



FACULDADE DE MEDICINA  
UNIVERSIDADE DE  
COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

CAROLINA VITÓRIA PEREIRA FIGUEIRA

***Orientação dos Endometriomas na Mulher com Desejo Reprodutivo***

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE GINECOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

ORIENTADORA: PROFESSORA DOUTORA MARIA MARGARIDA DE OLIVEIRA FIGUEIREDO DIAS

COORIENTADORA: DR<sup>a</sup> JOANA FILIPA CORREIA DE OLIVEIRA

FEVEREIRO/2021

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

***Orientação dos Endometriomas na Mulher com Desejo  
Reprodutivo***

Artigo de Revisão

Área científica de Ginecologia

CAROLINA VITÓRIA PEREIRA FIGUEIRA

e-mail: carolnavpf@gmail.com

Coorientadora: Dr<sup>a</sup> Joana Filipa Correia de Oliveira

e-mail: joana.correia.oliveira@hotmail.com

Orientadora: Professora Doutora Maria Margarida de  
Oliveira Figueiredo Dias

e-mail: marg.fig.dias@gmail.com | mfdias@fmed.uc.pt

## Índice

Índice .....	1
I. Resumo .....	2
II. Abstract .....	3
III. Abreviaturas .....	4
IV. Introdução .....	5
V. Métodos .....	6
VI. Patogénese dos endometriomas .....	7
VII. Diagnóstico dos endometriomas.....	8
VIII. Endometriomas e Reserva Ovária .....	10
IX. Conduta terapêutica na abordagem aos endometriomas .....	13
• Atitude Expectante .....	13
• Tratamento Médico.....	14
• Tratamento Cirúrgico - Quistectomia <i>versus</i> Ablação .....	15
• Técnica Cirúrgica Combinada .....	18
• Técnica dos 3 passos.....	18
• Aspiração guiada por ecografia.....	19
• Escleroterapia .....	19
• Agente Polissacarídeo ( <i>Modified polysaccharide - 4DryField®PH-PlanTec Medical GmbH</i> ).....	20
X. Impacto das técnicas cirúrgicas na reserva ovária e na taxa de gravidez .....	22
• Impacto das técnicas cirúrgicas nos endometriomas bilaterais.....	24
XI. Tratamento cirúrgico dos endometriomas prévio aos ciclos de PMA	25
XII. Conclusão .....	29
XIII. Agradecimentos .....	31
XIV. Bibliografia.....	32

## I. Resumo

A endometriose é uma doença inflamatória crónica de etiologia multifatorial cuja fisiopatologia não se encontra, ainda, totalmente compreendida. Os endometriomas são formações quísticas de endometriose ao nível dos ovários presentes em 17 a 44% das mulheres com endometriose. A sua etiologia, abordagem e efeitos na fertilidade permanecem controversos.

A orientação dos endometriomas na mulher com desejo reprodutivo é, ainda, pouco consensual. O endometrioma levanta preocupações face à capacidade reprodutiva da mulher, dado que, a infertilidade é uma entidade que frequentemente se associa ao endometrioma. Assim, a avaliação da reserva ovárica é relevante para uma melhor abordagem destas mulheres.

O tratamento ideal de mulheres com endometrioma permanece por determinar, apesar das diversas modalidades terapêuticas disponíveis. A presença do endometrioma, por si só, constitui uma agressão ao tecido ovárico que poderá resultar em efeitos nefastos na reserva ovárica e estabelece a principal dúvida relativamente à atitude expectante *versus* tratamento cirúrgico na abordagem aos endometriomas. Relativamente ao tratamento cirúrgico, sabe-se que, pode ter impacto negativo na reserva ovárica ao contribuir para a remoção inadvertida de tecido ovárico saudável.

A orientação de mulheres inférteis com endometrioma deve ser individualizada. O impacto da presença do endometrioma nos resultados das técnicas de procriação medicamente assistida (PMA) não se encontra totalmente estabelecido. Contudo, nas mulheres inférteis que recorrem a técnicas de PMA para obtenção de gravidez, a cirurgia prévia para remoção do endometrioma não tem evidenciado qualquer benefício.

**Palavras-chave:** Endometriose, Endometrioma, Infertilidade, Técnicas de Reprodução Assistida.

## II. Abstract

Endometriosis is an inflammatory chronic disease with multifactorial etiology in which pathophysiology is not yet totally understood. Endometriomas are cystic formations of endometriosis in the ovaries present in 17-44% of women with endometriosis. Its etiology, approach and effects on fertility are still controversial.

The management of women with endometrioma and reproductive desire is not yet consensual. Endometrioma raises concerns about the woman's reproductive capacity, since infertility is an entity that is often associated with endometrioma. Thus, the evaluation of the ovarian reserve is relevant for a better approach to these women.

The ideal treatment of women with endometrioma remains to be determined, despite the various therapeutic modalities available. Endometrioma, by itself, is an aggression in the ovarian tissue which can result in harmful effects in the ovarian reserve and constitutes the main question about the expectant attitude *versus* surgical treatment in the approach to endometriomas. Regarding surgical treatment, it is known that it can have a negative impact on the ovarian reserve by contributing to the inadvertent removal of healthy ovarian tissue.

The management of infertile women with endometrioma must be individualized. The impact of the presence of endometrioma on the results of assisted reproductive techniques (ART) is not fully established. However, in infertile women who use ART to achieve pregnancy, previous surgery has not shown any benefit.

**Keywords:** Endometriosis, Ovarian Cysts, Infertility, Assisted Reproductive Techniques.

### III. Abreviaturas

**ACOG:** *American College of Obstetricians and Gynecologists*

**ART:** *Assisted Reproductive Techniques*

**ASRM:** *American Society of Reproductive Medicine*

**CFA:** Contagem de Folículos Antrais

**CHC:** Contracetivos Hormonais Combinados

**ESHRE:** *European Society of Human Reproduction and Embryology*

**FIV:** Fertilização *in vitro*

**FSH:** *Follicle-stimulating hormone*

**GnRH:** *Gonadotropin-releasing hormone*

**HAM:** Hormona Anti-Mülleriana

**ICSI:** Injeção Intracitoplasmática de espermatozoide

**NICE:** *National Institute for Clinical Excellence*

**PMA:** Procriação Medicamente Assistida

**RM:** Ressonância Magnética

## IV. Introdução

A endometriose é uma doença inflamatória crônica benigna estrogênio-dependente e habitualmente progressiva com significativa morbidade e espectro clínico muito variável. É definida histologicamente como a presença de glândulas, estroma endometrial, fora da cavidade uterina e está presente em 35 a 50% das mulheres com infertilidade. (1)

Os endometriomas são formações quísticas de endometriose ao nível dos ovários e estão presentes em 17 a 44% das mulheres com endometriose. (2) A sua patogênese é complexa e distinta quando comparada com outros quistos ováricos benignos. (3)

O impacto dos endometriomas na fertilidade e a sua abordagem é ainda controverso. Sabe-se que mulheres com endometriomas apresentam diminuição da reserva ovárica. Assim, diversos estudos têm sido elaborados para explicar qual o mecanismo que preside à patogênese da infertilidade em mulheres portadoras de endometriomas e qual a melhor abordagem terapêutica nestas doentes.

A terapêutica médica é apenas útil para o alívio sintomático; a abordagem cirúrgica demonstrou impacto negativo na reserva ovárica. Por outro lado, a atitude expectante evita a agressividade cirúrgica subjacente à excisão do endometrioma, contudo poderá contribuir para o compromisso da reserva ovárica através do crescimento local progressivo.

A influência dos endometriomas nos resultados das técnicas de PMA é ainda controverso e persistem dúvidas acerca da pertinência do tratamento cirúrgico prévio à sua utilização. (4)

Assim, este trabalho surge da necessidade crescente em sistematizar os conhecimentos até agora adquiridos nesta área de modo a disponibilizar a melhor abordagem às mulheres com endometriomas e com desejo reprodutivo.

Através da revisão e resumo da literatura disponível até ao momento, pretende-se compreender os mecanismos responsáveis pela infertilidade e determinar o melhor tratamento a oferecer a estas doentes (expectante, cirúrgico, técnicas de PMA). No caso de recurso a técnicas de procriação medicamente assistida, avaliar se a intervenção cirúrgica é parte integrante do tratamento da infertilidade e o momento em que esta deve ser realizada.

## V. Métodos

Este trabalho pretende ser uma revisão narrativa da literatura disponível acerca do impacto dos endometriomas na fertilidade da mulher, englobando os principais tópicos acerca deste tema: patogénese e diagnóstico dos endometriomas, avaliação da reserva ovária, conduta terapêutica, impacto das técnicas cirúrgicas na reserva ovária e na taxa de gravidez e impacto do tratamento cirúrgico dos endometriomas prévio a ciclos de PMA.

Para a recolha de artigos, foram consultadas as bases de dados *PubMed* e *Cochrane Library* no período compreendido entre março e outubro de 2020. Os termos *MeSH* utilizados para a pesquisa foram "*Endometriosis*" AND "*Infertility*".

Na pesquisa literária, foram selecionados estudos realizados em humanos, com restrição linguística, apenas inglês, e publicados nos últimos 10 anos. Foi dada preferência a revisões sistemáticas, meta-análises e revisões narrativas. Foram também incluídos outros artigos e *guidelines* por serem considerados atuais e pertinentes. Um total de 299 artigos foram obtidos através da estratégia de pesquisa.

A seleção foi, posteriormente, realizada através da análise do abstract, objetivos e resultados de interesse de cada artigo.

Os critérios de exclusão de artigos incluíram: artigos duplicados, artigos sem disponibilização completa do texto, artigos com referência à endometriose, mas que não se focavam nos endometriomas, artigos em que os objetivos não tinham relevância para este trabalho e artigos com conteúdo desatualizado e cuja informação atualizada se encontrava nos artigos mais recentes.

Com base nestes critérios, dos 299 artigos obtidos na pesquisa, 74 foram selecionados e constituem a base literária deste trabalho.

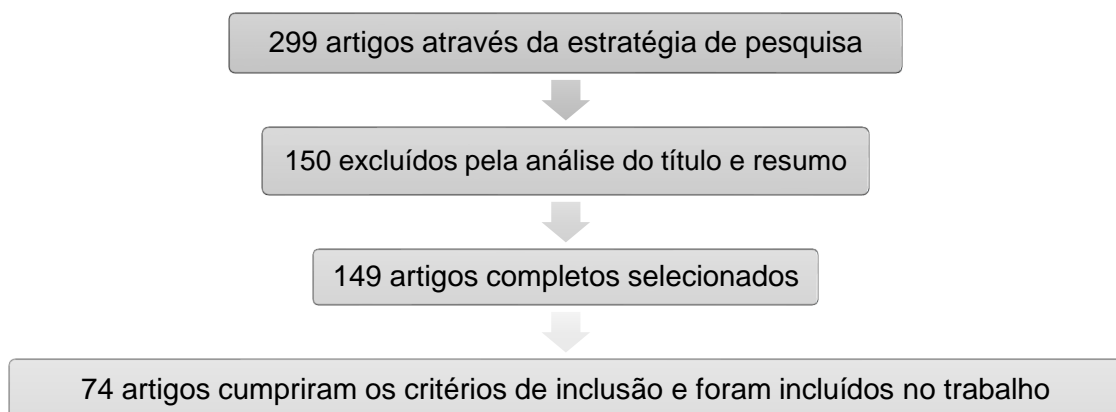


Figura 1: Diagrama de procedimento de seleção de artigos.



## VI. Patogénese dos endometriomas

O mecanismo responsável pela patogénese dos endometriomas permanece desconhecido e diversas teorias têm sido enunciadas para explicar a sua origem.

*Sampson*, que pela primeira vez em 1921 descreveu os endometriomas, enunciou a teoria da menstruação retrógrada. Segundo esta teoria, há regurgitação de células do endométrio pelas tubas uterinas que permanecem viáveis e com capacidade de implantação pélvica. (1) Aproximadamente 76 a 90% das mulheres têm menstruação retrógrada, sendo que apenas 6 a 10% desenvolvem endometriose. (5) Ainda que, relativamente à patogénese da endometriose esta teoria permaneça como a mais aceite até à data, a teoria da menstruação retrógrada é insuficiente na determinação do mecanismo subjacente à patogénese da endometriose ovárica. (1)

*Hughesdon* (1957) e *Brosens* (1994), defendem que os endometriomas resultam da acumulação de sangue menstrual nos implantes endometriais localizados ao nível dos ovários, resultando numa invaginação progressiva do córtex com conseqüente formação de uma cavidade. (2, 6)

*Donnez* (1996) defende que os endometriomas têm origem na metaplasia endometrióide do epitélio celómico que invagina no córtex ovárico. Esta teoria baseia-se no potencial metaplásico do mesotélio pélvico, em que o epitélio que recobre o ovário, inicialmente derivado do epitélio celómico tem elevado potencial metaplásico o que provocaria quistos de inclusão epiteliais por invaginação. A invaginação seria, deste modo, resultado da metaplasia celómica e não da hemorragia dos implantes superficiais. A ausência de plano de clivagem entre o tecido ovárico e o endometrioma suporta esta teoria. (6, 7)

*Dalton* (1999), enunciou que os endometriomas podem ter origem nos folículos ováricos, através da realização de ecografias seriadas para o estudo dos endometriomas. Contudo, esta teoria não propõe uma explicação para as características do fluído que constitui os endometriomas. O conteúdo interno do endometrioma tem características distintas e que não são explicadas pela origem folicular dos endometriomas. (1)

Assim, apesar das diversas teorias enunciadas, e ainda que, a teoria da menstruação retrógrada seja a mais aceite para a explicação da patogénese da endometriose, não há, ainda, consenso relativamente ao mecanismo responsável pela patogénese dos endometriomas.

## VII. Diagnóstico dos endometriomas

Os endometriomas resultam da presença de tecido endometrial a nível ovárico e podem existir de forma isolada ou associados a endometriose pélvica. Os endometriomas, quando associados à endometriose pélvica, podem ter um espectro de apresentação muito variado. A dor pélvica crónica, dismenorreia, dispareunia, disquézia e disúria são os sintomas mais frequentemente presentes e na suspeita da presença de endometrioma devem ser pesquisados. (1, 8) Embora uma relação causal entre os endometriomas e a infertilidade não esteja, ainda, totalmente estabelecida, a infertilidade está frequentemente presente em mulheres com endometrioma. (1, 9)

A presença de endometrioma pode ser evidenciada, ao exame objetivo, pela palpação de massa anexial. Outros achados ao exame objetivo podem ser detetados e sugestivos de endometriose, entre os quais, palpação bimanual dolorosa, útero pouco móvel e retrovertido e presença de nódulos no fundo de saco posterior. (1, 10, 11)

A ecografia transvaginal é o exame de primeira linha na identificação do endometrioma, com sensibilidade e especificidade elevadas, aproximadamente de 90%, e elevado poder discriminatório entre endometriomas e outras massas anexiais. (1, 8) Durante a sua realização, as doentes com endometriomas são mais propícias a manifestar dor quando comparado com outras massas ováricas benignas ou malignas. (8) O endometrioma à ecografia apresenta-se como uma massa ovárica unilocular arredondada com aparência de “vidro fosco”, hipocogénica e de parede espessada. (8, 12) Estas características ecográficas são idênticas às do quisto luteínico hemorrágico, sendo que o diagnóstico diferencial entre estas duas entidades constitui um desafio na prática clínica. (12) Cerca de 50% dos endometriomas apresentam-se com as características típicas supracitadas. Os endometriomas atípicos apresentam-se como massas multiloculadas, hiperecogénicas ou anecogénicas com papilas ou componentes sólidos. (8) Deste modo, uma massa anexial pode ser classificada tendo por base o reconhecimento do seu padrão típico: forma, dimensão, ecogenicidade, estrutura da cápsula, presença de projeção do lúmen quístico e relação com as estruturas adjacentes. (13)

A ecografia transvaginal é, assim, o exame não invasivo de diagnóstico mais utilizado na identificação de endometriomas dado que é um método sensível, de baixo custo e facilmente disponível.

A ressonância magnética (RM) pélvica é um exame complementar de diagnóstico de segunda linha com utilidade no planeamento cirúrgico. (8) As características do endometrioma

na RM pélvica incluem estrutura arredondada hiperintensa em T1 e hipointensa em T2. (8, 12) Na ponderação de T1, apresenta-se com o típico “sinal de sombra”, o qual parece estar relacionado com a elevada concentração em ferro e proteínas resultante da hemorragia associada ao endometrioma. (8) Tal como a ecografia transvaginal, a RM pélvica tem elevada acuidade diagnóstica dos endometriomas com uma sensibilidade de 95% e especificidade de 91%. (8)

A RM pélvica apresenta como vantagem face à ecografia transvaginal o facto de ser menos operador-dependente. Apresenta como limitações a menor acessibilidade, elevado custo e possibilidade de compromisso na aquisição de imagem por diversas causas. (8)

## VIII. Endometriomas e Reserva Ovária

A infertilidade surge como uma das entidades mais frequentemente associadas aos endometriomas, embora a relação entre ambas seja, ainda, alvo de controvérsia.

A avaliação da reserva ovária tem utilidade e é imprescindível no estudo da infertilidade de mulheres com endometriomas. Os marcadores de reserva ovária são relevantes na avaliação clínica e orientação dos tratamentos de infertilidade.

O conceito de reserva ovária é definido como o potencial reprodutivo, a dado momento, em função da quantidade e qualidade dos folículos ovários. Para a avaliação da reserva ovária têm sido sugeridos diversos métodos com recurso à componente endócrina, ecográfica e histológica. Relativamente a estes métodos, persistem dúvidas relativamente à sua precisão na avaliação da reserva ovária. (14)

A contagem de folículos antrais (CFA) e a concentração sérica de hormona anti-mülleriana (HAM) são vastamente utilizados como marcadores quantitativos fidedignos de reserva ovária. (15)

A CFA, um marcador ecográfico da reserva ovária, corresponde à soma dos folículos antrais entre os 2 e 10 mm de diâmetro, observados na ecografia transvaginal durante a fase folicular precoce. Uma menor resposta à estimulação ovária com gonadotrofinas pode ser antecipada pelo reduzido número de folículos em ecografia. Contudo, este marcador ecográfico de reserva ovária tem como principal limitação a necessidade de obtenção de imagens ovárias de elevada resolução, a qual é dificultada pelo estado fibrótico induzido no tecido ovário adjacente, resultado da presença do endometrioma. A componente fibrótica pode contribuir para o aumento da distância entre os folículos e o ecógrafo e, deste modo, afetar a qualidade da imagem. (15)

Muitos estudos têm sido desenvolvidos no que respeita à relação entre o endometrioma e a CFA.

Numa revisão sistemática e meta-análise, Hamdan *et al.* incluíram no seu estudo 33 mulheres com antecedentes pessoais de infertilidade e com endometrioma submetidas a fertilização *in vitro* (FIV) ou injeção intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI). Reportaram que mulheres com endometriomas sem cirurgia prévia apresentavam uma CFA semelhante à de mulheres sem endometriomas. Esta revisão permitiu, ainda, concluir que mulheres com endometrioma apresentaram taxas semelhantes de gravidez e nascimentos. Apenas os ciclos de cancelamento foram significativamente superiores em mulheres com endometrioma. (8, 16) Contrariamente, *Muzii* numa meta-análise, demonstrou redução nos valores de CFA na

presença de endometrioma antes da cirurgia. (4, 17, 18). Lima *et al.* num estudo retrospectivo em 37 mulheres com endometrioma unilateral e submetidas a FIV avaliaram as diferenças entre a CFA e o número de ovócitos recolhidos em cada ovário. Os ovários com endometrioma revelaram um número significativamente inferior de CFA quando comparado com o ovário contralateral. Quanto ao número de ovócitos recolhidos foi semelhante em ambos os ovários. (15) Estes dados sugerem que a interpretação deste marcador de reserva ovárica deve ser realizada cuidadosamente, pois a CFA poderá estar subestimada no ovário com endometrioma. (15, 17)

A HAM é um marcador de reserva ovárica que avalia indiretamente o número total de folículos. É um marcador sistémico sem definição de lateralidade, sem capacidade de diferenciar qual a gónada afetada. Apesar deste facto, parece ser o marcador com maior acuidade na avaliação da reserva ovárica em doentes com endometrioma submetidas a cirurgia e é frequentemente utilizado na previsão da resposta ovárica às técnicas de PMA. (19) Por outro lado, ainda não se encontra estabelecido se os níveis deste marcador sofrem alterações durante o ciclo menstrual, aspeto relevante para a sua interpretação. (14, 20) A variação intra-individual de HAM durante um ciclo pode estar mais relacionada com a idade ovárica do que com a idade cronológica. (14, 21) Os seus níveis séricos podem variar sobretudo em mulheres com níveis basais elevados de HAM quando comparado com mulheres com níveis basais mais reduzidos. (14, 15) Os níveis séricos de HAM, no caso de endometriomas bilaterais são, por norma, inferiores comparativamente aos avaliados em endometriomas unilaterais. (15)

Seyhan *et al.*, num estudo prospetivo concluíram que mulheres saudáveis da mesma faixa etária tinham níveis séricos de HAM significativamente superiores do que as mulheres com endometrioma ( $4.20 \pm 2.26$  vs.  $2.81 \pm 2.15$  ng/mL, respetivamente). (15) Hwu *et al.* num estudo retrospectivo compararam 141 mulheres com endometrioma com 1323 pacientes de uma clínica de infertilidade sem patologia ovárica, usadas como controlo. Houve estratificação das doentes por idades, em três grupos distintos:  $\leq 30$  anos, 31-35 anos e  $\geq 36$  anos. Obtiveram resultados semelhantes aos referidos por Seyhan, com níveis séricos de HAM significativamente inferiores em mulheres com endometrioma nos diferentes grupos etários o que permitiu concluir que o endometrioma é responsável por redução da reserva ovárica (15, 22) Contrariamente, Streuli num estudo prospetivo, realizado em mulheres de idade inferior a 42 anos submetidas a cirurgia ginecológica por diversas patologias benignas, reportou não existir diminuição dos níveis pré-operatórios de HAM em mulheres com endometriomas, exceto nos casos previamente submetidos a cirurgia. (23, 24)

Relativamente à dimensão do endometrioma não parece estar relacionada com o declínio dos níveis de HAM e, de acordo com a literatura, parece não haver alteração na resposta ovárica à estimulação quando comparados ovários com endometriomas de dimensão inferior a 3 cm e ovários sem endometriomas. (25)

Assim, a maioria dos estudos revela que os níveis séricos de HAM estão diminuídos em mulheres com endometriomas e que este é um marcador sensível e utilizado em grande escala na avaliação da reserva ovárica.

O doseamento de Inibina-B, estradiol e *follicle-stimulating hormone* (FSH) são outros marcadores serológicos da reserva ovárica menos frequentemente utilizados. (26)

A avaliação do efeito dos endometriomas na reserva ovárica pode, simultaneamente, ser avaliada através da comparação do número de ovócitos colhidos após estimulação ovárica pela FIV. (15) Estudos realizados por Almog *et al.* revelaram que o número de ovócitos obtidos por punção era semelhante entre o ovário com endometrioma ( $7.7 \pm 1.0$ ) e o ovário contralateral sem endometrioma ( $8.5 \pm 0.9$ ). Um estudo de Esinler *et al.* corrobora estes resultados. (15) Coelho *et al.* num estudo retrospectivo que incluiu 517 mulheres submetidas a FIV/ICSI, concluíram existir uma maior redução da resposta ovárica, definida como 3 ou menos ovócitos colhidos, em mulheres com endometrioma. Este facto, resultou consequentemente numa redução da taxa de gravidez de mulheres com endometrioma comparativamente às restantes mulheres sem endometrioma incluídas no estudo (17.2% vs. 38.5%). Contudo, nas mulheres com endometrioma em que foi possível obter um maior número de ovócitos, a taxa de gravidez foi de cerca de 37,5%. (8, 27) Deste modo, foi possível concluir que a resposta ovárica à estimulação com gonadotrofinas parece ser um melhor preditor da taxa de gravidez comparativamente à presença do endometrioma. (8)

## IX. Conduta terapêutica na abordagem aos endometriomas

Na mulher com endometrioma são diversas as abordagens terapêuticas propostas. O tratamento dos endometriomas não é consensual apesar do conhecido impacto negativo na fertilidade.

Tendo em conta a sua histogênese, o endometrioma é formado por uma parede distinta e no seu interior contém fluído resultante da acumulação de sangue menstrual. (28) O líquido que o constitui é rico em citocinas pró-inflamatórias (IL-6 e IL-8), ferro, fatores de crescimento, espécies reativas de oxigênio e metaloproteinases da matriz. (28, 29) O seu conteúdo pode afetar a função do tecido ovárico com fibrose, perda do córtex ovárico e, conseqüentemente impacto na densidade folicular. (29, 30)

A abordagem terapêutica da mulher com endometrioma deve ser individualizada e deve ter em consideração os sintomas, idade e reserva ovárica da doente, desejo reprodutivo e antecedentes pessoais cirúrgicos. (31)

Diversas modalidades terapêuticas estão disponíveis, incluindo atitude expectante, tratamento médico, tratamento cirúrgico ou associação de ambos e, nos casos de infertilidade, técnicas de procriação medicamente assistida. Estes tratamentos têm como principais objetivos o controlo algico, aumento da taxa de gravidez e diminuição da taxa de recorrência. (32)

- **Atitude Expectante**

Na abordagem aos endometriomas pode ser adotada uma atitude expectante. Contudo, persistem dúvidas relativamente à sua pertinência, uma vez que não se encontra estabelecido um período máximo de tempo aceite para a atitude expectante e não se sabe se esta opção deve ser considerada em todos os casos. (13) Estas dúvidas baseiam-se nos pressupostos de que a formação e progressivo crescimento do endometrioma contribuem para o decréscimo da reserva ovárica, o qual agrava com a persistência e aumento da dimensão do endometrioma. (13) Simultaneamente, o stress oxidativo subjacente à formação do endometrioma pode induzir necrose folicular precoce com conseqüente depleção folicular. (33)

A abordagem ao endometrioma por atitude expectante poderá também ter impacto negativo na fertilidade pela formação de aderências entre o ovário, as tubas uterinas e os

ligamentos uterinos, os quais contribuem para a redução da probabilidade de gravidez espontânea. (13)

O impacto dos endometriomas na gravidez espontânea é ainda limitado. Em mulheres jovens com ciclos regulares e desejo reprodutivo, com achado acidental de endometrioma até 3 cm de diâmetro e sem suspeita de malignidade, deve ser inicialmente tentada a concepção natural previamente à realização de tratamentos de fertilidade. (13, 31)

Mulheres inférteis com idade superior a 35 anos, o tratamento deve ser individualizado. O tratamento cirúrgico, nestas mulheres, poderá contribuir para uma maior diminuição da reserva ovárica, por si só, naturalmente já reduzida. (13)

- **Tratamento Médico**

A terapêutica médica atual, em mulheres com endometrioma, tem utilidade no controlo sintomático ao inibir os mecanismos subjacentes à dor.

O tratamento farmacológico atua na redução da inflamação, interrupção ou supressão da produção de hormonas a nível ovárico, inibição da ação e síntese de estradiol e bloqueio do ciclo menstrual. (32) Uma vez que se trata de tratamentos supressivos e não curativos, a recorrência da sintomatologia é regra após a sua descontinuação. (25, 34)

Da terapêutica médica disponível, fazem parte os estroprogestativos sob a forma de contraceptivos hormonais combinados (CHC). Os CHC são o tratamento médico de primeira escolha no controlo da dor pélvica crónica em mulheres com endometrioma associado a endometriose pélvica. Apresentam maiores benefícios no controlo algico quando administrado em regime contínuo. Os CHC são bem tolerados com reduzidos efeitos adversos. (35)

Relativamente aos agonistas da GnRH não está estabelecida a sua utilidade na presença de endometrioma, com estudos a revelarem resultados distintos. Uma revisão de Benschop *et al.* que avaliou o impacto na taxa de gravidez espontânea da administração de agonistas da GnRH previamente à cirurgia, concluiu que na presença de endometrioma não houve benefício, apesar de, terem sido obtidos um maior número de ovócitos maduros após punção folicular. (36, 37) Um outro estudo de Ziegler *et al.* demonstrou que, na presença de endometrioma, há benefício na administração de agonista de GnRH previamente às técnicas de PMA. (37, 38)

Os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) têm sido utilizados no controlo algico em mulheres com endometrioma com resultados incertos. (10, 32)



A utilidade do tratamento médico limita-se a endometriomas de dimensão inferior a 3 cm, especialmente em doentes jovens, no alívio da dor que persiste no pós-operatório e nos casos de impossibilidade de excisão cirúrgica completa. (13, 35) Atua na redução das queixas algicas ao promover a redução da dimensão do endometrioma. Contudo, em 5 a 59% dos casos o tratamento é ineficaz e em 17-34% as queixas recorrem ao fim de 6 a 12 meses do término do tratamento. (29)

O tratamento hormonal pode ter um papel importante na prevenção secundária dos endometriomas. O uso de estroprogestativos em mulheres com história prévia de endometrioma é pouco frequente, mas mulheres que não pretendem engravidar no imediato, a recomendação de contraceptivos hormonais após cirurgia pode ser considerada. (10, 35, 39-41)

- **Tratamento Cirúrgico - Quistectomia *versus* Ablação**

A laparotomia foi o primeiro procedimento utilizado para excisão de endometriomas, posteriormente substituída pela abordagem laparoscópica. A quistectomia por via laparoscópica apresenta como vantagens: internamentos de menor duração, menores complicações pós-operatórias, recuperação mais rápida, menores custos, melhores resultados no alívio de sintomas e menor incidência de aderências quando comparada com a laparotomia. Quanto à taxa de recorrência dos endometriomas não existem diferenças. Relativamente à abordagem laparoscópica é de salientar taxas mais elevadas de gravidez em contexto de infertilidade que parecem estar associadas à redução do processo inflamatório pélvico. (13, 33)

Diversos critérios clínicos devem ser considerados no sentido de indicar o momento ideal e o tipo de cirurgia a ser realizada em doentes com endometriomas. Nestes critérios incluem-se a sintomatologia, idade da doente, reserva ovárica, desejo reprodutivo, dimensão do endometrioma, bilateralidade, cirurgia ovárica prévia e alterações sugestivas de malignidade. (42)

Atualmente, são duas as principais técnicas utilizadas no tratamento cirúrgico dos endometriomas: técnica excisional e técnica ablativa a LASER.

A técnica excisional do endometrioma por via laparoscópica envolve a excisão da parede adjacente ao córtex ovárico. A ablação a LASER corresponde à drenagem do endometrioma seguida de destruição da parede utilizando energia a LASER. (32)

Diversos estudos compararam os resultados da quistectomia ovárica e ablação a LASER com o objetivo de determinar qual a técnica superior em termos de recorrência e taxas de gravidez pós-operatória.

A ablação é desencorajada devido às elevadas taxas de recorrência sintomática e maior recidiva de endometriose ovárica. (32, 42) Carmona *et al.*, num ensaio randomizado, compararam os métodos de abordagem do endometrioma por quistectomia e por ablação com LASER CO2. Decorridos 5 anos, as taxas de gravidez eram comparáveis entre ambos os grupos de mulheres submetidas às diferentes técnicas. Em contraste, a taxa de recorrência foi superior no grupo de mulheres submetidas a ablação. (7) A maior taxa de recorrência após o método ablativo é explicada pela impossibilidade, em alguns casos, de aceder à totalidade do conteúdo interno do quisto através deste método. (7)

Relativamente à reserva ovárica, o impacto da quistectomia foi equivalente ao induzido pelo tratamento ablativo, embora se pensasse que a ablação seria um método menos agressivo quando comparado com a quistectomia. (43)

Uma vez que o endometrioma é um pseudoquisto, não existem verdadeiros planos de clivagem entre o quisto e o córtex ovárico normal. A quistectomia ovárica pode resultar na inadvertida remoção do tecido ovárico normal, a qual ocorre em cerca de 50% das quistectomias. Há frequentemente redução do número de folículos, principalmente ao nível do hilo ovárico, local onde se encontram 85% dos folículos na espécie humana. (17) De acordo com um estudo de *Hachisuga & Kawarabayashi* 68,9% das cápsulas de endometriomas removidos continham um ou mais folículos primordiais. (44, 45) Ainda não está esclarecido se os folículos remanescentes nesta zona permanecem completamente funcionais e com capacidade de proliferação, apesar da área de fibrose. (17, 45) Existe, ainda, risco de compromisso da microvascularização ovárica durante o procedimento cirúrgico o que poderá resultar na diminuição do tecido ovárico funcional. (25, 32) Simultaneamente, não é ainda conhecido o impacto da temperatura no tecido ovárico causado pelo processo de eletrocoagulação, procedimento utilizado durante a cirurgia. (33) Poderá contribuir para a redução da reserva ovárica com conseqüente impacto na fertilidade futura. Este risco é proporcional ao tamanho do endometrioma, sendo que quanto maior a sua dimensão maior a quantidade de tecido ovárico removido e mais procedimentos de eletrocoagulação serão necessários. (33) Com o objetivo de reduzir o dano ovárico durante a quistectomia por via laparoscópica associado ao método de coagulação, a injeção local de vasopressina prévia à excisão do endometrioma tem sido sugerida. (25) Dado o efeito vasoconstritor da vasopressina, menos procedimentos de coagulação são necessários o que contribui para uma menor agressividade do método cirúrgico. (25, 32) Apesar dos riscos associados ao método

cirúrgico, maiores taxas de gravidez espontânea têm sido reportadas após a excisão do endometrioma. (32, 33)

A taxa de recorrência após a cirurgia varia entre 12 a 67% e associa-se à incompleta remoção de células endometrióticas viáveis. (32)

Em conclusão, apesar de controverso e de não existirem indicações clínicas precisas, a quistectomia por via laparoscópica tem assumido um papel relevante no tratamento dos endometriomas, sendo o tratamento de primeira linha em mulheres com sintomatologia exuberante e reserva ovárica preservada, endometriomas suspeitos clínica e radiologicamente e em endometriomas unilaterais de dimensão superior a 4 cm com risco de rotura ou torção. (31) Endometriomas assintomáticos não têm indicação para cirurgia, especialmente em mulheres com idade superior a 35 anos. (23, 46)

A cirurgia ao endometrioma, para além da destruição de tecido ovárico normal anteriormente referido, pode de forma iatrogénica levar à formação de aderências, com consequente impacto negativo na fertilidade. Os prós e contras da intervenção cirúrgica devem ser cuidadosamente considerados de modo a determinar quais as mulheres que beneficiam de quistectomia e o momento ideal para a sua realização, evitando cirurgias desnecessárias. (23, 32) Quando a cirurgia está clinicamente indicada, a prevenção de aderências deve ser um dos principais objetivos. A excisão cirúrgica dos endometriomas deve ser realizada por cirurgiões experientes e o máximo esforço deve ser realizado para preservação da integridade do tecido ovárico. (41) Para além destas, outras abordagens devem ser consideradas de modo a proporcionar a melhor orientação das mulheres submetidas a cirurgia ao endometrioma, tais como, quantificação da reserva ovárica pré-operatória, possibilidade de preservação da fertilidade quando há compromisso da reserva ovárica, uso de técnicas menos traumáticas e administração de agentes anti-aderências. (41) A avaliação da reserva ovárica prévia à cirurgia é relevante dado que o estado pré-menopáusico estabelecido é determinante na decisão de prosseguir para cirurgia. Nos casos em que é realizada intervenção cirúrgica a reserva ovárica deve ser posteriormente reavaliada. (23, 32)

Assim, as *guidelines* da *European Society of Human Reproduction and Embryology* (ESHRE) recomendam que as mulheres com endometrioma sejam informadas face ao risco de diminuição da reserva ovárica após a cirurgia e nos casos em que a reserva ovárica já se encontra comprometida, o impacto que terá no sucesso das atitudes terapêuticas realizadas à *posteriori*. (6)

- **Técnica Cirúrgica Combinada**

A técnica cirúrgica combinada, teoricamente, reúne as vantagens da terapêutica excisional com a ablação e drenagem. Nesta técnica, o endometrioma é abordado, praticamente na totalidade, por quistectomia exceto na região do hilo ovárico. Na região hilar é realizada ablação utilizando LASER CO2 com a finalidade de garantir a integridade do estroma ovárico. (17)

Donnez *et al.* no seu estudo incluiu 52 mulheres com idade inferior a 35 anos com endometrioma de dimensão superior a 3 cm. (47) Esta técnica foi comparada com a quistectomia por via laparoscópica num estudo multicêntrico randomizado e controlado. (17) As duas técnicas apresentaram resultados semelhantes quanto à avaliação da reserva ovárica e à taxa de recorrência. A ablação, segundo previamente referido, associa-se a maiores taxas de recorrência relativamente à quistectomia e os resultados deste estudo concluíram que a taxa de recorrência era sobreponível. A elevada taxa de recorrência que se associa ao método de ablação deve-se à impossibilidade em aceder à totalidade do conteúdo interno do endometrioma através deste método. Contudo, na técnica cirúrgica combinada, grande parte do endometrioma é excisado por quistectomia, podendo, deste modo, justificar a menor taxa de recorrência. (17, 47) A avaliação histopatológica da parede de endometrioma excisado revelou a presença de folículos em apenas um caso e a taxa de gravidez foi de 41% nos 8 meses de seguimento. (23, 47) Segundo as conclusões do estudo de *Donnez et al.* a técnica cirúrgica combinada tem menor efeito deletério no ovário e é promissora na abordagem ao endometrioma. Contudo, diversas limitações foram apontadas a este estudo, incluindo o pequeno tamanho da amostra, curto período de seguimento e o facto de a reserva ovárica ter sido avaliada apenas através da CFA no final do procedimento. (17, 23, 47, 48)

Face às limitações apresentadas ao estudo e à necessidade de estudos complementares, a técnica cirúrgica combinada está apenas indicada nos casos em que a quistectomia é tecnicamente difícil ou quando há um risco elevado de diminuição da reserva ovárica como nos casos de endometriomas bilaterais. (23, 49)

- **Técnica dos 3 passos**

A técnica dos 3 passos para a abordagem aos endometriomas foi proposta com o principal objetivo de ultrapassar o impacto negativo na reserva ovárica das restantes técnicas.

Consiste numa primeira abordagem laparoscópica em que há drenagem do endometrioma seguida de administração de agonistas da GnRH durante 12 semanas para a redução da dimensão do endometrioma. Ao fim deste tempo, uma segunda laparoscopia é realizada com o intuito de vaporizar a parede interna do quisto utilizando LASER CO2. (23, 32, 49).

Contudo, os custos e riscos associados à realização de duas laparoscopias levaram a que esta técnica não seja a mais indicada na abordagem aos endometriomas. (23)

- **Aspiração guiada por ecografia**

A aspiração do endometrioma pode ser uma alternativa à cirurgia quando uma primeira cirurgia já tenha sido realizada. Como previamente descrito, a cirurgia por si só, pode originar efeitos negativos ao nível da reserva ovárica e como tal, cirurgias repetidas devem ser evitadas.

Segundo um estudo de Dicker *et al.* a aspiração de endometriomas guiada por ecografia demonstrou utilidade quando realizada previamente à indução da ovulação na FIV. Os resultados deste estudo revelaram que o uso da aspiração guiada por ecografia transvaginal no tratamento dos endometriomas resultou numa melhoria significativa da resposta à estimulação ovárica com um maior número de ovócitos recolhidos e maiores taxa de gravidez em mulheres submetidas a FIV. (32)

Este método demonstrou eficácia reduzida no alívio dos sintomas, elevado risco de infeção e formação de abcessos e elevada taxa de recorrência, na ordem dos 60 a 90%. (23, 50) A aspiração dos endometriomas deve ser limitada a doentes sem indicação cirúrgica, com elevado risco anestésico ou com formação severa de aderências. (23)

- **Escleroterapia**

A escleroterapia é uma técnica não-invasiva promissora na redução da elevada taxa de recorrência associada à aspiração e deve ser utilizada em alternativa a esta.

Consiste na injeção de um agente esclerosante na cavidade quística, o qual pode ser removido “*washing*” ou ficar retido no endometrioma (retenção *in situ*). Do agente esclerosante podem fazer parte o etanol, tetraciclina ou metotrexato, utilizado por via transvaginal,

transabdominal ou ambas. O seu mecanismo de ação passa pela disrupção da camada epitelial do endometrioma com conseqüente inflamação e fibrose. (51)

A abordagem ao endometrioma pela técnica de escleroterapia associa-se a taxas de recorrência que podem atingir os 62,5%. A taxa de recorrência é superior quando utilizado como agente esclerosante o etanol e menores taxas de recorrência estão associadas ao uso de metotrexato. O tempo de instilação do agente esclerosante na técnica de “washing” parece ser um fator importante na taxa de recorrência, sendo que um maior tempo de instilação se associa a uma menor taxa de recorrência. (51)

Um estudo de *Kyung-Hee Lee* que comparou o método de escleroterapia com a quistectomia revelou que a CFA foi significativamente superior após a escleroterapia. (51, 52) Contrariamente, um estudo de *Yazbeck* revelou não existir diferença estatisticamente significativa na CFA entre ambos os grupos. (51, 53)

A escleroterapia é um procedimento seguro com taxa relativamente reduzida de complicações. A dor abdominal transitória e a febre pós-operatória são as complicações mais frequentes. Como principal desvantagem apresenta a formação de aderências. (23)

A escleroterapia é uma técnica custo-efetiva e promissora em alternativa à cirurgia em mulheres com endometrioma apesar de não ser um método frequentemente utilizado. Está indicada em mulheres com endometrioma, sintomáticas e sem projeto reprodutivo concluído, especialmente relevante naquelas cuja reserva ovárica se encontra reduzida e nas quais a cirurgia terá um efeito mais deletério. (51)

- **Agente Polissacarídeo (*Modified polysaccharide - 4DryField®PH-PlanTec Medical GmbH*)**

A presença de endometriomas bem como a sua abordagem cirúrgica reportam elevadas taxas de formação de aderências, principalmente no período pós-operatório. Dado este facto, uma nova abordagem está em estudo e foi proposta como método adjuvante.

*Modified polysaccharide-4DryField®PH-PlanTec Medical GmbH*, um agente polissacarídeo à base de plantas, na fórmula de pó, é sugerido como um agente capaz de reduzir o impacto da cirurgia na reserva ovárica. Potencia o processo de hemostase com redução da formação de aderências. (54)

Segundo um estudo que incidiu sobre 10 casos demonstrou que 85% das doentes nas quais foi aplicado o agente polissacarídeo, apresentaram-se com formação mínima ou

ausência de aderências na segunda laparoscopia de reavaliação realizada 12 a 24 semanas após a primeira cirurgia, como parte integrante do tratamento de 3 passos. (54)

Este agente polissacarídeo, apesar de se apresentar como uma abordagem promissora, até ao momento foram apenas realizados estudos preliminares e como tal, a investigação deve ser encorajada e mais estudos devem ser realizados sobre esta temática. (54)

## **X. Impacto das técnicas cirúrgicas na reserva ovárica e na taxa de gravidez**

A quistectomia por via laparoscópica é, até ao momento, o método privilegiado na abordagem aos endometriomas. O seu impacto na reserva ovárica levou vários investigadores a colocá-lo em causa, propondo que a excisão cirúrgica do endometrioma consistiria num dano adicional ao tecido ovárico que levaria a uma maior diminuição da reserva folicular e, conseqüentemente, da fertilidade e eficácia das técnicas de PMA.

O declínio na reserva ovárica tem como determinantes a idade da doente no momento da cirurgia, dimensão do endometrioma, processo inflamatório local, unilateralidade ou bilateralidade, redução dos níveis pré-operatórios de HAM e método hemostático utilizado. Na avaliação da reserva ovárica estas variáveis devem ser consideradas. (15, 17)

Com o intuito de avaliar o impacto das técnicas cirúrgicas na reserva ovárica foram realizados estudos comparativos entre o método cirúrgico e os restantes métodos de abordagem ao endometrioma tendo por base os níveis séricos de HAM e CFA.

Relativamente ao impacto pós-cirúrgico nos níveis séricos de HAM, foram realizados vários estudos com resultados distintos. A maioria afirma que após a cirurgia há decréscimo nos níveis de HAM. O período pelo qual se mantém esta redução é que é distinto.

*Raffi* avaliou os níveis basais de HAM prévios à cirurgia e reportou decréscimo significativo dos mesmos após a cirurgia. No caso de quistectomia unilateral houve uma redução de 30% nos níveis séricos de HAM enquanto que nos casos de quistectomia bilateral a redução pós-cirúrgica de HAM foi de 44%. (6, 55)

*Uncu* avaliou o impacto da cirurgia na reserva ovárica nos 6 meses posteriores à cirurgia e reportou a manutenção da diminuição nos níveis de HAM de cerca de 7% nas doentes com endometrioma unilateral e 14,6% em doentes com endometriomas bilaterais. (6) Contudo, as alterações nos níveis de HAM parecem não ser definitivas com estudos a reportar recuperação parcial dos mesmos ao fim de 3 a 6 meses. (15) Estudos contraditórios concluíram que a diminuição dos níveis de HAM é mantida, pelo menos durante 6 a 9 meses. (17) Num estudo desenvolvido por *Chang et al.* os níveis de HAM aumentaram nos três meses seguintes à cirurgia, embora o valor máximo atingido fosse sempre inferior ao registado no pré-operatório. (56) Contrariamente, dois estudos de *Ercan et al.* revelam não existir decréscimo significativo nos níveis hormonais de HAM após a cirurgia. (57-59)



Mulheres com níveis de HAM elevados no pré-operatório parecem apresentar um maior declínio nos seus valores. Isto, pode ser justificado pela maior concentração de folículos primordiais que são lesados durante a cirurgia. (14, 15)

Os diversos resultados obtidos nos diferentes estudos podem estar relacionados com as técnicas de hemostase utilizadas, diferenças nas dimensões dos endometriomas e número de endometriomas incluídos nos estudos. Relativamente à interferência dos diferentes métodos de hemostase e o declínio da HAM a literatura refere maior declínio dos níveis séricos de HAM quando utilizada energia bipolar comparativamente com o recurso a método de sutura. (15) A energia bipolar apresenta como vantagens o reduzido custo, eficácia no controlo da hemorragia e maior disponibilidade. Contudo, deve ser evitada e o método de sutura preferido no controlo da hemostase. (15)

Relativamente à avaliação da reserva ovárica através de CFA, num estudo prospetivo randomizado, *Var* comparou o impacto da excisão do endometrioma com a coagulação através da avaliação do volume ovárico e CFA em mulheres com endometriomas bilaterais. Seis meses após a cirurgia, a CFA e o volume ovárico eram inferiores em ambos os grupos de pacientes submetidas às diferentes técnicas, contudo a redução foi significativamente superior no subgrupo submetido a técnica excisional quando comparado com a técnica de coagulação. (6, 60) Contrariamente, *Muzii et al.* realizaram uma meta-análise em que compararam a CFA antes e depois da cirurgia ao endometrioma. Após a cirurgia ao endometrioma, reportaram não existir diferença estatisticamente significativa nos valores de CFA quando comparado com os valores de CFA prévios à cirurgia. (17, 18)

A técnica dos três passos e a técnica cirúrgica combinada são abordagens alternativas que surgiram com o objetivo de contornar os efeitos negativos da quistectomia. *Tsolakidis* realizou um estudo comparativo da reserva ovárica entre as técnicas de quistectomia e a técnica dos três passos em mulheres com endometrioma. Ao sexto mês de controlo, o nível sérico de HAM era inferior no grupo submetido a quistectomia e manteve-se inalterado no grupo submetido à técnica dos três passos. Neste mesmo intervalo de tempo, a CFA era significativamente superior após a técnica de três passos, mas semelhante após a quistectomia. (6, 26) *Donnez* reportou que a técnica cirúrgica combinada não revelou efeito deletério na reserva ovárica através da avaliação da CFA. (6, 47)

Uma revisão da *Cochrane*, acerca da abordagem cirúrgica ao endometrioma, sugeriu que a excisão do endometrioma relativamente à drenagem e ablação regista taxas inferiores no que respeita à recorrência sintomática e na recorrência do endometrioma. Concluiu, ainda que, em mulheres com compromisso da fertilidade, a excisão do endometrioma resulta na melhoria da taxa de gravidez espontânea. (33)

O impacto da cirurgia do endometrioma, através da avaliação do número de ovócitos obtidos após estimulação, pode ser evidenciado pela comparação do número de ovócitos recolhidos no ovário submetido a cirurgia e no ovário contralateral normal. O número de ovócitos parece ser significativamente inferior no ovário submetido a cirurgia prévia quando comparado com o ovário saudável contralateral. Por outro lado, quando comparado o número de ovócitos recolhidos em mulheres submetidas a cirurgia prévia com o número de ovócitos obtidos em mulheres portadoras de endometrioma, não parece existir diferença estatisticamente significativa. (15)

- **Impacto das técnicas cirúrgicas nos endometriomas bilaterais**

Entre as mulheres com endometrioma, até 28% apresentam doença bilateral. (17)

A presença de endometrioma, em mulheres em idade reprodutiva, resulta na redução dos níveis séricos de HAM. O declínio fisiológico anual de HAM é de cerca de 5% a partir dos 30 anos. O efeito da cirurgia nestas mulheres corresponde ao equivalente de um declínio fisiológico de 5 a 10 anos. Esta redução é superior no caso de excisão bilateral de endometriomas quando comparada com a excisão unilateral. (3)

Segundo a meta-análise de *Younis*, a remoção bilateral de endometriomas resulta em maiores consequências na reserva ovárica quando comparada com a remoção unilateral. O decréscimo máximo pós-operatório da HAM foi de 39,5% e 57,0% nos grupos com endometrioma unilateral e bilateral, respetivamente. (3) Portanto, na abordagem de mulheres com endometriomas bilaterais, dado o maior risco de compromisso da reserva ovárica, estas mulheres devem ser aconselhadas a optar por um tratamento mais conservador até que os seus objetivos reprodutivos sejam alcançados. Posteriormente, após conclusão do projeto reprodutivo a cirurgia aos endometriomas poderá ser equacionada. (3)

## XI. Tratamento cirúrgico dos endometriomas prévio aos ciclos de PMA

A associação entre os endometriomas e a infertilidade pode estar relacionada com alterações na anatomia pélvica, no funcionamento peritoneal, alteração da função hormonal, anomalias endócrinas e ovulatórias, prejuízo na implantação, alterações nos ovócitos, alterações na qualidade embrionária e no transporte útero-tubar. (61) Contudo, a verdadeira associação permanece por estabelecer assim como a melhor abordagem aos endometriomas em mulheres inférteis, se cirurgia prévia ou técnicas de PMA no imediato.

Nas mulheres com endometrioma que desejam ser submetidas a técnicas de PMA existem quatro opções de tratamento. Nestas incluem-se tratamento cirúrgico prévio à técnica de PMA, combinação de tratamento médico e cirúrgico prévio à técnica de PMA ou técnica de PMA na ausência de tratamento prévio. As taxas de sucesso dos tratamentos de FIV relacionam-se com a receptividade uterina e com a qualidade embrionária. Em mulheres com endometriose ovárica, a receptividade uterina parece não estar afetada. (62)

Estudos previamente realizados demonstram que a remoção das lesões de endometriose reduz a inflamação a nível peritoneal. Sabe-se, contudo, que a cirurgia aos endometriomas tem impacto negativo na reserva ovárica e, por sua vez, na resposta à estimulação ovárica. A evidência do impacto dos endometriomas nos resultados de FIV é equívoca e a pertinência da sua remoção cirúrgica prévia à FIV permanece controversa. (32, 43, 63)

Relativamente às *guidelines* de que dispomos existem discrepâncias quanto à pertinência do tratamento cirúrgico dos endometriomas prévio às técnicas de FIV. As *guidelines* da ESHRE não recomendam quistectomia antes das técnicas de PMA na presença de endometrioma. (10, 61) Por outro lado, as *guidelines* da *American Society of Reproductive Medicine* (ASRM) recomendam cirurgia prévia à técnica de PMA, uma vez que, esta proporciona melhor acesso folicular e melhor resposta ovárica em mulheres com endometriomas de dimensão superior a 4 cm. (61, 64) As recomendações de *National Institute for Clinical Excellence* (NICE) sugerem a realização de quistectomia por via laparoscópica em mulheres com endometriomas, sem especificar o tamanho a partir do qual está indicada. (11, 61) O *American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG) sugere que a excisão do endometrioma se associa a melhores taxas de gravidez. Contudo, o ACOG não estabelece orientações específicas acerca dos critérios para cirurgia. (61, 65)

No que se refere aos estudos que têm sido realizados neste tópico existem, também, controvérsias razão pela qual é necessário adotar uma abordagem individualizada.

Quanto à atitude expectante, a presença do endometrioma levanta preocupações face ao impacto nos resultados das técnicas de PMA com menor resposta ovárica em doentes com endometriomas e necessidade de doses mais elevadas de gonadotrofina durante o processo de estimulação ovárica. (66, 67). Outra das preocupações relativamente à abordagem conservadora do endometrioma relaciona-se com possíveis complicações infecciosas e dificuldades técnicas no processo de recolha ovocitária. Dado este facto, alguns autores recomendam a aspiração do endometrioma prévia às técnicas de PMA, defendendo que esta técnica teria impacto positivo nos resultados da FIV. Contudo, devido à elevada taxa de recorrência do endometrioma após o método aspirativo, esta abordagem não é consensual. (43)

Quanto à cirurgia dos endometriomas, Tsoumpou *et al.* através da análise de cinco estudos compararam a excisão cirúrgica dos endometriomas prévia à técnica de PMA com a ausência de tratamento. Reportaram não existirem diferenças na resposta à estimulação com gonadotrofinas ou nas taxas de gravidez. (66) Assim, permitiu concluir que o tratamento cirúrgico prévio às técnicas de PMA não melhora os seus resultados. (13, 66) Do mesmo modo, Hong *et al.* concluíram não existir diferença estatisticamente significativa relativamente à taxa de gravidez e nascimentos entre mulheres submetidas ou não a cirurgia ao endometrioma prévia à estimulação ovárica. (68)

Somigliana *et al.* numa revisão sistemática sobre o impacto dos endometriomas nos resultados da FIV/ICSI concluiu que, embora mulheres com endometrioma obtivessem um menor número de ovócitos, menor número total de embriões formados e taxa superior de cancelamento de ciclos aos avaliados em mulheres sem endometriomas, a taxa de gravidez e taxa de nascimentos não eram significativamente diferentes. (31, 69, 70)

Opøien realizou um estudo em mulheres com endometriose severa e avaliou o impacto da presença do endometrioma. Concluiu que mulheres com endometriose severa e endometrioma apresentavam menores taxas de gravidez após tratamentos de FIV. Contrariamente, mulheres com endometriose severa na ausência de endometrioma registaram taxas de gravidez mais elevadas após os tratamentos de fertilidade. (8, 71)

Relativamente aos endometriomas bilaterais, em estudos retrospectivos, Somigliana reportou que mulheres submetidas a cirurgia bilateral aos endometriomas apresentavam resultados inferiores nos ciclos de estimulação ovárica quando comparadas com mulheres com endometriomas bilaterais não submetidas a cirurgia. Houve diferença estatisticamente significativa nas taxas de gravidez (7% e 19%) e de nascimentos (4% e 17%). Assim, não há indicação para cirurgia prévia aos tratamentos de PMA em endometriomas bilaterais, assintomáticos e de pequena dimensão. (48)

Deste modo, na gestão do tratamento dos endometriomas em doentes submetidas a FIV, existem diversas discrepâncias. Como previamente mencionado, a presença do endometrioma parece comprometer, por si só, a fertilidade; no entanto, as *guidelines* de que dispomos não são claras quanto à necessidade e aos benefícios de excisão dos endometriomas prévia às técnicas de FIV.

Sabe-se, contudo, que, há mulheres que beneficiam de FIV no imediato devido ao risco de maior compromisso da função ovárica e dos riscos associados ao atraso do início do tratamento. Nestas mulheres, incluem-se mulheres assintomáticas, com idade reprodutiva avançada, redução da reserva ovárica, endometriomas bilaterais ou mulheres com história de cirurgia ovárica prévia. (31) Atualmente, apesar de incerta, a abordagem mais consensual consiste na não realização de cirurgia ao endometrioma previamente aos tratamentos de PMA. Contudo, a decisão de realizar FIV no imediato deve ser partilhada com a doente, uma vez que, as técnicas de fertilização também se associam a complicações que devem ser consideradas aquando da decisão. (72)

A presença de endometriomas de grande dimensão é mais suscetível de ter impacto negativo na resposta ovárica. Um estudo retrospectivo de *Ferrero* refere que a presença de endometriomas de dimensão superior a 5 cm está associado a um decréscimo no número de ovócitos obtidos quando comparado com o ovário contralateral normal. (73) Contudo, as *guidelines* da ESHRE indicam que em mulheres inférteis com endometrioma de dimensão superior a 3 cm, não há evidência de que a quistectomia prévia aos tratamentos de PMA melhore as taxas de gravidez, razão pela qual não está indicada. Apenas nos casos de dor pélvica refratária ou com intuito de facilitar o acesso folicular deve ser considerada cirurgia prévia a técnicas de PMA. (10)

Durante a recolha de ovócitos devem ser tomadas precauções de modo a evitar a rotura do endometrioma, uma vez que, o líquido que o constitui poderá comprometer, de forma indireta, as taxas de fertilização através dos efeitos nefastos no processo de blastulação e de implantação embrionária. (43)

Os riscos de infeção (0-1,9%) e de contaminação do fluído folicular (2,8-6,1%) são reduzidos e não justificam a realização de cirurgia ao endometrioma previamente ao tratamento de FIV. Simultaneamente, perante um exame ecográfico sem alterações sugestivas de malignidade, o risco de não deteção de uma lesão maligna é reduzido e neste caso não há indicação para cirurgia prévia aos tratamentos de FIV. Embora raro, o risco de 1 a 2% de desenvolvimento de carcinoma do ovário na presença de endometrioma pode ser uma preocupação a ter em conta na abordagem destas mulheres. Contudo, o atraso da cirurgia, até que os tratamentos de fertilidade estejam completos, é normalmente a atitude

adotada a menos que existam outras preocupações que levem à sua realização no imediato. (31)

O princípio de não realizar cirurgia prévia às técnicas de PMA tem algumas exceções. (43, 67) A salpingite visível na ecografia, é reconhecida como uma possível causa de alteração dos resultados das técnicas de PMA devido ao processo inflamatório que induz. (40, 43) Quando presente, deve-se proceder à salpingectomia por laparoscopia, dado o seu impacto negativo nas taxas de gravidez. (40, 43) Nos casos de elevado compromisso da reserva ovárica, com o intuito de prevenir a sua deterioração, recomenda-se proceder exclusivamente a salpingectomia sem remoção do endometrioma. (43) Nos quadros de dor pélvica severa e quando há incapacidade em aceder aos folículos devido a endometriomas de elevada dimensão, superior a 4-5 cm, a quistectomia prévia aos ciclos de estimulação poderá ser considerada. (4, 43, 74)

*Garcia-Velasco* e *Somigliana* sugeriram indicações para o tratamento cirúrgico no imediato, úteis para ter em consideração na reprodução medicamente assistida, entre as quais, massa de crescimento rápido com características suspeitas em ecografia, sintomas dolorosos que possam ser atribuídos à massa ovárica, possibilidade de rotura e incapacidade de aceder aos folículos. (4)

Nestas situações, em que a excisão do endometrioma está indicada, é importante reforçar que esta deve ser o menos agressiva possível e com a maior preservação do tecido ovárico, com o intuito de minimizar o compromisso ovárico e a irrigação sanguínea.

Para além de todo o cuidado que devemos ter ao abordar as mulheres inférteis com endometrioma, as crenças socioculturais e religiosas não devem ser desprezadas e podem fortemente determinar as opções a tomar relativamente às técnicas de fertilidade. Uma discussão aberta, entre médico e doente, acerca deste assunto é determinante para a escolha do tratamento mais adequado e em alguns casos, a cirurgia poderá ser o único tratamento aceite. (40)

## **XII. Conclusão**

A patogénese dos endometriomas é controversa e, apesar das diversas teorias enunciadas não há, ainda, consenso relativamente ao mecanismo subjacente à sua formação.

Na orientação das mulheres com endometrioma é importante pesquisar sinais e sintomas sugestivos de endometriose através da realização de uma história clínica e exame objetivo detalhados. A ecografia transvaginal apresenta uma elevada acuidade diagnóstica que permite distinguir os endometriomas das restantes massas ováricas.

A infertilidade é uma entidade frequentemente associada ao endometrioma e, apesar do comprovado efeito negativo que os endometriomas têm na fertilidade, o mecanismo subjacente permanece por determinar. A infertilidade em mulheres com endometrioma parece estar relacionada com a qualidade dos ovócitos ao invés do ambiente a nível endometrial.

Na orientação de mulheres com endometrioma e desejo reprodutivo é necessária a avaliação da reserva ovárica prévia aos tratamentos instituídos para impedir danos acrescidos na reserva ovárica. Embora o endometrioma esteja significativamente associado à infertilidade, a reserva ovárica e a resposta à estimulação ovárica são melhores preditores reprodutivos do que a presença, por si só, do endometrioma. Tanto a CFA como a HAM, na presença de endometrioma, apresentam valores reduzidos. A quantidade de ovócitos obtidos após estimulação ovárica é semelhante na presença ou ausência de endometrioma, mas em mulheres com endometrioma as taxas de cancelamento da FIV são superiores.

O tratamento ideal nestas doentes permanece por determinar. Se, por um lado, a cirurgia diminui a sintomatologia e as taxas de recorrência, por outro, há a possibilidade de remoção inadequada de tecido ovárico saudável determinada através da redução pós-operatória nos marcadores de reserva ovárica.

Face aos conhecimentos de que dispomos, e apesar das diversas alternativas, a quistectomia por via laparoscópica permanece a opção de tratamento cirúrgico de primeira linha. A excisão cirúrgica de endometriomas está indicada em mulheres com sintomatologia exuberante e reserva ovárica preservada, endometriomas suspeitos clínica e radiologicamente e em endometriomas unilaterais de dimensão superior a 4 cm com risco de rotura ou torção. Em mulheres com idade superior aos 35 anos, não há indicação para tratamento cirúrgico devido ao risco de maior compromisso da reserva ovárica. Estas doentes devem tentar engravidar o mais precocemente e quando não alcançada, devem ser orientadas para técnicas de PMA.

A orientação de mulheres inférteis com endometrioma deve ser individualizada. Ainda não é certo, se a sua abordagem deve privilegiar, no imediato, técnicas de PMA ou, se por outro lado, é benéfica a remoção cirúrgica dos endometriomas previamente à instituição destas técnicas. Sabe-se, no entanto, que mulheres assintomáticas, com idade avançada, reserva ovárica reduzida, endometriomas bilaterais ou com história prévia de cirurgia ovárica beneficiam em realizar FIV no imediato. Em mulheres inférteis com endometrioma de dimensão superior a 3 cm, não há evidência de que a quistectomia prévia aos tratamentos de PMA melhore as taxas de gravidez, segundo as guidelines da ESHRE, razão pela qual não está indicada. Apenas nos casos de sintomatologia refratária ou inacessibilidade folicular deve ser considerada cirurgia prévia às técnicas de PMA.



### **XIII. Agradecimentos**

Começo por agradecer à minha orientadora, a Professora Doutora Margarida Figueiredo Dias e à minha coorientadora, a Dr<sup>a</sup> Joana Oliveira, por toda a disponibilidade, apoio e dedicação prestados ao longo da realização deste trabalho.

Agradeço à minha família, em especial à minha mãe, que esteve presente em todos os momentos da minha vida académica, viveu-a como se fosse dela e que, mesmo longe, amparou todas as quedas e festejou cada vitória.

Quero agradecer a uma pessoa especial, ao Diogo, pelo apoio incondicional nestes seis anos de curso. Obrigada por todas as palavras de incentivo e coragem, pelas palhaçadas e tentativas de me animar nos momentos mais difíceis.

Agradeço às minhas amigas conterrâneas pela paciência para todas as minhas ausências durante estes seis anos, vocês foram e sempre serão o melhor “escape” à medicina. Às amigas de Coimbra, obrigada pelo apoio ao longo desta caminhada, por percorrem-na a meu lado e tornarem o curso de Medicina uma experiência única e certamente muito melhor.

Por fim agradeço às demais pessoas que se cruzaram comigo durante este percurso. Cada uma de vós, de uma forma ou de outra, contribuiu para me tornar a pessoa que sou hoje e a médica que serei, num futuro próximo.

## **XIV. Bibliografia**

1. Rolla E. Endometriosis: advances and controversies in classification, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *F1000Res*. 2019;8.
2. Keyhan S, Hughes C, Price T, Muasher S. An Update on Surgical versus Expectant Management of Ovarian Endometriomas in Infertile Women. *Biomed Res Int*. 2015;2015:204792.
3. Younis JS, Shapso N, Fleming R, Ben-Shlomo I, Izhaki I. Impact of unilateral versus bilateral ovarian endometriotic cystectomy on ovarian reserve: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2019;25(3):375-91.
4. Nickkho-Amiry M, Savant R, Majumder K, Edi-O'sagie E, Akhtar M. The effect of surgical management of endometrioma on the IVF/ICSI outcomes when compared with no treatment? A systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2018;297(4):1043-57.
5. Miller JE, Ahn SH, Monsanto SP, Khalaj K, Koti M, Tayade C. Implications of immune dysfunction on endometriosis associated infertility. *Oncotarget*. 2017;8(4):7138-47.
6. Oral E, Demir B, Inceboz U. Endometriosis and ovarian reserve. *Womens Health (Lond)*. 2015;11(5):671-5.
7. Roman H. Endometriosis surgery and preservation of fertility, what surgeons should know. *J Visc Surg*. 2018;155 Suppl 1:S31-s6.
8. Cranney R, Condous G, Reid S. An update on the diagnosis, surgical management, and fertility outcomes for women with endometrioma. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2017;96(6):633-43.
9. Ghiasi M, Kulkarni MT, Missmer SA. Is Endometriosis More Common and More Severe Than It Was 30 Years Ago? *J Minim Invasive Gynecol*. 2020;27(2):452-61.
10. Dunselman GA, Vermeulen N, Becker C, Calhaz-Jorge C, D'Hooghe T, De Bie B, et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod*. 2014;29(3):400-12.
11. Endometriosis: diagnosis and management. NICE guideline. 2017
12. Kavoussi SK, Lim CS, Skinner BD, Lebovic DI, As-Sanie S. New paradigms in the diagnosis and management of endometriosis. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2016;28(4):267-76.

13. Nowak-Psiorz I, Ciecwiez SM, Brodowska A, Starczewski A. Treatment of ovarian endometrial cysts in the context of recurrence and fertility. *Adv Clin Exp Med*. 2019;28(3):407-13.
14. Kitajima M, Khan KN, Harada A, Taniguchi K, Inoue T, Kaneuchi M, et al. Association between ovarian endometrioma and ovarian reserve. *Front Biosci (Elite Ed)*. 2018;10:92-102.
15. Seyhan A, Ata B, Uncu G. The Impact of Endometriosis and Its Treatment on Ovarian Reserve. *Semin Reprod Med*. 2015;33(6):422-8.
16. Hamdan M, Dunselman G, Li TC, Cheong Y. The impact of endometrioma on IVF/ICSI outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2015;21(6):809-25.
17. Cecchino GN, Garcia-Velasco JA. Endometrioma, fertility, and assisted reproductive treatments: connecting the dots. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2018;30(4):223-8.
18. Muzii L, Di Tucci C, Di Felicianantonio M, Marchetti C, Perniola G, Panici PB. The effect of surgery for endometrioma on ovarian reserve evaluated by antral follicle count: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod*. 2014;29(10):2190-8.
19. Haydardedeoglu B, Zeyneloglu HB. The impact of endometriosis on fertility. *Womens Health (Lond)*. 2015;11(5):619-23.
20. de Ziegler D, Borghese B, Chapron C. Endometriosis and infertility: pathophysiology and management. *Lancet*. 2010;376(9742):730-8.
21. Sowers M, McConnell D, Gast K, Zheng H, Nan B, McCarthy JD, et al. Anti-Müllerian hormone and inhibin B variability during normal menstrual cycles. *Fertil Steril*. 2010;94(4):1482-6.
22. Hwu YM, Wu FS, Li SH, Sun FJ, Lin MH, Lee RK. The impact of endometrioma and laparoscopic cystectomy on serum anti-Müllerian hormone levels. *Reprod Biol Endocrinol*. 2011;9:80.
23. Karaman Y, Uslu H. Complications and their management in endometriosis surgery. *Womens Health (Lond)*. 2015;11(5):685-92.
24. Streuli I, de Ziegler D, Gayet V, Santulli P, Bijaoui G, de Mouzon J, et al. In women with endometriosis anti-Müllerian hormone levels are decreased only in those with previous endometrioma surgery. *Hum Reprod*. 2012;27(11):3294-303.
25. Psaroudakis D, Hirsch M, Davis C. Review of the management of ovarian endometriosis: paradigm shift towards conservative approaches. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2014;26(4):266-74.

26. Tsolakidis D, Pados G, Vavilis D, Athanatos D, Tsalikis T, Giannakou A, et al. The impact on ovarian reserve after laparoscopic ovarian cystectomy versus three-stage management in patients with endometriomas: a prospective randomized study. *Fertil Steril*. 2010;94(1):71-7.
27. Coelho Neto MA, Martins WP, Lima ML, Barbosa MA, Nastri CO, Ferriani RA, et al. Ovarian response is a better predictor of clinical pregnancy rate following embryo transfer than is thin endometrium or presence of an endometrioma. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015;46(4):501-5.
28. Sanchez AM, Vigano P, Somigliana E, Cioffi R, Panina-Bordignon P, Candiani M. The endometriotic tissue lining the internal surface of endometrioma: hormonal, genetic, epigenetic status, and gene expression profile. *Reprod Sci*. 2015;22(4):391-401.
29. Lin YH, Chen YH, Chang HY, Au HK, Tzeng CR, Huang YH. Chronic Niche Inflammation in Endometriosis-Associated Infertility: Current Understanding and Future Therapeutic Strategies. *Int J Mol Sci*. 2018;19(8).
30. Da Broi MG, Navarro PA. Oxidative stress and oocyte quality: ethiopathogenic mechanisms of minimal/mild endometriosis-related infertility. *Cell Tissue Res*. 2016;364(1):1-7.
31. The Effect of Surgery for Endometriomas on Fertility: Scientific Impact Paper No. 55. *Bjog*. 2018;125(6):e19-e28.
32. Kaponis A, Taniguchi F, Azuma Y, Deura I, Vitsas C, Decavalas GO, et al. Current treatment of endometrioma. *Obstet Gynecol Surv*. 2015;70(3):183-95.
33. Sonmezer M, Taskin S. Fertility preservation in women with ovarian endometriosis. *Womens Health (Lond)*. 2015;11(5):625-31.
34. Tomassetti C, D'Hooghe T. Endometriosis and infertility: Insights into the causal link and management strategies. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018;51:25-33.
35. Benagiano G, Guo SW, Bianchi P, Puttemans P, Gordts S, Petraglia F, et al. Pharmacologic treatment of the ovarian endometrioma. *Expert Opin Pharmacother*. 2016;17(15):2019-31.
36. Benschop L, Farquhar C, van der Poel N, Heineman MJ. Interventions for women with endometrioma prior to assisted reproductive technology. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010(11):Cd008571.
37. Macer ML, Taylor HS. Endometriosis and infertility: a review of the pathogenesis and treatment of endometriosis-associated infertility. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2012;39(4):535-49.

38. de Ziegler D, Gayet V, Aubriot FX, Fauque P, Streuli I, Wolf JP, et al. Use of oral contraceptives in women with endometriosis before assisted reproduction treatment improves outcomes. *Fertil Steril*. 2010;94(7):2796-9.
39. Somigliana E, Vigano P, Benaglia L, Busnelli A, Berlanda N, Vercellini P. Management of Endometriosis in the Infertile Patient. *Semin Reprod Med*. 2017;35(1):31-7.
40. Singh SS, Suen MW. Surgery for endometriosis: beyond medical therapies. *Fertil Steril*. 2017;107(3):549-54.
41. Saridogan E. Role of general gynaecologists in the prevention of infertility. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2019;59:132-6.
42. Kho RM, Andres MP, Borrelli GM, Neto JS, Zanluchi A, Abrao MS. Surgical treatment of different types of endometriosis: Comparison of major society guidelines and preferred clinical algorithms. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018;51:102-10.
43. de Ziegler D, Pirtea P, Carbonnel M, Poulain M, Cicinelli E, Bulletti C, et al. Assisted reproduction in endometriosis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2019;33(1):47-59.
44. Hachisuga T, Kawarabayashi T. Histopathological analysis of laparoscopically treated ovarian endometriotic cysts with special reference to loss of follicles. *Human Reproduction*, 17, 432–435 doi: 101093/humrep/172432
45. Jacob GP, Oraif A, Power S. When helping hurts: the effect of surgical interventions on ovarian reserve. *Hum Fertil (Camb)*. 2016;19(1):3-8.
46. Nowak-Psiorz I, Ciećwież SM, Brodowska A, Starczewski A. Treatment of ovarian endometrial cysts in the context of recurrence and fertility. *Adv Clin Exp Med*. 2019;28(3):407-13.
47. Donnez J, Lousse JC, Jadoul P, Donnez O, Squifflet J. Laparoscopic management of endometriomas using a combined technique of excisional (cystectomy) and ablative surgery. *Fertil Steril*. 2010;94(1):28-32.
48. Flyckt R, Soto E, Falcone T. Endometriomas and assisted reproductive technology. *Semin Reprod Med*. 2013;31(2):164-72.
49. Ovarian endometrioma: what the patient needs. *J Minim Invasive Gynecol*. 2014;21(4):505-16.
50. Legendre G, Catala L, Moriniere C, Lacoueille C, BouSSION F, Sentilhes L, et al. Relationship between ovarian cysts and infertility: what surgery and when? *Fertil Steril*. 2014;101(3):608-14.

51. Cohen A, Almog B, Tulandi T. Sclerotherapy in the management of ovarian endometrioma: systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2017;108(1):117-24.e5.
52. Lee KH, Kim CH, Lee YJ, Kim SH, Chae HD, Kang BM. Surgical resection or aspiration with ethanol sclerotherapy of endometrioma before in vitro fertilization in infertile women with endometrioma. *Obstet Gynecol Sci*. 2014;57(4):297-303.
53. Yazbeck C, Madelenat P, Ayel JP, Jacquesson L, Bontoux LM, Solal P, et al. Ethanol sclerotherapy: a treatment option for ovarian endometriomas before ovarian stimulation. *Reprod Biomed Online*. 2009;19(1):121-5.
54. Torres-de la Roche LA, Devassy R, de Wilde MS, Cezar C, Krentel H, Korell M, et al. A new approach to avoid ovarian failure as well function-impairing adhesion formation in endometrioma infertility surgery. *Arch Gynecol Obstet*. 301. Germany2020. p. 1113-5.
55. Johnstone EB, Link MH. Controversies in the Management of Endometrioma: To Cure Sometimes, to Treat Often, to Comfort Always? *Clin Obstet Gynecol*. 2015;58(4):754-64.
56. Chang HJ, Han SH, Lee JR, Jee BC, Lee BI, Suh CS, et al. Impact of laparoscopic cystectomy on ovarian reserve: serial changes of serum anti-Müllerian hormone levels. *Fertil Steril*. 2010;94(1):343-9.
57. Ercan CM, Duru NK, Karasahin KE, Coksuer H, Dede M, Baser I. Ultrasonographic evaluation and anti-mullerian hormone levels after laparoscopic stripping of unilateral endometriomas. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2011;158(2):280-4.
58. Ercan CM, Sakinci M, Duru NK, Alanbay I, Karasahin KE, Baser I. Antimullerian hormone levels after laparoscopic endometrioma stripping surgery. *Gynecol Endocrinol*. 2010;26(6):468-72.
59. Sönmezer M, Taşkın S. Fertility preservation in women with ovarian endometriosis. *Womens Health (Lond)*. 2015;11(5):625-31.
60. Var T, Batioglu S, Tonguc E, Kahyaoglu I. The effect of laparoscopic ovarian cystectomy versus coagulation in bilateral endometriomas on ovarian reserve as determined by antral follicle count and ovarian volume: a prospective randomized study. *Fertil Steril*. 2011;95(7):2247-50.
61. Wu CQ, Albert A, Alfaraj S, Taskin O, Alkusayer GM, Havelock J, et al. Live Birth Rate after Surgical and Expectant Management of Endometriomas after In Vitro Fertilization: A Systematic Review, Meta-Analysis, and Critical Appraisal of Current Guidelines and Previous Meta-Analyses. *J Minim Invasive Gynecol*. 2019;26(2):299-311.e3.
62. Liang Y, Yang X, Lan Y, Lei L, Li Y, Wang S. Effect of Endometrioma cystectomy on cytokines of follicular fluid and IVF outcomes. *J Ovarian Res*. 2019;12(1):98.

63. Brink Laursen J, Schroll JB, Macklon KT, Rudnicki M. Surgery versus conservative management of endometriomas in subfertile women. A systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2017;96(6):727-35.
64. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Endometriosis and infertility: a committee opinion. *Fertil Steril.* . 2012.
65. American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice bulletin no. 114: management of endometriosis. *Obstet Gynecol.* 2010.
66. Surrey ES. Endometriosis-Related Infertility: The Role of the Assisted Reproductive Technologies. *Biomed Res Int.* 2015;2015:482959.
67. Polat M, Yarali I, Boynukalin K, Yarali H. In vitro fertilization for endometriosis-associated infertility. *Womens Health (Lond).* 2015;11(5):633-41.
68. Hong SB, NR L, SK K, H K, BC J, CS S, et al. In vitro fertilization outcomes in women with surgery induced diminished ovarian reserve after endometrioma operation: comparison with diminished ovarian reserve without ovarian surgery. *Obstet Gynecol Sci* 60(1):63–682017.
69. Somigliana E, N B, L B, P V, P V, L F. Surgical excision of endometriomas and ovarian reserve: a systematic review on serum antimullerian hormone level modifications. *Fertil Steril* 98(6):1531–15382012.
70. Leone Roberti Maggiore U, Gupta JK, Ferrero S. Treatment of endometrioma for improving fertility. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2017;209:81-5.
71. Opøien HK, Fedorcsak P, Omland AK, Abyholm T, Bjercke S, Ertzeid G, et al. In vitro fertilization is a successful treatment in endometriosis-associated infertility. *Fertil Steril.* 2012;97(4):912-8.
72. Vercellini P, Vigano P, Somigliana E, Fedele L. Endometriosis: pathogenesis and treatment. *Nat Rev Endocrinol.* 2014;10(5):261-75.
73. Ferrero S, Scala C, Tafi E, Racca A, PL. V, Leone Roberti Maggiore U. Impact of large ovarian endometriomas on the response to superovulation for in vitro fertilization: a retrospective study. . 2017.
74. Prefumo F, Rossi AC. Endometriosis, endometrioma, and ART results: Current understanding and recommended practices. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018;51:34-40.

