

Perfil epidemiológico e assistência clínica a mulheres com endometriose em um hospital universitário público brasileiro

Epidemiological profile and clinical assistance of women with endometriosis in a Brazilian public university hospital

Gabriel Duque Pannain¹, Brenda Senra Duque Ramos², Leda Caldeira de Souza¹, Luzia Ribeiro Nasser Salomão¹, Larissa Milani Coutinho¹

Descritores

Endometriose; Prevalência; Sinais e sintomas; Tratamento farmacológico

Keywords

Endometriosis; Prevalence; Signs and symptoms; Drug therapy

Submetido

30/08/2021

Aceito

29/11/2021

1. Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, MG, Brasil.
2. Faculdade de Medicina, Universidade Federal de São João del-Rei, São João del-Rei, MG, Brasil.

Conflitos de interesse:

Nada a declarar.

Autor correspondente:

Leda Caldeira de Souza
Av. Eugênio do Nascimento, s/nº,
Dom Bosco, 36038-330, Juiz de Fora,
MG, Brasil
ledacaldeiradesouza@gmail.com

Como citar:

Pannain GD, Ramos BS, Souza LC, Salomão LR, Coutinho LM. Perfil epidemiológico e assistência clínica a mulheres com endometriose em um hospital universitário público brasileiro. *Femina*. 2022;50(3):178-83.

RESUMO

Objetivo: Analisar o perfil epidemiológico e clínico e a assistência médica fornecida às pacientes acompanhadas no ambulatório específico para endometriose em um hospital universitário público brasileiro. **Métodos:** Trata-se de um estudo transversal retrospectivo. Foram incluídos os prontuários médicos de 153 pacientes com endometriose acompanhadas em nosso ambulatório desde sua criação, em fevereiro de 2017, até abril de 2020. Os dados coletados foram utilizados para estabelecer os sintomas mais prevalentes, os métodos diagnósticos utilizados, os locais acometidos com maior frequência, o tratamento clínico estabelecido e as características epidemiológicas da população estudada. **Resultados:** A idade média das pacientes foi de $35,2 \pm 7,23$ anos. Os sintomas mais prevalentes foram dismenorria (88,2%), dispareunia (65,4%) e infertilidade (52,9%). O ovário foi o local mais acometido (60,1%). A coexistência de doenças autoimunes foi identificada em 7,2% das pacientes. Cerca de 47,7% das pacientes foram diagnosticadas com ressonância magnética pélvica e 45% foram tratadas com dienogeste. **Conclusão:** O reconhecimento da epidemiologia da endometriose, os sintomas mais frequentes e as comorbidades associadas à doença podem permitir aos profissionais de saúde melhorar sua capacidade diagnóstica e realizar uma assistência clínica individualizada e eficiente.

ABSTRACT

Objective: To analyze the epidemiological and clinical profile and the medical assistance provided to patients followed up in the specific outpatient clinic of endometriosis in a Brazilian public university hospital. **Methods:** It was a cross-sectional retrospective study. Medical records of 153 patients with endometriosis followed up in our specific outpatient clinic, since its creation, in February 2017, until April 2020 were included. Data collected was used to establish the most prevalent symptoms, diagnostic methods used, most frequent sites of involvement, clinical treatment and epidemiological characteristics of the study population. **Results:** The mean age of patients was 35.2 ± 7.23 years old. The most prevalent symptoms were dysmenorrhea (88.2%), dyspareunia (65.4%) and infertility (52.9%). Ovary was the most affected site

(60.1%). The coexistence of autoimmune disease was identified in 7.2% patients. About 47.7% were diagnosed by pelvic magnetic resonance imaging (MRI) and 45% were treated with dienogest. **Conclusion:** The recognition of endometriosis epidemiology, the most frequent symptoms and the comorbidities associated with the disease may enable health care professionals to improve the diagnostic capacity and to perform an individualized and efficient clinical assistance.

INTRODUÇÃO

Endometriose é uma condição ginecológica inflamatória crônica. É caracterizada pela proliferação benigna de tecido semelhante ao endometrial fora da cavidade uterina. A doença afeta de 6% a 10% das mulheres em idade reprodutiva, o que representa cerca de 176 milhões de mulheres ao redor do mundo.⁽¹⁻³⁾

Tanto a fisiopatologia quanto a classificação da doença permanecem alvo de controvérsia.^(4,5) Além da teoria mais tradicional, proposta por Sampson em 1927,⁽⁶⁾ na qual o fluxo menstrual retrógrado através das tubas uterinas explicaria a chegada de células endometriais à pelve, outras teorias também foram propostas ao longo dos anos. É muito provável que a endometriose seja uma doença multifatorial e que outros mecanismos, como a disseminação por via linfática e sanguínea, metaplasia do epitélio celômico, células-tronco e fatores imunes e angiogênicos, desencadeiem e façam parte da progressão da doença.⁽¹⁾

A apresentação clínica da endometriose varia amplamente. Os principais fenótipos incluem lesão do ovário (endometrioma), foco superficial peritoneal e endometriose profunda infiltrativa (lesão que infiltra o peritônio mais de 5 mm).⁽⁷⁾ Embora a sintomatologia não necessariamente corresponda ao estágio da doença, os sintomas mais comuns (dor pélvica e infertilidade) podem estar relacionados à atividade inflamatória intensa e à distorção da anatomia pélvica devido a aderências e fibrose.^(8,9) Ademais, quando há envolvimento do trato intestinal ou urinário, sintomas específicos podem ocorrer, como disúria e alterações do hábito intestinal, e disúria, respectivamente.⁽¹⁰⁾

Como é uma doença crônica, que pode cursar com sintomas de dor debilitante e infertilidade, a endometriose é relacionada a alta morbidade, prejudicando a qualidade de vida das pacientes.⁽¹¹⁾ Infelizmente, é uma condição de saúde subdiagnosticada, uma vez que há um atraso de até 11 anos entre o início dos sintomas e o diagnóstico definitivo.⁽¹²⁾

Considerando todas as controvérsias relacionadas à endometriose, assim como a dificuldade em se estabelecer um diagnóstico precoce e manejo clínico assertivo, ainda há um déficit de informações relacionadas ao perfil epidemiológico da doença.^(13,14) O presente estudo tem o objetivo de delinear as características clínico-epidemiológicas das pacientes com endometriose e o

padrão do acompanhamento médico realizado em um hospital público universitário brasileiro.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo de delineamento retrospectivo, transversal. Foram analisados os prontuários médicos de todas as pacientes acompanhadas no ambulatório específico de endometriose de um hospital universitário público brasileiro, desde sua inauguração, em fevereiro de 2017, até abril de 2020. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética local antes da coleta e análise dos dados. Foram incluídas no estudo 153 pacientes com endometriose. Todas tinham diagnóstico prévio realizado por exames de imagem (ultrassonografia e ressonância magnética pélvica), videolaparoscopia ou exame anatomopatológico. Pacientes sem exames complementares compatíveis com a doença, apesar da sintomatologia clínica, não foram incluídas. As pacientes foram avaliadas segundo as seguintes variáveis: características sociodemográficas (idade, estado civil); história ginecológica e obstétrica (menarca, sexarca, número de parceiros sexuais, história de doenças sexualmente transmissíveis, gestações, paridade e abortos); comorbidades; cirurgias prévias, tabagismo, uso de álcool e outras drogas e atividades físicas. Ademais, informações específicas sobre a endometriose também foram coletadas dos prontuários médicos, como: método diagnóstico (ultrassonografia, ressonância magnética pélvica, videolaparoscopia, anatomopatológico); sintomatologia (dismenorreia, dispareunia, hematoquezia, disúria, disúria, hematúria, alterações no hábito intestinal ou urinário durante a menstruação, sangramento uterino anormal); infertilidade; achados do exame físico; tipo de lesão de endometriose (endometrioma, lesão peritoneal superficial, endometriose profunda); adeniose coexistente; dados sobre o tratamento clínico realizado. Os dados foram inseridos e analisados utilizando o IBM SPSS Statistics Program. Todas as informações coletadas foram revisadas para minimizar o risco de erro de dados.

RESULTADOS

A amostra foi composta por 153 mulheres com idade entre 19 e 53 anos e média de idade de 35,2 ($\pm 7,23$) (Figura 1). Entre as pacientes, cerca de 39,9% eram casadas, 13% eram solteiras, 3,9% eram divorciadas e 3,9% viviam em um relacionamento estável. Nem todos os prontuários médicos tinham informações sobre o estado civil.

Em relação ao sítio de envolvimento, sete grupos foram considerados: ovário; região retrocervical; vagina; trato gastrointestinal; trato urinário; cicatriz umbilical; outros sítios. Entre eles, o mais frequente foi o ovário (60,1%, $n = 92$), seguido pela região retrocervical (37,9%, $n = 58$) e, então, pelo trato gastrointestinal (29,4%, $n = 45$) e trato urinário (11,1%, $n = 17$). Havia 6 pacientes (3,9%) com envolvimento vaginal, 4 (2,6%) com lesão em cicatriz umbilical e 7 (4,6%) com implante endometrial em

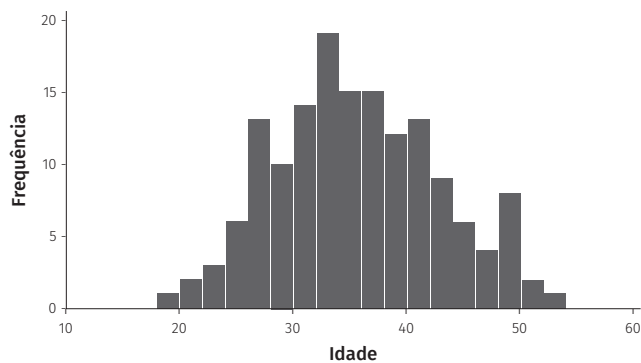


Figura 1. Histograma de idade (anos) da população estudada

outro local. Vinte e sete pacientes (17,7%) tinham adenomiose associada, evidenciada por exame de imagem ou confirmada após histerectomia e 6,5% tinham uma suspeita diagnóstica. Em relação à classificação da endometriose, 92 (60,1%) pacientes apresentavam endometrioma, 50 (32,7%) tinham endometriose superficial e 94 (61,4%) foram diagnosticadas com endometriose profunda. Em 9 prontuários médicos (5,9%) essa informação não estava disponível. A incidência dos sintomas foi: dismenorrea (88,2%, $n = 135$); dispareunia (65,4%, $n = 100$); infertilidade (52,9%, $n = 81$); hábito intestinal anormal durante a menstruação (43,8%, $n = 67$); sangramento irregular (38,6%, $n = 59$); disquezia associada ao período menstrual (22,2%, $n = 34$); disúria associada ao período menstrual, mas sem associação com alteração no exame de urina (9,1%, $n = 14$); hematoquezia associada ao período menstrual (6,5%, $n = 10$); mudanças no hábito urinário durante a menstruação (6,5%, $n = 10$); e hematúria durante a menstruação, não explicada por outras causas (1,9%, $n = 3$) (Figura 2). Em 30 mulheres (19,6%), foram identificadas lesões palpáveis ao exame físico.

Setenta e nove pacientes (51,6%) já haviam tido ao menos uma gestação no momento da consulta, 78 (50,9%) apresentavam ao menos uma comorbidade e 129 (84,3%) tinham operado previamente. Em parte das pacientes observamos a coexistência de algumas condições de saúde provavelmente associadas à endometriose, como doenças autoimunes (7,2%), migrânea (7,2%) e malformações müllerianas (1,3%). Além disso, 43 pacientes (28,1%) faziam uso de álcool, 38 (24,8%) praticavam atividades físicas e 11 (7,2%) eram tabagistas. Setenta e três pacientes (47,7%) foram diagnosticadas por meio de ressonância magnética pélvica, 27 (17,6%), por ultrassonografia, 46 (30%), por laparoscopia e 1 (0,6%), por anatomopatologia. Em relação ao tratamento clínico, 69 pacientes (45%) já haviam utilizado ou estavam em uso de dienogeste. Entre elas, 31 mulheres (45%) reportaram melhora completa dos sintomas, 7 (10,1%) relataram melhora parcial e 17 (24,6%) negaram benefício ou reportaram que foram impossibilitadas de fazer uso da medicação devido aos efeitos colaterais. As outras 14 pacientes (20,3%) mostraram-se indiferentes quanto ao

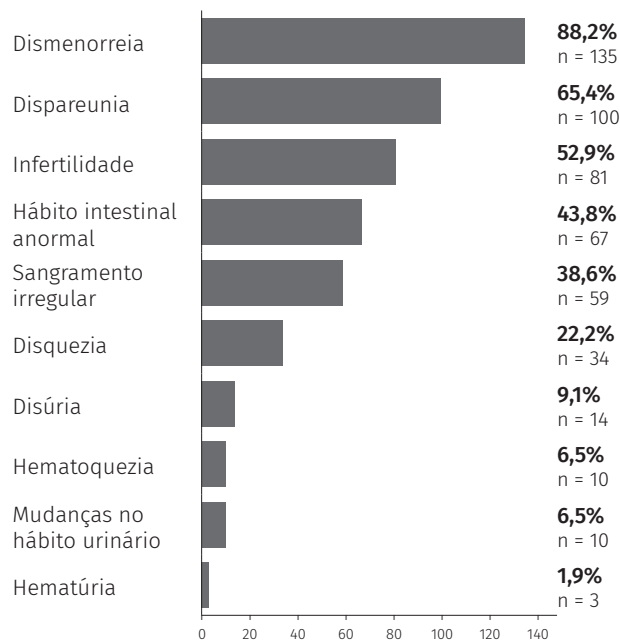


Figura 2. Principais sintomas de endometriose na população estudada

uso ou não haviam retornado após o início do dienogeste. Cinquenta e uma pacientes (33,4%) estavam em uso ou já haviam usado desogestrel, 20 das quais (39,2%) apresentaram melhora da dor e 2 (3,9%), melhora parcial. As outras suspenderam o uso de desogestrel devido a seus efeitos colaterais. Outras 3 (1,9%) mulheres mostraram melhora apenas após o uso de valerato de estradiol associado a dienogeste.

DISCUSSÃO

No presente trabalho, evidenciamos o perfil epidemiológico e o padrão de assistência de pacientes brasileiras com endometriose, acompanhadas em um serviço especializado de um hospital público universitário.

Em nosso grupo de estudo, percebemos maior prevalência de endometriose profunda (61,4%), quando comparada aos implantes superficiais (32,7%). Esses dados devem ser analisados, no entanto, com cautela, uma vez que o nosso ambulatório pertence a um hospital de referência, recebendo pacientes com estágios mais avançados da doença e casos refratários ao tratamento. Além disso, a classificação é um dos aspectos que gera bastante controvérsia no manejo da endometriose. Enquanto alguns autores defendem o estadiamento cirúrgico, outros acreditam que fatores anatômicos, histológicos e até mesmo prognósticos devam também ser considerados.⁽⁵⁾

A relação entre adenomiose e endometriose é outro foco de incerteza na literatura.⁽¹⁵⁾ Ambas as condições compartilham de mecanismos patogênicos, como anormalidades de receptores de esteroides sexuais, inflamação, angiogênese, proliferação e fibrose. Entretanto, dados recentes indicam que a adenomiose pode ter

uma patogênese específica e ser uma entidade independente.⁽¹⁶⁾ A prevalência de pacientes com ambas as condições varia de 27% a 70%.^(17,18) Na nossa população de estudo, 17,7% das pacientes tinham um diagnóstico definitivo de adenomiose e 6,5% tinham uma suspeita diagnóstica da doença, sem confirmação. Não há consenso sobre o critério diagnóstico e classificação de lesões de adenomiose e, apesar de avanços em exames de imagem, seu reconhecimento permanece um desafio para muitos profissionais de saúde.^(18,19)

Os principais sintomas da endometriose, como evidenciado no nosso estudo, são a dismenorrea (88,2%), dispareunia (65,4%) e infertilidade (52,9%).⁽³⁾ Quando implantes de tecido endometrial afetam órgãos não reprodutivos, sintomas locais podem ocorrer. As principais são disquezia, hematoquezia e alteração no hábito intestinal, quando o intestino é afetado, e disúria e alteração do hábito urinário, quando as lesões alcançam a bexiga.⁽¹⁰⁾

Corroborando nossos achados, estudos reportam que os sítios mais comuns de endometriose são o ovário e região retossigmoide e retrocervical. Tais apresentações clínicas poderiam ser explicadas, pelo menos em parte, pela hipótese da menstruação retrógrada. Além disso, a posição ereta e o fluxo peritoneal podem ter um papel na distribuição anatômica das células endometriais regurgitadas na menstruação, contribuindo para a patogênese da endometriose profunda infiltrativa.⁽²⁰⁾

O mecanismo exato pelo qual a endometriose causa infertilidade é desconhecido. Distorção anatômica, desequilíbrio hormonal, aumento da cascata inflamatória no ambiente peritoneal, estresse oxidativo, pior qualidade oocitária e receptividade endometrial alterada são algumas das teorias sugeridas.^(21,22) Até 50% das mulheres com endometriose cursarão com infertilidade, valor próximo ao encontrado em nosso estudo (52,9%).⁽²³⁾

A coexistência de endometriose e algumas condições específicas de saúde tem sido descrita nos últimos anos. Uma metanálise recente mostrou que pacientes com endometriose têm risco aumentado de pelo menos uma doença autoimune – em nossa população, 7,2% das pacientes tinham ao menos uma.⁽²⁴⁾ Malformações müllerianas também podem ter maior incidência em mulheres com endometriose; encontramos 1,3% de mulheres com essa condição.⁽²⁵⁾ Ademais, 7,2% das pacientes relataram migrânea, condição frequentemente associada à endometriose, o que pode ser explicado por níveis elevados de prostaglandinas, fatores genéticos e síntese de óxido nítrico.⁽²⁶⁻²⁸⁾

Alguns estudos têm apontado para a relação entre endometriose e um estilo de vida sedentário. A atividade física diária pode promover melhora no sistema imunológico. Além disso, exercícios predispõem à redução na secreção de estrogênio, hormônio fortemente relacionado à progressão de lesões de endometriose.⁽²⁹⁾ No nosso estudo, observamos elevada taxa de sedentarismo. Ademais, encontramos baixa incidência de ta-

bagistas entre nossas pacientes (7,2%). De acordo com a literatura, o tabagismo pode reduzir o risco de endometriose. Embora a prevalência de consumo de álcool não tenha sido alta, o etilismo tem sido associado com a doença.^(13,14)

O diagnóstico definitivo da endometriose demanda análise histopatológica. Entretanto, métodos diagnósticos alternativos têm sido defendidos nos últimos anos, com o objetivo de evitar o atraso na detecção da doença.⁽¹²⁾ Atualmente, o exame físico associado a exames de imagem de boa qualidade pode prever, com alto grau de confiabilidade, lesões ovarianas e profundas. Quando realizadas por um profissional habilidoso, a ultrassonografia transvaginal tem alta sensibilidade e especificidade na detecção de endometriomas, lesões retrocervicais e retossigmoideas, e foi utilizada para diagnóstico em 17,6% da nossa população. Por sua vez, a ressonância magnética também tem um papel importante na detecção de lesões profundas. Em nosso estudo, ela estabeleceu o diagnóstico em 47,7% dos casos.^(30,31) A análise anatomopatológica pode auxiliar no diagnóstico de lesões situadas em locais atípicos. Tivemos um caso de endometrioma localizado na cicatriz da cesariana diagnosticado por essa técnica.⁽³²⁾

O tratamento clínico da endometriose procura primariamente aliviar a dor, melhorar a qualidade de vida e prevenir a progressão da doença. Ele deve ser individualizado, considerando os sintomas, os sítios de envolvimento, a profundidade da lesão e se a paciente tem desejo reprodutivo.⁽³³⁾ Derivados sintéticos de progesterona são considerados a primeira linha no tratamento clínico de endometriose. Progestágenos podem combater a progressão dos implantes por inibir inflamação, proliferação celular, neovascularização e neurogênese. Ademais, eles também promovem *downregulation* de receptores de estrógeno e reduzem a produção local de estradiol.^(34,35) Apesar de serem atualmente prescritos em nosso ambulatório, o número de mulheres que pararam de utilizar os progestágenos isolados devido a efeitos adversos foi relevante. Enquanto o dienogeste é frequentemente relacionado à cefaleia e à redução da libido, o desogestrel é associado à irregularidade menstrual, principalmente nos primeiros meses de uso.⁽³⁶⁾

A resistência aos progestágenos foi observada na nossa população. De acordo com a literatura, a falha do tratamento hormonal não é uma ocorrência rara nas pacientes com endometriose, e pode ocorrer principalmente na doença profunda. Fatores epigenéticos, estresse oxidativo e expressão reduzida de receptores de progesterona na lesão ectópica podem estar envolvidos no processo. Entretanto, as evidências atualmente disponíveis são escassas e, até o momento, não há estratégia oficial ou definitiva recomendada para superar a resistência à progesterona na endometriose. Portanto, o manejo clínico das pacientes que têm falha inicial no tratamento deve ser individualizado.⁽³⁵⁾

O tratamento cirúrgico, realizado por meio de videolaparoscopia ou laparotomia, é necessário em muitos casos. Conhecimento prévio sobre a extensão e a localização da doença auxilia a melhorar o planejamento perioperatório. A melhor estratégia cirúrgica é baseada nos tratamentos personalizados, com excisão total dos focos sintomáticos, evitando-se intervenções desnecessárias.^(30,37,38)

CONCLUSÃO

A maior parte dos resultados observados no nosso estudo está de acordo com os dados disponíveis na literatura. Embora tenhamos avaliado pacientes de apenas um hospital, ressalta-se a importância de delinear as características clínico-epidemiológicas específicas das mulheres com endometriose em diferentes regiões do Brasil e do mundo. Dessa forma, profissionais de saúde de diferentes localidades poderão definir estratégias mais eficientes e individualizadas para o diagnóstico precoce da doença, fomentando melhor assistência às suas pacientes.

REFERÊNCIAS

- Burney RO, Giudice LC. Pathogenesis and pathophysiology of endometriosis. *Fertil Steril*. 2012;98(3):511-9. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.06.029
- Giudice LC, Kao LC. Endometriosis. *Lancet*. 2004;364(9447):1789-99. doi: 10.1016/s0140-6736(04)17403-5
- Zondervan KT, Becker CM, Koga K, Missmer SA, Taylor RN, Viganò P. Endometriosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4(1):9. doi: 10.1038/s41572-018-0008-5
- Donnez J. Endometriosis: enigmatic in the pathogenesis and controversial in its therapy. *Fertil Steril*. 2012;98(3):509-10. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.07.1125
- Johnson NP, Hummelshoj L, Adamson GD, Keckstein J, Taylor HS, Abrao MS, et al. World Endometriosis Society consensus on the classification of endometriosis. *Hum Reprod*. 2017;32(2):315-24. doi: 10.1093/humrep/dew293
- Sampson JA. Metastatic or embolic endometriosis, due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the venous circulation. *Am J Pathol*. 1927;3(2):93-110.43.
- Koninckx PR, Ussia A, Adamyan L, Wattiez A, Donnez J. Deep endometriosis: definition, diagnosis, and treatment. *Fertil Steril*. 2012;98(3):564-71. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.07.1061
- Andres MP, Borrelli GM, Abrão MS. Endometriosis classification according to pain symptoms: can the ASRM classification be improved? *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018;51:111-8. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2018.06.003
- Tosti C, Pinzauti S, Santulli P, Chapron C, Petraglia F. Pathogenetic mechanisms of deep infiltrating endometriosis. *Reprod Sci*. 2015;22(9):1053-9. doi: 10.1177/1933719115592713
- Charatsi D, Koukoura O, Navela IG, Chintziou F, Gkorila G, Tsagakoulis M, et al. Gastrointestinal and urinary tract endometriosis: a review on the commonest locations of extrapelvic endometriosis. *Adv Med*. 2018;2018:3461209. doi: 10.1155/2018/3461209
- Nnoaham KE, Hummelshoj L, Webster P, d'Hooghe T, de Cicco Nardone F, de Cicco Nardone C, et al. Impact of endometriosis on quality of life and work productivity: a multicenter study across ten countries. *Fertil Steril*. 2011;96(2):366-73.e8. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.05.090
- 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(4):354.e1-12. doi: 10.1016/j.ajog.2018.12.039
- Eskenazi B, Warner ML. Epidemiology of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 1997;24(2):235-58. doi: 10.1016/s0889-8545(05)70302-8
- Cramer DW, Missmer SA. The epidemiology of endometriosis. *Ann N Y Acad Sci*. 2002;955:11-22. doi: 10.1111/j.1749-6632.2002.tb02761.x
- Leyendecker G, Wildt L, Mall G. The pathophysiology of endometriosis and adenomyosis: tissue injury and repair. *Arch Gynecol Obstet*. 2009;280(4):529-38. doi: 10.1007/s00404-009-1191-0
- Vannuccini S, Tosti C, Carmona F, Huang SJ, Chapron C, Guo SW, et al. Pathogenesis of adenomyosis: an update on molecular mechanisms. *Reprod Biomed Online*. 2017;35(5):592-601. doi: 10.1016/j.rbmo.2017.06.016
- Templeman C, Marshall SF, Ursin G, Horn-Ross PL, Clarke CA, Allen M, et al. Adenomyosis and endometriosis in the California Teachers Study. *Fertil Steril*. 2008;90(2):415-24. doi: 10.1016/j.fertnstert.2007.06.027
- Benagiano G, Brosens I, Carrara S. Adenomyosis: new knowledge is generating new treatment strategies. *Womens Health (Lond)*. 2009;5(3):297-311. doi: 10.2217/whe.09.7
- Vannuccini S, Petraglia F. Recent advances in understanding and managing adenomyosis. *F1000Res*. 2019;8:F1000 Faculty Rev-283. doi: 10.12688/f1000research.17242.1
- Chapron C, Chopin N, Borghese B, Foulot H, Dousset B, Vacher-Lavenu MC, et al. Deeply infiltrating endometriosis: pathogenetic implications of the anatomical distribution. *Hum Reprod*. 2006;21(7):1839-45. doi: 10.1093/humrep/del079
- Miller JE, Ahn SH, Monsanto SP, Khalaj K, Koti M, Tayade C. Implications of immune dysfunction on endometriosis associated infertility. *Oncotarget*. 2017;8(4):7138-47. doi: 10.18632/oncotarget.12577
- Sanchez AM, Vanni VS, Bartiromo L, Papaleo E, Zilberberg E, Candiani M, et al. Is the oocyte quality affected by endometriosis? A review of the literature. *J Ovarian Res*. 2017;10(1):43. doi: 10.1186/s13048-017-0341-4
- Bulletti C, Coccia ME, Battistoni S, Borini A. Endometriosis and infertility. *J Assist Reprod Genet*. 2010;27(8):441-7. doi: 10.1007/s10815-010-9436-1
- Shigesu N, Kvaskoff M, Kirtley S, Feng Q, Fang H, Knight JC, et al. The association between endometriosis and autoimmune diseases: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2019;25(4):486-503. doi: 10.1093/humupd/dmz014
- Pitot MA, Bookwalter CA, Dudiak KM. Müllerian duct anomalies coincident with endometriosis: a review. *Abdom Radiol (NY)*. 2020;45(6):1723-40. doi: 10.1007/s00261-020-02465-y
- Ferrero S, Pretta S, Bertoldi S, Anserini P, Remorgida V, Del Sette M, et al. Increased frequency of migraine among women with endometriosis. *Hum Reprod*. 2004;19(12):2927-32. doi: 10.1093/humrep/deh537
- Nyholt DR, Gillespie NG, Merikangas KR, Treloar SA, Martin NG, Montgomery GW. Common genetic influences underlie comorbidity of migraine and endometriosis. *Genet Epidemiol*. 2009;33(2):105-13. doi: 10.1002/gepi.20361
- Maitrot-Mantelet L, Hugon-Rodin J, Vatel M, Marcellin L, Santulli P, Chapron C, et al. Migraine in relation with endometriosis phenotypes: results from a French case-control study. *Cephalalgia*. 2020;40(6):606-13. doi: 10.1177/0333102419893965
- Bonochoer CM, Montenegro ML, Rosa E Silva JC, Ferriani RA, Meola J. Endometriosis and physical exercises: a systematic review. *Reprod Biol Endocrinol*. 2014;12:4. doi: 10.1186/1477-7827-12-4
- Abrao MS, Gonçalves MO, Dias JA Jr, Podgaec S, Chamie LP, Blasbalg R. Comparison between clinical examination, transvaginal sonography and magnetic resonance imaging for the diagnosis of deep endometriosis. *Hum Reprod*. 2007;22(12):3092-7. doi: 10.1093/humrep/dem187
- Ferreira MC, Carneiro MM. Ultrasonographic aspects of endometriosis. *J Endometr Pelvic Pain Disord*. 2010;2(2):47-54. doi: 10.1177/228402651000200201

32. Kawaguchi Y, Hanaoka J, Ohshio Y, Igarashi T, Okamoto K, Kaku R, et al. Diagnosis of thoracic endometriosis with immunohistochemistry. *J Thorac Dis.* 2018;10(6):3468-72. doi: 10.21037/jtd.2018.05.121
33. Kodaman PH. Current strategies for endometriosis management. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2015;42(1):87-101. doi: 10.1016/j.ogc.2014.10.005
34. Vercellini P, Bracco B, Mosconi P, Roberto A, Alberico D, Dhouha D, et al. Norethindrone acetate or dienogest for the treatment of symptomatic endometriosis: a before and after study. *Fertil Steril.* 2016;105(3):734-43. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.11.016
35. Reis FM, Coutinho LM, Vannuccini S, Batteux F, Chapron C, Petraglia F. Progesterone receptor ligands for the treatment of endometriosis: the mechanisms behind therapeutic success and failure. *Hum Reprod Update.* 2020;26(4):565-85. doi: 10.1093/humupd/dmaa009
36. Tanmahasamut P, Saejong R, Rattanachaiyanont M, Angsuwathana S, Techatraisak K, Sanga-Areekul N. Postoperative desogestrel for pelvic endometriosis-related pain: a randomized controlled trial. *Gynecol Endocrinol.* 2017;33(7):534-9. doi: 10.1080/09513590.2017.1296124
37. Kho RM, Andres MP, Borrelli GM, Neto JS, Zanluchi A, Abrão MS. Surgical treatment of different types of endometriosis: comparison of major society guidelines and preferred clinical algorithms. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018;51:102-10. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2018.01.020
38. Kondo W, Ribeiro R, Trippia C, Zomer MT. [Deep infiltrating endometriosis: anatomical distribution and surgical treatment]. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2012;34(6):278-84 doi: 10.1590/S0100-72032012000600007. Portuguese.