

Validação de um Teste de Endometriose Baseado em Teste de Espectroscopia Vibracional

Maryane Leal Lopes

Neide Aparecida Tosato Boldrini

Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes

Vitória, 16 de agosto de 2024

Introdução

A endometriose é caracterizada pelo desenvolvimento de tecido endometrial fora da cavidade uterina. A endometriose profunda é uma forma mais grave da doença, podendo afetar estruturas como ligamentos uterossacro, paramétrio, bexiga e intestino. A dismenorreia é o sintoma mais comum, mas outros sintomas como dispareunia, lombalgia, disquezia e disúria podem estar presentes. A endometriose é uma doença com diagnóstico e quadro clínico desafiadores, fato que, torna o objetivo deste trabalho a validação de um teste que seja rápido, fácil, barato e de amplo acesso às pacientes com a determinada sintomatologia, o que corrobora em uma conduta médica mais eficaz e precoce.

Este projeto consiste em um estudo transversal e baseia-se na triagem de pacientes com suspeita de endometriose e identificação de características comuns no espectro de infravermelho com transformada de Fourier (FTIR) que possam indicar ou direcionar o diagnóstico de endometriose das pacientes aptas. Essas características são analisadas na urina que é coletada pela própria paciente no momento da consulta ambulatorial, e são estudadas por meio de vibrações moleculares e espectroscopia através de um método produzido em computador, com fim de identificar e criar um algoritmo em comum.

Esse teste é utilizado com objetivo de minimizar os procedimentos e/ou exames invasivos na tentativa de diagnosticar a endometriose, validar um teste fácil e rápido para aplicação em larga escala na população alvo e, além disso, reduzir o tempo entre sintomatologia e diagnóstico de endometriose, que pode chegar a 8 anos, de acordo com alguns estudos e, assim, aumentar a qualidade de vida das pacientes que vivem com essa doença.

Metodologia

No período de março/2023 a fevereiro/2024, intensificou-se a construção do modelo, sendo triadas as pacientes com suspeita de endometriose, com assinatura do TCLE e posterior coleta de urina para análise. A urina coletada é mantida em um pote plástico estéril, lacrado e armazenada sob refrigeração. As amostras foram transferidas para o setor que comporta o equipamento de análises e foram realizados 3 espectros por paciente. Estes são processados e analisados quanto às variações de intensidade e deslocamento de acordo com os picos entre espectros. Os dados são salvos e convertidos para ASCII. As amostras são identificadas por código de barras, referentes a cada paciente, conhecendo-

se apenas o diagnóstico final, com objetivo da futura construção do algoritmo comum dos espectros.

Os critérios de inclusão consistiram na presença de dor pélvica e idade superior e inferior a 18 e 55 anos, respectivamente. Outras informações clínicas como dismenorréia (sangramento vaginal aumentado), presença de períodos dolorosos, dispareunia (dor na relação sexual), sinusorragia (sangramento após relação sexual), disúria (dor ao urinar), disquezia (dor ao evacuar), dor no exame ginecológico e infertilidade, também foram angariadas através da elaboração de um formulário com as perguntas específicas. Essas informações foram tabuladas através de uma planilha feita em computador, para estudo futuro e análise comparativas.

Resultados

O estudo teve seu início em setembro/2022 e, até fevereiro/2024, foram realizadas 198 coletas de urina das pacientes que tinham dor pélvica e idade entre 18 e 55 anos. Destas, 77 apresentavam diagnóstico médico positivo para endometriose, 56 tinham diagnóstico médico negativo e 65 ainda estavam aguardando demais resultados de exames para corroboração do diagnóstico clínico. Pelo FTIR, das 198 amostras, 142 foram estudadas, com positividade em 17 amostras, das quais 6 eram endometriose positiva pelo diagnóstico médico, 7 endometrioses negativas e 4 sem diagnóstico médico concluído. As análises parciais foram categorizadas e podem ser vistas na tabela 2.

As pacientes também foram triadas de acordo com os sinais e sintomas que foram avaliados durante a consulta médica como sangramento vaginal aumentado, períodos dolorosos, dispareunia, sinusorragia, disúria, disquezia e dor no exame ginecológico. A grande maioria das pacientes apresentou 3 ou mais sintomas concomitantes. Das 77 pacientes positivas, a presença de períodos dolorosos foi o sintoma mais frequente, acometendo cerca 54 pacientes (93%). A dispareunia, dor no exame ginecológico e sangramento vaginal aumentado foram responsáveis por compor a sequência, queixados por 61, 58 e 54 pacientes, respectivamente. Já nas 56 pacientes com diagnóstico médico negativo, observou-se discreta redução da incidência de todas as sintomatologias, mas, ainda sim, a presença de períodos de dor representou a categoria de sintoma mais frequente (89%). Todas as análises comparativas com os sintomas avaliados, estão representadas na tabela 1.

Tabela 1: comparativo entre sinais, sintomas e diagnóstico médico de endometriose.

	Endometriose positiva (77)	Endometriose negativa (56)
Sangramento vaginal aumentado	54 (70%)	37 (66%)
Períodos dolorosos	72 (93%)	50 (89%)
Dispareunia	61 (79%)	33 (58%)
Sinusorragia	37 (48%)	21 (37,5%)
Disúria	28 (36%)	15 (26%)
Disquezia	35 (45%)	19 (34%)
Dor ao exame ginecológico	58 (75%)	41 (73%)

Tabela 2: comparativo parcial entre amostras com diagnóstico médico positivo e negativo e análise FTIR.

	Endometriose positiva	Endometriose negativa	Sem diagnóstico médico	Total
FTIR positivo	6	7	4	142
FTIR negativo	53	46	26	
Sem FTIR	18	3	35	56
Total	77	56	65	198

Discussão

Com os resultados alcançados até o momento, as sintomatologias são bem evidentes em ambos os grupos, mas pôde-se perceber uma importante relação entre a presença de períodos dolorosos e o diagnóstico médico positivo para endometriose, sendo mais evidente neste grupo. Além disso, é notável a presença de mais de um sintoma nas pacientes com endometriose. Até o mês de fevereiro, o N total de amostras ainda não havia sido atingido, espera-se a coleta de ao menos 200 amostras de urina de pacientes com suspeita de endometriose, sendo pelo menos metade com diagnóstico médico confirmado e metade com diagnóstico médico descartado. As análises pelo FTIR também

estão sendo aguardadas, sendo que atualmente ainda não foram recebidos dados atualizados. Com a elucidação das variáveis clínicas e do diagnóstico médico atrelado à análise do FTIR de todas as amostras, espera-se ter maior parâmetro para criação de um algoritmo comum e, finalmente, validação do teste diagnóstico proposto.

Conclusão

O diagnóstico clínico de endometriose, se positivo ou negativo, é feito através de uma conjunção de análises do exame físico e ginecológico, exames de imagem, como a ressonância magnética de pelve e a ultrassonografia transvaginal e, ainda, exames laboratoriais. Dentro desse espectro, vê-se a criação do algoritmo comum como um vantajoso exame no que tange à objetividade, celeridade e baixo custo diagnóstico da endometriose. O esperado é que haja coordenação e intensificação do número de coletas e suspeitas diagnósticas, além de correlação com o método de FTIR, contribuindo com materiais e métodos ainda mais robustos para um melhor resultado final de validação do teste e criação do algoritmo comum, o qual pode mudar a vida de muitas pacientes.

Referências

Baker, M. J., Trevisan, J., Bassan, P., Bhargava, R., Butler, H. J., Dorling, K. M., Fielden, P. R., Fogarty, S. W., Fullwood, N. J., Heys, K. A., Hughes, C., Lasch, P., Martin-Hirsch, P. L., Obinaju, B., Sockalingum, G. D., Sulé-Suso, J., Strong, R. J., Walsh, M. J., Wood, B. R., ... Martin, F. L. (2014). Using Fourier transform IR spectroscopy to analyze biological materials. *Nature Protocols*, 9(8), 1771–1791. <https://doi.org/10.1038/nprot.2014.110>

Barauna, V. G., Singh, M. N., Barbosa, L. L., Marcarini, W. D., Vassallo, P. F., Mill, J. G., Ribeiro-Rodrigues, R., Campos, L. C. G. G., Warnke, P. H., & Martin, F. L. (2021). Ultrarapid On-Site Detection of SARS-CoV-2 Infection Using Simple ATR-FTIR Spectroscopy and an Analysis Algorithm: High Sensitivity and Specificity. *Analytical Chemistry*, 93(5), 2950–2958. <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.0c04608>

Brosens, I., & Benagiano, G. (2013). Is neonatal uterine bleeding involved in the pathogenesis of endometriosis as a source of stem cells? *Fertility and Sterility*, 100(3), 622–623. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.04.046>

Dastur, A. E., & Tank, P. D. (2010). John A Sampson and the origins of Endometriosis. *The Journal of Obstetrics and Gynecology of India*, 60(4), 299–300. <https://doi.org/10.1007/s13224-010-0046-8>

De Bruyne, S., Speeckaert, M. M., & Delanghe, J. R. (2018). Applications of mid-infrared spectroscopy in the clinical laboratory setting. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, 55(1), 1–20. <https://doi.org/10.1080/10408363.2017.1414142>

Finlayson, D., Rinaldi, C., & Baker, M. J. (2019). Is Infrared Spectroscopy Ready for the Clinic? [Review-article]. *Analytical Chemistry*, 91(19), 12117–12128. <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.9b02280>

Giamougiannis, P., Morais, C. L. M., Rodriguez, B., Wood, N. J., Martin-Hirsch, P. L., & Martin, F. L. (2021). Detection of ovarian cancer (\pm neo-adjuvant chemotherapy effects) via ATR-FTIR spectroscopy: comparative analysis of blood and urine biofluids in a large patient cohort. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 413(20), 5095–5107. <https://doi.org/10.1007/s00216-021-03472-8>

Oliveira, M. A. P., Raymundo, T. S., Soares, L. C., Pereira, T. R. D., & Demôro, A. V. E. (2017). How to use CA-125 more effectively in the diagnosis of deep endometriosis. *BioMed Research International*, 2017, 1–6. <https://doi.org/10.1155/2017/9857196>

Paraskevaidi, M., Morais, C. L. M., Ashton, K. M., Stringfellow, H. F., McVey, R. J., Ryan, N. A. J., O'flynn, H., Sivalingam, V. N., Kitson, S. J., Mackintosh, M. L., Derbyshire, A. E., Pow, C., Raglan, O., Lima, K. M. G., Kyrgiou, M., Martin-Hirsch, P. L., Martin, F. L., & Crosbie, E. J. (2020). Detecting endometrial cancer by blood spectroscopy: A diagnostic cross-sectional study. *Cancers*, 12(5). <https://doi.org/10.3390/cancers12051256>

Paraskevaidi, M., Morais, C. L. M., Lima, K. M. G., Ashton, K. M., Stringfellow, H. F., Martin-Hirsch, P. L., & Martin, F. L. (2018). Potential of mid-infrared spectroscopy as a non-invasive diagnostic test in urine for endometrial or ovarian cancer. *Analyst*, 143(13), 3156–3163. <https://doi.org/10.1039/c8an00027a>