

Endometriose e seu impacto na infertilidade feminina

Endometriosis and its impact on female infertility

Endometriosis y su impacto en la infertilidad femenina

Recebido: 30/06/2022 | Revisado: 12/07/2022 | Aceito: 13/07/2022 | Publicado: 20/07/2022

Bárbara Andrade Cruz

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7802-3809>
Centro Universitário Euroamericano, Brasil
E-mail: barbara.andradecruz@gmail.com

Fernanda Oliveira Pinto

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5358-5709>
Centro Universitário Euroamericano, Brasil
E-mail: fernaanda.oliveira@gmail.com

Isadora Queiroz Presot

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1117-1211>
Centro Universitário Euroamericano, Brasil
E-mail: presotisadora@gmail.com

Lucila Nagata

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4866-3810>
Centro Universitário Euroamericano, Brasil
E-mail: lucilanagata@gmail.com

Bárbara Queiroz de Figueiredo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1630-4597>
Centro Universitário de Patos de Minas, Brasil
E-mail: barbarafigueiredo@unipam.edu.br

Resumo

Este artigo procurou destacar a relação entre endometriose e infertilidade, caracterizando aspectos a respeito da epidemiologia, sintomatologia e diagnóstico com enfoque nas possíveis causas da infertilidade nas mulheres acometidas por esta patologia. A endometriose é uma doença inflamatória crônica que causa danos à saúde da mulher, a reprodução, aumenta o risco de depressão, traz limitações nas atividades de vida diárias e consequente redução da atividade social e laboral, devido à sintomatologia que lhe é tão característica. A infertilidade causada pela endometriose pode estar associada a distúrbios imunológicos, endócrinos ou por distorções anatômicas juntamente à aderências de tecido fibroso. Atualmente existem três opções terapêuticas disponíveis como terapia para a infertilidade associada à endometriose: tratamento clínico, cirurgia e tecnologias adaptadas para reprodução assistida. Por fim, é notório que a endometriose causa infertilidade, porém requer mais pesquisas devido aos mecanismos pelos quais leva a este fim ainda não estão totalmente elucidados e não existe uma terapêutica padronizada para as pacientes portadoras da patologia.

Palavras-chave: Endometriose; Infertilidade; Etiologia; Tratamento; Diagnóstico.

Abstract

This article sought to highlight the relationship between endometriosis and infertility, characterizing aspects of epidemiology, symptoms and diagnosis, focusing on possible causes of infertility in women affected by this pathology. Endometriosis is a chronic inflammatory disease that causes damage to women's health, reproduction, increases the risk of depression, brings limitations in daily life activities and consequent reduction of social and work activity, due to the symptoms that are so characteristic. Infertility caused by endometriosis can be associated with immunological, endocrine or anatomical distortions together with fibrous tissue adhesions. There are currently three therapeutic options available as therapy for endometriosis-associated infertility: clinical treatment, surgery, and technologies adapted for assisted reproduction. Finally, it is clear that endometriosis causes infertility, but requires more research due to the mechanisms by which it leads to this end are not yet fully elucidated and there is no standardized therapy for patients with the pathology.

Keywords: Endometriosis; Infertility; Etiology; Treatment; Diagnosis.

Resumen

Este artículo buscó resaltar la relación entre endometriosis e infertilidad, caracterizando aspectos de epidemiología, síntomas y diagnóstico, enfocándose en las posibles causas de infertilidad en mujeres afectadas por esta patología. La endometriosis es una enfermedad inflamatoria crónica que provoca daños en la salud de la mujer, la reproducción, aumenta el riesgo de depresión, trae limitaciones en las actividades de la vida diaria y consecuente reducción de la

actividad social y laboral, debido a los síntomas que la caracterizan. La infertilidad causada por endometriosis puede estar asociada con distorsiones inmunológicas, endocrinas o anatómicas junto con adherencias de tejido fibroso. Actualmente existen tres opciones terapéuticas disponibles como terapia para la infertilidad asociada a endometriosis: tratamiento clínico, cirugía y tecnologías adaptadas a la reproducción asistida. Finalmente, está claro que la endometriosis causa infertilidad, pero requiere más investigación debido a que los mecanismos por los cuales conduce a este fin aún no están completamente dilucidados y no existe una terapia estandarizada para pacientes con la patología.

Palabras clave: Endometriosis; Esterilidad; Etiología; Tratamiento; Diagnóstico.

1. Introdução

A endometriose é uma doença ginecológica inflamatória crônica, a qual prejudica, em média de 2 a 10% das mulheres em idade reprodutiva, 3% das mulheres na pós-menopausa e 40% das mulheres inférteis também são afetadas pela doença (Borghese et al., 2017; Donatti et al., 2017). A endometriose foi a doença mais estudada em ginecologia nos últimos 15 anos, mesmo assim, no Brasil, atinge cerca de 5-15% das mulheres no período reprodutivo (Ferrero et al., 2021). O quadro clínico que é determinado como uma condição estrogênio-dependente pode variar de assintomático ou apresentar os principais sintomas clássicos de endometriose como: dismenorreia, dor pélvica e infertilidade (Bailleul et al., 2021).

Sendo caracterizada pela presença de tecido endometrial fora da cavidade uterina, a endometriose, induz a reação inflamatória crônica, podendo ter diversas áreas de implementação. As lesões endometriais ectópicas possibilitam um aumento de sensibilidade ao estrogênio, através da proliferação do endométrio (dentro e fora da cavidade uterina), promovendo então o desenvolvimento da doença (Mohammed et al., 2020). O tecido ectópico através das lesões formadas pode levar ao aparecimento de dores crônicas e outros sintomas incapacitantes (Borghese et al., 2017). Outrossim, a infertilidade é estabelecida como inabilidade de gestação após 12 meses de atividade sexual regular e sem uso de contraceptivo, conforme a Sociedade de Medicina Reprodutiva (Bafort et al., 2020).

Mulheres em idade fértil com endometriose podem ser acometidas pela diminuição da fertilidade (subfertilidade) ou pela infertilidade. Segundo Bafort et al. (2020), 30% a 50% das mulheres com endometriose apresentam subfertilidade. A subfertilidade é qualquer forma de fertilidade reduzida com tempo prolongado de não concepção indesejada, já a infertilidade é definida como inabilidade de gestação após 12 meses de atividade sexual regular e sem uso de contraceptivo (Duarte et al., 2021). Nos casos avançados de endometriose, a infertilidade é atribuída à distorção anatômica secundária às aderências pélvicas, com prejuízo da função tubária. Porém, indícios sugerem que o principal fator de risco para infertilidade é a endometriose, independente da sua gravidade (Carson et al, 2021; Tomassetti et al., 2018).

O diagnóstico da endometriose pode ser tardio e na maioria das vezes, é realizado quando se faz investigação de infertilidade conjugal, em um grau avançado da doença. É importante mencionar que de cada seis a oito casais, um deles é infértil e em cerca de 60% dos casos a infertilidade está relacionada à saúde feminina, ainda que possa ter causas masculinas ou devidas à associação de dificuldades dos dois componentes do casal (Brito et al., 2017). Ademais, realizado através do quadro clínico, exame ginecológico e exames complementares como ultrassonografia transvaginal ou ressonância magnética pélvica, sendo a laparoscopia considerada o padrão-ouro, uma vez que apenas por meio da biópsia dos focos suspeitos e posterior análise anatomopatológica é possível confirmar a hipótese diagnóstica para endometriose (Tomassetti et al., 2018).

Devido às controvérsias na patogênese e tratamento da endometriose, não se tem um tratamento considerado definitivo. À vista disso, verificam-se diversos tratamentos possíveis, mas a aplicação de cada um deles deve ser individualizada para cada paciente, levando em conta a sintomatologia, como dor crônica, dismenorreia, infertilidade, desejo de engravidar, dentre outros (Duccini et al., 2019). Dentre as opções terapêuticas mais utilizadas, encontram-se o GnRH, anticoncepcionais orais, tratamento cirúrgico e a reprodução assistida (Garnica, 2019).

O reconhecimento da enfermidade pode ser tardio, uma vez que ela se comporta como uma doença silenciosa. Na maioria das vezes, o diagnóstico é realizado quando se faz investigação de infertilidade conjugal, em um grau avançado da doença (Brito et al., 2017). Com isso, faz-se fulcral a investigação da presença desse distúrbio na mulher, para que haja prevenção de posteriores complicações para a população feminina (Ferrero et al, 2021). Sendo assim, o presente estudo tem como objetivo realizar uma análise da literatura acerca da infertilidade feminina ocasionada pela endometriose e descrever aspectos epidemiológicos e clínicos da endometriose, sua relação e possíveis causas da infertilidade nas mulheres acometidas por esta patologia.

2. Metodologia

O presente estudo trata da revisão integrativa de literatura acerca da infertilidade feminina ocasionada pela endometriose. Foram definidos tanto o tema como a pergunta norteadora com a busca das definições e conhecimentos teóricos prévios para a formulação de uma questão para pesquisa, que apresentasse relevância na área escolhida. Para a elaboração do estudo, formulou-se a seguinte pergunta norteadora: Qual o impacto da endometriose na infertilidade feminina?

Sendo assim, realizou-se um levantamento de artigos nos últimos 5 anos, obtidos nas bases de dados da PubMed, Medline e Scielo. A pesquisa foi realizada de março a junho de 2022 usando as palavras-chave e os termos que fossem relevantes ao tema endometriose, como: conceito, diagnóstico, epidemiologia, etiopatogenia, sintomatologia, tratamento e seu impacto na fertilidade feminina. Dentre os critérios de inclusão estavam artigos na língua inglesa e portuguesa, publicados nos últimos 5 anos e que apresentavam análises sobre a relação entre a endometriose e a infertilidade.

Os critérios de exclusão foram artigos que abordavam o tema que não atendiam aos critérios de inclusão adotados e que apresentavam estrutura metodológica frágil, impossibilitando tanto a identificação do tipo de estudo quanto a reprodução da metodologia utilizada. Após selecionar os estudos adequados e incluídos nos critérios, foram utilizadas apenas nove referências, devido alguns fugirem da proposta do trabalho, seja pelo fato do trabalho ser de aprofundamento em assuntos que distinguem do objetivo, ou por ter uma linguagem muito técnica, tornando-se de difícil compreensão.

3. Resultados e Discussão

Foram selecionados onze artigos, publicados no período entre 2018 a 2021, sendo cinco artigos publicados na PubMed (Tabela 1), dois no MedLine (Tabela 2) e dois na Scielo (Tabela 3).

Tabela 1: Relação de artigos incluídos procedentes da base de dados PubMed, com título do artigo, autores, periódicos e considerações do tema.

| Título do Artigo | Autor | Considerações temáticas |
|--|-----------------------|---|
| Reprodução assistida em pacientes inférteis com endometriose | Almeida, S.C, et al. | Pacientes com infertilidade causada pela endometriose quando comparadas com aquelas causadas devido a fator tubário ou inexplicadas, apresentam resultados semelhantes quando submetidas à fertilização in vitro, embora mostrem ter tido queda em relação à reserva ovariana. |
| Inflamação Crônica na Endometriose associada a infertilidade: Compreensão Atual e Estratégias Terapêuticas Futuras | Lin, Y. H. I., et al. | A endometriose reduz a fertilidade por diversos motivos Aplicações de tratamento com o uso de células-tronco possuem alto potencial pela eficiência imunomodulatória. |
| Endometriose e infertilidade: discernimento sobre o vínculo causal e estratégias de manejo | Tomassetti C., et al. | Além do tratamento cirúrgico das lesões da endometriose, os tratamentos de reprodução medicamente assistida, como IIU e TRA, como a fertilização in vitro, são os pilares do manejo da infertilidade relacionada à endometriose. |
| Questões Atuais de Diagnóstico e Tratamento de Infertilidade em Mulheres com Endometriose Genital Interna | Akhmatovna, J. Z. | A revisão apresenta dados atuais da literatura dos últimos anos, em que a endometriose é considerada uma das principais causas de infertilidade. |
| Interleucina na endometriose associada a dor pélvica e infertilidade | Malvezzi, H., et al. | Revisão sistemática e metanálise que incluiu uma discussão sobre os papéis da interleucina na fisiopatologia da infertilidade associada à endometriose e/ou dor pélvica. Os resultados das análises suportam que existe uma associação entre concentrações séricas elevadas de IL-6 e/ou IL-8 e a ocorrência de infertilidade associada à endometriose. |

Fonte: Autores (2022).

Tabela 2: Relação de artigos incluídos procedentes da base de dados MedLine, com título do artigo, autores, periódicos e considerações do tema.

| Título do Artigo | Autor | Considerações temáticas |
|---|-----------------------|---|
| Diagnóstico clínico da endometriose: um chamado à ação | Sanjay, M. D., et al. | A endometriose deve ser abordada como uma doença crônica, sistêmica, inflamatória e heterogênea que se apresenta com sintomas de dor pélvica e/ou infertilidade. Usando essa abordagem, antecipa-se que os sintomas, sinais e achados clínicos da endometriose se tornem os principais impulsionadores do diagnóstico clínico e da intervenção precoce. |
| Endometriose, dificuldades no diagnóstico precoce e infertilidade feminina: uma revisão | Torres, J.I., et al. | Evidenciou que a endometriose ainda é uma doença de etiopatogenia incerta, e que essa incerteza contribui para a dificuldade de diagnóstico da doença, na qual a falta de informações se destaca como um dos principais fatores que dificultam o diagnóstico precoce da endometriose. |

Fonte: Autores (2022).

Tabela 3: Relação de artigos incluídos procedentes da base de dados Scielo, com título do artigo, autores, periódicos e considerações do tema.

| Título do Artigo | Autor | Considerações temáticas |
|--|------------------------|---|
| Inflamação à Infertilidade: Visão Panorâmica da Endometriose | Rasheed, H. A., et al. | A inflamação está ligada à infertilidade em pacientes com endometriose. Neste estudo, resumiu a recente descoberta de como a inflamação pode afetar o oócito, o endométrio, os hormônios e o esperma. |
| Infertilidade associada à endometriose: cirurgia ou fertilização in vitro? | Muzii, L., et al. | A abordagem da paciente com endometriose e infertilidade deve ser adaptada com base em diferentes parâmetros: localização da doença, idade da portadora, sintomas, entre outros. |

Fonte: Autores (2022).

3.1 Epidemiologia, clínica, diagnóstico e tratamento da endometriose

A endometriose é uma doença inflamatória estrogênio-dependente caracterizada pela presença de glândulas endometriais e estroma fora da cavidade uterina. Estimativas sobre o assunto apontam que no mundo 70 milhões de mulheres são acometidas pela patologia, e que se tornou um dos principais motivos de internação por causas ginecológicas nos países industrializados. As mulheres afetadas apresentam qualidade de vida prejudicada devido à dor pélvica crônica e outros sintomas clínicos como dismenorreia, menorragia, dispareunia, disúria e infertilidade (Torres et al, 2021).

Ademais, Sanjay et al. (2019) relataram que a endometriose não é diagnosticada em uma grande proporção de mulheres afetadas, estimando que 6 a cada 10 mulheres com endometriose não são diagnosticadas, resultando que aproximadamente 6 milhões mulheres norte-americanas podem experimentar a repercussão da endometriose sem o devido tratamento precoce, resultando em um pior prognóstico devido ao processo inflamatório crônico e progressivo.

A clínica diversa da endometriose justifica os números subdiagnosticados, visto que muitas portadoras são assintomáticas ou com sintomas de intensidade e localização diferentes, o que dependerá do grau de acometimento da doença. Contudo, as regiões da superfície peritoneal, dos ovários, do septo retovaginal, do Sistema Nervoso Central, da pleura e do pericárdio são afetadas mais comumente (Lin et al., 2018).

A diversidade das manifestações clínicas e a falta de exame específico para o diagnóstico da endometriose, contribui para os altos números da subnotificação da doença. Apesar disso, muitos pesquisadores consideram como padrão ouro a laparoscopia, para o diagnósticos de endometriose, por ser mais assertiva em estabelecer o resultado tanto em adolescentes quanto em adultos, permitindo dimensionar e analisar a posição correta dos focos de endometriose, o que gera maior confiabilidade quanto à existência da doença na paciente. Além disso, a ultrassonografia transvaginal e a ressonância magnética nuclear da pelve também são usadas, já que podem mostrar locais da doença avançada e infiltrativa (Malvezzi et al., 2019).

O CA 125 é o biomarcador primário usado agora; no entanto, é usado apenas para acompanhamento e não para diagnóstico. Não é sensível nem específico o suficiente para ser usado na triagem. Estudos recentes buscam um biomarcador diagnóstico não invasivo e, como a inflamação é a marca da doença, marcadores inflamatórios podem ser úteis. Eles descobriram que IL-6, IL-10, IL-13 e TNF- α são altamente expressos no líquido peritoneal de pacientes com endometriose. Assim, esses fatores inflamatórios (IL-6, IL-10, IL-13 e TNF- α) podem ser usados como índices de referência essenciais para o diagnóstico de endometriose complicada com infertilidade (Rasheed et al., 2020).

Ainda não existe um tratamento efetivamente curativo para a endometriose devido a sua etiologia incerta, porém algumas técnicas terapêuticas tem-se mostrado efetivas, como medicamentos para diminuir a quantidade de estradiol ou tratamento cirúrgico no foco da doença. A infertilidade associada a endometriose recebe outras alternativas terapêuticas (Rasheed et al., 2020; Malvezzi et al., 2019).

3.2 Mecanismos que envolvem a patogênese da endometriose associada a infertilidade

Até o momento, poucos mecanismos esclarecem as etapas exatas da endometriose que levam à infertilidade. Ao longo dos anos, a teoria mais reconhecida sobre a etiopatogenia da endometriose foi a da menstruação retrógrada, descrita pela implantação de células endometriais em diferentes localizações peritoneais, células que contornam as trompas de Falópio e se implantam no peritônio, onde o microambiente imune recém-criado auxilia na sobrevivência dessas células (Akhmatovna, 2021).

As causas de infertilidade em mulheres com endometriose variam desde distorções anatômicas, devido a aderências teciduais e fibrose resultante, até anormalidades endócrinas e imunológicas (Tabela 4). A heterogeneidade da doença e o

possível envolvimento de outros fatores de infertilidade tornam a análise das causas de infertilidade por endometriose muitas vezes complexa e, até o momento, inconclusiva (Tomassetti et al., 2018).

Tabela 4: Possíveis explicações biológicas para uma relação causal entre endometriose e infertilidade

Cavidade Pélvica

Alterações inflamatórias crônicas no líquido peritoneal afetando a qualidade do ovo, foliculogênese e função lútea: proliferação de macrófagos e disfunção fagocítica, liberação de fatores pró-inflamatórios e angiogênicos

Alterações no líquido peritoneal que afetam a interação espermatozóide-ócito

Defeitos mecânicos: distorção da anatomia normal das trompas de Falópio dificultando o contato tubo-ovariano

Ovários

Tecido ovariano funcional (reserva ovariana) reduzido por endometriomas e/ou cirurgia

Disfunção ovariana devido a alterações inflamatórias crônicas na pelve

Útero

Receptividade endometrial alterada principalmente devido a alterações inflamatórias crônicas

Produção autócrina de estrogênios e resistência à progesterona

Disperistalse do miométrio causando alteração do transporte útero-tubário

Fatores genéticos

Fonte: Tomassetti et al., 2018; Rasheed et al., (2020).

Ademais, Malvezzi et al. (2019) relataram que em relação à fertilidade feminina, foi sugerido que 30-50% das mulheres diagnosticadas com endometriose são inférteis, com um aumento de até 80% nesses pacientes após a técnicas de reprodução assistida (TRAs). Embora a adenomiose tenha sido considerada uma doença uterina típica, condição identificada em mulheres multíparas com mais de 40 anos, estudos recentes e diagnósticos modernos métodos de imagem têm demonstrado a presença desta doença em mulheres jovens também (Muzii et al., 2021). Em relação a associação com infertilidade e falha reprodutiva, as evidências sugerem que a porcentagem de a prevalência da adenomiose é variável entre 20% e 40% em casos de perda gestacional recorrente, e cerca de 35% foi relatado em falha anterior de TRA (Torres et al., 2021).

Alterações funcionais e estruturais no endométrio eutópico e miométrio interno são característica da endometriose e adenomiose, essas alterações têm consequências negativas para a fertilidade feminina. A receptividade endometrial alterada em pacientes com endometriose e adenomiose é também ligada a alguns eventos moleculares que estão associados ao processo de implantação e desenvolvimento (Lin et al., 2018). O distúrbio desses processos está associado a uma maior probabilidade de alterações endometriais anormais, expressões moleculares de genes que fazem parte da família de genes homeobox (HOX), bem como outros fatores autócrinos e parácrinos, fatores de crescimento e transcrição, hormônios esteróides, moléculas celulares adesão, mediadores imunológicos e inflamatórios e outros fatores, incluindo contratilidade miometrial (Akhmatovna, 2021).

Junto com os avanços tecnológicos, vários novos mecanismos que poderiam explicar essa ligação foram propostas, como anormalidades endócrinas e imunológicas. De um endócrino perspectiva, a maioria das teorias leva em consideração

defeitos na foliculogênese e ovulação, como bem como níveis séricos hormonais anormais, como hiperprolactinemia (Lin et al., 2018; Muzii et al., 2021).

Mecanismos relativos às alterações imunológicas se concentram em eventos como fagocitose espermática, embriotoxicidade e com defeitos de implantação que ocorrem devido a alteração em nível molecular (Rasheed et al., 2020). No entanto, vários fatores dificultam os avanços deste domínio de pesquisa devido a questões relacionadas à como a heterogeneidade fenotípico e as maiores taxas de subdiagnóstico em comparação com outras doenças, bem como problemas de gestão devido à falta de indexação e registro minuciosos em um escala nacional e internacional (Torres et al, 2021).

3.3 Opções terapêuticas para o tratamento da endometriose associada com a infertilidade

A maioria das opções de tratamento médico disponíveis para a endometriose são supressivas em vez de curativas e os sintomas reaparecem quando a medicação é interrompida, portanto, há necessidade de novos desenvolvimentos neste campo. Atualmente existem três opções terapêuticas disponíveis como terapia para a infertilidade associada à endometriose: tratamento clínico, cirurgia e tecnologias adaptadas para reprodução assistida (Almeida et al., 2021; Malvezzi et al., 2019).

A terapia clínica para pacientes com infertilidade associada à endometriose envolve duas estratégias, com o objetivo principal de melhorar a fertilidade: ou estimulação da ovulação e do processo de desenvolvimento folicular ou supressão do desenvolvimento folicular para gerar amenorreia e inibir o aumento das lesões endometrióticas. Para a indução da ovulação, o citrato de clomifeno tem sido o tratamento mais prescrito, sozinho ou combinado com gonadotrofinas (Tomassetti et al., 2018; Torres et al., 2021).

As opções de tratamento cirúrgico na infertilidade associada à endometriose são laparotomia, laparoscopia ou cirurgia robótica. A intervenção cirúrgica visa remover implantes endometrióticos e restaurar a anatomia pélvica normal na maior extensão possível. Dados da literatura mostraram que a cirurgia de laparoscopia na endometriose mínima-leve melhora a fertilidade e as taxas de nascidos vivos. Na endometriose moderada a grave, a cirurgia laparoscópica pode tratar aderências pélvicas, mas não há ensaios controlados randomizados suficientes sobre a taxa de gravidez pós-operatória (Muzii et al., 2021; Tomassetti et al., 2018).

A TRAs inclui vários métodos de tratamento que combinam a estimulação folicular com o manuseio e preparação de gametas para superar os problemas relacionados à infertilidade. A fertilização *in vitro* implica que os oócitos sejam extraídos, fertilizados e cultivados em laboratório antes de serem transferidos de volta para o útero. Mesmo com queda da reserva ovariana, estudos mostram que pacientes portadoras de endometriose submetidas a FIV possuem resultados semelhantes das pacientes não portadoras da doença submetidas a mesma técnica, sendo assim, a FIV um tratamento recomendado e com resultados eficazes para pacientes inférteis devido a endometriose (Malvezzi et al., 2019; Almeida et al., 2021).

Devido aos seus efeitos imunomoduladores e trópicos contra focos de lesões inflamadas, a terapia com células-tronco é uma opção terapêutica atraente para a endometriose como uma opção prospectiva para substituir o endométrio lesionado. No entanto, este tratamento causou controvérsia sobre o envolvimento das células-tronco na patogênese da doença, e necessita de novos estudos para analisar o tratamento (Lin et al., 2018).

4. Considerações Finais

Com base nos estudos, a pergunta norteadora foi respondida. Mesmo sendo uma patologia de etiologia incerta, sabe-se que a endometriose pode ser responsável diretamente pela infertilidade das mulheres portadoras da doença, por causas multifatoriais, e sendo cada vez mais prevalente na vida da mulher moderna. Sendo assim, faz-se necessário a realização de novos estudos abrangendo protocolos para diagnóstico precoce da doença; com isto teremos um manejo terapêutico mais

adequado para tentar conseguir um prognóstico benéfico, assim como melhores resultados em tratamentos para infertilidade nas pacientes com esta patologia.

Referências

- Akhmatovna, J. Z. (2021). Current Issues of Infertility Diagnosis and Treatment in Women with Internal Genital Endometriosis, *Journal of Ethics and Governance*, 11 (5).
- Almeida, S. C., et al. (2021). Reprodução assistida em pacientes inférteis com endometriose. *Brazilian Journal of Health Review*, 4 (2), 4524-4536.
- Bafort, C., et al. (2020). Laparoscopic surgery for endometriosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 10 (3).
- Bailleul, A., et al. (2021). Infertility management according to the Endometriosis Fertility Index in patients operated for endometriosis: I What is the optimal time frame? *PLOS ONE*, 1-11.
- Borghese, B., et al. (2017). Recent insights on the genetics and epigenetics of endometriosis. *Clinical genetics*, 91 (2), 254-264.
- Brito, B.T., et al. (2017). Infertilidade na endometriose: etiologia e terapêutica. *HU Revista*, 43 (12), 173-178.
- Carson, S. A., et al. (2021). Diagnosis and Management of Infertility A Review. *JAMA*, 326 (1), 65-76.
- Donatti, L., et al. (2017). Pacientes com endometriose que utilizam estratégias positivas de enfrentamento apresentam menos depressão, estresse e dor pélvica. *Einstein (São Paulo)*, 15 (1), 65-70.
- Duarte, A. N., et al. (2021). A Associação entre endometriose e infertilidade feminina: uma revisão de literatura. *Acta Elit Salutis*, 9 (7).
- Duccini, E. C., et al. (2019). Endometriose: Uma Causa Da Infertilidade Feminina E Seu Tratamento. *Revista Caderno de Medicina*, 2 (2), 46-55.
- Ferrero, S., et al. (2021). Current and Emerging Therapeutics for the Management of Endometriosis. *Drugs*, 78 (8), 995-1012.
- Garnica, A. (2019). The Role of the Molecular Genetic Approach in the Pathogenesis of Endometriosis. *Integr. Res. Clin. Pract.*, 5 (3).
- Lin, Y. H., et al. (2018). Chronic Niche Inflammation in Endometriosis-Associated Infertility: Current Understanding and Future Therapeutic Strategies. *International Journal of Molecular Sciences*, 19 (8), 2385-2390.
- Malvezzi, H., et al. (2019). Interleukin in endometriosis-associated infertility-pelvic pain: systematic review and meta-analysis. *Society for Reproduction and Fertility*, 158 (22), 1-12.
- Muzii, L., et al. (2021). Endometriosis-associated infertility: surgery or IVF? *Minerva Obstetrics and Gynecology*, 73 (2), 226-232.
- Rasheed, H. H. A., et al. (2020). Inflammation to Infertility: Panoramic View on Endometriosis. *Cureus*, 12 (11), 1-10.
- Sanjay, M. D., et al. (2019). Clinical diagnosis of endometriosis: a call to action. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 221 (2), 170-171.
- Tomás, C., et al. (2019). Endometriose e infertilidade – onde estamos? *Acta Obstétrica e Ginecológica Portuguesa*, 13 (4), 235-2341.
- Tomassetti, C., et al. (2018). Endometriosis and infertility: Insights into the causal link and management strategies, *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 51 (3), 25-33.
- Torres, J. I., et al. (2021). Endometriosis, difficulties in early diagnosis and female infertility: A review. *Research, Society and Development*, 10 (6).