicados, não aparecerá seu nome, e sim um código.

Eu, _____ li esse termo de consentimento e compreendi a natureza e objetivo do estudo do qual concordei em participar. A explicação que recebi menciona os riscos e benefícios. Eu entendi que sou livre para interromper minha participação a qualquer momento sem justificar minha decisão e sem que esta decisão afete meu tratamento.

Eu concordo voluntariamente em participar deste estudo.

(Nome e Assinatura do participante da pesquisa ou responsável legal)

Local e data

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste participante ou representante legal para a participação neste estudo.

(Nome e Assinatura do Pesquisador ou quem aplicou o TCLE)

Local e data

ANEXO 3 - Ficha de Avaliação Clínica

História Clínica – Endometriose

Código do Paciente: _____

Nome do Paciente: _____

Telefone Contato: _____

Data de Hoje: ____/____/____

Hospital da Cirurgia: _____

Data Nascimento: ____/____/____

Número de Gestações: _____

Número Partos Normais: _____

Número de Cesarianas: _____

Número de Abortos: _____

Sintomas: ☐ Assintomática ☐ Dor contínua ☐ Dor no período menstrual☐ Sangramento aumentado ou irregular ☐ Infertilidade ☐ Outro: _____

Quanto tempo de Infertilidade (se houver): _____

Há Quanto tempo começaram os sintomas? _____

Algum familiar com endometriose?

☐ Não☐ Sim, quem são eles? _____

Já teve alguma DST?

☐ Não☐ Sim, qual? (Sífilis, HIV, HPV, Hepatite B, Hepatite C, Outro: _____)

Quantos dias dura o ciclo menstrual (25? 28?) _____ dias;

Quantos dias, em média, dura a menstruação (5? 8? 3?) _____ dias;

Qual foi a data da sua última menstruação (considere o início) ____/____/____

Utiliza Alguma Medicação Contínua? Se sim, anote qual. _____

Utiliza algum método anticoncepcional? Se sim, qual? _____

Possui alguma doença auto-imune? (Lupus, Artrite.....) Se sim, Qual? _____

Assinatura

ANEXO 4 – Artigos publicados

Human Immunology 83 (2022) 70–73



Contents lists available at ScienceDirect



journal homepage: www.elsevier.com/locate/humimm



Short Communication

Antinuclear antibodies in patients with endometriosis: A cross-sectional study in 94 patients



Laura Vilas Boas^a, Carlos Bezerra Sobrinho^a, Danilo Rahal^b, Cesar Augusto Capellari^b, Thelma Skare^a, Renato Nisihara^{a,b,*}

^a Mackenzie Evangelical School of Medicine Paraná, Curitiba, Brazil

^b Post Graduate Program in Gynecology and Obstetrics, Federal University of Paraná, Curitiba, Brazil

ARTICLE INFO

Article history:

Received 3 September 2021

Revised 7 October 2021

Accepted 7 October 2021

Available online 19 October 2021

Keywords:

Endometriosis

Autoimmunity

Antinuclear antibody

ABSTRACT

Markers of autoimmunity, such as autoantibodies, have been found in patients with endometriosis. These include the antinuclear antibodies (ANA). We aimed to evaluate the prevalence of ANA in a sample of patients with endometriosis and its possible clinical associations. Ninety-four patients with endometriosis and 91 controls were studied for ANA and extractable nuclear antigen (ENA; anti-Ro, anti-La, anti-Sm, and anti-RNP) profiles and anti-dsDNA. Epidemiological, clinical, and staging data in endometriosis were obtained. Patients with autoimmune disorders were excluded. Patients with endometriosis had a 21.2% prevalence of positive ANA vs. 5.4% in controls ($P = 0.001$). The ENA profile and anti-dsDNA were negative. Patients with positive ANA were more asymptomatic ($P = 0.03$) and had less dysmenorrhea. No associations with disease duration, patient age, or endometriosis stage were found. We found a high prevalence of positive ANA in patients with endometriosis. The presence of this autoantibody may be linked to a milder clinical expression of the disease.

© 2021 American Society for Histocompatibility and Immunogenetics. Published by Elsevier Inc. All rights reserved.



C5a Serum Levels in Patients with Endometriosis: A Cross-Sectional Study

Danilo Rahal^{a,b}, Carlos Bezerra Sobrinho^c, Laura Vilas Boas^c, Cesar Augusto Capellari^a, Fabiana Antunes Andrade^a, and Renato Nisihara^{a,c}

^aPost Graduate Program in Gynecology and Obstetrics, Federal University of Paraná, Curitiba, Brazil;

^bDepartment of Medicine, UNIPAR – Parana University, Umuarama, Brazil; ^cDepartment of Medicine, Mackenzie Evangelical School of Medicine Paraná, Curitiba, Brazil

ABSTRACT

Endometriosis (EM) is a gynecological disorder that presents significant immune dysregulation in its pathophysiology. Recent studies indicate that the Complement System may play a significant role in the immune processes involved in peritoneal clearance and inflammation in EM patients. C5a is a potent anaphylatoxin molecule of complement associated with the development of inflammatory disorders, however its possible impact on EM development requires further investigation. The aim of this study was to determine the concentration of serum C5a in women with EM and to investigate its possible association with severity, symptoms, age and the timing of infertility. Ninety-four patients with EM (from stage I to IV) and 50 healthy controls were assessed for C5a serum levels. Clinical and demographic data were included in the analysis. C5a serum levels were higher in patients with EM than in controls (39.5 ng/mL vs. 26.0 ng/mL; $p < .0001$), but not different between the EM stages. No association was observed between C5a serum concentration and the presence of symptoms, age, symptom time or infertility time. The C5a serum levels were higher in patients with EM than in controls but not associated with the severity or clinical findings.

KEYWORDS

Autoimmunity; complement system proteins; endometriosis; inflammation; pathophysiology



Special Issue: Service Delivery Models for People with Intellectual Disabilities in Developing Countries



Gynecological Care for Women With Intellectual Disabilities: A Brazilian Study

Tainá de Mattos Leão ●
Raquel Barbosa Paula Soares ●

Mackenzie Evangelical School of Medicine Paraná, Curitiba, Brazil

Cesar Augusto Capellari ●

UFPR, Curitiba, Brazil

Renato Nisihara ●

Post Graduate Program in Gynecology and Obstetrics, Federal University of Paraná, Curitiba, Brazil

Journal of Intellectual Disabilities
2022, Vol. 0(0) 1–9
© The Author(s) 2022
Article reuse guidelines:
sagepub.com/journals-permissions
DOI: 10.1177/17446295221123871
journals.sagepub.com/home/jid
 SAGE

Abstract

We aimed to identify the main challenges in the gynecological care and management of patients with intellectual disability by gynecologists. Gynecologists answered to online questionnaires about situations in which the professional reports their confidence in caring for patients with intellectual disability. Were studied 143 responses, 75% women. Among them, 53.8% felt apprehensive to conduct a routine gynecological screening, 60% were confident in advising about contraceptive services and examining the genitals. The greatest difficulty was indicating drugs to suppress menstruation and managing patients with severe intellectual disability. The female doctors were more prepared in the care of disability patients and recent certified gynecologists were more insecure. The main difficulty was time for examinations (39.2%) and the main solution was to improve medical training (64.2%). The main challenges of the gynecologist included the amount of time needed to provide clinical services, the lack of knowledge and skill; and ethical concerns.

Keywords

Intellectual disability, gynecology, contraception, menstruation

Introduction

Intellectual disability is a disorder that includes both intellectual and adaptive deficits in conceptual, social, and practical domains (Sena, 2014). Its global prevalence varies from 0.5 to 1.5%, (Roden et al., 2020) and in Brazil, it represents more than 2.5 million habitants, with 46% of them being

Corresponding author:

Renato Nisihara, Mackenzie Evangelical School of Medicine Paraná, Rua Padre Anchieta, 2770, Curitiba, Paraná 80730-000, Brazil.

Emails: renatonisihara@gmail.com; renato.nisihara@fempar.edu.br