

Endometriosis and infertility – where are we? Endometriose e infertilidade – onde estamos?

Cláudia Tomás^{1,2}, José Luís Metello^{1,2}
Hospital Garcia de Orta. E.P.E.

Abstract

Endometriosis is a complex disease with a poorly understood etiology. In women with infertility its prevalence reaches 50%. Several pathophysiological mechanisms have been proposed, ranging from a decreased oocyte quantity and quality, modified tube-ovarian function, endometrial receptivity or inflammatory environment due to the peritoneal fluid. The best approach to women with infertility and endometriosis is still under discussion, and assisted reproductive technology treatments are a frequent alternative.

Keywords: Endometriose; Infertilidade; FIV/ICSI; Preservação fertilidade.

INTRODUÇÃO

A endometriose é uma doença ginecológica complexa, de etiologia pouco compreendida. Define-se como uma condição inflamatória caracterizada pela presença de tecido endometrial ectópico, que responde ao estímulo hormonal e que poderá causar uma reação inflamatória importante com consequente dor pélvica crónica e infertilidade¹.

A prevalência exacta da endometriose é desconhecida mas estimada em 2-10%^{2,3} em mulheres em idade reprodutiva e em mulheres com infertilidade a prevalência chega aos 50%^{2,4,5}. Na presença de sintomatologia a prevalência da endometriose é estimada em 35 a 50%³. A endometriose profunda, em que o tecido ectópico penetra mais de 5 mm nos tecidos, é considerada a apresentação mais agressiva da doença e afecta aproximadamente 20% das mulheres com a doença⁶.

A adenomiose, definida pela presença de tecido endometrial a nível do miométrio, afecta cerca de 19,5%⁷ da população em idade reprodutiva e frequentemente coexiste com a endometriose⁸. Por ter manifestações,

implicações e tratamentos distintos aos da endometriose não será foco de abordagem nesta revisão.

FISIOPATOLOGIA

As lesões endometrióticas acometem frequentemente a região pélvica, sobretudo o peritoneu parietal pélvico e o ovário. Nos casos de endometriose profunda, há penetração abaixo da superfície peritoneal, sendo que ambos os tipos de lesões podem coexistir na mesma mulher³. Raramente, os implantes endometrióticos podem ser encontrados em locais mais distantes como o pulmão, fígado, pâncreas e cicatrizes operatórias, com consequentes variações na apresentação clínica³.

São três as principais teorias da histopatogénese da endometriose: a) teoria de *Sampson* ou teoria da menstruação retrógrada; b) teoria da metaplasia celómica; c) teoria da indução tumoral. Pensa-se que as diferentes manifestações da doença possam ter origens diferentes havendo ainda influências imunológicas, genéticas e ambientais⁹⁻¹¹. Em comum às diferentes teorias, parece verificar-se que a adesão das células endometriais ocorre pela indução de moléculas de adesão bem como a superexpressão de metaloproteinasas de matriz e activadores de plasminogénio, que garantem a destruição local da matriz extracelular na endometriose, posteriormente proliferando e invadindo o tecido perito-

1. Ginecologista Unidade de Reprodução Assistida Ginemed Lisboa – Malo Clinic

2. Assistente Hospitalar Ginecologia/Obstetria, Centro de Infertilidade e Reprodução Medicamente Assistida (CIRMA), Hospital Garcia de Orta; E.P.E.

neal¹². O *stress* oxidativo e os radicais livres de oxigênio (RLO) são mediadores inflamatórios envolvidos na fisiopatologia da doença: danificam os eritrócitos e as células endometriais peritoneais, com consequente activação de fagócitos mononucleares e manutenção do dano oxidativo na cavidade pélvica¹².

FISIOPATOLOGIA DA ENDOMETRIOSE NA INFERTILIDADE

A taxa de fecundidade mensal em casais sem infertilidade e em idade reprodutiva ronda os 15-20%, enquanto a taxa em mulheres inférteis com endometriose varia de 2 a 10%¹³. A infertilidade é considerada um sintoma importante da endometriose e a associação entre ambas está bem estabelecida, apesar de, nos estádios de doença mínima ou ligeira, esta relação ser controversa^{14,15}.

Na base dos mecanismos que afectam a fertilidade das mulheres com endometriose está uma potencial distorção da anatomia pélvica, que, quando existente, é provocada pelo processo aderencial, muitas vezes extenso, e a presença de fluido peritoneal inflamatório. Consequentemente, pode ocorrer disfunção tubo-ovárica, diminuição quantitativa e/ou qualitativa ovocitária, disfunção ou bloqueio do transporte de gâmetas e alteração da qualidade espermática¹⁴⁻¹⁶.

A nível ovárico, a proporção de folículos primordiais presentes nos ovários com endometriomas, é significativamente menor¹⁷. De acordo com o que é conhecido da fisiopatologia da doença, os endometriomas contêm agentes potencialmente tóxicos, como o ferro livre que poderá danificar o tecido ovárico em redor⁴. Por outro lado, considerando que o microambiente folicular (rico em IL-8 e IL-12 nas pacientes com endometriose) desempenha um papel crítico na maturação do ovócito, mudanças na composição do fluido folicular podem influenciar a sua qualidade, afectando a fertilização, desenvolvimento embrionário precoce e gravidez subsequente¹³. Também altas concentrações de IL-1b, IL-8, IL-10 e TNF α nos folículos adjacentes aos endometriomas estão associados a má resposta ovárica à estimulação¹⁸. O *stress* oxidativo e os RLO, por sua vez, podem prejudicar a esteroidogénese, maturação ovocitária e ovulação, por anormalidades meióticas, instabilidade cromossómica e activação da apoptose nas células do *cumulus*^{15,19}. Hormonalmente, existe alguma evidência que sugere que a endometriose pode estar associada a uma fase folicu-

lar mais longa, com níveis de estradiol mais baixos, anomalias na secreção da hormona luteinizante, com atraso no pico ovulatório e menor secreção de progesterona na fase lútea assim como alguma resistência à mesma, por uma diminuição generalizada dos seus receptores^{20,21}. Esta resistência aumentada à progesterona a par do processo inflamatório também encontrado a nível endometrial, podem potencialmente comprometer a implantação embrionária²².

DIAGNÓSTICO DE ENDOMETRIOSE

O diagnóstico de endometriose é baseado na história clínica, exame físico e técnicas de imagem. No entanto, o diagnóstico definitivo é dado pela comprovação histológica de lesões directamente biopsadas ou excisadas cirurgicamente. Embora seja impossível estimar o início da doença, em média, as mulheres têm um histórico de sintomas de 6 a 12 anos antes de obter um diagnóstico cirúrgico de endometriose⁵. Quando não tratada, está associada a redução da qualidade de vida, síndrome depressivo, incapacidade laboral e disfunção sexual⁵.

A dor pélvica crónica é o sintoma mais frequentemente associado. Manifesta-se através de dismenorreia e dispareunia profunda, podendo ainda co-existir sintomatologia intestinal e/ou urinária, como consequência do envolvimento intestinal ou do trato urinário, pela doença⁶. Os sintomas intestinais relacionados à endometriose podem variar dependendo do local dos implantes e da fase do ciclo menstrual, sendo os mais frequentes a disquêzia grave, hematoquêzia catamenial e irradiação de dor ao períneo⁶. A infertilidade, em doentes sem outra sintomatologia, pode também ser a forma de apresentação da doença. Há, porém, muitos casos assintomáticos e outros com sintomatologia muito inespecífica, que se sobrepõe com outras condições clínicas, conduzindo a um atraso no diagnóstico e tratamento.

O exame físico ginecológico pode ser completamente normal. Por outro lado, podem ser encontrados nódulos azulados no fundo de saco posterior ou colo uterino e, ao toque vaginal, podem individualizar-se nódulos a nível do fundo de saco vaginal posterior, do septo recto-vaginal ou haver apenas um encurtamento ou espessamento dos ligamentos utero-sagrados. O exame físico, é, no entanto, limitado para definir a extensão da endometriose em regiões específicas como o cólon rectosigmóide ou a bexiga, apesar da boa

correlação entre os sintomas e as localizações da doença²³.

A laparoscopia é considerada o *gold-standard* para o diagnóstico de endometriose, uma vez que só através de biópsia e análise histológica é possível confirmar a hipótese diagnóstica. No entanto, além de dispendiosa, acarreta riscos cirúrgicos e é injustificada em doentes assintomáticas, sem suspeita de malignidade e independentemente de terem ou não infertilidade². A abordagem diagnóstica conservadora, sem recurso a cirurgia, é facilitada pela alta capacidade diagnóstica da ecografia endovaginal, com recurso complementar à ressonância magnética (RMN)²⁴. A ecografia endovaginal é o exame complementar de imagem de primeira linha na endometriose pélvica e em particular na endometriose profunda infiltrativa, apesar de operador-dependente²⁴. Nos casos dúbios para a presença de lesões com infiltração profunda, a RMN põe em evidência de forma muito clara a maioria das lesões, permitindo avaliar a pélvis de forma integral e tem um papel importante na avaliação pré-cirúrgica das mulheres sintomáticas^{23,25}. Para a endometriose localizada à região rectosigmoide, a ecografia tem uma sensibilidade de 91% e uma especificidade de 98% ao passo que a RMN tem taxas reportadas de 85% e 95%, respectivamente²⁶. Se localizada ao septo recto-vaginal, a sensibilidade e especificidade da ecografia situa-se nos 59% e 97% e da RMN nos 66% e 97% e se nos ligamentos útero-sagrados, 67% e 86% para a ecografia e 70% e 93% para a RMN, respectivamente²⁶. A rectosigmoidoscopia ou colonoscopia são raramente utilizados na prática clínica porque a endometriose é uma doença extrínseca e tipicamente não transmural²⁷.

Para tentar harmonizar a classificação e descrição dos casos, e apesar de algumas limitações, em 1996/97 a ASRM (*American Society of Reproductive Medicine*) classificou a doença em 4 estadios, de acordo com a avaliação cirúrgica da doença²⁸:

- Estadio I (mínima): Implantes endometriósicos isolados e sem aderências.
- Estadio II (ligeira): Implantes superficiais com menos de 5 mm; aderentes ou disseminados sobre a superfície do peritoneu e ovários.
- Estadio III (moderada): Implantes múltiplos superficiais ou invasivos. Aderências ao redor das trompas ou periováricas, que podem ser evidentes.
- Estadio IV (grave): Implantes múltiplos superficiais e profundos que incluem grandes endometriomas ováricos, frequentemente aderências extensas.

TRATAMENTO DA ENDOMETRIOSE

As opções de tratamento incluem atitude expectante, terapêutica médica farmacológica (hormonal ou analgésica) e cirurgia. O tratamento é individualizado, levando em consideração o objectivo terapêutico: alívio algico ou concepção, a localização e a extensão das lesões, e a vontade da doente.

Terapêutica médica

A terapêutica médica visa essencialmente controlar a dor, através de analgésicos comuns, anti-inflamatórios não esteróides e opióides, e/ou diminuir a progressão da doença, através da terapêutica de mediação hormonal. Esta última, tem impacto na fertilidade, uma vez que a maioria dos fármacos inibe a ovulação²¹. As principais opções descritas são os progestativos, os estroprogestativos e os análogos da GnRH. Todos reduzem ou suprimem a hemorragia uterina²⁹. Em uso contínuo, podem melhorar a dismenorreia e a dor pélvica crónica, mas estão associadas a efeitos colaterais como desconforto mamário, irritabilidade e perda de massa óssea³. De acordo com uma revisão *Cochrane*, o uso contínuo de contraceptivos hormonais combinados tem provado ser seguro e bem tolerado comparativamente ao seu uso cíclico³, embora em 1/4 a 1/3 das doentes não haja melhoria clínica²⁹. Todos estes compostos hormonais não são citorredutores, pelo que as lesões podem ser controladas, mas não eliminadas, e embora os focos ectópicos de endométrio possam regredir durante a terapêutica, normalmente retomam a sua atividade metabólica com a interrupção do fármaco²⁹.

Terapêutica cirúrgica

O objectivo da terapêutica cirúrgica é obter bons resultados a longo prazo em relação ao alívio da dor, recorrência e fertilidade, não comprometendo a função dos órgãos envolvidos⁶. A excisão cirúrgica das lesões endometrióticas pode reduzir a sintomatologia algica, porém está associada a taxas de recorrência de 40% a 50%, 5 anos após cirurgia³. No entanto o impacto da cirurgia na fertilidade permanece controverso³⁰. Embora haja potencial para gravidez espontânea após a cirurgia, sobretudo nos casos de endometriose ligeira³¹, as técnicas de procriação médica assistida (PMA) com recurso a Fertilização *in Vitro* (FIV) ou Microinjeção Intracitoplasmática de Espermatozoides (ICSI), são a opção de tratamento da fertilidade mais eficaz para mulheres inférteis com endometriose grave e pro-

gressiva, sobretudo se considerarmos a idade da paciente, a co-existência de patologia tubária ou de factor masculino².

No que diz respeito aos endometriomas, uma revisão sistemática mostra que a cirurgia não melhora os *outcomes* reprodutivos e que as pacientes beneficiam em serem referenciadas directamente para centros de PMA em vez de serem submetidas a quistectomia^{31,32}. Assim, terão indicação cirúrgica endometriomas suspeitos de malignidade (características atípicas em exame imagiológico ou de crescimento rápido) ou sintomáticos^{2,21,31}. De referir, no entanto, que a cirurgia pode ser vantajosa em situações em que se prevê uma punção folicular difícil ou arriscada dada a localização dos ovários ou tamanho dos endometriomas^{21,31}.

Os endometriomas podem recorrer e requerer múltiplas intervenções, com compromisso grave da reserva ovárica e risco de agravamento do síndrome aderençial pélvico ao longo da vida reprodutiva^{33,34}. A destruição da vascularização ovárica intraoperatoriamente pode levar a lesão de tecido ovárico saudável por coagulação directa ou disrupção vascular³⁵.

Por outro lado, a decisão pela terapêutica cirúrgica primária parece indicada em mulheres sintomáticas e que sejam refractárias ou intolerantes à terapêutica médica. A estenose ureteral ou sintomatologia intestinal clinicamente significativa, também podem justificar uma intervenção precoce^{6,36,37}. O mesmo não se aplica a mulheres com doença profunda infiltrativa e infertilidade, mas assintomáticas ou sob terapêutica médica bem sucedida^{38,39}. A cirurgia extensa em mulheres com endometriose infiltrativa profunda, quando comparada à cirurgia intraperitoneal isolada, não modifica o *outcome* global de fertilidade (taxa de gravidez cumulativa a 24 meses, 25% e 23%, respectivamente, $p = NS$)³⁸.

ENDOMETRIOSE E PROcriação MEDICAMENTE ASSISTIDA

A procura de um diagnóstico mais preciso ou intervenção para a endometriose não deve adiar a concretização de uma técnica de PMA, sobretudo em mulheres assintomáticas, dado que a idade é um dos factores mais importantes para o sucesso do tratamento e que a reserva ovárica poderá ser potencialmente reduzida com a cirurgia⁴⁰. O tratamento de fertilidade ideal para as mulheres que sofrem de endometriose ainda não está bem estabelecido, mas as técnicas de PMA são responsáveis pelas maiores taxas de sucesso²⁷. Os re-

sultados reprodutivos de mulheres com endometriose submetidas a PMA não devem ser considerados piores do que aqueles observados em mulheres sem endometriose^{27,40}.

É lícito considerar a atitude expectante para obtenção de uma gravidez espontânea nos 6 a 12 meses após a cirurgia, desde que se considere o resultado anatómico final da mesma e factores como a idade da mulher (mais ou menos de 35 anos)²⁰ a ausência de factor masculino de infertilidade⁴¹⁻⁴³. A probabilidade da ocorrência de uma gravidez não é consistente quando a classificação da ASRM é utilizada, provavelmente porque a evidência anatómica da doença pode não se correlacionar com a gravidade da mesma⁴⁴. Neste contexto, surge o *Endometriosis Fertility Index (EFI)*, publicado em 2010 e validado externamente em vários países⁴⁴, que prediz a concepção espontânea nestas mulheres. Leva em linha de conta a anamnese pré-cirúrgica, a patência tubo-ovárica após a cirurgia e a classificação da doença de acordo com a ASRM⁴⁵. Quanto maior o *score* do EFI, maior a probabilidade de gravidez espontânea⁴⁴.

Reserva ovárica pré e pós cirúrgica

O conceito de reserva ovárica descreve o potencial reprodutivo em função do número e da qualidade dos ovócitos. O número de foliclos antrais (AFCs) aferidos ecograficamente e a hormona anti-mulleriana (AMH) aferida no soro, não variável ao longo do ciclo menstrual, são amplamente utilizados como marcadores confiáveis de reserva ovárica quantitativa.

Em mulheres operadas ou com endometriomas volumosos, prevê-se uma baixa contagem de foliculos antrais e, conseqüentemente, uma possível baixa resposta à estimulação ovárica com gonadotrofinas, embora essa contagem possa ser subestimada. Relativamente à AMH, Hwu *et al* relatam níveis de AMH significativamente menores em mulheres com endometrioma em todos os grupos etários, e mulheres com endometriomas bilaterais apresentam níveis de AMH menores do que aquelas com endometriomas unilaterais⁴⁶.

A evidência disponível suporta fortemente um declínio permanente na reserva ovárica após a excisão de um endometrioma¹⁷. No entanto, mulheres com boa reserva ovárica pré-operatória podem acabar com níveis aceitáveis de AMH após a cirurgia⁴⁶.

Técnicas de Procriação Médica Assistida

Apesar da estimulação ovárica controlada e insemina-

ção intra-uterina (IIU) ser apontada na literatura como opção terapêutica em casais com endometriose mínima/ligeira^{44,45,47}, recomendações recentes não advogam a realização da técnica nas mulheres com endometriose. Argumenta-se que com recurso à IIU não se evitam os efeitos do ambiente inflamatório pélvico, esta parece estar associada a recorrência da doença em mulheres operadas e a própria eficácia da técnica é posta em causa independentemente do factor feminino de infertilidade^{39,48,49}.

Uma das principais vantagens do tratamento com FIV/ICSI em pacientes com endometriose parece ser que os gâmetas são removidos do ambiente inflamatório desfavorável, além de maximizar a fecundidade, especialmente se houver distorção da anatomia pélvica^{21,50,51}.

As mulheres com endometriose têm uma redução da resposta ovárica na FIV/ICSI comparativamente a mulheres inférteis sem endometriose. Obtêm em média menor número de ovócitos maduros, têm três vezes mais probabilidade de cancelamento de ciclo por má resposta, mas um número de embriões transferíveis semelhante, assim como menor taxa de gravidez por ciclo, mas igual taxa de parto com nado vivo^{30,41,52}. As punções ováricas são potencialmente mais desafiantes em mulheres com endometriomas. A ocorrência de aspirações foliculares incompletas de forma a evitar a punção transendometrioma, pelo risco de infecção ou rotura do quisto, é baseada no senso comum e carece de evidência sólida^{45,46}.

Não existe evidência suficiente para recomendar o uso de um tipo específico de gonadotrofina na estimulação ovárica ou, particularmente, um dos tipos de análogos da GnRH, em mulheres com endometriose que serão submetidas a ciclos FIV/ICSI^{33,40,50,55,56}.

ENDOMETRIOSE E PRESERVAÇÃO DA FERTILIDADE

A endometriose é uma condição crónica, com altas taxas de recorrência pós-cirúrgica e o seu tratamento pode comprometer a fertilidade. Quanto mais nova for a paciente, maior o número de cirurgias a que poderá estar sujeita.

As taxas de recorrência a 2 e 5 anos após cirurgia rondam os 20 e 40-50% respectivamente, pelo que vários autores advogam o recurso à preservação da fertilidade (PF) nas mulheres afectadas^{17,33,57}. Por outro lado, alguns artigos sugerem que a contracepção oral

previne significativamente a recorrência de endometriomas ováricos, de forma simples e económica^{4,58}.

Dados os riscos de falência ovárica ou perda significativa da sua reserva, parece razoável apresentar opções de PF a pacientes diagnosticadas com endometriomas que precisem de cirurgias agressivas, muitas vezes recorrentes, ou que envolvam intervenção ovárica importante. No entanto, a sua difusão de forma transversal, não deve ser proposta à generalidade das mulheres com a doença, sem evidência robusta^{2,4}. Em Portugal, as técnicas de PF incluem a criopreservação de ovócitos ou tecido ovárico^{4,17,30}.

A técnica de PF a utilizar dá primazia à vitrificação de ovócitos pela mais sólida evidência actual, reportada pela primeira vez em 2009, na endometriose^{2,30,59}. O sucesso da técnica está relacionado com a idade da paciente aquando da vitrificação e está significativamente reduzida após os 36 anos^{30,60}. A probabilidade de recém-nascido vivo varia entre 2-12% por ovócito, de acordo, sobretudo, com a idade da mulher⁶¹.

CONCLUSÃO

A endometriose é a doença feminina do século XXI com maior potencial de comprometimento da qualidade de vida da mulher, excluindo os cancros, sendo cada vez mais prevalente, por ser mais frequentemente diagnosticada. Põe em causa o potencial reprodutivo através de múltiplos mecanismos, que culminam com o comprometimento da função ovárica e diminuição da sua reserva. Ao longo dos anos, a infertilidade, por si só, em mulheres com endometriose, deixou de ser indicação directa para cirurgia. A evidência é clara no que diz respeito à quistectomia e o seu potencial de diminuição da reserva ovárica, pelo que, os endometriomas, no geral, não devem ser intervencionados. A doença infiltrativa incapacitante, por seu turno, deve ser removida. Na presença de infertilidade e endometriose, no que diz respeito às técnicas de PMA, a FIV/ICSI deverão ser consideradas como a primeira linha de tratamento, com um sucesso terapêutico comparável ao de outras causas de infertilidade.

BIBLIOGRAFIA

1. Kennedy S, Bergqvist A, Chapron C, D'Hooghe T, Dunselman G, Greb R, Hummelshoj L, Prentice A, Saridogan E. ESHRE Special Interest Group for Endometriosis and Endometrium Guideline Development. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. *Hum Reprod* 2005; 20:2698–2704.
2. Dunselman G.A.J., Vermeulen N., Becker C., Calhaz-Jorge

- C., D'Hooghe T., De Bie B., Heikinheimo O., Horne A.W., Kiesel L., Nap A., Prentice A., Saridogan E., Soriano D., and Nelen W. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Human Reproduction*, Vol.29, No.3 pp. 400–412, 2014.
3. Nisenblat V, Prentice L, Bossuyt PMM, Farquhar C, Hull ML, Johnson N. Combination of the non-invasive tests for the diagnosis of endometriosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 7.
 4. Somigliana E, Viganò P, Filippi F, Papaleo E, Benaglia L, Candiani M, Vercellini P. Fertility preservation in women with endometriosis: for all, for some, for none? *Human Reproduction*, Vol.0, No.0 pp. 1–7, 2015.
 5. Ozkan S, Murk W, Arici A. Endometriosis and infertility: epidemiology and evidence based treatments. *Ann NY Acad Sci* 2008; 1127:92–100.
 6. Laganà AS, Vitale SG, Trovato MA, Palmara VI, Rapisarda AM, Granese R, Sturlese E, De Dominicis R, Alecci S, Padula F, Chiofalo B, Grasso R, Cignini P, D'Amico P, Triolo O. Full-Thickness Excision versus Shaving by Laparoscopy for Intestinal Deep Infiltrating Endometriosis: Rationale and Potential Treatment Options. *Bio Med Research International*. Volume 2016, Article ID 3617179.
 7. Niu Z, Chen Q, Sun Y, and Feng Y. Long-term pituitary down-regulation before frozen embryo transfer could improve pregnancy outcomes in women with adenomyosis. *Gynecol Endocrinol*, 2013; 29(12): 1026–1030
 8. Chapron C, Tosti C, Marcellin L, Bourdon M, Lafay-Pillet MC, Millischer AE, Streuli I, Borghese B, Petraglia F, Santulli P. Relationship between the magnetic resonance imaging appearance of adenomyosis and endometriosis phenotypes. *Hum Reprod*. 2017 Jul 1;32(7):1393-1401.
 9. Borghese B, Zondervan KT, Abrao MS, Chapron C, Vaiman D. Recent insights on the genetics and epigenetics of endometriosis. *Clin Genet*. 2016 Oct 18.
 10. Houshdaran S, Nezhad CR, Vo KC, Zelenko Z, Irwin JC, Giudice LC. Aberrant Endometrial DNA Methylome and Associated Gene Expression in Endometriosis. *Biol Reprod*. 2016 Nov; 95(5):93.
 11. DeCherney, A.; Nathan, L. - Endometriosis. In: *Current Obstetric & Gynecologic Diagnosis & Treatment*. 11th ed. NY: McGraw Hill, 767–775, 2013.
 12. Donnez J, Binda MM, Donnez O, Dolmans MM. Oxidative stress in the pelvic cavity and its role in the pathogenesis of endometriosis. *Fertil Steril*. 2016 Oct; 106(5):1011-1017.
 13. Miller JE, Ahn SH, Monsanto SP, Khalaj K, Koti M and Taya-de C. Implications of immune dysfunction on endometriosis associated infertility. *Oncotarget*, 2017, Vol. 8, (No. 4), pp: 7138-7147.
 14. Seyhan A, Ata B, Uncu G. The Impact of Endometriosis and Its Treatment on Ovarian Reserve. *Semin Reprod Med* 2015; 33:422–428
 15. Da Broi MG; Navarro PA. Oxidative stress and oocyte quality: ethiopathogenic mechanisms of minimal/mild endometriosis-related infertility. *Cell Tissue Res*. 2016 Apr; 364(1):1-7.
 16. Koga K, Takamura M, Fujii T, and Osuga Y. Prevention of the recurrence of symptom and lesions after conservative surgery for endometriosis. *Fertil Steril*. 2015 Oct; 104(4):793-801.
 17. Carrillo L; Seidman DS; Cittadini E; Meirou D. The role of fertility preservation in patients with endometriosis. *J Assist Reprod Genet* January 2016.
 18. Opøien HK, Fedorcsak P, Polec A, Stensen MH, Åbyholm T, Tanbo T. Do endometriomas induce an inflammatory reaction in nearby follicles? *Hum Reprod*.2013;28:1837-1845.
 19. Evans MB and Decherney AH. Fertility and Endometriosis. *Clinical Obstetrics and Gynecology*. Volume 60, Number 3, 497–502.
 20. Vassilopoulou L, Matalliotakis M, Zervou MI, Matalliotaki C, Spandidos DA, Matalliotakis I and Goulielmos GN. Endometriosis and in vitro fertilisation (Review). *Experimental and Therapeutic Medicine* 16: 1043-1051, 2018.
 21. American Society for Reproductive Medicine. Endometriosis and infertility: a committee opinion. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. *Fertil Steril* 2012; 98:591–598.
 22. Patel BG, Rudnicki M, Yu J, Shu Y, Taylor RN. Progesterone resistance in endometriosis: origins, consequences and interventions. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2017; 96:623–632.
 23. Bazot M, Lafont C, Rouzier R, Roseau G, Thomassin-Naggara I, Dara E. Diagnostic accuracy of physical examination, transvaginal sonography, rectal endoscopic sonography, and magnetic resonance imaging to diagnose deep infiltrating endometriosis. *Fertility and Sterility*, Vol. 92, No. 6, December 2009.
 24. Guerriero S, Condous G, Van Den Bosch T, Valentin L, Leone FPG, Van Schoubroeck D, Exacoustos C, Install e AJF, Martins WP, Abrao MS, Hudelist G, Bazot M, Alcazar JL, Gonc MO, Pascual MA, Ajossa S, Savelli L, Dunham R, Reid S, Menakaya U, Bourne T, Ferrero S, Leon M, Bignardi T, Holland T, Jurkovic D, Benacerraf B, Osuga Y, Somigliana E and Timmerman D. Systematic approach to sonographic evaluation of the pelvis in women with suspected endometriosis, including terms, definitions and measurements: a consensus opinion from the International Deep Endometriosis Analysis (IDEA) group. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 48: 318–332.
 25. Guerriero S, Ajossa S, Orozco R, Perniciano M, Jurado M, Melis GB and Alcazar JL. Accuracy of transvaginal ultrasound for diagnosis of deep endometriosis in the rectosigmoid: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 47: 281–289
 26. Guerriero S, Saba L, Pascual MA, Ajossa S, Rodriguez I, Mais V, Alcazar JL. Transvaginal ultrasound (TVS) versus Magnetic Resonance (MR) for diagnosing deep infiltrating endometriosis: a systematic review and meta-analysis.
 27. Kavoussia SK, Limb CS, Skinner BD, Lebovic DI, As-Sanie S. New paradigms in the diagnosis and management of endometriosis. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2016 Aug; 28(4):267-276.
 28. ASRM. 1997. Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996. *Fertil and Steril* 67, 817-821.
 29. Vercellini P, Buggio L, Berlanda N, Barbara G, Somigliana E, Bosari S. Estrogen-progestins and progestins for the management of endometriosis. *Fertil Steril*. 2016 Dec; 106(7):1552-1571.e2.
 30. Barnett R, Banks N, Decherney AH. Endometriosis and Fertility Preservation. *Clinical Obstetrics and Gynecology*. Volume 60, Number 3, 517–523
 31. Duffy JM, Arambage K, Correa FJ, Olive D, Farquhar C, Garry R, Barlow DH, Jacobson TZ. Laparoscopic surgery for endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Apr 3;(4):CD011031.
 32. Demiroglu A, Guven S, Baykal C, Gurgan T. Effect of endometrioma cystectomy on IVF outcome: a prospective randomized study. *Reprod Biomed Online* 2006;12:639–643.
 33. Guo SW. Recurrence of endometriosis and its control. *Hum*

Reprod Update. 2009;15:441–461.

34. Tandoi I, Somigliana E, Riparini J, Ronzoni S, Viganò P, Candiani M. High rate of endometriosis recurrence in young women. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2011; 24:376–379.

35. Working group of ESGE, ESHRE and WES, Saridogan E, Becker CM, Feki A, Grimbizis GF, Hummelshoj L, Keckstein J, Nisolle M, Tanos V, Ulrich UA, Vermeulen N, and De Wilde RL. Recommendations for the Surgical Treatment of Endometriosis. Part 1: Ovarian Endometrioma Human Reproduction Open, pp. 1–6, 2017.

36. Somigliana E, Viganò P, Benaglia L, Busnelli A, Paffoni A, Vercellini P. Ovarian stimulation and endometriosis progression or recurrence: a systematic review. *Reprod Biomed Online.* 2019 Feb; 38(2):185-194. doi: 10.1016/j.rbmo.2018.11.021. Epub 2018 Dec 23.

37. Rudnicki M, Gemzell-Danielsson K, Gidolf S. When endometriosis is the barrier for fertility. Nordic Federation of Societies of Obstetrics and Gynecology, *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 96 (2017) 621–622.

38. Somigliana E and Garcia-Velasco JA. Treatment of infertility associated with deep endometriosis: definition of therapeutic balances. *Fertility and Sterility*® Vol. 104, No. 4, October 2015 0015-0282.

39. ETIC Endometriosis Treatment Italian Club. When more is not better: 10 'don'ts' in endometriosis management. An ETIC position statement. *Human Reproduction Open*, pp. 1–15, 2019.

40. Drakopoulos P, Rosetti J, Pluchino N, Blockeel C, Santos-Ribeiro S, de Brucker M, Drakakis P, Camus M, Tournaye H, Polyzos NP. Does the type of GnRH analogue used, affect live birth rates in women with endometriosis undergoing IVF/ICSI treatment, according to the rAFS stage? *Gynecol Endocrinol.* 2018 Oct; 34(10):884-889.

41. Rossi AC, Prefumo F. The effects of surgery for endometriosis on pregnancy outcomes following in vitro fertilization and embryo transfer: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet.* 2016 Sep; 294(3):647-655.

42. Nesbitt-Hawes EM, Campbell N, Maley PE, Won H, Hooshmand D, Henry A, Ledger W, Abbott JA. The Surgical Treatment of Severe Endometriosis Positively Affects the Chance of Natural or Assisted Pregnancy Postoperatively. *Biomed Res Int.* 2015;2015:438790.

43. Goldberg JM, Falcone T, Diamond MP. Current controversies in tubal disease, endometriosis, and pelvic adhesion. *Fertil Steril.* 2019 Sep; 112(3):417-425.

44. Zhang X, Liu D, Huang W, Wang Q, Feng X, Tan J. Prediction of endometriosis fertility index in patients with endometriosis-associated infertility after laparoscopic treatment, *Reproductive BioMedicine Online* (2018).

45. Adamson GD, Pasta DJ. Endometriosis fertility index: the new, validated endometriosis staging system. *Fertil Steril* 94, 1609-15, 2010.

46. Hwu YM, Wu FS, Li SH, Sun FJ, Lin MH, Lee RK. The impact of endometrioma and laparoscopic cystectomy on serum anti-Müllerian hormone levels. *Reprod Biol Endocrinol* 2011 9:80.

47. Tomassetti C, Geysenbergh B, Meuleman C, Timmerman D, Fieuws S, D'Hooghe, T. External validation of the endometriosis fertility index (EFI) staging system for predicting non-ART pregnancy after endometriosis surgery. *Hum Reprod* 28, 1280-8. 2013.

48. Tanbo T, Fedorcsak P. Endometriosis-associated infertility: aspects of pathophysiological mechanisms and treatment options. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2017 Jun;96(6):659-667.

49. Gandhi AR, Carvalho LF, Nutter B, Falcone T. Determining the fertility benefit of controlled ovarian hyperstimulation with intrauterine insemination after operative laparoscopy in patients with endometriosis. *J Minim Invasive Gynecol* 21, 101-8.2014.

50. Declerck W, Osmanagaoglu K, Verschueren K, Comhaire F, Devroey P. RCT to evaluate the influence of adjuvant medical treatment of peritoneal endometriosis on the outcome of IVF. *Human Reproduction, Vol.0, No.0* pp. 1–7, 2016

51. Carneiro MM, Costa LMP, Ávila I. To operate or not to operate on women with deep infiltrating endometriosis (DIE) before in vitro fertilization (IVF). *JBRA Assisted Reproduction* 2017; 21 (2):120-125.

52. Hamdan M, Dunselman G, Li TC, Cheong Y. The impact of endometrioma on IVF/ICSI outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2015; 21:809–815.

53. Benaglia L, Busnelli A, Biancardi R, Vegetti W, Reschini M, Vercellini P, Somigliana E. Oocyte retrieval difficulties in women with ovarian endometriomas, *Reproductive BioMedicine Online*, 2018.

54. Garcia-Velasco JA, Somigliana E. Management of endometriomas in women requiring IVF: to touch or not to touch. *Hum. Reprod.* 24, 496–501, 2009.

55. Pabuccu R, Onalan G, Kaya C. GnRH agonist and antagonist protocols for stage I-II endometriosis and endometrioma in in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection cycles. *Fertil Steril* 2007; 88:832–839.

56. Kolanska K, Cohen J, Bendifallah S, Salleret L, Antoine JM, Chabbert-Buffet N, Darai E, d'Argent EM. Pregnancy outcomes after controlled ovarian hyperstimulation in women with endometriosis-associated infertility: GnRH-agonist versus GnRH-antagonist. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2017 Nov;46(9):681-686.

57. Seyhan A, Ata B, Uncu G. The impact of endometriosis and its treatment on ovarian reserve. *Semin Reprod Med.* 2015; 33:422–428.

58. Vercellini P, De Matteis S, Somigliana E, Buggio L, Frattaruolo MP, Fedele L. Long-term adjuvant therapy for the prevention of postoperative endometrioma recurrence: a systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2013; 92:8–16.

59. Elizur SE, Chain RC, Holzer HE, Gidoni Y, Tulandi T, Tan SL. Cryopreservation of oocytes in a young woman with severe and symptomatic endometriosis: a new indication for fertility preservation. *Fertil Steril.* 2009; 91:293.e1–293.e3.

60. Cil AP, Bang H, Oktay K. Age-specific probability of live birth with oocyte cryopreservation: an individual patient data meta-analysis. *Fertil Steril.* 2013;100:492–499.

61. Cobo A, García-Velasco JA, Coello A, Domingo J, Pellicer A, Remohí J. Oocyte vitrification as an efficient option for elective fertility preservation. *Fertility and Sterility*, March 2016, Volume 105, Issue 3, Pages 755–764.e8

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA

Cláudia Tomás
Hospital Garcia de Orta
Almada, Portugal
E-Mail: clautomas@gmail.com

RECEBIDO EM: 15/07/2019

ACEITE PARA PUBLICAÇÃO: 01/12/2019