

O impacto da Endometriose na Infertilidade Feminina: uma monografia sobre o seu reflexo psicossocial

Ana João Carvalho dos Santos

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(mestrado integrado)

Orientador: Prof. Doutor Renato Silva Martins

fevereiro de 2024

Declaração de Integridade

Eu, Ana João Carvalho dos Santos, que abaixo assino, estudante com o número de inscrição 41956 do Mestrado Integrado em Medicina da Faculdade de Ciências da Saúde, declaro ter desenvolvido o presente trabalho e elaborado o presente texto em total consonância com o **Código de Integridades da Universidade da Beira Interior**.

Mais concretamente afirmo não ter incorrido em qualquer das variedades de Fraude Académica, e que aqui declaro conhecer, que em particular atendi à exigida referenciação de frases, extratos, imagens e outras formas de trabalho intelectual, e assumindo assim na íntegra as responsabilidades da autoria.

Universidade da Beira Interior, Covilhã 05 /02 /2024

Ana João Carvalho dos Santos

Dedicatória

Aos meus pais e irmão, por todo o amor incondicional, esforço constante e por terem tornado um sonho realidade.

Aos meus avós, por todas as rezas e palavras amorosas.

Ao meu namorado, por todo o carinho e por me encorajar, diariamente, a não desistir dos meus sonhos.

À minha gatinha, por estar sempre comigo, mesmo não tendo escolha.

E por fim, mas não menos importante, às minhas amigas por terem atribuído a esta cidade e faculdade, o significado de casa e partilharem juntamente comigo, esta grande aventura!

Agradecimentos

À Universidade da Beira Interior e à Faculdade de Ciências da Saúde, por serem o meu local de formação e aprendizagem contínua.

Ao meu orientador, Doutor Renato Martins, pela disponibilidade, dedicação, ensinamentos e apoio constante durante a realização desta dissertação.

A todos os meus médicos, professores e tutores, pelo crescimento imenso que tive, que apenas foi possível graças aos desafios diários a que fui proposta.

Prefácio

*Talvez que amanhã
Em outra paisagem
Digas que foi vã
Toda esta viagem
Até onde quis
Ser quem me agrada...
Mas ali fui feliz...
Não digas nada.*

Fernando Pessoa

Resumo

A Endometriose é uma patologia crónica debilitante caracterizada pela presença de endométrio localizado fora da cavidade uterina. A sintomatologia é muito diversa e inespecífica, manifestando-se com dismenorreia, dispareunia, dor pélvica, pelo que, muitas vezes, o diagnóstico de endometriose é adiado. Neste sentido, o diagnóstico precoce, a consciencialização para a doença e o planeamento familiar adequado são essenciais na prevenção da infertilidade feminina através de uma referenciação, atempada, para os cuidados de saúde. Contudo, apesar do diagnóstico precoce ser extremamente importante, deve-se, igualmente, atuar de forma a potenciar o controlo da sintomatologia e consequentemente, a melhorar a qualidade de vida das mulheres.

Deste modo, o objetivo desta dissertação, em modelo de monografia, é aferir o impacto da endometriose na infertilidade feminina, no reflexo psicossocial e as suas repercussões emocionais/psicológicas nas mulheres afetadas. Ainda será objeto de análise a influência do diagnóstico precoce na prevenção da infertilidade, a identificação dos potenciais fatores de risco associados, a necessidade da intervenção em tempo útil e a utilização de abordagens de tratamentos personalizados com vista a otimizar o prognóstico.

Em suma, de forma a atingir os objetivos supracitados, foi realizada uma pesquisa alargada de literatura científica, que decorreu de maio a novembro de 2023, na base de dados “*PubMed*” e “*CrossRef*”. Os artigos mais recentes foram priorizados, mas a data de publicação não foi um critério de exclusão.

Palavras-chave

Endometriosis;female infertility;infertility pathophysiology;quality of life;psychosocial wellbeing.

Abstract

Endometriosis is a debilitating chronic condition characterized by the presence of endometrial tissue outside the uterine cavity. The symptoms are diverse and nonspecific, presenting with dysmenorrhea, dyspareunia, pelvic pain, which often leads to delayed diagnosis. In this regard, early diagnosis, disease awareness, and appropriate family planning are essential in preventing female infertility through timely referral to healthcare. However, despite the crucial importance of early diagnosis, efforts should also be directed towards optimizing symptom control and, consequently, improving the quality of life for affected women.

The aim of this monography is to assess the impact of endometriosis on female infertility, its psychosocial reflection, and the emotional/psychological repercussions on affected women. The analysis will also include the influence of early diagnosis in preventing infertility, the identification of potential associated risk factors, the need for timely intervention, and the utilization of personalized treatment approaches to optimize prognosis.

In summary, to achieve the previous objectives, an extensive literature review was conducted from May to November 2023, using the "*Pubmed*" and "*CrossRef*" database.

Keywords

Endometriosis;female infertility;infertility pathophysiology;quality of life;psychosocial wellbeing.

Índice

Dedicatória	v
Agradecimentos	vii
Prefácio	ix
Resumo	xi
Abstract	xiii
Lista de Figuras	xvii
Lista de Tabelas	xix
Lista de Acrónimos	xxi
Introdução	1
Metodologia	3
Capítulo 1: Endometriose	5
1.1: Definição e características da endometriose	5
1.2: Prevalência e Fatores de risco associados à endometriose	8
1.3: Sintomas e manifestações clínicas da endometriose	9
Capítulo 2: Infertilidade	11
2.1: Mecanismos fisiopatológicos envolvidos na infertilidade associada a endometriose	11
Capítulo 3: Diagnóstico da Endometriose	19
3.1: Meios Complementares de Diagnóstico	19
3.2: Importância do diagnóstico precoce na prevenção da infertilidade	23
Capítulo 4: Tratamento da endometriose e da endometriose associada à infertilidade	25
4.1: Abordagens terapêuticas farmacológicas	25
4.2: Abordagens terapêuticas cirúrgicas	28
4.3: Técnicas de Procriação Medicamente Assistida	29
4.4: Preservação da fertilidade	32
4.5: Mudança do paradigma diagnóstico e terapêutico	33
Capítulo 5: Impacto psicossocial da endometriose	35
5.1: Repercussões emocionais e psicológicas nas mulheres afetadas	35
Conclusão	39
Referências Bibliográficas	41

Lista de Figuras

Figura 1- Estádios da endometriose segundo a ASRM, adaptado de [14]

Figura 2- Génese da endometriose, adaptado de [13]

Figura 3- O impacto da inflamação no endométrio de mulheres com endometriose, adaptado de [38]

Figura 4- Resumo da fisiopatologia da endometriose associada à infertilidade, adaptado de [19]

Figura 5- Indicadores a serem questionados aquando da suspeita de endometriose, adaptado de [13]

Figura 6- Algoritmo para diagnóstico da endometriose, adaptado de [5]

Figura 7- Riscos associados à realização de cirurgia de remoção de endometrioma antes da FIV e riscos associados à realização de FIV antes de cirurgia de remoção do mesmo, adaptado de [82]

Figura 8 - Diferentes abordagens para uma adequada gestão da endometriose, adaptado de [13]

Lista de Tabelas

Tabela 1- Técnicas úteis para os profissionais de saúde utilizarem quando abordarem o impacto da endometriose na qualidade de vidas das mulheres, adaptado de [95]

Lista de Acrónimos

AINES	Anti-inflamatórios não esteroides
ASRM	American Society for Reproductive Medicine
DESI-MS	Espectrometria de Massas por Ionização e Dessorção
DGS	Direção Geral de Saúde
DIE	Endometriose infiltrativa profunda
FIV	Fertilização in Vitro
GnRH	Hormona libertadora de gonadotrofinas
IIU	Inseminação Intrauterina
IL	Interleucina
LIF	Fator Inibidor de Leucemia
OMA	Endometrioma ovárico
OMS	Organização Mundial de Saúde
PMA	Procriação Medicamente Assistida
SUP	Endometriose peritoneal superficial
TGF	Fator de Crescimento Transformador
TNF	Fator de Necrose Tumoral

Introdução

A endometriose define-se, como um processo inflamatório crónico que se desenvolve devido à presença de tecido semelhante ao endométrio, como glândulas e estroma, fora da cavidade uterina¹ e afeta uma em cada 10 mulheres em idade reprodutiva e, um número desconhecido de pessoas transgénero e não binárias².

Como consequência da inflamação e da existência de tecido endometrial ectópico, ocorre o aparecimento de sintomas e sinais incapacitantes, como dor pélvica crónica, dismenorrea, dispareunia, disúria e infertilidade. A endometriose também está frequentemente associada a outras comorbilidades como síndrome do intestino irritável, síndrome da bexiga dolorosa/cistite intersticial e síndrome de dor vulvar, bem como enxaqueca e fibromialgia.^{2,3}

Contudo, por se tratarem de sintomas tão inespecíficos, determinar a prevalência da endometriose é desafiador e o diagnóstico é muitas vezes adiado. A endometriose é uma doença extraordinariamente complexa que apresenta lacunas significativas na rapidez e precisão do diagnóstico⁴, o contribuiu para o período de latência de 7 a 11 anos, entre o aparecimento dos primeiros sintomas e o seu diagnóstico e respetivo, tratamento cirúrgico.^{5,6}

Entre 30-50% das pessoas com útero e infertilidade têm endometriose, sendo o diagnóstico desta patologia uma peça fulcral para a gestão e tratamento da infertilidade.^{5,7}

Por outro lado, o facto de ser uma doença crónica, sem cura e altamente recidivante, faz com que esta doença afete a qualidade de vida destas mulheres⁸ e nesse sentido, deve-se atuar de forma a aliviar os sintomas e consequentemente, reduzir as limitações nas atividades de vida diária⁹, social e laboral, provenientes, da sintomatologia tão marcada desta patologia.

Por estes motivos, o paradigma diagnóstico deve ser alterado para uma abordagem multimodal¹⁰, tendo em consideração a complexidade e a variabilidade individual da doença por meio da medicina de precisão.⁵ Uma melhor aliança entre profissionais médicos e os seus pacientes é também um aspeto essencial a ser desenvolvido, resultando numa maior validação médica dos sintomas vivenciados, sendo este, um passo necessário para o processo de uma melhor gestão da sintomatologia quer física, quer emocional e psicológica sentida pelas mulheres com endometriose.¹¹

Em suma, o objetivo desta dissertação é aferir o impacto da endometriose na infertilidade feminina e as suas repercussões emocionais/psicológicas/psicossociais nas mulheres afetadas. Ainda será objeto de análise a influência do diagnóstico precoce na prevenção da infertilidade, a necessidade da intervenção em tempo útil e a utilização de abordagens de tratamentos personalizados com vista a otimizar o prognóstico.

Metodologia

De forma a atingir os objetivos supracitados, foi realizada uma pesquisa alargada de literatura científica, que decorreu de maio a novembro de 2023.

Para o efeito recorreu-se à base de dados “*Pubmed*” e “*CrossRef*”, sendo utilizadas como principais palavras-chave: “endometriosis”, “female infertility”, “infertility pathophysiology”, “quality of life” and “psychosocial wellbeing”.

Os artigos mais recentes foram priorizados com o propósito de obter informação mais atual, contudo a data de publicação não foi um critério de exclusão.

Filtraram-se os artigos pelo idioma, incluindo na pesquisa aqueles publicados em inglês, português e espanhol. Foram incluídos artigos de investigação, artigos de revisão, revisões sistemáticas e meta-análises, que inicialmente foram selecionados pela relevância do título e do resumo. Desta forma, constituíram critérios de inclusão os anteriormente mencionados, bem como o acesso ao texto disponível na íntegra em PDF.

Foram, ainda, consultados o livro de texto “*Beckmann and Ling’s Obstetrics and Gynecology*”, “Ginecologia Fundamental” da editora Lidel, *website* da Organização Mundial de Saúde, Direção Geral de Saúde e *American Society for Reproductive Medicine*.

Durante a pesquisa inicial foram encontradas 11380 publicações, sendo que após uma revisão dos títulos e resumos foram selecionados 73 artigos e, após avaliação de elegibilidade por texto completo, selecionaram-se 57 artigos para serem incluídas nesta monografia. Foram adicionadas 39 referências, identificadas através da consulta de outros artigos, tendo por base os artigos supracitados e, ainda, correspondentes aos livros e *websites* mencionados anteriormente.

Capítulo 1: Endometriose

1.1: Definição e características da endometriose

A endometriose define-se como um processo inflamatório, hormonal, imunológico, sistémico, crónico que se desenvolve devido à presença de tecido semelhante ao endométrio em localização ectópica e afeta, predominantemente, mulheres em idade fértil. Melhora durante a gravidez, menopausa ou no decurso de terapêutica com estroprogestativos, isto é, em todas as condições em que não haja fluxo menstrual.

Habitualmente, localiza-se nos ovários, miométrio (adenomiose) e no tórus uterino (local de junção dos ligamentos útero-sagrados) podendo surgir em outros órgãos, como a bexiga, o intestino ou pulmão.¹²

A endometriose apresenta três fenótipos: lesões peritoneais superficiais, endometriomas dos ovários e endometriose infiltrativa profunda. As lesões endometriais superficiais que ocorrem no peritoneu (tecido que reveste a cavidade pélvica) constituem a forma menos grave de endometriose. Por outro lado, os endometriomas são massas quísticas que surgem a partir de tecido endometrial ectópico e crescem dentro do ovário. Por sua vez, o fenótipo mais grave são as lesões infiltrativas profundas, definidas como lesões que penetram em tecidos mais profundos que 5 mm sob a superfície peritoneal (como os ligamentos útero-sacrais) ou como lesões que infiltram a muscularis própria dos órgãos que circundam o útero (como a bexiga, intestino com ou sem oclusão, e ureter).

A endometriose é estratificada pela classificação da *American Society for Reproductive Medicine* em quatro estadios (I, II, III e IV) de acordo com a avaliação cirúrgica do tamanho, localização, gravidade das lesões endometriais e a ocorrência de aderências.¹³

Estes aspetos são pontuados correspondendo, respetivamente, a Estadio I (mínimo): 1-5 pontos; Estadio II (leve): 6-15 pontos; Estadio III (moderado): 16-40 pontos; Estadio IV (severo): >40 pontos, como se pode observar na Figura 1.







STAGE I (MINIMAL)	STAGE II (MILD)	STAGE III (MODERATE)
 <p>PERITONEUM Superficial endo - 1-3cm -2</p> <p>R OVARY Superficial endo - < 1cm -1 Filmy adhesions - < $\frac{1}{3}$ -$\frac{1}{4}$ TOTAL POINTS $\frac{-1}{4}$</p>	 <p>PERITONEUM Deep endo - > 3cm -6</p> <p>R OVARY Superficial endo - < 1cm -1 Filmy adhesions - < $\frac{1}{3}$ -1</p> <p>L OVARY Superficial endo - < 1cm -$\frac{1}{9}$ TOTAL POINTS $\frac{-1}{9}$</p>	 <p>PERITONEUM Deep endo - > 3cm -6</p> <p>CULDESAC Partial obliteration -4</p> <p>L OVARY Deep endo - 1-3cm -16 TOTAL POINTS $\frac{-16}{26}$</p>
 <p>PERITONEUM Superficial endo - > 3cm -4</p> <p>R TUBE Filmy adhesions - < $\frac{1}{3}$ -1</p> <p>R OVARY Filmy adhesions - < $\frac{1}{3}$ -1</p> <p>L TUBE Dense adhesions - < $\frac{1}{3}$ -16*</p> <p>L OVARY Deep endo - < 1cm -4 Dense adhesions - < $\frac{1}{3}$ -$\frac{4}{30}$ TOTAL POINTS $\frac{-4}{30}$</p>	 <p>PERITONEUM superficial endo - > 3cm -4</p> <p>L OVARY Deep endo - 1-3cm -32** Dense adhesions - < $\frac{1}{3}$ -8**</p> <p>L TUBE Dense adhesions - < $\frac{1}{3}$ -8** TOTAL POINTS $\frac{-52}{52}$</p> <p>*Point assignment changed to 16 **Point assignment doubled</p>	 <p>PERITONEUM Deep endo - > 3cm -6</p> <p>CULDESAC Complete obliteration -40</p> <p>R OVARY Deep endo - 1-3cm -16 Dense adhesions - < $\frac{1}{3}$ -4</p> <p>L TUBE Dense adhesions - > $\frac{2}{3}$ -16</p> <p>L OVARY Deep endo - 1-3cm -16 Dense adhesions - > $\frac{2}{3}$ -16 TOTAL POINTS $\frac{-16}{114}$</p>

Figura 1- Estádios da endometriose segundo a ASRM, adaptado de [14]

Contudo, o estádio/gravidade das lesões endometrióticas não se correlaciona com a intensidade da sintomatologia, o que dificulta ainda mais a gestão da mesma. Assim, o tipo de dor é considerado correlacionado com a localização da lesão endometriótica, enquanto a intensidade da dor tem sido relatada como proporcional à profundidade das lesões associadas a endometriose infiltrativa profunda.

Neste sentido, a gestão atual da endometriose deve ser centrada no paciente de acordo com as intenções e prioridades do mesmo, em vez de se focar nas lesões endometrióticas. Os sintomas, nomeadamente a dor, devem ser tratados sem demora para evitar a sensibilização central, entidade clínica em que a pessoa sente dor independentemente do estímulo periférico, podendo explicar as síndromes de dor crónica coexistentes como a fibromialgia.¹³

Existem três teorias principais sobre a histogénese da doença: a Teoria Metastática (menstruação retrógrada), a Teoria Metaplásica (diferenciação das superfícies serosas) e a Teoria de Indução (diferenciação do tecido mesenquimatoso em tecido endometrial).¹²

Na teoria da implantação metastática por menstruação retrógrada considera-se que existe transporte de fragmentos do tecido endometrial, de modo retrógrado, desde o útero até à cavidade peritoneal através das trompas de Falópio. As células endometriais mantêm viabilidade e implantam-se nas superfícies serosas, fora do útero. Esta teoria é favorecida pelo facto de que em cerca de 90% das mulheres^{15,16,17} existe algum grau de menstruação

retrógrada, desde que exista permeabilidade tubária^{18,19} e a endometriose é observada com maior frequência em mulheres que, por serem portadoras de anomalias do desenvolvimento dos ductos müllerianos, apresentam um maior fluxo retrógrado.

Por outro lado, também a distribuição anatômica das lesões endometrióticas é uma forte evidência a favor da hipótese da menstruação retrógrada. Enquanto as lesões endometrióticas na pélvis são observadas com mais frequência no compartimento posterior e lado esquerdo, as lesões no abdômen e tórax são localizadas, preferencialmente, no lado direito. Esta distribuição assimétrica pode ser explicada pelo efeito da gravidade no fluxo menstrual, pela anatomia abdominopélvica (a presença do cólon sigmoide e do ligamento falciforme) e pelo fluxo peritoneal que ocorre no sentido do relógio.²⁰

Embora esta teoria seja a mais aceita^{21,22,23}, não explica o motivo pelo qual nem todas as mulheres com fluxo retrógrado desenvolvem endometriose, os casos raros de endometriose no pulmão, cérebro ou outros tecidos moles e, ainda, as mulheres que não menstruam (como seja na síndrome de Turner ou na ausência de útero) e, mesmo assim desenvolvem endometriose. Face a estas lacunas estão a ser estudadas outras vias de disseminação metastática que incluem o transporte de células do endométrio para locais distantes através da corrente sanguínea e vasos linfáticos e ainda, iatrogenicamente durante intervenções cirúrgicas ou biópsias por agulha.^{24,25}

Por outro lado, a Teoria Metaplásica das superfícies serosas defende que, na presença de um estímulo inflamatório estrogénico, ocorre metaplasia do epitélio celómico, diferenciando-se as células peritoneais em células endometriais funcionantes.²⁶ Isto explica a localização de endometriose nos ovários, trompas de Falópio e colo do útero.²⁷

Por fim, a Teoria da Indução é uma combinação das duas últimas e sugere que o endométrio descamado liberta substâncias que induzem a diferenciação de tecido mesenquimatoso indiferenciado a tecido endometriótico.

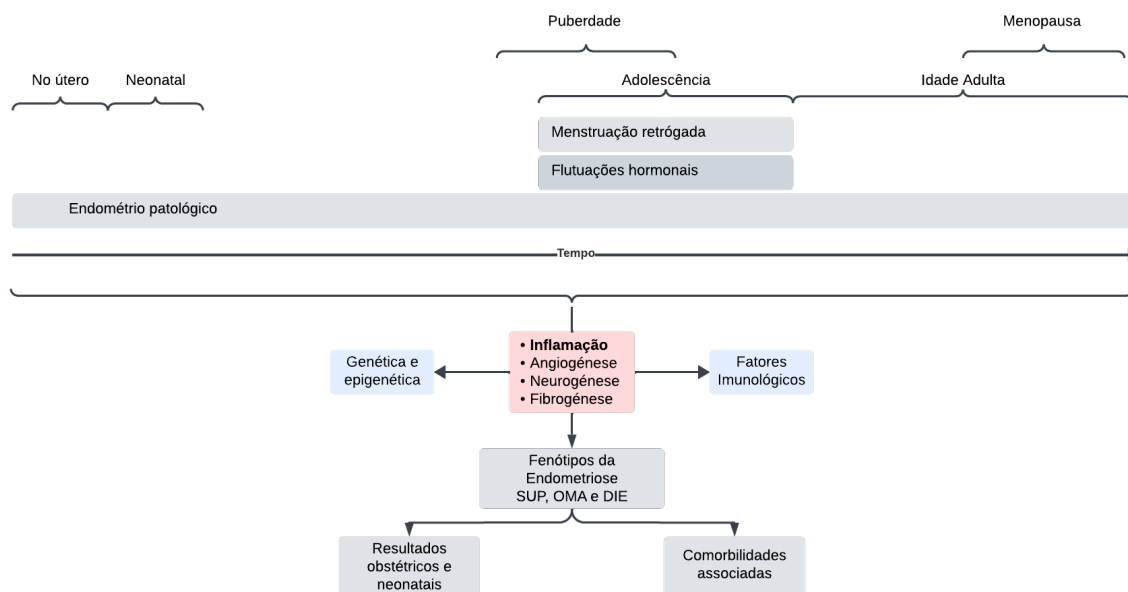


Figura 2- Gênese da endometriose, adaptado de [13]

1.2: Prevalência e fatores de risco associados à endometriose

A prevalência da endometriose, em adolescentes, tem sido estimada entre 19% a 73% dos que apresentam dismenorreia grave e dor pélvica crônica.²⁸ Infelizmente, a endometriose frequentemente não é considerada entre as possíveis causas de sintomas debilitantes entre os adolescentes, pois os prestadores de cuidados de saúde, familiares e o próprio paciente podem não estar familiarizados com a doença e como diagnosticá-la e/ou tratá-la.⁵

Por outro lado, muitas vezes, considera-se que as mulheres, nomeadamente, as adolescentes, estão a somatizar esses sintomas, o que prolonga o caminho até o diagnóstico e tratamento da patologia. Assim, para um adequado diagnóstico e uma gestão apropriada da sintomatologia das mesmas, deve-se favorecer a realização de uma detalhada anamnese, pesquisando história dos sintomas, idade da menarca, história familiar de endometriose, malformações genitais obstrutivas e além disso, se possível, proceder-se à realização de exame pélvico e ultrassonografia transvaginal.²⁹

No outro extremo do ciclo reprodutivo, no período pós-menopausa, a endometriose ainda pode persistir ou, raramente, se desenvolver de novo. Embora a endometriose seja uma doença dependente de estrogénio e a maioria das pacientes afetadas tenha remissão de seus sintomas após a menopausa, a doença também pode sintetizar estradiol e ser autoestimulante na ausência de função ovárica. Especialmente, nesta fase etária, outras

causas de dor pélvica devem ser averiguadas e massas ováricas/pélvicas com presença de critérios de malignidade merecem uma avaliação minuciosa e atenta, uma vez que o risco de malignidade, independentemente do histórico de endometriose, é maior com a idade. Além disso, apesar de se tratar de uma doença benigna, estão descritas situações de malignização, sendo o carcinoma endometrióide do ovário o mais frequentemente associado a endometriose.¹²

Por fim, destaco que todos os fatores conhecidos que aumentam o fluxo menstrual ou aumentam o período fértil constituem fatores de risco para a endometriose, incluindo idade precoce da menarca, menorragias intensas e prolongadas, bem como ciclos menstruais curtos. Estes aspetos ressaltam, mais uma vez, a importância da realização de uma anaméne cuidada e detelhada.¹³

1.3: Sintomas e manifestações clínicas da endometriose

Tipicamente, a endometriose está associada a sintomatologia dolorosa grave, como dismenorreia, dispareunia profunda, dor pélvica crónica e defecação dolorosa.^{30,31}

A compreensão da dor associada à endometriose progrediu de um modelo puramente nociceptivo, com as lesões de endometriose como geradoras da dor (em particular, inflamação, fibrose, nomeadamente subsequentes à laparoscopia diagnóstica e “curativa”), para uma consciência de que tanto mecanismos neuropáticos quanto nociplásticos podem estar presentes em algumas pessoas com endometriose.²

Em suma, é recomendada a educação do paciente e familiares relativamente à doença, para aumentar a consciencialização acerca da endometriose entre a população leiga, mas também se deve investir na formação dos Cuidados de Saúde Primários, uma vez que, a maioria das mulheres se apresentará pela primeira vez neste serviço e uma grande parte da prestação e atendimento contínuo também será realizado aqui. O impacto da falta de conhecimento sobre o que é caracterizado como “normal” afeta enormemente a busca por cuidados de saúde bem, como os cuidados prestados, levando a uma falta de compreensão e aceitação social.^{32,33}

Capítulo 2: Infertilidade

A Infertilidade é definida como a incapacidade de um casal alcançar uma gravidez após 12 meses ou mais de relações sexuais regulares e não protegidas, segundo a OMS.³⁴

Entre 30% a 50% das pessoas com útero e infertilidade têm endometriose. Neste sentido, é fulcral o diagnóstico precoce para a prevenção da infertilidade, devendo ser realizada, primariamente, uma anamnese detalhada, abordando vários aspetos como: idade da paciente; avaliação da existência de infertilidade, nomeadamente duração da mesma; gravidezes anteriores e os seus resultados, de modo a descartar infertilidade primária; comorbilidades; existência de endometriomas e avaliação do parceiro masculino.⁵

Como vai ser abordado de seguida, o ambiente pró-inflamatório associado à endometriose pode afetar o próprio endométrio, as trompas de Falópio, os gâmetas e o transporte do embrião. Adicionalmente, os pacientes com endometriose também têm maior comprometimento da reserva ovárica, o que pode constituir uma causa adicional de infertilidade.³⁵

A incapacidade de conceber é extremamente angustiante e em várias situações pode resultar em perda de autoestima, depressão, ansiedade, bem como níveis aumentados de frustração e culpa. Além disso, pode levar a comprometimento da função sexual e a discussões conjugais.³⁶

Por outro lado, também se reconhece que fatores psicológicos, nomeadamente, a depressão, podem afetar a taxa de sucesso dos tratamentos de fertilidade, criando-se, deste modo, um círculo vicioso de degradação da saúde mental.³⁷

2.1: Mecanismos fisiopatológicos envolvidos na infertilidade associada a endometriose

A endometriose é uma das causas mais comuns de infertilidade feminina.

O mecanismo pelo qual a endometriose prejudica a recetividade endometrial e, conseqüentemente, a fertilidade não é totalmente compreendido, no entanto, estudos recentes identificaram a presença de alterações inerentes à função endometrial em mulheres com endometriose e infertilidade.

O endométrio é uma estrutura complexa e altamente ativa na função reprodutiva feminina que desempenha um papel crucial ao receber o embrião, promover a sua implantação, realizar a decidualização e contribuir para o crescimento e desenvolvimento embrionário.

Neste sentido, uma função endometrial comprometida pode interferir com a "janela de implantação", não permitindo a implantação embrionária, o que pode levar a infertilidade.

De seguida, irei abordar várias alterações, em diversos processos celulares, que culminam na perturbação da recetividade endometrial em mulheres com endometriose.³⁸

Desregulação dos Sinais de Progesterona e Estrogénio:

O endométrio humano é um tecido composto por células epiteliais (luminais e glandulares), estromais, imunes e vasculares. Estas células são alvo de hormonas esteroides dos ovários, nomeadamente estrogénio (principalmente, 17 β -estradiol) e progesterona que se ligam respetivamente, aos recetores de estrogénio e de progesterona, de modo a regularem a sua transcrição génica.

No endométrio normal, os sinais de progesterona e estrogénio trabalham conjuntamente para inibir a proliferação epitelial e facilitar a transição para um estado recetivo para o embrião durante a "janela de implantação". No entanto, na endometriose, a disfunção dos sinais de progesterona e estrogénio resulta em resistência à progesterona e dominância estrogénica.³⁹

Resistência à Progesterona:

A progesterona é um regulador hormonal fundamental para preparar o útero para a implantação. Assim, a expressão específica do Recetor de Progesterona nas células epiteliais do endométrio é crucial para a implantação do embrião, a supressão da proliferação epitelial induzida pelo estrogénio e a decidualização do estroma.⁴⁰

No entanto, quando o endométrio não responde adequadamente à exposição a progesterona, manifestando-se como uma falha na ativação do recetor da progesterona, ocorre o fenómeno de resistência à progesterona.

Dominância Estrogénica:

O estrogénio é um determinante-chave na regulação da transição do endométrio para um estado recetivo ao embrião. Os níveis de estrogénio determinam a duração da "janela de implantação", sendo que níveis altos de estrogénio diminuem rapidamente a duração da

mesma.⁴¹ A endometriose é uma doença dependente de estrogénio caracterizada por uma sinalização estrogénica hiperativa, resultando na superprodução de 17- β estradiol. Este excesso de produção de estrogénios ao invés de promover que o endométrio evolua para um estado recetivo, promove a transição do mesmo para a fase secretora interagindo com os recetores de estrogénio para induzir a proliferação da mucosa.⁴²

Desta forma, este desequilíbrio hormonal leva a uma série de alterações no endométrio, interferindo na normal implantação do embrião, o que em grande parte impulsiona a fisiopatologia da endometriose e, portanto, deve constituir uma das bases das terapias médicas a serem usadas no tratamento da mesma.

Inflamação:

O fluido peritoneal e as lesões endometrióticas contêm diversos tipos de células que compõem um ambiente complexo e dinâmico dominado por mediadores inflamatórios, angiogénicos e endócrinos.⁵

Mediadores como citocinas pró-inflamatórias como a Interleucina-1 α , Interleucina-1 β e Interleucina-6, bem como o Fator de Crescimento semelhante à Insulina tipo 1 encontram-se significativamente elevados em mulheres com endometriose, criando um microambiente inflamatório, prejudicial para a gravidez.⁴³

Estes achados indicam que a endometriose causa um microambiente inflamatório local no fluido peritoneal e no endométrio, resultando numa recetividade endometrial comprometida.

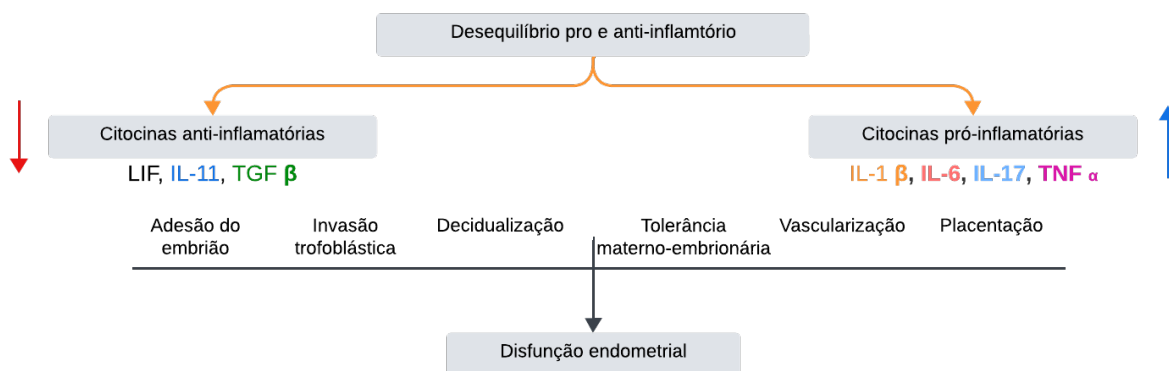


Figura 3- O impacto da inflamação no endométrio de mulheres com endometriose, adaptado de [38]

Por sua vez, também os fenômenos epigenéticos como metilação do DNA, modificações de histonas, regulação de RNA não codificante e impressão genômica, contribuem para a formação deste microambiente inflamatório ao mesmo tempo, que o próprio ambiente contribui para estas alterações epigenéticas.⁴⁴

Como a endometriose é uma doença imunológica e altamente inflamatória, também há um aumento do recrutamento de macrófagos para as lesões endometrióticas. Contudo, os mesmos apresentam uma capacidade diminuída de fagocitose, havendo um recrutamento cíclico destes, o que leva a maior inflamação e infiltração.

Por fim, no endométrio eutópico das mulheres com endometriose, também há um aumento do recrutamento de células *Natural Killer* citotóxicas, enquanto, por outro lado, há uma diminuição e disfunção das células tolerogênicas, nomeadamente Treg.³⁸

Dor:

A dor durante a relação sexual pode constituir um fator relacionado à infertilidade associada a endometriose, nomeadamente, quando a dispareunia superficial (dor dentro ou ao redor do introito vaginal) dificulta a realização do ato sexual e/ou quando a dispareunia profunda dificulta a sustentação do ato sexual, levando à evitação da atividade sexual, reduzindo o desejo, a frequência das relações sexuais, a excitação e/ou o orgasmo.¹⁹

A endometriose está associada a um aumento de nove vezes o risco de dispareunia profunda, principalmente devido à forma infiltrativa, afetando o fundo vaginal posterior, o fundo de saco de Douglas, os ligamentos útero-sagrados e o reto.⁴⁵

Fatores mecânicos:

As aderências pélvicas resultantes da inflamação, fibrose e sequelas cirúrgicas podem afetar o processo de concepção nas mulheres com endometriose, ao mesmo tempo que a distorção anatômica pode prejudicar a liberação do óvulo, inibir a captação deste pelas trompas de Falópio e/ou bloquear a passagem de espermatozoides pelas mesmas.⁴⁶

Estes fatores mecânicos (fibrose/cicatrizes), estimulam nociceptores e resultam em dor pélvica, levando a alterações no processamento da dor pelo Sistema Nervoso Periférico e Central, incluindo a sensibilização visceral e central, o que desafia as estratégias de tratamento atuais.⁵

Desregulação do microbioma endometriótico:

Também a desregulação do microbioma endometriótico potencia a criação de um ambiente ideal para a progressão da doença.⁴⁷ No mesmo ocorre a diminuição da dominância de Lactobacilos e, por sua vez, dá-se o crescimento excessivo de espécies inflamatórias, como *Firmicutes*, *Gardnerella* elevada, *Streptococcus*, *Escherichia*, *Shigella* e *Ureoplasma* no colo do útero, além de *Shigella/Escherichia* nas fezes.⁴⁸

O microbioma intestinal tem a capacidade de regular os níveis circulantes de estrogénio por meio do estroboloma, que é definido como a coleção de genes que codificam enzimas de metabolização de estrogénio.⁴⁹

Alterações na composição do microbioma intestinal podem desregular os níveis circulantes de estrogénio e contribuir para um desequilíbrio hormonal, o que pode levar a uma série de alterações no endométrio, interferindo na recetividade endometrial, como já foi anteriormente abordado.

O uso de antibióticos para eliminar os microrganismos bacterianos que causam a disbiose e o uso de probióticos, especialmente projetados para a saúde reprodutiva (probióticos com alto teor de Lactobacilos), são potenciais estratégias de tratamento.⁴⁷

Reserva ovárica:

O ovário é o local mais comum de apresentação da endometriose.

Atualmente, a contagem de folículos antrais e os níveis séricos da hormona anti-Mulleriana são os índices mais amplamente utilizados para avaliar a função ovárica.⁵⁰

Os endometriomas são quistos benignos sem uma cápsula verdadeira, pelo que ocorre troca de conteúdo entre os mesmos e o córtex ovárico saudável adjacente. O conteúdo do endometrioma é capaz de induzir stresse oxidativo em células viáveis e potencialmente causar danos no tecido saudável próximo.⁵¹

Também devido à ausência de uma cápsula bem definida nos endometriomas, podem surgir dificuldades técnicas no momento da realização de cirurgia anexial, nomeadamente, cistectomia, contribuindo para uma remoção inadvertida de tecido ovárico saudável e folículos adjacentes.⁵²

Qualidade dos gâmetas e Interação espermatozoide-oócito:

O microambiente peritoneal pró-inflamatório da endometriose também pode afetar a função dos espermatozoides⁵³ ao induzir a fragmentação do DNA espermático⁵⁴; prejudicar a permeabilidade e/ou integridade da membrana espermática⁵⁵; reduzir a mobilidade dos espermatozoides⁵⁶; comprometer a interação espermatozoide-oócito⁵⁷; induzir uma reação acrossômica anormal⁵⁸, prejudicar a qualidade dos ovócitos e função das células granulosas¹⁹.

Ovulação prejudicada:

Os níveis de prolactina, em mulheres com endometriose, são significativamente mais elevados. A hiperprolactinemia impede a pulsatilidade da hormona luteinizante e interfere na função hipotalâmica, através do bloqueio dos recetores de estrogénio, levando, assim, à anovulação¹⁹.

Stress Oxidativo:

Os radicais livres, produzidos durante os diversos processos celulares, atuam em vários processos fisiológicos associados à fertilidade feminina tais como a foliculogénese, maturação de oócitos e função tubária. No entanto, quando estes não estão presentes em quantidades controladas, nomeadamente, em mulheres com endometriose que apresentam atividade oxidante reduzida, podem afetar o microambiente associado ao fluido peritoneal. Portanto, o stress oxidativo, isto é, o desequilíbrio entre a produção de radicais livres e a sua remoção por mecanismos antioxidantes, pode ter um impacto negativo direto na qualidade dos oócitos, ativação, implantação e desenvolvimento embrionário inicial, bem como em outros processos que culminam na perturbação da recetividade endometrial.⁵⁹

Adenomiose:

A endometriose está associada a adenomiose em 30% das pacientes. A adenomiose, caracterizada pela infiltração de tecido endometrial no miométrio (camada muscular externa do útero), está frequentemente associada a dor, menorragia, metrorragia e infertilidade.¹³

Em mulheres com adenomiose, a infertilidade pode surgir principalmente devido à inflamação endometrial local, ao aumento da fibrose uterina e hiperperistalse uterino. O estabelecimento de um foco adenomiótico leva à agregação de plaquetas e hipóxia, resultando na produção de citocinas inflamatórias e prostaglandinas, bem como no

aumento da síntese local de estrogénios. Estes eventos podem desencadear hiperperistalse uterina através da indução do recetor de estrogénio, além de fibrose devido à transição epitelial-mesenquimal e da transdiferenciação fibroblasto-miofibroblasto.⁶⁰

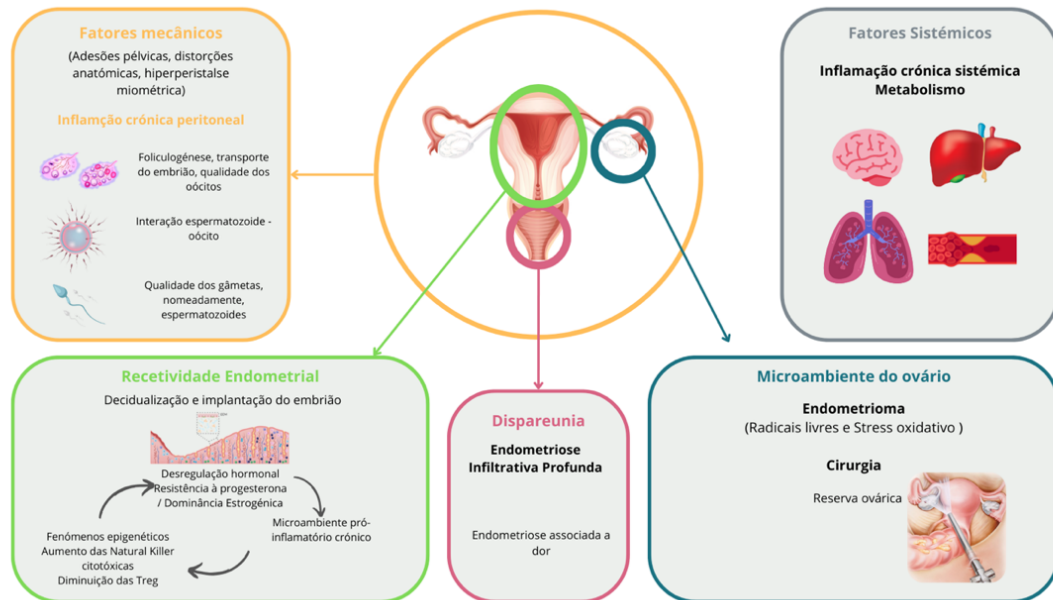


Figura 4- Resumo da fisiopatologia da endometriose associada à infertilidade, adaptado de [19]

Em resumo, destacaram-se diversos fatores associados à endometriose que podem afetar a recetividade endometrial.

A endometriose é uma entidade ginecológica altamente complexa e multissistémica que tem como base das suas manifestações clínicas a inflamação. Neste sentido, um equilíbrio entre inflamação, metabolismo e homeostase imunológica é particularmente importante para manter a função endometrial. No entanto, ainda existem poucos métodos para avaliar a recetividade endometrial e medicamentos terapêuticos disponíveis que atuem nesse sentido.

Capítulo 3: Diagnóstico da Endometriose

3.1: Meios Complementares de Diagnóstico

A localização mais frequente da endometriose é no ovário, no qual se formam quistos com conteúdo castanho denominados “quistos de chocolate” ou quistos de endometriomas. Adicionalmente, ocorre, ainda, em outras localizações tais como no miométrico (associada a adeniomiose), no fundo de saco de Douglas, nos ligamentos útero-sagrados, nos ligamentos largos, nas trompas de Falópio e no restante peritoneu pélvico. Podem-se formar lesões no intestino, nomeadamente no cólon sigmoide, na bexiga e ureteres. Mais raramente, podem ocorrer lesões pleurais e no Sistema Nervoso Central, que podem resultar, respetivamente, em pneumotórax e convulsões catameniais.¹²

A cirurgia tem sido o *Gold-standard* para o diagnóstico da endometriose, permitindo a visualização e confirmação histológica de glândulas endometrióticas, estroma e/ou macrófagos carregados de hemossiderina nas lesões suspeitas durante a cirurgia⁶¹. Assim, apenas a laparoscopia fornece um diagnóstico exato, permitindo a visualização direta de lesões, a extensão da doença e a realização de biópsias para posterior, realização de exame anatomopatológico.

Contudo, o paradigma diagnóstico está constantemente a mudar, especialmente, no sentido de uma abordagem multimodal que inclui a utilização de um algoritmo de diagnóstico da endometriose.

Inicialmente, deve-se avaliar a presença de sintomas e sinais como: dor pélvica e abdominal persistente; dismenorreia e alterações menstruais; dispareunia, disúria; infertilidade; distensão abdominal; náuseas, vômitos; alterações gastrointestinais (obstipação/ diarreia); retorragias (eventual rutura de lesões/quistos) e cefaleias.⁵

De seguida, deve-se realizar uma anamnese minuciosa e detalhada, onde são tidos em consideração fatores como: história menstrual (menarca, regularidade, duração); história de infertilidade ou gravidezes anteriores; antecedentes pessoais de dor pélvica crónica; dismenorreia que não cede a anti-inflamatórios não esteroides; exposição a produtos químicos desreguladores endócrinos; antecedentes cirúrgicos, nomeadamente laparoscopia prévia de diagnóstico; comorbilidades associadas como pneumotórax catamenial; adeniose; história familiar concordante e/ou confirmada de endometriose; medicação habitual e estilo de vida⁵.

Indicadores a serem questionados no âmbito da história clínica aquando da suspeita de endometriose

Antecedentes familiares de endometriose

- Familiares de primeiro grau com endometriose

Fatores neonatais e no útero:

- Paciente nasceu prematuro
- Hemorragia uterina neonatal ou baixa peso ao nascimento
- Alimentação com fórmula
- Abuso sexual e emocional durante a infância

Antecedentes na adolescência:

- Dismenorreia primária com impacto negativo nas atividades de vida diária
- Faltas à escola devido a dores
- Ausência de resposta ou resposta muito reduzida no seguimento da toma de medicação analgésica como: anti-inflamatórios e contraceptivos orais combinados
- Enxaquecas

Fenótipo:

- IMC reduzido
- Nevos cutâneos
- Características com pigmentação, como sardas

Características da dor:

- Dor cíclica que piora durante o ciclo menstrual

Sintomas menstruais:

- Dor gastrointestinal
- Dor urológica
- Dor diafragmática

- Dor pulmonar
- Dor ciática

Síndrome da fadiga:

- Dor
- Insónia
- Depressão
- Stress ocupacional

Comorbilidades associadas:

- Doenças auto-imunes (Lúpus eritematoso sistémico; Esclerodermia; Artrite reumatóide; Síndrome de Sjogren; Esclerose Múltipla e Fibromialgia)
- Doenças Endócrinas (hipotireoidismo)
- Asma, doenças atópicas e distúrbios alérgicos (rinite alérgica; alergias alimentares e rinosinusite alérgica)
- Enxaquecas
- Doenças inflamatórias intestinais (colite ulcerosa e Doença de Crohn)
- Doenças cardiovasculares (hipertensão e hipercolesterolemia)
- Cancro (ovários, mama e/ou melanoma)

Antecedentes obstétricos prévios:

- Gravidez complicada e resultados perinatais
- Aborto espontâneo

Antecedentes prévios de cirurgia pélvica:

- Para tratamento da endometriose
- Para outras indicações (laparotomia e cesariana)

Figura 5- Indicadores a serem questionados aquando da suspeita de endometriose, adaptado de [13]

De seguida, deve-se proceder à realização de exame pélvico, que pode identificar endometriose com alta precisão, embora isso dependa muito da localização da doença (não deteta lesões peritoneais superficiais), da perícia médica e possa ser inaceitável em pacientes não sexualmente ativas.

Por fim, as técnicas radiológicas utilizadas no diagnóstico da endometriose são a ultrassonografia, a histerossalpingografia e a ressonância magnética. Destaca-se que as lesões superficiais não podem ser visualizadas por imagem, uma vez que o tamanho das mesmas está abaixo do limite de deteção.

A ultrassonografia pélvica é o exame de primeira linha para a identificação e caracterização de lesões anexiais na suspeita de endometriose. A abordagem supra-púbica permite uma apreciação geral da cavidade pélvica, enquanto a avaliação transvaginal permite o estudo detalhado das diferentes estruturas anatómicas, nomeadamente, os ovários, os ligamentos útero-sagrados, os recessos pélvicos e a parede retal.¹²

Adicionalmente, a ultrassonografia transvaginal representa a técnica de imagem padrão para identificar endometriomas ováricos, devido à sua elevada sensibilidade (93%) e especificidade (97%) quando realizada por um técnico especializado.⁶² Aproximadamente 15-44% das mulheres que sofrem de endometriose têm endometriomas nos ovários e ambos estão envolvidos em 19-28% dos casos.⁶³ A presença de um endometrioma prejudica os

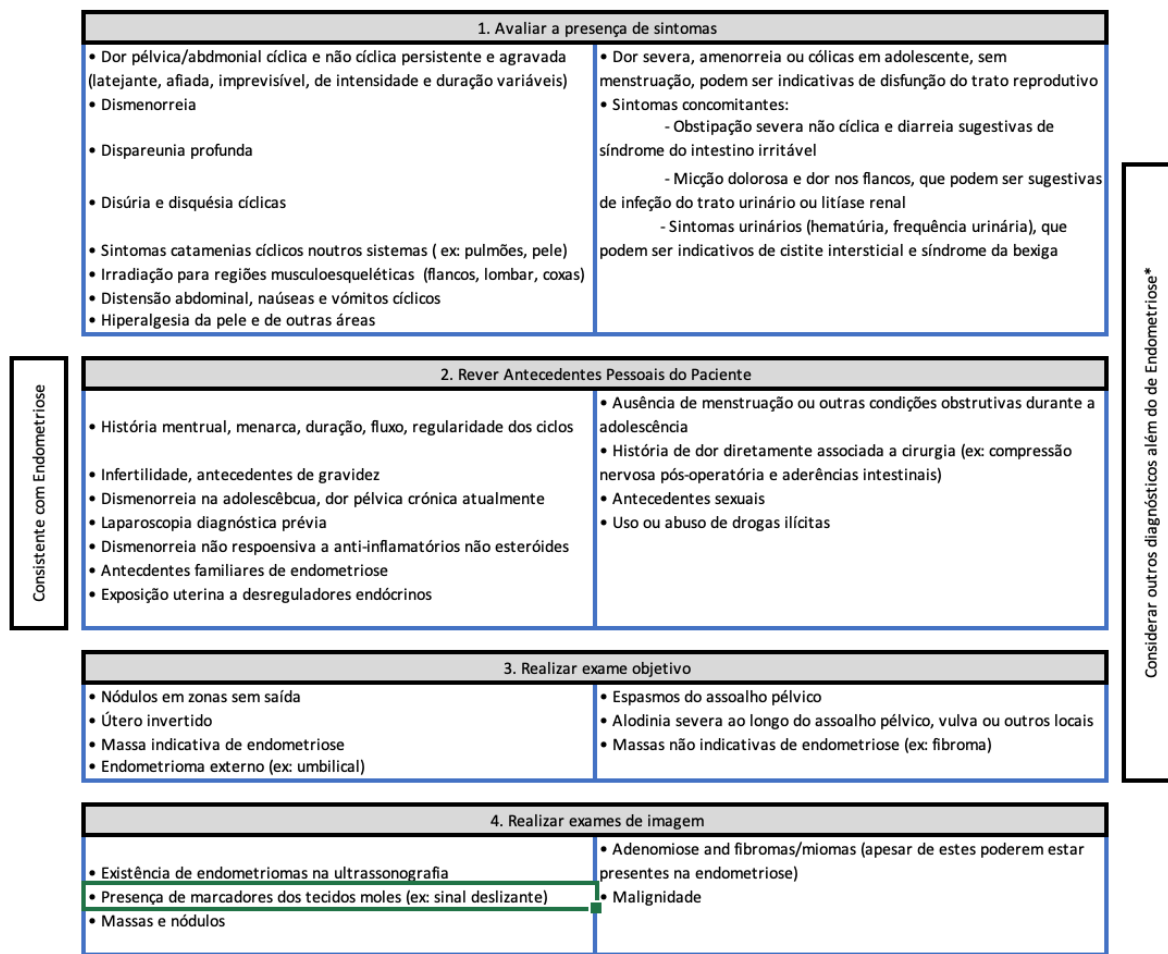
ovários e as suas funções, independentemente do seu tamanho, devido ao estiramento mecânico e compressão de tecido saudável e interferência no fluxo sanguíneo regular.

Por outro lado, a histerossalpingografia é preconizada nos casos de infertilidade, devendo ser efetuada entre o oitavo e o décimo segundo dia do ciclo menstrual, evitando-se assim a irradiação de uma hipotética gravidez.⁶⁴

No que diz respeito, à avaliação por ressonância magnética, esta é efetuada em casos selecionados, para esclarecimento ou como complemento do estudo ecográfico, em pacientes com sintomatologia grave e quando se pretende uma avaliação pré-operatória global da cavidade pélvica, nos casos com indicação para tratamento cirúrgico. É a técnica que permite identificar num só exame todos os possíveis locais de envolvimento da doença. O estudo deverá ser efetuado após o oitavo dia do ciclo menstrual (altura em que a hemorragia se apresenta com hiperintensidade espontânea em T1).¹²

Como mencionado anteriormente, até ao momento, a cirurgia laparoscópica é o único método que fornece um diagnóstico exato de endometriose e nesse mesmo sentido, existe um grande interesse em desenvolver ferramentas de diagnóstico não invasivas, como as destacadas de seguida.

Recentemente, estão a ser estudadas alternativas, nomeadamente a incorporação de software histológico e técnicas avançadas de imagem nas rotinas diagnósticas convencionais. Também a utilização de Espectrometria de Massas por Ionização e Dessorção para a obtenção de imagem molecular e caracterização espacial dos focos de endometriose, está a ser estudada de modo, a cada vez mais se fornecerem opções terapêuticas prognósticas e personalizadas.⁶⁵



Consistente com Endometriose

Considerar outros diagnósticos além do de Endometriose*

* No entanto, as apresentações alternativas, indicadas no lado direito da figura, podem coexistir com endometriose e não devem ser descartadas.

Figura 6- Algoritmo para diagnóstico da endometriose, adaptado de [5]

Por sua vez, também os marcadores de stress oxidativo estão a ser investigados, como biomarcadores de diagnóstico não invasivo para a endometriose.⁶⁶ Foi sugerido que os marcadores de stress oxidativo no soro podem refletir o estado oxidativo subjacente a outras causas, além da endometriose, enquanto marcadores localizados no fluido peritoneal podem fornecer resultados mais precisos. Estes estudos são particularmente importantes em situações de endometriose mínima ou leve associada a infertilidade sem comorbilidades, uma vez que, o stress oxidativo pode ser considerado a principal etiologia para a infertilidade, devido ao aumento dos radicais livres e o seu carácter inflamatório, como já foi explicado no capítulo anterior. Portanto, em vez de se estabelecer um diagnóstico de infertilidade idiopática e sugerirem-se tratamentos invasivos e pouco direcionados, poderá ser oferecido a estas pacientes terapia dirigida de forma a reduzir os efeitos prejudiciais do stress oxidativo e interromper o ciclo contínuo de produção excessiva de radicais livres agravado pela endometriose.⁵⁹

Diante dos consideráveis avanços, nomeadamente, em imagens diagnósticas, a laparoscopia exploratória não deve mais ser considerada como o *Gold-standard* do diagnóstico de endometriose. Neste sentido, o diagnóstico da endometriose deve ser baseado num processo estruturado, envolvendo a combinação de vários aspetos como foi abordado anteriormente.¹³

Por fim, descartar outras causas de dor pélvica e infertilidade é essencial, uma vez que o tratamento para as diversas patologias diferem e podem exigir encaminhamento para cuidados especializados.⁵

3.2: Importância do diagnóstico precoce da endometriose na prevenção da infertilidade

Identificar ferramentas diagnósticas inovadoras e não invasivas para a endometriose que não só permitam um diagnóstico mais precoce, como também prevejam um risco mais alto de infertilidade permanecem como as principais prioridades desta patologia, pois um diagnóstico tardio permite a progressão da doença, o que é claramente prejudicial do ponto de vista da fertilidade.¹⁹

A quantificação média de tempo entre o início dos sintomas e a primeira consulta médica foi de 2,1 anos, atraso referente à procura de ajuda pelo paciente, enquanto, o atraso médio do médico, tempo entre a primeira consulta médica e o diagnóstico, foi de 3,4 anos.⁶⁷

Este atraso deve-se, muitas vezes, à estigmatização associada a esta patologia em que se considera que as mulheres estão a somatizar os sintomas descritos, o que prolonga o caminho até o diagnóstico e tratamento.²⁹

Neste sentido, o diagnóstico precoce, a consciencialização para a doença e o planeamento familiar adequado são essenciais na prevenção da infertilidade feminina através de uma referenciação, atempada, para os cuidados de saúde.

Adicionalmente, aquando do diagnóstico de endometriose, a sua gestão deve ser planeada tendo em conta a evolução da vida da paciente, considerando o possível impacto da doença na vida reprodutiva da mesma. Fatores como o adiamento da idade da primeira gravidez na população feminina atual devem ser tidos em conta. Os pacientes devem ser tratados com o acompanhamento adequado e devem ser identificados os casos que podem beneficiar de preservação da fertilidade, o mais cedo possível. Como anteriormente mencionado, devido à natureza progressiva da patologia, em mulheres inférteis diagnosticadas com

endometriose, devemos ponderar as diversas estratégias (médicas, cirúrgicas e de procriação medicamente assistida), de acordo com as características da paciente. ⁶⁸

No entanto, as opções de tratamento da infertilidade associada à endometriose ainda são limitadas. A cirurgia e as técnicas de Procriação Medicamente Assistida permanecem como a base da terapia eficaz, enquanto as terapias medicamentosas, atualmente aprovadas para a endometriose, impedem ou diminuem a fertilidade e, portanto, não são úteis no tratamento desta condição.¹⁹

Ressalto, ainda, a importância da obtenção de um diagnóstico de endometriose através da combinação dos vários aspetos já mencionados, anteriormente, ao invés da laparoscopia exploratória, como sendo, também, uma mudança contributiva para a obtenção de um diagnóstico mais precoce e que não dependa tão afincadamente da perícia do médico cirurgião.

Finalmente, um diagnóstico precoce de endometriose é crucial do ponto de vista da fertilidade, pois a carga da doença pode ser ainda mais prejudicial quando combinada com o efeito do aumento da idade na reserva ovárica.

Capítulo 4: Tratamento da endometriose e da endometriose associada à infertilidade

A gestão da sintomatologia associada à endometriose e da endometriose associada a esta é desafiadora devido à falta de evidências científicas de alta qualidade e diretrizes incoerentes disponíveis.

Do ponto de vista do paciente, uma decisão compartilhada e informada é obrigatória, pois as diversas opções de tratamento envolvem aspetos clínicos e pessoais. O tratamento deve ser individualizado de acordo com a situação clínica e com a fase da vida que a paciente se encontra. Fatores como os anteriormente mencionados: idade da mulher, reserva ovárica, duração da infertilidade feminina, fatores adicionais de infertilidade (masculinos, anatómicos), estadio da endometriose e tratamento cirúrgico prévio para endometriose concomitante devem ser considerados, pois influenciarão a escolha do tratamento.

A capacidade de identificar a endometriose, também, depende criticamente da perícia do cirurgião e pode impedir o diagnóstico e subsequente, tratamento precoce. O tempo médio para a formulação do diagnóstico definitivo de endometriose varia entre 4 a 11 anos, tendo este atraso um impacto significativo na utilização e nos custos dos serviços de saúde.⁶⁹

4.1: Abordagens terapêuticas farmacológicas

Como a endometriose é uma patologia estrógeno-dependente, as terapias para a dor pélvica têm como objetivo criar um ambiente hormonal pouco propício para o desenvolvimento da endometriose. O tratamento médico é considerado como a primeira abordagem, dependendo da apresentação e extensão dos sintomas, no entanto, nem sempre é bem tolerado e embora a maioria destes fármacos seja inicialmente eficaz em cerca de 70% dos pacientes com dor pélvica crónica associada à endometriose e dismenorreia, eles perdem eficácia ao longo do tempo ou são interrompidos devido a efeitos colaterais intoleráveis.⁷⁰

Vários são os mecanismos propostos para a existência de dor em pacientes com endometriose. O microambiente peritoneal inflamatório resultante da infiltração de células imunes que secretam mediadores inflamatórios, aquando do fenómeno de menstruação retrógrada, pode levar à estimulação e sensibilização de nervos periféricos.⁷¹ Paralelamente, os estímulos periféricos repetitivos e persistentes contribuem para a sensibilização central que pode se tornar autónoma e ocorrer, independentemente, do estímulo periférico.⁷² Neste

sentido, a dor deve ser tratada, sem demora, para evitar a ocorrência de alterações no Sistema Nervoso Central.⁷³

Podem-se utilizar os seguintes fármacos, como forma de abordagem farmacológica:

- **Análogos da GnRH**, de preferência por injeção intramuscular: criam um ambiente hipoestrogénico, mas apenas podem ser usados por poucos meses.

- **Antagonistas de GnRH**: A evidência é limitada quanto à dosagem/ duração do seu uso, bem como à necessidade de terapia hormonal para gerir os sintomas hipoestrogénicos.

- **Danazol**: É um derivado androgénico que interfere na secreção pulsátil de gonadotrofinas e bloqueia os recetores hormonais do ovário. Cria um ambiente hipoandrogénico e hipoestrogénico. Atualmente, pouco utilizado devido ao elevado nível de contraindicações e reações adversas.

- **Progestativos**: Não são a primeira escolha, têm pouco controlo sobre o endométrio e muitas vezes, causam pequenas metrorragias.

- **Contracetivos orais**: baseados em estrogénio e progesterona com administração contínua.

- **AINES**: para minimizar a inflamação, que é um aspeto chave da patogénese da endometriose. Curiosamente, alguns estudos não apoiam o uso de anti-inflamatórios não esteroides.²

Os tratamentos hormonais supracitados, são eficazes no tratamento dos sintomas, mas não são curativos, ou seja, aliviam a dor sem eliminar a lesão endometriótica. Desta forma, o tratamento médico é muitas vezes utilizado para reduzir a sintomatologia, para impedir a propagação da doença e no pós-operatório para reduzir o risco de recorrência, enquanto a cirurgia não é eficaz para tratar a dor devido à sensibilização central.¹³

Neste sentido, a gestão médica da dor pélvica persistente associada à endometriose deve ser integrada numa abordagem interdisciplinar que inclui tratamentos direcionados ao Sistema Nervoso Central (como educação sobre dor, neuromoduladores, estratégias de mindfulness, restauração do sono) e aos nociceptores periféricos (como relaxamento do assoalho pélvico, fisioterapia, dieta).⁷⁴

Em suma, é de extrema importância discutir as várias alternativas disponíveis com os profissionais de saúde, de modo, a determinar a melhor(s) estratégia(s) de tratamento com base nas necessidades individuais das pacientes.

Por outro lado, devido à multifatorialidade etiológica desta patologia, vários são os tratamentos inovadores a serem estudados.

Metformina: um medicamento amplamente utilizado para o tratamento da Diabetes Mellitus, que nos últimos anos, tem sido aplicado como uma opção de tratamento para a infertilidade relacionada à endometriose. A metformina oferece um potencial promissor para o tratamento da endometriose ao inibir a liberação de Interleucina-6 e Interleucina-8, o que reduz a inflamação e melhora a receptividade endometrial.⁷⁵

Inibidores da Aromatase: A aromatase P450 é uma enzima chave na síntese de estradiol. Como a sua expressão é mais elevada no endométrio de pacientes com endometriose, ocorre produção e elevação local dos níveis de estrogênio. O letrozol é principalmente conhecido pela sua atuação como inibidor da aromatase, sendo um medicamento que potencialmente pode ser usado na endometriose, devido à sua capacidade de inibir a biossíntese de estrogênio.⁷⁶

Terapia de Imunomodulação: A Pentoxifilina é um agente anti-inflamatório e imunomodulador recomendado para o tratamento da endometriose, que atua através da inibição do crescimento de lesões ectópicas. No entanto, o uso de medicamentos imunomoduladores ainda apresenta algumas limitações, como efeitos adversos e embriotoxicidade, que precisam ser explorados mais em detalhe.⁷⁷

Terapia com células tronco: A terapia com células-tronco tem-se mostrado promissora como um novo alvo terapêutico para a infertilidade, especialmente na síndrome de Asherman. As propriedades das células-tronco de autorrenovação e diferenciação tornam atraente o seu uso para substituir tecidos potencialmente danificados e reduzir a inflamação, diminuindo aderências intrauterinas e fibrose, melhorando a espessura endometrial e promovendo a regeneração endometrial.⁷⁸

4.2: Abordagens terapêuticas cirúrgicas

A laparoscopia é o tratamento cirúrgico de primeira escolha. Neste contexto, devem ser consideradas duas modalidades cirúrgicas. Primeiramente, a cirurgia conservadora, definida como a exérese de lesões endometrióticas sem a remoção do útero e/ou dos ovários. A cirurgia conservadora pode ser completa (sem lesões endometrióticas residuais) ou

incompleta (com lesões endometrióticas persistentes após a cirurgia). Por sua vez, a cirurgia definitiva abrange a remoção de todas as lesões endometrióticas associadas a histerectomia concomitante, com ou sem ooforectomia (remoção de um ou ambos os ovários).⁷⁹

Mulheres com doença avançada, normalmente, são aconselhadas a realizar cirurgia em caso de sintomatologia significativa como dor, endometriomas e/ou envolvimento clínico extra-pélvico.

Atualmente, a laparoscopia operatória em situações de endometriose profunda representa uma indicação bem estabelecida no contexto de dor associada a endometriose e em caso de obstrução visceral, sendo uma opção de tratamento em pacientes sintomáticas que desejam engravidar.⁸⁰ Por sua vez, a realização de cirurgia em pacientes assintomáticas com endometriomas ováricos, visa melhorar a acessibilidade aos folículos e prevenir potenciais complicações, como por exemplo, ruptura do endometrioma antes da Fertilização in Vitro. De uma maneira geral, a cirurgia não é recomendada com o único propósito de melhorar a fertilidade em pacientes assintomáticas.¹⁹

No caso de endometriomas ováricos superiores a 3-4cm, a excisão cirúrgica da cápsula do quisto está associada a taxas de gravidez espontânea melhoradas, alívio das dores e diminuição das taxas de recorrência. Neste sentido, a nível ovárico os quistos endometriais podem ser enucleados por decapagem (baixa taxa de recorrência, mas uma maior deterioração do parênquima ovárico remanescente) ou podem ser aspirados e o leito quístico pode ser coagulado ou destruído com Argon laser (maior preservação do parênquima ovárico, mas definitivamente, maior taxa de recorrência).⁵

Dependendo da propagação da doença, por vezes é necessário fazer uma cirurgia mais agressiva com ressecção intestinal, ileostomia de proteção, peritonectomia, reimplante ureteral e cistectomias parciais, dependendo da localização da endometriose.

Durante a cirurgia e no período pós-operatório, podem ocorrer complicações, especialmente associadas a endometriose infiltrativa profunda, nomeadamente infeção pós-operatória, fístula retovaginal e disfunção neurogénica da bexiga e intestino.⁸¹ Além disso, pacientes com dor pélvica, aquando da primeira cirurgia de endometriose, apresentam recorrência num período de tempo mais curto.

Muitas vezes, os cirurgiões ficam encarregues de tomar decisões clínicas que podem melhorar ou prejudicar ainda mais a fertilidade dos seus pacientes com base em dados muito limitados. A cirurgia pélvica, especialmente em casos de endometriomas ováricos, pode causar danos iatrogénicos devido à diminuição da reserva ovárica, formação de

aderências/cicatrices e danos isquémicos.⁶⁴ Finalmente, é necessário tratamento hormonal pós-operatório para prevenir a recorrência da doença e da dor, desde que a paciente não tenha o desejo imediato de engravidar.

4.3: Técnicas de Procriação Medicamente Assistida

Em pacientes com infertilidade associada à endometriose, inicialmente, deve-se proceder à realização de uma anamnese detalhada, abordando vários aspetos como idade da paciente; se já engravidou anteriormente; se o companheiro já teve algum filho; se a paciente apresenta ciclos regulares (21-35 dias); se foi submetida a cirurgia intraperitoneal; se teve contactos de risco para doenças sexualmente transmissíveis; se utiliza ou consome drogas, álcool e/ou tabaco e se apresenta discordância dos caracteres sexuais secundários.

Constituem fatores de risco associados a infertilidade, no caso das senhoras, a sua idade, sendo este o principal fator de risco não modificável, as tentativas de tratamentos anteriores de PMA e ainda, comorbilidades associadas, como por exemplo, endometriose e adenomiose. Por outro lado, representam-se como fatores atenuantes para a infertilidade, idade da paciente inferior a 30 anos, a infertilidade ser do tipo secundário, apresentar Índice de Massa Corporal inferior a 25 kg/ m² e a infertilidade decorrer há menos de 3 anos.

No que diz respeito aos fatores de risco para infertilidade associadas aos homens, considera-se a idade do mesmo, muitas vezes associadas à diminuição da frequência da atividade sexual e ainda, a oligospermia. Por este motivo, o espermograma, é um dos exames principais na avaliação da infertilidade, sendo, na maioria das vezes, o primeiro exame a ser realizado, de modo a descartar o fator masculino como fonte da infertilidade do casal. O espermograma é considerado normal, quando apresenta como resultados: morfologia $\geq 4\%$ de formas normais, volume $\geq 1,5$ ml e concentração ≥ 15 milhões de espermatozoides por ml.

Os tratamentos recomendados são diversos, devendo adequar-se os mesmos aos vários fatores anteriormente mencionados:

- Propedêutica objetiva do casal;
- Procedimento de baixa complexidade: indução de ovulação e coito programado e/ou indução de ovulação com Inseminação Intrauterina;

- Procedimento de alta complexidade: criopreservação de oócitos, Fertilização in Vitro, Injeção Intracitoplasmática de espermatozoides, vitrificação de embriões e criopreservação de gâmetas;

- Programa de doação- receção de gâmetas e embriões.

No que diz respeito aos tratamentos de baixa complexidade, considerados como a 1^a linha, as relações sexuais devem ser realizadas em dias alternados, juntamente com estimulação ovárica. O coito programado envolve conhecimento da fisiologia do ciclo menstrual, tendo em atenção aspetos como o muco cervical. Este tratamento é indicado em situações de endometriose leve ou mínima e em que o fator etiológico da infertilidade é um fator ovárico. Constituem marcadores da reserva ovárica: a idade da paciente, a contagem dos folículos antrais e a dosagem da hormona anti-mulleriana, contabilizado através do método AMH GEN II ELISA e ELECYS AMH GEN II ELISA.

Por outro lado, várias são as opções associadas à inseminação artificial, nomeadamente intravaginal; intrauterina (a mais utilizada); intraperitoneal (no fundo do saco de Douglas) e intratubária (associada a um maior risco de gravidez ectópica). Constituem complicações da mesma, infeção, aborto, gravidez ectópica e gestação múltipla. Relativamente a esta última complicação, após a estimulação ovárica deve haver controlo ecográfico, de modo, a evitar a Síndrome da Hiperestimulação Ovárica. Esta complicação decorre do estímulo dos ovários com indutores de ovulação que produzem uma resposta exacerbada ao estímulo hormonal, o que resulta em um grande número de oócitos e conseqüente, gravidez gemelar.

No âmbito do tratamento de alta complexidade pode-se recorrer à FIV e a ICSI (indicada para infertilidade associada a fator masculino severo). Nestas técnicas deve-se ter, igualmente, atenção ao risco de gravidez múltipla.

Adicionalmente, deve-se ponderar a necessidade de tratamento cirúrgico prévio face às técnicas de Procriação Medicamente Assistida. As diretrizes da Sociedade Europeia de Reprodução Humana e Embriologia, indicam que o tratamento cirúrgico de endometriomas anteriormente à FIV e/ou ICSI é amplamente praticado. No entanto, a gestão cirúrgica destes pode ser prejudicial para a reserva ovárica e, subsequentemente, afetar adversamente os resultados reprodutivos da FIV/ICSI. Contudo, os riscos da cirurgia e o seu potencial dano à reserva ovárica precisam de ser equilibrados em relação às complicações associadas à persistência de endometriomas durante a PMA.

Neste sentido, é importante individualizar os tratamentos que irão ser realizados nas pacientes com endometriomas e adotar uma abordagem mais conservadora naquelas que

são assintomáticas e/ou que apresentam uma reserva ovárica baixa antes da realização de FIV/ICSI.⁸²

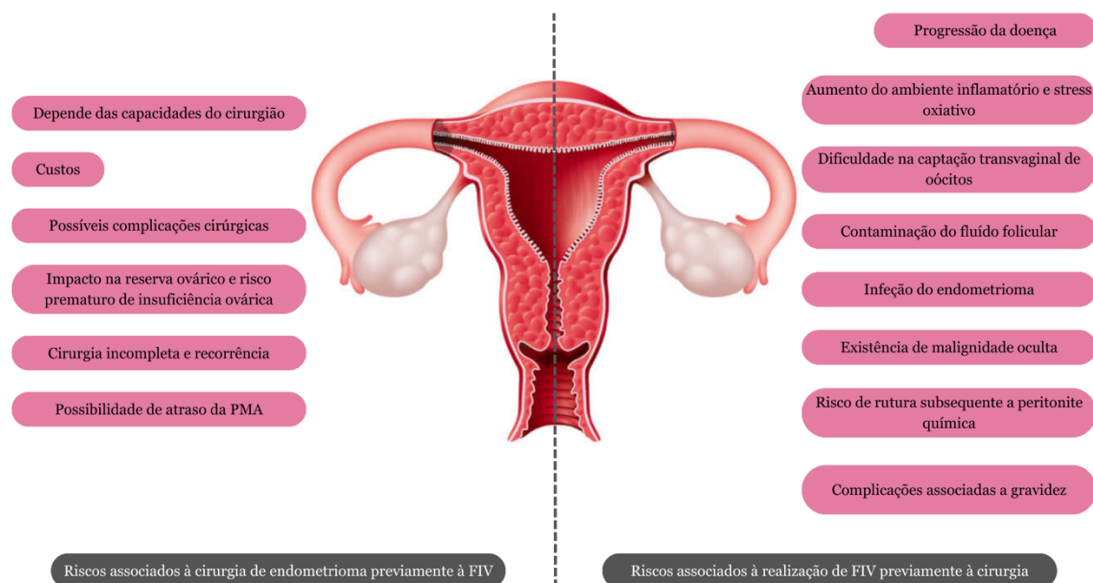


Figura 7- Riscos associados à realização de cirurgia de remoção de endometrioma antes da FIV e riscos associados à realização de FIV antes de cirurgia de remoção do mesmo, adaptado de [82]

Deste modo, em pacientes com infertilidade associada à endometriose, as técnicas de procriação medicamente assistida, como a Fertilização in Vitro (união do espermatozoide com o oócito em ambiente laboratorial) e a Inseminação Intrauterina (colocação dos espermatozoides diretamente no útero) são opções alternativas a serem consideradas,¹³ sendo que cada paciente apenas pode e deve realizar, no máximo, 3 ciclos de FIV e 3 ciclos de IIU, uma vez que os resultados após 3 tentativas não são promissores.

No entanto, nem sempre, estas técnicas são capazes de superar o efeito negativo do microambiente inflamatório relacionado à endometriose. Também os diferentes estadios da endometriose podem interferir nos resultados da técnica de PMA utilizada.⁶⁴ Atualmente, a Inseminação Intrauterina em combinação com a estimulação ovárica controlada com citrato de clomifeno é recomendada em mulheres inférteis em estadio I/II da escala da ASRM.⁸³ Assim, enquanto, fenótipos menos avançados e graves de endometriose são mais propensos a afetar os processos de fertilização e implantação, estadios avançados da doença podem influenciar todas as etapas da reprodução.

Além disso, para melhorar as taxas de gravidez, as pacientes devem realizar um tratamento prévio com agonistas da GnRH, por um período de 3 a 6 meses ou tomar contraceptivos orais, com base em estrogénio e progesterona, de forma contínua, na considerada fase preparatória.⁸⁴

Através do SNS, o uso de técnicas como a FIV e a ICSI só pode ser considerado em mulheres com menos de 40 anos, enquanto, a IIU só poderá ser realizada em mulheres com menos de 42 anos. Para doenças graves que comprometam as funções ováricas e/ou uterinas, se existir material genético preservado antes dos 40 anos, são ainda admitidas para Procriação Medicamente Assistida mulheres que não ultrapassem os 50 anos.⁸⁵

O diagnóstico precoce, a consciencialização para a doença e o planeamento familiar adequado são essenciais para a referenciação atempada aos cuidados de saúde, sendo necessária uma abordagem holística e multidisciplinar capaz de ultrapassar os entraves e a disparidade no acesso à Procriação Medicamente Assistida. Neste âmbito, os cuidados de saúde primários, em especial os Médicos de Família, devido à sua posição privilegiada no acompanhamento longitudinal das utentes, devem estar cada vez mais atentos e consciencializados para as várias dimensões da endometriose.

4.4: Preservação da fertilidade

As mulheres que pretendem adiar o momento da gravidez ou que apresentem patologias, como a endometriose, devem ser alertadas para a possibilidade de preservação da fertilidade, uma vez que a idade das mesmas aquando da realização da Procriação Medicamente Assistida e aquando da preservação de oócitos são fatores preponderantes para o sucesso do tratamento.

A preservação da fertilidade, também, pode representar uma opção de tratamento válida para mulheres com endometriose que estão em risco de progressão da doença ou que necessitam de intervenção cirúrgica para aumentar as suas chances reprodutivas futuras. As opções para preservar a fertilidade incluem criopreservação de embriões/oócitos e criopreservação de tecido do ovário.⁶⁴ Diversos estudos demonstraram que os resultados clínicos após a vitrificação são superiores ao congelamento/descongelamento lento convencional.¹⁹ No entanto, a criopreservação de embriões apresenta algumas desvantagens, nomeadamente a necessidade de estimulação ovárica durante vários ciclos repetitivos, além do risco de infeções e formação de abscessos. É relatada, mesmo que raramente, a formação de abscessos pélvicos após a extração de oócitos em pacientes com endometriomas nos ovários.⁸⁶

No que diz respeito à criopreservação de tecido do ovário, esta requer um procedimento laparoscópico e é facilmente realizada durante a intervenção cirúrgica de tratamento da patologia. Além disso, representa uma alternativa nos casos em que a hiperestimulação ovárica é contraindicada.¹⁹

Por outro lado, a realização de cirurgia para preservação da fertilidade é mais difícil e arriscada. O tecido do ovário pode ser obtido a partir da cápsula do quisto ou de um local distante da lesão endometriótica. No caso da primeira opção, a quantidade/qualidade dos óvulos que podem ser obtidos podem ser alteradas pela patologia endometriótica, enquanto, na opção alternativa, a técnica pode causar danos adicionais à reserva ovárica residual.⁸⁷ Portanto, cirurgiões experientes são necessários para evitar possíveis lesões no parênquima saudável e na rede vascular presente nos ovários. A adesiólise concomitante com a restauração da anatomia pélvica também é recomendada quando há distorção anatômica, de modo a haver uma otimização da mesma.¹⁹

Também nos casos de endometriomas ováricos bilaterais (nos quais o menor mede mais de 3 cm) e em pacientes com endometriose com afetação ovárica recorrente após cirurgia, a preservação da fertilidade deve ser considerada. A abordagem a ser instituída deve ser individualizada e a gestão deve ser adaptada às necessidades específicas das pacientes, tendo em vista as características da endometriose apresentada. Contudo, muitas questões em termos de eficiência, eficácia e riscos permanecem sem resposta, e a força das evidências para apoiar a preservação da fertilidade na endometriose, independentemente da gravidade da doença, ainda é limitada.¹⁹

Atualmente, o caminho mais viável parece ser a vitrificação de oócitos, sugerindo que mulheres jovens seriam as melhores candidatas para a preservação da fertilidade antes do tratamento cirúrgico devido à melhor reserva ovárica e prognóstico reprodutivo.

4.5: Mudança do paradigma diagnóstico e terapêutico

O atual paradigma de diagnóstico e tratamento da endometriose, deve ser alterado, primeiramente devido ao facto de que acesso à imagiologia permite, atualmente, o diagnóstico de endometriose sem exploração laparoscópica; de seguida, o tratamento médico pode ser prescrito, com segurança, sem necessidade de confirmação histológica da endometriose;⁸⁸ e por fim, existem três opções terapêuticas diferentes (tratamento médico, cirurgia e técnicas de procriação medicamente assistida), cada uma das quais proporciona resultados clínicos satisfatórios e variados de acordo com as características das pacientes.

Portanto, em pacientes que não têm um desejo imediato de engravidar, o tratamento médico deve constituir a opção terapêutica de primeira linha.⁸⁹ Refutando o ideal obsoleto de que o diagnóstico clínico da endometriose deve constituir uma indicação para cirurgia imediata, reduzindo-se, desta forma, o número de cirurgias desnecessárias e/ou inadequadas para determinadas pacientes, e conseqüentemente, diminuindo-se o risco de

complicações e recorrência inerentes, bem como o risco de afetar negativamente a reserva ovárica.⁹⁰

Desta forma, constituem indicações para cirurgia imediata: se houver dúvida quanto à natureza do endometrioma ovário após realização de exames de imagem, como suspeita de lesão maligna; endometriose infiltrativa profunda intestinal com oclusão e por fim, endometriose infiltrativa profunda ureteral com ureterohidronefrose.⁹¹

A endometriose é uma doença inflamatória crônica, pelo que ainda se torna mais proeminente a necessidade de um plano de gestão da mesma ao longo da vida. Avaliar a reserva ovárica constituiu um dos parâmetros a ter em atenção na decisão do tratamento a implementar na paciente. Se esta estiver diminuída, a Procriação Medicamente Assistida deve ser realizada como a opção terapêutica de primeira linha, sem cirurgia.

Por outro lado, averiguar a existência de endometriomas ováricos e adeniose constitui outro fator a ser tido em conta, nomeadamente pelas suas implicações para a fertilidade futura da paciente.

Como detalhado na seguinte figura, a decisão principal não é se a paciente deve ser submetida a uma cirurgia, uma vez que a maioria das pacientes irá sê-lo, mas sim quando essa cirurgia deve ocorrer.

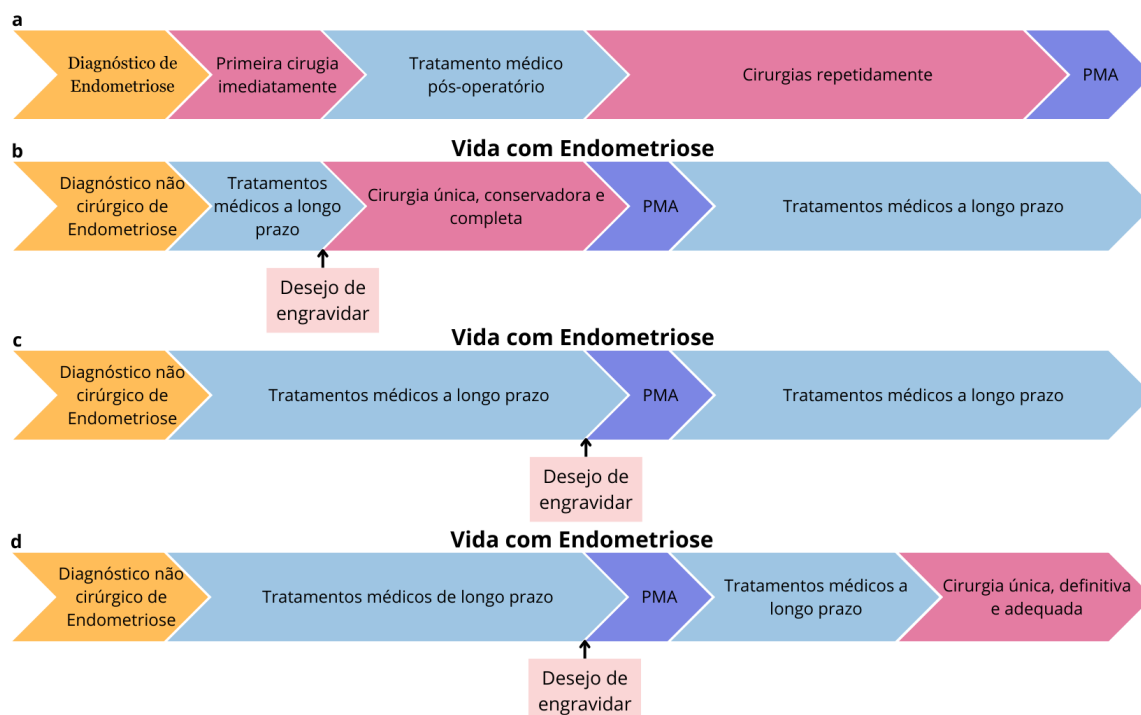


Figura 8 - Diferentes abordagens para uma adequada gestão da endometriose, adaptado de [13]

Capítulo 5: Impacto psicossocial da endometriose

Segundo a Organização Mundial de Saúde, qualidade de vida corresponde à percepção que a pessoa tem relativamente à sua posição na vida, tendo em conta o contexto de cultura e os seus valores, expectativas, normas e preocupações, sendo capaz de desempenhar o seu papel no meio social e possuir a habilidade de se ajustar ao meio em que vive. A qualidade de vida é um conceito multidimensional, englobando a dimensão física, psicológica e social associada a uma determinada patologia ou ao seu tratamento.⁹¹

5.1: Repercussões emocionais e psicológicas nas mulheres afetadas

O impacto da endometriose na qualidade de vida das mulheres com esta patologia abrange várias dimensões, nomeadamente, a perda da liberdade, a perda da autonomia corporal e a perda de conexão.

A dor é considerada a maior preocupação para estas mulheres, impedindo-as de realizarem as suas atividades de vida diária, interferindo em quase todos os aspetos da vida quotidiana, incluindo, saúde mental, produtividade no trabalho, condição financeira, vida sexual e social e, bem-estar geral. Além disso, outros sintomas considerados comuns da endometriose, como “sangramento intenso” e “fadiga”, foram descritos, na maior parte das vezes, como “brutais”, “debilitantes” e “insuportáveis”.¹¹

Desta forma, para muitas mulheres, o alívio inadequado da dor tornou-as incapazes de se movimentarem, levando a uma perda severa de funcionalidade ao ficarem “presas” em casa e perdendo a capacidade de trabalhar. Estas limitações constituem para as pacientes uma perda de liberdade, sentindo-se funcionalmente prejudicadas e incapazes de ter uma vida independente e autónoma, relatando, inclusive, a privação da capacidade de andar, ficar de pé, sentar, mover-se ou até mesmo dormir na sequência de dor.¹¹

Por sua vez, a perda de autonomia corporal parece ter um impacto negativo nas escolhas sexuais/reprodutivas destas mulheres, que relataram que a endometriose as impedia de se envolverem em relações sexuais, por o ato sexual ser um momento doloroso e desagradável, tendo algumas cessado completamente a sua vida sexual, enquanto, outras continuavam a relação sexual, apesar da dor constante durante o ato. Este comportamento parece estar relacionado com uma interação complexa de fatores, incluindo dor física, sentimentos de culpa, receio de não corresponder às expectativas do seu parceiro e as percepções da sua

imagem corporal.¹¹ Também foi relatado, uma redução na satisfação sexual e incapacidade de atingir o orgasmo durante a relação sexual.⁹² Por outro lado, os parceiros relataram sentirem-se “rejeitados”.⁹³

Além destas barreiras, como já foi anteriormente mencionado, a endometriose tem sido associada a taxas mais altas de infertilidade entre as mulheres.¹¹

A falta de compreensão e conexão com os outros também se estende à incapacidade de construir laços essenciais com os demais, envolvendo sentimentos de culpa que implicavam que as mesmas deveriam ser capazes de lidar melhor com todos os desafios subjacentes a esta patologia. Mulheres com endometriose, também, evidenciam níveis mais altos de distúrbios psicológicos/psiquiátricos, como ansiedade e depressão. Neste sentido, uma abordagem multidisciplinar e integrativa, para pacientes com endometriose e os seus respetivos parceiros, incluindo aconselhamento psicológico e sexológico, é extremamente necessária e recomendada.⁹²

Por outro lado, um aspeto de grande importância a ser tido em conta, é o facto de que a sintomatologia, nomeadamente a dor, não está relacionada com o estadio da doença, o que exige uma explicação mais complexa do que a extensão da mesma para a redução da qualidade de vida nestas mulheres, impactando negativamente psíquica, fisiológica, conjugal e socialmente a vida das mesmas.⁹⁴

Estas conclusões corroboram a ideia de que as manifestações clínicas vivenciadas por estas mulheres, bem como a perceção do impacto que a sintomatologia tem na sua vida, interferem mais diretamente na qualidade de vida das mesmas, ao invés do estadio da doença e respetiva extensão/gravidade.

Contudo, a negligência cultural relativa à dor tem sido demonstrada como influenciando tanto a forma como as mulheres expressam a dor, quanto a resposta dos profissionais de saúde face à dor relatada. Várias mulheres, num estudo, confessaram que não mencionariam espontaneamente ao seu médico que apresentam dispareunia, por ser uma informação pessoal e embaraçosa. Enquanto, que as mulheres que o fizeram, tiveram a sua dor subvalorizada e relataram que o médico as “diagnosticou” como estando provavelmente “ansiosas” ou, ainda, que poderia inclusive ser “um problema psicológico”.⁹⁵

Noutros estudos realizados, várias mulheres, frequentemente, afirmaram que os médicos careciam de conhecimento relativo a esta patologia, o que limitava a oferta de apoio adequado, cuidados e informações facultadas, criando-se, assim, barreiras significativas para os pacientes alcançarem um diagnóstico e para uma adequada gestão da dor.

Adicionalmente, foi reconhecido pelas mulheres em estudo, uma hierarquia de conhecimento, com a sua própria experiência e a de outras mulheres no topo, considerada como a mais valorizada; a pesquisa e investigação feita pelas mesmas no meio, e a opinião dos profissionais de saúde, como a menos valorizada.⁹⁵

Em contrapartida, noutra estudo, a maioria dos médicos considerava-se como não sendo adequadamente treinados para proporcionar cuidados adequados para os aspetos psicossociais da endometriose.⁹⁶

Por outro lado, as preocupações consideradas como mais importantes pelas mesmas foram o retorno ou agravamento dos sintomas; a existência de problemas de fertilidade no futuro; a falta de capacidade para lidar com a doença a longo prazo e se, se haveria um carácter hereditário associado à patologia, podendo as suas filhas experienciar a mesma patologia e as respetivas dificuldades.⁹⁵

Por fim, de modo a corresponder às expectativas das pacientes, bem como responder às preocupações das mesmas, várias técnicas podem ser utilizadas pelos profissionais de saúde como as mencionadas de seguida.

Tabela 1- Técnicas úteis para os profissionais de saúde utilizarem quando abordarem o impacto da endometriose na qualidade de vidas das mulheres, adaptado de [95]

Técnicas úteis para os profissionais de saúde utilizarem quando abordarem o impacto da endometriose na qualidade de vidas das mulheres
<ul style="list-style-type: none">• Abordar questões associadas a áreas conhecidas por serem negativamente afetadas pela endometriose (situação profissional, relações íntimas e respetiva, vida sexual, vida social).
<ul style="list-style-type: none">• Dar preferência à colocação de questões abertas (Por favor, pode-me falar um pouco sobre...? Como isto afeta a si e à sua vida?)
<ul style="list-style-type: none">• Não assumir que todas as mulheres são afetadas negativamente pela endometriose, nem nas mesmas dimensões.
<ul style="list-style-type: none">• Oferecer apoio e serviços que possam ajudar os outros a perceberem melhor o impacto da endometriose na vida da paciente (escrever uma carta, que aborde as limitações da mesma, para a sua entidade empregadora, convidar os amigos ou companheiro da paciente a participar na consulta).
<ul style="list-style-type: none">• Tratar empaticamente a paciente, ser sempre sincero com a mesma e caso, não se sinta preparado para abordar esta temática, dar preferência a um colega que tenha mais conhecimento sobre a patologia e as suas limitações/impacto.

Conclusão

A endometriose é uma entidade clínica ginecológica altamente complexa e multissistêmica que tem como base das suas manifestações a inflamação. Neste sentido, um equilíbrio entre inflamação, metabolismo e homeostase imunológica é particularmente importante para manter a função endometrial.

Adicionalmente, identificar ferramentas diagnósticas inovadoras e não invasivas que não só permitam um diagnóstico mais precoce, como também prevejam um risco mais alto de infertilidade permanecem como as principais prioridades desta patologia, pois um diagnóstico tardio permite a progressão da doença, o que é claramente prejudicial do ponto de vista da fertilidade.

Além disso, a heterogeneidade da doença é um desafio para o desenvolvimento clínico de muitos tratamentos inovadores, bem como a necessidade de se considerar que a maioria das pacientes com endometriose está em idade reprodutiva e, portanto, fármacos teratogênicos, que podem afetar o desenvolvimento embrionário são contraindicados, pois teria de ser garantida a segurança em caso de gravidez não diagnosticada.

Portanto, uma grande necessidade não atendida de alívio dos sintomas em pacientes com endometriose é o desenvolvimento de fármacos que visem especificamente as vias associadas a esta patologia e que abandonem a abordagem insatisfatória de "tamanho único para todos" que continua até hoje. Como os fenótipos de lesões da doença são diversos em invasividade, taxas de crescimento, dor e resposta ao tratamento, a necessidade de tratamentos específicos, baseados em medicina de precisão é uma prioridade.

Por outro lado, uma melhor aliança entre profissionais de saúde médicos e os seus pacientes é, também, um aspeto essencial a ser desenvolvido, resultando numa maior validação médica dos sintomas vivenciados pelas pacientes, sendo este, um passo necessário e obrigatório para uma melhor gestão da sintomatologia quer física, quer emocional e psicológica sentida por estas mulheres.¹¹

Contudo, ainda existe muito desconhecimento e estigma associado a esta patologia. Por um lado, em diversos estudos, verificou-se que as mulheres com endometriose continuam a atrasar a procura por cuidados de saúde por considerarem algo fisiológico e normal sintomas como dismenorreia e dispareunia.

Ademais estudos evidenciaram que quando as mesmas revelavam os seus sintomas a um familiar, amigo ou conhecido, os seus sintomas eram geralmente normalizados e considerados como sendo o que “todas as mulheres devem suportar”. Contudo, quando as manifestações clínicas já eram associadas a infertilidade, as preocupações das mesmas já eram encaradas com mais atenção. Nomeadamente por este motivo, o diagnóstico constituiu uma forma de validação das experiências destas mulheres e fornece um termo médico mais reconhecido.⁹⁵

Em contrapartida, a maioria dos médicos considerava-se como não sendo adequadamente treinados para compreender e proporcionar cuidados adequados para os aspetos psicossociais associados a esta patologia. Neste sentido, é premente a necessidade de um maior suporte na prestação destes cuidados, potencialmente através da realização de diretrizes clínicas e da expansão de oportunidades de desenvolvimento profissional nestas áreas.⁹⁶

Do ponto de vista da saúde mental, o pouco suporte social e os cuidados de saúde inadequadamente prestados constituem fatores que impactam negativamente este domínio. Ainda neste âmbito, foi enfatizado o facto de os médicos serem treinados para lidarem com os aspetos psicossociais associados a diversas doenças crónicas, no entanto, com uma formação direcionada, predominantemente, para patologias mais conhecidas, nomeadamente, a Diabetes Mellitus.⁹⁶

Referências Bibliográficas

- 1- Miranda, A., Igreja, J., & Nogueira-Silva, C. (2019). Embriologia, anatomia, malformações uterinas, doença inflamatória pélvica, endometriose, leiomiomatose, adenomiose. In *Ginecologia fundamental* (1ª, pp. 72–102). Lidel.
- 2- Coxon, L., Evans, E., & Vincent, K. (2023). Endometriosis - a painful disease. *Current Opinion in Anaesthesiology*, 36(5), 595–601. <https://doi.org/10.1097/ACO.0000000000001305>
- 3- Cozzolino, M., Coccia, M. E., Lazzeri, G., Basile, F., & Troiano, G. (2019). Variables Associated with Endometriosis-related Pain: A Pilot Study using a Visual Analogue Scale. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetricia*, 41(3), 170–175. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1679879>
- 4- Cromeens, M. G., Carey, E. T., Robinson, W. R., Knafel, K., & Thoyre, S. (2021). Timing, delays and pathways to diagnosis of endometriosis: A scoping review protocol. *BMJ Open*, 11(6), 1–6. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-04939>
- 5- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10503213/pdf/FSB2-37-e23130.pdf> Giudice, L. C., Oskotsky, T. T., Falako, S., Opoku-Anane, J., & Sirota, M. (2023). Endometriosis in the era of precision medicine and impact on sexual and reproductive health across the lifespan and in diverse populations. *FASEB Journal: Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 37(9), e23130. <https://doi.org/10.1096/fj.202300907>
- 6- González-Echevarría, A. M., Rosario, E., Acevedo, S., & Flores, I. (2019). Impact of coping strategies on quality of life of adolescents and young women with endometriosis. *Journal of Psychosomatic Obstetrics and Gynecology*, 40(2), 138–145. <https://doi.org/10.1080/0167482X.2018.1450384>
- 7- Bień, A., Rzońca, E., Zarajczyk, M., Wilkosz, K., Wdowiak, A., & Iwanowicz-Palus, G. (2020). Quality of life in women with endometriosis: a cross-sectional survey. *Quality of Life Research*, 29(10), 2669–2677. <https://doi.org/10.1007/s11136-020-02515->
- 8- Adoamnei, E., Mórán-Sánchez, I., Sánchez-Ferrer, M. L., Mendiola, J., Prieto-Sánchez, M. T., Moñino-García, M., Palomar-Rodríguez, J. A., & Torres-Cantero, A. M. (2021). Health-related quality of life in adult Spanish women with endometrioma or deep infiltrating endometriosis: A case-control Study. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(11). <https://doi.org/10.3390/ijerph18115586>

- 9- Álvarez-Salvago, F., Lara-Ramos, A., Cantarero-Villanueva, I., Mazheika, M., Mundo-López, A., Galiano-Castillo, N., Fernández-Lao, C., Arroyo-Morales, M., Ocón-Hernández, O., & ArtachoCordón, F. (2020). Chronic fatigue, physical impairments and quality of life in women with endometriosis: A case-control study. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(10). <https://doi.org/10.3390/ijerph17103610>
- 10- Carbone, M. G., Campo, G., Papaleo, E., Marazziti, D., & Marenmani, I. (2021). The importance of a multi-disciplinary approach to the endometriotic patients: The relationship between endometriosis and psychic vulnerability. *Journal of Clinical Medicine*, 10(8). <https://doi.org/10.3390/jcm10081616>,
- 11- Peterson, B., Mikocka-Walus, A., & Evans, S. (2023). 'It just stops me from living': A qualitative study of losses experienced by women with self-reported endometriosis. *Journal of Advanced Nursing*, 79(10), 3888–3898. <https://doi.org/10.1111/jan.15745>
- 12- Campos, C., Navalho, M., & Cunha, T. M. (2008). Artigo de Revisão Endometriose – Epidemiologia, Fisiopatologia e Revisão Clínica e Radiológica Endometriosis – Epidemiology , Fisiopathology and Review of the Clinical and Imagiological Features. 67–77.
- 13- Chapron, C., Marcellin, L., Borghese, B., & Santulli, P. (2019). Rethinking mechanisms, diagnosis and management of endometriosis. *Nature Reviews Endocrinology*, 15(11), 666–682. <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0245-z>
- 14- Aseni, P., De Carlis, L., Mazzola, A., & Grande, A. M. (2019). Operative Techniques and Recent Advances in Acute Care and Emergency Surgery. In *Operative Techniques and Recent Advances in Acute Care and Emergency Surgery* (Issue January). <https://doi.org/10.1007/978-3-319-95114-0>
- 15- Halme J, Hammond MG, Hulka JF, Raj SG, Talbert LM. Retrograde menstruation in healthy women and in patients with endometriosis. *Obstet Gynecol* (1984) 64:151–4.
- 16- Kruitwagen RF, Poels LG, Willemsen WN, de Ronde IJ, Jap PH, Rolland R. Endometrial epithelial cells in peritoneal fluid during the early follicular phase. *Fertil Steril* (1991) 55:297–303. doi: 10.1016/s0015-0282(16)54119-3
- 17- Koks CAM, Dunselman GAJ, de Goeij AFPM, Arends JW, Evers JLH. Evaluation of a menstrual cup to collect shed endometrium for. *Vitro Stud Fertil Steril* (1997) 68:560–4. doi: 10.1016/s0015-0282(97)00250-1
- 18- Mińko, A., Turoń-Skrzypińska, A., Rył, A., Bargiel, P., Hilicka, Z., Michalczyk, K., Łukowska, P., Rotter, I., & Cymbaluk-Płoska, A. (2021). Endometriosis—a multifaceted problem of a modern 52 woman. *International Journal of*

- Environmental Research and Public Health, 18(15).
<https://doi.org/10.3390/ijerph18158177>
- 19- Bonavina, G., & Taylor, H. S. (2022). Endometriosis-associated infertility: From pathophysiology to tailored treatment. *Frontiers in Endocrinology*, 13(October), 1–27. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1020827>
 - 20- Vercellini P, Abbiati A, Viganò P, Somigliana ED, Daguati R, Meroni F, et al. Asymmetry in distribution of diaphragmatic endometriotic lesions: Evidence in favour of the menstrual reflux theory. *Hum Reprod* (2007) 22:2359–67. doi: 10.1093/humrep/dem224
 - 21- Sampson JA. Perforating hemorrhage (chocolate) cysts of the ovary: Their importance and especially their relation to pelvic adenomas of endometrial type (“adenomyoma” of the uterus, rectovaginal septum, sigmoid, etc.). *Arch Surg* (1921) 3:245–323. doi: 10.1001/archsurg.1921.011100800030011
 - 22- Sampson JA. Peritoneal endometriosis due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. *Am J Obstet Gynecol* (1927) 14:422–69. doi: 10.1016/S0002-9378(15)30003-X
 - 23- Sampson JA. The development of the implantation theory for the origin of peritoneal endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* (1940) 40:549–57. doi: 10.1016/S0002-9378(40)91238-8
 - 24- Sampson JA. Metastatic or embolic endometriosis, due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the venous circulation. *Am J Pathol* (1927) 3:93–110.43.
 - 25- Corte, L., Filippo, C., Gabrielli, O., Reppuccia, S., Rosa, V., Ragusa, R., Fichera, M., Commodari, E., Bifulco, G., & Giampaolino, P., (2020). The Burden of Endometriosis on Women’s Lifespan: A Narrative Overview on Quality of Life and Psychosocial Wellbeing. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2020, 17, 4683; doi:10.3390/ijerph17134683
 - 26- Suginami H. A reappraisal of the coelomic metaplasia theory by reviewing, endometriosis occurring in unusual sites and instances. *Am J Obstet Gynecol* (1991) 165:214–8. doi: 10.1016/0002-9378(91)90254-0
 - 27- Lourenço, J., (2019). Risk factors for the development of endometriosis. Faculdade de medicina da Universidade de Coimbra
 - 28- Dun EC, Kho KA, Morozov VV, Kearney S, Zurawin JL, Nezhat CH. Endometriosis in adolescents. In: Nezhat CH, ed. *Endometriosis in Adolescents: A Comprehensive Guide to Diagnosis and Management*. 1st ed. Springer Nature; 2020:129- 141. doi:10.1007/978-3-030-52984-0

- 29- Becker CM, Bokor A, Heikinheimo O, et al. ESHRE guideline: endometriosis. *Hum Reprod Open*. 2022;2022(2):hoac009. doi:10.1093/hropen/hoac009
- 30- Bulun SE. Endometriosis. *N Engl J Med*. 2009;360(3):268-279. doi:10.1056/NEJMra0804690
- 31- Giudice LC. Clinical practice. Endometriosis. *N Engl J Med*. 2010;362(25):2389-2398. doi:10.1056/NEJMcp1000274
- 32- Ellis K, Munro D, Wood R. Dismissal informs the priorities of endometriosis patients in New Zealand. *Front Med (Lausanne)* 2023; 10:1185769.
- 33- Peterson B, Mikocka-Walus A, Evans S. 'It just stops me from living': a qualitative study of losses experienced by women with self-reported endometriosis. *J Adv Nurs* 2023; doi: 10.1111/jan.15745. [Epub ahead of print]
- 34- <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/infertility>, accessed on 20-12-2023
- 35- Ozkan S, Murk W, Arici A. Endometriosis and infertility: epidemiology and evidence-based treatments. *Ann N Y Acad Sci*. 2008;1127:92-100.
- 36- Surrey ES. Endometriosis-related infertility: the role of the assisted reproductive technologies. *Biomed Res Int*. 2015;2015:1.
- 37- Fassino S, Piero A, Boggio S, et al. Anxiety, depression and anger suppression in infertile couples: a controlled study. *Hum Reprod*. 2002;17:2986-2994.
- 38- Shan, J., Li, D. J., & Wang, X. Q. (2023). Towards a Better Understanding of Endometriosis-Related Infertility: A Review on How Endometriosis Affects Endometrial Receptivity. *Biomolecules*, 13(3). <https://doi.org/10.3390/biom13030430>
- 39- Marquardt, R.M.; Kim, T.H.; Shin, J.H.; Jeong, J.W. Progesterone and Estrogen Signaling in the Endometrium: What Goes Wrong in Endometriosis? *Int. J. Mol. Sci.* 2019, 20, 3822.
- 40- Fernandez-Valdivia, R.; Jeong, J.; Mukherjee, A.; Soyal, S.; Li, J.; Ying, Y.; Demayo, F.; Lydon, J. A mouse model to dissect progesterone signaling in the female reproductive tract and mammary gland. *Genesis* 2010, 48, 106-113.
- 41- Ma, W.; Song, H.; Das, S.; Paria, B.; Dey, S. Estrogen is a critical determinant that specifies the duration of the window of uterine receptivity for implantation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2003, 100, 2963-2968
- 42- Hamilton, K.; Hewitt, S.; Arao, Y.; Korach, K. Estrogen Hormone Biology. *Curr. Top. Dev. Biol.* 2017, 125, 109-146.
- 43- Wang, X.; Ma, Z.; Song, N. Inflammatory cytokines IL-6, IL-10, IL-13, TNF- α and peritoneal fluid flora were associated with infertility in patients with endometriosis. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2018, 22, 2513-2518.

- 44- Horsthemke, B.; Ludwig, M. Assisted reproduction: The epigenetic perspective. *Hum. Reprod. Update* 2005, 11, 473–482.
- 45- Vercellini P, Meana M, Hummelshoj L, Somigliana E, Viganò P, Fedele L. Priorities for endometriosis research: A proposed focus on deep dyspareunia. *Reprod Sci* (2011) 18:114–8. doi: 10.1177/1933719110382921
- 46- Schenken RS, Asch RH, Williams RF, Hodgen GD. Etiology of infertility in monkeys with endometriosis: luteinized unruptured follicles, luteal phase defects, pelvic adhesions, and spontaneous abortions. *Fertil Steril* (1984) 41:122–30. doi: 10.1016/S0015-0282(16)47552-7
- 47- Bouic, P. J. D. (2023). Endometriosis and infertility: the hidden link between endometritis, hormonal imbalances and immune dysfunctions preventing implantation! *Jornal Brasileiro de Reproducao Assistida*, 27(2), 144–146. <https://doi.org/10.5935/1518-0557.20230015>
- 48- Singh N, Sethi A. Endometritis - Diagnosis, Treatment and its impact on fertility - A Scoping Review. *JBRA Assist Reprod.* 2022;26:538-46. PMID: 35621273 DOI: 10.5935/1518-0557.20220015
- 49- Salliss ME, Farland LV, Mahnert ND, Herbst-Kralovetz MM. The role of gut and genital microbiota and the estrobolome in endometriosis, infertility and chronic pelvic pain. *Hum Reprod Update.* 2021;28:92-131. PMID: 34718567 DOI: 10.1093/humupd/dmab035
- 50- Nelson SM. Biomarkers of ovarian response: current and future applications. *Fertil Steril* (2013) 99:963–9. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.11.051
- 51- Sanchez AM, Papaleo E, Corti L, Santambrogio P, Levi S, Viganò P, et al. Iron availability is increased in individual human ovarian follicles in close proximity to an endometrioma compared with distal ones. *Hum Reprod* (2014) 29:577–83. doi: 10.1093/humrep/det466
- 52- Muzii L, Bianchi A, Crocè C, Mancini N, Panici PB. Laparoscopic excision of ovarian cysts: Is the stripping technique a tissue-sparing procedure? *Fertil Steril* (2002) 77:609–14. doi: 10.1016/S0015-0282(01)03203-4
- 53- Aeby TC, Huang T, Nakayama RT. The effect of peritoneal fluid from patients with endometriosis on human sperm function in vitro. *Am J Obstet Gynecol* (1996) 174:1779–83. doi: 10.1016/S0002-9378(96)70210-7
- 54- Mansour G, Aziz N, Sharma R, Falcone T, Goldberg J, Agarwal A. The impact of peritoneal fluid from healthy women and from women with endometriosis on sperm DNA and its relationship to the sperm deformity index. *Fertil Steril* (2009) 92:61–7. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.05.048

- 55- Said TM, Agarwal A, Falcone T, Sharma RK, Bedaiwy MA, Li L. Infliximab may reverse the toxic effects induced by tumor necrosis factor alpha in human spermatozoa: An in vitro model. *Fertil Steril* (2005) 83:1665–73. doi: 10.1016/j.fertnstert.2004.11.068
- 56- Oral E, Arici A, Olive DL, Huszar G. Peritoneal fluid from women with moderate or severe endometriosis inhibits sperm motility: The role of seminal fluid components. *Fertil Steril* (1996) 66:787–92. doi: 10.1016/S0015-0282(16)58637-3
- 57- Reeve L, Lashen H, Pacey AA. Endometriosis affects sperm-endosalpingeal interactions. *Hum Reprod* (2005) 20:448–51. doi: 10.1093/humrep/deh606
- 58- Arumugam K. Endometriosis and infertility: Raised iron concentration in the peritoneal fluid and its effect on the acrosome reaction. *Hum Reprod* (1994) 9:1153–7. doi: 10.1093/oxfordjournals.humrep.a138649
- 59- Didziokaite, G., Biliute, G., Gudaite, J., & Kvedariene, V. (2023). Oxidative Stress as a Potential Underlying Cause of Minimal and Mild Endometriosis-Related Infertility. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(4). <https://doi.org/10.3390/ijms24043809>
- 60- Vercellini, P., Viganò, P., Bandini, V., Buggio, L., Berlanda, N., & Somigliana, E. (2023). Association of endometriosis and adenomyosis with pregnancy and infertility. *Fertility and Sterility*, 119(5), 727–740. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2023.03.018>
- 61- Burney RO, Giudice LC. Pathogenesis and pathophysiology of endometriosis. *Fertil Steril*. 2012;98(3):511-519. doi:10.1016/j.fertnstert.2012.06.029
- 62- Guerriero, S.; Condous, G.; van den Bosch, T.; Valentin, L.; Leone, F.P.G.; Van Schoubroeck, D.; Exacoustos, C.; Installé, A.J.F.; Martins, W.P.; Abrao, M.S.; et al. 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.
- 63- Vercellini, P.; Cortesi, I.; Giorgi, O.D.; Merlo, D.; Carinelli, S.G.; Crosignani, P.G. Transvaginal ultrasonography versus uterine needle biopsy in the diagnosis of diffuse adenomyosis. *Hum. Reprod.* 1998, 13, 2884–2887.
- 64- Dahiya, A.; Sebastian, A.; Thomas, A.; George, R.; Thomas, V.; Peedicayil, A. Endometriosis and malignancy: The intriguing relationship. *Int. J. Gynecol. Obstet.* 2021, 155, 72–78.
- 65- McKinnon BD, Nirgianakis K, Ma L, et al. Computer-aided histopathological characterisation of endometriosis lesions. *J Pers Med.* 2022;12(9):1519. doi:10.3390/jpm12091519

- 66-Janša, V., Osredkar, J., Verdenik, I., Rižner, T. L., & Ban Frangež, H. (2023). Oxidative stress markers cannot be used as endometriosis biomarkers in infertile patients. *Gynecological Endocrinology*, 39(1). <https://doi.org/10.1080/09513590.2023.2242956>
- 67-De Graaff AA, D'Hooghe TM, Dunselman GA, et al. The significant effect of endometriosis on physical, mental and social wellbeing: results from an international cross-sectional survey. *Hum Reprod* 2013;28:2677–2685
- 68-Coccia, M. E., Nardone, L., & Rizzello, F. (2022). Endometriosis and Infertility: A Long-Life Approach to Preserve Reproductive Integrity. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(10). <https://doi.org/10.3390/ijerph19106162>
- 69-Agarwal SK, Chapron C, Giudice LC, Laufer MR, Leyland N, Missmer SA, et al. Clinical diagnosis of endometriosis: A call to action. *Am J Obstet Gynecol* (2019) 220:354.e1–354.e12. doi: 10.1016/j.ajog.2018.12.039
- 70-Gordts S, Koninckx P, Brosens I. Pathogenesis of deep endometriosis. *Fertil Steril*. 2017;108(6):872-885.e1. doi:10.1016/j.fertnstert.2017.08.036
- 71- McKinnon, B. D., Kocbek, V., Nirgianakis, K., Bersinger, N. A. & Mueller, M. D. Kinase signalling pathways in endometriosis: potential targets for non-hormonal therapeutics. *Hum. Reprod. Update* 22, 382–403 (2016).
- 72- Woolf, C. J. & Salter, M. W. Neuronal plasticity: increasing the gain in pain. *Science* 288, 1765–1769 (2000).
- 73- Falcone, T. & Flyckt, R. Clinical management of endometriosis. *Obstet. Gynecol.* 131, 557–571 (2018).
- 74- Allaire, C. et al. An interdisciplinary approach to endometriosis-associated persistent pelvic pain. *J. Endometr. Pelvic Pain Disord.* 9, 77–86 (2017).
- 75- Sapmaz, T.; Coskun, G.; Saker, D.; Pence, H.H.; Keles, P.; Hayretdag, C.; Kuras, S.; Topkaraoglu, S.; Erdem, E.; Efendic, F.; et al. Effects of metformin, letrozole and atorvastatin on inflammation and apoptosis in experimental peritoneal and ovarian endometriosis in the rat. *Pathol. Res. Pract.* 2022, 235, 153951.
- 76- Zhang, J.; Wang, L.; Li, C.; Zhang, H.; Li, R.; Li, M. Letrozole promotes the expression of integrin $\alpha\beta 3$ and HOXA10 in endometrium of endometriosis. *Syst. Biol. Reprod. Med.* 2022, 68, 121–128.
- 77- Lu, D.; Song, H.; Shi, G. Anti-TNF- α treatment for pelvic pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013, CD008088.
- 78- Simoni M, Taylor HS. Therapeutic strategies involving uterine stem cells in reproductive medicine. *Curr Opin Obstet Gynecol* (2018) 30:209–16. doi: 10.1097/GCO.0000000000000457

- 79- Chapron, C. et al. Anatomical distribution of deeply infiltrating endometriosis: surgical implications and proposition for a classification. *Hum. Reprod.* 18, 157–161 (2003).
- 80-Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Endometriosis and infertility: A committee opinion. *Fertil Steril* (2012) 98:591–8. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.05.031
- 81- Vercellini, P. et al. Surgery for endometriosis-associated infertility: a pragmatic approach. *Hum. Reprod.* 24, 254–269 (2009).
- 82-Donnez, J. (2018). Women with endometrioma-related infertility face a dilemma when choosing the appropriate therapy: surgery or in vitro fertilization. *Fertility and Sterility*, 110(7), 1216–1217. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.10.002>
- 83-Werbrouck E, Spiessens C, Meuleman C, D'Hooghe T. No difference in cycle pregnancy rate and in cumulative live-birth rate between women with surgically treated minimal to mild endometriosis and women with unexplained infertility after controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination. *Fertil Steril* (2006) 86:566–71. doi: 10.1016/j.fertnstert.2006.01.044
- 84-Sallam, H. N., Garcia-Velasco, J. A., Dias, S. & Arici, A. Long-term pituitary down-regulation before in vitro fertilization (IVF) for women with endometriosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 1, CD004635 (2006).
- 85-Aveiro, M., Sousa, E., & Baptista, J. (2023). Endometriose e a Procriação Medicamente Assistida. *Acta Médica Portuguesa*, 36(5), 20344. <https://doi.org/10.20344/amp.19411>
- 86-Benaglia, L.; Somigliana, E.; Iemello, R.; Colpi, E.; Nicolosi, A.E.; Ragni, G. Endometrioma and oocyte retrieval-induced pelvic abscess: A clinical concern or an exceptional complication? *Fertil. Steril.* 2008, 89, 1263–1266.
- 87- Barnett, R.; Banks, N.; DeCherney, A.H. Endometriosis and fertility preservation. *Clin. Obstet. Gynecol.* 2017, 60, 517–523.
- 88-Leyland, N., Casper, R., Laberge, P., Singh, S. S. & SOGC. Endometriosis: diagnosis and management. *J. Obstet. Gynaecol. Can.* 32, S1–S32 (2010).
- 89-Abrao, M. S. et al. Deep endometriosis infiltrating the recto-sigmoid: critical factors to consider before management. *Hum. Reprod. Update* 21, 329–339 (2015).
- 90-Sibiude, J. et al. Association of history of surgery for endometriosis with severity of deeply infiltrating endometriosis. *Obstet. Gynecol.* 124, 709–717 (2014).
- 91- Pinheiro, S. (2022) O impacto da endometriose na qualidade de vida da mulher em idade fértil
- 92-La Rosa, V. L., Barra, F., Chiofalo, B., Platania, A., Di Guardo, F., Conway, F., Di Angelo Antonio, S., & Lin, L. Te. (2020). An overview on the relationship between

- endometriosis and infertility: the impact on sexuality and psychological well-being. *Journal of Psychosomatic Obstetrics and Gynecology*, 41(2), 93–97. <https://doi.org/10.1080/0167482X.2019.1659775>
- 93-Young, K., Fisher, J., & Kirkman, M. (2015). Women's experiences of endometriosis: A systematic review and synthesis of qualitative research. *Journal of Family Planning and Reproductive Health Care*, 41(3), 225–234. <https://doi.org/10.1136/jfprhc-2013-100853>
- 94- Pessoa De Farias Rodrigues, M., Pessoa De Farias Rodrigues, M., Lima Vilarino, F., De Souza Barbeiro Munhoz, A., Da Silva Paiva, L., Da Silva Paiva, L., De Alcantara Sousa, L. V., De Alcantara Sousa, L. V., Zaia, V., Zaia, V., Zaia, V., Parente Barbosa, C., Parente Barbosa, C., & Parente Barbosa, C. (2020). Clinical aspects and the quality of life among women with endometriosis and infertility: A cross-sectional study. *BMC Women's Health*, 20(1), 1–7. <https://doi.org/10.1186/s12905-020-00987-7>
- 95-Young, K., Fisher, J., & Kirkman, M. (2015). Women's experiences of endometriosis: A systematic review and synthesis of qualitative research. *Journal of Family Planning and Reproductive Health Care*, 41(3), 225–234. <https://doi.org/10.1136/jfprhc-2013-100853>
- 96-Young, K., Fisher, J., & Kirkman, M. (2017). Clinicians' perceptions of women's experiences of endometriosis and of psychosocial care for endometriosis. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 57(1), 87–92. <https://doi.org/10.1111/ajo.12571>