

UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA

MANOEL DE CASTRO SILVA NETTO

ENDOMETRIOSE: REVISÃO DE LITERATURA
(Artigo de Revisão)

São Luís
2017

MANOEL DE CASTRO SILVA NETTO

ENDOMETRIOSE: REVISÃO DE LITERATURA

Trabalho de conclusão de curso apresentado à coordenação do Curso de Medicina da Universidade Federal do Maranhão, para obtenção do grau de Médico.

Orientador: Prof. Dr. João Nogueira Netto.

São Luís

2017

Silva Netto, Manoel de Castro.

Endometriose: Revisão de Literatura / Manoel de Castro
Silva Netto. - 2017.

45 f.

Orientador(a): João Nogueira Netto.

Curso de Medicina, Universidade Federal do Maranhão,
Universidade Federal do Maranhão, 2017.

1. Dor Pélvica. 2. Endometriose. 3. Fisiopatologia.
4. Laparoscopia. 5. Tratamento. I. Netto, João Nogueira.
II. Título.

MANOEL DE CASTRO SILVA NETTO

ENDOMETRIOSE: REVISÃO DE LITERATURA

Trabalho de conclusão de curso apresentado à coordenação do Curso de Medicina da Universidade Federal do Maranhão, para obtenção do grau de Médico.

Orientador: Prof. Dr. João Nogueira Neto.

Aprovado em ____/____/ 2017

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. João Nogueira Neto (Orientador)
Universidade Federal do Maranhão

Prof. Me. Lyvia Maria Rodrigues Gomes Nogueira
Universidade Federal do Maranhão

Prof. Me. Adriana Lima dos Reis Costa
Universidade Federal do Maranhão

Prof. Me. Gláucia Irauna de Melo Freire de Souza (Membro externo)
Universidade Federal do Maranhão

AGRADECIMENTOS

O atual momento da minha trajetória marca o fim de uma jornada que começou muito antes do início da minha graduação. O sonho de ser médico não começou em minha vida há seis anos atrás, quando, pela primeira vez, eu chegava a esta cidade com o coração cheio de dúvidas e esperanças. O sonho de ser médico foi uma jornada iniciada em todos os anos que antecederam a alegria de estar hoje aqui, prestes a me graduar. O reconhecimento e a gratidão por todos aqueles que me ajudaram e que estiveram presentes durante essa conquista, é a mais honesta e singela prova de minha consideração.

Gostaria de agradecer especialmente ao meu avô, pela inegável persistência e confiança com que jamais deixou de acreditar em mim. A minha avó, por toda a atenção a mim dedicada. A minha mãe, por ter feito por mim muito mais que uma mãe faria por um filho. A meu pai, pelo exemplo de correção e disciplina. A minha irmã, minha grande alegria de todos os dias. A minha namorada, Raíssa, que há 6 anos veio encher de sorrisos a minha vida.

Dizem que os amigos são a família que nos permitiram escolher. Aos meus grandes amigos que desde o início dividem comigo todas as alegrias e tristezas dessa longa trajetória. Aos que começaram comigo essa jornada, e aos que agora terminam, obrigado Danilo Amorim, Danilo Dallago, Prisco Queiroz, Vinicius Carneiro e Ricardo de Carli, por me ensinarem que sozinho se vai mais rápido, mas com amigos se vai mais longe.

Ao meu orientador e professor, doutor João Nogueira Neto, pelo exemplo de humildade e dedicação com que engrandece a docência e o exercício da medicina todos os dias. Seu exemplo jamais será esquecido.

A professora Lyvia Nogueira e a professora Adriana Reis, por toda a atenção dedicada ao curso e pelo empenho e abnegação sempre demonstrados em benefício de seus alunos. E a doutora Gláucia, pelo enriquecimento que trouxe a minha graduação.

A Universidade Federal do Maranhão, na figura de todos os professores, funcionários e técnicos administrativos. Obrigado por me tornar médico. A minha segunda terra, jamais te esquecerei, São Luís do Maranhão.

“A grandeza não consiste em receber honras, mas em merecê-las”.

Aristóteles, 384 a.C – 322 a.C.

SUMÁRIO

ARTIGO – ENDOMETRIOSE REVISÃO DE LITERATURA	09
RESUMO	10
ABSTRACT	11
1. INTRODUÇÃO	12
2. ETIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA	13
3. QUADRO CLÍNICO	18
4. CLASSIFICAÇÃO	20
5. DIAGNÓSTICO	20
6. TRATAMENTO CLÍNICO	22
7. TRATAMENTO CIRÚRGICO	23
8. CUIDADOS PÓS-OPERATÓRIOS	26
9. CONCLUSÃO	28
10. REFERÊNCIA	29
APÊNDICE	35

ARTIGO

(A ser submetido à Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia)

ENDOMETRIOSE: REVISÃO DE LITERATURA

ENDOMETRIOSIS: LITERATURE REVIEW

Estudo realizado na Universidade Federal do Maranhão, São Luís, Maranhão, Brasil.

Manoel de Castro Silva Netto¹

João Nogueira Neto²

Os autores correspondentes do manuscrito intitulado “Endometriose: revisão de literatura” declaram que não possuem conflito de interesses de ordem política, econômica, de recursos para execução da pesquisa ou de propriedade intelectual.

¹ Acadêmico de Medicina da Universidade Federal do Maranhão.

² Professor Doutor do Departamento de Medicina I da Universidade Federal do Maranhão.

Endereço para correspondência: Praça Gonçalves Dias, 216 - Centro, São Luís - MA, 65020-240.

manoel2002@hotmail.com

jneto@hotmail.com

RESUMO

A endometriose é uma doença ginecológica benigna, caracterizada pela presença e crescimento de tecido endometrial funcional no exterior do útero, que afeta mulheres em idade reprodutiva. A endometriose traz um alto grau de limitação social nos doentes acometidos. Essa doença foi primeiro descrita por Friedrich von Recklinghausen, em 1893, mas apesar do tempo em que foi primeiro descrita, os mecanismos de sua fisiopatologia, o seu diagnóstico e tratamento ainda não encontraram consenso na comunidade científica. Para tanto, a constante revisão dos conhecimentos descritos sobre essa doença se faz necessária. Uma revisão da literatura sobre essa doença, feita através dos principais bancos de dados científicos buscou compilar o que existe de mais recente a respeito dessa doença. Os resultados corroboram a importância clínica e social da doença. Mas novos estudos e protocolos terapêuticos se fazem necessários, bem como sua permanente atualização.

Palavras-chave: Endometriose; Dor pélvica; Fisiopatologia; Tratamento; Laparoscopia.

ABSTRACT

Endometriosis is a benign gynecological disease characterized by the presence and growth of functional endometrial tissue outside the uterus, which affects women of reproductive age. Endometriosis brings a high degree of social limitation in the patients affected. This disease was first described by Friedrich von Recklinghausen in 1893, but despite the time it was first described, the mechanisms of its pathophysiology, diagnosis and treatment have not yet reached consensus in the scientific community. To do so, a continuous review of knowledge about the disease is necessary. A review on the literature on the disease, on the central scientific data banks, sought to compile the latest information about the disease. The results corroborate a clinical and social picture of the disease. But new studies and therapeutic protocols are needed, as well as their ongoing updating.

Keywords: Endometriosis; Pelvic pain; Physiopathology; Treatment; Laparoscopy.

1. INTRODUÇÃO

A endometriose é caracterizada pela presença de tecido estrutural e funcionalmente semelhante ao endométrio fora do útero. Afeta sobremaneira a qualidade de vida e a capacidade reprodutiva das pacientes. Usualmente se desenvolve na pelve, peritônio, ovários, tubas uterinas, serosa do útero e no septo reto-vaginal. Em alguns casos, a doença pode progredir e acometer órgãos não genitais, como o intestino, sobretudo reto e sigmoide, bexiga ou ureteres^{1,2}.

As primeiras descrições da moléstia remontam ao final do século XIX. Coube a Friedrich von Recklinghausen, em 1893, o primeiro relato da doença, denominada mais tarde de adenomioma, entretanto o autor não soube referir a origem das glândulas encontradas no tecido adenomiatoso. Cullen, em 1894, foi o primeiro cientista a chamar a atenção sobre a presença de glândulas de inclusão, derivadas da mucosa uterina, em adenomioses, e distinguiu adenomioma extrauterino e intrauterino. O primeiro relato da doença com a denominação de endometriose foi feito por Mayer em 1903, em que este, ao realizar uma laparotomia em uma paciente com queixa de dor pélvica crônica, constatou glândulas epiteliais em pontos cirúrgicos de fios de seda. A manifestação ovariana da moléstia foi mencionada, pela primeira vez, por Russel, quando descreveu um caso de endometrioma. O autor, em 1899, ao realizar tratamento cirúrgico de um adenocarcinoma no ovário esquerdo, observou que o ovário direito estava macroscopicamente normal, mas ao exame microscópico apresentava glândulas endometriais³. Porém coube a Sampson, em 1921 e 1927, descrever a origem endometrial, única, de todas as apresentações da doença¹.

A real incidência da endometriose em mulheres na idade reprodutiva é desconhecida, alguns autores estimam ser em torno de 10%. No entanto esse percentual sobe para 40% a 60% das mulheres que apresentam dismenorreia, de 30% a 40% das com infertilidade e até 70% das pacientes com dor pélvica crônica. Os principais sintomas da doença são a dismenorreia, dispareunia de profundidade, dor pélvica ou abdominal não cíclica e infertilidade. Entretanto, quando acomete órgãos não genitais, como intestino e bexiga, sintomas como puxo e tenesmo, sensação de esvaziamento intestinal incompleto, sangramento intestinal cíclico, disúria, dor à repleção vesical e menúria, podem estar presentes².

A endometriose é a terceira causa ginecológica de hospitalização nos Estados Unidos da América, e estudos epidemiológicos buscam identificar fatores de risco para essa afecção. O risco de surgimento da endometriose entre irmãs é de 11,6 vezes e entre mãe e filha de oito vezes em comparação com mulheres sem endometriose. Segundo Mcleod et al., o risco é aumentado em mulheres inférteis, ruivas, com menarca precoce, ciclo menstrual curto, hipermenorreia, nuliparidade, anomalias mullerianas, baixo peso ao nascimento, gemelares, alta estatura, exposição aos bifenil policlorados, dietilestilbestrol, álcool e cafeína, dieta rica em gordura e carne vermelha, doenças imunológicas associadas e diagnóstico com tratamento prévio de endometriose. O risco é diminuído em múltiparas, lactantes, nas pessoas que tiveram exposição intraútero ao fumo, índice de massa corporal e relação cintura-quadril aumentados, fumantes, nas atletas e nas pessoas que fazem uso de uma dieta rica em frutas e verduras. Os estudos são conflitantes quanto à raça, idade, uso de tampão vaginal, menstruação irregular, uso de contraceptivo oral ou dispositivo intrauterino⁴.

2. ETIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA

A etiologia da endometriose ainda não é bem-estabelecida. A principal teoria, aceita durante grande parte do século XX, foi a da menstruação retrógrada, proposta por Sampson, em 1927. O autor postulava que o refluxo do conteúdo menstrual para a cavidade pélvica via tubas uterinas, durante o fluxo menstrual, seria a causa dessa moléstia¹. Esta hipótese é reforçada pela maior prevalência de focos de endometriose em locais mais baixos da pelve, sugerindo uma localização gravitacional, além de incidência maior em pacientes com anomalias mullerianas ou em casos de obstrução do trato genital, situações que aumentam o refluxo menstrual⁵. Casos anômalos da doença, como endometriose em homens, em mulheres com agenesia de útero e em localização distante da pelve, foram descritos e, já que a hipótese de Sampson não se aplicaria nesses casos, outras teorias foram propostas⁵.

Entre as proposições teóricas apresentadas, destacam-se a dos restos embrionários, metaplasia celômica e a da disseminação linfática e hematogênica^{6,7,8}.

Mais recentemente, Nisolle e Donnez, em 1997, defenderam que a histogênese da endometriose depende da localização e do tipo de implante, dividindo assim a endometriose em peritoneal, ovariana e do septo retovaginal, em que a peritoneal resultaria da teoria da implantação, a ovariana (endometrioma) seria resultado da metaplasia celômica de inclusões epiteliais na intimidade do tecido ovariano, e a do septo retovaginal seria causada pela metaplasia de remanescentes do ducto de Müller⁹.

O fenômeno de autotransplante é observado em topografia de episiotomias e cicatrizes de cirurgias uterinas. Para explicar essa localização ectópica, foi proposto que a presença de tecido biologicamente distinto pode conectar-se diretamente a um local acompanhado pela iniciação de uma cascata oncogênica símile levando sobrevivência, manutenção e crescimento dos implantes endometrióticos¹⁰.

Apesar de várias teorias terem sido propostas, foi a da menstruação retrógrada, aventada por Sampson, a única comprovada cientificamente, portanto a mais utilizada. Entretanto trabalhos realizados no início da década de 80 do século passado mostraram que cerca de 80% das mulheres apresentam refluxo menstrual. A diferença entre a prevalência da menstruação retrógrada e a da endometriose fez com que novas hipóteses fossem necessárias para explicar o porquê do aparecimento da doença em apenas uma pequena parcela das mulheres com refluxo menstrual⁵.

Uma das hipóteses atuais sugere que a doença poderia ter sua origem no endométrio tópico. Numerosos trabalhos mostraram que esse tecido, quando comparado ao de mulheres sem a moléstia, possui diversas alterações que permitiriam que as células endometriais alcançassem o peritônio com capacidade para se implantar e desenvolver a endometriose. As alterações nos focos de endometriose estariam associadas a um defeito que envolve a formação excessiva de estrogênio e prostaglandinas, assim como resistência a progesterona¹⁰.

Pesquisas indicaram a presença de células-tronco no endométrio. Esse achado poderia estar relacionado às alterações endometriais descritas acima, assim como o desenvolvimento de endometriose experimental a partir de células-tronco,

coletadas da medula óssea, poderia explicar o desenvolvimento de focos a distância¹¹.

Em relação à etiologia genética, a associação entre polimorfismo genético e doenças clínicas tem sido reconhecida. A busca de marcadores genéticos da endometriose está em curso, mas nenhum deles emergiu fortemente. Há relatos de alterações nos cromossomos sete e dez¹². Em metanálise, Tempfer et al. avaliaram 114 artigos, mas não encontraram nenhuma evidência consistente que liga a endometriose com algum polimorfismo específico¹². A evidência mais sólida veio de estudo que investiga a glutathione-S-transferase, assim como outros estudos que mostraram alterações nos genes que codificam os ER β +1730G¹³, CDH1¹⁴, receptor de progesterona (PROGINS)¹⁵ e p53. Entretanto estudos populacionais com casuística relevante serão necessários para identificar quais as alterações genéticas relacionadas à origem e progressão da moléstia.

Além de alterações genéticas como polimorfismos, distúrbios epigenéticos vêm sendo descritos. Existem especulações que a exposição, intraútero, a toxinas ambientais de células progenitoras fetais destinadas a formação de órgãos pélvicos femininos podem resultar em eventos epigenéticos, incluindo hipometilação e superexpressão de SF-1 (fator esteroideogênico 1) e receptores de estrogênio β , que podem desempenhar um papel crítico na patogênese da endometriose¹⁰.

Atualmente, acredita-se que, após o tecido endometrial alcançar a pelve, alguns fenômenos não totalmente compreendidos se iniciem. As enzimas representadas pela MMPs (Matriz Metaloproteinase) degradam os componentes estruturais da matriz extracelular, facilitando adesão no revestimento peritoneal e subsequente invasão das células endometriais. Esse tecido ectópico gera um processo inflamatório com aumento dos níveis de citocinas pró-inflamatórias como as interleucinas 1 β , interleucinas-6 e fator de necrose tumoral (TNF- α). Este último é produzido por ativação de linfócitos, macrófagos e células natural killer, aumentando a produção de prostaglandinas por células endometriais e iniciando um surto de citocinas inflamatórias. O TNF- α também regula a produção do MMPs, potencializando a degradação da matriz extracelular e diminuindo o efeito de seus inibidores, aumentando a ação das MMPs seguido da invasão mesotelial^{17, 18}.

Alterações imunológicas também podem estar envolvidas, tanto no estabelecimento quanto na determinação da progressão da doença. Alterações imunológicas celulares e humorais têm sido demonstradas em mulheres com endometriose. Estudos descrevem a presença de células como linfócitos, células natural killer, macrófagos ativados, além de concentração elevada de interleucinas 2 (IL-2) em fluido peritoneal de mulheres doentes, contribuindo para a persistência e progressão de focos de endometriose¹⁹.

Outros fatores também parecem estar envolvidos na fisiopatologia da doença. A expressão do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) está aumentada na pelve de pacientes com endometriose, induzindo a angiogênese e neovascularização dos focos endometrióticos, além de poder contribuir para a formação de aderências e induzir a produção de ciclo-oxigenase 2 (COX-2)^{17,18}.

Alterações referentes ao metabolismo de estrogênio também já foram detectadas nos implantes ectópicos. O SF-1, envolvido na síntese do estradiol, pode ser identificado nos focos de endometriose, porém está ausente no endométrio. O aumento do estradiol observado no líquido peritoneal de pacientes com endometriose eleva a atividade local do COX-2, resultando na produção aumentada de prostaglandinas E2, que ativa a aromatase, resultando em produção de estradiol adicional, sendo um importante fator para a sobrevivência e manutenção da endometriose com perpetuação de seus sinais e sintomas. A produção de estrogênio pelas células endometriais evita que elas sejam destruídas pelos macrófagos ativados e células NK, já que os mecanismos de fagocitose e citotoxicidade destas são bloqueados pelos estrogênios²⁰.

Na busca do melhor conhecimento sobre a fisiopatologia da endometriose, além de alterações inflamatórias, imunológicas, são citados ainda distúrbios no ciclo celular e aumento do estresse oxidativo²¹⁻²⁷.

Uma explicação para o nível aumentado de estresse oxidativo local na pelve de pacientes com endometriose é a presença aumentada de ferro, transferrina e ferritina nessas pacientes quando comparado com pacientes sem a doença. Lesões de endometriose apresentam conglomerados de ferro, forte expressão de heme-oxigenase-1, heme-catalase-degradado e macrófagos com grande quantidade de

ferro e receptores de transferrina. Essas alterações resultam do refluxo menstrual para a cavidade pélvica e derivam principalmente das hemoglobinas, sendo considerados fatores estimulantes de estresse oxidativo e inflamação²⁴. O principal determinante do estresse oxidativo são os radicais livres, que são definidos como sendo qualquer átomo, grupo de átomo ou molécula com elétron não pareado que ocupa uma órbita externa. Existem, entretanto, compostos igualmente reativos que não possuem elétron não pareado na última camada e, portanto, não podem ser classificados como radicais livres. Essas substâncias são classificadas de maneira mais ampla como espécies reativas de oxigênio (ROS) ou espécies reativas de nitrogênio (RNS)²⁵. O estresse oxidativo é um evento resultante do desequilíbrio entre o sistema de defesa antioxidante e a geração de ROS ou RNS. Esse desequilíbrio resulta da oxidação de biomoléculas (lipídios, proteínas, carboidratos e DNA). Substâncias oxidantes e antioxidantes são geradas em reações de oxido-redução, em que a oxidação implica ganho de elétrons; e a redução, em perda. As espécies reativas têm sido implicadas, não apenas em processos fisiológicos, mas também na iniciação e progressão de doenças. Como exemplo dessas substâncias altamente reativas, podemos citar: peroxinitrito, hidroxil, superóxido, peróxido de hidrogênio, óxido nítrico, ácido hipocloroso, radical hidroperoxil, radical alcóxil, hidroperóxido e oxigênio. As fontes geradoras de espécies reativas são as mitocôndrias (redução incompleta de O₂), os macrófagos e neutrófilos, o endotélio, os sistemas enzimáticos mieloperoxidase, xantina oxidase, NADPH-oxidase, NADPH-citocromo P450 redutase, ciclo-oxigenase, óxido nítrico sintetase, a reação com metal (Ferro e Cobre) e reações não enzimáticas entre os radicais superóxido e óxido nítrico que leva à formação de peroxinitrito²⁶.

No que se refere à relação entre estresse oxidativo sistêmico em pacientes com endometriose, foram avaliadas as HSPs (heat shock proteins), que são uma classe de proteína que tem a função de proteger as células anulando a ação de alguns polipeptídeos e prevenindo agregações de proteínas, elevando seus níveis séricos diante de processos infecciosos e inflamatórios como forma de proteção. A principal representante dos HSPs é a HSP 7, que se mostrou mais elevada em pacientes com endometriose²⁷. Foram observados também, níveis elevados de autoanticorpos marcadores de estresse oxidativo local em pelvis de pacientes com endometriose peritoneal. Os autores sugerem que esta alteração seja induzida

potencialmente por eritrócitos, fluido menstrual, macrófagos, toxinas e metais pesados, levando a uma excessiva produção de ROS, e um consequente desequilíbrio no balanço entre pró-oxidantes e antioxidantes²³.

A fisiopatologia da endometriose é caracterizada, também, por um intenso processo inflamatório peritoneal. O processo inflamatório é uma resposta dos organismos vivos a qualquer agressão celular ou tecidual, acarretando fenômenos vasculares mediados principalmente pela histamina. O resultado é um aumento localizado e imediato da irrigação sanguínea. Em seguida, tem início a produção local de mediadores inflamatórios que promovem um aumento da permeabilidade capilar e também quimiotaxia, processo químico pelo qual células polimorfonucleares, neutrófilos e macrófagos são atraídos para o foco da lesão. Essas células, por sua vez, realizam fagocitose dos elementos que originam a inflamação e produzem mais mediadores químicos, entre os quais estão as citocinas (como, por exemplo, TNF- α e as interleucinas), quimiocinas, bradicinina, prostaglandinas e leucotrienos. Também as plaquetas e o sistema de coagulação sanguínea são ativados. Fatores de adesão são expressos na superfície das células endoteliais que revestem os vasos sanguíneos internamente. Esses fatores vão mediar a adesão e diapedese de monócitos circulantes, além de recrutar outras células inflamatórias para o local da lesão²⁸. A reação inflamatória, já descrita, na pelve de pacientes com endometriose está relacionada com manifestações imunológicas locais e sistêmicas. Essas reações se caracterizam pelo acúmulo de células inflamatórias e produção exagerada de citocinas inflamatórias como a interleucina 1 (IL-1), TNF- α , interleucina 6 (IL-6) e interleucina 8 (IL-8)²⁹. A expressão do COX-2 é elevada em células estromais endometriais e no fluido peritoneal de pacientes com endometriose. O estradiol age por meio de receptores de estrogênio β estimulando a produção de COX-2, levando à superprodução de E2. O uso de droga inibidora de COX-2 produz redução significativa em focos de endometriose experimental.³⁰⁻³².

3. QUADRO CLÍNICO

Os principais sintomas da endometriose são a dismenorreia, a dispareunia, dor pélvica ou abdominal acíclica e infertilidade. Entretanto, quando acomete órgãos não reprodutivos, como o intestino e a bexiga, sintomas como tenesmo, sensação

de esvaziamento intestinal incompleto, sangramento intestinal, disúria, e dor ao enchimento vesical, podem estar presentes. A endometriose profunda é associada com dor severa em 95% dos casos. A intensidade dos sintomas funcionais é proporcional á profundidade das lesões.

Os principais sintomas relacionados à endometriose são devido ao processo inflamatório local. As prostaglandinas E2 α e F2 α são produzidas excessivamente em útero e tecidos endometrióticos de pacientes com endometriose. A propriedade vasoconstrictora da F2 α , junto com sua habilidade de causar contrações, contribui para a dismenorreia, enquanto que E2 α induz a dor de forma direta¹⁰.

A dor na endometriose nem sempre tem relação com o tamanho, aspecto ou profundidade das lesões. Pouco se sabe como anti-inflamatórios ou tratamentos hormonais exercem efeito sobre a queixa álgica da endometriose, tanto que, em alguns casos, esses tratamentos não controlam ou eliminam o sintoma. Continuam sem explicação fatos como o porquê da persistência dos sintomas mesmo após remoção cirúrgica das lesões endometrióticas, casos de recidiva das dores sem evidência de novas lesões e o motivo pelo qual pacientes com menor quantidade da doença têm maior probabilidade de recidiva dos sintomas após tratamento cirúrgico³³.

Algumas explicações para esses questionamentos acima seriam que nas mulheres com endometriose ocorreria uma remodelação do Sistema Nervoso Central (SNC), que não é afetado pela simples remoção das lesões, ou a não visualização das lesões durante o tratamento cirúrgico ou sua remoção inadequada. Pesquisas até agora indicam que a endometriose é uma doença inflamatória crônica em que um tratamento cirúrgico e/ou clínico de três a seis meses não é suficiente para o controle e eliminação da dor³³.

O mecanismo pelo qual a endometriose causa infertilidade ainda é desconhecido. A distorção anatômica em casos avançados parece ser uma causa óbvia, porém nos casos de endometriose mais brandos, que não distorcem a anatomia, são atribuídas alterações endócrinas que levariam ao crescimento folicular diminuído ou alterado, insuficiência lútea e hiperprolactenemia³⁴. O ambiente peritoneal, caracterizado pelo aumento das prostaglandinas, de citocinas

locais e aumento do estresse oxidativo poderiam interferir na interação entre os gametas, nas reações acrossômicas e na mobilidade dos espermatozoides, assim como no desenvolvimento embrionário³⁵.

O período de tempo do início dos sintomas até o diagnóstico definitivo da endometriose é muitas vezes bastante longo, com uma média de seis a dez anos em muitos centros. Esse atraso no diagnóstico pode resultar em uma série de problemas, incluindo diminuição na qualidade de vida da paciente, progressão da doença, além dos encargos financeiros com serviços médicos. Sintomas como dor pélvica crônica e infertilidade podem sugerir a presença da molestia, no entanto, em diversos centros, a laparoscopia ainda é necessária para a confirmação diagnóstica.^{36,37} Embora haja atualmente uma série de pesquisas tentando buscar o diagnóstico da endometriose por métodos não invasivos, baseados principalmente em biomarcadores, até o momento, os resultados são especulativos. Recentemente, a pesquisa de fibras nervosas endometriais tem ganhado importância no diagnóstico da doença, mas seu valor, no diagnóstico ou rastreamento da doença, ainda carece de maiores evidências³⁸.

4. CLASSIFICAÇÃO

Para o correto tratamento e prognóstico do alívio da dor ou fertilidade, a classificação da doença deve ser mencionada. A mais largamente aceita para a endometriose é a da American Fertility Society (AFS), atual American Society for Reproductive Medicine (ASRM), possui inúmeras críticas entre as quais a de não prever os resultados clínicos. Recentes classificações são a ENZIAN-score, desenvolvida para descrever endometriose profunda e o índice de fertilidade em mulheres com endometriose, que busca prever a taxa de gravidez em pacientes inférteis após o diagnóstico cirúrgico e tratamento da endometriose. Pesquisas em exames de imagens, biomarcadores, histologia, e genoma humano podem fornecer informações úteis para o desenvolvimento de sistemas de classificações futuras^{39,40}.

5. DIAGNÓSTICO

O diagnóstico definitivo da endometriose necessita de uma intervenção cirúrgica para ser estabelecido. O exame considerado padrão-ouro para o

diagnóstico da endometriose tem sido a visualização dos focos de endometriose por laparoscopia diagnóstica. Porém diversos achados nos exames físico, de imagem e laboratoriais já podem prever, com alto grau de confiabilidade, que a paciente apresenta endometriose.

Até o momento, nenhum marcador bioquímico pode ser considerado como de eleição para diagnóstico de endometriose, porém o Ca-125, quando coletado no primeiro ou segundo dia do ciclo menstrual, pode ser útil para o diagnóstico da endometriose em estágio avançado, principalmente quando os valores são superiores a 100 UI/ml⁴³. Embora concentrações normais não excluam a doença, casos com níveis elevados no pré-operatório podem auxiliar no acompanhamento da paciente e na suspeita clínica de recidiva da endometriose. Mais recentemente, algumas citocinas vêm sendo estudadas como novos marcadores não cirúrgicos da endometriose. A interleucina-6 parece ter um desempenho melhor do que outras citocinas em discriminar pacientes com endometriose⁴⁴.

O primeiro exame de imagem a ser solicitado na paciente com história e exame físico sugestivo de endometriose é a ultrassonografia pélvica transvaginal, preferencialmente com preparo intestinal. Todas as mulheres submetidas à avaliação clínica por dor pélvica ou suspeita de endometriose devem ser submetidas a um exame de ultrassonografia pélvica⁴⁵. Há uma tendência crescente na literatura indicando que a ultrassonografia transvaginal pode detectar endometriose infiltrativa profunda, usando técnicas estendidas, incluindo a introdução de gel na vagina e no reto para melhorar a visualização da parede do reto-sigmóide, septo reto-vaginal e compartimento posterior da pelve⁴⁶.

Se o exame é normal, a paciente pode não ter endometriose ou ter a doença em estágio inicial. Por outro lado, se o exame for conclusivo para endometriose ovariana, do septo reto-vaginal ou reto-sigmoide, ou do trato urinário, o tratamento pode ser indicado sem exames de imagem adicionais. Para avaliação de endometriomas maiores do que dois centímetros, a ultrassonografia transvaginal é um método eficiente⁴⁷.

A presença de massas ovarianas com hipótese diagnóstica duvidosa pode ser melhor avaliadas através da ressonância magnética. Alterações sugestivas de doença do septo reto-vaginal, ligamentos útero-sacros ou do reto-sigmoide podem

ser confirmadas pela ressonância magnética⁴⁸. A ressonância magnética também permite identificar doença profunda com invasão do trato intestinal, porém não possibilita precisar a camada intestinal acometida pela lesão⁴⁸.

A ultrassonografia transvaginal tem sido relatada como método eficaz para o diagnóstico de endometriose de bexiga, com sensibilidade de 71,4% e especificidade de 100%⁴⁷. Uma ultrassonografia sugestiva de endometriose vesical ou ureteral pode ser complementada com a urografia excretora, que poderá evidenciar estreitamentos ureterais. A ressonância magnética de vias urinárias pode ser utilizada como método alternativo à urografia excretora para avaliação de dilatações do sistema coletor renal. Apesar dos exames de imagem disponíveis apresentarem boa acurácia no diagnóstico da endometriose, a videolaparoscopia com biópsia das lesões para análise anatomopatológica ainda é o padrão-ouro no diagnóstico da endometriose.

6. TRATAMENTO CLÍNICO

O tratamento da endometriose busca o alívio da dor e a recuperação da fertilidade, e costuma ser clínico e/ou cirúrgico. Em relação à modalidade terapêutica a ser definida como primeira escolha, ainda não há consenso na literatura. Em artigo de revisão sistemática sobre o tratamento cirúrgico em pacientes sintomáticas, Vercellini et al. não encontrou substrato para considerar a cirurgia como primeira opção⁴¹. O mesmo autor em outro trabalho compara os dois tratamentos, não relata evidências de superioridade de um sobre o outro, e exalta a necessidade de um ensaio randomizado adequado sobre tratamento clínico versus cirúrgico para definir a melhor abordagem para a doença⁴².

Frente a esse problema e à alta prevalência da moléstia, o tratamento clínico vem sendo utilizado, como primeira opção, em diversos centros. Baseia-se na supressão do ciclo menstrual induzindo pseudogravidez, pseudomenopausa ou anovulação crônica. O efeito da terapêutica medicamentosa não é curativo, e as drogas possuem efeitos colaterais significativos, o que justifica a busca de novos tratamentos⁵⁴. As drogas consideradas de primeira linha para o tratamento clínico da endometriose são os anticoncepcionais hormonais orais, administrados de forma contínua ou cíclica, e os derivados sintéticos da progesterona (noretridona,

medroxiprogesterona e o levonorgestrel) por via oral, intramuscular, subcutâneo ou em dispositivo intrauterino. Outras drogas usadas são os agonistas e antagonistas de GnRH, danazol, gestrinona e os inibidores de aromatase. O uso de anti-inflamatórios não hormonais são de uso frequente para o alívio da dor, mas possuem evidências inconclusivas como droga definitiva para o tratamento da endometriose⁵⁵.

7. TRATAMENTO CIRÚRGICO

A excelência da cirurgia com a remoção de todos os focos de endometriose soa como um preceito, como usado na cirurgia de câncer. No entanto, a evidência de que a cirurgia de endometriose precisa ser 100% completa ainda não está completamente estabelecida, embora existam evidências apontando o oposto. Em primeiro lugar, é quase impossível remover todos os focos endometriais de todos os seus locais de inserção. A discussão de que se deve ou não remover toda a endometriose ainda está em progresso. Em mais de 10% dos casos de endometriose profunda, os linfonodos contêm células endometriais⁴⁹. Até onde sabemos esses linfonodos nunca causaram nenhum sintoma clínico e, até o momento, não foi proposta a ressecção sistemática dos linfonodos pélvicos.

Em segundo lugar, a endometriose profunda é cercada por uma camada fibrótica. Não está claro se esta camada deve ser removida ou pode ser deixada para trás. Na ausência de provas, é esperado que a maioria das cirurgias ginecológicas se tornasse menos agressivas do que há 10 anos.

Terceiro, as taxas de recorrência de endometriose profunda são tão baixas que seria praticamente impossível demonstrar a necessidade de uma excisão completa de todos os focos de endometriose em relação a uma excisão quase completa desses focos. De fato, uma taxa de recorrência aumentada variando em torno de 1% seria difícil de provar. Finalmente, permanece ainda em discussão se os nódulos endometrióticos profundos assintomáticos devem ser retirados quando não há evidência de progressão. Além disso, muitos destes nódulos provavelmente ficarão subclínicos, sem causar nenhum dano aparente. As pesquisas sugerem que as cirurgias mais duradouras foram, de fato, aqueles realizados em mulheres em

que antes foram deixados focos de endometriose profunda para trás devido a aderências maciças.

Recomenda-se atualmente que, na ausência de evidências sólidas, a cirurgia de endometriose profunda deve ser completa, mas ao nível do intestino, um área de fibrose pode ser deixada para atrás. Isso porque encontramos a maioria das recorrências na região posterior da vagina.

A excisão de endometriose profunda pode ser tecnicamente exigente e o cirurgião deve equilibrar suas habilidades com a dificuldade prevista e a duração da cirurgia. Uma cirurgia tecnicamente difícil e longa deve ser esperada quando o nódulo é maior que 3 cm de diâmetro, quando está firmemente aderido à espinha isquial, quando localizado no sigmóide, ou quando se esperam aderências devido a cirurgia incompleta prévia. Especialmente quando a cirurgia excede 4-5 horas, o cirurgião deve estar ciente de que a fadiga pode prejudicar a sua técnica⁵⁰. Isso destaca a necessidade de um assistente na equipe da cirurgia de endometriose profunda. Os instrumentos devem ser adequados. Em primeiro lugar, é necessário um insuflador de alto fluxo que permita um fluxo superior a 20 L / min para evitar a perda do pneumoperitônio quando uma hemorragia requer aspiração contínua. Em segundo lugar, um manipulador uterino deve ser usado para empurrar o útero em anteversão e para evitar a perda do pneumoperitônio quando a vagina é aberta. Um laser de CO₂ não é necessário, mas pode facilitar e acelerar a cirurgia. Não há evidência hoje que a cirurgia robótica é uma vantagem⁵¹. Obviamente, nem todos os passos são necessários em todos os pacientes, mas a sequência raramente difere entre os casos. Os passos que sugerimos para a exérese da endometriose profunda a partir do reto ou rectosigmóide são os seguintes, e é importante manter esses passos, especialmente quando a cirurgia é difícil.

Passo 1. O plano de clivagem entre o intestino e a parede lateral tem de ser identificado, a partir da borda pélvica. Isto libertará os ovários da parede lateral permitindo fixá-los à parede anterior. Juntamente com a lise das aderências fisiológicas do sigmóide, isto permite uma boa visualização da pelve, sem um Trendelenburg excessivo.

Passo 2. Ambos os ureteres precisam ser identificados se estiverem próximos ou envolvidos no nódulo endometriótico que está sendo dissecado. A endometriose

próxima ou mesmo em torno do ureter não deve ser considerada um problema grave e não requer uso de stent, uma vez que as lesões ureterais ocorrem em menos 0,5% dos casos⁵². Quando em dúvida sobre seu trajeto, no entanto, é preferível inserir um stent. Se uma lesão do ureter for identificada, ou se parte do ureter for muito fina, especialmente quando inferior a 2 cm, o reparo deve ser feito por sutura profilática ou por ressecção e anastomose de ponta a ponta. Após este passo, as margens laterais do nódulo devem ser completamente dissecadas.

Passo 3. A margem posterior ou dorsal do nódulo é dissecada. Quando fortemente ligado à espinha isquial ou ligamento isquiosacral, a dissecção deve ser muito cuidadosa por causa do risco de sangramento maciço que pode ser difícil de controlar. Ao final desta etapa, os espaços pararretais são identificados e devem estar livres de doença. Cuidados são tomados para completar este passo antes que a dissecção dos nódulos do intestino seja iniciada. De fato, as possíveis ligações laterais do nódulo aos ligamentos uterosacrais ou colo do útero, e a ligação medial ao intestino devem ser cuidadosamente dissecadas. Como resultado final deve-se ver o nódulo endometriótico que permanece unido à parte central, entre o intestino e o útero. Empurrando o útero em anteversão irá elevar o nódulo com o intestino pendurado nele.

Passo 4. A dissecção do nódulo do intestino é então realizada. Primeiro, a anatomia deve ser identificada. Nódulos maiores do retosigmóide são freqüentemente associados com um segmento de alça intestinal anexando o retosigmóide ao útero acima do nódulo. Isso aumenta a dificuldade técnica, porque uma sonda retal não pode alcançar este nível. Quando a musculatura do intestino é alcançada, sugere-se dissecção com tesoura fria com mínima coagulação para evitar lesões intestinais tardias. Esta dissecção inclui muitas vezes a ressecção de parte da musculatura intestinal até a mucosa. Durante esta dissecção, pequenas perfurações da mucosa podem ocorrer. Embora essa lesão seja considerada inevitável e necessária para conseguir uma excisão completa, hoje prefere-se evitar isso deixando uma camada de fibrose. Coagulação agressiva da parede intestinal, especialmente quando fina, é evitada. Recomenda-se suturar e fechar imediatamente todas as lesões mucosas para manter a duração da abertura do intestino o mais curta possível.

Passo 5. A dissecação da vagina é finalmente realizada como um último passo. Cuidado especial é tomado para não entrar no colo do útero, que tem uma consistência similar com a de um nódulo. Muitas vezes, pequenos cistos endometrióticos indicam que a mucosa vaginal está próxima. Após hemostasia cuidadosa, a cúpula vaginal, se aberta, é fechada. Finalmente, a pelve e a parte superior do abdômen são lavadas até que o líquido seja transparente. Isso pode ser um procedimento muito longo, porque muitas vezes até 8 L de solução isotônica é necessária.

Existem várias variações técnicas da excisão discoide. Um grampeador circular pode ser usado para remover e suturar parte da parede intestinal, especialmente no caso de pequenos nódulos, ao invés de se arriscar um buraco no intestino delgado e sutura dupla. Não está claro uma ressecção intestinal torna-se necessária. Consideramos que a ressecção intestinal deve ser contemplada sempre que houver defeito de mais de 50% de sua circunferência ou quando o defeito muscular seja superior a 7 ou 8 cm de comprimento. Para o sigmóide, a técnica é essencialmente a mesma. A excisão de nódulos no sigmóide é sempre difícil, porque frequentemente requer ressecção de espessura total, pois o nódulo é via de regra localizado junto ao mesentério, prejudicando o fluxo sanguíneo após a excisão, devido à mobilidade do sigmóide e porque a sutura alta na pelve é tecnicamente difícil. Além disso, a excisão de um nódulo sigmóide deve ser ponderada com a ressecção do sigmóide, sabendo que a ressecção do sigmóide pode ser feita com riscos mínimos a curto, e longo prazo. Isto sugere fortemente que a ressecção discoidal difícil do sigmóide deve ser preferencialmente substituída por ressecção intestinal.

8. CUIDADOS PÓS-OPERATÓRIOS

Os antibióticos são administrados rotineiramente, quando a vagina foi aberta, enquanto a ressecção completa requer 7 dias de tratamento com antibióticos. A cirurgia de endometriose profunda está associada à retenção urinária ou disfunção da bexiga⁵². A incidência é maior quando os nódulos são maiores, estendendo-se lateralmente no espaço pararectal. Isto não é surpreendente dada à anatomia da inervação parassimpática. A preservação da inervação é uma ilusão, porque os nervos parassimpáticos não podem ser dissecados do nódulo endometriótico: ou a

endometriose é deixada no local ou parte da inervação é destruída. A retenção urinária geralmente resolve-se em algumas semanas, ocasionalmente após até 9 meses. Para evitar a retenção permanente da bexiga, prefere-se deixar alguma endometriose unilateralmente, quando a excisão completa do nódulo corre o risco de danificar a inervação parassimpática bilateralmente.

A endometriose profunda pode exigir cirurgia ureteral e intestinal e é propensa a complicações. Os cuidados pós-operatórios devem, portanto, ser meticulosos e requerem especialização. Na ausência de diretrizes rigorosas e validadas para o pós-operatório, utilizam-se os níveis diários de proteína C reativa, que devem sempre diminuir progressivamente após o 3º dia, e defende-se o uso de laparoscopia repetida sempre que houver dúvida.

As complicações mais graves durante a primeira semana de pós-operatório são perfurações intestinais tardias e perfurações ureterais tardias. Uma perfuração intestinal tardia é um evento potencialmente fatal, reconhecido já em 1996⁵³. Em 90% dos casos, ocorre nos primeiros dias após a cirurgia, mas ocasionalmente pode ocorrer até o 7º dia pós-operatório. Requer reconhecimento imediato e terapia, e experiência por parte do cirurgião, pois além de um pequeno episódio de dor aguda, os sintomas clínicos são mínimos, o exame clínico é negativo e os níveis de proteína C-reativa ainda não estão aumentados. Embora um exame contrastado, ou tomografia computadorizada, possam ser úteis, uma reabordagem precoce laparoscópica é recomendada sempre que há suspeita. Se realizado dentro de 24 horas após a perfuração, o tratamento pode ser conservador com sutura intestinal e lavagem. Se uma perfuração for perdida e o diagnóstico for feito após 24 horas, será encontrada peritonite, necessitando de colostomia. A perfuração ureteral tardia deve ser tratada com um stent inserido sob visão laparoscópica e um ponto; Após inserção cega do stent, os vazamentos ureterais continuarão em 50% dos casos⁵³. Outras complicações são fístulas retovaginal, ureterovaginal e vesicovaginal. Embora a experiência seja limitada, as fístulas vesicovaginal e ureterovaginal podem e devem ser tratadas imediatamente por laparoscopia, evitando assim o desenvolvimento de fibrose extensa. O tratamento das fístulas retovaginais é menos claro. Existe dúvida em se realizar a laparoscopia de repetição precoce para fechar o defeito, semelhante à experiência com fístulas vesicovaginais. Tradicionalmente, no entanto, é defendido esperar pelo menos 6 semanas porque algumas das fístulas

menores fecham espontaneamente. Em seguida, a ressecção do intestino é geralmente realizada ou, ocasionalmente, o fechamento vaginal conservador. A dissecação laparoscópica com fechamento das fístulas retovaginais pode ser feita após 6 semanas, mas a dissecação é longa e difícil.

Em conclusão, os cuidados pós-operatórios para a endometriose profunda requerem um seguimento rigoroso com a repetição precoce da laparoscopia para tratar imediatamente quaisquer complicações, incluindo sangramento, infecção, perfuração ureteral ou intestinal tardia ou fístulas. Quando ocorre uma complicação em mais de 2 semanas após a cirurgia, os riscos e vantagens da intervenção imediata devem ser equilibrados com a regra de que entre o dia 15 e 45 dias de pós-operatório, as intervenções repetidas devem ser evitadas, se possível.

9. CONCLUSÃO

A importância clínica da endometriose fica claramente expressa em função do seu alto nível de prevalência na população feminina em idade fértil e também do alto nível de limitação social que traz as pessoas acometidas. Seu quadro clínico e diagnósticos estão bem respaldados pela literatura, porém, modelos diagnósticos que prescindissem da abordagem laparoscópica para o diagnóstico definitivo trariam aos pacientes um menor índice de morbidade. A fisiopatologia da endometriose ainda precisa ser melhor elucidada, e novas teorias que buscam explicar a origem da doença estão em curso. Mais avanços no tratamento clínico da endometriose virão com o teste de novas terapêuticas, assim como o advento da cirurgia minimamente invasiva representou um enorme progresso na abordagem cirúrgica da endometriose. Novos estudos e protocolos terapêuticos se fazem necessários para respaldar as novas descobertas.

10. REFERÊNCIAS

1. Sampson J. Peritoneal endometriosis due to menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. **Am J Obst Gynecol** 1927;14:442-69.
2. Farquhar C. Endometriosis. **BMJ** 2007; 334(7587):249-53.
3. Benagiano G, Brosens L. The history of endometriosis: identifying the disease. **Human Reprod** 1991; 6(7):963-68.
4. Mcleod B S, Retzliff M G. Epidemiology of endometriosis: an assessment of risk factors. **Clin Obstet Gynecol** 2010; 53(2):389-96.
5. Schor E, Freitas V, Girão MJBC, Lima GR. Endometriose. In: Baracat EC, Lima GR. **Guia de Ginecologia**. Barueri: Manole; 2006. p. 133-40.
6. Olive DL, Henderson DY. Endometriosis and Mullerian anomalies. **Obstet Gynecol** 1987;69:412.
7. Ferguson B R, Bennington J L, Haber S L. Histochemistry of mucosubstances and histology of mixed Mullerian pelvic lymph node glandular inclusions. Evidence for histogenesis by Mullerian metaplasia of coelomic epithelium. **Obstet Gynecol**. 1969; 33:617-25.
8. Halban J. Hysteroadenosis metastica (die lymphogene genes desog. Adenofibromatosis hetertopica). **Wein Klin Wochenschr**. 1924;34:1205.
9. Nisolle M, Donnez J. Peritoneal endometriosis, ovarian endometriosis and adenomyotic nodules of the rectovaginal septum are three different entities. **Fertil Steril** 1997;68(4):585-96.
10. Bulun S. Endometriosis . **N Engl J Med** 2009;360(3):268-79
11. Sasson IE, Taylor HS. Stem cells and pathogenesis of endometriosis. **Ann N Y Acad Sci** 2008;1127:106-15.
12. Tempfer CB, Simoni M, Destenaves B, Fauser BC. Functional genetic polymorphisms and female reproductive disorders: part II – endometriosis. **Human Reprod Update** 2009;15(1):97-118.

13. Zulli K, Bianco B, Mafra FA, Teles FA, Souto JS, Cristofolini DM, Barbosa CP. Polymorphism of the estrogen receptor β gene is related to infertility and infertility-associated endometriosis. **Arq Bras Endocrinol Metab** 2010; 54(6):567-71.
14. Hsieh YY, Chang CC, Tsai FJ, Hsu CM, Lin CC, Tsai CH. The cuttable C-related genotype and allele for the E-cadherin 3-UTR Pml I polymorphism are associated with higher susceptibility to endometriosis. **Genet Mol Biol** 2005; 28(4):661-64.
15. Carvalho CV, D'Amora P, Sato H, Girão MJB, Lima GR, Silva IDCG, Schor E. Progesterone receptor gene polymorphism (PROGINS) in women with pelvic endometriosis **Rev Bras Ginecol Obstet** 2004; 26(8):613-617.
16. Chang CC, Hsieh YY, Tsai FJ, Tsai CH, Tsai H.D, Lin C.C. The proline form of p53 codon 72 polymorphism is associated with endometriosis. **Fertil Steril** 2002;77:43-5.
17. Bulun SE, Cheng YH, Pavone ME, Xue Q, Attar E, Trukhacheva E, et al. Estrogen receptor-beta, estrogen receptor-alpha, and progesterone resistance in endometriosis. **Semin Reprod Med.** 28(1): 36-43, 2010.
18. Jansen JR, Coddington CC. Evolving spectrum: the pathogenesis of endometriosis. **Clin Obstet Gynecol** 2010;53(2):379-88.
19. Viganò P, Parazzini F, Somigliana E, Vercillini P. Endometriosis: epidemiology and aetiological factors. **Best Pract Res Clin Obstet Gynecol** 2004;18(2):177-200.
20. IVERSEN, Maja Lundegaard; SEYER-HANSEN, Mikkel; FORMAN, Axel. Does surgery for deep infiltrating bowel endometriosis improve fertility? A review. **Acta Obstetrica Et Gynecologica Scandinavica**, [s.l.], p.1-7, 17 abr. 2017. Wiley-Blackwell.
21. CZYZYK, Adam et al. Update on endometriosis pathogenesis. **Minerva Ginecologica**, [s.l.], p.33-39, mar. 2017. Edizioni Minerva Medica S.p.A.
22. Braun PD, Ding J, Shen J, Rana N, Fernandez BB, Dmowski WP. Relationship between apoptosis and the number of macrophages in eutopic endometrium from women with and without endometriosis. **Fertil Steril** 2002;78(4):830-5.

23. Van Langendonckt A, Casanas-Roux F, Donnez J. Oxidative stress and peritoneal endometriosis. **Fertil Steril** 2002; 77(5): 861-70.
24. Defere S, Lousse JC, Gonzalez-Ramos R, Colette S, Donnez J, Van Langendonckt A. Potential involvement of iron in the pathogenesis of peritoneal endometriosis. **Mol Hum Reprod** 2008; 14(7): 377-85.
25. KAVOUSSI, Shahryar K. et al. New paradigms in the diagnosis and management of endometriosis. **Current Opinion In Obstetrics And Gynecology**, [s.l.], v. 28, n. 4, p.267-276, ago. 2016. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health).
26. Ferreira A.L.A., Correa C.R., Freire C.M.M., Moreira P.L., Berchieri-Ronch C.B., Reis R.A.S., Nogueira C.R. Metabolic Syndrome: updated diagnostic criteria and impact of oxidative stress on metabolic syndrome pathogenesis. **Rev Bras Clin Med.** 2011;9(1):54-61.
27. Lambrinoudaki IV, Augoulea A, Chridtodoulakos GE, Economou EV, Kaparos G, Kontoravdis A et al. Measurable serum markers of oxidative stress response in women with endometriosis. **Fertil Steril** 2009;91(1):46-50.
28. Bilate AMB. Inflamação, citocinas, proteínas de fase aguda e implicações terapêuticas. **Temas Reum Clin** 2007; 8(2):47-51.
29. Dziunycz P, Milewski Ł, Radomski D, Barcz E, Kamiński P, Roszkowski PI, Malejczyk J. Elevated ghrelin levels in the peritoneal fluid of patients with endometriosis: associations with vascular endothelial growth factor (VEGF) and inflammatory cytokines. **Fertil Steril.** 2009;92(6):1844-9.
30. Liu Y, Hu J, Shen W, Wang J, Chen C, Han J, Zai D, Cai Z, Yu C..Peritoneal fluid of patients with endometriosis promotes proliferation of endometrial stromal cells and induces COX-2 expression. **Fertil Steril** 2011; 95(5): 1836-8.
31. Matsuzaki S, Canis M, Pouly J, A Wattiez, Okamura K, Mage G. Cyclooxygenase-2 expression in deep endometriosis and matched eutopic endometrium. **Fertil Steril** 2004; 82(5): 1309-15.
32. MOWERS, Erika L. et al. Prevalence of Endometriosis During Abdominal or Laparoscopic Hysterectomy for Chronic Pelvic Pain. **Obstetrics &**

Gynecology, [s.l.], v. 127, n. 6, p.1045-1053, jun. 2016. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health).

33. Stratton P, Berkley J. Chronic pelvic pain and endometriosis: translational evidence of the relationship and implications. **Human Reprod Update** 2011;17(3):327-46.

34. Tummon IS, Maclin VM, Radwanska E, Binor Z, Dmowski WP. Occult ovulatory dysfunction in women with minimal endometriosis or unexplained infertility. **Fertil Steril**. 1988;50(5):716-20.

35. Amaral VF, Bydlowki SP, Peranovich TC, Navarro PA, Sbbiah MT, Ferriani RA. Lipid peroxidation in the peritoneal fluid of infertile women with peritoneal endometriosis. **Eur J Obst Gynecol Reprod Biol**. 2005;119(1):72-5.

36. Ballard K, Lowton K, Wright J. What's the delay? A qualitative study of women's experiences of reaching a diagnosis of endometriosis. **Fertil Steril** 2006;86:1296–130.

37. Matsuzaki S, Canis M, Pouly JL, Rabischong B, Botchorishvili R, Mage G. Relationship between delay of surgical diagnosis and severity of disease in patients with symptomatic deep infiltrating endometriosis. **Fertil Steril** 2006;86:1314-16.

38. Al-Jefout, Dezarnaulds G, Cooper M, Tokushige N, Luscombe GM, Markham R, Fraser IS. Diagnosis of endometriosis by detection of never fibras in na endometrial biopsy: a duple blind study. **Human Reprod** 2009;24(2):3019-3025.

39. Adamson GD. Endometriosis classification: an update. **Curr Opin Obstet Gynecol** 2011;23(4):213-20.

40. Adamson GD. Endometriosis fertility index: the new, validated endometriosis staging system. **Fertil Steril** 2010;94(5):1609-15.

41. Vercellini P, Crosignani PG, Abbiati A, Somigliana E, Vigano P, Fedele L. The effect of surgery for symptomatic endometriosis: the other side of the story. **Hum Reprod Update** 2009;15(2):177-88.

42. Vercellini P, Crosignani PG, Somigliana E, Berlanda N, Barbara G, Fedele L. Medical treatment for rectovaginal endometriosis: what is the evidence?. **Hum Reprod** 2009;24(10):2504-14.
43. HIRSCH, M et al. Diagnostic accuracy of cancer antigen 125 for endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *Bjog*: **An International Journal of Obstetrics & Gynaecology**, [s.l.], v. 123, n. 11, p.1761-1768, 12 maio 2016. Wiley-Blackwell.
44. NOTHNICK, Warren; ALALI, Zahraa. Recent advances in the understanding of endometriosis: the role of inflammatory mediators in disease pathogenesis and treatment. **F1000research**, [s.l.], p.10-18, 17 fev. 2016. F1000 Research, Ltd.
45. TUROCY, Jenna M.; BENACERRAF, Beryl R.. Transvaginal sonography in the diagnosis of deep infiltrating endometriosis: A review. **Journal Of Clinical Ultrasound**, [s.l.], p.1-6, abr. 2017. Wiley-Blackwell.
46. BENACERRAF, Beryl R. et al. Deep Infiltrating Endometriosis of the Bowel Wall. **Journal Of Ultrasound In Medicine**, [s.l.], v. 34, n. 3, p.537-542, mar. 2015. Wiley-Blackwell.
47. GUERRIERO, S. et al. Accuracy of transvaginal ultrasound for diagnosis of deep endometriosis in uterosacral ligaments, rectovaginal septum, vagina and bladder: systematic review and meta-analysis. **Ultrasound In Obstetrics & Gynecology**, [s.l.], v. 46, n. 5, p.534-545, nov. 2015. Wiley-Blackwell.
48. CHAPRON, Charles et al. Relationship between the magnetic resonance imaging appearance of adenomyosis and endometriosis phenotypes. **Human Reproduction**, [s.l.], p.1-9, 16 maio 2017. Oxford University Press (OUP).
49. Gong Y, Tempfer CB. Regional lymphatic spread in women with pelvic endometriosis. **Med Hypotheses** 2011;76:560–3.
50. KING, Cara R.; LUM, Deirdre. Techniques in minimally invasive surgery for advanced endometriosis. **Current Opinion In Obstetrics And Gynecology**, [s.l.], v. 28, n. 4, p.316-322, ago. 2016. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health).
51. ABO, C. et al. Management of deep infiltrating endometriosis by laparoscopic route with robotic assistance: 3-year experience. **Journal Of Gynecology**

Obstetrics And Human Reproduction, [s.l.], v. 46, n. 1, p.9-18, jan. 2017. Elsevier BV.

52. NEZHAT, Camran et al. Pathophysiology and management of urinary tract endometriosis. **Nature Reviews Urology**, [s.l.], p.1-9, 3 maio 2017. Springer Nature.

53. Koninckx PR, Timmermans B, Meuleman C, Penninckx F. Complications of CO₂-laser endoscopic excision of deep endometriosis. **Hum Reprod** 1996; 11:2263–8.

APÊNDICE – INSTRUÇÃO AOS AUTORES DA REVISTA BRASILEIRA DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA.

Preparando um manuscrito para submissão

Documentos obrigatórios para submissão

Ao submeter um manuscrito à RBGO anexe os documentos listados abaixo na plataforma de submissão ScholarOne. Cabe ressaltar que o não encaminhamento resultará no cancelamento do processo submetido. Documentação obrigatória para a submissão online:

Autorização de transferência dos direitos autorais assinada por todos os autores (escaneada e anexada) Modelo;

Em conformidade com o capítulo XII.2 da Res. CNS 466/2012, no Brasil, pesquisas envolvendo seres humanos necessitam informar o número do registro referente ao Certificado de Apresentação para Apreciação Ética (CAAE) ou o número do parecer de aprovação da pesquisa (CEP/CONEP) no Comitê de Ética. Manuscritos internacionais devem apresentar a documentação ética local para seguirem no processo de submissão;

Carta de Apresentação (Cover Letter): deverá ser redigida com o propósito de justificar a publicação. Deve-se identificar os autores, a titulação da equipe que pretende publicar, instituição de origem dos autores e a intenção de publicação;

Página de Título; Manuscrito. Página de Título

Título do manuscrito, no idioma inglês, com no máximo 18 palavras;

Nome completo, sem abreviações, dos autores (no máximo seis);

Autor correspondente (Nome completo, endereço profissional de correspondência e e-mail para contato);

Afiliação Institucional de cada autor. Exemplo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP, Brasil.

Conflitos de interesse: os autores devem informar quaisquer potenciais conflitos de interesse seja ele político, econômico, de recursos para execução da pesquisa ou de propriedade intelectual;

Agradecimentos: os agradecimentos ficam restritos às pessoas e instituições que contribuíram de maneira relevante, para o desenvolvimento da pesquisa. Qualquer apoio financeiro seja ele oriundo de órgãos de fomento ou empresas privadas deve ser mencionado na seção Agradecimentos. A RBGO, para os autores Brasileiros, solicita que os financiamentos das agências CNPq, Capes, FAPESP entre outras, sejam obrigatoriamente mencionadas com o número do processo da pesquisa ou de bolsas concedidas.

Contribuições: conforme os critérios de autoria científica do International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), o crédito de autoria deve ser fundamentado em três condições que devem ser atendidas integralmente: 1. Contribuições substanciais para concepção e delineamento, coleta de dados ou análise e interpretação dos dados; 2. Redação do artigo ou revisão crítica relevante do conteúdo intelectual e 3. Aprovação final da versão a ser publicada.

Manuscrito

Instruções aos Autores

A Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia publica as seguintes categorias de manuscritos:

Artigos Originais, trabalhos completos prospectivos, experimentais ou retrospectivos. Manuscritos contendo resultados de pesquisa clínica ou experimental original têm prioridade para publicação.

Relatos de Casos, de grande interesse e bem documentados, do ponto de vista clínico e laboratorial. Os autores deverão indicar na carta de encaminhamento os aspectos novos ou inesperados em relação aos casos já publicados. O texto das seções Introdução e Discussão deve ser baseado em revisão bibliográfica atualizada.

Artigos de Revisão, incluindo comprehensive reviews metanálises ou revisões sistemáticas. Contribuições espontâneas são aceitas. Devem ser descritos os métodos e procedimentos adotados para a obtenção do texto, que deve ter como base referências recentes, inclusive do ano em curso. Tratando-se de tema ainda sujeito a controvérsias, a revisão deve discutir as tendências e as linhas de investigação em curso. Apresentar, além do texto da revisão, resumo e conclusões. Ver a seção "Instruções aos Autores" para informações quanto ao corpo do texto e página de título;

Cartas ao Editor, versando sobre matéria editorial ou não, mas com apresentação de informações relevantes ao leitor. As cartas podem ser resumidas pela editoria, mas com manutenção dos pontos principais. No caso de críticas a trabalhos publicados, a carta é enviada aos autores para que sua resposta possa ser publicada simultaneamente;

Editorial, somente a convite do editor.

Título

Ao escrever um artigo científico, o pesquisador deve se atentar na elaboração do título do manuscrito. O título é o cartão de visitas de qualquer publicação. Deve ser elaborado com muito cuidado e de preferência escrito apenas após a finalização do artigo. Um bom título é aquele que descreve adequadamente o conteúdo do manuscrito. Geralmente, ele não é uma frase, pois não contém o sujeito, além de verbos e objetos arranjados. Os títulos raramente devem conter abreviações, fórmulas químicas, adjetivos acessivos, nome de cidades entre outros. O título dos manuscritos submetidos à RBGO deve conter no máximo 18 palavras.

Resumo

O resumo deve fornecer o contexto ou a base para o estudo e deve estabelecer os objetivos do estudo, os procedimentos básicos, os principais resultados e as principais conclusões. Deve enfatizar aspectos novos e importantes do estudo ou das observações. Pelo fato de os resumos serem a única parte substantiva do artigo indexada em muitas bases de dados eletrônicas, os autores devem cuidar para que os resumos reflitam o conteúdo do artigo de modo preciso e destacar. No Resumo não utilize abreviações, símbolos e referências. No caso de

artigos originais oriundos de ensaios clínicos, os autores devem informar o número de registro ao término da redação.

Resumo informativo, do tipo estruturado, de artigo original

Os resumos dos artigos originais submetidos à RBGO devem ser, obrigatoriamente, estruturados em quatro seções e conter no máximo 250 palavras:

Objetivo: O que foi feito; a questão formulada pelo investigador.

Métodos: Como foi feito; o método, incluindo o material usado para alcançar o objetivo.

Resultados: O que foi encontrado, o achado principal e, se necessário, os achados secundários.

Conclusão: O que foi concluído; a resposta para a questão formulada.

Resumo informativo, do tipo estruturado, de artigo de revisão sistemática

Dentre os itens a serem incluídos, estão o objetivo da revisão à pergunta formulada, a fonte de dados, os procedimentos de seleção dos estudos e de coleta de dados, os resultados e as conclusões. Os resumos dos artigos de revisão sistemática submetidos à RBGO devem ser, obrigatoriamente, estruturados em seis seções e conter no máximo 250 palavras:

Objetivo: Declarar o objetivo principal do artigo.

Fontes dos dados: Descrever as fontes de dados examinadas, com datas, termos de indexação e limitações inclusive.

Seleção dos estudos: Especificar o número de estudos revisados e os critérios empregados em sua seleção.

Coleta de dados: Resumir a conduta utilizada para extrair os dados e como ela foi usada.

Síntese dos dados: Expor os resultados principais da revisão e os métodos empregados para obtê-los.

Conclusões: Indicar as conclusões principais e sua utilidade clínica.

Resumo informativo, do tipo não estruturado, de artigos de revisão, exceto revisão sistemática e estudos de caso

Deve conter a essência do artigo, abrangendo a finalidade, o método, os resultados e as conclusões ou recomendações. Expõe detalhes suficientes para que o leitor possa decidir sobre a conveniência da leitura de todo o texto (Limite de palavras: 150).

Palavras-chave

As palavras-chave de um trabalho científico indicam o conteúdo temático do texto que representam. Dentre os objetivos dos termos mencionados considera-se como principais a identificação do conteúdo temático, a indexação do trabalho nas bases de dados e a rápida localização e recuperação do conteúdo. Os sistemas de palavras-chave utilizados pela RBGO são o DeCS (Descritores em Ciências da Saúde – Indexador Lilacs) e o MeSH (Medical Subject Headings – Indexador MEDLINE-PubMed). Por gentileza, escolha cinco descritores que representem o seu trabalho nestas plataformas.

Corpo do manuscrito (Os manuscritos submetidos à RBGO devem possuir no máximo 4000 palavras, sendo que as tabelas, quadros e figuras da seção Resultados não são contabilizados, bem como as Referências)

Introdução

A seção Introdução de um artigo científico tem por finalidade informar o que foi pesquisado e o porquê da investigação. É a parte do artigo que prepara o leitor para entender a investigação e a justificativa de sua realização. O conteúdo a ser informado nesta seção deve fornecer contexto ou base para o estudo (isto é, a natureza do problema e a sua importância); declarar o propósito específico, o objetivo de pesquisa ou a hipótese testada no estudo ou observação. O objetivo de pesquisa normalmente tem um foco mais preciso quando é formulado como uma pergunta. Tanto os objetivos principais quanto os secundários devem estar claros e quaisquer análises em um subgrupo pré-especificados devem ser descritas; dar somente referências estritamente pertinentes e não incluir dados ou conclusões do trabalho que está sendo relatado.

Métodos

Métodos, segundo o dicionário Houaiss, “é um processo organizado, lógico e sistemático de pesquisa”. Método compreende o material e os procedimentos adotados na pesquisa de modo a poder responder à questão central de investigação. Estructure a seção Métodos da RBGO iniciando pelo tipo de delineamento do estudo; o cenário da pesquisa (local e a época em que se desenrolou); a amostra de participantes; a coleta de dados; a intervenção a ser avaliada (se houver) e também a intervenção alternativa; os métodos estatísticos empregados e os aspectos éticos de investigação. Ao pensar na redação do delineamento do estudo reflita se o delineamento é apropriado para alcançar o objetivo da investigação, se a análise dos dados reflete o delineamento e se foi alcançado o que se esperava com o uso daquele delineamento para pesquisar o tema. A seguir os delineamentos utilizados em pesquisa clínica ou epidemiológica e que deverão constar na seção Métodos do manuscrito enviado à RBGO:

Tipos de estudo (adaptada de Pereira, 2014*):

Relato de Caso (Estudo de Caso): Investigação aprofundada de uma situação, na qual estão incluídas uma ou poucas pessoas (de 10 ou menos usualmente);

Série de Casos: Conjunto de pacientes (por exemplo, mais de 10 pessoas) com o mesmo diagnóstico ou submetidos a mesma intervenção. Trata-se, em geral, de série consecutiva de doentes, vistos em um hospital ou em outra instituição de saúde, durante certo período. Não há grupo-controle interno composto simultaneamente. A comparação é feita em controles externos. Dá-se o nome de controle externo ou histórico ao grupo usado para comparação dos resultados, mas que não tenha sido constituído ao mesmo tempo, no interior da pesquisa: por exemplo, a série de casos é comparada com os pacientes de anos anteriores.

Estudo Transversal (Ou Seccional): Investigação para determinar prevalência; para examinar a relação entre eventos (exposição, doença e outras variáveis de interesse), em um determinado momento. Os dados sobre causa e efeito são coletados simultaneamente: por exemplo, a série de casos é comparada com os pacientes de anos anteriores.

Estudo de caso-controle: Particular forma de investigação etiológica, de cunho retrospectivo; parte-se do efeito em busca das causas. Grupos de indivíduos, respectivamente, com um determinado agravo à saúde e, sem este, são comparados com respeito a exposições que sofreram no passado de modo que se teste a hipótese de a exposição a determinados fatores de risco serem causas contribuintes da doença. Por exemplo, indivíduos acometidos por dor lombar são comparados com igual número de indivíduos (grupo-controle), de mesmo sexo e idade, mas sem dor lombar.

Estudo de coorte: Particular forma de investigação de fatores etiológicos; parte-se da causa em busca dos efeitos; portanto, o contrário do estudo de caso-controle. Um grupo de pessoas é identificado, e é coletada a informação pertinente sobre a exposição de interesse, de modo que o grupo pode ser acompanhado, no tempo e se verifica os que não desenvolvem a doença em foco e se essa exposição prévia está relacionada à ocorrência de doença. Por exemplo, os fumantes são comparados com controles não fumantes; a incidência de câncer de bexiga é determinada para cada grupo.

Estudo randomizado: Tem a conotação de estudo experimental para avaliar uma intervenção; daí a sinonímia estudo de intervenção. Pode ser realizado em ambiente clínico; por vezes designado simplesmente como ensaio clínico ou estudo clínico. Também é realizado em nível comunitário. No ensaio clínico, os participantes são alocados, aleatoriamente, para formar grupos, chamados de estudo (experimental) e controle (ou testemunho), a serem submetidos ou não a uma intervenção (aplicação de um medicamento ou de uma vacina, por exemplo). Os participantes são acompanhados para verificar a ocorrência de desfecho de interesse. Dessa maneira, a relação entre intervenção e efeito é examinada em condições controladas de observação, em geral, com avaliação duplo-cega. No caso de estudo randomizado informe o número do Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (REBEC) e/ou o número do International Clinical Trials Registration Platform (ICTRP/OMS), na página de título.

Estudo ecológico: Pesquisa realizada com estatísticas: a unidade de observação e análise não é constituída de indivíduos, mas de grupo de indivíduos; daí, seus sinônimos: estudo de grupos, de agregados, de conglomerados,

estatísticos ou comunitários. Por exemplo, a investigação sobre a variação, entre países europeus, dos coeficientes de mortalidade por doenças do sistema vascular e do consume per capita de vinho.

Revisão Sistemática e Metanálise: Tipo de revisão em que há uma pergunta claramente formulada e são usados métodos explícitos para identificar, selecionar e avaliar criticamente pesquisas relevantes, e também para coletar e analisar dados a partir dos estudos que estão incluídos na revisão. São aplicadas estratégias que limitam vieses, na localização, na seleção, na avaliação crítica e na síntese dos estudos relevantes sobre determinado tema. A metanálise pode fazer ou não parte da revisão sistemática. Metanálise é a revisão de dois ou mais estudos, para obter estimativa global, quantitativa, sobre a questão ou hipótese investigada; emprega métodos estatísticos para combinar resultados dos estudos utilizados na revisão.

Fonte: *Pereira MG. Artigos Científicos – Como redigir, publicar e avaliar. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan; 2014.

Roteiro para revisão estatística de trabalhos científicos originais

Objetivo do estudo: O objetivo do estudo está suficientemente descrito, incluindo hipóteses pré-estabelecidas?

Delineamento: O delineamento é apropriado para alcançar o objetivo proposto?

Características da amostra: Há relato satisfatório sobre a seleção das pessoas para inclusão no estudo? Uma taxa satisfatória de respostas (de casos válidos) foi alcançada? Se houve seguimento dos participantes, ele foi suficientemente longo e completo? Se houve emparelhamento (por exemplo, de casos e controles), ele é adequado? Como se lidou com os dados não disponíveis (missing data)?

Coleta de dados (mensuração dos resultados): Os métodos de mensuração foram detalhados para cada variável de interesse? A comparabilidade dos métodos de mensuração utilizados nos grupos está descrita? A validade e a reprodutividade dos métodos empregados foram consideradas?

Tamanho da amostra: Foram fornecidas informações adequadas sobre o cálculo do tamanho da amostra? A lógica utilizada para a determinação do tamanho do estudo está descrita, incluindo considerações práticas e estatísticas?

Métodos estatísticos: O teste estatístico utilizado para cada comparação foi informado? Indique se os pressupostos para uso do teste foram obedecidos. São informados os métodos utilizados para qualquer outra análise realizada? Por exemplo, análise por subgrupos e análise de sensibilidade. Os principais resultados estão acompanhados da precisão da estimativa? Informe o valor p , o intervalo de confiança. O nível alfa foi informado? Indique o nível alfa, abaixo do qual os resultados são estatisticamente significantes. O erro beta foi informado? Ou então, indique o poder estatístico da amostra. O ajuste foi feito para os principais fatores geradores de confusão? Foram descritos os motivos que explicaram a inclusão de uns e a exclusão de outros? A diferença encontrada é estatisticamente significativa? Assegure-se que há análises suficientes para mostrar que a diferença estatisticamente significativa não é devida a algum viés (por exemplo, falta de comparabilidade entre os grupos ou distorção na coleta de dados). Se a diferença encontrada é significativa, ela também é relevante? Especifique a mínima diferença clinicamente importante. Deixe clara a distinção entre diferença estatisticamente e diferença clínica relevante. O teste é uni ou bicaudal? Forneça essa informação, se apropriado. Qual o programa estatístico empregado? Dê a referência de onde encontrá-lo. Informe a versão utilizada.

Resumo: O resumo contém síntese adequada do artigo?

Recomendação sobre o artigo: O artigo está em padrão estatístico aceitável para publicação? Em caso negativo, o artigo poderá ser aceito após revisão adequada?

Fonte: *Pereira MG. Artigos Científicos – Como redigir, publicar e avaliar. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan; 2014.

IMPORTANTE!

A RBGO aderiu à iniciativa do International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) e da Rede EQUATOR destinadas ao aperfeiçoamento da apresentação dos resultados de pesquisas. Consulte as guias interacionais relacionadas:

Ensaio clínico randomizado:

<http://www.consort-statement.org/downloads/consort-statement>

Revisões sistemáticas e metanálises:

<http://www.scielo.br/pdf/ress/v24n2/2237-9622-ress-24-02-00335.pdf>

Estudos observacionais em epidemiologia: [strobe-statement.org/fileadmin/Strobe/uploads/checklists/STROBE_checklist_v4_combined.pdf](http://statement.org/fileadmin/Strobe/uploads/checklists/STROBE_checklist_v4_combined.pdf)

Estudos qualitativos:

<http://intqhc.oxfordjournals.org/content/19/6/349.long>

Resultados

O propósito da seção Resultados é mostrar o que foi encontrado na pesquisa. São os dados originais obtidos e sintetizados pelo autor, com o intuito de fornecer resposta à questão que motivou a investigação. Para a redação da seção, apresente os resultados em sequência lógica no texto, nas tabelas e nas ilustrações, mencionando primeiro os achados mais importantes. Não repita no texto todas as informações das tabelas ou ilustrações; enfatize ou resuma apenas observações importantes. Materiais adicionais ou suplementares e detalhes técnicos podem ser colocados em um apêndice, no qual estarão acessíveis, mas não interromperão o fluxo do texto. Como alternativa, essas informações podem ser publicadas apenas na versão eletrônica da Revista. Quando os dados são resumidos na seção resultado, dar os resultados numéricos não apenas em valores derivados (por exemplo, percentuais), mas também em valores absolutos, a partir dos quais os derivados foram calculados, e especificar os métodos estatísticos usados para analisá-los. Use apenas as tabelas e figuras necessárias para explicar o argumento do trabalho e para avaliar o seu embasamento. Quando for cientificamente

apropriado, as análises dos dados com variáveis tais como idade e sexo devem ser incluídas. Não ultrapasse o limite de no máximo cinco tabelas, cinco quadros ou cinco figuras. As tabelas, quadros e/ou figuras devem ser inclusas no corpo do manuscrito e não contabilizam o limite solicitado de 4000 palavras.

ATENÇÃO!

As seções Métodos e Resultados nos Estudos de Casodevem ser substituídas pelo termo Descrição do Caso.

Discussão

Na seção Discussão enfatize os aspectos novos e importantes do estudo e as conclusões deles derivadas. Não repita detalhadamente dados ou outras informações apresentados nas seções de introdução ou de resultados. Para estudos experimentais, é útil iniciar a discussão resumindo brevemente os principais achados, comparar e contrastar os resultados com outros estudos relevantes, declarar as limitações do estudo e explorar as implicações dos achados para pesquisas futuras e para a prática clínica. Evite alegar precedência e aludir a trabalhos que não estejam completos. Não discuta dados que não são diretamente relacionados aos resultados da pesquisa apresentada. Proponha novas hipóteses quando justificável, mas qualificá-las claramente como tal. No último parágrafo da seção Discussão informe qual a informação do seu trabalho que contribui relativamente para o avanço-novo conhecimento.

Conclusão

A seção Conclusão tem por função relacionar as conclusões com os objetivos do estudo, mas o autor deve evitar afirmações sem embasamento e conclusões que não tenham sustentação adequada pelos dados. Em especial, os autores devem evitar fazer afirmações sobre benefícios econômicos e custos, a menos que seu original inclua análises econômicas e dados apropriados.

Referências

Uma pesquisa é fundamentada nos resultados de outras que a antecederam. Uma vez publicada, passa a ser apoio para trabalhos futuros sobre o tema. No relato que faz de sua pesquisa, o autor assinala os trabalhos consultados que julga

pertinente informar aos leitores, daí a importância de escolher boas Referências. As referências adequadamente escolhidas dão credibilidade ao relato. Elas são fonte de convencimento do leitor da validade dos fatos e argumentos apresentados.

Atenção! Para os manuscritos submetidos à RBGO, os autores devem numerar as referências por ordem de entrada no trabalho e usar esses números para as citações no texto. Evite o número excessivo de referências, selecionando as mais relevantes para cada afirmação e dando preferência para os trabalhos mais recentes. Não empregar citações de difícil acesso, como resumos de trabalhos apresentados em congressos, teses ou publicações de circulação restrita (não indexados). Busque citar as referências primárias e convencionais (artigos em periódicos científicos e os livros-textos). Não empregue referências do tipo "observações não publicadas" e "comunicação pessoal". Publicações dos autores (autocitação) devem ser empregadas apenas se houver necessidade clara e forem relacionadas ao tema. Nesse caso, incluir entre as referências bibliográficas apenas trabalhos originais publicados em periódicos regulares (não citar capítulos ou revisões). O número de referências deve ser de 35, exceto para artigos de revisão. Os autores são responsáveis pela exatidão dos dados constantes das referências.

Para formatar as suas referências, consulte o American Medical Association (AMA) Citation Style.

*As instruções aos Autores deste periódico foram elaboradas baseadas nas diretrizes da Vancouver e na obra literária Artigos Científicos: Como redigir, publicar e avaliar de Maurício Gomes Pereira, Editora Guanabara Koogan, 2014.