Ana Luiza Santos Marques

Avaliação da adenomiose pela ultrassonografia
transvaginal em modos 2D e 3D

São Paulo
2019

Ana Luiza Santos Marques

Avaliação da adenomiose pela ultrassonografia
transvaginal em modos 2D e 3D

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

Programa de Obstetrícia e Ginecologia

Orientador: Prof. Dr. Maurício Simões Abrão

São Paulo
2019

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Marques, Ana Luiza Santos

Avaliação da adenomiose pela ultrassonografia transvaginal em modos 2D e 3D / Ana Luiza Santos Marques. -- São Paulo, 2019.

Dissertação (mestrado) -- Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Obstetrícia e Ginecologia.

Orientador: Maurício Simões Abrão.

Descritores: 1.Adenomiose/diagnóstico por imagem
2.Ultrassonografia Doppler 3.Espectroscopia de
ressonância magnética 4.Histopatologia 5.Mulheres
6.Hemorragia uterina

USP/FM/DBD-35719

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Nome: Marques, Ana Luiza Santos

Título: Avaliação da adenomiose pela ultrassonografia transvaginal em modos 2D e 3D

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

Aprovado em: / / 2019

Banca Examinadora

Prof(a). Dr(a). _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

Prof(a). Dr(a). _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

Prof(a). Dr(a). _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

Prof(a). Dr(a). _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

DEDICATÓRIA

Aos meus filhos Renata e Renan, por todo amor e apoio incondicional. O amor que sinto por vocês gera a força que me move diariamente a continuar, mesmo diante das dificuldades vividas, dia após dia. Cada abraço e cada sorriso me ajudaram a subir degrau por degrau até aqui. Vocês despertam o que há de melhor em mim: O amor genuíno que gera o sentimento de humanidade. Meus bens preciosos.

Aos meus pais, Artur e Lenir (*in memoriam*), pelo princípio.

Às portadoras de adenomiose.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Maurício Simões Abrão, meu orientador, mentor e amigo, que me acolheu com carinho e compreensão. Foi rígido em momentos decisivos e amoroso na dose certa. Com permanente incentivo não deixou que as dificuldades do caminho impedissem o término desta jornada. Sua trajetória de vida tem me servido de inspiração e de motivação para que eu busque sempre o meu melhor. Minha profunda gratidão.

À Dra. Marta Privato, as palavras são poucas para expressar o quanto sou grata por toda sua ajuda e auxílio inestimáveis. Meu reconhecimento eterno.

Ao Dr. Leandro Accardo de Mattos, pela colaboração de excelência dada a este estudo, fundamental para a conclusão do mesmo. Muito obrigada.

Às pacientes, que somente por tornarem-se disponíveis foram peças indispensáveis para este estudo. Muito obrigada.

À Dra. Marina de Paula Andrés, pela disponibilidade ímpar e contribuição essencial na conclusão deste estudo, meu reconhecimento eterno.

À Dra. Rosanne Kho, pelo carinho e doçura por atender às minhas solicitações e obrigada por me apresentar ao rigoroso mundo da pesquisa e da redação científica.

Ao Dr. Manoel Orlando Gonçalves, ensinou-me a dar os primeiros passos no diagnóstico por imagem em endometriose. Brasileiro notável que contribuiu mundialmente para o diagnóstico por imagem em endometriose. Gratidão por me receber sempre com carinho.

Ao Prof. Dr. Ayrton Pastore, mestre e amigo querido, pelos bons conselhos e “dicas” preciosas. Admiração eterna. Obrigada por vivenciar a sua arte por estes anos através dos seus livros.

À Dra. Maria Riselda Vinhote da Silva, pela grande parceria e pela oportunidade de ter conhecido uma profissional tão dedicada à melhora da qualidade de ensino do Estado do Amazonas. Incansável.

À Prof. Dra. Angélica Debs Diniz, nunca esquecerei as suas palavras afetuosas e de incentivo quando surgiram em meu coração a vontade de entrar à vida acadêmica. Tê-la como amiga só me honra, pois a sua atuação na área de pesquisa, enobrece este grande País. Meu apreço eterno.

Às funcionárias do Instituto MedFetal e Diagnóstico por imagem do Amazonas, Elen e Renata, que facilitaram a coleta dos dados. Muito obrigada.

À Dra. Vera Frota e funcionárias da Prodimagem, que me ajudaram a finalizar a coleta de dados para conclusão final deste estudo. Minha amizade sincera

Aos Professores Cleyton Zanardo e Felicien Vasquez, pela elaboração da análise estatística.

À Lucinda Cristina Pereira, secretária do Programa de Pós-Graduação, por todas as suas orientações e disposição em ir muito além de sua obrigação. Sempre de prontidão. Não tenho palavras para lhe agradecer. Meu carinho.

À Universidade de São Paulo – USP, em especial ao departamento de Telemedicina, por ceder abrigo, e reunir mestres e alunos com a mesma busca de conhecimento e aptidões.

A todos do departamento de Ginecologia e aos amigos que de alguma forma contribuíram com esse momento, na representação dos nomes de: Rafael Bruns, Edward Araújo Jr, Adilson Cunha, Luciana Chamié, Mauro Rojas Herrera e Cesar Alcon Ribeiro. Toda a sensação de carinho e de fraternidade, meu coração não esquecerá.

“Três coisas que não podem ser escondidas por muito tempo: o sol, a lua e a verdade. Não habite no passado, não sonhe com o futuro, concentre a mente no momento presente. A mente é tudo. O que você pensa, você se torna.”

Sidarta Gautama

Esta tese está de acordo com:

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

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Annelise Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2004.
Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas e siglas

Lista de símbolos

Lista de figuras

Lista de gráficos e tabelas

Resumo / abstract

1.	Introdução.....	02
1.1	Adenomiose	03
1.2	Diagnóstico por Imagem.....	09
1.2.1	Ultrassonografia	09
1.2.1.1	Falhas do diagnóstico ultrassonográfico.....	12
1.2.1.2	Acurácia da Ultrassonografia Transvaginal.....	13
1.2.3	Ressonância Nuclear Magnética	15
1.2.3.1	Falhas do diagnóstico pela ressonância magnética.....	16
1.2.3.2	Acurácia da Ressonância Magnética.....	17
2	Objetivos	20
2.1	Geral	21
2.2	Específicos	21
3	Pacientes e Métodos	22
3.1	Local do estudo e aprovação.....	23
3.2	Cálculo do tamanho da amostra	23
3.3	Crterios de inclusão e exclusão	23
3.4	Dinâmica do estudo.....	24
3.5	Protocolo de realização dos exames de imagem.....	27
3.5.1	Ultrassonografia transvaginal modo 2D (USTV-2D)	27
3.5.2	Ultrassonografia transvaginal modo 3D (USTV-3D)	27
3.5.3	Ressonância magnética da pelve (RM)	28
3.6	Variáveis avaliadas (Método de imagem: ultrassonografia)	29
3.7	Variáveis avaliadas (Método de imagem: ressonância	

	magnética)	36
3.8	Análise estatística	38
4	Resultados	40
4.1	Avaliação clínica.....	41
4.2	Variáveis ecográficas, segundo o consenso do grupo MUSA, pela USTV (Modo 2D) encontradas nas pacientes diagnosticadas com adenomiose	43
4.3	Características da adenomiose pela RM	49
4.4	Avaliação da reprodutibilidade da ultrassonografia transvaginal para o diagnóstico da adenomiose, comparada às modalidades: 2D e 3D; 2D e RM e 3D e RM.....	50
4.5	Avaliação da acurácia da ultrassonografia transvaginal modos 2D e 3D comparada com a ressonância nuclear magnética.....	52
4.6	Análise da regressão logística das variáveis clínicas das mulheres incluídas com diagnóstico de adenomiose pela USTV modos 2D e 3D	53
4.7	Correlação dos achados ultrassonográficos nos modos 2D e 3D com os principais sintomas da adenomiose nas pacientes incluídas	54
5	Discussão	58
6	Conclusões	69
7	Anexos	71
7.1	Anexo A - Aprovação do comitê de ética para análise de projetos de pesquisa (CAPPesq) do hospital das clínicas da FMUSP.....	72
7.2	Anexo B - Aprovação do comitê de Ética e Pesquisa – CEP - FMUSP.....	75
7.3	Anexo C - Carta de anuência do Hospital Getúlio Vargas -	

	Universidade Federal do Amazonas.....	76
7.4	Anexo D - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (original)	77
7.5	Anexo E – Curva ROC da variável com espessura ≠ ZJ	82
8	Referências	84

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ART	<i>Assisted Reproductive Technology</i>
AVOVA	análise de variância
Buds	nódulos ecogênicos subendometriais
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
2D	bidimensional
3D	tridimensional
DP	desvio padrão
EMT	<i>Epithelial Mesenchymal Transition</i>
et al.	e outros
FIGO	Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia
FIV	fertilização in vitro
GnRH	<i>Gonadotropin-Releasing Hormone</i>
GE	<i>General Electric Medical Systems</i>
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
IMC	índice de massa corporal
MUSA	<i>Morphological Uterus Sonographic Assessment</i>
PALM-COEIN FIGO	<i>FIGO- AUB System</i>
RM	ressonância magnética
ROC	<i>Receiver Operating Characteristics</i>
ROPREMA	ruptura prematura de membranas
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
SEUD	<i>Society of Endometriosis and Uterine Disorders</i>
SUA	sangramento uterino anormal
TIAR	<i>The mechanism of tissue injury and repair</i>
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

USTV	ultrassonografia transvaginal
UFAM	Universidade Federal do Amazonas
USA	<i>Unites State of America</i>
VCI	<i>Volume Contrast Image</i>
VAS	<i>Visual Analogic Scale</i>
ZJ	zona juncional

LISTA DE SÍMBOLOS

mm	milímetro
≠	diferença
%	percentual
>	maior que
<	menor
Kg	quilograma
m ²	metro quadrado

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Mecanismos e mediadores da patogenia na adenomiose	06
Figura 2	Fisiopatologia da adenomiose: Invaginação do endométrio no miométrio através de uma zona juncional alterada ou interrompida (ZJ) e a contribuição do mecanismo de lesão e reparo tecidual (TIAR)	07
Figura 3	Fluxograma representando a dinâmica do estudo e resultados	25
Figura 4	Principais sinais diretos e indiretos, da USTV pelos modos bidimensional (2D) e tridimensional (3D) característicos da adenomiose, de acordo com o estudo do grupo MUSA.....	29
Figura 5	Útero globoso. USTV 2D. Corte longitudinal.....	30
Figura 6	Assimetria das paredes uterinas. USTV 2D. Corte longitudinal	31
Figura 7	Presença de cistos miometriais e ZJ interrompida. USTV 2D. Corte longitudinal	31
Figura 8	USTV 2D no corte longitudinal. Nódulos ecogênicos subendometriais (<i>buds</i>).....	32
Figura 9	Estrias lineares hipoecóicas. USTV 2D. Corte transversal	32
Figura 10	ZJ mal definida. USTV 2D. Corte longitudinal.....	33
Figura 11	Vascularização translesional. USTV 2D/ Power Doppler. Corte longitudinal	34
Figura 12	USTV 3D_Método multiplanar: Corte coronal: ZJ definida.....	35
Figura 13	USTV 3D_Método multiplanar: Corte coronal: ZJ irregular e interrompida, infiltrada por tecido endometrial hiperecogênico.	35
Figura 14	ZJ não definida. USTV3D	35

Figura 15 USTV 3D_Corte coronal: ZJ espessada e interrompida, infiltrada por nódulos ecogênicos subendometriais (<i>buds</i>). USTV 3D. ($\neq$ ZJ $\geq$ 4,0 mm). Nota-se nesta imagem a $\neq$ ZJ = 6,8 mm.....	36
Figura 16 Focos brilhantes em imagens ponderadas em T2 (cistos com sangue). RM.....	37
Figura 17 RM com sequência ponderada em T2, no plano sagital, demonstrando espessamento da ZJ: $\geq$ 12 mm.....	38

LISTA DE GRÁFICOS E TABELAS

Gráfico 1	Curva ROC da variável espessura da ZJ (diferença da ZJ) no diagnóstico de adenomiose.....	46
Gráfico 2	Comparação da espessura da ZJ pela USTV-3D em relação ao grau da gravidade em mulheres com diagnóstico de adenomiose (n=43)	48
Gráfico 3	Comparação da espessura da ZJ pela USTV-3D em relação ao tipo encontrado em mulheres com diagnóstico de adenomiose (n=43)	48
Tabela 1	Avaliação da acurácia da ressonância magnética comparada com a histopatologia.....	17
Tabela 2	Características gerais e variáveis clínicas das pacientes incluídas (N=78).....	42
Tabela 3	Variáveis ultrassonográficas das pacientes incluídas com diagnóstico de adenomiose – USTV-2D (N=43)	44
Tabela 4	Tipo e grau da adenomiose nas mulheres diagnosticadas pela USTV-2D	45
Tabela 5	Variável(eis) de resultado de teste: US3D_Espessura ZJ_mm.....	46
Tabela 6	Variáveis ultrassonográficas das pacientes incluídas com diagnóstico de adenomiose – USTV-3D (N=43)	47
Tabela 7	Pacientes incluídas com diagnóstico de adenomiose pela ressonância magnética.....	49
Tabela 8	Variáveis avaliadas pela RM das pacientes incluídas com diagnóstico de adenomiose (N=12)	50
Tabela 9	Avaliação da reprodutibilidade da ultrassonografia transvaginal para o diagnóstico de adenomiose, comparada às modalidades 2D e 3D	51
Tabela 10	Avaliação da reprodutibilidade da ultrassonografia transvaginal para o diagnóstico de adenomiose, comparada a ultrassonografia transvaginal Modo 2D e com a RM	51

Tabela 11	Avaliação da reprodutibilidade da ultrassonografia transvaginal para o diagnóstico de adenomiose, comparando a ultrassonografia transvaginal Modo 3D e com a RM52
Tabela 12	Avaliação da acurácia da ultrassonografia transvaginal Modo 2D e 3D comparada com a RM53
Tabela 13	Análise da regressão logística das variáveis clínicas das pacientes incluídas (n=78).....53
Tabela 14	Correlação dos achados ultrassonográficos com o sintoma clínico SUA55
Tabela 15	Correlação dos achados ultrassonográficos com o sintoma clínico da doença _DISPAREUNIA56
Tabela 16	Correlação dos achados ultrassonográficos com o sintoma clínico da doença _DISMENORREIA.....57

RESUMO

Marques ALS. *Avaliação da adenomiose pela ultrassonografia Transvaginal em modos 2D e 3D [Dissertação]*. Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2019.

Introdução: A adenomiose é uma doença ginecológica comum. O cenário epidemiológico da adenomiose mudou de uma doença típica identificada em mulheres multíparas, com idade superior a 40 anos, submetidas à histerectomia, para uma doença multifacetada diagnosticada também em mulheres jovens com sangramento uterino anormal (SUA), infertilidade, dor pélvica ou mesmo assintomáticas. Há várias características ultrassonográficas e radiológicas típicas que permitem a realização de diagnóstico não invasivo. Comparando os dois métodos ultrassonografia transvaginal (USTV) e Ressonância Magnética de pelve (RM), a primeira é mais bem tolerada pelas pacientes, é amplamente disponível e de baixo custo. O diagnóstico definitivo é estabelecido pela histologia do espécime uterino; no entanto, não há critérios definidos sobre os tipos de lesões adenomióticas, seja pela histologia ou cirurgia.

Objetivo: Avaliar a acurácia da ultrassonografia transvaginal, nos modos 2D e 3D para o diagnóstico da adenomiose, em mulheres entre 18 e 40 anos, em comparação com a ressonância magnética de pelve, considerado teste índice padrão não invasivo. **Métodos:** O presente estudo, transversal, observacional e prospectivo, efetuado em 88 pacientes, do sexo feminino, sintomáticas ou assintomáticas, foi realizado de janeiro de 2018 a dezembro de 2018. As pacientes foram procedentes do ambulatório de dor pélvica crônica, do Hospital Universitário Getúlio Vargas da UFAM e tinham idades entre 18 e 40 anos (média 31,6 a $\pm$ 5,8). As pacientes foram submetidas aos exames de imagem (USTV) e (RM), realizados por especialistas em diagnóstico por imagem experientes, ambos na fase lútea média do ciclo menstrual. Foram excluídas mulheres virgens, grávidas, com diagnóstico de câncer de colo uterino ou em tratamento e em uso de análogos do GnRH (*Gonadotropin Releasing agonist hormone*) e outras terapêuticas hormonais, como contraceptivos hormonais. A adenomiose foi identificada pela USTV utilizando-se o consenso do grupo MUSA. As variáveis USTV-2D foram: útero globoso e heterogêneo, cistos miometriais, estrias lineares hipoecóicas, ilhas hiperecogênicas (*buds*), assimetria de paredes uterinas e zona juncional (ZJ) mal definida. O Power Doppler foi usado para diferenciar adenomiose e leiomiomas e entre quaisquer cistos miometriais ou lacunas e componentes vasculares. As variáveis USTV-3D foram: ZJ definida ou mal definida, irregular, interrompida, espessura da ZJ e sua diferença entre as paredes anterior e posterior ($\neq$ ZJ) foram registradas. Foi considerada sugestiva de adenomiose: ZJmax $\geq$ 8mm e / ou $\neq$ ZJ $\geq$ 4mm. A adenomiose foi identificada pela RM quando foram identificados cistos com sangue, cistos sem sangue, espessura da ZJ entre 8 mm e 12 mm. Foram avaliados os valores de sensibilidade, de especificidade e a acurácia da USTV 2D e 3D para o diagnóstico de adenomiose, comparada com a RM, avaliada pelo índice Kappa. **Resultados:** A concordância entre os métodos USTV-2D e USTV-3D comparada com a RM, apresentaram os seguintes resultados: 1) USTV-2D e USTV-3D: forte concordância (Kappa 0,613 p 0,000), 2) USTV-2D e RNM: fraca concordância (Kappa 0,107 p 0,110), 3) UTRV-3D e RNM: razoável concordância (Kappa 0,244 p 0,002). A acurácia entre os métodos: 1) USTV-2D e RM: sensibilidade de 83%,

especificidade de 41% e acurácia de 47%, 2) USTV-3D e RM: sensibilidade de 92%, especificidade de 57% e acurácia de 61% (IC95%: 49 - 72). O valor preditivo positivo foi de 20% e 27% e o valor preditivo negativo foi de 93% e 97% quando comparado à RM, respectivamente.

Descritores: Adenomiase/diagnóstico por imagem; Ultrassonografia Doppler; Espectroscopia de ressonância magnética; Histopatologia; Mulheres; Hemorragia uterina.

ABSTRACT

Marques ALS. *Evaluation of adenomyosis by transvaginal ultrasonography in 2D and 3D modes*. 2019 [Dissertation]. "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo", São Paulo, 2019.

Introduction: Adenomyosis is a common gynecological disease. The epidemiological scenario of adenomyosis has changed from a typical disease identified in multiparous women over 40 years undergoing hysterectomy to a multifaceted disease also diagnosed in young women with abnormal uterine bleeding (AUB), infertility, pelvic pain or even asymptomatic. There are several typical ultrasound and radiological features that allow for noninvasive diagnosis. Comparing the two methods: transvaginal ultrasonography (TVS) and pelvic magnetic resonance imaging (MRI), the first is better tolerated by patients, is widely available and inexpensive. The definitive diagnosis is established by the histology of the uterine specimen; however, there are no definite criteria for the types of adenomyotic lesions, either by histology or surgery. **Objectives:** To evaluate the accuracy of transvaginal ultrasonography in 2D and 3D models for the diagnosis of adenomyosis women between 18 and 40 years of age, compared to magnetic resonance imaging of the pelvis, considered a noninvasive standard index test. **Patients and Methods:** This cross-sectional observational and prospective study, conducted in 88 female patients, symptomatic, was conducted from January 2018 to December 2018. The patients came from the chronic pelvic pain ambulatory of the Getúlio Vargas University Hospital-UFAM and were aged between 18 and 40 years (mean age $31,6 \text{ y} \pm 5,8$). The patients underwent imaging exams (USTV) and (MRI) performed by experienced imaging diagnostic specialists, both in the mid luteal phase of the menstrual cycle. Virgin, pregnant women diagnosed with cervical cancer or undergoing treatment and using GnRH (Gonadotropin Releasing Agonist Hormone) analogues and other hormonal therapies such as hormonal contraceptives were excluded. Adenomyosis was identified by USTV using the consensus of the MUSA group. The USTV-2D variables were globous and heterogeneous uterus, myometrial cysts, hypoechoic linear striae, buds, uterine wall asymmetry, and poorly defined junctional zone (JZ). Power Doppler was used to differentiate adenomyosis and leiomyomas and between any myometrial cysts or gaps and vascular components. The 3D-TVS variables were: JZ defined or ill-defined, irregular, interrupted and the thickness of the JZ and its difference ($\neq$ JZ) were recorded. It was considered suggestive of adenomyosis: max JZ $\geq 8\text{mm}$ and / or $\neq$ JZ $\geq 4\text{mm}$. Adenomyosis was identified by MRI when blood cysts, bloodless cysts, JZ thickness between 8 mm and 12 mm were identified. The sensitivity, specificity and accuracy values of 2D and 3D TVS for the diagnosis of adenomyosis were compared with MRI, as assessed by the Kappa index. **Results:** A total of 78 patients, aged 18 to 40 years, underwent 2D-TVS and 3D-TVS. The prevalence of adenomyosis was 55.12% (43/78 patients). The agreement between 2D-TVS and 3D-TVS compared to MRI was: 1) 2D-TVS and 3D-TVS: strong agreement (Kappa 0.613 p 0.000), 2) 2D-TVS and MRI: poor agreement (Kappa 0.107 p 0.110), 3) 3D-TVS and MRI: reasonable agreement (Kappa 0.244 p 0.002). For 2D-TVS and 3D-TVS, respectively, the overall accuracy of adenomyosis diagnosis was 47% and 61%, sensitivity was 83% and 92%, specificity was 41% and 57% and the

positive predictive value was 20% and 27% and the negative predictive value was 93% and 97% when compared to MRI.

Descriptors: Adenomyosis/diagnostic imaging; Ultrasonography Doppler; Magnetic resonance spectroscopy; Histopathology; Women; Uterine hemorrhage.

1 INTRODUÇÃO

1.1 Adenomiose

Durante as duas últimas décadas, havia uma controvérsia a respeito sobre quem foi o primeiro a descrever adenomiose. O primeiro a descrever a presença de células endometriais no seio do miométrio foi Rokitansky em 1860 (1), porém foi Thomas Stephen Cullen que, em 1897, usou o termo adenomioma pela primeira vez. Cullen (2), instituiu que as "invasões epiteliais" observadas ao longo do trato reprodutivo eram de natureza endometrial.

Frankl, em 1925, utilizou pela primeira vez o termo adenomiose uterina, descreveu a diferença entre adenomioma e adenomiose e também a possível influência endócrina (3,4). Emge (5), em 1962, mencionou uma possível causa genética para a doença.

Na literatura contemporânea, a definição mais amplamente aceita é derivada da proposta de Bird (6), em 1972: "Adenomiose pode ser definida como uma invasão benigna do endométrio no miométrio, produzindo um útero difusamente alargado, que microscopicamente exhibe ectopia não neoplásica, glândulas endometriais e estroma envolvidos por miométrio hipertrófico e hiperplástico".

A verdadeira incidência da adenomiose é desconhecida. Historicamente, o diagnóstico de adenomiose foi feito após histerectomias em mulheres multíparas, em sua fase reprodutiva tardia, ou, menos frequentemente, de biópsias uterinas, com prevalência variando de 7,0% a 70,0% (7).

Em análises multivariadas, a prevalência de adenomiose foi significativamente associada à idade da mulher, gravidez e endometriose pélvica ($p < 0,001$) (7). Gonzales et al. (8), em 2012, relataram uma prevalência de adenomiose em pacientes com endometriose foi de 42,7%.

Um estudo ultrassonográfico recente em mulheres de 18 a 30 anos mostrou que as características de adenomiose estavam presentes em mais de 30,0% das mulheres jovens, correlacionando-se com dismenorreia e sangramento uterino anormal SUA (9).

Puente et al. (10), em 2016, através de um estudo prospectivo transversal, avaliaram 1015 pacientes submetidas às técnicas de reprodução assistida (ART), utilizando como método diagnóstico a ultrassonografia transvaginal (USTV) no modo tridimensional (3D) e observaram que a prevalência de adenomiose foi de 24,4%. Chapron et al. (11), em 2017, da mesma forma, um estudo de Ressonância Magnética (RM) em mulheres com menos de 42 anos mostrou que adenomiose difusa isolada ocorreu em um terço da população do estudo (34,6%).

Vários fatores de risco para adenomiose foram avaliados. Vercellini et al. (12), em 1995, observaram que a presença de adenomiose, diagnosticada após histerectomia, estava diretamente associada ao número de nascimentos e tendia a ser maior em casos de abortos espontâneos e de abortos induzidos. O resultado foi confirmado por um segundo estudo transversal, onde a adenomiose foi identificada como uma doença típica de mulheres com idade intermediária (40-50 anos) (13). Outros estudos também demonstraram que a presença de adenomiose esteve relacionada a um aumento crescente de risco de abortos, 1,83 vezes de risco de parto prematuro em pacientes com adenomiose (14,15) e um risco de 1,98 vezes para ruptura prematura de membranas (ROPREMA) (16).

Outros fatores de risco para o desenvolvimento de adenomiose são cirurgias uterinas prévias, como dilatação do colo uterino e curetagem uterina. Tais procedimentos ocasionariam um trauma cirúrgico uterino prévio permitindo a invasão mecânica do miométrio pelo endométrio (14,15).

A principal característica histológica da adenomiose é representada pela presença de glândulas endometriais e estroma dentro do miométrio, associado às alterações da musculatura lisa (17). No entanto, apesar de várias definições histopatológicas de adenomiose terem sido relatadas, não há consenso entre os patologistas na sua definição. Alguns critérios utilizados são descritos a seguir: 1) ruptura da fronteira normal entre o endométrio e o miométrio; 2) o endométrio ectópico é tecido do tipo basal não secretor com uma conexão direta com a camada basal; 3) presença de invasão miometrial pelo endométrio

maior que 4 mm abaixo da camada basal; 4) invasão miometrial pelo endométrio maior que 2,5 mm abaixo da camada basal; 5) presença de mais de 25% da espessura da musculatura uterina, medida a partir da ZJ, invadida pelo endométrio (18).

A adenomiose pode ser classificada de acordo com o grau de comprometimento do endométrio em difusa, focal e adenomiomas císticos (19–21). A adenomiose deve ser considerada difusa quando vários focos de glândulas endometriais e estroma são dispersas de forma difusa dentro do miométrio e focal quando agregados nodulares circunscritos são observados (20). O adenomioma cístico é uma variação rara da adenomiose focal, com hipertrofia compensatória adicional do miométrio circundante (20).

A patogênese precisa da adenomiose ainda é pouco compreendida e várias hipóteses foram propostas (22). Vannuccini et al. (23), em 2017, concluíram, em uma revisão sistemática, que os hormônios esteroides sexuais, inflamação, neoangiogênese, fatores de crescimento e fatores neurogênicos são mediadores patogênicos importantes da dor, do sangramento uterino anormal e infertilidade relacionados a adenomiose (Figura 1).

Figura 1 – Mecanismos e mediadores da patogenicidade na adenomiose. Fonte: Marques, ALS

Dois mecanismos foram propostos para explicar os sinais e sintomas clínicos e a apresentação dos diferentes fenótipos, que incluem a função desempenhada pelo endométrio e o mecanismo de lesão e reparo dos tecidos (TIAR)(23) (Figura 2). De acordo com a teoria atual, a adenomiose se desenvolve através do crescimento retardado e invaginação da basal do endométrio no miométrio por meio de uma zona juncional (ZJ) alterada ou ausente (24,25).

A ZJ é a parte interna do miométrio envolvido na implantação e placentação profunda que, de forma semelhante ao endométrio, é de origem Mulleriana e a partir do qual se origina a atividade peristáltica uterina. A ZJ mostra as alterações dependentes do ciclo em resposta à estimulação hormonal, com espessura habitual que varia de 5 a 8 mm em mulheres na pré-menopausa (26).

A ZJ é uma estrutura altamente especializada, identificada tanto no estudo pela RNM quanto pela USTV (Modos 2D e 3D) do útero como um halo subendometrial ou um tecido hipoeicoico visto além da camada basal do endométrio (27–29). O fenômeno da invasão endometrial pode ocorrer em um miométrio predisposto ou em uma interface endometrial-miometrial traumatizada (30). De acordo com a teoria da invaginação do endométrio no miométrio, o aumento significativo da invasão das células endometriais pode resultar no desenvolvimento de adenomiose (31). Vários estudos relataram ainda que a transição epitelial-mesenquimal induzida por estrogênio (EMT) é fundamental para a patogênese da adenomiose (32,33).

Figura 2 – Fisiopatologia da adenomiose: Invaginação do endométrio no miométrio através de uma zona juncional alterada ou interrompida (ZJ) e a contribuição do mecanismo de lesão e reparo tecidual (TIAR). FONTE: Adaptado de Chapron *et al.* (2019); SEUD- *Forum Group on Adenomyosis*

A suspeita clínica da adenomiose está associada a uma ampla variedade de sintomas que podem ou não ser diretamente devido à doença (34). Os sintomas mais comuns são dor pélvica (nas formas de dismenorréia,

dispareunia e dor pélvica crônica), infertilidade e sangramento uterino anormal (SUA) (35). Este último é considerado um item específico entre os itens listados na classificação PALM-COEIN da FIGO (36) e ocorre em aproximadamente 65% dos pacientes (26).

Em uma metanálise de Vercellini et al. de 2014 (37) relataram um impacto negativo da adenomiose nas taxas de gravidez e abortamento espontâneo. Outra metanálise de Younes et al. de 2017 (38) recente demonstrou também um efeito negativo da adenomiose nos desfechos clínicos de fertilização in vitro com uma redução das taxas de gravidez, uma diminuição de 41,0% nas taxas de nascidos vivos e um aumento de 2,2 vezes na taxa de abortamento espontâneo (OR 2,2; IC 95%: 1,5 -3,1) (38).

Embora a maioria dos estudos recuperados não tenha declarado a gravidade da adenomiose, parece que o impacto negativo da adenomiose difusa foi mais pronunciado do que as formas focais (39).

Um número crescente de evidências tem sido publicado sobre o impacto da adenomiose em desfechos adversos tardios da gravidez, como nascimento prematuro, bebês pequenos para a idade gestacional (PIG), cesárea e hemorragia pós-parto (40,41). Vários mecanismos parecem estar implicados na ligação entre adenomiose e complicações obstétricas, incluindo a ativação de vias inflamatórias locais e sistêmicas, o aumento da produção de prostaglandina miometrial, a contratilidade uterina alterada e a remodelação defeituosa da artéria espiral miometrial, na base de uma placentação alterada (42).

O exame bimanual pode ajudar a estimar a dor uterina ou pélvica, a localização da dor, o tamanho e a mobilidade uterina. Estima-se que o tamanho do útero, pelo exame bimanual pélvico, correlaciona-se bem com a avaliação ultrassonográfica pré-operatória em mulheres submetidas à histerectomia (43). Em alguns casos, o útero pode ser maior que o normal, mas as alterações da ecotextura uterina não podem ser diagnosticadas sem os dois principais métodos de imagem (44).

A heterogeneidade e a pouca especificidade dos sintomas geralmente não ajudam sozinhos a fazer corretamente o diagnóstico, mas podem guiar o clínico a suspeitar a doença e, portanto, como próximo passo, a associação de todos os itens relacionados à história clínica da adenomiose e ao exame ginecológico devem ser combinados com os métodos de imagem.

1.2 Diagnóstico por Imagem

Ao longo dos anos, a busca pelo diagnóstico minimamente invasivo da adenomiose tem sido desafiador, com inúmeros avanços nos métodos de imagem como a USTV e RM de pelve, principalmente em mulheres jovens com desejo reprodutivo (45).

1.2.1 Ultrassonografia

Segundo Bazot et al., em 2002 (46) a ultrassonografia transabdominal é de valor limitado para o diagnóstico da adenomiose, mas pode ser útil quando a via vaginal não é possível ou no caso de úteros volumosos. Os sinais ultrassonográficos transabdominais típicos da adenomiose são um útero de volume aumentado, com contorno externo regular, possivelmente assimétrico, mais ou menos heterogêneo e com possíveis imagens císticas intramiométriais(47). Embora esses sinais tenham uma boa especificidade, maior que 95,0%, a sensibilidade é muito ruim, em torno de 30,0% (47).

Um útero aumentado (globoso), foi proposto na década de 80, como o único sinal para identificar a adenomiose, mostrando uma precisão muito pobre (48,49). Com a introdução da USTV, na década de 90, houve uma melhora do desempenho da modalidade na detecção da adenomiose difusa em mulheres avaliadas antes da histerectomia (50). O diagnóstico foi baseado principalmente na presença de uma ecotextura miometrial difusamente heterogênea (51).

A precisão diagnóstica da adenomiose pela USTV melhorou quando a presença de estrias lineares subendometrias, nódulos ecogênicos

subendometrias (*buds*) e espessura miometrial assimétrica foram adicionados (52). Em mulheres submetidas à USTV previamente a histerectomia, a presença de cistos miometriais foi o critério de diagnóstico pela USTV mais sensível e específico (53). Em 2007, Kepkep et al., (54) demonstraram que as estrias lineares subendometrias eram o achado ultrassonográfico mais específico (95,5%), com um maior valor preditivo positivo (VPP) (80,0%) para o diagnóstico de adenomiose. De acordo com a revisão de Dueholm publicada em 2006 (55), a USTV era altamente dependente do observador, mas mostrou uma precisão diagnóstica adequada se realizada por ultrassonografistas experientes.

Vários critérios ultrassonográficos, no modo bidimensional, nos tempos atuais, têm sido utilizados para o diagnóstico da adenomiose, incluindo o aumento do volume uterino, a assimetria da espessura da parede uterina anterior e posterior, a presença de áreas miometriais heterogêneas, áreas anecóicas no miométrio (conhecidas como cistos miometriais), presença de estrias ecogênicas subendometriais, nódulos ecogênicos subendometrias (*buds*), interface endometrial-miometrial irregular, “sinal da interrogação” (*question mark sign*), má definição e espessamento da ZJ (54,56,57). Os achados ultrassonográficos transvaginal, em modo bidimensional, são mais propensos a serem vistos em estágios avançados da doença e a maioria dos estudos sobre a relação dos achados ecográficos pela ultrassonografia e adenomiose considera como diagnóstico pelo menos dois ou três achados descritos acima (58,59).

O Doppler colorido melhorou a avaliação da adenomiose, pois avalia a localização, quantidade e tipo de fluxo vascular (60,61). Esta técnica pode ser usada para diferenciar adenomiose, de leiomiomas. Tipicamente, o “fluxo translesional” como vasos perpendiculares à interface miometrial é visto na adenomiose, em oposição ao fluxo circular observado em miomas (21,62). Além disso, tem sido sugerido que, nos casos de adenomiose, associada à lesões em manto retrouterinas de endometriose profunda, a borda miometrial posterior externa pareça heterogênea ao Power Doppler, em virtude da presença ou de cistos miometriais ou de vasos radiais que podem ser bem

diferenciados pelo método (63).

Na série de Puente et al., em 2016 (10), os critérios ultrassonográficos para adenomiose, como a presença de configuração uterina globular, assimetria miometrial de parede anteroposterior, ecotextura miometrial heterogênea, má definição da zona juncional e cistos subendometriais são mais prevalentes em mulheres com histórico de perda recorrente de gravidez (38,2%; $p < 0,005$) e insucesso em técnicas de reprodução assistida anterior (34,7%; $p < 0,0001$).

Gordts et al., em 2008 (64), fez um apelo por uma terminologia comum e uma classificação compartilhada, e sugeriu o papel crucial da ZJ. Os achados ecográficos de adenomiose pela USTV-3D baseiam-se na avaliação da ZJ com a aquisição do volume uterino pelo método multiplanar já padronizado, através dos planos sagital, transverso e coronal (20,58,65).

Na USTV-2D, a ZJ aparece como uma banda hipoecóica localizada antes do endométrio, que tende a ser mais ecogênica, levando a uma interface nítida entre as duas que, no entanto, é mais prontamente e distintamente vista na RM como uma banda hipointensa. O advento recente da USTV-3D, particularmente com as modalidades do pós-processamento, como a imagem por contraste de volume (VCI), permitiu que a ZJ fosse mais claramente visualizada nos equipamentos de ultrassonografia atuais. Oferece, também, a vantagem adicional de avaliar o plano coronal do útero, permitindo ao médico analisar as modificações da ZJ (61,66).

Em 2011, Exacoustos et al., avaliaram por meio da USTV-2D e USTV-3D, a ZJ em 72 mulheres na pré-menopausa antes de submeterem a histerectomia. Através da visão multiplanar, eles obtiveram as medidas da ZJ incluindo os valores máximo (ZJ max) e mínimo (ZJ min) e a diferença entre elas. Os resultados mostraram que a diferença da ZJ ≥ 4 mm e a infiltração e a distorção da ZJ, apresentaram alta sensibilidade (ambas 88%) e melhor acurácia (85% e 82%, respectivamente) para o diagnóstico de adenomiose (67). Além disso, em um estudo comparando alterações morfológicas no miométrio e na ZJ pela USTV-3D, com características histopatológicas de amostras de

biópsias direcionadas do útero, a USTV Modo 3D demonstrou alta acurácia diagnóstica na detecção do local e posição da adenomiose nas paredes uterinas (29).

Alguns estudos relatam que os achados ecográficos pela USTV-3D de adenomiose em fase inicial estão significativamente associados com a presença de endometriose pélvica, em particular de endometriose profunda em 44,0% dos casos (68,69).

Muito recentemente, foi publicada a primeira tentativa de um sistema de classificação e notificação de adenomiose com base nos resultados pela USTV(18), no entanto, um sistema de classificação compartilhada ainda não foi desenvolvido e o uso de técnicas diferentes não ajuda a fornecer resultados comparáveis.

1.2.1.1 Falhas do diagnóstico ultrassonográfico

Van Den Bosch et al., em 2018 (7), referem que as principais variáveis ecográficas para o diagnóstico de adenomiose não são patognomônicas para adenomiose. Os cistos miometriais podem, por exemplo, ser degeneração cística de miomas uterinos ou secundários ao uso de tamoxifeno. Sombreamento em forma de leque também é visto em miomas devido à presença de calcificações e / ou cistos. Uma ZJ interrompida também pode ser ocasionada pela presença de miomas, classificados pelos critérios da Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO), tipo FIGO 1, 2 ou 3 ou em caso de invasão miometrial (precoce) no câncer endometrial. A malignidade endometrial também pode estar associada a uma ZJ irregular e mal definida.

O diagnóstico diferencial entre um adenomioma e um fibroma com degeneração cística pode ser difícil de ser diagnosticado pela ultrassonografia. Um leiomioma é tipicamente uma lesão arredondada bem definida, enquanto a maioria das lesões de adenomiose é mal definida. A ecogenicidade dos miomas varia amplamente de hipo/ iso uniforme ou hiperecogênica a não

uniforme, com ecogenicidade mista e / ou calcificações fortes. Quando os miomas estão presentes, a RM continua a ser a melhor modalidade de imagem para o diagnóstico de adenomiose. Além disso, lesões além do alcance da sonda sonográfica e / ou massas obstruindo o campo de visão interferirão na precisão do diagnóstico (70).

1.2.1.2 Acurácia da Ultrassonografia Transvaginal

Segundo a literatura, a acurácia da USTV na detecção da adenomiose varia amplamente. No entanto, os valores de acurácia publicados devem ser interpretados com cautela, pois os testes de referência utilizados, sejam histológicos ou de RM, têm suas próprias limitações diagnósticas.

Meredith et al., em 2009 (71), em uma revisão sistemática e meta-análise revelou que a USTV-2D apresentou sensibilidade e especificidade de 82,5% e 84,6%, respectivamente, (IC de 95%: 11–35). Neste estudo, não houve diferença estatisticamente significativa na acurácia da USTV em relação aos sintomas da paciente.

Em uma revisão sistemática de artigos publicados até 2010, Champaneria et al., (72) incluíram 23 artigos, envolvendo 2312 mulheres. Os estudos selecionados relataram dados sobre USTV e / ou RM, sendo o padrão de referência para o diagnóstico definitivo, a histologia do espécime de histerectomia. Ambos, USTV e RM, mostraram altos níveis de precisão para o diagnóstico de adenomiose. A sensibilidade agrupada para USTV foi de 72% (IC 95%: 65-79), e a especificidade foi de 81% (IC 95%: 77- 85), enquanto a RM teve uma sensibilidade agrupada de 77% (IC 95%: 67-85) e uma especificidade de 89% (IC 95%: 84-92). Isso ilustra que, em séries mais antigas, a RM teve uma precisão de diagnóstico ligeiramente melhor em comparação com USTV.

Exacoustos et al., (58), em 2011, estudaram uma série de 72 pacientes na pré-menopausa submetidos à USTV 2D e 3D antes da histerectomia por doenças ginecológicas benignas. A prevalência de adenomiose na histologia foi

de 44% das pacientes. Para USTV-2D e USTV-3D, a sensibilidade geral foi de 75% e 91%, respectivamente, e a especificidade geral foi de 90% e 88%. A característica mais específica (98%) da USTV-2D para adenomiose foi a presença de cistos miometriais e a característica mais sensível (88%) foi um miométrio heterogêneo. Na USTV-3D, tanto a infiltração e distorção JZ quanto a diferença da ZJ de 4 mm tinham alta sensibilidade.

Andres et al.,(73), em 2017, publicaram uma revisão sistemática onde avaliaram a acurácia da USTV. A triagem da literatura foi realizada dos últimos 10 anos e incluíram 8 estudos. Para a USTV-2D, a sensibilidade e especificidade combinadas para o diagnóstico de adenomiose para todas as características de imagem combinadas foi de 83,8% e 63,9%, respectivamente. A maior sensibilidade (86,0%) para uma única variável da USTV-2D foi o miométrio heterogêneo. Para a USTV-3D, a sensibilidade agrupada e a especificidade para todas as características de imagem combinadas foram de 88,9% e 56,0%, respectivamente. A maior sensibilidade agrupada (86%) e especificidade (56,0%) para uma única característica foi para a má definição da ZJ.

Van Den Bosch e Van Schoubroeck (2018) (7), em uma série retrospectiva de 213 pacientes consecutivas agendadas para histerectomia submetidas a USTV pré-operatória, mostrou uma prevalência de adenomiose de 40%. O diagnóstico de adenomiose baseou-se na presença de uma ou mais das seguintes características ultrassonográficas: útero de configuração globular, má definição da ZJ, estrias lineares subendometriais ecogênicas, assimetria miometrial de parede anteroposterior, cistos miometriais e ecotextura miometrial heterogênea. A sensibilidade e especificidade da USTV para o diagnóstico de adenomiose foram de 87% e 60%, respectivamente. A presença de estrias lineares subendometriais teve a maior acurácia diagnóstica para adenomiose(7).

1.2.3 Ressonância Magnética

O protocolo padrão da RM combina os cortes sagital e axial, nas sequências axiais ponderadas em T1 com e sem saturação de gordura, nas sequências axiais ponderadas em T2 e na sequência spin echo. Nas sequências ponderadas em T1, as imagens são descritas como focos de alto sinal, que representam hemorragia (74). A presença de metemoglobina poderia ser detectada como um sinal hiperintenso nas imagens ponderadas em T1 com saturação de gordura em algumas dessas áreas, e é um sinal bastante específico de adenomiose (75). As sequências ponderadas em T2 são fundamentais para avaliar a anatomia zonal uterina(74). Na RM, a adenomiose aparece como uma área de baixo sinal de intensidade mal demarcada nas imagens ponderadas em T2. Adicionalmente, na sequência ponderada em T2, pequenas áreas de alto sinal de intensidade referem-se ao endométrio ectópico. Pequenos cistos também podem aparecer como áreas de alto de sinal de intensidade nas imagens ponderadas em T2 (75). O uso do contraste gadolínio não melhora a acurácia da ressonância nos casos de adenomiose difusa, porém pode ser considerado(74).

Três características da ressonância magnética têm sido consideradas chaves para o diagnóstico da adenomiose:

- O espessamento da ZJ: entre 8 a 12 mm (76);
- A relação entre a ZJ máxima e a totalidade do miométrio: > 40%;
- A diferença entre a espessura máxima e a mínima da ZJ ($ZJ_{max} - ZJ_{min} = JZ_{dif}$. > 5 mm (76).

Dentre esses critérios, a $ZJ_{max} - JZ_{min}$ acima de 5 mm parece ser mais independente do estado hormonal e de outros fatores interferentes (61,77).

O espessamento da ZJ pode ser focal ou difuso. Este representa a hiperplasia do músculo liso que acompanha o tecido endometrial heterotópico. Reinhold et al., em 1995, (78) concluíram que a adenomiose poderia ser diagnosticada com um elevado grau de acurácia quando a espessura máxima

da ZJ era de 12 mm ou superior e que a espessura da zona de junção máxima igual ou inferior a 8 mm normalmente descartaria adenomiose (78). Reinhold et al., em 1996, (79) concluíram um estudo prospectivo de 119 pacientes nos quais 28 tinham adenomiose confirmados por exame histopatológico e demonstraram que a espessura média da ZJ nas imagens de RM em pacientes com e sem adenomiose comprovada foi de 15,0 mm $\pm$ 4,9 e 7,7 mm $\pm$ 3,3, respectivamente ($P < 0,0001$).

A adenomiose pode ser identificada também no caso de uma ZJ mal definida ou na presença de estrias lineares de alto sinal T2 irradiando da zona basal do endométrio para o miométrio (80).

Recentemente, Bazot et al., em 2018, (21) propôs uma classificação de adenomiose de acordo com as características da RM, que permitem identificar três tipos principais: adenomiose interna, adenomiose externa e adenomioma. A adenomiose interna pode ser focal, superficial ou difusa, especificando a simetria da lesão, enquanto a adenomiose externa pode ser anterior ou posterior. Em relação ao adenomioma, existem subtipos de acordo com a localização da lesão e o conteúdo (21).

1.2.3.1 Falhas do diagnóstico pela ressonância nuclear magnética

As dificuldades estão relacionadas frequentemente com a fase do ciclo menstrual sobre a ZJ, fase pós-menopausa, uso de contraceptivos hormonais e com a presença de contrações uterinas(74).

Bazot e Darai (2018) (81), publicaram em uma revisão sistemática, que o conhecimento das variações fisiológicas da ZJ e de seus valores normais é crucial para o diagnóstico de adenomiose. A visualização de ZJ depende da idade da paciente e dos fatores hormonais. A ZJ não é claramente visualizada durante a pré-menarca, gravidez, menopausa e em mulheres com análogos de GnRH. Em contraste, a visualização do ZJ pode reaparecer em mulheres na menopausa que tomam terapia hormonal. A modificação fisiológica mais notável da ZJ é observada durante a menstruação quando um pseudo-

espessamento da ZJ é frequentemente observado. Assim, a avaliação por RM da adenomiose deve sempre levar em conta o ciclo menstrual, mas sim se possível, na fase lútea média. Os autores, também referem que a ZJ desempenha um papel importante no peristaltismo uterino. O peristaltismo uterino normal é um fenômeno cíclico contínuo e precisa ser diferenciado das contrações uterinas. As contrações uterinas são esporádicas, imprevisíveis e geralmente reversíveis espontaneamente em poucos minutos. Podem ser isoladas ou múltiplas, focais ou difusas e originar áreas hipointensas na RM ponderada em T2, mimetizando adenomiose, focal ou difusa, adenomioma ou leiomioma. O uso de sequências ponderadas em T2 rápidas é útil para identificar modificações espontâneas ou desaparecimento ao longo do tempo.

A adenomiose também pode mimetizar outras condições patológicas (74), como, por exemplo, o pseudo-alargamento do endométrio também está relacionado com o carcinoma de endométrio pelo endométrio basal.

1.2.3.2 Acurácia da Ressonância Magnética

Três grandes estudos (76,79,82) na literatura compararam o desempenho da RM com a histopatologia, conforme demonstrado na Tabela 1. Estes estudos dão uma sensibilidade entre 70% a 85% e uma especificidade entre 81 a 92%, com uma prevalência de adenomiose de 21% a 33%.

Tabela 1. Avaliação da acurácia da ressonância magnética comparada com a histopatologia

Ressonância Magnética			IC95%
Ressonância Magnética	Sensibilidade	77%	67,0% a 85,0%
	Especificidade	89%	81,0% a 92,0%
	Valor Preditivo Positivo	6,5%	4,5% a 9,3%
	Valor Preditivo Negativo	0,2%	0,1% a 0,4%

FONTE 1: Reinhold et al., Radiology 1996; 199:151-8

FONTE 2: Bazot et al., Hum Reprod 2001; 16:2427-33

FONTE 3: Dueholm et al., Fertil Steril 2001; 76:588-94

Bazot et al., em 2001 (82), relatou que tanto a USTV quanto a RM, no geral, não apresentaram diferença na acurácia do diagnóstico de adenomiose e ambas foram consideradas eficientes entre mulheres sem miomas uterinos. No entanto, a sensibilidade pareceu ser particularmente baixa (33,3%) quando a USTV-2D foi usada em mulheres com miomas concomitantes, embora a especificidade permanecesse adequada (97,8%), quando comparada à RM, sugerindo que esta última fosse melhor modalidade de imagem entre pacientes também afetados por miomas.

Durante muitos anos, o critério mais importante para avaliar o diagnóstico da adenomiose pela RM foi a espessura máxima da ZJ (ZJ máx.) de 12 mm (78,82). Esse critério foi associado a uma sensibilidade e especificidade de 93,0% e 91,0%, respectivamente. Para Bazot et al., em 2011 (81), a ZJ máx. avaliada, como um único parâmetro, deve ser usada com cautela para diagnosticar a adenomiose.

As limitações incluem o fato de que em alguns pacientes a ZJ não é visível e em outros pode não ser distinguível do miométrio externo. Além disso, a ZJ não é mensurável em 20,0% a 30,0% das mulheres em idade reprodutiva e em até 50,0% das mulheres na menopausa (82).

A presença de leiomiomas também pode tornar a medida de ZJ difícil ou impossível de ser avaliada (76,82). Em sua série, Reinhold et al., em 1995 (78), não identificaram nenhuma paciente com adenomiose e ZJ não mensurável. No entanto, esse resultado poderia ser parcialmente explicado pela exclusão de 28 pacientes por razões técnicas (81).

A observação dos diversos estudos, citados acima, em relação a importância do diagnóstico da adenomiose, por meio de técnicas não invasivas, vem permitindo rastrear de forma adequada as pacientes jovens em idade reprodutiva com risco clínico potencial, o que irá representar um grande avanço, à luz das consequências clínicas dessa doença. Além disso, este aprimoramento tecnológico abrirá um novo cenário epidemiológico da doença, identificando diferentes grupos de mulheres, com um fenótipo clínico e / ou de imagem diferenciado da adenomiose.

O presente estudo, dada à importância da avaliação ultrassonográfica, como ferramenta diagnóstica de larga escala e de baixo custo, propõe avaliar a potencialidade deste método como o de primeira escolha para o rastreamento de pacientes com suspeita clínica e com fatores de risco para adenomiose, verificando a concordância entre a ultrassonografia transvaginal bidimensional e tridimensional, com a ressonância nuclear magnética, considerado, este, como melhor teste de referência padrão não invasivo pela literatura mundial, por ser considerado de maior acurácia diagnóstica.

2 OBJETIVOS

2.1. Geral

Avaliar a acurácia da ultrassonografia transvaginal, nos modos 2D e 3D para o diagnóstico da adenomiose, em mulheres entre 18 e 40 anos, em comparação com a ressonância magnética de pelve.

2.2. Específicos

- a) Avaliar a reprodutibilidade da ultrassonografia transvaginal 2D, 3D comparando, ambas as modalidades, com a ressonância magnética de pelve (teste padrão de referência não invasivo).
- b) Avaliar a associação dos achados ultrassonográficos com os sinais e os sintomas da adenomiose.

3 PACIENTES E MÉTODOS

3.1 Local do estudo e aprovação

O presente estudo foi realizado no Hospital Universitário Getúlio Vargas (Universidade Federal do Amazonas - UFAM), em parceria com o setor de Endometriose da Divisão da Clínica Ginecológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP). O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) do Hospital das Clínicas da FMUSP sob o parecer 2.131.291 e pelo CEP do Hospital Getúlio Vargas - UFAM, conforme o Anexo A.

3.2 Cálculo do tamanho da amostra

Para avaliar a concordância (reprodutibilidade) da metodologia tanto 2D quanto 3D pela USTV comparada com o teste padrão de referência não invasivo (RM), foi utilizado o Coeficiente de Concordância Kappa (83,84). O estudo de Champaneria et al., em 2010 (72), apresentou área da curva ROC de 0.84 (para a USTV) e 0.92 (RM) comparados com o anatomopatológico. Assim, com base nesses resultados supomos que a reprodutibilidade entre os métodos é de 0,80, significância de 0,05, poder de 0,9 e hipótese nula de 0,5, o tamanho amostral necessário foi de 88 pacientes.

3.3 Critérios de inclusão e exclusão

Foram incluídas mulheres:

- Histórico de dois ou mais abortamentos espontâneos;
- Idade entre 18 e 40 anos;
- Sintomáticas;

Foram excluídas mulheres:

- Virgens;
- Grávidas;
- Diagnóstico ou tratamento de câncer de colo uterino;

- Em uso de análogos de GnRH e outras terapêuticas hormonais, como contraceptivos hormonais.
- Portadoras de miomas > que 8,0 cm de diâmetro máximo ou mais de três miomas maior que 5,0 cm de diâmetro máximo.

3.4 Dinâmica do estudo

O presente estudo, analítico transversal (*Cross-section*), foi efetuado em 88 pacientes, do sexo feminino, com idade entre 18 e 40 anos, recrutadas do ambulatório de dor pélvica crônica do Hospital Universitário Getúlio Vargas - UFAM e submetidas, no período entre 01/2018 a 12/2018, aos seguintes exames de imagem:

- Na primeira etapa (ultrassom transvaginal- USTV) no Instituto MedFetal - Diagnóstico por Imagem e Medicina Fetal do Amazonas. Total: 88 pacientes.
- Na segunda etapa (ressonância magnética – RM de pelve) na PRODIMAGEM - Clínica de Radiodiagnóstico, Manaus/AM. Total: 78 pacientes, sendo excluídas do projeto 7 pacientes que engravidaram e 3 que mudaram o domicílio para outro Estado.

Portando 78 pacientes foram incluídas para as análises finais (Figura 3).

Figura 3 - Fluxograma representando a dinâmica do estudo e resultados.

Os dados demográficos, clínicos e de exame imagem (USTV e/ou RM) das pacientes foram arquivados para posterior análise no Setor de Endometriose - HCFMUSP.

Todas as pacientes incluídas foram esclarecidas sobre o estudo e, após concordarem com sua inclusão, assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) do Hospital Universitário Getúlio Vargas UFAM (Anexo B).

Na primeira etapa do projeto, o histórico clínico de cada paciente foi registrado durante entrevista presencial feita pelo especialista em diagnóstico por imagem responsável pela realização da USTV, usando um questionário estruturado com os seguintes parâmetros: idade, altura e peso; padrão do sangramento menstrual (regular, irregular, ausente e nível de intensidade leve, moderado e acentuado); data da última menstruação – DUM; cirurgia prévia (tipo, resultado); história familiar de endometriose, miomatose e dismenorreia; tratamento não cirúrgico prévio para a endometriose (tipo, duração, resultado); histórico de infertilidade, incluindo a duração da infertilidade; tratamento para a infertilidade e os resultados do tratamento de fertilidade; dor (dismenorreia, dispareunia, disúria, disquesia, dor pélvica crônica) e hematoquezia e/ou hematúria. Para cada sintoma doloroso, a intensidade foi avaliada usando uma escala visual analógica de 0 a 10 (VAS)(85).

Os exames ultrassonográficos foram realizados pela autora, especialista em diagnóstico por imagem, com larga experiência, para reduzir a variabilidade inter operador associado com o diagnóstico de adenomiose pela ultrassonografia transvaginal. Os exames foram realizados na fase lútea média do ciclo menstrual (entre os dias 18 a 22), para evitar possíveis influências hormonais. Os equipamentos utilizados para o estudo foram os modelos Voluson E8 e E10, ambos da marca GE (*GE Healthcare Ultrasound*, Zipf Áustria), utilizando uma sonda endocavitária 5- a 9 MHz.

3.5 Protocolo de realização dos exames de imagem

3.5.1 Ultrassonografia transvaginal Modo 2D (USTV-2D)

O exame USTV bidimensional (2D) incluiu a avaliação e a mensuração dos órgãos pélvicos. O útero, o endométrio e os anexos foram avaliados para afastar quaisquer anormalidades. O útero e o endométrio foram medidos e o volume uterino calculado por meio da fórmula elipsoidal (diâmetro longitudinal uterino $\times$ diâmetro transversal $\times$ diâmetro ântero-posterior $\times$ 0,532). As imagens digitais foram registradas e armazenadas em uma unidade USB para posterior análise. Foram descritas e mensuradas quaisquer lesões miometriais e se houveram achados de endometriose pélvica, foi avaliada a extensão da doença (ovários, tubas, retossigmóide, sigmoide, bexiga, ureteres distais, região retrocervical, septo retovaginal e vagina). O Power Doppler foi realizado usando configurações fixas pré-instaladas: frequência, 6 a 9 MHz; frequência de repetição de impulsos, 0,6 a 0,3 kHz; ganho, 4,0; filtro de movimento da parede (40 Hz). Quando necessário, o ganho de potência Doppler foi reduzido até que todos os artefatos de cor desaparecessem. Esta modalidade foi utilizada para distinguir entre um cisto miometrial de um componente vascular e também entre um leiomioma de um adenomioma (adenomiose focal) e também se obteve o índice de pulsatilidade (PI) de ambas as artérias uterinas.

3.5.2 Ultrassonografia transvaginal Modo 3D (USTV-3D)

O exame USTV tridimensional (3D) incluiu a aquisição do volume do útero, a fim de obter um Plano coronal. Dois a quatro volumes estáticos de escala de cinza do útero foram obtidos a partir do Plano sagital e do Plano transversal. A técnica de aquisição de volume foi padronizada de acordo com os seguintes critérios: frequência, 6 a 9 MHz; ampliação do útero até metade da tela; ângulo de varredura, 120 °; velocidade de varredura, ajustada da qualidade média para a máxima; a caixa (3D) do volume, superior ao útero por

1 cm em cada lado. Foi utilizado para a reconstrução do Plano coronal o modo de renderização ou *OmniView*, que consiste em colocar uma linha reta ou curva ao longo da faixa endometrial nos planos sagital e transversal (Painel A e B no modo multiplanar). A visão multiplanar foi então manipulada até se obter uma imagem do Plano coronal satisfatória do perfil externo uterino e da cavidade, com visualização bilateral da porção intersticial da trompa de Falópio. Aplicou-se, então, a imagem de contraste de volume (VCI) (espessura de corte de 2 a 4 mm) com renderização de volume (superfície de luz mista e luz de gradiente). Após a aquisição, os volumes ecográficos foram armazenados no disco rígido da máquina e recuperados posteriormente para análise off-line.

3.5.3 Ressonância magnética de pelve (RM)

A análise das imagens foi feita de forma prospectiva pelo radiologista (Dr. Leandro Accardo) com experiência em ressonância nuclear magnética da pelve feminina, para reduzir a variabilidade inter observador associado com o diagnóstico de adenomiose pela RM e para o mesmo não foi revelado os resultados obtidos pela USTV realizada previamente. Os exames foram realizados na fase lútea média do ciclo menstrual (entre os dias 18 a 22), para evitar possíveis influências hormonais. Os exames de RM de pelve foram realizados em uma máquina de RM 1.5 T (GE Optima MR 450W; USA). As pacientes fizeram dieta pobre em fibras por 24 horas e uma preparação intestinal (Dulcolax tm: bisacodil 5 mg, 2 comprimidos às 14 horas e Luftal tm: simeticoma 40 mg, 20 gotas, após o bisacodil, de 6/6 horas até o momento do exame) e foram orientadas a fazer abstinência sexual por dois dias antes do exame. Nenhum medicamento antiperistáltico foi administrado.

Os protocolos de aquisição foram Sagital T2 (Campo de Visão: 200mm Matriz: 352×352 Espessura de corte: 3mm Espaçamento entre cortes: 2mm); Eixo curto T2 (Campo de Visão: 180mm Matriz: 352×352 Espessura de corte: 3mm Espaçamento entre cortes: 0.9mm); Eixo Longo T2 (Campo de Visão: 180mm Matriz: 352×352 Espessura de corte: 3mm Espaçamento entre cortes:

0.6 mm); Axial Difusão (Campo de Visão: 220 mm Matriz: 128x192 Espessura de corte: 4mm Espaçamento entre cortes: 0.8mm); Axial CUBE T2 3D (Campo de Visão: 300mm Matriz: 320x320 Espessura de corte: 1mm Espaçamento entre cortes: 0mm) e Axial T1 Dixon 3D (Campo de Visão: 300mm Matriz: 320x320 Espessura de corte: 1mm Espaçamento entre cortes: 0mm). Esta última sequência permite a visualização de lesões pequenas e sutis, como os microcistos periendometriais observados na zona juncional.

3.6 Variáveis avaliadas (Método de imagem: ultrassonografia)

Os parâmetros foram baseados no consenso do estudo do grupo MUSA. (*Morphological Uterus Sonographic Assessment*, publicado em agosto de 2015) (Van Den Bosh et al.,(2015)(20). O principal objetivo deste consenso é padronizar uma terminologia para descrever imagens de ultrassonografia do miométrio normal ou patológico. O estudo do grupo MUSA fornece uma lista de características da USTV nos modos 2D e 3D associadas à adenomiose e também às massas miometriais e uterinas (Figura 4).

Figura 4 – Principais sinais diretos e indiretos, da USTV pelos modos bidimensional (2D) e tridimensional (3D) característicos da adenomiose, de acordo com o estudo do grupo MUSA. FONTE: Adaptado de Van Den Bosh et al., *Ultrasound Obstet Gynecol*; 2015; 46(3):284-98

Segundo Gordts et al.,(2008)(64) um sistema compartilhado de identificação e notificação é essencial tanto para o cenário clínico quanto para pesquisa, pois minimiza a variabilidade do interoperador durante a avaliação dos achados miometriais, otimizando a precisão do diagnóstico da patologia uterina e avaliando as alterações miometriais após tratamentos médicos ou cirúrgicos. Sem terminologia e critérios diagnósticos comuns, a comparação entre diferentes estudos e resultados de metanálise acabam não sendo confiáveis.

Variáveis avaliadas da adenomiose pela ultrassonografia em modo 2D:

1. O volume uterino (presença ou não de útero globoso), definido como um aumento global na espessura do miométrio uterino não causado por leiomiomas ou outra condição patológica uterina (Figura 5);

Figura 5 – Útero globoso. USTV- 2D. Corte longitudinal. FONTE: Marques, ALS

2. Assimetria das paredes uterinas (Figura 6); definida como o espessamento da parede uterina anterior contra a parte posterior ou vice-versa; área cística dentro do miométrio.

Figura 6 – Assimetria das paredes uterinas. USTV 2D. Corte longitudinal. FONTE: Marques, ALS

3. O Power Doppler foi utilizado para distinguir os cistos do miométrio (Figura 7) dos vasos sanguíneos e diferenciar entre um leiomioma de um adenomioma (adenomiose focal);

Figura 7 – Presença de cistos miometriais e ZJ interrompida. USTV 2D. Corte longitudinal. FONTE: Marques, ALS

4. Ecotextura miometrial não uniforme, presença de nódulos ecogênicos subendometriais (*buds*) (Figura 8); linhas subendometriais;

Figura 8 – USTV 2D no corte longitudinal. Nódulos ecogênicos subendometriais (*buds*).

FORTE: Marques, ALS

5. Nódulos hipoeecogênicos (Figura 6);
6. Presença de estrias lineares hipoeecóicas no miométrio (Figura 9);
sombreamento em forma de leque, não decorrentes de focos ecogênicos
ou de leiomiomas (Figura 5);

Figura 9 – Estrias lineares hipoeecóicas. USTV 2D. Corte transversal. FORTE:

Marques, ALS

7. Avaliação da zona juncional, junção endométrio-miométrio mal definida ou interrompida (Figura 10);

Figura 10 – ZJ mal definida. USTV 2D. Corte longitudinal. FONTE: Marques, ALS

8. Adenomioma, definido como uma massa nodular heterogênea, com margens mal definidas e sem calcificações internas; presença de vascularização que atravessa a lesão de forma difusa, sem o curso normal das artérias arqueadas e radiais dentro do miométrio. Diferente da disposição vascular observada nos leiomiomas, que é mais periférica e bem definida (Figura 11).

Figura 11 – Vascularização translesional. USTV 2D/ *Power Doppler*. Corte longitudinal. FONTE: Marques, ALS

As variáveis avaliadas na ultrassonografia em modo 3D:

- A regularidade da zona juncional: definida e regular (Figura 12); irregular e interrompida (Figura 13); e não definida (Figura 14); que foi descrita como qualquer irregularidade da ZJ, como por exemplo, presença de áreas císticas, pontos hiperecogênicos em qualquer localização (anterior, posterior, lateral direito, lateral esquerdo e fundo uterino); a ZJ pode ser interrompida, infiltrada por tecido endometrial hiperecogênico que foi descrita como pequenas linhas ecogênicas subendometriais, que correspondem a infiltrações na ZJ (Figura 13); os critérios objetivos ecográficos foram espessura da ZJ: espessura máxima $> 6-8$ mm e a espessura mínima $ZJ_{max} - ZJ_{min} > \text{ou} = 4$ mm; a espessura máxima da ZJ (ZJ_{max}) é medida na área onde o ZJ se encontra mais espessa e a espessura mínima (ZJ_{min}), é medida na área onde o ZJ é a mais fina possível; a magnitude de uma irregularidade da ZJ é expressa através da diferença entre a espessura máxima e mínima ZJ: $(ZJ_{max}) - (ZJ_{min})$

min) = ZJ dif (Figura 15).

Figura 12 – USTV 3D_Método multiplanar: Corte coronal: ZJ definida e **Figura 14** – ZJ não definida. USTV3D. FONTE: Marques, ALS

Figura 13 – USTV 3D_Método multiplanar: Corte coronal: ZJ irregular e interrompida, infiltrada por tecido endometrial hiperecogênico. USTV 3D. FONTE: Marques, ALS.

Figura 15 – USTV 3D_Método Multiplanar: Corte coronal: ZJ espessada e interrompida, infiltrada por nódulos ecogênicos subendometriais (*buds*). USTV 3D. ($\neq$ ZJ $\geq$ 4,0 mm). Nota-se nesta imagem a $\neq$ ZJ= 6,8 mm. FONTE: Marques, ALS

3.7 Variáveis avaliadas (Método de imagem: ressonância magnética)

- Focos de alto sinal (sinal hiperintenso) que representam hemorragia, em sequencias ponderadas em T1.
- Baixo sinal de intensidade mal demarcada nas imagens ponderadas em T2.
- Pequenas áreas de alto sinal de intensidade se referem ao endométrio ectópico, na sequência ponderada em T2.
- Pequenos cistos aparecem com áreas de alto sinal de intensidade nas imagens ponderadas em T2. (Figura 16).

Figura 16 – Focos brilhantes em imagens ponderadas em T2 (cistos com sangue). RM.
FONTE: Bazot (2018) (21)

Variáveis da ressonância magnética que são consideradas chaves para o diagnóstico da adenomiose:

O espessamento da ZJ: entre 8 a 12 mm (76) (Figura 17). A relação entre a ZJ máxima e a totalidade do miométrio: > 40%; A diferença entre a espessura máxima e a mínima da ZJ ($ZJ_{max} - ZJ_{min} = ZJ_{dif.} > 5 \text{ mm}$ (76). O espessamento da ZJ pode ser focal ou difuso.

Presença na ZJ de pequenos cistos com sangue ou sem sangue.

Figura 17 – RM com sequência ponderada em T2, no plano sagital, demonstrando espessamento da ZJ: ≥ 12 mm. FONTE: Bazot (2018)(21)

3.8 Análise estatística

Os dados foram apresentados por meio de gráficos e tabelas, onde se calculou as frequências absolutas simples e relativas para os dados categóricos. Na análise dos dados quantitativos, quando aceita a hipótese de normalidade por meio do teste de Shapiro-Wilk, foi calculada a média e o desvio-padrão (Dp), no entanto, quando rejeitada a hipótese de normalidade, foi calculada a mediana e os quartis Q1(25%) e Q3(75%).

Para verificar a reprodutibilidade no diagnóstico de adenomiose entre a USTV-2D com a USTV-3D, e ambos com a RM, foi calculado o Coeficiente de Concordância Kappa. Posteriormente, a RM foi considerada como teste padrão de referência não invasivo, e desta forma, foram calculadas as sensibilidades, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo e a acurácia em relação aos métodos. Para comparação da sensibilidade, especificidade e acurácia entre os métodos, foi utilizado o teste de McNemar.

Na análise dos dados categóricos foi aplicado o teste do qui-quadrado com correção de Yates, sendo que na impossibilidade de aplicar esses testes foi aplicado o teste exato de Fisher para tabela 2x2.

Na análise dos dados categorizados realizou-se ainda estatística multivariada por meio da regressão logística. Na comparação das médias foi aplicado o teste t-student ou Análise de Variância (AVOVA), já na comparação das medianas o teste não-paramétrico de Mann-Whitney ou Kruskal-Wallis (Vieira 2004).

O nível de significância fixado nos testes estatísticos foi de 5% e os dados foram analisados utilizando os seguintes softwares: o programa Epi Info versão 7.2 para *Windows* que é desenvolvido e distribuído gratuitamente pelo Centro de Prevenção e Controle de Doenças Norte-Americano – CDC (www.cdc.gov/epiinfo) e o Software SPSS v25.

4 RESULTADOS

4.1 Avaliação Clínica

Na população total da amostra (n=78), a adenomiose foi diagnosticada em 43 pacientes (55%) pela USTV nos modos 2D e 3D. As características das pacientes são mostradas na Tabela 2.

A média de idade das pacientes portadoras de adenomiose, diagnosticadas pela USTV foi $31,6 \pm 5,8$ (p 0,002) 63%, IMC médio de 25,6 kg/m², consideradas com sobrepeso e o grupo controle, IMC médio de 23,7 kg/m². A distribuição de pacientes sintomáticas foi a seguinte: SUA (36 pacientes; 83,7%)(p 0,001), SUA pré ou pós menstrual (10 pacientes; 23,3 %)(p 0,002), dismenorreia (42 pacientes; 97,7%)(p 0,041), dor pélvica crônica (55 pacientes; 70,5%) e dispareunia (33 pacientes; 76,7%). A adenomiose esteve associada a outras doenças ginecológicas, sendo endometriose em 24 pacientes (55,8% p 0,011) e leiomiomas em 13 pacientes (30,2%). Quanto ao número de gestação, 40 pacientes eram nuligestas (93,0%).

Tabela 2. Características gerais e variáveis clínicas das pacientes incluídas (N=78)

Variáveis	Adenomiose				Total	p
	Sim (n = 43)		Não (n = 35)			
	f _i	%	f _i	%		
Idade						0,002*
< 30	16	37,2	22	62,9	38	
≥ 30	27	62,8	13	37,1	40	
Média ± Dp	31,6 ± 5,8		27,4 ± 5,7			
IMC						0,158*
> 25	21	48,8	12	34,3	33	
≤ 25	22	51,2	23	65,7	45	
Média ± Dp	25,7 ± 4,0		24,2 ± 5,2			
Gestação						0,248**
Sim	3	7,0	-	-	3	
Não	40	93,0	35	100,0	75	
SUA intenso						0,001***
Sim	36	83,7	16	45,7	52	
Não	7	16,3	19	54,3	26	
SUA prolongado / SUA irregular						0,999***
Sim	9	20,9	7	20,0	16	
Não	34	79,1	28	80,0	62	
SUA pré ou pós Menstruais						0,002**
Sim	10	23,3	-	-	10	
Não	33	76,7	35	100,0	68	
Dismenorréia						0,041**
Sim	42	97,7	29	82,9	71	
Não	1	2,3	6	17,1	7	
Dispareúnia						0,178***
Sim	33	76,7	21	60,0	54	
Não	10	23,3	15	40,0	24	
Dor pélvica crônica						0,171***
Sim	32	74,4	20	57,1	52	
Não	11	25,6	15	42,9	26	
Leiomiomas						0,084***
Sim	13	30,2	4	11,4	17	
Não	30	69,8	31	88,6	61	
Endometriose						0,011***
Sim	24	55,8	9	25,7	33	
Não	19	44,2	26	74,3	45	

f_i = frequência absoluta simples; * Teste t-student; ** Teste exato de Fisher; *** Teste do qui-quadrado com correção de Yates. Valor de p em negrito itálico indica diferença estatística ao nível de 5% de significância.

4.2 Variáveis ecográficas, segundo o consenso do grupo MUSA, pela USTV (Modo 2D) encontradas nas pacientes diagnosticadas com adenomiose.

A distribuição do aparecimento da adenomiose na USTV-2D foi detalhada nas Tabela 3 e 4. Na população total da amostra (n=78), a adenomiose foi observada em 55% (n=43). Variáveis ecográficas foram útero globoso (17 pacientes; 39,5%) (p 0,004), assimetria de paredes uterinas (15 pacientes; 35%) (p <0,001), cistos miometriais (14 pacientes; 32,6%) (p <0,001), estrias lineares hipoeecóicas (19 pacientes; 44,2%) (p <0,001), útero heterogêneo (36 pacientes; 83,7%) (p<0,001) nódulos ecogênicos subendometriais (*buds*) (27 pacientes; 63%)(p<0,001), ZJ mal definida (5 pacientes; 11,6%) e *Question Mark Sign* (4 pacientes; 9,3%). Os tipos de adenomiose mais frequentes foram a focal (19 pacientes; 44,2 %) e a mista (21 pacientes; 48,8 %). Quanto ao grau, a forma leve foi a mais frequente (22 pacientes; 51,1%).

Tabela 3. Variáveis ultrassonográficas das pacientes incluídas com diagnóstico de adenomiose - USTV-2D (N=43)

Variáveis	Adenomiose		Total	p
	f _i	%		
Útero globoso				0,004*
Sim	17	39,5 ¹	20	
Não	26	60,5	58	
Assimetria de paredes				<0,001**
Sim	15	34,9 ¹	15	
Não	28	65,1	63	
Cistos miométriais				<0,001**
Sim	14	32,6 ¹	14	
Não	29	67,4	64	
Estrias lineares				<0,001**
Sim	19	44,2 ¹	19	
Não	24	55,8	59	
Útero heterogêneo				<0,001**
Sim	36	83,7 ¹	36	
Não	7	16,3	42	
BUDS				<0,001**
Sim	27	62,8 ¹	27	
Não	16	37,2	51	
ZJ mal definida				0,061**
Sim	5	11,6 ¹	5	
Não	38	88,4	73	
Question Mark Sign				0,123**
Sim	4	9,3 ¹	4	
Não	39	90,7	74	

f_i = frequência absoluta simples; ¹ = Sensibilidade; * Teste do qui-quadrado com correção de Yates; ** Teste exato de Fisher. Valor de p em negrito itálico indica diferença estatística ao nível de 5% de significância.

Tabela 4. Tipo e grau da adenomiose nas mulheres diagnosticadas pela USTV-2D

Variáveis (n = 43)	f _i	%
Tipo de Adenomiose		
Difusa	3	7,0
Focal	19	44,2
Mista	21	48,8
Grau da Adenomiose		
Leve	22	51,1
Moderada	11	25,6
Severa	10	23,3

f_i = frequência absoluta simples.

A distribuição do aparecimento da adenomiose na USTV-3D foi detalhada nas Tabela 5. Na população total da amostra (n=78), as variáveis ecográficas observadas nas pacientes com adenomiose (55%) pela USTV- 3D, de maior especificidade, pela análise da curva ROC, foram a diferença da ZJ $\geq 4,0$ mm (22 pacientes; 56,4%) ($p < 0,001$) e ZJ interrompida (38 pacientes; 88,4%) ($p < 0,001$).

O desempenho da diferença da ZJ observada pela USTV-3D pela análise da curva ROC (Receiver Operating Characteristic) se encontra detalhado no anexo E. (Gráfico 1).

O *cutoff point* de maior sensibilidade foi 2,0 mm de espessura e o de maior especificidade foi 4,0 mm de espessura.

Gráfico 1. Curva ROC da variável espessura da ZJ (diferença da ZJ) no diagnóstico de adenomiose.

Área sob a curva

Tabela 5. Variável(eis) de resultado de teste: US3D_Espessura ZJ_mm

Área	Modelo padrão ^a	Sig. assintótico ^b	Intervalo de confiança assintótico 95%	
			Limite Inferior	Limite superior
,895	,035	,000	,827	,962

A(s) variável(eis) de resultado do teste: US3D_EspessuraZJ_mm tem pelo menos um nó entre o grupo de estado real positivo e o grupo de estado real negativo. As estatísticas podem ser enviesadas.

a. Sob a suposição não paramétrica

b. Hipótese nula: área real = 0,5

Tabela 6. Variáveis ultrassonográficas das pacientes incluídas com diagnóstico de adenomiose – USTV-3D (N=43)

Variáveis	Adenomiose		Total	p
	f _i	%		
USTV 3D				<0,001*
Espessura ≠ ZJ				
≥ 4,0	22	56,4	22	
< 4,0	17	43,6	52	
Total	39			
Q ₁ – Mediana – Q ₃	3,0 - 4,0 - 5,0			
ZJ definida				<0,001**
Sim	3	7,0 ¹	38	
Não	40	93,0	40	
ZJ irregular ou distorcida				<0,001**
Sim	21	48,8 ¹	21	
Não	22	51,2	57	
ZJ interrompida				<0,001**
Sim	38	88,4 ¹	38	
Não	5	11,6	40	
ZJ mal definida				0,123**
Sim	4	9,3 ¹	4	
Não	39	90,7	74	

f_i = frequência absoluta simples; ¹ = Sensibilidade; * Teste de *Mann-Whitney*; ** Teste exato de *Fisher*. Valor de p em negrito itálico indica diferença estatística ao nível de 5% de significância.

A comparação da espessura e da mediana da ZJ avaliada pela USTV- 3D em relação ao grau de severidade e ao tipo da adenomiose estão detalhadas nos gráficos 2 e 3. A espessura ≥ 2,0 mm se apresenta como variável de maior sensibilidade e mais relacionada com o tipo focal. A espessura ≥ 4,0 mm se apresenta como variável de maior especificidade e a espessura ≥ 6,0 mm se apresenta como variável de maior severidade e mais relacionada com a adenomiose difusa (p 0,009).

Gráfico 2. Comparação da espessura da ZJ pela USTV-3D em relação ao grau da gravidade em mulheres com diagnóstico de adenomiose (n=43).

Gráfico 3. Comparação da espessura da ZJ pela USTV-3D em relação ao tipo encontrado em mulheres com diagnóstico de adenomiose (n=43).

4.3 Características de adenomiose pela RM

A distribuição do aparecimento da adenomiose na RM foi detalhada nas Tabela 7 e 8. Na população total da amostra (n=78), a adenomiose foi observada em 15,40% (n=12). O tipo incipiente (7 pacientes; 58,30%) e as localizações fúndica e posterior foram as variáveis mais frequentes (posterior: 3 pacientes; 30,0% e fúndica: 3 pacientes; 30,0%). A variável de maior sensibilidade, foi a presença de cistos sem sangue (7 pacientes; 16,3 %) (p 0,015). Adenomiose esteve associada a leiomiomas em 26 pacientes (33,30%).

Tabela 7. Pacientes incluídas com diagnóstico de adenomiose pela ressonância magnética.

Variáveis da Ressonância Magnética		Adenomiose	
		Sim (n = 12) n	Não (n = 66) %
Adenomiose		12	15,4%
Tipo de adenomiose	Difusa	1	8,3%
	Focal	4	33,3%
	Incipiente	7	58,3%
Localização da adenomiose	Cornual direita	2	20,0%
	Cornual esquerda	2	20,0%
	Cornual posterior	3	30,0%
	Fundica	3	30,0%
Mioma		26	33,3%

Tabela 8. Variáveis avaliadas pela RM das pacientes incluídas com diagnóstico de adenomiose (N=12)

Variáveis	Adenomiose		Total	p
	f _i	%		
IMAGEM RESSONÂNCIA				
Cistos com sangue				0,123**
Sim	4	9,3 ¹	4	
Não	39	90,7	74	
Cistos sem sangue				0,015**
Sim	7	16,3 ¹	7	
Não	36	83,7	71	
Espessura				0,079*
Q ₁ – Mediana – Q ₃	5,0 - 5,0 - 9,0			

f_i = frequência absoluta simples; ¹ = Sensibilidade; * Teste de *Mann-Whitney*; ** Teste exato de *Fisher*.

Valor de p em negrito itálico indica diferença estatística ao nível de 5% de significância.

4.4 Avaliação da reprodutibilidade da ultrassonografia transvaginal para o diagnóstico da adenomiose, comparada às modalidades: 2D e 3D; 2D e RM e 3D e RM

Foram avaliados os níveis de concordância entre os métodos de imagem, para tal foi utilizado o Índice de Concordância de Kappa(86).

Quando comparada a USTV-2D e a USTV-3D, os dois métodos de diagnóstico não invasivo por imagem para adenomiose apresentou forte (substancial) concordância. (Kappa 0,613 p 0,000; Tabela 9).

Tabela 9. Avaliação da reprodutibilidade da ultrassonografia transvaginal para o diagnóstico de adenomiose, comparada às modalidades 2D e 3D.

			Adenomiose - USTV Modo 3D		Total	Kappa*
			Positivo	Negativo		
Adenomiose USTV Modo 2D	Positivo	Contagem	37	12	49	0,613
		% do Total	47,4%	15,4%	62,8%	
	Negativo	Contagem	3	26	29	
		% do Total	3,8%	33,3%	37,2%	
Total	Contagem		40	38	78	
	% do Total		51,3%	48,7%	100,0%	

*Escala do Índice Kappa. Grau de acordo: Substancial (0,61-0,80).

Quando comparado a USTV-2D com a RM para diagnóstico de adenomiose, os dois métodos apresentaram fraca concordância (Kappa 0,107; p 0,110; Tabela 10).

Tabela 10. Avaliação da reprodutibilidade da ultrassonografia transvaginal para o diagnóstico de adenomiose, comparada a ultrassonografia transvaginal Modo 2D e com a RM.

			Ressonância Magnética		Total	Kappa*
			Positivo	Negativo		
Adenomiose USTV Modo 2D	Positivo	Contagem	10	39	49	0,107
		% do Total	12,8%	50,0%	62,8%	
	Negativo	Contagem	2	27	29	
		% do Total	2,6%	34,6%	37,2%	
Total	Contagem		12	66	78	
	% do Total		15,4%	84,6%	100,0%	

*Escala do Índice Kappa. Grau de acordo: Insignificante (0,00-0,20).

Quando comparado a USTV-3D com a RM para diagnóstico de adenomiose, os dois métodos apresentaram razoável concordância (Kappa 0,244 p 0,002; Tabela 11).

Tabela 11. Avaliação da reprodutibilidade da ultrassonografia transvaginal para o diagnóstico de adenomiose, comparando a ultrassonografia transvaginal Modo 3D e com a RM.

			Ressonância Magnética		Total	Kappa*
			Positivo	Negativo		
Adenomiose USTV Modo 3D	Positivo	Contagem % do Total	11 14,1%	29 37,2%	40 51,3%	0,244
	Negativo	Contagem % do Total	1 1,0%	37 47,4%	38 48,7%	
Total		Contagem % do Total	12 15,4%	66 84,6%	78 100,0%	

*Escala do Índice Kappa. Grau de acordo: Mediano (0,21-0,40).

4.5 Avaliação da acurácia da ultrassonografia transvaginal modos 2D e 3D comparada com a ressonância magnética

No presente estudo, comparando o desempenho da ultrassonografia transvaginal (Modos 2D e 3D) com a RM, conforme demonstrado na Tabela 12, a USTV-2D e a USTV-3D apresentaram, respectivamente, sensibilidade de 83,3 % (IC 95%: 51 - 97), especificidade de 40,9 % (IC 95%: 28 - 53) e sensibilidade de 91,6 % (IC 95%: 61 - 99) e especificidade de 57,0 % (IC 95%: 43 - 68). Valor preditivo positivo 20,4% e 27,5% e valor preditivo negativo 93,1% e 97,3%.

Neste estudo não houve diferença estatisticamente significativa na sensibilidade ($p=1,000$) da USTV-2D comparada a USTV-3D. A USTV-3D apresentou melhor especificidade ($p=0,013$) e acurácia, ($p=0,007$) quando comparada com a USTV-2D.

Tabela 12. Avaliação da acurácia da ultrassonografia transvaginal Modo 2D e 3D comparada com a RM.

Características	USTV-2D		USTV-3D		p*
	%	IC95%	%	IC 95%	
Sensibilidade	83,3	51,5 a 97,9	91,6	61,5 a 99,7	1,00 ^a
Especificidade	40,9	28,9 a 53,7	56,0	43,3 a 68,2	0,013 ^a
Valor Preditivo Positivo	20,4	15,6 a 26,1	27,5	21,5 a 34,3	-
Valor Preditivo Negativo	93,1	78,6 a 98,0	97,3	84,8 a 99,5	-
Acurácia	47,4	36,0 a 59,0	61,5	49,8 a 72,3	0,007 ^a

*Diferença estatística significativa entre os grupos (p- valor < 0,05)

^a Teste de McNemar

4.6 Análise da regressão logística das variáveis clínicas das mulheres incluídas com diagnóstico de adenomiose pela USTV modos 2D e 3D

Em relação aos objetivos específicos quando se quer avaliar a integração dos achados ultrassonográficos com o perfil dos principais fatores de risco, sinais e sintomas da adenomiose, a análise de regressão logística das variáveis clínicas, detalhada na Tabela 13, revelou que as principais variáveis associadas foram a idade (OR 1,12 IC95%: 1,0 - 1,2; p 0,0375) e o sangramento uterino anormal (OR 7,64 IC95%: 2,0 - 29,0; p 0,0029).

Tabela 13. Análise da regressão logística das variáveis clínicas das pacientes incluídas (n=78).

Variáveis	OR	IC95%	Coeficiente	Z	p
Idade	<u>1,12</u>	<u>1,01</u> <u>1,24</u>	0,11	2,08	<u>0,0375</u>
Endometriose	2,28	0,65 7,95	0,82	1,29	0,1966
Dismenorreia	9,48	0,52 170,64	2,25	1,52	0,1274
Dispareunia	0,67	0,17 2,66	-0,39	-0,56	0,5744
Leiomiomas	6,86	0,99 47,46	1,93	1,95	0,0511
Dor pélvica crônica	2,37	0,61 9,23	0,86	1,25	0,2128
SUA	<u>7,64</u>	<u>2,01</u> <u>29,09</u>	2,03	2,98	<u>0,0029</u>
Constant	*	* *	-7,52	-3,31	<u>0,0009</u>

OR = odds ratio; IC95% = Intervalo de Confiança do OR ao nível de 95%; Z = Estatística de teste. Valor sublinhado indica variável estatisticamente significante para o modelo.

4.7 Correlação dos achados ultrassonográficos nos modos 2D e 3D com os principais sintomas da adenomiose nas pacientes incluídas

Os achados ultrassonográficos e os respectivos tipos de adenomiose (focal e difusa) avaliadas pela USTV 2D e 3D com os principais sintomas clínicos da adenomiose (SUA, dismenorréia e dispareunia) se encontram detalhados nas tabelas 14, 15 e 16.

Dentro das variáveis ecográficas da USTV-2D, estrias lineares e área cística dentro do endométrio apresentaram para o sintoma SUA especificidade de 91,3%, porém a variável (estrias lineares) apresentou melhor significância estatística (IC 95%: 73 - 97; $p=0,037$).

Dentro das variáveis ecográficas da USTV-3D, a proporção de mulheres que tinham ZJ regular foi maior nas pacientes que tinham SUA (58,2%), quando comparada com as que não tiveram (21,7%; $p=0,003$).

Dentro das variáveis ecográficas da USTV-3D, ZJ interrompida apresentou para o sintoma dispareunia sensibilidade de 48,8 % (IC 95%: 34 - 63) e especificidade de 72,2% (IC 95%: 56 - 89; $p=0,04$).

Para o sintoma dismenorreia, a variável área cística dentro do endométrio avaliada pela USTV-2D apresentou sensibilidade de 17,6 % (IC 95%: 10 - 28) e especificidade de 100% (IC95%: 72 - 100; $p=0,346$).

Tabela 14. Correlação dos achados ultrassonográficos com o sintoma clínico SUA

Achados ecográficos	Sensitividade	Especificidade	VPP	VPN	p*
USTV 2D	(% (95% CI))	(% (95% CI))	(% (95% CI))	(% (95% CI))	
Útero globoso	45,4 33 - 58	52,1 32 - 70	69,4 53 - 82	28,5 17 - 43	0,848 ^a
Área cística dentro do endométrio	18,1 10 - 30	91,3 73 - 97	83,3 55 - 95	31,8 21 - 43	0,492^b
Heterogeneidade do miométrio	52,7 39 - 65	52,1 32 - 70	72,5 57 - 83	31,5 19 - 47	0,693 ^a
Ilhas hiperecogênicas	11,5 5 - 22	100 85 - 100	100 60 - 100	33,3 23 - 45	0,172 ^b
Estrias lineares hipoecogênicas	30, 20 - 44	91,3 73 - 97	89,4 68 - 97	35,5 24 - 48	0,037^a
Modo 3D					
Regular	58,1 45 - 70	78,2 58 - 90	86,4 72 - 94	43,9 29 - 58	0,003^a
Definida	20 11 - 32	100 85 - 100	100 74 - 100	34,3 24 - 46	0,028 ^b
Interrompida	47,7 33 - 62	73,9 53 - 87	77,7 59 - 89	42,5 28 - 57	0,086 ^a

*Diferença estatística significativa entre os grupos (p- valor < 0,05)

^a Teste de Qui Quadrado; ^b Teste Exato de Fisher

Tabela 15 - Correlação dos achados ultrassonográficos com o sintoma clínico da doença _DISPAREUNIA

Achados ecográficos	Sensitividade	Especificidade	VPP	VPN	p*
USTV-2D	(%(95% CI))	(% (95% CI))	(% (95% CI))	(% (95% CI))	
Útero globoso	48,0 35 – 61	57,6 38 - 74	69,4 53 - 82	35,7 22 - 50	0,63 ^a
Área cística dentro do endométrio	15,3 8 - 27	84,6 66 - 93	66,6 39 - 86	33,3 23 - 45	1,00 ^b
Heterogeneidade do miométrio	51,9 38 - 64	50 32 - 67	67,5 52 - 79	34,2 21 - 50	0,87 ^a
Ilhas hiperecogênicas	7,6 3 - 18	92,3 75 - 97	66,6 30 - 90	33,3 23 - 44	1,00 ^b
Estrias lineares hipoecogênicas	28,8 18 - 42	84,6 66 - 93	78,9 56 - 91	37,2 26 - 50	0,19 ^a
USTV 3D					
Regular	53,8 40 - 66	65,3 46 - 80	75,6 59 - 86	41,4 27 - 56	0,10 ^a
Definida	13 6 - 25,27	84,6 66 - 93	63,6 35 - 84	32,8 22 - 44	1,00 ^b
Interrompida	48,8 34 - 63	77,2 56 - 89	81,4 63 - 91	42,5 28 - 57	0,04^a

*Diferença estatística significativa entre os grupos (p- valor < 0,05)

^a Teste de Qui Quadrado; ^b Teste Exato de Fisher

Tabela 16 - Correlação dos achados ultrassonográficos com o sintoma clínico da doença _DISMENORREIA

Achados ecográficos	Sensitividade	Especificidade	VPP	VPN	p*
USTV-2D	(% (95% CI))	(% (95% CI))	(% (95% CI))	(% (95% CI))	
Útero globoso	42,6 31 - 54	30 10 - 60	80,5 64 - 90	7,1 2 - 19	0,17 ^b
Área cística dentro do endométrio	17,6 10 - 28	100 72 - 100	100 75 - 100	15,1 8 - 25	0,34^b
Heterogeneidade do miométrio	48,5 37 - 60	30 10 - 60	82,5 68 - 91	7,9 2 - 20	0,31 ^b
Ilhas hiperecogênicas	5,8 2 - 14	80 49 - 94	66,6 30 - 90	11,1 5 - 20	0,16 ^b
Estrias lineares hipoecogênicas	25 16 - 36	80 49 - 94	89,47 68 - 97	13,56 7 - 24	1,00 ^b
USTV-3D					
Regular	48,5 37 - 60	60 31 - 83	89,1 75 - 95	14,6 6 - 28	0,74 ^b
Definida	13,2 7 - 23	80 49 - 94	81,8 52 - 94	11,9 6 - 21	0,62 ^b
Interrompida	42,3 30 - 55	75 40 - 92	92,5 76 - 97	15 7 - 29	0,45 ^b

*Diferença estatística significativa entre os grupos (p- valor < 0,05)

^a Teste de Qui Quadrado; ^b Teste Exato de Fisher

5 DISCUSSÃO

A adenomiose que já foi considerada uma doença diagnosticada em mulheres multíparas na fase reprodutiva tardia submetidas a histerectomias, vem ganhando interesse mundial, pois passou de uma entidade histopatológica para uma condição clínica, diagnosticada por técnicas de imagem, independentemente do tratamento cirúrgico (76).

O diagnóstico preciso por imagem, minimamente invasivo, da doença torna-se, portanto, essencial para terapia médica ou para o planejamento cirúrgico, particularmente em pacientes com desejo reprodutivo (87).

A associação da história clínica, dos fatores de risco, do exame ginecológico e dos fenótipos de maior sensibilidade/especificidade encontrados, principalmente pela USTV nos modos 2D e 3D, são de grande valia para o diagnóstico precoce da doença.

Neste estudo, avaliamos uma população de mulheres em idade reprodutiva entre 18 e 40 anos, com o objetivo de validar a importância da ultrassonografia transvaginal como método de primeira linha quando se há suspeita da doença; e, para isso, utilizamos o consenso do grupo MUSA (20), consagrado pela literatura, para validar os nossos resultados, comparando com os achados da RM.

Frente a estes dados, a motivação desta pesquisa somente aumentou. Os achados da literatura, na última década, alavancaram significativamente a compreensão sobre a adenomiose e a necessidade de melhorar a avaliação desta condição (88).

Dados clínicos e epidemiológicos

Considerando o total da amostra avaliada, em nosso estudo, as pacientes diagnosticadas como portadoras de adenomiose, apresentaram sintomas clínicos e fatores de risco compatíveis com os dados epidemiológicos para a doença publicados na literatura. A suspeita clínica da adenomiose está associada à uma ampla variedade de sintomas e de acordo com a literatura, os mais comuns são: sangramento uterino anormal (65%) (26), seguido da

dismenorréia, dispareunia e dor pélvica, lembrando que há uma forte associação da doença com a endometriose, alcançando o percentual de 42,7% (8). Em nossa série, (97,7% p 0,041), as pacientes apresentaram queixa de dismenorreia, (83,7% p 0,001), sangramento uterino anormal e (55,8 % p 0,001), eram também portadoras de endometriose.

Naftalin et al., em 2014 (59), em estudo prospectivo recente, avaliaram 714 mulheres com sintomas menstruais submetidas à USTV e avaliadas semiquantitativamente com sangramento menstrual intenso, adenomiose isolada e co-morbidades excluídas. Este estudo não encontrou associação significativa entre a presença de adenomiose e sangramento menstrual acentuado, mas vislumbrou uma correlação fortemente significativa entre a gravidade da adenomiose na USTV e a queixa de sangramento menstrual intenso.

Variáveis ecográficas, modo bidimensional, à luz do consenso do grupo MUSA

Segundo Exacutos et al. (58), útero globoso, assimetria de paredes uterinas, ecotextura heterogênea do miométrio; este achado de maior sensibilidade (88%); cistos miometriais (98%); este o de maior especificidade e ZJ mal definida são os achados, no estudo, de maior prevalência e a associação de dois ou três achados definem a doença, como também, a sua gravidade. Comparando com o nosso estudo, os resultados se assemelham, pois 55% (n43/78) das pacientes com o diagnóstico da doença, (83,7% p<0,001) eram portadoras de um útero com ecotextura heterogênea do miométrio, bem como, (63,0 % p< 0,001) eram portadoras de nódulos ecogênicos subendometriais (*buds*), que estão fortemente associados à outra variável; a ZJ infiltrada e interrompida, de forma semelhante ao encontrado no estudo de Andres et al., (73), alcançado o percentual de 62,8% p<0,001.

Vale ressaltar que, em nosso estudo, a presença de outras variáveis, com relevância estatística, como as estrias lineares hipoecóicas (44,2% p< 0,001) e os cistos miometriais (33,0% p< 0,001), uma vez associadas, pelo modo bidimensional, aumentam a gravidade da doença, vide estudo de Naftalin et al.,

(2012)(65), onde concluiu que quanto maior o número de variáveis à USTV-2D, maior o score de dor.

Na nossa série, a forma leve da doença foi a mais prevalente (51,1%). Somente um ou dois achados foram avaliados considerando a faixa etária da amostra, na qual 60% tinham idade entre 18 e 30 anos e os resultados foram condicentes.

A forma severa foi encontrada em 23,3% perante nossa amostra e esteve relacionada com o tipo misto da doença (48,8%), nos levando a concluir que a associação de mais variáveis, ou seja, acima de três, estão relacionadas com uma maior riqueza de sintomas, aumentando assim, o impacto negativo da doença (89).

Ora, o impacto negativo da forma difusa sobre a qualidade de vida e sobre as taxas de fertilidade é mais pronunciado do que na forma focal(89). Considerando os resultados de nosso estudo, (7%) eram portadoras da forma difusa, resultado que condiz com a amostra de pacientes avaliadas; mulheres jovens em idade reprodutiva e nuligestas (40), com menos fatores de riscos e com menor número de variáveis ecográficas para a adenomiose.

Variáveis ecográficas, modo tridimensional, segundo o consenso do grupo MUSA

Após a introdução da USTV-3D, de sondas de altas frequências e modalidades mais avançadas de visualização, como imagens de contraste de volume (VCI), a ZJ tornou-se facilmente visível à USTV. A principal vantagem desta modalidade é que ela permite a avaliação de toda a extensão da ZJ e fornece uma visualização mais clara da protrusão endometrial no miométrio. Gordts et al., em 2008 (64), ressaltaram a importância da avaliação da ZJ para o diagnóstico da adenomiose e a sua relação com as principais teorias relacionadas à patogênese da doença.

No estudo de Exacoustos et al. (2011) (58), a $\neq$ da ZJ $\geq 4,0$ mm e a infiltração e/ou distorção da ZJ foram as variáveis de maior sensibilidade para o rastreamento da doença, as quais atingiram o percentual de 88% e também de

melhor acurácia (85% e 82% respectivamente) para o diagnóstico da adenomiose. Os resultados encontrados em nosso estudo se comparam em relação à variável ZJ interrompida e/ou infiltrada, visto que, em nossa série, 88,4% das pacientes com adenomiose eram portadoras desta variável, porém vale ressaltar, após a análise da curva ROC, encontramos diferença quanto a medida da espessura, pois a $\neq$ da $ZJ \geq 2,0$ mm, foi a variável de maior sensibilidade (87,2% $p < 0,001$) e a $\neq$ da $ZJ \geq 4,0$ mm (56,4% $p < 0,001$) a variável de maior especificidade, nos levando a concluir que a contribuição da ferramenta tridimensional, aumentou de forma significativa a sensibilidade da USTV e também a acurácia do método para o diagnóstico da doença, principalmente em sua fase inicial. A $\neq$ da $ZJ \geq 2,0$ mm está mais relacionada com o tipo focal da doença e a $\neq$ da $ZJ \geq 4,0$ mm se tornou a variável de maior especificidade, já a de espessura $\geq 6,0$ mm, se tornou a variável de maior severidade, relacionada com a doença difusa.

Ressonância Nuclear Magnética & Adenomiose

Considerando a distribuição do aparecimento da adenomiose pela RM, o tipo incipiente da adenomiose foi o mais frequente (n7/12, 58,3 %), e a presença de cistos sem sangue na ZJ, foi a variável de maior especificidade (n7/12, 16,3%). A diferença da ZJ acima de 5 mm não apresentou significado estatístico para o diagnóstico (5,0 mm em 9% com adenomiose e 4,5 mm em 8% sem adenomiose; $p = 0,079$), parâmetro, este, considerado o mais independente do estado hormonal pela literatura (75,76). Tais achados talvez se justifiquem por estarmos estudando uma amostra de mulheres jovens e nulíparas.

Bazot et al. (82) relatou que a espessura da ZJ máxima de 12 mm, avaliada pela RM, é o parâmetro chave para o diagnóstico da adenomiose, assim como, a presença de cistos, com ou sem sangue na ZJ, como variáveis de maiores especificidades (23). Em nossa amostra, o diagnóstico da adenomiose na população de pacientes inclusas, foi menor, (15,4%), quando comparados com os resultados obtidos pela USTV (55,0%), refletindo, portanto, que a referida medida de espessura como único parâmetro deva ser

utilizado com cautela para diagnosticar a adenomiose, posto que, em muitos casos, não é mensurável em 20% a 30% das mulheres em idade reprodutiva (81).

Em nosso estudo, registra-se como importante limitação, o fato da adenomiose ser uma patologia hormônio dependente, quando o uso de progestágenos, melhora significativamente a sintomatologia da doença e também reduz as variáveis observadas pelos exames de imagem (37,46). Nesta amostra, as pacientes incluídas que efetuaram a USTV, orientadas a realizarem o exame na fase lútea média do ciclo e a não administrarem qualquer terapêutica hormonal, conforme os critérios de inclusão, não fizeram a RM, no mesmo dia. A grande maioria realizou, no intervalo máximo de 2 meses, e em virtude deste fator, algumas pacientes (15,0%, n11/78) necessitaram retornar à terapêutica hormonal, para minorar os principais sintomas, como dor e sangramento anormal, o que talvez tenha reduzido o percentual diagnóstico da adenomiose pela RM. Para minorar tal limitação, esta pequena amostra de pacientes foi orientada a interromper por 30 dias a medicação hormonal, para então, realizar a RM, e enfim, neutralizar a ação hormonal sobre a doença.

Uma segunda limitação potencial deste estudo é a exclusão de pacientes com miomas grandes ou múltiplos, nos quais a adenomiose é difícil de ser diagnosticada com maior acurácia. Em nossa amostra avaliada, comparados com os estudos de Bazot et al.(21) e de Van Den Bosch et al.(18), a RM diagnosticou com maior precisão a presença de leiomiomas (33,3%) associados às pacientes diagnosticadas como portadoras de adenomiose (n12/78), demonstrando ser a melhor modalidade de imagem para o diagnóstico da adenomiose, quando esta se encontra associada à leiomiomatose (21).

Reprodutibilidade da USTV: Modo 2D, Modo 3D e RM

Segundo Van den Bosch et al. (2018)(18) a reprodutibilidade de qualquer método de imagem é dependente de uma curva de aprendizado, pois quando realizada por profissionais especialistas em diagnóstico por imagem, aqueles se mostram bastante promissores. Em nossa amostra, quando comparamos a

USTV-2D com a USTV-3D, ambas, apresentaram concordância substancial ($Kappa = 0,61$), resultado semelhante ao encontrado por Rasmussen et al., (2018)(90), revelando que o diagnóstico para adenomiose mostrou boa concordância ($Kappa = 0,69$) entre dois observadores, que compararam ambos os métodos. Quando comparamos a USTV-3D com a RM ($Kappa = 0,22$), houve uma melhora na concordância dos métodos em relação a USTV-2D. Rasmussen et al.,(2018)(90) também concluiu que a reprodutibilidade para o diagnóstico da adenomiose tanto pela USTV-2D quanto pela USTV-3D, foi aperfeiçoada com o tempo de prática do especialista, portanto a USTV-3D é um método de diagnóstico reprodutível por profissionais treinados, com boa abrangência populacional, podendo ser utilizado, inclusive, em áreas mais remotas, como, por exemplo, em zonas ribeirinhas da região amazônica, na qual a amostra foi avaliada.

Noutro giro, diferente da RM, que mesmo sendo considerado o método de diagnóstico de maior acurácia pelos princípios estudos sobre a modalidade de imagem (76,79,82), é um exame de alto custo e de difícil acessibilidade populacional, deixando então, esta modalidade, para complementação diagnóstica, nos casos mais difusos da doença e quando associada à leiomiomatose uterina.

Acurácia da USTV: Modo 2D. e Modo 3D

Os resultados encontrados em nossa série, considerando a acurácia do método ultrassonográfico para o diagnóstico da adenomiose, se comparam aos encontrados na literatura atual sobre a utilização de tal metodologia. Nossos resultados mostraram que a USTV-2D apresentou sensibilidade e especificidade, respectivamente, 83,3% e 40,9 %, semelhantes aos valores encontrados nos estudos de Van Den Bosh et al. ((18,20) 87% e 60%. A USTV-3D apresentou sensibilidade e especificidade, respectivamente, 91,6 % e 57,0%, semelhantes aos valores encontrados na revisão sistemática de Andres et al. (73) 89,9% e 56,0%.

Nossos achados, se comparados com os resultados dos estudos de Exacoustos et al. (58,91), diferem, quando a mesma considera a USTV-2D

como tendo sensibilidade para o diagnóstico da adenomiose em torno de 75,0% e especificidade, tanto pelo modo bidimensional quanto pelo modo tridimensional, resultados estes que chegam a 90,0 % e 91,0 %, respectivamente. Recentemente, Rasmussem et.al. (2019) (92), avaliou a acurácia da USTV-2D comparada com a USTV-3D, na avaliação somente da ZJ e demonstrou que a sensibilidade e a especificidade para o diagnóstico de adenomiose, foram, respectivamente, 72,0% (modo 2D) e 69,0%(modo 3D) e 76,0%(modo 2D) e 86,0% (modo 3D) respectivamente, em mulheres em fase pré-menopausa programadas para realizarem histerectomia. Estas diferenças significativas dos resultados em ambos os estudos, em relação aos nossos resultados, em grande parte, se devem à amostra de mulheres avaliadas em seus estudos, já que a grande maioria se encontrava em fase pré-menopausa e tinha como destino final, a histerectomia como tratamento definitivo para a doença. Porém, em nossa amostra, a população de mulheres avaliadas, estavam em idade reprodutiva e 93,0% eram nuligestas, o que também justifica, a diferença dos resultados relacionados aos valores preditivos positivos e negativos. Exacoutos et al. (58) encontrou valor preditivo positivo de 86,0 % (modo 2D) e de 85,0% (modo 3D) e valor preditivo negativo de 82,0% (modo 2D) e de 92,0% (modo 3D), de modo recíproco, enquanto, em nossa amostra os valores preditivos positivos foram 20,4% (modo 2D) e 27,5% (modo 3D), nesta ordem. Importante também ressaltar, que em nossa série, os valores preditivos negativos, encontrados, foram maiores para ambas as modalidades 93,1% (modo 2D) e 97,3% (modo 3D). Nossos resultados demonstram a importância da USTV modos 2D e 3D como excelente teste de diagnóstico de rastreio populacional, quando a intenção, inicial, é afastar o diagnóstico da doença. Rasmussem et al. (2019)(92), também concluíram que para o diagnóstico da adenomiose, avaliando somente a ZJ, a USTV-3D apresentou alta acurácia, pois a identificação da irregularidade da ZJ pelo modo 3D tornou mais profícuo o diagnóstico da doença. Este mesmo estudo, concluiu que duas ou mais variáveis pelo modo 2D e duas os mais variáveis pelo modo 3D, combinadas, ofereceram maior objetividade ao diagnóstico.

Análise de regressão logística das variáveis clínicas

Atualmente há a necessidade de se seguir um algoritmo de diagnóstico comum para identificar com facilidade e precocemente adenomiose, pois cada vez mais estamos suspeitando da presença da doença pelos métodos de imagem, na população de mulheres em fase reprodutiva. Cada vez mais percebe-se que as mulheres estão adiando o desejo de ter filhos, principalmente em virtude da necessidade de ascensão profissional, dentre outras mudanças sociais e culturais.

O impacto negativo da adenomiose sobre as taxas de gravidez e abortos espontâneos é elevado (37), assim como em desfechos clínicos das fertilizações *in vitro*. Nestas, há redução das taxas de nascidos vivos (41,0%) e aumento das taxas de abortamento espontâneo (OR 2,2; IC 95%: 1 - 3) (103), para tanto necessita-se valorizar a suspeita clínica da adenomiose perante a nossa população.

Após análise de regressão logística, as principais variáveis clínicas associadas com significância estatística, em nossa amostra, foram a idade acima de 30 anos (DP 31,6 $\pm$ 5,8; OR 1,2; IC 95%: 1,0 - 1,2 p 0,0375) e o sangramento uterino anormal (OR 7,65; IC 95%: 2 - 29 p 0,0029). Quando se suspeita tardiamente da doença, observamos um maior número de variáveis ecográficas ao exame, consequente piora da sintomatologia e da gravidade da doença.

Quando correlacionamos os achados ultrassonográficos nos modos 2D e 3D, com os principais sintomas da adenomiose das pacientes incluídas em nossa série, as variáveis, no modo 2D, estrias lineares subendometriais e área cística dentro do miométrio, apresentaram especificidade de 91,3% para SUA, todavia estrias lineares subendometriais foi a variável de melhor significância estatística (p=0,037). Este último resultado, se compara aos achados de Kepkep et al.(54), já que estrias lineares subendometriais foi a variável de maior especificidade para a adenomiose.

Considerando o sintoma dismenorréia, em nossa série, pelo modo 2D, a variável área cística dentro do endométrio, apresentou 100% de especificidade (IC 95%: 72 -100 p=0,346). Esta variável se relaciona com outra variável

avaliada tanto pelo modo 2D quanto pelo modo 3D, qual seja, a ZJ infiltrada e/ou interrompida, esta, de melhor sensibilidade (88,0%) e acurácia (82,0%), resultam, portanto, igualmente aos comparados com o estudo de Exacoutos et al.(29,67).

Considerando ainda, o sintoma dispareunia, a ZJ interrompida apresentou baixa sensibilidade (48,0%) e melhora na especificidade (72,27%) em nossa série. Já, nos estudos da literatura sobre o tema, a dispareunia tem maior correlação com o tipo focal da doença(9), principalmente quando se avalia uma população de mulheres jovens, assim como, Pinzaut et al.(2015)(9) que em seu estudo as avaliou entre 18 e 30 anos.

Considerações finais

O presente estudo enfatizou a importância do diagnóstico não invasivo por imagem da adenomiose, valorizando a USTV modos 2D e 3D, por ser disponível em ambiente ambulatorial e por ser menos dispendiosa do que a RM, permitindo um exame dinâmico (explorando a mobilidade dos órgãos e a sensibilidade específica na pelve), em conjunto com os dados clínicos (fatores de risco, histórico familiar e principal sintomatologia) para auxiliar na melhor conduta a ser tomada frente à doença.

Em pesquisas futuras, os métodos e algoritmos que utilizam machine learning / inteligência artificial (IA) têm sido aplicados com sucesso em diversos tipos de problemas práticos no mundo real(93). Considerando a área médica(94), esse tipo de tecnologia tem apresentado bons resultados e acredita-se que, em um futuro bem próximo, se tornará uma ferramenta poderosa para ser utilizada por profissionais, com o objetivo de alcançarem diagnósticos mais precoces e precisos.

A propósito dos objetivos deste estudo, métodos de machine learning podem ajudar de diversas formas, uma vez que o estado-da-arte se baseia-se na extração de marcadores (descritores/features) das imagens, através dos quais podemos utilizar métodos de IA em pesquisas próximas, para validar se os marcadores propostos, neste estudo, de fato conseguem ser descritivos

para o diagnóstico da doença, não apenas para definir se a referida está ou não presente, mas para verificar se tais marcadores conseguem também identificar o tipo e o grau da doença.

6 CONCLUSÕES

1. A ultrassonografia transvaginal modos 2D (USTV-2D) e 3D (USTV-3D) apresentaram, respectivamente, sensibilidade de 83% e 91%, especificidade de 41% e 57% e valor preditivo negativo de 93% e 97% para o diagnóstico de adenomiose. O acréscimo da ferramenta 3D aumentou a acurácia do método passando de 47% (USTV-2D) para 61% (USTV-3D).
2. As ultrassonografias transvaginais nos modos 2D e 3D, demonstraram boa reprodutibilidade entre si no diagnóstico de adenomiose ($\kappa = 0,613$). Em comparação à ressonância magnética, a USTV-2D, uma reprodutibilidade ruim, ($\kappa = 0,1$) e a USTV-3D, uma reprodutibilidade mediana, ($\kappa = 0,244$).
3. Considerando os três principais sintomas da adenomiose, as variáveis ecográficas que apresentaram maior sensibilidade para adenomiose foram: heterogeneidade do miométrio (no modo 2D) para SUA (53%); zona juncional interrompida (no modo 3D) para dispareunia (49%) e heterogeneidade do miométrio (no modo 2D) para dismenorréia (48,5%). As variáveis ecográficas de maior especificidade para adenomiose foram: as estrias lineares (no modo 2D) para SUA (91%); zona juncional interrompida (no modo 3D) para dispareunia (77%) e área cística dentro do endométrio (no modo 2D) para dismenorréia (100%).

7 ANEXOS

7.1 Anexo A – Aprovação do Comitê de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) do Hospital das Clínicas da FMUSP

01/03

<div style="display: flex; justify-content: space-between; align-items: center;"><div>USP - FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO - FMUSP</div><div> </div></div>								
PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP								
DADOS DO PROJETO DE PESQUISA								
Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DA ADENOMIOSE PELA ULTRASSONOGRAFIA TRANSVAGINAL EM MODOS 2D E 3D.								
Pesquisador: Mauricio Simões Abrão								
Área Temática:								
Versão: 3								
CAAE: 66693317.9.0000.0065								
Instituição Proponente: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo								
Patrocinador Principal: Financiamento Próprio								
DADOS DO PARECER								
Número do Parecer: 2.131.291								
 Apresentação do Projeto: Trata-se de um estudo observacional de corte-transversal. As pacientes serão recrutadas exclusivamente no Hospital Universitário Getúlio Vargas - UFAM e serão submetidas aos exames de imagem no Instituto MedFetal em Manaus/AM. Estimou-se um tamanho amostral mínimo de 139 pacientes.								
 Objetivo da Pesquisa: A pesquisa tem como objetivo geral avaliar a ultrassonografia transvaginal nos modos 2D, 2D com sephia e 3D como teste de diagnóstico precoce e ou de rastreamento para a adenomiose, na faixa etária de mulheres entre 18 e 30 anos.								
 Avaliação dos Riscos e Benefícios: Não há avaliação dos riscos e benefícios no projeto enviado. Solicito incluir essa seção no projeto.								
 Comentários e Considerações sobre a Pesquisa: Trata-se de um projeto com objetivos claros, adequadamente fundamentado e justificado. Metodologia adequada aos objetivos do estudo.								
 Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória: Os autores realizaram as modificações solicitadas no TCLE conforme foi sugerido no parecer anterior.								
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"><tr><td colspan="2">Endereço: DOUTOR ARNALDO 251 21º andar sala 36</td></tr><tr><td>Bairro: PACAEMBU</td><td>CEP: 01.246-903</td></tr><tr><td>UF: SP</td><td>Município: SAO PAULO</td></tr><tr><td>Telefone: (11)3893-4401</td><td>E-mail: cep.fm@usp.br</td></tr></table>	Endereço: DOUTOR ARNALDO 251 21º andar sala 36		Bairro: PACAEMBU	CEP: 01.246-903	UF: SP	Município: SAO PAULO	Telefone: (11)3893-4401	E-mail: cep.fm@usp.br
Endereço: DOUTOR ARNALDO 251 21º andar sala 36								
Bairro: PACAEMBU	CEP: 01.246-903							
UF: SP	Município: SAO PAULO							
Telefone: (11)3893-4401	E-mail: cep.fm@usp.br							

Página 01 de 03

Anexo A – Aprovação do Comitê de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) do Hospital das Clínicas da FMUSP

02/03

USP - FACULDADE DE
MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO - FMUSP

Continuação do Parecer: 2.131.291

Recomendações:

Os autores realizaram as modificações solicitadas no TCLE conforme foi sugerido no parecer anterior.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Os autores realizaram as modificações solicitadas no TCLE conforme foi sugerido no parecer anterior.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_863042.pdf	17/06/2017 12:12:55		Aceito
Outros	Carta_de_encaminhamento_junho_2017.pdf	17/06/2017 12:12:36	Mauricio Simões Abrão	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_corrigido_junho_2017.pdf	17/06/2017 12:12:13	Mauricio Simões Abrão	Aceito
Outros	Carta_de_encaminhamento_maio_2017.pdf	15/05/2017 15:27:44	Mauricio Simões Abrão	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_corrigido_maio_2017.pdf	15/05/2017 15:27:07	Mauricio Simões Abrão	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto.pdf	04/04/2017 12:31:38	Mauricio Simões Abrão	Aceito
Outros	Anexo_II.pdf	04/04/2017 12:30:39	Mauricio Simões Abrão	Aceito
Outros	Carta_de_encaminhamento.pdf	04/04/2017 12:29:06	Mauricio Simões Abrão	Aceito
Outros	Aprovacao_Departamento_de_Obstetricia_e_Ginecologia.pdf	29/03/2017 17:53:45	Mauricio Simões Abrão	Aceito
Outros	Carta_de_Anuencia.pdf	29/03/2017 17:52:22	Mauricio Simões Abrão	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	29/03/2017 17:51:57	Mauricio Simões Abrão	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_de_pesquisa.pdf	29/03/2017 17:51:37	Mauricio Simões Abrão	Aceito

Endereço: DOUTOR ARNALDO 251 21º andar sala 36

Bairro: PACAEMBU

CEP: 01.246-903

UF: SP

Município: SÃO PAULO

Telefone: (11)3893-4401

E-mail: cep.fm@usp.br

Página 02 de 03

Anexo A – Aprovação do Comitê de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) do Hospital das Clínicas da FMUSP

03/03

<p>USP - FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO - FMUSP</p>
<small>Continuação do Parecer: 2.131.291</small>
Situação do Parecer: Aprovado
Necessita Apreciação da CONEP: Não
SAO PAULO, 22 de Junho de 2017
<hr/> Assinado por: Maria Aparecida Azevedo Koike Folgueira (Coordenador)
<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"><p>Endereço: DOUTOR ARNALDO 251 21º andar sala 36 Bairro: PACAEMBU CEP: 01.246-903 UF: SP Município: SAO PAULO Telefone: (11)3893-4401 E-mail: cep.fm@usp.br</p></div>
<small>Página 03 de 03</small>

7.2 Anexo B – Aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa - CEP - FMUSP

MEDICINA
USP 100 ANOS
1912 2012

APROVAÇÃO

O Comitê de Ética do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, na 238ª Reunião no dia 14 de Março de 2017, **ANALISOU** e **APROVOU** o protocolo de pesquisa **“AVALIAÇÃO DA ADENOMIOSE PELA ULTRASSONOGRAFIA EM MODOS 2D E 3D”** dos seguintes pesquisadores: Maurício Simões Abrão, Maria Riselda Vinhote da Silva, Manoel Orlando da Costa Gonçalves, Leandro Accardo de Mattos, Ana Luiza Santos Marques, Edmund Chada Baracat

São Paulo, 14 de Março de 2017.

Prof. Dr. SEIZO MIYADAHIRA
Presidente do Comitê de Ética do DOG-FMUSP

Prof. Dr. JOSÉ MARIA SOARES JÚNIOR
Vice-Presidente do Comitê de Ética do DOG-FMUSP

**APROVADO PELO CONSELHO
DO DOG EM 22/03/2017**

Profa. Dra. ROSSANA P.V. FRANCISCO
Chefe do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

7.3 Anexo C – Carta de anuência do Hospital Getúlio Vargas - Universidade Federal do Amazonas

UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS HOSPITAL UNIVERSITÁRIO GETÚLIO VARGAS COMISSÃO DE RESIDÊNCIA MÉDICA		UFAM	HUGV HOSPITAL UNIVERSITÁRIO GETÚLIO VARGAS	EBSERH HOSPITAL UNIVERSITÁRIO GETÚLIO VARGAS
São Paulo, 16 de novembro de 2016				
Ao Comitê de Ética do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina na Universidade de São Paulo				
Ref.: <u>Carta de Anuência</u>				
<p>O projeto de pesquisa intitulado “Avaliação da adenomiose pela ultrassonografia transvaginal em modos 2D e 3D” sob responsabilidade do Prof. Dr. Mauricio Simões Abrão (Departamento de Obstetrícia de Ginecologia – HCFMUSP), será desenvolvido em colaboração com a Instituição co-participante Hospital Universitário Getúlio Vargas - Universidade Federal do Amazonas (UFAM).</p> <p>Esta colaboração consiste no recrutamento de pacientes as quais constituirão a casuística proposta no projeto de pesquisa. Vale ressaltar que as pacientes selecionadas e que aceitarem participar do projeto de pesquisa assinarão o Termo de Consentimento Livre Esclarecido, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Getúlio Vargas – UFAM.</p>				
Atenciosamente,

Dra. Maria Riselda Vinhote da Silva CPF: 479.165.755-15 – CRM/AM: 6635 Supervisora do Programa de Residência Médica de Ginecologia e Obstetrícia Hospital Universitário Getúlio Vargas – UFAM Avenida Apurinã, nº 4, Praça 14 de Janeiro - CEP: 69020-170 - Manaus/AM Tel. (92) 3305-4764				
Av. Ayrão, nº 699 - Centro, Manaus-AM - Telefone: (92) 3305-4708 - E-mail: coremehugv@hotmail.com				

7.4 Anexo D – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (original)

01/05

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO GETÚLIO VARGAS - HUGV
TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

DADOS DA PESQUISA

Título da pesquisa - AVALIAÇÃO DA ADENOMIOSE PELA ULTRASSONOGRAFIA TRANSVAGINAL EM MODOS 2D E 3D.

Pesquisador principal – Dra. Maria Riselda Vinhote da Silva

Instituição – Hospital Universitário Getúlio Vargas (Universidade Federal do Amazonas)

Convite à participação:

Estamos convidando a senhora para participação voluntária neste estudo e as informações a seguir estão sendo fornecidas para seu esclarecimento. A adenomiose é uma doença ginecológica que ocorre quando o tecido localizado na camada interna do útero (chamado endométrio) se espalha para outras áreas do útero (chamada miométrio). Esta doença pode causar dor intensa no abdômen, principalmente cólicas no período menstrual e dificuldade para engravidar.

Justificativa e objetivos do estudo:

Atualmente, o diagnóstico da adenomiose não é muito bem estabelecido e por isso as pacientes que apresentam esta doença podem ser diagnosticadas quando a doença está em um estágio avançado. Este estudo tem como objetivo contribuir para o diagnóstico precoce da adenomiose, antes que os sintomas da doença piorem e com isso permitir que o tratamento da paciente possa ser realizado quando a doença está em uma fase inicial.

Procedimentos que serão realizados e métodos que serão empregados

Se a senhora concordar em participar do estudo, será necessário realizar os seguintes procedimentos: Exames de imagem (ultrassom transvaginal e ressonância magnética da pelve). O ultrassom transvaginal é feito com uma sonda especial, que é envolta com preservativo para proteger a mulher e evitar

Anexo D – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (original)

02/05

contaminações. A senhora será posicionada com as pernas entreabertas e com a nádega mais elevada por um travesseiro. A sonda com o preservativo e lubrificante é introduzida na vagina para que o médico possa avaliar o útero e os ovários. O ultrassom transvaginal dura aproximadamente 20 minutos. Para a realização da ressonância magnética de pelve a senhora será posicionada deitada em uma mesa acoplada ao aparelho de ressonância que desliza para o interior do tubo aberto em ambas as extremidades. A ressonância magnética de pelve dura aproximadamente 30 minutos.

Explicitação de possíveis desconfortos e riscos decorrentes da participação na pesquisa:

A senhora poderá sentir um leve desconforto somente durante a realização do exame de ultrassom transvaginal (não haverá nenhum desconforto após a realização do ultrassom transvaginal). A senhora não sentirá nenhum desconforto durante ou após a realização do exame de ressonância magnética de pelve.

Benefícios esperados para o participante:

A senhora não terá benefício direto nesta pesquisa. Por meio da sua participação nesse estudo, a senhora estará contribuindo para o avanço do conhecimento sobre o diagnóstico precoce da adenomiose.

Esclarecimento sobre a forma de acompanhamento e assistência a que terão direito os participantes da pesquisa:

Pelo fato de que os exames de imagem (ultrassom transvaginal e ressonância magnética de pelve) não causarem nenhuma consequência ou prejuízo (desconforto ou dor após a realização dos exames), a senhora não será acompanhada pela equipe responsável pelo estudo após a realização dos exames de imagem.

Garantias de plena liberdade ao participante de recusar-se a participar ou retirar o seu consentimento em qualquer fase da pesquisa sem penalização alguma, de sigilo e privacidade:

A senhora tem plena liberdade para retirar seu consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo ao sigilo e privacidade, e nem em relação à continuidade de seu tratamento na Instituição.

Anexo D – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (original)

03/05

Garantia de que o participante receberá uma via do termo de consentimento

A senhora receberá uma via do termo de consentimento assinada e rubricada pela senhora e pelo médico responsável pelo estudo.

Explicitação das garantias de ressarcimento por despesas decorrentes da pesquisa e explicitação da garantia de indenização por eventuais danos decorrentes da pesquisa

A única despesa que a senhora terá para participar do estudo será o transporte (ônibus) até o local onde serão realizados os exames de ultrassom transvaginal e ressonância magnética de pelve. A senhora será reembolsada pelo custo do transporte no dia da realização dos exames (ultrassom transvaginal e ressonância magnética de pelve). A senhora não sofrerá nenhum dano causado pela realização do ultrassom transvaginal e da ressonância magnética de pelve.

Em qualquer etapa do estudo, a senhora terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de dúvidas. O principal investigador é a Dra. Maria Riselda Vinhote da Silva que pode ser encontrada no endereço: Hospital Universitário Getúlio Vargas – UFAM; Avenida Apurinã, nº 4, Praça 14 de Janeiro - CEP: 69020-170 - Manaus/AM - Tel. (92) 3305-4764 (medfetalam@gmail.com). Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Hospital Getúlio Vargas. Rua Apurinã, nº 04- Praça 14 de Janeiro., Cep: 69020-170. Manaus – AM. Fones: (092) 3305-4708. E-mail: gepugv.ufam@gmail.com

Fui suficientemente informado a respeito do estudo “Avaliação da adenomiose pela ultrassonografia transvaginal em modos 2D e 3D”. Eu discuti as informações acima com o Pesquisador Responsável (Dra. Maria Riselda Vinhote da Silva) ou pessoa por ele delegada (Ana Luiza Santos Marques) sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim os objetivos, os procedimentos, os potenciais desconfortos e riscos e as garantias. Concordo voluntariamente em participar deste estudo, assino este termo de consentimento e recebo um via rubricada pelo pesquisador.

Anexo D – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (original)

04/05

Assinatura do participante/representante Legal Data ____/____/____

Assinatura do responsável pelo estudo Data ____/____/____

Anexo D – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (original)

05/05

**DADOS DE IDENTIFICAÇÃO (OU ETIQUETA INSTITUCIONAL DE
IDENTIFICAÇÃO) DO PARTICIPANTE DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL
LEGAL**

1. NOME:.....
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº :SEXO : .M ☐ F ☐
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO
NºAPTO:
BAIRRO:CIDADE
CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)

2. RESPONSÁVEL LEGAL
.....
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)
.....
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº :SEXO : .M ☐ F ☐
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO
NºAPTO:
BAIRRO:CIDADE
CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)

7.5 ANEXO E. ANEXO - CURVA ROC DA VARIÁVEL ADENOMIOSE COM ESPESSURA ≠ ZJ

Resumo do processamento de caso

Grupo	N válido (de lista)
Positivo ^a	39
Negativo	35
Ausente	4

Coordenadas da curva

Variável(eis) de resultado de teste: US3D_EspessuraZJ_mm		
Positivo se maior ou igual a ^a	Sensibilidade	1 - Especificidade
-,500	1,000	1,000
,550	1,000	,943
,650	1,000	,914
,850	1,000	,886
1,200	1,000	,571
1,450	1,000	,514
1,550	,974	,486
1,650	,949	,457
1,750	,923	,400
1,900	,872	,371
2,200	,872	,343
2,450	,846	,343
2,600	,821	,343
2,850	,821	,314
3,250	,615	,000
3,750	,564	,000
4,150	,385	,000
4,400	,359	,000
4,550	,333	,000
4,750	,308	,000
4,950	,282	,000
5,250	,179	,000
5,750	,154	,000
6,250	,077	,000
6,750	,051	,000
10,500	,026	,000
15,000	,000	,000

A(s) variável(eis) de resultado do teste: US3D_EspessuraZJ_mm tem pelo menos um nó entre o grupo de estado real positivo e o grupo de estado real negativo.

a. O menor valor de corte é o valor mínimo de teste observado menos 1, e o maior valor de corte é o valor máximo de teste observado mais 1. Todos os outros valores de corte são as médias de dois valores de teste observados ordenados consecutivos.

8 REFERÊNCIAS

1. Benagiano G, Brosens I. History of adenomyosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2006 Aug;20(4):449–63.
2. Gordts S, Campo R, Brosens I. Hysteroscopic diagnosis and excision of myometrial cystic adenomyosis. *Gynecol Surg.* 2014;11(4).
3. Kissler S, Hamscho N, Zangos S, Wiegratz I, Schlichter S, Menzel C, et al. Uterotubal transport disorder in adenomyosis and endometriosis--a cause for infertility. *BJOG.* 2006 Aug;113(8):902–8.
4. Brosens I, Kunz G, Benagiano G. Is adenomyosis the neglected phenotype of an endomyometrial dysfunction syndrome? *Gynecol Surg.* 2012;9(2):131–7.
5. EMGE LA. The elusive adenomyosis of the uterus. Its historical past and its present state of recognition. *Am J Obstet Gynecol.* 1962 Jun 15;83:1541–63.
6. Bird CC, McElin TW, Manalo-Estrella P. The elusive adenomyosis of the uterus--revisited. *Am J Obstet Gynecol.* 1972 Mar;112(5):583–93.
7. Van den Bosch T, Van Schoubroeck D. Ultrasound diagnosis of endometriosis and adenomyosis: State of the art. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018;51:16–24.
8. Gonzales M, De Matos LA, Gonçalves MODC, Blasbalg R, Junior JAD, Podgaec S, et al. Patients with adenomyosis are more likely to have deep endometriosis. *Gynecol Surg.* 2012;9(3):259–64.
9. Pinzauti S, Lazzeri L, Tosti C, Centini G, Orlandini C, Luisi S, et al. Transvaginal sonographic features of diffuse adenomyosis in 18-30-year-old nulligravid women without endometriosis: association with symptoms. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015 Dec;46(6):730–6.
10. Puente JM, Fabris A, Patel J, Patel A, Cerrillo M, Requena A. Adenomyosis in infertile women: prevalence and the role of 3D ultrasound as a marker of severity of the disease. *Reprod Biol Endocrinol.* 2016;1–9.
11. Chapron C, Tosti C, Marcellin L, Bourdon M, Lafay-Pillet M-C, Millischer A-E, et al. Relationship between the magnetic resonance imaging appearance of adenomyosis and endometriosis phenotypes. *Hum Reprod.* 2017 Jul 32(7):1393–401.
12. Vercellini P, Parazzini F, Oldani S, Panazza S, Bramante T, Crosignani PG. Adenomyosis at hysterectomy: a study on frequency distribution and patient characteristics. *Hum Reprod.* 1995 May;10(5):1160–2.
13. Parazzini F, Vercellini P, Panazza S, Chatenoud L, Oldani S, Crosignani PG. Risk factors for adenomyosis. *Hum Reprod.* 1997 Jun 1;12(6):1275–9.
14. Levгур M, Abadi MA, Tucker A. Adenomyosis: symptoms, histology, and pregnancy terminations. *Obstet Gynecol.* 2000 May;95(5):688–91.
15. Panganamamula UR, Harmanli OH, Isik-Akbay EF, Grotegut CA, Dandolu V, Gaughan JP. Is Prior Uterine Surgery a Risk Factor for Adenomyosis? *Obstet Gynecol.* 2004 Nov;104(5, Part 1):1034–8.

16. Juang C-M, Chou P, Yen M-S, Twu N-F, Horng H-C, Hsu W-L. Adenomyosis and risk of preterm delivery. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 2007 Feb;114(2):165–9.
17. Bergeron C, Amant F, Ferenczy A. Pathology and physiopathology of adenomyosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2006 Aug;20(4):511–21.
18. Van den Bosch T, de Bruijn AM, de Leeuw RA, Dueholm M, Exacoustos C, Valentin L, et al. A sonographic classification and reporting system for diagnosing adenomyosis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018.
19. Naftalin J, Hoo W, Nunes N, Holland T, Mavrelos D, Jurkovic D. Association between ultrasound features of adenomyosis and severity of menstrual pain. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016 Jun;47(6):779–83.
20. Van Den Bosch T, Dueholm M, Leone FPG, Valentin L, Rasmussen CK, Votino A, et al. Terms, definitions and measurements to describe sonographic features of myometrium and uterine masses: A consensus opinion from the Morphological Uterus Sonographic Assessment (MUSA) group. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;46(3):284–98.
21. Bazot M, Daraï E. Role of transvaginal sonography and magnetic resonance imaging in the diagnosis of uterine adenomyosis. *Fertil Steril.* 2018 Mar 1;109(3):389–97.
22. García-Solares J, Donnez J, Donnez O, Dolmans M-M. Pathogenesis of uterine adenomyosis: invagination or metaplasia? *Fertil Steril.* 2018 Mar;109(3):371–9.
23. Vannuccini S, Tosti C, Carmona F, Huang SJ, Chapron C, Guo SW, et al. Pathogenesis of adenomyosis: an update on molecular mechanisms. Vol. 35, *Reproductive BioMedicine Online.* 2017.
24. Bergeron C, Amant F, Ferenczy A. Pathology and physiopathology of adenomyosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2006 Aug;20(4):511–21.
25. Parrott E, Butterworth M, Green A, White INH, Greaves P. Adenomyosis—A Result of Disordered Stromal Differentiation. *Am J Pathol.* 2001 Aug 1;159(2):623–30.
26. Alabiso G, Alio L, Arena S, Barbasetti di Prun A, Bergamini V, Berlanda N, et al. Adenomyosis: What the Patient Needs. *J Minim Invasive Gynecol.* 2016;23(4):476–88.
27. Brown HK, Stoll BS, Nicosia S V, Fiorica J V, Hambley PS, Clarke LP, et al. Uterine junctional zone: correlation between histologic findings and MR imaging. *Radiology.* 1991 May;179(2):409–13.
28. Brosens J, Barker FG, de Souza NM. Myometrial zonal differentiation and uterine junctional zone hyperplasia in the non-pregnant uterus. *Hum Reprod Update.* 1998 Sep;4(5):496–502.
29. Exacoustos C, Luciano D, Corbett B, De Felice G, Di Felicianantonio M, Luciano A, et al. The uterine junctional zone: a 3-dimensional ultrasound study of patients with endometriosis. *Am J Obstet Gynecol.* 2013 Sep;209(3):248.e1-248.e7.
30. Benagiano G, Habiba M, Brosens I. The pathophysiology of uterine

- adenomyosis: an update. *Fertil Steril*. 2012 Sep 1;98(3):572–9.
31. Kolioulis I, Zafrakas M, Grimbizis G, Miliaras D, Timologou A, Bontis JN, et al. Immunohistochemical expression pattern of metastasis suppressor KISS-1 protein in adenomyosis lesions and normal endometrium. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017 Mar;210:64–8.
 32. Chen Y-J, Li H-Y, Huang C-H, Twu N-F, Yen M-S, Wang P-H, et al. Oestrogen-induced epithelial-mesenchymal transition of endometrial epithelial cells contributes to the development of adenomyosis. *J Pathol*. 2010 Sep 2 ;222(3):261–70.
 33. Oh SJ, Shin J-H, Kim TH, Lee HS, Yoo J-Y, Ahn JY, et al. β -Catenin activation contributes to the pathogenesis of adenomyosis through epithelial-mesenchymal transition. *J Pathol*. 2013 Oct;231(2):210–22.
 34. Peric H, Fraser IS. The symptomatology of adenomyosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2006 Aug;20(4):547–55.
 35. Gordts S, Grimbizis G, Campo R. Symptoms and classification of uterine adenomyosis, including the place of hysteroscopy in diagnosis. Vol. 109, *Fertility and Sterility*. 2018.
 36. Munro MG, Critchley HOD, Broder MS, Fraser IS. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nongravid women of reproductive age. *Int J Gynecol Obstet*. 2011;113(1):3–13.
 37. Vercellini P, Consonni D, Dridi D, Bracco B, Frattaruolo MP, Somigliana E. Uterine adenomyosis and in vitro fertilization outcome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod*. 2014 May 1;29(5):964–77.
 38. Younes G, Tulandi T. Effects of adenomyosis on in vitro fertilization treatment outcomes: a meta-analysis. *Fertil Steril*. 2017 Sep;108(3):483-490.e3.
 39. Park CW, Choi MH, Yang KM, Song IO. Pregnancy rate in women with adenomyosis undergoing fresh or frozen embryo transfer cycles following gonadotropin-releasing hormone agonist treatment. *Clin Exp Reprod Med*. 2016 Sep;43(3):169.
 40. Mochimaru A, Aoki S, Oba MS, Kurasawa K, Takahashi T, Hirahara F. Adverse pregnancy outcomes associated with adenomyosis with uterine enlargement. *J Obstet Gynaecol Res*. 2015 Apr;41(4):529–33.
 41. Yamaguchi A, Kyojuka H, Fujimori K, Hosoya M, Yasumura S, Yokoyama T, et al. Risk of preterm birth, low birthweight and small-for-gestational-age infants in pregnancies with adenomyosis: A cohort study of the Japan Environment and Children's Study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2019 Mar;98(3):359–64.
 42. Vannuccini S, Clifton VL, Fraser IS, Taylor HS, Critchley H, Giudice LC, et al. Infertility and reproductive disorders: impact of hormonal and inflammatory mechanisms on pregnancy outcome. *Hum Reprod Update*. 2016 Jan;22(1):104–15.
 43. Condous G, Van Calster B, Van Huffel S, Lam A. What is the value of preoperative bimanual pelvic examination in women undergoing laparoscopic

- total hysterectomy? *J Minim Invasive Gynecol*. 2007 May;14(3):334–8.
44. Krentel H, Cezar C, Becker S, Di Spiezio Sardo A, Tanos V, Wallwiener M, et al. From Clinical Symptoms to MR Imaging: Diagnostic Steps in Adenomyosis. *Biomed Res Int*. 2017;2017:1–6.
45. HOYOS LR, BENACERRAF B, PUSCHECK EE. Imaging in Endometriosis and Adenomyosis. *Clin Obstet Gynecol*. 2017 Mar;60(1):27–37.
46. Bazot M, Daraï E, Rouger J, Detchev R, Cortez A, Uzan S. Limitations of transvaginal sonography for the diagnosis of adenomyosis, with histopathological correlation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2002 Dec;20(6):605–11.
47. Levy G, Dehaene A, Laurent N, Lernout M, Collinet P, Lucot J-P, et al. An update on adenomyosis. *Diagn Interv Imaging*. 2013 Jan;94(1):3–25.
48. Bohlman M, Ensor R, Sanders R. Sonographic findings in adenomyosis of the uterus. *Am J Roentgenol*. 1987 Apr;148(4):765–6.
49. Siedler D, Laing FC, Jeffrey RB, Wing VW. Uterine adenomyosis. A difficult sonographic diagnosis. *J Ultrasound Med*. 1987 Jul;6(7):345–9.
50. Fedele L, Bianchi S, Dorta M, Arcaini L, Zanotti F, Carinelli S. Transvaginal ultrasonography in the diagnosis of diffuse adenomyosis. *Fertil Steril*. 1992 Jul;58(1):94–7.
51. Brosens J, Souza NM, Barker FG, Paraschos T, Winston RML. Endovaginal ultrasonography in the diagnosis of adenomyosis uteri: identifying the predictive characteristics. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 1995 Jun;102(6):471–4.
52. Atri M, Reinhold C, Mehio AR, Chapman WB, Bret PM. Adenomyosis: US features with histologic correlation in an in-vitro study. *Radiology*. 2000 Jun;215(3):783–90.
53. Bazot M, Cortez A, Darai E, Rouger J, Chopier J, Antoine J-M, et al. Ultrasonography compared with magnetic resonance imaging for the diagnosis of adenomyosis: correlation with histopathology. *Hum Reprod*. 2001 Nov ;16(11):2427–33.
54. Kepkep K, Tuncay YA, Göynümer G, Tatal E. Transvaginal sonography in the diagnosis of adenomyosis: which findings are most accurate? *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2007 Sep;30(3):341–5.
55. Dueholm M. Transvaginal ultrasound for diagnosis of adenomyosis: a review. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2006 Aug;20(4):569–82.
56. Shwayder J, Sakhel K. Imaging for uterine myomas and adenomyosis. *J Minim Invasive Gynecol*. 2014 May;21(3):362–76.
57. Graziano A, Lo Monte G, Piva I, Caserta D, Karner M, Engl B, et al. Diagnostic findings in adenomyosis: a pictorial review on the major concerns. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015 Apr;19(7):1146–54.
58. Exacoustos C, Brienza L, Di Giovanni A, Szabolcs B, Romanini ME, Zupi E, et al. Adenomyosis: Three-dimensional sonographic findings of the junctional zone

- and correlation with histology. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011;37(4):471–9.
59. Naftalin J, Hoo W, Pateman K, Mavrellos D, Foo X, Jurkovic D. Is adenomyosis associated with menorrhagia? *Hum Reprod.* 2014 Mar;29(3):473–9.
60. Valentini AL, Specca S, Gui B, Soglia G, Soglia BG, Miccò M, et al. Adenomyosis: from the sign to the diagnosis. Imaging, diagnostic pitfalls and differential diagnosis: a pictorial review. *Radiol Med.* 2011 Dec 2;116(8):1267–87.
61. Exacoustos C, Manganaro L, Zupi E. Imaging for the evaluation of endometriosis and adenomyosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2014 Jul;28(5):655–81.
62. Perrot N, Frey I, Mergui JL, Bazot M, Uzan M, Uzan S. Picture of the month. Adenomyosis: power Doppler findings. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001 Feb;17(2):177–8.
63. Hirai M, Shibata K, Sagai H, Sekiya S, Goldberg BB. Transvaginal pulsed and color Doppler sonography for the evaluation of adenomyosis. *J Ultrasound Med.* 1995 Jul ;14(7):529–32.
64. Gordts S, Brosens JJ, Fusi L, Benagiano G, Brosens I. Uterine adenomyosis: a need for uniform terminology and consensus classification. *Reprod Biomed Online.* 2008 Aug;17(2):244–8.
65. Naftalin J, Hoo W, Nunes N, Mavrellos D, Nicks H, Jurkovic D. Inter- and intraobserver variability in three-dimensional ultrasound assessment of the endometrial-myometrial junction and factors affecting its visualization. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012 May;39(5):587–91.
66. Naftalin J, Jurkovic D. The endometrial-myometrial junction: a fresh look at a busy crossing. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009 Jul;34(1):1–11.
67. Exacoustos C, Brienza L, Di Giovanni A, Szabolcs B, Romanini ME, Zupi E, et al. Adenomyosis: three-dimensional sonographic findings of the junctional zone and correlation with histology. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011 Apr;37(4):471–9.
68. Naftalin J, Hoo W, Nunes N, Holland T, Mavrellos D, Jurkovic D. Association between ultrasound features of adenomyosis and severity of menstrual pain. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;47(6).
69. Lazzeri L, Di Giovanni A, Exacoustos C, Tosti C, Pinzauti S, Malzoni M, et al. Preoperative and Postoperative Clinical and Transvaginal Ultrasound Findings of Adenomyosis in Patients With Deep Infiltrating Endometriosis. *Reprod Sci.* 2014 Feb 14 ;21(8):1027–33.
70. Hoyos LR, Benacerraf B, Puscheck EE. Imaging in Endometriosis and Adenomyosis. *Clin Obstet Gynecol.* 2017;
71. Meredith SM, Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM. Diagnostic accuracy of transvaginal sonography for the diagnosis of adenomyosis: systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2009 Jul;201(1):107.e1-6.
72. Champaneria R, Abedin P, Daniels J, Balogun M, Khan KS. Ultrasound scan and magnetic resonance imaging for the diagnosis of adenomyosis: systematic review comparing test accuracy. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2010

- Nov;89(11):1374–84.
73. Andres MP, Borrelli GM, Ribeiro J, Baracat EC, Abrão MS, Kho RM. Transvaginal Ultrasound for the Diagnosis of Adenomyosis: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Minim Invasive Gynecol*. 2018;25(2):257–64.
 74. Agostinho L, Cruz R, Osório F, Alves J, Setúbal A, Guerra A. MRI for adenomyosis: a pictorial review. *Insights Imaging*. 2017 Dec 4;8(6):549–56.
 75. Exacoustos C, Manganaro L, Zupi E. Imaging for the evaluation of endometriosis and adenomyosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2014 Jul;28(5):655–81.
 76. Dueholm M, Lundorf E, Hansen ES, Sørensen JS, Ledertoug S, Olesen F. Magnetic resonance imaging and transvaginal ultrasonography for the diagnosis of adenomyosis. *Fertil Steril*. 2001 Sep;76(3):588–94.
 77. Dueholm M, Lundorf E, Hansen ES, Sørensen JS, Ledertoug S, Olesen F. Magnetic resonance imaging and transvaginal ultrasonography for the diagnosis of adenomyosis. *Fertil Steril*. 2001;76(3):588–94.
 78. Reinhold C, Atri M, Mehio A, Zakarian R, Aldis AE, Bret PM. Diffuse uterine adenomyosis: morphologic criteria and diagnostic accuracy of endovaginal sonography. *Radiology*. 1995 Dec;197(3):609–14.
 79. Reinhold C, McCarthy S, Bret PM, Mehio A, Atri M, Zakarian R, et al. Diffuse adenomyosis: Comparison of endovaginal US and MR imaging with histopathologic correlation. *Radiology*. 1996 Apr;199(1):151–8.
 80. Reinhold C, Tafazoli F, Mehio A, Wang L, Atri M, Siegelman ES, et al. Uterine Adenomyosis: Endovaginal US and MR Imaging Features with Histopathologic Correlation. *RadioGraphics*. 1999 Oct;19(suppl_1):S147–60.
 81. Bazot M, Daraï E. Role of transvaginal sonography and magnetic resonance imaging in the diagnosis of uterine adenomyosis. *Fertil Steril*. 2018;109(3):389–97.
 82. Bazot M, Cortez A, Darai E, Rouger J, Chopier J, Antoine JM, et al. Ultrasonography compared with magnetic resonance imaging for the diagnosis of adenomyosis: correlation with histopathology. *Hum Reprod*. 2001;16(11):2427–33.
 83. Landis JR, Koch GG. An application of hierarchical kappa-type statistics in the assessment of majority agreement among multiple observers. *Biometrics*. 1977 Jun ;33(2):363–74.
 84. Perroca MG, Gaidzinski RR. Avaliando a confiabilidade interavaliadores de um instrumento para classificação de pacientes--coeficiente kappa. *Rev Esc Enferm USP*. 2003;37(1):72–80.
 85. Price DD, McGrath PA, Rafii A, Buckingham B. The validation of visual analogue scales as ratio scale measures for chronic and experimental pain. *Pain*. 1983;17(1):45–56.
 86. Landis JR, Koch GG. An application of hierarchical kappa-type statistics in the assessment of majority agreement among multiple observers. *Biometrics*. 1977;33(2):363–74.

87. Barrier BF, Malinowski MJ, Dick EJ, Hubbard GB, Bates GW. Adenomyosis in the baboon is associated with primary infertility. *Fertil Steril*. 2004 Oct 82 Suppl 3:1091–4.
88. Lone FW, Balogun M, Khan KS. Adenomyosis: not such an elusive diagnosis any longer. *J Obstet Gynaecol*. 2006 Apr 2;26(3):225–8.
89. Vercellini P, Viganò P, Somigliana E, Fedele L. Endometriosis: pathogenesis and treatment. *Nat Rev Endocrinol*. 2014 May;10(5):261–75.
90. Rasmussen CK, Hansen ES, Dueholm M. Inter-rater agreement in the diagnosis of adenomyosis by 2- and 3-dimensional transvaginal ultrasonography. *J Ultrasound Med*. 2019 Mar;38(3):657–66.
91. Exacoustos C, Luciano D, Corbett B, De Felice G, Di Felicianantonio M, Luciano A, et al. The uterine junctional zone: a 3-dimensional ultrasound study of patients with endometriosis. *Am J Obstet Gynecol*. 2013 Sep;209(3):248.e1-7.
92. Rasmussen CK, Hansen ES, Ernst E, Dueholm M. Two- and three-dimensional transvaginal ultrasonography for diagnosis of adenomyosis of the inner myometrium. *Reprod Biomed Online*. 2019 May;38(5):750–60.
93. Fultz Hollis K, Soualmia LF, Se B. Artificial Intelligence in Health Informatics: Hype or Reality? 2019.
94. Saria S, Butte A, Sheikh A. Better medicine through machine learning: What's real, and what's artificial? *PLOS Med*. 2018 Dec 31;15(12):e1002721.