

Endometriose Revisão Temática

Cabrita SV *, Mota F**, Gil M***, Torgal I**, de Oliveira C****

Hospitais da Universidade de Coimbra

RESUMO

A endometriose é uma doença crónica, que surge essencialmente em mulheres em idade reprodutora, sugerindo que o seu crescimento é estrogéneo-dependente. Actualmente, existem ainda lacunas importantes no que diz respeito ao conhecimento sobre esta patologia embora, nos últimos anos, o interesse tenha vindo a aumentar, nomeadamente pelo crescente uso da laparoscopia que veio revelar outra realidade acerca da prevalência da endometriose.

Embora o diagnóstico definitivo seja anátomo-patológico, a associação de dados clínicos, laboratoriais e imagiológicos permite, muito frequentemente, obviar a intervenção cirúrgica.

O tratamento desta patologia é pouco consensual embora a opção deva ter em conta a idade, paridade, desejo de engravidar, sintomatologia e a localização, extensão e natureza das lesões.

Palavras-chave: Endometriose, laparoscopia, esterilidade

ABSTRACT

Endometriosis is a chronic disease affecting mostly women of reproductive age, suggesting that its growth is estrogen-dependent. Although there is an increasing interest concerning this disease, namely because laparoscopy revealed a new reality about its prevalence, there are still large gaps in our knowledge. The association of clinic, laboratory and imaging data, frequently obviates the need for surgery, although the definitive diagnosis is histo-pathologic.

Although treatment of endometriosis is not consensual, the choice should take into account the woman's age, parity, reproductive interests and complaints and the localization, extension and nature of the lesions.

Key-words: Endometriosis, laparoscopy, sterility

INTRODUÇÃO

A endometriose é uma doença progressiva que se define pela presença de tecido endometrial, estroma e glându-

las, fora da cavidade uterina e do miométrio. É uma entidade reconhecida desde o século XVII, tendo sido descrita detalhadamente pela primeira vez por Von Rokitansky em 1860, embora a visão moderna só tenha tido início com Sampson em 1927¹. Actualmente, existem ainda lacunas importantes no que diz respeito ao conhecimento sobre esta patologia embora, nos últimos anos, o interesse tenha vindo a aumentar, nomeadamente pelo crescente uso da laparoscopia que veio revelar outra realidade acerca da prevalência da endometriose.

*Interna de Ginecologia Obstetrícia

**Professor Auxiliar de Ginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

***Assistente Hospitalar Graduado de Ginecologia

****Professor Catedrático de Ginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

EPIDEMIOLOGIA

A endometriose surge essencialmente em mulheres de idade reprodutora, podendo surgir também em mulheres pós-menopáusicas, essencialmente se sob T.H.S. (Terapêutica Hormonal de Substituição)².

A prevalência total, incluindo mulheres sintomáticas e assintomáticas, situa-se entre os 5-10%³. A prevalência em mulheres em que é investigada dor pélvica ou esterilidade vai de 20-90%^{4,5,6}. Em doentes assintomáticas foi detectada endometriose aquando da realização da laqueação tubar em 3-43% dos casos^{7,8,9,10,11}. A discrepância entre estas duas últimas situações prende-se, provavelmente, com o simples facto de que em doentes assintomáticas não se procuram nem valorizam pequenas lesões sugestivas de endometriose.

ETIOPATOGENIA

A etiologia precisa da endometriose continua por explicar. Existem três principais teorias embora nenhuma isolada consiga justificar a localização das lesões em todos os casos.

- **Teoria da transplantação (implantação) ectópica de tecido endometrial**

Foi proposta inicialmente por Sampson e parte do princípio de que a endometriose é causada pela implantação de células endometriais após refluxo transtubar durante a menstruação. É apoiada pela grande frequência de menstruação retrógrada (que se estima em cerca de 76% das mulheres¹²), pela localização muito frequente de lesões de endometriose em zonas de declive e pelo aumento da frequência de endometriose em patologia que condicione obstrução ao normal fluxo menstrual.

A teoria metastática é uma variante da teoria da implantação e refere-se à disseminação vascular ou linfática de tecido endometrial. Esta última explicaria a localização umbilical, retroperitoneal e pleural.

Outra variante diz respeito à transplantação de tecido endometrial para cicatrizes cirúrgicas – é a implantação mecânica iatrogénica.

- **Teoria da metaplasia celómica**

Refere-se à transformação de epitélio celómico, nomeadamente tecido peritoneal e ovárico, em tecido endometrial. É uma teoria com poucos apoiantes.

- **Teoria da indução**

É uma extensão da teoria da metaplasia celómica. Propõe que factores bioquímicos endógenos induzam diferenciação de células peritoneais em endometriais. Esta teoria justificaria os casos descritos de endometriose em homens sob estrogéneos por carcinoma da próstata.

Nisolle e Donnez propuseram, em 1997, que lesões endometrióticas em diferentes locais teriam, provavelmente, diferentes origens¹³. Hoje em dia, a teoria mista parece fazer cada vez mais sentido.

Cofactores

Qualquer que seja o mecanismo que origine a localização ectópica de tecido endometrial, existem factores que facilitam o seu crescimento e manutenção.

Genéticos

O risco de endometriose é sete vezes superior em familiares em primeiro grau de doentes com endometriose^{14,15}. No entanto, parece não existir associação com mutações genéticas ou HLA particulares, embora alguns estudos refiram polimorfismos genéticos específicos^{16,17}.

Ambientais

Os estudos não são consensuais quanto à associação da dioxina à endometriose.

Alguns estudos referem que o álcool, a cafeína, o tabaco e o Tamoxifeno parecem constituir factores de risco para o desenvolvimento desta patologia¹⁸.

Imunológicos/Inflamatórios

Porque nem todas as mulheres com menstruação retrógrada desenvolvem endometriose, foi acrescentada à teoria da implantação a hipótese de que existe, nalgumas mulheres, uma diminuição da destruição imunológica de células endometriais viáveis^{19,20}. Efectivamente, parece existir nestas mulheres um estado de inflamação peritoneal subclínica com aumento do líquido peritoneal e da actividade macrofágica de que resulta

a secreção de diferentes citoquinas, factores angiogénicos e de crescimento^{21,22} que promovem a proliferação celular. As moléculas de adesão celular, nomeadamente a (E)-caderina e as integrinas parecem ter um papel fundamental no processo de implantação e desenvolvimento destas lesões. O posterior crescimento e invasão parece ser favorecido por enzimas proteolíticas responsáveis pela digestão da matriz extra-celular, nomeadamente pelas metaloproteinases matriciais^{22,23}.

A progressão desta doença estrogéneo-dependente parece estar ainda associada a duas importantes alterações metabólicas que são: por um lado, a expressão da aromatase em tecido ectópico (aparentemente em resposta à expressão aberrante do factor SF-1) que, através da produção de estradiol, estimula a produção de PG E₂ exercendo, por sua vez, feedback positivo sobre a aromatase; por outro lado, a deficiente expressão da 17_{beta} hidroxisteróide desidrogenase tipo I nestes implantes contribui para o aumento dos níveis de estradiol²⁴.

FACTORES DE RISCO

Os ciclos menstruais curtos²⁵, o fluxo abundante e os cataménios com longa duração²⁶ constituem factores de risco para o desenvolvimento da endometriose.

Um baixo I.M.C. (Índice de Massa Corporal)²⁷ assim como a existência de familiares de 1º grau com endometriose^{14,15} ou situações de obstrução ao fluxo vaginal²⁸ parecem aumentar o risco de ocorrência da doença.

Parece existir também um aumento da prevalência de endometriose em mulheres com doenças auto-imunes assim como fibromialgia, alergias e asma²⁹.

DIAGNÓSTICO

Infelizmente não existem dados clínicos, laboratoriais ou imagiológicos que sejam patognomónicos de endometriose embora a associação possa ser mais ou menos indicadora nesse sentido. O diagnóstico é histopatológico.

Clínica

Estima-se que cerca de 1/3 das mulheres com endometriose sejam **assintomáticas**. Existem, no

entanto, alguns sintomas que podem sugerir endometriose pélvica. A **dor** pélvica, sob a forma de dor pélvica crónica, dismenorreia ou dispareunia profunda é um deles. Na maioria dos estudos, não se encontra associação entre a intensidade da dor e a gravidade da doença.

Pontualmente, podem existir menorragias (até pela frequente associação com adenomiose) e spotting pré-menstrual.

Os aparelhos não ginecológicos mais afectados pela endometriose são, em primeiro lugar, o gastro-intestinal, podendo apresentar-se com dor abdominal, obstipação, distensão e rectorragia cíclicas; em segundo lugar surge o aparelho urinário, cujo envolvimento pode associar-se a dor, disúria e hematúria cíclicas. Existem casos descritos de envolvimento extra-abdominal, nomeadamente pulmonar, com hemoptise, dor torácica e hemotoráx cíclicos, e do S.N.C. com hemorragia subaracnoideia cíclica.

Em mulheres seguidas por **esterilidade** diagnóstica-se frequentemente endometriose embora uma relação causa-efeito não seja consensual, como veremos mais adiante.

O exame físico deverá ser efectuado quando a doente apresenta sintomas, preferencialmente durante a menstruação, o que aumentará a sensibilidade do exame. O abdómen pode encontrar-se doloroso, existindo por vezes massa umbilical ou cicatricial (cesariana, perineotomia). Ao espéculo o colo pode apresentar implantes azulados ou lesões vermelhas, hemorrágicas e friáveis. O toque pode revelar um útero doloroso à mobilização, pouco móvel, por vezes fixo em retroversão; é também comum a tensão ou nodularidade dos ligamentos útero-sagrados; os endometriomas apresentam-se como massas anexiais dolorosas ou não, por vezes fixas ao útero.

Embora a maioria das mulheres apresente um exame objectivo normal³⁰, a clínica apresenta um V.P.P. (Valor Preditivo Positivo) de 78-87% pelo que deve ser valorizada³¹.

Estudos laboratoriais

O CA-125 está frequentemente elevado em situações de endometriose avançada; a sua sensibilidade aumenta quando associado a dados do exame físico

(como massas anexiais). O sangue deve ser colhido a meio da fase folicular quando os valores parecem ser mais fidedignos³². Este marcador parece importante para prever a recorrência após tratamento³³.

O CA-19.9 parece ser um marcador da gravidade da endometriose, segundo os graus da classificação da American Society of Reproductive Medicine (A.S.R.M.)³⁴.

Imagiologia

A **ecografia ginecológica** (endovaginal e por vezes supra-púbica) é particularmente importante na avaliação dos quistos de endometriose³⁵, onde tem uma sensibilidade, mas essencialmente uma especificidade, muito elevadas. Usualmente, os endometriomas apresentam-se como estruturas quísticas contendo ecos de baixa densidade, dispersos de forma homogénea e com parede ecogénica. Ocasionalmente podem ter septos, parede espessa ou nodularidade da parede. O Doppler frequentemente não revela vascularização e, quando acontece, esta é periférica, principalmente localizada na região hilar³⁶.

A **tomografia computadorizada** é pouco útil, podendo até confundir os implantes e a parede fibrótica dos endometriomas com doença maligna.

A **ressonância magnética** é útil no estadiamento da doença; avalia muito bem os endometriomas, as aderências ováricas e os implantes do F.S.D. (Fundo-de-saco de Douglas), dos ligamentos útero-sagrados e extra-peritoneais^{37,38}.

A **histerossalpingografia** pode revelar imagens indirectas de compressões extrínsecas ou aderências como a angulação ístmica, originando a clássica imagem em baioneta.

Outras técnicas podem dar grande ajuda quando a endometriose afecta outros órgãos como é o caso do **clíster opaco**, a **urografia endovenosa** e a **cistoscopia**.

Laparoscopia

Nos últimos tempos, o valor da laparoscopia de rotina tem vindo a ser questionado, nomeadamente devido ao facto de depender muito da experiência do cirurgião, além de, muito frequentemente, as lesões não serem visíveis a olho nú.

Por outro lado, existem várias lesões que podem ser confundidas com endometriose, nomeadamente, hiperplasia mesotelial, deposição de hemossiderina e hemangiomas. Estas situações podem justificar o facto do V.P.P. das lesões observadas laparoscopicamente e classificadas como endometriose ser apenas de 14-65%, dependendo do local e 0-76%, dependendo do aspecto da lesão³⁹.

As múltiplas formas de apresentação incluem: lesões típicas, em "powder-burn" ou "gun-shot" nas serosas, que correspondem a nódulos pretos ou azuis traduzindo pequenos quistos de hemorragia antiga rodeados por fibrose; implantes vermelhos (petequiais, hemorrágicos, polipóides ou vesiculares); vesículas serosas; placas brancas; coloração amarelo-acastanhada do peritoneu; janelas peritoneais; endometriomas (também designados quistos de endometriose ou quistos de chocolate), normalmente da face anterior do ovário com parede fina, contendo líquido espesso, castanho escuro resultante da hemossiderina associada a hemorragia intra-ovárica prévia; e aderências⁴⁰.

Histologia

A confirmação histológica é essencial para o diagnóstico da endometriose. A falta de correlação anátomo-patológica/laparoscópica é relativamente frequente para lesões discretas e, ao contrário do que se possa pensar, até para lesões típicas (em "gun-shot"), a histologia é negativa em cerca de 7-24% dos casos⁴¹.

Microscopicamente são visíveis glândulas endometriais e estroma, por vezes rodeados por um componente fibroso denso com sinais de hemorragia recente ou antiga⁴². As lesões apresentam diferentes graus de actividade secretora ou proliferativa.

CLASSIFICAÇÃO

O actual estadiamento tem origem na classificação da A.S.R.M. (anterior American Society of Fertility)⁴³. Apesar da popularidade, este sistema tem algumas insuficiências, nomeadamente a subjectividade a que é sujeito e a não integração da clínica.

A classificação baseia-se na morfologia, dimensões e profundidade dos implantes peritoneais e ováricos, grau de obliteração do F.S.D. e presença, extensão e tipo de aderências anexiais.

Podem ser considerados 4 graus de endometriose consoante a pontuação obtida tendo em conta os vários parâmetros a avaliar:

- I Endometriose mínima – com poucos implantes superficiais (1-5 pts)
- II Endometriose ligeira – com implantes em maior número e mais profundos (6-15 pts)
- III Endometriose moderada – com muitos implantes profundos, pequenos endometriomas e algumas aderências laxas (16-40 pts)
- IV Endometriose grave/severa – com muitos implantes profundos, grandes endometriomas e muitas aderências firmes (>40 pts)

TRATAMENTO

O tratamento da endometriose é um dos pontos mais polémicos deste tema. A opção a tomar depende da idade, paridade, desejo de engravidar e sintomatologia da mulher e da localização, extensão e natureza das lesões. A atitude pode ser expectante ou pode optar-se pelo tratamento médico ou cirúrgico, sempre pensando em reduzir a dor, aumentar a possibilidade de gravidez e atrasar a recorrência por maior período de tempo possível.

Tratamento médico

- *A.I.N.E.s*

O uso de A.I.N.E.s (Anti-Inflamatórios Não Esteróides) em doentes com dor pélvica ligeira a moderada pode aliviar os sintomas, uma vez que estes fármacos inibem a síntese de prostaglandinas que se crê ser elemento importante na etiopatogenia da endometriose e da dor⁴⁴.

- *Contraceptivos Oraís*

São úteis no tratamento de primeira linha em mulheres cujo principal sintoma é a dor.

Administração cíclica – única vantagem é a diminuição da duração da “menstruação” que parece aumentar o risco de endometriose.

Administração contínua – usa-se normalmente uma pílula combinada, monofásica, de baixa dosagem (com 20 a 35µg EE), por 6 a 12 meses, resultando na diminuição da dismenorreia e dor pélvica e, em

alguns estudos, diminuição da progressão da doença (explicado talvez pela teoria de regurgitação de sangue menstrual). No início, embora pouco frequentemente, o componente de estradiol na pílula pode agravar os sintomas⁴⁴. Esta terapêutica não é definitiva até porque parece que os implantes “sobrevivem” à atrofia induzida, reactivando após a suspensão da terapêutica.

- *Progestativos*

Previnem a implantação e o crescimento do endométrio regurgitado causando decidualização inicial seguida de atrofia⁴⁵. Além disso, têm uma acção anti-inflamatória e diminuem a síntese de estradiol, controlando a dor numa percentagem importante de doentes. Apresentam boa tolerância. O D.I.U. contendo Levonorgestrel provou, em 12 meses, diminuir a dismenorreia, dor pélvica, dispareunia e dimensões dos nódulos recto-vaginais. Os poucos efeitos secundários, associados à aparente eficácia no tratamento da endometriose, fazem com que esta passe a ser uma arma importante em mulheres que não desejem engravidar^{46,47}.

- *Danazol*

Derivado da testosterona que inibe a síntese de estrogéneos e aumenta a clearance metabólica de estradiol e progesterona de que resulta um ambiente hiperandrogénico e hipo-estrogénico que não favorece o crescimento da endometriose.

- *Agonistas GnRH*

Causam um estado de pseudomenopausa reversível através da inibição da secreção de gonadotrofinas. Dos efeitos secundários decorrentes do hipo-estrogenismo, o mais preocupante é a diminuição da densidade óssea. O uso concomitante de estro-progestativos em contínuo parece evitar esta situação⁴⁸.

- *Gestrinona*

Derivado da testosterona com propriedades androgénicas, antiprogestagénicas, anti-estrogénicas e antigonadotróficas. Origina a degenerescência dos implantes mas não o seu desaparecimento⁴⁹.

Muitos outros fármacos estão agora em estudo ou em início de utilização, como é o caso dos inibidores da aromatase, dos moduladores selectivos dos receptores estrogénicos e de progesterona, dos antagonistas da progesterona e da GnRH, dos agentes antiangiogénicos, dos moduladores da matriz extracelular, dos **INIBIDORES DO TNF- α E DA CICLOXIGENASE 2 E DA VACINA IMUNOGÉNICA**.

Tratamento cirúrgico

A decisão a favor do tratamento cirúrgico é muito discutível, sendo que alguns autores o preconizam apenas como alternativa ao tratamento médico, enquanto outros o elegem quase como primeira linha. A controvérsia resulta essencialmente da grande variabilidade de persistência das queixas e taxas de recorrência nos vários estudos. Mesmo assim, alguns pontos parecem reunir consenso:

- Deve optar-se pelo tratamento cirúrgico sempre que exista massa anexial, a sintomatologia seja intensa e resistente à terapêutica médica ou se associe dor intensa ao desejo de engravidar com brevidade.
- A laparoscopia é a via de abordagem principal, excepto na doença avançada com envolvimento intestinal ou extra-pélvico;
- O tratamento cirúrgico deve ser o menos agressivo possível; a histerectomia e ooforectomia só devem ser realizadas em casos extremos e em mulheres que não desejem preservar a fertilidade.

Outros pontos são menos consensuais, nomeadamente:

- Parece não existir qualquer benefício com tratamento hormonal pré-operatório;
- Análogos da GnRH e o Danazol por 6 a 12 meses no pós-operatório parecem diminuir intensidade e a recorrência da dor^{51,52};
- Podem realizar-se a neurectomia pré-sagrada e a ablação de nervos utero-sagrados em situações de dor que não responde a outro tratamento, embora não pareça haver vantagem comparativamente aos resultados da cirurgia sem esta componente⁵³;

- A T.H.S., quando necessária, só deve ser iniciada 3 meses após cirurgia e deve incluir progestativo⁵⁴.

Apresentadas todas as opções terapêuticas à disposição, resta dizer que não há consenso em relação à eficácia ou vantagens do tratamento médico quando comparado com o cirúrgico. Em qualquer uma destas modalidades também não existe uma abordagem unânime. A escolha parece depender muito da opinião e experiência de cada médico.

Recentemente, tentou uniformizar-se a abordagem terapêutica desta patologia. Assim, com clínica sugestiva de endometriose, é sugerido o uso de contraceptivos orais de baixa dosagem estrogénica, em esquema contínuo, eventualmente com A.I.N.E.s. Se há melhoria, deve ser mantida a terapêutica. Se tal não acontece em 3 meses, devem iniciar-se análogos, associados a estroprogestativo se terapêutica tiver duração superior a 6-12 meses. Não havendo melhoria do quadro, devem excluir-se outros diagnósticos e, eventualmente, proceder-se a laparoscopia diagnóstica (possivelmente cirúrgica). Se o exame objectivo sugerir massa anexial, esta deve ser esclarecida imagiologicamente para ser posteriormente realizado tratamento cirúrgico com subsequente supressão hormonal⁵⁵.

ENDOMETRIOSE E ESTERILIDADE

A questão sobre se a endometriose causa esterilidade é, muito provavelmente, um dos temas mais controversos em Medicina da Reprodução. A maioria dos estudos encontra associação entre a endometriose moderada ou severa e esterilidade, o que parece justificar-se pelo envolvimento ovárico com frequente existência de aderências que alteram a motilidade tubo-ovárica e a captação do óvulo. A associação entre endometriose mínima a ligeira e esterilidade é muito mais controversa. Muitos são os mecanismos sugeridos como base desta associação, nomeadamente a insuficiência luteínica, a disfunção ovárica, a alteração da receptividade do endométrio e a influência do líquido peritoneal sobre os gâmetas.^{56,57} A ideia de que a endometriose também aumenta as taxas de aborto de repetição não parece confirmar-se em estudos mais

recentes⁵⁸. Quanto à terapêutica cirúrgica em doentes com dificuldade em engravidar, a controvérsia é ainda maior. Muitos são os autores que criticam a quistectomia de endometriomas/ooforectomia unilateral por alterar a função do ovário restante, resultando em fraca resposta à estimulação ovárica. No entanto, alguns estudos, também fidedignos, referem não encontrar diminuição da resposta ovárica após quistectomia. O tratamento médico contraceptivo ou que contra-indique a gravidez deve ser evitado após a cirurgia uma vez que as taxas de gravidez parecem ser mais elevadas nos primeiros 6 a 12 meses após a cirurgia conservadora⁵¹. No caso de se ter de optar por técnicas de reprodução medicamente assistidas, vários estudos apontam no sentido das taxas de gravidez serem mais elevadas quando usados análogos da GnRH ou Danazol antes daquelas técnicas^{59,60}.

ENDOMETRIOSE E CANCRO

A endometriose, assim como o cancro, é caracterizada por invasão celular, crescimento celular independente e desenvolvimento de neovascularização. A possibilidade de transformação maligna da endometriose é discutida desde 1925. Existem vários estudos a decorrer que pesquisam factores como a expressão de proteínas associadas à apoptose e mutações em genes que codificam determinadas enzimas.^{61,62} O facto é que existe um risco acrescido de carcinoma do ovário em mulheres com endometriose. Existem também casos descritos de carcinoma em cicatrizes de perineotomia com endometriose, de carcinoma tubar de células claras associado a quisto de endometriose da parede da trompa, entre outros. Recentemente, alguns estudos descreveram mesmo aumento do risco de linfoma não Hodgkin, melanoma maligno e carcinoma da mama em mulheres com endometriose⁶³. Por outro lado, surge agora também um estudo que aponta o Danazol como responsável por casos de transformação maligna da endometriose⁶⁴. Tal necessita confirmação.

RECORRÊNCIAS

A taxa de recorrência é de 5 a 20% por ano com uma taxa cumulativa de 40% após 5 anos. Esta taxa parece

aumentar com o grau da doença e a duração do controlo clínico^{64,65,66}. Aparentemente, mesmo com excisão laparoscópica completa de todas as lesões visíveis, a dor reaparece dentro de 5 anos em 1 de 5 mulheres⁶⁷, e até com uma cirurgia mais radical (histerectomia total com anexectomia bilateral), as taxas de recorrência variam entre 5-10%^{68,69}. A comparação das taxas de recorrência entre tratamento médico e cirúrgico têm sido objecto de vários estudos, cujos resultados não são consensuais. No entanto, a terapêutica cirúrgica parece manter as doentes sem queixas por um maior período de tempo, além de parecer atrasar a progressão da doença.

CONCLUSÃO

Mesmo melhorando a nossa actuação clínica, a endometriose é uma doença que pelo seu carácter progressivo, pela influência negativa na qualidade de vida da mulher, pela associação com situações de esterilidade e de frequente recorrência, exige investigação aprofundada, nomeadamente nas áreas da epidemiologia, genética e patogenia como suporte indispensável a uma terapêutica mais eficaz e eventualmente curativa.

BIBLIOGRAFIA

1. Sampson JA. Peritoneal endometriosis due to menstrual dissemination of endometrial tissue into the pelvic cavity. *AM J Obstet Gynecol* 1927;14:422-469.
2. Goumenou AG, Chow C, Taylor A e col. Endometriosis arising during estrogen and testosterone treatment 17 years after abdominal hysterectomy: a case report. *Maturitas* 2003; 46:239-241.
3. Lu P, Ory SJ. Endometriosis: Current management. *Mayo Clin Proc* 1995;70:453-63.
4. Haney AF. Endometriosis: pathogenesis and pathophysiology. In: Wilson EA, ed. *Endometriosis*. New York: AR LISS, 1987:23-51.
5. Koninckx PR, Meuleman C, Demeyre S, e col. Suggestive evidence that pelvic endometriosis is a progressive disease, whereas deeply infiltrating endometriosis is associated with pelvic pain. *Fertil Steril* 1991;55:759-765
6. Eskenazi B, Werner M. Epidemiology of endometriosis. *Obstet Gynec Clin North America* 1997; 24:235-58.
7. Moen MH. Endometriosis in women at interval sterilization. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1987;66:451-454.
8. Kirshon B, Poindexter AN, Fast J. Endometriosis in multiparous women. *J Reprod Med* 1989;215-217.
9. Mahmood TA, Templeton A. Prevalence and genesis of endometriosis. *Hum Reprod* 1991;6:544-549.

10. Moen MH, Muus KM. Endometriosis in pregnant and non-pregnant women at tubal sterilization. *Hum Reprod* 1991; 6:699-702.
11. Waller KG, Lindsay P, Curtis P, e col. The prevalence of endometriosis in women with infertile partners. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1993;48:135-139.
12. Witz CA. Current concepts in the pathogenesis of endometriosis. *Clin Obstet Gynecol* 1999;42:566-585.
13. Nisolle M, Donnez J. Peritoneal endometriosis, ovarian endometriosis and adenomyotic nodules of the rectovaginal septum are three different entities. *Fertil Steril* 1997;68:585-596.
14. Kennedy S, Mardon H. Familial endometriosis. *J Assist Reprod Genet* 1995;12:32-34.
15. Simpson JL, Elias S, Malinak LR, e col. Heritable aspects of endometriosis. I. Genetic studies. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 137:327-333.
16. Arvanitis DA, Goumenou AG, Matalliotakis IM, e col. Low penetrance genes are associated with increased susceptibility to endometriosis. *Fertil Steril* 2001;76:1201-1206.
17. Goumenou AG, Arvanitis DA, Matalliotakis IM, e col. Microsatellite DNA assays reveal an allelic imbalance in p16 (Ink4), GALT, p53 and APOA2 loci in patients with endometriosis. *Fertil Steril* 2001;75:160-165.
18. Zeyneloglu HB, Arici A, Olive DL, e col. Environmental toxins and endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1997;24:307-329.
19. D'Hooghe TM, Hiel JA. Immunobiology of endometriosis. In Bronston R, Anderson DJ, eds. *Immunology of reproduction*. Cambridge, MA: Blackwell Scientific, 1996:322-356.
20. Dmowski WP, Steele RN, Baker GF. Deficient cellular immunity in endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 141:377-383.
21. Koninckx PR, Kennedy SH, Barlow DH. Pathogenesis of endometriosis: the role of peritoneal fluid. *Gynecol Obstet Invest* 1999;47(1):23-33.
22. Witz CA, Allsup KT e col. Pathogenesis of endometriosis – Current research. *Hum Fertil* 2003; 6(1):34-40.
23. Osteen KG, Yeaman GR, Bruner-Tran KL. Matrix metalloproteinases and endometriosis. *Semin Reprod Med* 2003; 21(2):155-164.
24. Kitawaki J, Kado N, e col. Endometriosis: the pathophysiology as an estrogen-dependent disease. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2002;83(1-5):149-155.
25. Arumugam K, Lim JMH. Menstrual characteristics associated with endometriosis. *Br J Obstet Gynecol* 1997;104:948-950.
26. Vercellini P, De Giorgi O, Aimi G e col. Menstrual characteristics in women with and without endometriosis. *Obstet Gynecol* 1997;90:264-268.
27. Signorello LB, Harlow BL, Cramer DW, e col. Epidemiologic determinants of endometriosis: a hospital-based control study. *Ann Epidemiol* 1997;7:267-274.
28. Olive DL, Henderson DY. Endometriosis and müllerian anomalies. *Obstet Gynecol* 1987;69:412-415.
29. Sinaii N, Cleary SD, e col. High rates of autoimmune and endocrine disorders, fibromyalgia, chronic fatigue syndrome and atopic diseases among women with endometriosis: a survey analysis. *Hum Reprod* 2002;17:2715-2724.
30. Vercellini P, Trespidid L e col. Endometriosis and pelvic pain: relation to disease stage and localization. *Fertil Steril* 1995;65:299-304.
31. Ling F. Randomized controlled trial at depot leuprolide in patients with chronic pelvic pain and clinically suspected endometriosis. *Obstet Gynecol* 1999;93:51-58.
32. Hompes PGA, Koninckx PR, Kennedy S, e col. Serum CA-125 concentrations during midfollicular phase, a clinically useful and reproducible marker in diagnosis of advanced endometriosis. *Clin Chem* 1996;42:1871-1874.
33. Pittaway DE. CA-125 in women with endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1989; 16:237-252.
34. Harada T, Kubota T, Aso T. Usefulness of CA 19-9 versus CA 125 for the diagnosis of endometriosis. *Fertil Steril* 2002;78:733-739.
35. Guerriero S, Paoletti AM, Mais V e col. Transvaginal ultrasonography combined with CA 125 plasma levels in the diagnosis of endometrioma. *Fertil Steril* 1996;65:293-298.
36. Laing FC, Brown DL, DiSalvo DN. Update on sonography. *Radiol Clin North Am* 2001;39:523-540.
37. Stratton P, Winkel C e col. Diagnostic accuracy of laparoscopy, magnetic resonance imaging, and histopathologic examination for the detection of endometriosis. *Fertil Steril* 2003;79:1078-85.
38. Kinkel K, Chapron C e col. Magnetic Resonance imaging characteristics of deep endometriosis. *Hum Reprod* 1999;14:1080-1086.
39. Walter AJ, Hentz JG e col. Endometriosis: correlation between histologic and visual findings at laparoscopy. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:1407-1413.
40. Martin DC, Hubert GD, e col. Laparoscopic appearances of peritoneal endometriosis. *Fertil Steril* 1989;51:63-67.
41. Spaczynski R, Duleba A. Diagnosis of endometriosis. *Semin Reprod Med* 2003;21:193-207.
42. Rosai J. *Ackerman's Surgical Pathology* 1989. Vol 2;Chapter 19:1058-1060. Mosby, U.S.A.
43. American Fertility Society. Revised American Fertility Society Classification of Endometriosis. *Fertil Steril* 1985;43:351-352.
44. Valle RF. Endometriosis: current concepts and therapy. *Int J Gynecol Obstet* 2002;78:107-119.
45. Vercellini P, Cortesi I, Crosignani PG. Progestins for symptomatic endometriosis: a critical analysis of the evidence. *Fertil Steril* 1997;68:393-341.
46. Fedele L, Bianchi S, Zanconato G, e col. Use of a levonorgestrel-releasing intrauterine device in the treatment of rectovaginal endometriosis. *Fertil Steril* 2001;75:485-488.
47. Vercellini P. Comparison of a levonorgestrel-releasing intrauterine device versus expectant management after conservative surgery for symptomatic endometriosis: a pilot study. *Fertil Steril* 2003;80:305-309.
48. Surrey ES. Add-back therapy and gonadotropin-releasing hormone agonists in the treatment of patients with endometriosis: can a consensus be reached? *Fertil Steril* 1999;71:420-424.
49. Brosens IA, Verleyen A, Cornillie FJ. The morphologic effect of short-term medical therapy of endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1987;157:1215-1221.
50. Kim AH, Adamson GD. Surgical treatment options for endometriosis. *Clin Obstet Gynecol* 1999;42:633-644.
51. Vercellini P, Crosignani PG, Fadini R, e col. A gonadotropin-releasing hormone agonist compared with expectant management after conservative surgery for symptomatic endometriosis. *Br J Obstet Gynaecol* 1999;106:672-677.

52. Bianchi S, Busacca M, Agnoli B, e col. Effects of 3 month therapy with danazol after laparoscopic surgery for stage III/IV endometriosis: a randomized study. *Fertil Steril* 1999;14:1334-1337.
53. Procter ML, Farquhar CM, Sinclair OJ, e col. Surgical interruption of pelvic nerve pathways for primary and secondary dysmenorrhoea (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2, 2003. Oxford: Update Software. CD001896.
54. Heaps JM, Berek JS, Nieberg RK. Malignant neoplasms arising in endometriosis. *Obstet Gynecol* 1990;75:1023-1028.
55. Gambone JC, Mittman BS, Munro MG, e col. Consensus statement for the management of chronic pelvic pain and endometriosis: proceedings of an expert-panel consensus process. *Fertil Steril* 2002;78:961-972.
56. Navarro J, Garrido N, Remohí J, e col. How does endometriosis affect infertility? *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2003;30:181-192.
57. Garrido N, Pellicer A, Remohí J, e col. Uterine and ovarian function in endometriosis. *Semin Reprod Med* 2003;21:183-192.
58. Vercammen E, Hooghe T. Endometriosis and recurrent pregnancy loss. *Semin Reprod Med* 2000;18:363-368.
59. Minguez Y, Rubio C, Bernal A, e col. The impact of endometriosis in couples undergoing intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod* 1997;12:2282-2285.
60. Surrey ES, Schoolcraft WB. Management of endometriosis associated infertility. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2003;30:193-205.
61. Fauvet R, Poncelet C, Hugol D, e col. Expression of apoptosis-related proteins in endometriomas and benign and malignant ovarian tumours. *Virchows Arch* 2003;443:38-43.
62. Swiersz LM. Role of endometriosis in cancer and tumor development. *Ann N Y Acad Sci* 2002;955:281-292.
63. Ness R in 33rd annual meeting of the Society of Gynecologic Oncologists in Miami 2002.
64. Fedele L, Bianchi S, DiNola G, e col. The recurrence of endometriosis. *Ann N Y Acad Sci* 1994;73:358-364.
65. Busacc M, Marana R, Caruana P, e col. Recurrence of ovarian endometrioma after laparoscopic excision. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:519-523.
66. Schindler AE, Foerting P, Kienle E, e col. Early treatment of endometriosis with GnRH-agonists: impact on time of recurrence. *Eur J Obstet Gynecol* 2000;93:123-125.
67. Redwine DB. Conservative laparoscopic excision of endometriosis by sharp dissection: life table analysis of reoperation and persistent of recurrent disease. *Fertil Steril* 1991;56:628-634.
68. Clayton RD, Hawe JA, Love JC, e col. Recurrent pain after hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy for endometriosis - Evaluation of laparoscopic excision of residual endometriosis. *Br J Obstet Gynaecol* 1999;106:740-744.
69. Nammoum AB, Hickman TM, Goodman SB, e col. Incidence of symptom recurrence after hysterectomy for endometriosis. *Fertil Steril* 1995;64:898-902.