

Abordagem sobre a endometriose: revisão narrativa

Approach to endometriosis: narrative review

Aproximación a la endometriosis: revisión narrativa

Amanda Brandão Lopes¹, Rodrigo Vilela de Oliveira¹, Edmar Araújo de Lima Filho⁴, Rafaelle Santos Moraes³, Patrícia Morais de Araújo³, Thalita Isabela de Freitas Lopes², Rafaela Thaís de Melo Gonçalves Ferreira², Alice Lima Dias Duarte², Sofia de Melo Ramos⁵, Yago Felipe Quintão Amaral³.

RESUMO

Objetivo: Fornecer uma ampla abordagem sobre a endometriose em mulheres em idade reprodutiva.

Revisão bibliográfica: A endometriose se trata de uma patologia ginecológica dependente de estrogênio, crônica, não maligna, sendo definida pela presença de tecido endometrial fora da cavidade uterina. É uma doença de difícil diagnóstico que acomete principalmente mulheres em fase de menacme. A clínica pode ser ampla e variável, mas é marcada principalmente por fortes cólicas menstruais, dor durante a relação sexual e dor pélvica. O tratamento da endometriose depende da gravidade do quadro, podendo ser apenas observacional com acompanhamento ginecológico regular, medicamentoso e, em alguns casos, cirúrgico.

Considerações finais: A endometriose é uma doença que acomete uma parcela significativa da população feminina em idade fértil, trazendo prejuízos na qualidade de vida. Portanto, é imprescindível o conhecimento das principais manifestações clínicas da doença a fim de agilizar o diagnóstico e instituir o tratamento adequado específico para cada caso.

Palavras-chave: Endometriose, Mulheres, Idade fértil.

ABSTRACT

Objective: To provide a comprehensive approach to endometriosis in women of reproductive age.

Bibliographic review: Endometriosis is a chronic, non-malignant, estrogen-dependent gynecological pathology defined by the presence of endometrial tissue outside the uterine cavity. It is a disease of difficult diagnosis that mainly affects women in the menacing phase. The clinic can be broad and variable, but is mainly marked by severe menstrual cramps, pain during intercourse, and pelvic pain. The treatment of endometriosis depends on the severity of the condition, and may only be observational with regular gynecological follow-up, medication and, in some cases, surgical. **Final Considerations:** Endometriosis is a disease that affects a significant portion of the female population of childbearing age, causing damage to the quality of life. Therefore, it is essential to know the main clinical manifestations of the disease in order to speed up the diagnosis and institute the appropriate treatment specific to each case.

Key words: Endometriosis, Women, Childbearing age.

RESUMEN

Objetivo: Brindar un abordaje integral de la endometriosis en mujeres en edad reproductiva. **Revisión bibliográfica:** La endometriosis es una patología ginecológica crónica, no maligna, dependiente de estrógenos, definida por la presencia de tejido endometrial fuera de la cavidad uterina. Es una enfermedad

¹ Faculdade de Minas de Belo Horizonte (FAMINAS-BH), Belo Horizonte – MG.

² Universidade José do Rosário Vellano de Belo Horizonte (UNIFENAS-BH), Belo Horizonte – MG.

³ Centro Universitário de Belo Horizonte (UniBH), Belo Horizonte – MG.

⁴ Centro Universitário Faminas (UNIFAMINAS), Muriaé – MG.

⁵ Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais (FCMMG), Belo Horizonte – MG.

de difícil diagnóstico que afecta principalmente a mujeres en la fase amenazante. La clínica puede ser amplia y variable, pero se caracteriza principalmente por cólicos menstruales intensos, dolor durante las relaciones sexuales y dolor pélvico. El tratamiento de la endometriosis depende de la gravedad de la afección, y puede ser solo observacional con seguimiento ginecológico regular, medicamentos y, en algunos casos, quirúrgico. **Consideraciones finales:** La endometriosis es una enfermedad que afecta a una parte importante de la población femenina en edad fértil, provocando daños en la calidad de vida. Por ello, es fundamental conocer las principales manifestaciones clínicas de la enfermedad para agilizar el diagnóstico e instaurar el tratamiento adecuado y específico a cada caso.

Palabras clave: Endometriosis, Mujeres, Edad fértil.

INTRODUÇÃO

A endometriose é uma doença ginecológica benigna, do tipo estrogênio-dependente, crônica e de causa multifatorial, acometendo, principalmente, mulheres em idade reprodutiva. É caracterizada pela presença de tecido funcional semelhante ao endométrio localizado fora da cavidade uterina, sendo mais comum nos ovários, no peritônio pélvico e septo retovaginal. É mais raro de ocorre em regiões como sistema nervoso central, pericárdio e pleura (TAYLOR HS, et al., 2021).

Como possuem grande divergência entre alguns autores, os dados epidemiológicos da doença são de difícil caracterização, principalmente em relação ao diagnóstico da endometriose. Estima-se uma prevalência da doença em cerca de 3% a 10% da população feminina em idade reprodutiva e entre 25% a 30% das mulheres inférteis (CZYZYK A, et al., 2017).

A endometriose é dividida em distintas três doenças: ovariana, peritoneal e endometriose profunda. A ovariana se caracteriza por implantes superficiais no ovário ou cistos, os chamados endometriomas; a peritoneal é caracterizada pela presença de implantes superficiais no peritônio; enquanto a endometriose profunda é definida como uma lesão que penetra na parede dos órgãos pélvicos ou no espaço retroperitoneal (COSMA S, et al., 2020).

Na paciente com diagnóstico de endometriose, o quadro clínico é bastante variável. A paciente pode ser assintomática, referindo apenas infertilidade ou ter sintomas como dispareunia profunda, dismenorreia severa, dor ovulatória, dor pélvica crônica, fadiga crônica e sintomas urinários ou evacuatórios perimenstruais (FANTA M, et al., 2012).

Essa é uma patologia de difícil diagnóstico, sendo, atualmente, como único método disponível para diagnóstico definitivo a videolaparoscopia. O tratamento pode ser expectante, medicamentoso ou cirúrgico, podendo variar de acordo com a gravidade de cada caso (LAMPÉ L, 2009).

O objetivo desta revisão foi fornecer uma ampla abordagem acerca da endometriose, uma doença ginecológica que afeta milhões de mulheres em idade reprodutiva e se configura como uma importante causa de infertilidade feminina.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Epidemiologia da endometriose

O menacme é período de grande predominância da endometriose em mulheres. O diagnóstico é dado normalmente na segunda década de vida, entre os 25 a 29 anos, porém trata-se de entidade patológica presente também em outras idades. Sintomas como dispareunia ou dor pélvica são indicativos para endometriose e estão presentes em cerca de 50% das mulheres antes dos 20 anos. As anomalias müllerianas que obstruem vagina e colo são as principais causas da doença em pacientes menores de 17 anos. Uma possível etiopatogenia a ser considerada em mulheres pós menopausa, representantes de cerca de 5% dos casos, é a terapia de substituição estrogênica (VERCELLINI P, et al., 2014).

O diagnóstico definitivo para endometriose é dado a partir da cirurgia ou laparoscopia, por esse motivo a prevalência exata ainda é obscura, porém a estimativa encontra-se entre 3 a 10% em mulheres no menacme e 25 a 30% em mulheres inférteis. A partir da análise anatomopatológica são constatados que a endometriose está presente em 10% das peças de histerectomia e em 1 a 2% das mulheres submetidas a laqueadura tubária. É observada ainda em 16 a 31% das laparoscopias (CHAPRON C, et al., 2019).

Etiopatogenia da endometriose

A etiopatogenia da endometriose apesar de pouco estabelecida está ligada a fatores imunológicos genéticos e hormonais. Tais fatores são responsáveis pela origem de diversas teorias baseadas em evidências clínicas e experimentais, por contribuir para o desenvolvimento e a formação dos focos ectópicos de endometriose (GREENE AD, et al., 2016).

A teoria da menstruação retrógrada ou Sampson baseia-se no refluxo tubário que resulta em líquido livre na pelve durante o período da menstruação presente em cerca de 90% das mulheres observadas. Esse evento predispõe que células endometriais estejam presentes no peritônio e nos demais órgãos da pelve gerando implantes nesses sítios, que por consequência geram repercussões clínicas na paciente. Como apenas cerca de 10% das mulheres apresentam endometriose, a implantação endometrial ectópica ocorre a partir de fatores favoráveis como ambiente hormonal satisfatório e/ou fatores imunológicos pouco eficientes, o que contribuiria para a eliminação prejudicada de sítios de células endometriais ectópicas (CHAPRON C, et al., 2019).

A teoria da metaplasia celômica baseia-se na diferenciação celular metaplásica gerando as lesões de endometriose. A predisposição genética e alterações epigenéticas são fatores estudados na teoria genética, conseqüentemente ocorrem modificações peritoneais incluindo diversos fatores imunológicos inflamatórios e hormonais que poderiam iniciar a doença de diferentes modos. Já a teoria imunológica trata-se de achados relacionados à atividade celular imune na cavidade peritoneal favorável à proliferação e adesão de células endometriais fora do útero (BURNEY RO, et al., 2012).

A teoria da indução diz que fatores bioquímicos ainda indeterminados, estariam ligados a estímulo de crescimento de células indiferenciadas do tecido celômico nas células de origem endometrial. A teoria iatrogênica ocorre, secundariamente, a procedimentos ginecológicos e/ou obstétricos como laparoscopia, cesariana e amniocentese promovendo uma transposição mecânica de células endometriais para a cavidade peritoneal. Já a teoria da disseminação linfática consiste no contato de células endometriais com o sistema linfático promovendo uma disseminação dessas células em diferentes sítios de implantação da endometriose, essa teoria tenta explicar grandes distâncias em que são encontrados focos da doença como cérebro e retina (KONINCKX PR, et al., 2021).

A teoria da menstruação em neonatos trata-se de um possível sangramento desencadeado por supressão de hormônios maternos na recém-nascida que gera refluxo tubário, tal acontecimento iria gerar implantação de células endometriais ectópicas e conseqüentemente os futuros sintomas da endometriose, que serão estabelecidos quando a paciente atinge a menarca, onde há indução hormonal que serve como forma de estímulo clínico da doença (VERCELLINI P, et al., 2014).

Manifestações clínicas da endometriose

O quadro clínico da paciente com endometriose é bastante variável, sendo os principais sintomas: dispareunia de profundidade, dor pélvica crônica ou dor acíclica, dismenorrea e alterações intestinais cíclicas, como distensão abdominal, fezes sanguinolentas, constipação, disquezia e dor anal no período menstrual, podendo também ser a paciente, assintomática (CZYZYK A, et al., 2017).

Sendo assim, diante de uma suspeita clínica, é fundamental o exame físico. São sugestivos da doença nódulos ou rugosidades enegrecidas presentes em fundo de saco posterior durante o exame especular. Ao toque, útero com pouca mobilidade sugere aderências pélvicas, nódulos geralmente dolorosos também em fundo de saco posterior podem estar associados a lesões retrocervicais, nos ligamentos uterossacros, no

fundo de saco vaginal posterior ou intestinais. Anexos fixos e dolorosos, assim como a presença de massas anexiais, podem estar relacionados a endometriomas ovarianos (PATZKOWSKY K, 2021).

Diagnóstico da endometriose

A endometriose apesar de possuir na maioria dos casos, uma sintomatologia como dispareunia, disquesia, dor pélvica não cíclica, disúria, alterações nos hábitos intestinais, dismenorreia e, muitas vezes, infertilidade, pode demonstrar-se assintomática em 2 a 22% dos casos. É importante ressaltar que as manifestações clínicas são variáveis e pouco específicas, o que faz do diagnóstico dessa entidade patológica dificultoso (KONINCKX PR, et al., 2021).

Achados no exame físico e de exames complementares de laboratório e de imagem auxiliam no diagnóstico da endometriose, e podem prever com alto grau de confiança o diagnóstico da doença, porém é sabido que o diagnóstico definitivo apenas é estabelecido a partir da intervenção cirúrgica por meio preferencial a videolaparoscopia (CHAPRON C, et al., 2019).

Sabe-se que marcadores bioquímicos são importantes para o acompanhamento de uma doença que já possui diagnóstico como forma de estar atento a recidivas ou evolução do contexto clínico. Não há para a endometriose um marcador específico, entretanto o Ca-125 se coletado nos primeiros dois dias do ciclo menstrual pode ter utilidade no diagnóstico da doença em estádios avançados, sendo que achados maiores que 100 UI/mL são bastante sugestivos. É importante pontuar que valores normais não excluem a possibilidade de presença da endometriose (VERCELLINI P, et al., 2014).

Atualmente, citocinas tornaram-se figuras de estudos e estão demonstrando ser marcadores não-cirúrgicos da endometriose, o principal exemplo estudado é a interleucina-6 (IL-6) que pareceu ter melhor desempenho como aspecto comparativo com outras citocinas para a presença ou ausência de endometriose (GREENE AD, et al., 2016).

No que diz respeito aos exames de imagem, geralmente, é solicitado na suspeita clínica da doença a ultrassonografia pélvica transvaginal com preparo intestinal, porém a escolha é variável e depende da expertise e experiência do profissional, tornando-se o método de imagem de caráter versátil na prática clínica. As imagens servem como forma de avaliação de acometimento em profundidade, local e extensão da doença, servindo como auxílio durante a abordagem cirúrgica, caso seja indicada (LEYLAND N, et al., 2010).

Os focos de endometriose profunda podem ser detectados por meio da ultrassonografia transvaginal, o exame possui sensibilidade de 95% e uma especificidade de 98% para a identificação dos focos da doença. Caso o exame esteja normal, a mulher pode não possuir endometriose ou estar na fase inicial da doença (não infiltrativa). Já se o exame detectar endometriose ovariana, de retossigmóide, de septo retovaginal ou de trato urinário indica-se que para a escolha do tratamento seja realizado propedêutica de imagem complementar (FALCONE T, et al., 2018).

A ultrassonografia transvaginal é um método eficiente para avaliação de endometriomas maiores do que 2 cm. A Ressonância Magnética (RM) pode servir como método de imagem de escolha em casos que existe a presença de massas ovarianas com hipótese diagnóstica duvidosa. A ecoendoscopia retal ou RM podem ser necessárias para confirmação de alterações sugestivas de doença do septo vaginal, retossigmóide ou ligamentos úterossacos. As compressões extrínsecas e lesões da submucosa do reto podem ser identificadas pela ecoendoscopia retal, permitindo ainda que seja identificada a distância entre a lesão e a luz retal (GREENE AD, et al., 2016).

A endometriose com foco vesical possui alta especificidade (100%) e sensibilidade (71,4%) quando o diagnóstico é estabelecido por meio da ultrassonografia transvaginal, sendo, portanto, um método eficaz. Caso a ultrassonografia seja sugestiva de endometriose de bexiga ou de ureter pode ser feito de forma complementar a urografia excretora, podendo ser demonstrado a presença de estreitamentos ureterais. Como forma alternativa à realização da urografia excretora, pode ser realizada a uroressonância que serve como forma de detectar dilatações do sistema coletor renal. É importante pontuar que, o diagnóstico definitivo de endometriose é feito por meio de videolaparoscopia com biópsia com posterior análise anatomopatológica sendo considerado o método padrão ouro para essa entidade patológica (LEYLAND N, et al., 2010).

Tipos de endometriose

A endometriose pode ser classificada quanto ao local dos implantes, formação de aderências e também com o nível de acometimento, que pode atingir planos superficiais a profundos. De acordo com o tempo de evolução (em média de 7 a 10 anos) as lesões macroscópicas da endometriose seguem um padrão e demonstram-se nas fases iniciais como lesões avermelhadas com aspecto de petéquias e significam doença ativa que com o passar do tempo evoluem para lesões enegrecidas, que demonstram menos atividade e, por fim tornam-se lesões brancas que são consideradas cicatrizes (FALCONE T, et al., 2018).

Já em relação às lesões microscópicas há a presença de estroma e glândulas endometriais, além de macrófagos e depósitos de hemossiderina em seu interior. Os locais de maior acometimento são os ligamentos úterosacros, ovários e cavidade peritoneal pélvica, podendo acometer ainda mesmo sendo menos frequente cervix, ceco, íleo, canal inguinal, vagina, cicatrizes perineais ou abdominais, umbigo, bexiga e ureteres. Locais à distância são raros, porém, também são sítios de implantes endometriais como mama, ossos, pulmões e sistema nervoso central, por exemplo (GREENE AD, et al., 2016).

Cerca de 17 a 44% das mulheres com endometriose são acometidas por uma lesão característica de acometimento ovariano, o chamado endometrioma. Trata-se de um cisto de conteúdo líquido, amarronzado e espesso, com presença esparsa de fibrose e, por vezes, pode ser palpado durante o exame físico no toque bimanual a depender do tamanho (KONINCKX PR, et al., 2021).

No trato gastrointestinal a endometriose acomete principalmente o segmento do reto e cólon sigmóide, sendo que varia em relação à profundidade, podendo ser limitada a camada serosa ou até mesmo atingir a camada muscular. Estima-se que cerca de 25 a 37% das pacientes são acometidas com essa forma e as manifestações clínicas variam desde constipação intestinal, desconforto abdominal, náuseas, vômitos, diarreia até hematoquesia cíclica. A presença do acometimento retal pode gerar duas repercussões clínicas ainda, que são dispareunia que está relacionado à agressão profunda e abdome agudo obstrutivo em quadros mais graves (LEYLAND N, et al., 2010).

No trato urinário a endometriose é menos comum e acomete apenas 0,5 a 16% das pacientes, sendo que o principal local de acometimento é a bexiga e, gera manifestações clínicas de hematúria cíclica e disúria. Caso haja aderências pode ocorrer um quadro de retenção urinária e por consequência injúria pós-renal (VERCELLINI P, et al., 2014).

Tratamentos da endometriose

O tratamento varia desde uma conduta expectante, medicamentosa ou cirúrgica e irá depender da gravidade da apresentação clínica e o sítio de acometimento, sendo que o acompanhamento deve ser feito durante todo o período fértil da mulher com endometriose (MANERO MG, et al., 2009).

Para o controle da dor pélvica ou contra-indicações absolutas para cirurgia pode ser indicado tratamento clínico, sendo que seus principais objetivos são suporte, alívio sintomático das crises algícas e melhora do caráter mórbido desencadeado pela doença, sendo que não é um tratamento de cura, mas sim, de controle (GIUDICE LC, et al., 2004).

O tratamento de suporte para dor pélvica pode ser feito com progestágenos de forma contínua, pois esse medicamento atua bloqueando a atividade ovulatória e melhora dos sintomas. Os medicamentos em sua grande maioria são orais e tem-se como exemplos o desogestrel, dienogeste e acetato de noretindrona. O fármaco via intramuscular (IM) que é o modelo mais utilizado é o acetato de medroxiprogesterona de depósito que deve ser aplicado na dose de 150 mg IM, trimestralmente. Outra opção utilizada são os dispositivos intrauterinos liberador de levonorgestrel e implante de etonogestrel. Ganho de peso, perda de massa óssea e alterações do humor são efeitos colaterais ao uso de progestágenos (VERCELLINI P, et al., 2014).

Diversos guidelines e sociedades médicas propõem que o uso de pílulas combinadas de estrogênios e progestogênios é o tratamento de primeira linha, sendo que o fármaco age de forma similar ao dos progestagênios isolados. Combinações não se mostraram mais eficazes que o uso individual das técnicas medicamentosas já demonstradas, e não há um consenso entre sociedades médicas acerca frequência da

administração seja ela cíclica ou contínua ou até mesmo da forma de apresentação de escolha para administração na paciente podendo ser anel vaginal, injetável, adesivo ou oral, deve-se portanto ser uma escolha compartilhada com a paciente dando sempre preferência para a melhor forma de adesão ao tratamento e bem estar ao método (GREENE AD, et al., 2016).

Medicamentos adjuvantes para controle álgico também apresentam resultados satisfatórios em estudos, porém, não há muita utilização na prática clínica devido aos efeitos colaterais. Exemplos do mercado são inibidores da aromatase, danazol e agonistas do GnRH. Apesar da ausência de evidências científicas para uso terapêutico específico da endometriose, os antiinflamatórios não esteroidais são amplamente utilizados para dismenorrea primária, são utilizados como forma de alívio temporário das dores pélvicas nas pacientes com a doença (FALCONE T, et al., 2018).

Para a otimização da analgesia podem ser implementadas, ao tratamento as terapias complementares que agem no seguimento das pacientes sintomáticas acometidas pela endometriose, tendo como exemplos a acupuntura, psicoterapia, uso de analgésicos como amitriptilina e gabapentina e fisioterapia do assoalho pélvico. O acompanhamento com o especialista no manejo da dor é de extrema importância para o controle (KONINCKX PR, et al., 2021).

Quando o tratamento clínico é ineficaz, pouco tolerado, ou contraindicado por algum motivo, deve-se oferecer para a paciente a possibilidade do manejo cirúrgico, dando preferência à abordagem videolaparoscópica. A remoção completa de todos os implantes de células endometriais ectópicas é o objetivo central da cirurgia, possibilitando que seja restaurada a anatomia e preservada a função reprodutiva da paciente (FALCONE T, et al., 2018).

Durante o processo cirúrgico é consenso que a excisão completa dos focos de endometriose deve ser realizada, utilizando referências anatômicas e dissecação de espaços sem vasos sanguíneos da pelve, sendo etapas mandatórias para que seja desfeita a obliteração do fundo de saco e demais órgãos presentes na cavidade pélvica. Sabe-se que a endometriose retrocervical pode acometer os ligamentos uterossacros, fórnice vaginal, tórus uterino, septo retrovaginal e parede anterior do retossigmoide que são estruturas importantes de serem preservadas durante a cirurgia para que a qualidade de vida da paciente seja mantida (LEYLAND N, et al., 2010).

Uma abordagem delicada deve ser feita quando se trata de um endometrioma de ovário, para que seja minimizado o risco de diminuição da reserva folicular. A abordagem pode ser feita retirando-se a cápsula do cisto ou por meio da drenagem do conteúdo e da cauterização da cápsula. Para que apresente uma diminuição da taxa de recidivas deve ser retirada a cápsula, com esse método é associado que há uma melhora da chance da mulher engravidar e das crises álgicas desencadeadas pelo endometrioma ovariano (KONINCKX PR, et al., 2021).

Segundo a Sociedade Europeia de Endoscopia Ginecológica a abordagem inclui separar o ovário com o endometrioma da parede abdominal (aderências são comuns), seguida da drenagem do conteúdo da cápsula. A identificação do ureter na lateralidade acometida é importante para evitar danos. Caso haja presença de focos de endometriose na parede pélvica e no ligamento largo devem ser retirados (CHAPRON C, et al., 2019).

O tratamento da endometriose com focos no trato urinário vai depender do grau de acometimento, local e gravidade, podendo variar desde uma cirurgia de ureterolise até uma ressecção com anastomose término-terminal ou reimplante de ureter. Caso haja acometimento vesical, o tratamento de escolha baseia-se em fazer a ressecção por completo das lesões seguida de cistectomia parcial (GREENE AD, et al., 2016).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A endometriose é uma doença que acomete grande parcela da população feminina, especialmente mulheres em idade reprodutiva. Apesar do caráter benigno da doença, a presença de tecido endometrial fora da cavidade uterina pode provocar dismenorrea, dispareunia, dor pélvica e alterações intestinais especialmente durante o período menstrual, afetando diretamente a qualidade de vida dessas mulheres. O

diagnóstico da doença pode ser feito através da clínica apresentada pela paciente, exames laboratoriais e de imagem, mas o diagnóstico definitivo da doença é cirúrgico, através da videolaparoscopia. O tratamento dessa patologia é variável, de acordo com a gravidade, podendo ser apenas expectante ou medicamentoso, com uso de hormônios como o progestogênio e medicações sintomáticas. O tratamento cirúrgico é baseado na eliminação dos focos endometriais e é indicado apenas para pacientes que apresentaram falha com tratamento clínico.

REFERÊNCIAS

1. BURNEY RO, et al. Pathogenesis and pathophysiology of endometriosis. *Fertility and Sterility*, 2012; 98(3): 511-9.
2. CHAPRON C, et al. Rethinking mechanisms, diagnosis and management of endometriosis. *Nature Reviews Endocrinology*, 2019; 15(11): 666-682.
3. COSMA S, et al. Classification algorithm of patients with endometriosis: Proposal for tailored management. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*, 2020; 29(5): 615-622.
4. CZYZYK A, et al. Update on endometriosis pathogenesis. *Minerva Gynecology*, 2017; 69(5): 447-461.
5. FALCONE T, et al. Clinical Management of Endometriosis. *Obstetrics and Gynecology*, 2018; 131(3): 557-571.
6. FANTA M, et al. Endometriosis. *Ceska Gynekologie*, 2012; 77(4): 314-9.
7. GIUDICE LC, et al. Endometriosis. *Lancet*, 2004; 364(9447): 1789-99.
8. GREENE AD, et al. Endometriosis: where are we and where are we going?. *Reproduction*, 2016; 152(3): 63-78.
9. KONINCKX PR, et al. Pathogenesis Based Diagnosis and Treatment of Endometriosis. *Frontiers in Endocrinology*, 2021; 12: 745548.
10. LAMPÉ L. Endometriosis. *Orvosi Hetilap*, 2009; 150(6): 245-50.
11. LEYLAND N, et al. Endometriosis: diagnosis and management. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*, 2010; 32(7 Suppl 2): S1-32.
12. MANERO MG, et al. Endometriosis. *Revista de Medicina de la Universidad de Navarra*, 2009; 53(2): 4-7.
13. MEHEDINTU C, et al. Endometriosis still a challenge. *Journal of Medicine and Life*, 2014; 7(3): 349-57.
14. PATZKOWSKY K. Rethinking endometriosis and pelvic pain. *Journal of Clinical Investigation*, 2021; 131(20): e154876.
15. PEIRIS AN, et al. Endometriosis. *JAMA*, 2018; 320(24): 2608.
16. TAYLOR HS, et al. Endometriosis is a chronic systemic disease: clinical challenges and novel innovations. *Lancet*, 2021; 397(10276): 839-852.
17. VERCELLINI P, et al. Endometriosis: pathogenesis and treatment. *Nature Reviews Endocrinology*, 2014; 10(5): 261-75.