

INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR
UNIVERSIDADE DO PORTO
LARGO PROF. ABEL SALAZAR, 2. 4099-003 PORTO

ENDOMETRIOSE E INFERTILIDADE:

**O PAPEL DO TRATAMENTO CIRÚRGICO PRÉVIO A CICLOS DE
PROcriação MEDICAMENTE ASSISTIDA**

ARTIGO DE REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

REALIZADO POR:

ANA DANIELA RODRIGUES LIMA DA SILVA
Mestrado Integrado em Medicina
ANO LETIVO 2011/2012

ORIENTADORA:

DRA. JOANA MARIA CUNHA MESQUITA GUIMARÃES CARDOSO
ASSISTENTE HOSPITALAR DE GINECOLOGIA/OBSTETRÍCIA

ÍNDICE

RESUMO	1
ABSTRACT	2
INTRODUÇÃO	3
OBJETIVOS	8
DESENVOLVIMENTO	
ENDOMETRIOSE E INFERTILIDADE.....	9
TRATAMENTO CIRÚRGICO DE ENDOMETRIOMAS E PROcriação MEDICAMENTE ASSISTIDA.....	12
TRATAMENTO CIRÚRGICO DE ENDOMETRIOMAS VS ATITUDE EXPECTANTE PRÉVIO A CICLOS DE PROcriação MEDICAMENTE ASSISTIDA.....	16
CONCLUSÕES	21
BIBLIOGRAFIA	22
LISTA DE ABREVIATURAS	31

RESUMO

A infertilidade é uma queixa preocupante associada à endometriose, e o mecanismo exato e melhor escolha de abordagem no contexto desta doença permanece controversa. Dos 10%, aproximadamente, da população feminina afetada pela endometriose nos seus anos férteis, 10-25% das doentes necessitam de tratamento de Procriação Medicamente Assistida (PMA). Os quistos ováricos de endometriose - endometriomas - são uma forma comum da doença e podem estar presentes em 20-40% de mulheres com endometriose agendadas para ciclos de PMA. Os resultados dos estudos retrospectivos e não randomizados sobre a eficácia da remoção cirúrgica dos endometriomas na taxa de sucesso destas técnicas têm sido inconsistentes e tem criado um debate entre ginecologistas e especialistas em fertilidade.

É extremamente necessário um ensaio randomizado, prospectivo, controlado grande e bem projetado, que compare os efeitos da remoção cirúrgica versus a atitude expectante do endometrioma sobre o desempenho do ovário e os resultados da gravidez em mulheres submetidas a PMA. Até existirem evidências consistentes, a conduta das mulheres deve ser individualizada para maximizar as hipóteses de sucesso e minimizar os riscos, fazendo um balanço cuidadoso dos prós e dos contras da cirurgia prévia.

PALAVRAS - CHAVE: Endometriose; infertilidade; Procriação Medicamente Assistida; fertilização *in vitro*; tratamento cirúrgico de endometriomas.

ABSTRACT

Infertility is a disturbing abuse associated with endometriosis, and the exact mechanism and better choice of approach in the context of this disease remains controversial. Approximately 10% of the female population is affected by endometriosis in their fertile years and, of those, 10 to 25% of patients require treatment of Medically Assisted Procreation (PMA). The ovarian cysts of endometriosis - endometriomas - are a common form of the disease and may be present in 20-40% of women with endometriosis scheduled for PMA cycles. The results of retrospective non-randomized studies about the efficacy of surgical removal of endometriomas in the success rate of these techniques have been inconsistent and have created a debate among gynecologists and fertility specialists.

It is necessary a randomized, prospective, controlled, large and well designed study, which compare the effects of surgical removal versus expectant attitude of the endometrioma on the performance of the ovary and pregnancy outcomes in women undergoing PMA. Until there is consistent evidence, the conduct of women should be individualized to maximize the chances of success and minimize risks, making a careful assessment of the pros and cons of previous surgery.

KEY WORDS: Endometriosis; infertility; Medically Assisted Procreation; *in vitro* fertilization; surgical treatment of endometriomas

INTRODUÇÃO

A endometriose é uma doença que afeta a mulher em idade reprodutiva, sendo caracterizada pela presença e crescimento de tecido funcional semelhante ao endométrio (glândulas e/ou estroma) fora da cavidade uterina. Este tecido erroneamente localizado fora do útero, pode implantar-se e crescer em qualquer parte da cavidade abdominal, mais frequentemente nos ovários, septo reto-vaginal, trompas de Falópio, bexiga, intestinos, vagina, ou raramente em locais distantes, tais como cicatriz umbilical e pulmões. Pode crescer também em partes superficiais pequenas, sendo chamado de implantes, em nódulos penetrantes mais grossos, ou pode formar quistos no ovário chamados endometriomas.

A endometriose é uma doença comum e debilitante, no entanto, como na maioria dos estudos, há grande heterogeneidade relativa a variáveis como idade e duração da infertilidade faz com que seja difícil estabelecer números absolutos de prevalência (Guo e Wang, 2006), contudo, estima-se que ocorra em cerca de 6-10% da população feminina geral e em 35 - 50% das mulheres com dor, infertilidade, ou ambos (Giudice *et al.*, 2004; Practice Committee of the American Society of Reproductive Medicine, 2004; Meuleman *et al.*, 2009). Cerca de 25 a 50% das mulheres inférteis têm endometriose e 30 a 50% das mulheres com endometriose são inférteis (Counsellor, 1938). Dados mais recentes indicam que a incidência de endometriose não aumentou nos últimos 30 anos e permanece em 2.37-2.49/1000/ano, o que equivale a uma prevalência aproximada de 6-8% (Hummelshoj *et al.*, 2006).

A etiopatogenia ainda não está bem estabelecida, porém as evidências indicam que a combinação de fatores genéticos, hormonais e imunológicos poderia contribuir para a formação e o desenvolvimento dos focos ectópicos de endometriose (Kennedy *et al.*, 2005). A teoria mais aceita para explicar este fenômeno é a teoria da implantação, descrita por Sampson, em 1927. De acordo com este autor, ocorre o refluxo de tecido endometrial através das trompas de falópio durante a menstruação, com subsequente implantação e crescimento no peritoneu e no ovário. Um estudo mais recente (Bricou *et al.*, 2008), que confirma a *teoria de Sampson*, verificou que a distribuição dos focos endometrióticos é assimétrica e relacionada tanto com a anatomia abdominopélvica quanto com o fluxo do líquido peritoneal. Um dos aspectos discutidos a respeito dessa teoria é que, embora 70 a 90% das mulheres apresentem menstruação retrógrada, apenas uma minoria irá desenvolver a doença (Bricou *et al.*, 2008). Isso sugere que outros fatores genéticos,

hormonais ou ambientais poderiam determinar uma maior suscetibilidade para desenvolver a doença. A expressão aumentada de genes envolvidos com o mecanismo de apoptose celular, como o c-fos, por exemplo, pode aumentar a sobrevivência dessas células dentro da cavidade peritoneal que, interagindo com moléculas de adesão, irão aderir à superfície peritoneal (Morsch *et al.*, 2009). A presença de quantidades elevadas de macrófagos no líquido peritoneal pode também estar associada à secreção de diversas citocinas, fatores de crescimento e de angiogênese, que culminarão na implantação e invasão desse tecido endometrial ectópico. Ocorre também indução de uma reação inflamatória crônica, tecido cicatricial e aderências que podem distorcer a anatomia pélvica da mulher.

Esta doença pode cursar com uma grande diversidade de manifestações clínicas. Podemos encontrar desde pacientes assintomáticas, a pouco sintomáticas, até quadros de dor pélvica crônica intensa, dismenorreia, dispareunia, sintomas decorrentes de lesão em órgãos não reprodutivos, como por exemplo sintomas evacuatórios e urinários, ou apenas infertilidade. Sintomas estes, relacionados com o número, tamanho e localização dos focos endométricos e que geram repercussão em todos os aspectos da vida das portadoras, devendo-se dispensar especial atenção a todas as queixas (Low, 1993).

O exame ginecológico pode ser normal, mas a presença de dor à mobilização uterina, retroversão uterina fixa ou aumento do volume ovárico é sugestiva de endometriose, embora não seja específica. Para o diagnóstico definitivo de endometriose, a laparoscopia tornou-se o *gold standard* (Practice Committee of the American Society of Reproductive Medicine, 2004; Royal College of Obstetricians and Gynecologists, 2006), embora na última década, o diagnóstico por ecografia tem tido um progresso considerável e tem vindo a desempenhar um papel importante no diagnóstico desta doença (Moore *et al.*, 2002). De facto, existem muitos estudos que mostram que pode ser feito um diagnóstico preciso por ecografia, tanto do atingimento do ovário (Eskenazi *et al.*, 2001; Pascual *et al.*, 2000) como de lesões que afetam o reto, bexiga e outras estruturas pélvicas (Hudelist *et al.*, 2009a,b). Contudo, a laparoscopia deve ser praticada em casos em que os sintomas dolorosos e o exame clínico fornecem fortes evidências de uma endometriose que necessita de tratamento cirúrgico (Pouly *et al.*, 2007).

A endometriose é uma doença heterogênea com morfologia típica e atípica e que abrange um largo espectro, desde um único foco peritoneal de 1mm a endometriomas de 10cm com oclusão do fundo de saco (American Society for Reproductive Medicine).

Conseqüentemente, é necessário um sistema de estadiamento que permita aos clínicos definir tratamentos e prognósticos.

O sistema de classificação de *American Society for Reproductive Medicine* é o utilizado atualmente e baseia-se no aspeto, tamanho e profundidade dos implantes peritoneais e ováricos, na presença, extensão e tipo de aderências e no grau de oclusão do fundo de saco de Douglas. Estes parâmetros, refletem a extensão da doença endometriótica. Os estadios são dependentes da pontuação de acordo com a tabela 1.

- **Estadio I (endometriose mínima):** score 1-5, implantes superficiais isolados e sem aderências significativas
- **Estadio II (endometriose ligeira):** score 6-15, implantes superficiais com menos de 5 cm, sem aderências significativas
- **Estadio III (endometriose moderada):** score 16-40, múltiplos implantes, aderências finas peritubáricas e periováricas evidentes
- **Estadio IV (endometriose grave):** score > 40, múltiplos implantes superficiais e profundos, incluindo endometriomas, aderências densas e firmes.

Tabela 1 – Classificação da Endometriose pela *American Society of Reproductive Medicine, 1997*

Estadio I (mínima)		1-5		
Estadio II (ligeira)		6-15		
Estadio III (moderada)		16-40		
Estadio IV (severa)		>40		
Endometriose		<1 cm	1-3cm	>3 cm
Peritoneu	Superficial	1	2	4
	Profunda	2	4	6
Ovário	D Superficial	1	2	4
	Profunda	4	16	20
	E Superficial	1	2	4
	Profunda	4	16	20
Obliteração do Fundo de Saco Posterior			Parcial 4	Completa 40
Aderências		<1/3	1/3 a 2/3	>2/3
Ovário	D Finas	1	2	4
	Densas	4	8	16
	E Finas	1	2	4
Trompa	Densas	4	8	16
	D Finas	1	2	4
	Densas	4*	8*	16
	E Finas	1	2	4
	Densas	4*	8*	16

* Se as fimbrias das trompas estiverem totalmente envolvidas por aderências, mudar o score para 16

Embora este estadiamento seja útil para determinar a extensão da doença e a sua abordagem, infelizmente o estadio não se correlaciona com a gravidade da dor e não prevê a resposta às terapias para dor ou para a infertilidade. (American Society of Reproductive Medicine, 1997)

A abordagem terapêutica da endometriose deve ser individualizada, considerando sempre os sintomas da doente – dor pélvica ou infertilidade, embora, muitas vezes essas queixas estejam associadas – o impacto da doença e do tratamento sobre a qualidade de vida, e o desejo ou não de gestação. Uma equipa multidisciplinar especializada deve ser (sempre que possível) envolvida, na tentativa de fornecer um tratamento capaz de abranger todos os aspetos bio-psico-sociais da doente.

Os tratamentos mais difundidos atualmente são a cirurgia, tratamento médico (terapia de supressão ovárica) e tratamentos de Procriação Medicamente Assistida (PMA) – inseminação artificial intrauterina (IAI) e fertilização *in vitro* (FIV), ou uma associação entre estes.

Por vários anos, o tratamento cirúrgico da endometriose baseou-se nos princípios oncológicos de remoção radical das lesões. Esse princípio ainda é utilizado quando se trata de casos de estenose intestinal ou uretral ou massas ováricas de características duvidosas. No entanto, atualmente, sabemos que não há correlação entre a extensão da doença com a gravidade dos sintomas, bem como com o prognóstico reprodutivo e de recorrência de dor a longo prazo (Vercellini *et al.*, 2007). Por isso, o tratamento cirúrgico inclui desde procedimentos de baixa complexidade, como cauterização de focos superficiais e libertação de aderências finas, até intervenções complexas nos ovários, fundo de saco de Douglas, intestino, bexiga e ureteres, exigindo, em alguns casos, uma equipa multidisciplinar.

Quanto aos endometriomas ováricos, como não respondem adequadamente ao tratamento médico, a remoção cirúrgica é generalizada na prática clínica diária. A ooforectomia deve ser reservada para os casos de recidiva da dor, especialmente em mulheres na perimenopausa. A cirurgia conservadora realizada em mulheres jovens ou com desejo de engravidar incluem a exérese da pseudocápsula, drenagem e ablação do quisto ou punção e esvaziamento. Nesses casos, recomenda-se enviar parte da

pseudocápsula para análise histopatológica para confirmação do diagnóstico clínico e exclusão de malignidade, que ocorre em cerca de 0,7% (Hart *et al.*, 2005).

No entanto, em mulheres inférteis e com proposta de se submeter a técnicas de PMA, ainda não existem dados consistentes sobre a eficácia da remoção cirúrgica dos endometriomas sobre a taxa de sucesso destas técnicas. Além disso existe uma preocupação crescente em relação à quantidade de tecido de ovário que podem ser inadvertidamente removida ou danificada durante a cirurgia, comprometendo a reserva ovárica.

OBJETIVOS

Neste ponto em que nos encontramos, proponho-me, através desta revisão, fazer uma análise crítica da utilização do tratamento cirúrgico de endometriomas prévio a ciclos de PMA, destacando as suas implicações na taxa de sucesso destas técnicas.

Igualmente, farei uma análise das complicações que possam surgir no decorrer das técnicas de PMA, em mulheres submetidas previamente a tal procedimento, e em mulheres em que foi usada uma conduta expectante (sem qualquer tratamento prévio).

DESENVOLVIMENTO

ENDOMETRIOSE E INFERTILIDADE

Os mecanismos de infertilidade associada à endometriose são controversos e provavelmente dependerão, em parte, do estadió da doença.

Em casais normais a fecundidade varia de 0,15 a 0,20 por mês, declinando com a idade (Chandra e Mosher, 1994). A fecundidade mensal de mulheres inférteis com endometriose é significativamente menor e varia de 0,02 a 0,1 (Schwartz e Mayaux, 1982; Hughes *et al.*, 1993). Alguns estudos relatam que 20 a 50% das mulheres inférteis tem endometriose e 30 a 50% das mulheres com endometriose são inférteis, sugerindo um possível papel da endometriose na etiopatogénese da infertilidade (Counsellor, 1938).

Nos casos de endometriose moderada e severa, em que geralmente se identifica comprometimento morfológico da anatomia pélvica e anomalias ovulatórias, é clara a associação entre esta afeção e a infertilidade subsequente (Gupta *et al.*, 2008).

Nos casos de doença mínima e leve, em que não se observam alterações mecânicas no trato reprodutivo, esta associação torna-se ainda mais controversa. Contudo, alguns estudos evidenciaram taxas menores de fecundidade mesmo neste grupo de pacientes (0,024 e 0,019), quando comparadas com mulheres férteis normais (0,15 a 0,20) (Marcoux *et al.*, 1997; Parazzini, 1999; Pritts e Taylor, 2003).

Dos 10%, aproximadamente, da população feminina afetada pela endometriose nos seus anos férteis, 10-25% das doentes necessitam de tratamento de PMA. Os quistos ováricos de endometriose - endometriomas - são uma forma comum da doença e podem estar presentes em 20-40% de mulheres com endometriose agendadas para FIV (Jenkins *et al.*, 1986; Vercellini *et al.*, 2003).

As anomalias ovulatórias normalmente surgem na presença de endometriomas, que são massas resultantes do crescimento de tecido endometrial ectópico dentro do ovário. A maioria dos pesquisadores acreditam que os endometriomas resultam a partir de um depósito de endométrio passado através das trompas de Falópio - teoria da transplantação (Sampson, 1927) - causando aderência do ovário no peritoneu pélvico e a sua progressiva invaginação. De acordo com esta teoria, um endometrioma é melhor definido como um pseudoquisto em que a parede consiste no córtex ovárico invertido e,

consequentemente, a sua remoção pode envolver a remoção de tecido ovárico normal com possíveis implicações adversas para a fertilidade futura (Hachisuga e Kawarabayashi, 2002).

Embora haja alguma evidência que sugere uma perturbação dos mecanismos fisiológicos que leva a ovulação, nos ovários com endometriomas (Kaplan *et al.*, 1989; Benaglia *et al.*, 2009), as causas exatas são desconhecidas. Pode-se especular que o processo inflamatório, reação tipicamente associada com a presença de endometriose, pode desempenhar um papel importante. Alternativamente, a expansão do endometrioma pode causar atrofia de pressão do tecido ovárico ou afetar a vascularização normal do ovário. Nakahara *et al.* (1998) encontrou uma maior incidência de corpos apoptóticos na membrana granulosa do ovário de doentes com endometriose do que no grupo de controlo (fator de infertilidade masculina). A incidência de corpos apoptóticos correlaciona-se com a fase da endometriose, mas foi significativamente maior em mulheres com endometriomas, que por sua vez, tiveram números mais baixos de folículos desenvolvidos e ovócitos recolhidos depois da estimulação ovárica, comparado com o grupo de controlo (Nakahara *et al.*, 1998). Também foi sugerido por alguns investigadores que a qualidade do ovócito pode ser afetada pela endometriose do ovário (Simón *et al.*, 1994; Pal *et al.*, 1998; Yanushpolsky *et al.*, 1998).

Os dados referentes à capacidade de resposta à estimulação do ovário durante os ciclos de FIV-ICSI nos ovários não operados, infelizmente, são escassos. A grande maioria dos estudos sobre o impacto dos endometriomas nos resultados de FIV concentraram-se em mulheres previamente operadas. Assim, não é possível clarificar se o dano é causado pelo desenvolvimento do endometrioma ou pela sua remoção cirúrgica.

Numa meta-análise, Gupta *et al.* mostrou que o número de folículos em desenvolvimento e o número de ovócitos recolhidos foram menores nas mulheres afetadas com endometriomas quando comparados com o grupo controlo não afetado. (Gupta *et al.*, 2006) Mais tarde, em 2008, numa análise retrospectiva de 168 ciclos de FIV para mulheres com quistos do ovário, Kumbak *et al.* relatou maior consumo de gonadotrofinas e menor número de ovócitos em mulheres com endometriomas comparado com mulheres com quistos simples não-endometrióticos. No entanto, embora o número de embriões Grau I transferidos e a taxa de implantação ter sido maior em mulheres com quistos não-endometrióticos, não houve diferença significativa nas taxas de gravidez entre os dois

grupos (Kumbak *et al.*, 2008). Dados resultantes de outros estudos sobre esta questão tendem a confirmar estes resultados, e sugerem que este efeito adverso é resultado da própria doença, e não da presença de uma massa quística (Esinler *et al.*, 2006; Yazbeck *et al.*, 2006; Cirpan *et al.*, 2007; Matalliotakis *et al.*, 2007).

Na tentativa de esclarecer a mesma questão - a presença de endometriomas está associada com uma resposta reduzida à hiperestimulação dos ovários - em 2006 Somigliana *et al.*, apresenta um estudo, no qual avaliou 36 mulheres que foram selecionadas para realizar ciclos de FIV-ICSI e que foram diagnosticadas com endometriomas unilaterais e que não foram submetidas a cirurgia ovárica prévia. O número de folículos codominantes nos ovários intactos e afetados foram de $4,0 \pm 2,2$ e $3,0 \pm 1,7$, respetivamente ($P = 0.01$). Esta diferença correspondeu a uma redução média (95% intervalo de confiança [IC]) de 25% (6% - 44%). Este efeito deletério foi mais evidente em mulheres com quistos maiores, naquelas com mais de um quisto, e naquelas que eram mais sensíveis à hiperestimulação ovárica (Somigliana *et al.*, 2006b).

Os endometriomas respondem mal ao tratamento clínico. O tratamento médico é moderadamente eficaz em melhorar a dor, mas absolutamente ineficaz para melhorar a fertilidade em mulheres com endometriose (Ozcan *et al.*, 2008). O tratamento médico pode impedir o crescimento adicional do quisto ou reduzir o tamanho (Wood *et al.*, 2000). Assim, a terapia médica isolada não deve ser considerada em mulheres inférteis com endometriomas. Em contraste, tem sido sugerido que a supressão pituitária com a administração de análogos da hormona libertadora das gonadotrofinas (Gonadotropin-releasing hormone – GnRH) por alguns meses antes da FIV pode aumentar a taxa de sucesso em mulheres com endometriomas (Sallan *et al.*, 2006).

TRATAMENTO CIRURGICO DE ENDOMETRIOMAS E PROcriação MEDICAMENTE ASSISTIDA

Os tratamentos de Procriação Medicamente Assistida (PMA) – inseminação artificial intrauterina (IAI) e fertilização *in vitro* (FIV) – podem ser indicados em pacientes com endometriose e infertilidade, levando-se em conta o grau da doença, o envolvimento das trompas, a idade, o tempo de infertilidade e a presença de outros fatores associados (Kennedy *et al.*, 2005).

A IAI com indução da ovulação é um tratamento eficaz para os casos de endometriose mínima ou leve. A anatomia da pelve deve estar preservada, pelo menos uma trompa deve estar permeável e em boas condições e o exame de capacitação espermática deve mostrar valores de espermatozoides acima de 5 milhões/mL. A FIV é o tratamento apropriado para os casos de endometriose moderada a grave, com comprometimento das trompas, e se houver fator masculino associado ou se os tratamentos prévios falharam (Kennedy *et al.*, 2005).

A resposta ovárica à hiperestimulação desempenha um papel crucial na determinação da taxa de sucesso dos ciclos da FIV. Em mulheres que desenvolvem poucos folículos apesar da utilização de doses elevadas de gonadotrofinas, o prognóstico é mais reservado (Broekmans *et al.*, 2006; Van Voorhis, 2007) .

As opções de tratamento para mulheres com endometrioma que estão prestes a passar por tratamento de FIV incluem a cirurgia, conduta expectante e tratamento médico. No entanto, ainda não existem dados consistentes sobre a eficácia da cirurgia dos endometriomas sobre a taxa de sucesso da FIV e além disso existe uma preocupação crescente em relação à quantidade de tecido ovárico que pode ser inadvertidamente removido ou danificado durante a cirurgia.

Existem estudos com o objetivo de avaliar doentes com endometriomas que foram submetidas a cirurgia ovárica, que têm mostrado resultados controversos sobre a resposta ovárica, uns apresentaram um efeito prejudicial (Tinkamen e Kujansuu, 2000; Ho *et al.*, 2002) e outros mostram que não existe qualquer efeito adverso (Loh *et al.*, 1999; Canis *et al.*, 2001; Marconi *et al.*, 2002). No entanto, estes estudos utilizaram como grupo de controlo doentes com fator tubário de infertilidade, não avaliando assim diretamente se

existe quaisquer efeitos benéficos ou deletérios sobre os resultados da FIV com realização da cirurgia do ovário em pacientes com endometriomas.

Contudo, na tentativa de esclarecer o impacto do tratamento cirúrgico na taxa de sucesso dos ciclos da FIV, bem como possíveis implicações durante o processo, como a resposta ovárica à estimulação com gonadotrofinas, foram publicados alguns estudos (Tinkanen e Kujansuu, 2000; Suganuma *et al.*, 2002; Garcia-Velasco *et al.*, 2004; Pabuccu *et al.*, 2004; Wong *et al.*, 2004) que compararam mulheres submetidas a cirurgia dos endometriomas (grupo de estudo) e mulheres sem qualquer tratamento prévio aos ciclos de PMA (FIV-ICSI) (grupo de controlo). No entanto, os resultados destes estudos também foram conflituosos. Além disso, a natureza retrospectiva e/ou pequena dimensão das amostras existentes não permitem obter uma validade científica sustentada.

Enquanto que *Garcia-Velasco et al.*, mostrou que os níveis de estradiol sérico (E2) foram mais baixos no dia da hCG no grupo de mulheres submetidas a cirurgia, no estudo de *Pabuccu et al.* os resultados da mesma variável foram contraditórios, as mulheres que tinham feito quistectomia apresentavam valores mais elevados. Em dois destes estudos foi também evidenciada a necessidade de uma dose mais elevada de FSH (número de ampolas) no grupo em estudo (*Garcia-Velasco et al.*, 2004; *Wong et al.*, 2004). Quanto ao número de ovócitos puncionados, apenas num estudo foi observada uma diminuição estatisticamente significativa no grupo de mulheres que sofreram remoção do endometrioma (*Suganuma et al.*, 2002) mas noutra estudo houve evidência significativa de aumento do número de embriões por ciclo no grupo em estudo (*Tinkanen e Kujansuu*, 2000). Há no entanto, um consenso geral de que a taxa de gravidez não é significativamente afetada pela cirurgia.

Numa meta-análise de 2009, de forma a reduzirem a heterogeneidade dos indivíduos e das intervenções, foram incluídos apenas estes 5 estudos que compararam mulheres submetidas a cirurgia dos endometriomas e mulheres sem qualquer tratamento prévio aos ciclos de FIV-ICSI, e não houve diferença estatisticamente significativa em qualquer um dos resultados das variáveis para as quais esta meta-análise era viável (isto é, taxa de gravidez clínica, níveis de estradiol sérico, número de ovócitos recolhidos, número exigido de ampolas de gonadotrofina, e número de embriões disponíveis para transferência) (*Tsoumpou et al.*, 2009).

A evidência dos estudos que compararam a resposta de ovários em que os endometriomas foram cirurgicamente removidos com o ovário contralateral normal é menos convincente (Tabela 2). No entanto, dos seis estudos publicados (Duru *et al.*, 2007; Ho *et al.*, 2002; Loh *et al.*, 1999; Ragni *et al.*, 2005; Somigliana *et al.*, 2003; Wyns e Donnez, 2003) todos, exceto um (Loh *et al.*, 1999) apresentaram maior número de folículos, enquanto três estudos (Ho *et al.*, 2002; Ragni *et al.*, 2005; Wyns e Donnez, 2003) relataram um maior número de ovócitos puncionados do ovário contralateral normal em comparação com o ovário em que os endometriomas foram removidos cirurgicamente.

Tabela 2- Resultados clínicos e parâmetros de resposta ovárica avaliada nos estudos

Estudo	Ciclos (n)		Ovócitos retirados (n)		Folículos Maduros (n)	
	S	C	S	C	S	C
Grupo Controlo: Ovário contra lateral normal e não operado						
Loh <i>et al.</i> 1999	12			ND	4.6	3.6
Ho <i>et al.</i> 2000	38		2.9±2.6	6.1±4.1 ^a	1.9±1.5	3.3±2 ^a
Somigliana <i>et al.</i> 2003 (quisto >3 cm)	20			ND	1.9±1.4	4.4±3 ^a
Somigliana <i>et al.</i> 2003 (quisto ≤3 cm)	18			ND	2.1±1.7	4.2±2 ^a
Wyns and Donnez 2003	87		4.5±2.6	5.3±2.8 ^a	5.2±3.0	6.6±4 ^a
Ragni <i>et al.</i> 2005 (quisto >3 cm)	17		1.9±1.9	5.5±2.6 ^a	1.4±1.7	5.1±2 ^a
Ragni <i>et al.</i> 2005 (quisto ≤3 cm)	15		2.5±2.6	5.2±3.6 ^a	1.9±2.0	3.9±2 ^a
Duru <i>et al.</i> 2007 (LA)	28			ND	3.1±1.8	4.4±1 ^a
Duru <i>et al.</i> 2007 (LP)	10			ND	2.1±1.4	5.0±2 ^a

S - Grupo que realizou remoção cirúrgica de endometrioma; C- Grupo Controlo;

^a Significativamente aumentado (P<0.05); LA- Laparoscopia; LP- Laparotomia; ND- não determinado

Com a mesma expectativa de investigar o efeito do tratamento cirúrgico de endometriomas prévio a ciclo de FIV-ICSI Demirel *et al* (2006) conduziu o único estudo randomizado controlado prospetivo (RCT- randomized clinical trial) existente na literatura científica. Uma amostra de 99 mulheres com endometriomas e referenciadas para FIV foram incluídas no estudo. As doentes foram distribuídas em dois grupos: grupo I (n=49) que foram submetidas a cirurgia antes do ciclo de FIV e grupo II (n=50) foram submetidas a um ciclo de FIV diretamente. A estimulação ovárica foi iniciada 3 meses após a cirurgia no grupo I e diretamente no grupo II. No grupo que realizou cirurgia, a duração da estimulação foi significativamente maior (14,0 dias no grupo I e 10,8 dias no grupo II, P = 0,001), a dose total de FSH recombinante foi significativamente maior (4.575 UI no grupo

I e 3675 UI no grupo II, $P = 0,001$) e o número médio dos ovócitos maduros foi significativamente menor (7,8 no grupo I e 8,6 no grupo II, $P = 0,032$). Não houve diferença significativa em termos de fertilização (86% no grupo I e 88% no grupo II), implantação (16,5% no grupo I e 18,5% no grupo II) e taxas de gravidez (34% no grupo I e 38% no grupo II) (Demirel *et al.*, 2006).

Este RTC, não foi incluído na meta-análise de *Tsoumpou et al.* de 2009, porque o grupo controlo foi composto por mulheres que se submeteram a drenagem do endometrioma no momento da colheita dos ovócitos. Este procedimento foi focado nesta meta-análise, bem como noutros estudos mais antigos, como devendo ser evitado no momento da punção ovocitária porque pode aumentar o risco de infeção ovárica ou pélvica (Padilla, 1993; Yaron *et al.*, 1994; Nargund *et al.*, 1995; Zanetta *et al.*, 1995; Tsoumpou *et al.*, 2009).

Outro estudo de 2010, comparando o rendimento a partir dos ciclos de FIV no grupo 2 (sem cirurgia) com o obtido no Grupo 1B (após cirurgia), as únicas diferenças encontradas foram que as doentes do grupo-2 produziram mais folículos ≥ 16 mm ($7,8 \pm 5,1$ versus $5,9 \pm 6,1$, $P < 0,03$) e mais ovócitos maduros ($10,1 \pm 2,2$ versus $7,3 \pm 5$; $P < 0,03$) do que aquelas do grupo 1B (Barri *et al.*, 2010).

Num estudo mais recente de *Bongioanni et al.*, foi objetivado analisar retrospectivamente um grande *cohort* de doentes submetidos à fertilização *in vitro* nos anos de 2004-2009, identificando 254 mulheres com diagnóstico prévio ou atual de endometriose do ovário. Com as limitações de um estudo retrospectivo, embora com um número de observações extraordinariamente grande, os resultados vão de encontro às evidências anteriores, sugerindo que a cirurgia ovárica para endometriose não se traduz num melhor resultado de PMA, mas, pelo contrário, pode comprometer a reserva ovárica, aumentar a necessidade de hormonas exógenas para retirar o número adequado de ovócitos, aumentando assim o custo global do tratamento (Bongioanni *et al.*, 2011). Acrescentando, por isso, evidências contra a cirurgia ovárica laparoscópica de endometriomas em doentes assintomáticas que são candidatas à FIV.

TRATAMENTO CIRÚRGICO DE ENDOMETRIOMAS VS ATITUDE EXPECTANTE PRÉVIO A CICLOS DE PROcriação MEDICAMENTE ASSISTIDA

Na ausência de estudos randomizados devidamente projetados e desenvolvidos, a conduta de endometriomas antes da FIV permanece controversa.

A Sociedade Europeia de Reprodução Humana e Embriologia (ESHRE) recomenda exérese laparoscópica se o endometrioma for maior de 4cm de diâmetro, com vista a confirmar histologicamente o diagnóstico, a reduzir o risco de infeção, a melhorar o acesso aos folículos e, possivelmente, para melhorar a resposta ovárica.

No entanto, o limiar de diâmetro para a realização de cirurgia antes da FIV, segundo *Garcia-Velasco e Somigliana (2009)* deve ser ajustado de acordo com a localização do endometrioma no interior do ovário. Todas as decisões de operar um quisto para além de 3 ou 4 centímetros são arbitrárias, pois não há nenhuma evidência para apoiar uma ou a outra. Os cirurgiões devem ter em mente que na possibilidade de atingir todos os folículos de crescimento saudável sem danificar o endometrioma, um quisto de mais de 4 ou mesmo 5 cm não necessita de cirurgia em doentes assintomáticas, no entanto, quistos menores que escondem folículos em crescimento, especialmente quando o ovário é fixo, pode exigir intervenção (*Garcia-Velasco e Somigliana, 2009*).

É também fundamental perceber e distinguir as causas do dano mediado pela cirurgia. Várias agressões patogénicas têm sido propostas e incluem: (i) remoção acidental de uma quantidade de tecido ovárico são durante a exérese, (ii) a depleção folicular consequente ao uso de coagulação electrocirúrgica para conseguir a hemostase, (iii) danos na vascularização ovárica e fibrose do ovário secundária a reação inflamatória local (*Garcia-Velasco e Somigliana, 2009*).

De facto, um mecanismo deletério potencial da cirurgia é a remoção acidental de tecido ovárico normal. As cirurgias laparoscópicas conservadoras de quistos ováricos com cápsulas bem-definidas (por exemplo, teratomas e adenomas benignos) muito raramente mostram tecido ovárico saudável removido (*Hachisuga e Kawarabayashi, 2002; Muzii et al., 2002*). Em contraste, em mais de 50% dos endometriomas removidos, são encontrados folículos primordiais, provavelmente devido à falta de cápsula que cria fortes aderências e também às dificuldades das técnicas de remoção. Isto está de acordo com a teoria

patogénica mais aceite que afirma que o endometrioma é um pseudoquisto, e que a sua parede é o córtex do ovário invertido (Brosens *et al.*, 1996).

Na verdade há, sem dúvida, a necessidade de melhorar as técnicas cirúrgicas nesta área. Especificamente, dois aspetos principais requerem otimização: 1) a prevenção da diminuição da reserva folicular que se segue à excisão cirúrgica dos endometriomas e 2) a prevenção pós-cirúrgica da formação e re-formação de aderências.

A comparação entre as técnicas de excisão/extracção e de vaporização/coagulação representa o principal ponto de debate sobre qual o melhor procedimento para remover os endometriomas. Se por um lado as evidências suportam o benefício da excisão da pseudocápsula do endometrioma (em detrimento de sua cauterização) em termos de diminuição da taxa de recorrência e da necessidade de re-intervenção, (além do aumento na taxa de gravidez espontânea nos meses subsequentes), por outro postula-se um efeito potencial deste procedimento sobre a redução na reserva folicular ovárica (Nargund *et al.*, 1996; Loh *et al.*, 1999; Geber *et al.*, 2002; Hachisuga e Kawarabayashi, 2002; Ho *et al.*, 2002). Mais especificamente, a percentagem de situações em que a reserva folicular está definitivamente prejudicada posteriormente à técnica de excisão foi estimada em cerca 13% (Benaglia *et al.*, 2010). E foram ainda relatados alguns casos de falência ovárica pós-cirúrgica após a remoção laparoscópica de endometriomas bilaterais, sendo o risco estimado de 2,4% (Busacca *et al.*, 2006).

Por outro lado, a abordagem não-cirúrgica ou expectante está associada a alguns riscos importantes. Cinco complicações específicas foram já relatadas: (i) risco de rutura do endometrioma e/ou o desenvolvimento de um abscesso pélvico, (ii) risco de malignidade oculta (iii) dificuldades durante a recolha dos ovócitos, (iv) contaminação do fluido folicular com conteúdo do endometrioma e (v) a progressão da endometriose (Somigliana *et al.*, 2006a).

De facto, o conteúdo hemorrágico de um endometrioma pode servir como um excelente meio de cultura e pode facilitar a propagação de um processo de infeção e desenvolvimento de um abscesso. O manuseamento clínico desses casos é exigente e pode ser necessária a cirurgia. No entanto, a incidência desta complicação temível parece rara. Num esforço para determinar a magnitude deste risco, Benaglia *et al.* avaliou a frequência desta complicação em mulheres com endometriomas numa grande e consecutiva série de 214 procedimentos de recolha de ovócitos (Benaglia *et al.*, 2008a). Esta complicação não

foi observada (0,0%, IC 95% 0,0-1,7), sugerindo que este risco é, pelo menos, abaixo de 1,7%. Neste respeito, no entanto acreditam que podem ser utilizados antibióticos profiláticos e que deve ser feito o máximo esforço para evitar a punção do endometrioma.

A remoção cirúrgica e o exame histológico são considerados obrigatórios na identificação precoce do cancro do ovário. Apesar dos recentes avanços em técnicas de diagnóstico (Visintin *et al.*, 2008), este risco não pode atualmente ser definitivamente excluído. As maiores séries disponíveis sobre o risco de malignidade oculta em amostras de endometriose relataram uma frequência de 0,7 e 0,9%, sugerindo que este evento é raro mas possível (Mostoufizadeh e Scully, 1980; Stern *et al.*, 2001; Hart *et al.*, 2005). Uma avaliação ecográfica cuidadosa e um acompanhamento rigoroso ao longo do tempo pode quase anular esta possibilidade (Eskenazi *et al.*, 2001).

Um ovário afetado pode ser deslocado para uma posição de difícil acesso e perigosa, os folículos podem crescer para além do endometrioma, dificultando a monitorização do crescimento folicular por ecografia durante a hiperestimulação e a colheita dos ovócitos, exigindo assim, muitas vezes a punção do quisto de modo a permitir a aspiração do conteúdo do folículo (Somigliana *et al.*, 2006a; Tsoumpou *et al.*, 2009).

A contaminação acidental do fluido folicular com conteúdo do endometrioma não é um evento raro durante a punção ovocitária. Este aspeto é de particular interesse uma vez que tem sido relatado que o fluido de endometriose pode afetar significativamente a qualidade do ovócito (Dmowski *et al.*, 1995; Suwajanakorn *et al.*, 2001). No entanto, este ponto ainda é debatido (Khamisi *et al.*, 2001).

Posto isto, na abordagem destas doentes, é essencial tentar equilibrar os prós e contras de uma e outra abordagem prévia às técnicas de PMA. Na tabela 3, estão descritas algumas variáveis que podem tornar mais aconselhável ou mais justificável a cirurgia ou a atitude expectante.

Tabela 3 – Variáveis clínicas a ter em consideração para decisão entre cirurgia e atitude expectante, previamente a ciclos de FIV (Garcia-Velasco e Somigliana, 2009)

Características	A favor de cirurgia	A favor de atitude expectante
Cirurgias prévias para remoção de endometriomas	Nenhuma	≥1
Reserva ovárica^a	Mantida	Diminuída
Sintomas dolorosos	Presentes	Ausentes
Bilateralidade	Unilateral	Bilateral
Características ecográficas de malignidade^b	Presentes	Ausentes
Crescimento	Rápido crescimento	Crescimento estável

^a A reserva ovárica é estimada baseada em marcadores serológicos ou em ciclos de hiperestimulação prévia.

^b Características ecográficas de malignidade referem-se a: componente sólido, ecogenicidade, locularidade, regularidade da forma, da parede, septos, localização e presença de fluido peritoneal.

As evidências que apoiam o tratamento médico de endometriomas antes da FIV também não são sólidas. Alguns pesquisadores sugeriram que agonista de GnRH pode ajudar na redução do tamanho do endometrioma (Rana *et al.*, 1996), mas o efeito deste nas taxas de sucesso de doentes submetidos à FIV não é conhecido e não foi testado num RCT. Uma revisão da *Cochrane* de três ensaios clínicos randomizados, envolvendo 165 participantes sugere que administração de análogos de GnRH durante 3 a 6 meses antes de FIV ou ICSI em mulheres com endometriose aumenta em quatro vezes a probabilidade de gravidez clínica (Sallan *et al.*, 2006). Contudo, além da pequena casuística analisada nesta revisão, a heterogeneidade dos estudos analisados (que não avaliaram separadamente dados sobre estadiamento da doença, presença e tempo de infertilidade, motivo da indicação do procedimento de PMA, e a idade das doentes incluídas), tornam as conclusões questionáveis. Até porque outros estudos retrospectivos demonstraram que o tratamento médico pré-operatório é um fator de risco para recorrência após quistectomia de endometriomas (Koga *et al.*, 2006; Liu *et al.*, 2007) e que pode estar também associado a maior risco de remoção de córtex saudável (Matsuzaki *et al.*, 2009). Tanto a recorrência como a remoção de tecido ovárico normal são problemas clínicos no tratamento cirúrgico da endometriose ovárica (Chapron *et al.*, 2002; Vercellini *et al.*, 2003).

Assim, a adoção desta conduta deve ser individualizada e discutida com as doentes, considerando outros fatores potencialmente determinantes do sucesso nos procedimentos de PMA, como, por exemplo, uma reserva ovárica comprometida, bem

como pelo contrário sintomas de dor grave que podem ser atenuados com o tratamento médico pré-operatório e assim, para tais pacientes, melhorar a sua qualidade de vida.

CONCLUSÕES

Ao reunir todos os dados disponíveis e longe de atingir qualquer recomendação robusta para a melhor prática clínica, algumas conclusões podem ser tiradas.

A abordagem padrão de endometriomas em mulheres inférteis propostas para FIV permanece controversa devido à evidência insuficiente para sugerir superioridade de uma estratégia de tratamento em detrimento de outra.

Tem sido demonstrado que a excisão laparoscópica de endometriomas antes da FIV não oferece benefício adicional sobre a conduta expectante, em termos de resposta do ovário à estimulação com gonadotrofinas ou ao resultado da taxa de gravidez, pelo contrário, pode reduzir as reservas ováricas e levar a uma maior necessidade de hormonas exógenas para a colheita do número adequado de ovócitos, encarecendo os custos finais do tratamento.

Porém, é extremamente necessário um ensaio randomizado, prospetivo e controlado (RCT) grande e bem projetado, que compare os efeitos da remoção cirúrgica versus a atitude expectante do endometrioma sobre o desempenho do ovário e os resultados da gravidez em mulheres submetidas a FIV.

Até existirem evidências consistentes, a conduta das mulheres deve ser individualizada para maximizar as hipóteses de sucesso e minimizar os riscos.

Existem recomendações de prosseguir diretamente para FIV para reduzir o tempo de engravidar, para evitar potenciais complicações da cirurgia e para limitar os custos da doente. No entanto, todas as opções terapêuticas, como o tratamento médico ou cirúrgico conservador, bem como as vantagens e desvantagens devem ser amplamente discutidas com a doente. O tratamento cirúrgico pode ser justificado em mulheres com dor pélvica concomitante e que não respondem ao tratamento médico, quando o quisto é grande (> 4cm) ou quando a hipótese de malignidade não pode ser excluída com confiança. Contudo, qualquer decisão para a cirurgia deve ser cuidadosamente considerada e ponderada, tendo em conta todos os riscos, especialmente em mulheres que foram submetidas a cirurgia ovárica prévia ou que tenham reserva ovárica de qualidade inferior. Se a doente optar pelo tratamento cirúrgico, deverá ser devidamente aconselhada sobre o risco potencial de falência ovárica prematura e a possibilidade remota de ooforectomia.

BIBLIOGRAFIA

American Society of Reproductive Medicine (1997) Classification of Endometriosis. *Fertil Steril* 67:817-821.

Barri PN, Coroleu B, Tur R, Barri-Soldevila PN, Rodriguez I (2010) Endometriosis-associated infertility: surgery and IVF, a comprehensive therapeutic approach. *Reproductive BioMedicine Online* 21:179– 185.

Benaglia L, Somigliana E, Iemello R, Colpi E, Nicolosi AE, Ragni G (2008) Endometrioma and oocyte retrieval-induced pelvic abscess: a clinical concern or an exceptional complication? *Fertil Steril* 89:1263–1266.

Benaglia L, Somigliana E, Vighi V, Ragni G, Vercellini P, Fedele L. (2010) Rate of severe ovarian damage following surgery for endometriomas. *Hum Reprod* 25: 678-682.

Benaglia, L, Somigliana E, Vighi V, Nicolosi AE, Iemello R, Ragni G (2009) Is the dimension of ovarian endometriomas significantly modified by IVF–ICSI cycles? *Reprod Biomed Online* 18:401–406.

Bongioanni F, Revelli A, Gennarelli G, Guidetti D, Piane LDD, Holte J (2011) Ovarian endometriomas and IVF: a retrospective case-control study. *Reproductive Biology and Endocrinology* 9:81.

Bricou A, Batt RE, Chapron C (2008) Peritoneal fluid flow influences anatomical distribution of endometriotic lesions: why Sampson seems to be right. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 138(2):127-134.

Broekmans FJ, Kwee J, Hendriks DJ, Mol BW, Lambalk CB (2006) A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome. *Hum Reprod Update* 12:685–718.

Brosens IA, Van Baller P, Puttermens PJ, Deprest J (1996) Reconstruction of the ovary containing large endometriomas by an extraovarian endosurgical technique. *Fertil Steril* 66:517–521.

Busacca M, Riparini J, Somigliana E, Oggioni G, Izzo S, Vignali M, Candiani M (2006) Postsurgical ovarian failure after laparoscopic excision of bilateral endometriomas. *Am J Obstet Gynecol* 195: 421–425.

Canis M, Pouly JL, Tamburro S, Mage G, Wattiez A, Bruhat MA (2001) Ovarian response during IVF-embryo transfer cycles after laparoscopic ovarian cystectomy for endometriotic cysts of >3cm in diameter. *Hum Reprod* 16: 2583–2586.

Chandra A, Mosher WD (1994) The demography of infertility and the use of medical care for infertility. *Infertil Reprod Med Clin North Am* 5(2):283-296.

Chapron C, Vercellini P, Barakat H, Vieira M, Dubuisson JB (2002) Management of ovarian endometriomas. *Hum Reprod Update* 8(6):591-597.

Cirpan T, Akercan F, Goker EN, Ozyurek E, Levi R, Tavmergen E (2007) Laparoscopic resection or sonography-guided vaginal aspiration of endometriomas prior to ICSI-ET does not worsen treatment outcomes. *Clin Exp Obstet Gynecol* 34: 215–218.

Counsellor VS (1938) Endometriosis. A clinical and surgical review. *Am J Obstet Gynecol* 36:877.

Demirel A, Guven S, Baykal C, Gurgan T (2006) Effect of endometrioma cystectomy on IVF outcome: a prospective randomized study. *Reprod Biomed Online* 12: 639–643.

Dmowski WP, Rana N, Michalowska J, Friberg J, Papierniak C, el-Roeiy A (1995) The effect of endometriosis, its stage and activity, and of autoantibodies on in vitro fertilization and embryo transfer success rates. *Fertil Steril* 63:555–562.

Duru NK, Dede M, Acikel CH, Keskin U, Fidan U, Baser I (2007) Outcome of in vitro fertilization and ovarian response after endometrioma stripping at laparoscopy and laparotomy. *J Reprod Med* 52:805–809.

Esinler I, Bozdog G, Aybar F, Bayar U, Yarali H (2006) Outcome of in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection after laparoscopic cystectomy for endometriomas. *Fertil Steril* 85:1730–1735.

Eskenazi B, Warner M, Bonsignore L (2001) Validation study of nonsurgical diagnosis of endometriosis. *Fertil Steril* 76:929–935.

Garcia-Velasco JA, Mahutte NG, Corona J, Zuniga V, Giles J, Arici A, et al (2004) Removal of endometriomas before in vitro fertilization does not improve fertility outcomes: a matched, case-control study. *Fertil Steril* 81:1194–7.

Garcia-Velasco JA, Somigliana E (2009) Management of endometriomas in women requiring IVF: to touch or not to touch. *Human Reproduction* 24(3):496–501.

Geber S, Ferreira DP, Spyer Prates LF, Sales L, Sampaio M (2002) Effects of previous ovarian surgery for endometriosis on the outcome of assisted reproduction treatment. *Reprod Biomed Online* 5(2):162-166.

Giudice LC, Kao LC (2004) Endometriosis. *Lancet* 364(9447):789–799.

Guo S.W., Wang Y. (2006) Sources of heterogeneities in estimating the prevalence of endometriosis in infertile and previously fertile women. *Fertil Steril* 86:1584–1595.

Gupta S, Agarwal A, Agarwal R, Loret de Mola JR (2006) Impact of ovarian endometrioma on assisted reproduction outcomes. *Reprod Biomed Online* 13:349–360.

Gupta S, Goldberg JM, Aziz N, Goldberg E, Krajcir N, Agarwal A (2008) Pathogenic mechanisms in endometriosis-associated infertility. *Fertil Steril* 90(2):247-255.

Hachisuga T, Kawarabayashi T (2002) Histopathological analysis of laparoscopically treated ovarian endometriotic cysts with special reference to loss of follicles. *Hum Reprod* 17:432-435.

Hart R, Hickey M, Maouris P, Buckett W, Garry R (2005) Excisional surgery versus ablative surgery for ovarian endometriomata: a Cochrane Review. *Hum Reprod* 20(11):3000-3007.

Ho HY, Lee RK, Hwu YM, Lin MH, Su JT, Tsai YC (2002) Poor response of ovaries with endometrioma previously treated with cystectomy to controlled ovarian hyperstimulation. *J Assist Reprod Genet* 19(11):507-511.

Hudelist G, Oberwinkler KH, Singer CF, et al (2009b) Combination of transvaginal sonography and clinical examination for preoperative diagnosis of pelvic endometriosis. *Hum Reprod* 24:1018–1024.

Hudelist G, Tuttlies F, Rauter G, et al (2009a) Can transvaginal sonography predict infiltration depth in patients with deep infiltrating endometriosis of the rectum? *Hum Reprod* 24:1012–1017.

Hughes EG, Fedorkow DM, Cllins JA (1993) A quantitative overview of controlled trials in endometriosis-associated infertility. *Fertil Steril* 59:963–970.

Hummelshoj L, Prentice A, Groothuis P (2006) Update on endometriosis. *Womens Health (Lond Engl)* 2(1):53–56.

Jenkins S, Olive DL, Haney AF (1986) Endometriosis: pathogenetic implications of the anatomic distribution. *Obstet Gynecol* 67:335–338.

Kaplan CR, Eddy CA, Olive DL, Schenken RS (1989) Effect of ovarian endometriosis on ovulation in rabbits. *Am J Obstet Gynecol* 160:40–44.

Kennedy S, Bergqvist A, Chapron C, D’Hooghe T, Dunselman G, Greb R, Hummelshoj L, Prentice A, Saridogan E (2005) ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. *Hum Reprod* 20(10):2698-2704.

Khamsi F, Yavas Y, Lacanna IC, Roberge S, Endman M and Wong JC (2001) Exposure of human oocytes to endometrioma fluid does not alter fertilization or early embryo development. *J Assist Reprod Genet* 18,106–109.

Koga K, Takemura Y, Osuga Y, Yoshino O, Hirota Y, Hirata T, Morimoto C, Harada M, Yano T, Taketani Y (2006) Recurrence of ovarian endometrioma after laparoscopic excision. *Hum Reprod* 21: 2171-2174.

Kumbak B, Kahraman S, Karlikaya G, Lacin S, Guney A (2008) In vitro fertilization in normoresponder patients with endometriomas: comparison with basal simple ovarian cysts. *Gynecol Obstet Invest* 65:212–216.

Liu X, Yuan L, Shen F, Zhu Z, Jiang H, Guo SW (2007) Patterns of and risk factors for recurrence in women with ovarian endometriomas. *Obstet Gynecol* 109:1411-1420.

Loh FH, Tan AT, Kumar J, Ng SC (1999) Ovarian response after laparoscopic ovarian cystectomy for endometriotic cysts in 132 monitored cycles. *Fertil Steril* 72(2):316-21.

Low WY, Edelmann RJ, Sutton C. (1993) A psychological profile of endometriosis patients in comparison to patients with pelvic pain of other origins. *J Psychosom Res* 37(2):111-116.

Marconi G, Vilela M, Quintana R, Sueldo C (2002) Laparoscopic ovarian cystectomy of endometriomas does not affect the ovarian response to gonadotrophin stimulation. *Fertil Steril* 78: 876–878.

Marcoux S, Maheux R, Berube S (1997) Laparoscopic surgery in infertile women with minimal or mild endometriosis. *N Engl J Med* 337(4):217-222.

Matalliotakis IM, Cakmak H, Mahutte N, Fragouli Y, Arici A, Sakkas D (2007) Women with advanced-stage endometriosis and previous surgery respond less well to gonadotropin stimulation, but have similar IVF implantation and delivery rates compared with women with tubal factor infertility. *Fertil Steril* 88:1568–1572.

Matsuzaki S, Houille C, Pouly JL, Mage G, Canis M (2009) Analysis of risk factors for the removal of normal ovarian tissue during laparoscopic cystectomy for ovarian endometriosis. *Hum Reprod* 24:1402 –1406.

Meuleman C, Vandenabeele B, Fieuws S, et al (2009) High prevalence of endometriosis in infertile women with normal ovulation and normospermic partners. *Fertil Steril* 92:68–74.

Moore J, Copley S, Morris J, Lindsell D, Golding S, Kennedy S (2002) A systematic review of the accuracy of ultrasound in the diagnosis of endometriosis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 20:630–634.

Morsch DM, Carneiro MM, Lecke SB, Araújo FC, Camargos AF, Reis FM, et al (2009) c-fos gene and protein expression in pelvic endometriosis: a local marker of estrogen action. *J Mol Histol* 40(1):53-58.

Mostoufizadeh M, Scully R (1980) Malignant tumors arising in endometriosis. *Clin Obstet Gynecol* 23:951–963.

Muzii L, Bianchi A, Croce C, Mancini N, Panici PB (2002) Laparoscopic excision of ovarian cysts: is the stripping technique a tissue-sparing procedure? *Fertil Steril* 77:609–614.

Nakahara K, Saito H, Saito T, Ito M, Ohta M, Takahashi T, Hiroi M, (1998) Ovarian fecundity in patients with endometriosis can be estimated by the incidence of apoptotic bodies. *Fertil Steril* 69:931–935.

Nargund G, Cheng WC, Parsons J (1996) The impact of ovarian cystectomy on ovarian response to stimulation during in-vitro fertilization cycles. *Hum Reprod* 11(1):81-3.

Nargund G, Parsons J (1995) Infected endometriotic cysts secondary to oocyte. *Hum Reprod* 8:1282–1283.

Ozcan S, Murk W, Arici A (2008) Endometriosis and infertility: epidemiology and evidence-based treatments. *Ann N Y Acad Sci* 1127:92–100.

Pabuccu R, Onalan G, Goktolga U, Kucuk T, Orhon E, Ceyhan T (2004) Aspiration of ovarian endometriomas before intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril* 82:705- 11.

Padilla SL (1993) Ovarian abscess following puncture of an endometrioma during ultrasound-guided oocyte retrieval. *Hum Reprod* 8(8):1282-1283.

Pal L, Shrifren JL, Isaacson KB, Chang Y, Leykin L, Toth TL (1998) Impact of varying stages of endometriosis on the outcome of in vitro fertilization–embryo transfer. *J Assist Reprod Genet* 15:27–31.

Parazzini F (1999) Ablation of lesions or no treatment in minimal-mild endometriosis in infertile women: a randomized trial. *Hum Reprod* 14(5):1332-1334.

Pascual MA, Tresserra F, López-Marín L, et al (2000) Role of color Doppler ultrasonography in the diagnosis of endometriotic cyst. *J Ultrasound Med* 19:695–699.

Pouly JL, Canis M, Velemir L, et al (2007) Endometriosis related infertility. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 36:151–161.

Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine (2004) Endometriosis and infertility. *Fertil Steril* 81:1441–1446.

Pritts EA, Taylor RN (2003) An evidence-based evaluation of endometriosis-associated infertility. *Endocrinol Metab Clin North Am* 32:653–667.

Ragni G, Somigliana E, Benedetti F, Paffoni A, Vegetti W, Restelli L, et al (2005) Damage to ovarian reserve associated with laparoscopic excision of endometriomas: a quantitative rather than a qualitative injury. *Am J Obstet Gynecol* 193:1908–1914.

Rana N, Thomas S, Rotman C, Dmowski WP (1996) Decrease in the size of ovarian endometriomas during ovarian suppression in Stage IV endometriosis. Role of preoperative medical treatment. *J Reprod Med* 41: 384–392.

Royal College of Obstetricians and Gynecologists (2006) The investigation and management of endometriosis. Green-Top Guideline No 24.

Sallan HN, Garcia-Velasco JA, Dias S, Arici A (2006) Long-term pituitary down-regulation before in vitro fertilization (IVF) for women with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 25(1):CD004635.

Sampson JA (1927) Metastatic or Embolic Endometriosis, due to the Menstrual Dissemination of Endometrial Tissue into the Venous Circulation. *Am J Pathol* 3(2):93-110.

Schwartz D, Mayaux MJ (1982) Female fecundity as a function of age: results of artificial insemination in 2193 nulliparous women with azoospermic husbands. *N Engl J Med* 306(7):404–406.

Simon C, Gutierrez A, Vidal A, de los Santos MJ, Tarrin JJ, Remohi J, Pellicer A (1994) Outcome of patients with endometriosis in assisted reproduction: results from in-vitro fertilization and oocyte donation. *Hum Reprod* 9:725–729.

Somigliana E, Arnoldi M, Benaglia L, Iemello R, Nicolosi AE, Ragni G (2008) IVFICSI outcome in women operated on for bilateral endometriomas. *Hum Reprod* 23:1526-1530.

Somigliana E, Infantino M, Benedetti F, Arnoldi M, Calanna G, Ragni G (2006b) The presence of ovarian endometriomas is associated with a reduced responsiveness to gonadotropins. *Fertil Steril* 86:192–196.

Somigliana E, Ragni G, Benedetti F, Borroni R, Vegetti W, Crosignani PG (2003) Does laparoscopic excision of endometriotic ovarian cysts significantly affect ovarian reserve? Insights from IVF cycles. *Hum Reprod* 18:2450–2453.

Somigliana E, Vercellini P, Vigano P, Ragni G, Crosignani PG (2006a) Should endometriomas be treated before IVF-ICSI cycles? *Hum Reprod Update* 12:57–64.

Stern RC, Dash R, Bentley RC, Snyder MJ, Haney AF, Robboy SJ (2001) Malignancy in endometriosis: frequency and comparison of ovarian and extraovarian types. *Int J Gynecol Pathol* 20:133–139.

Suganuma N, Wakahara Y, Ishida D, Asano M, Kitagawa T, Katsumata Y, et al (2002) Pretreatment for ovarian endometrial cyst before in vitro fertilization. *Gynecol Obstet Invest* 54(Suppl.1):36–42.

Suwajanakorn S, Pruksananonda K, Sereepapong W, Ahnonkitpanit V, Chompurat D, Boonkasemsanti W and Virutamasen P (2001) Effects of contaminated endometriotic contents on quality of oocytes. *J Med Assoc Thai* 84:371–376.

Tinkanen H, Kujansuu E (2000) In vitro fertilization in patients with ovarian endometriomas. *Acta Obstet Gynecol Scand* 79:119–122.

Tsoumpou I, Kyrgiou M, Gelbaya TA, Nardo LG (2009) The effect of surgical treatment for endometrioma on in vitro fertilization outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 92:75–87.

Van Voorhis BJ (2007) Clinical practice. In vitro fertilization. *N Engl J Med* 356:379–386.

Vercellini P, Chapron C, De Giorgi O, Consonni D, Frontino G, Crosignani PG (2003) Coagulation or excision of ovarian endometriomas? *Am J Obstet Gynecol* 188:606–610.

Vercellini P, Fedele L, Aimi G, Pietropaolo G, Consonni D, Crosignani PG (2007) Association between endometriosis stage, lesion type, patient characteristics and severity of pelvic pain symptoms: a multivariate analysis of over 1000 patients. *Hum Reprod* 22(1):266-71.

Visintin I, Feng Z, Longton G, Ward D, Alvero A, Lai Y, et al (2008) Diagnostic markers for early detection of ovarian cancer. *Clin Cancer Res* 14:1065–1072.

Wong BC, Gillman NC, Oehninger S, Gibbons WE, Stadtmauer LA (2004) Results of in vitro fertilization in patients with endometriomas: is surgical removal beneficial? *Am J Obstet Gynecol* 191:598–607.

Wood C, Maher P, Woods R (2000) Laparoscopic surgical techniques for endometriosis and adenomyosis. *Diagn Ther Endosc* 6:153–168.

Wyns C, Donnez J (2003) Laser vaporization of ovarian endometriomas: the impact on the response to gonadotrophin stimulation. *Gynecol Obstet Fertil* 31:337–342.

Yanushpolsky EH, Best CL, Jackson KV, Clarke RN, Barbieri RL, Homstein MD (1998) Effects of endometriomas on oocyte quality, and pregnancy rates in in vitro fertilization cycles: a prospective, case-controlled study. *J Assist Reprod Genet* 15:193–197.

Yaron Y, Peyser MR, Samuel D, Amit A, Lessing JB (1994) Infected endometriotic cysts secondary to oocyte aspiration for in-vitro fertilization. *Hum Reprod* 9:1759–1760.

Yazbeck C, Madelenat P, Sifer C, Hazout A, Poncelet C (2006) Ovarian endometriomas: effect of laparoscopic cystectomy on ovarian response in IVF-ET cycles. *Gynecol Obstet Fertil* 34:808–812.

Zanetta G, Lissoni A, Dalla Valle C, Trio D, Pittelli M, Rangoni G. (1995) Ultrasound-guided aspiration of endometriomas: possible applications and limitations. *Fertil Steril* 64:709–713.

LISTA DE ABREVIATURAS:

E2- Nível sérico de estradiol

FIV- Fertilização *in vitro*

FSH- Follicle-stimulating hormone

GnRH - Gonadotropin-releasing hormone

IAI- inseminação artificial intrauterina

ICSI- Intra Cytoplasmic Sperm Injection

PMA-Procriação Medicamente Assistida

RCT – randomized clinical trial