

Tratamento da endometriose associada à infertilidade - revisão da literatura

Treatment of endometriosis associated with infertility - a literature review

Ana Maria Larotonda Vieira Crosera¹
 Carlos Henrique Fontana Vieira²
 Marise Samama³
 Ciro Drech Martinhago⁴
 Joji Ueno⁵

Palavras-chave

Endometriose
 Infertilidade
 Terapia combinada

Key words

Endometriosis
 Infertility
 Combined modality therapy

Resumo

A endometriose é uma desordem estrogênio-dependente definida pela presença de tecido endometrial fora da cavidade uterina, e é uma das principais causas de infertilidade feminina. A melhor escolha para seu tratamento, associado à infertilidade, ainda permanece obscura. As evidências científicas disponíveis indicam que a supressão da função ovariana, apenas com o tratamento hormonal, não melhora as taxas de gravidez. O tratamento cirúrgico é, entretanto, provavelmente eficaz em todos os estágios da doença. Nos casos de endometriose mínima e leve, corrigida cirurgicamente e com anatomia pélvica normal, a inseminação intrauterina (IU), acompanhada de hiperestímulo ovariano controlado, é recomendada. Em casos de endometriose avançada, especialmente se estiver associada a alterações tubárias, fatores masculinos ou falha de tratamento prévio, após laparoscopia, a melhor opção é a Fertilização *in vitro* (FIV). O sucesso pode ser maior com o tratamento de análogos de gonadotropina (GnRH) de três a seis meses antes da FIV. Finalmente, é importante ressaltar que as recomendações acima deverão ser revistas à medida que estudos clínicos randomizados e controlados mostrarem evidências mais concretas e confiáveis dessa enigmática doença.

Abstract

Endometriosis is an estrogen-dependent disorder defined as the presence of endometrial tissue outside of the uterine cavity, and is a leading cause of female infertility. The optimal choice for its treatment associated with infertility remains obscure. The available scientific evidence indicates that suppression of ovarian function with hormonal treatment is not effective and should not be offered for this indication alone, and it does not get better pregnancy rates. Surgery treatment is probably efficacious for all stages of the disease. Intrauterine insemination (IUI) with controlled ovarian stimulation is effective in endometriosis minimal-mild and surgically corrected when the pelvic anatomy is normal. In advanced endometriosis cases, especially if tubal function is compromised, if there is also male factor infertility, and other treatments have failed, *in vitro* fertilization (IVF) is the appropriate treatment. The success may increase with gonadotropin-releasing hormone analog treatment (GnRH) for three to six months before IVF. Finally, it is important to emphasize that the recommendation above should be revised as randomized controlled clinical trials with more concrete and reliable evidence of this enigmatic disease.

Instituto de Ensino e Pesquisa (IEP) do Hospital Sírio-Libanês – São Paulo, (SP), Brasil
 Clínica Grupo de Endoscopia e Reprodução Assistida (GERA) – São Paulo, (SP), Brasil

¹ Pós-graduanda do Curso de Especialização em Medicina Reprodutiva do IEP do Hospital Sírio-Libanês – São Paulo (SP), Brasil

² Professor Doutor do Curso de Especialização em Medicina Reprodutiva do IEP do Hospital Sírio-Libanês – São Paulo (SP), Brasil

³ Professora Doutora do Curso de Especialização em Medicina Reprodutiva do IEP do Hospital Sírio-Libanês – São Paulo (SP), Brasil

⁴ Professor Doutor do Departamento de Genética Médica e Biologia Molecular do Laboratório RDO Diagnósticos Médicos – São Paulo (SP), Brasil

⁵ Professor Doutor e Coordenador do Curso de Especialização em Medicina Reprodutiva do IEP do Hospital Sírio-Libanês; Diretor da Clínica GERA.

Endereço para correspondência: Ana Maria Larotonda Vieira Crosera – Clínica GERA – Rua Peixoto Gomide, 515, conjunto 11-12 – CEP-01409-001 – São Paulo (SP), Brasil – Tel.: (11) 3266-7975 – e-mail: instituto@medicinareprodutiva.org

Introdução

A endometriose é caracterizada pela presença de tecido endometrial funcionante (glândula e/ou estroma) fora da cavidade uterina, podendo comprometer diversos locais como, por exemplo, ovários, peritônio, ligamentos uterossacros, região retrocervical, septo retovaginal, além de bexiga, reto, sigmoide e outras porções do tubo digestivo. É uma das afecções benignas mais comuns durante o período de vida reprodutiva da mulher, em todos os grupos étnicos e sociais¹(A).

Os focos de endometriose podem ser classificados como superficiais ou profundos, dependendo da sua profundidade maior ou menor que 5 mm, o que tem importância tanto no que se refere à severidade dos sintomas quanto na abordagem terapêutica²(D).

Todos os sistemas de classificação da endometriose são subjetivos, visto que apresentam uma pobre sintomatologia correlacionada a dor, entretanto podem ser de grande valor no prognóstico da infertilidade³(B).

Do ponto de vista fisiopatológico, a presença de focos endometriais ectópicos está associada a alterações anatômicas, endócrinas, imunológicas e inflamatórias no peritônio pélvico, o que causa liberação de prostaglandinas e possibilita o aparecimento de processo aderencial com diferentes graus de distorções anatômicas. Trata-se de uma condição que requer a presença de hormônios ovarianos para sua manutenção. Assim, a presença de tais focos pode causar o binômio dor e infertilidade nas portadoras da doença⁴(A).

O mecanismo pelo qual a endometriose causa a infertilidade ainda é obscuro. Quando a doença é avançada, a distorção da anatomia pélvica, aderências e oclusão tubária apresentam óbvia relação causal com a infertilidade⁵(D). A maioria das mulheres, entretanto, apresenta-se com endometriose mínima e/ou moderada, sem evidência física de problema na liberação e/ou captura de oócitos e sem disfunções anatômicas. Esse grupo de pacientes com formas leves de endometriose e com fecundidade reduzida ainda constitui objeto de discussão²(D).

Estudos descrevem anormalidades endócrinas como crescimento folicular alterado ou sua diminuição, fase folicular curta, insuficiência lútea, síndrome do folículo luteinizado (LUF) e maior incidência de hiperprolactinemia em pacientes portadoras de infertilidade associada à endometriose⁶(D).

Outros estudos descrevem também a participação de células imunológicas, como linfócitos, células *natural killers*, macrófagos ativados e concentrações elevadas de interleucinas 2 (IL-2) (resposta Th-1) dosada no fluido peritoneal como causa

da persistência e progressão dos implantes, e determinam uma associação com a infertilidade⁷(D).

Ainda no ambiente peritoneal, caracterizado pelo aumento das prostaglandinas, de citocinas locais, e aumento do estresse oxidativo. Algumas citocinas interfeririam na interação entre os gametas, na reação acrossômica e na motilidade dos espermatozoides, assim como no desenvolvimento embrionário⁸(D).

Talvez todos os fatores possam agir sinergicamente¹(D).

Devido ao fato de sua etiologia ser desconhecida, não há ainda um tratamento definitivo para a endometriose. Em mulheres inférteis com endometriose e que desejam conceber, o tratamento clínico, cirúrgico, associado, expectante ou por técnicas de reprodução assistida pode ser uma alternativa.

O objetivo deste estudo foi fazer uma revisão da literatura apresentando os aspectos importantes e controversos dos tratamentos da endometriose, em seus diferentes estágios, nas mulheres inférteis.

Metodologia

A revisão bibliográfica foi realizada por meio das bases de dados PubMed, Medline, Biblioteca Cochrane. Na busca, foram utilizados os seguintes termos: infertilidade, endometriose, GnRH agonista, FIV, Técnicas de Reprodução Assistida. Também foram consultadas as diretrizes da Sociedade Europeia de Embriologia e Reprodução Humana (ESHRE) e a Sociedade Americana de Medicina Reprodutiva (ASRM).

Endometriose e fertilidade

A endometriose acomete aproximadamente 10 a 20% das mulheres em idade reprodutiva¹(D), e alguns estudos relatam que de 30 a 50% das mulheres com endometriose são inférteis, sugerindo um possível papel da doença na etiopatogênese da infertilidade⁹(D).

Outros autores sugerem que a taxa de fecundidade em mulheres com endometriose é menor do que naquelas com infertilidade idiopática, sugerindo, portanto, que a endometriose causa a infertilidade¹⁰(D).

Os vários estudos que sustentam a tese de que o tratamento específico da endometriose melhora a infertilidade contêm falhas metodológicas por não apresentarem grupo controle. Somente alguns estudos citam fatores prognósticos relevantes, como: idade da paciente, tipo e duração da infertilidade, presença de fator masculino ou defeitos tubários¹⁰(D). No entanto, há estudos que têm evidenciado menores taxas de fecundidade em mulheres com endometriose leve (0,024 e 0,019), quando comparadas com mulheres férteis normais^{11,12}(A).

Lançando mão de um estudo coorte prospectivo realizado por Bérubé *et al.* (1998) para estabelecer se havia diferença significativa entre a taxa de fecundidade de mulheres inférteis com endometriose, e mulheres inférteis sem causa aparente (ESCA), os autores observaram que as taxas de fecundidade foram semelhantes nos dois grupos (18,2 e 23,7%, para endometriose e ESCA, respectivamente), sugerindo que a endometriose não teria papel na redução da taxa de gravidez¹³(B).

Tratamento da infertilidade associada à endometriose

O tratamento da infertilidade associado à endometriose depende de algumas variáveis, como idade da paciente, tempo de infertilidade, e grau de severidade da doença¹(D).

Tratamento expectante

O tratamento expectante é possível se a paciente for jovem, e o tempo de infertilidade for pequeno.¹(D).

Tratamento clínico

Vários são os medicamentos e esquemas terapêuticos usados no tratamento da endometriose, os quais se baseiam no fato de o tecido endometrial ser receptivo e dependente do estrogênio, criando, assim, um ambiente hipostrogênico que leva à interrupção do ciclo de estimulação, possibilitando, muitas vezes, a regressão dos implantes endometriais.

Até o momento, não existem provas de que apenas o tratamento hormonal para endometriose associada à infertilidade tenha valor e, muito menos, de que aumente a taxa de gravidez¹⁴(A). Sua grande valia se dá no tratamento da dor pélvica; alguns autores sugerem sua importância em certos casos de endometriose severa, antes de se iniciar o tratamento pelas técnicas de reprodução assistida¹⁵(B).

Tratamento cirúrgico

A cirurgia laparoscópica é considerada o padrão-ouro no tratamento de endometriose associada à infertilidade¹(A).

Os objetivos principais da cirurgia em pacientes com endometriose são: remover completamente todos os implantes endometriais e aderências dos órgãos envolvidos e restabelecer a anatomia normal da pelve. O manejo delicado do tecido e a hemostasia meticulosa são fundamentais para se evitar a formação de novas aderências e focos endometrióticos²(D).

A cirurgia laparoscópica para endometriose consiste em eletrocauterização ou destruição a laser dos implantes endometrióticos e adesiólise para melhorar a fertilidade, nos casos de endometriose mínima e leve, e é mais efetiva quando comparada com apenas laparoscopia diagnóstica¹¹(A).

Tal recomendação é baseada na revisão sistemática de ensaio clínico randomizado. Nesse estudo, o objetivo principal foi avaliar se a cirurgia laparoscópica aumenta a fecundidade em mulheres inférteis com endometriose mínima ou leve. Foram estudadas 341 mulheres inférteis, de 20 a 39 anos com endometriose mínima ou leve. Durante a laparoscopia diagnóstica, as mulheres eram randomizadas para se submeterem à ressecção ou à ablação dos focos de endometriose visíveis ou faziam apenas o diagnóstico laparoscópico. Essas mulheres foram acompanhadas durante 36 semanas após a laparoscopia e aquelas que engravidaram durante esse período foram acompanhadas até a 20ª semana de gravidez.

A conclusão desse estudo foi que a ressecção ou a ablação laparoscópica em endometriose mínima ou leve aumenta a fecundidade em mulheres inférteis¹¹(A).

Uma crítica a esse estudo é que as pacientes não sabiam se tinham sido ou não submetidas a tratamento cirúrgico durante a laparoscopia, o que introduz um viés na análise dos dados obtidos. Não foram encontradas evidências de que a taxa de fecundidade após tratamento cirúrgico tenha sido influenciada pelo método de ablação utilizado, seja ele eletrocirúrgico ou a laser¹¹(A).

Dessa maneira, e até que novos estudos sejam publicados, se, durante a realização da laparoscopia diagnóstica em paciente infértil, for identificada a presença de endometriose mínima ou leve, deve-se proceder à ablação cirúrgica das lesões e adesiólise¹²(A).

Quanto aos casos de endometriose moderada ou severa, não dispomos de estudos clínicos randomizados controlados ou meta-análises que tenham avaliado se a remoção cirúrgica melhora as taxas de gestação¹⁵(B).

Tem sido observada uma correlação negativa entre o estágio da endometriose e a taxa cumulativa de gravidez espontânea depois da remoção cirúrgica da endometriose, constatação essa que não é estatisticamente significativa¹⁶(B).

Endometriomas

Uma revisão da Cochrane para determinar a técnica cirúrgica mais efetiva no tratamento de endometriomas, ablação ou exérese da cápsula, avaliou dois estudos randomizados sobre o manejo laparoscópico de endometriomas com diâmetro maior que 3 cm²²A. Alguns ensaios clínicos randomizados demonstraram que a exérese laparoscópica da cápsula estava associada à diminuição tanto da recorrência do endometrioma, quanto da necessidade de reintervenção, além do aumento da taxa de gravidez espontânea (avaliada de dois a 24 meses após a abordagem cirúrgica) em mulheres com subfertilidade documentada²³(A).

Independentemente da técnica cirúrgica utilizada, recomenda-se enviar o material para estudo histológico, para identificar a endometriose e principalmente excluir doenças malignas¹(D).

A Sociedade Europeia de Reprodução Humana e Embriologia (ESHRE), em seu *guideline*¹(D), postula que espécimes histológicos sejam obtidos de cistos com características de endometriomas quando maiores que 4 cm de diâmetro³(D). Segundo a última publicação da ESHRE, a exérese laparoscópica de endometriomas maiores que 4 cm melhora a fertilidade, caracterizada pelo aumento nas taxas de gestação espontânea após a intervenção cirúrgica se comparada com a drenagem e a coagulação da pseudocápsula²⁴(A), estando, ao mesmo tempo, associada a um menor risco para a recorrência do cisto²³(A). A adoção do tratamento cirúrgico como abordagem exclusiva para infertilidade associada à endometriose, contudo, requer individualização do caso de cada paciente¹(D).

No caso do procedimento de reprodução assistida, alguns estudos relatam que a presença do endometrioma não afeta os resultados do ciclo de FIV. Mas, apesar das controvérsias, as publicações da ESHRE recomendam a exérese laparoscópica de endometriomas com diâmetro maior que 4 cm previamente ao início do ciclo da estimulação ovariana controlada, com o objetivo de fazer diagnóstico anatomopatológico, diminuir os riscos de infecção, facilitar o acesso aos folículos durante a captação oocitária e, possivelmente, melhorar a resposta ovariana à administração de gonadotrofinas¹(D).

Se, por um lado, as evidências suportam o benefício da exérese da pseudocápsula do endometrioma em termos de diminuição da taxa de recorrência e na necessidade de reintervenção (além do aumento da taxa de gravidez espontânea nos meses subsequentes), por outro lado, postula-se um efeito potencial desse procedimento sobre a redução da reserva ovariana¹(D).

Deve-se, portanto, procurar minimizar o dano ao parênquima ovariano aparentemente normal durante o ato operatório. A decisão deve ser reconsiderada se a paciente foi previamente submetida à cirurgia ovariana¹(D).

Endometriose profunda e endometriose de retosigmoide

A endometriose profunda é frequentemente multifocal e afeta a região retrocervical, o ligamento útero sacral, a vagina, o intestino, a bexiga e o ureter.

O procedimento cirúrgico assume o papel terapêutico principal e a exérese cirúrgica completa pode ser feita em um ou mais tempos cirúrgico, mas a paciente deverá sempre ser informada²⁵(D).

Atualmente, os autores partem do princípio de que o diagnóstico pré-operatório é essencial, seja por ultrassom transvaginal

com preparo intestinal, seja por Ressonância Nuclear Magnética ou pela ecoendoscopia retal. Assim, definidos o local da lesão, seu tamanho e sua relação com a camada intestinal, pode-se decidir pela melhor forma de extirpar a lesão profunda²⁵⁻²⁷(D).

Devido ao fato de a endometriose profunda ser muito complexa, deverá ser tratada num centro de referência avançado que seja capaz de fazer o correto tratamento multidisciplinar, com profissionais altamente qualificados¹(D).

Quando o tratamento cirúrgico é decidido, deve ser radical, com excisão de todos os focos ou lesões profundas¹(D). Nos casos de endometriose intestinal com ressecção segmentar, há melhora nos resultados da endometriose, sem afetar a chance de concepção²⁸(A).

Realizado o tratamento cirúrgico, indica-se o tratamento clínico subsequente para controlar a dor e diminuir as possibilidades de recidiva da doença¹(D).

Tratamento pós-operatório

Nos últimos 20 anos, o uso de agonista de GnRH tem sido incorporado a protocolos de estimulação ovariana e, hoje, mais de 85% dos ciclos de FIV realizados utilizam alguns dos agonistas do GnRH disponíveis no mercado¹⁷(A). Com o uso deles, conseguiu-se diminuir a incidência de luteinização prematura de 20 para 2% e o recrutamento de uma maior número de folículos¹⁷(A).

Alguns estudos, contudo, sugerem haver um aumento nas taxas de gravidez se uma supressão prolongada com agonista do GnRH for realizada antes do ciclo de reprodução assistida¹⁸(B).

Há alguns ensaios clínicos controlados e randomizados (RTC) que sustentam essa abordagem.

O RTC avaliou o efeito do uso de agonista do GnRH administrado por três meses antes da FIV em pacientes inférteis com endometriose confirmada cirurgicamente.

Neste estudo, os autores concluíram que a administração de agonista de GnRH por três meses, antes da hiperestimulação ovariana controlada em mulheres inférteis com endometriose, tem resultado significativamente mais alto em taxas de gravidez em curso após FIV— do que apenas hiperestimulação ovariana controlada, em pacientes similares¹⁹(A).

Outro estudo controlado, prospectivo e randomizado avaliou se a terapia ultralonga com agonista de GnRH depois do tratamento cirúrgico da endometriose e antes das técnicas de reprodução assistida influencia na taxa de gravidez²⁰(A).

Os dados deste estudo demonstram que a terapia ultralonga com agonista do GnRH após cirurgia pode aumentar a taxa de gravidez em ciclos de reprodução assistida nas pacientes com endometriose avançada. Esse achado é especialmente evidente

em pacientes submetidas à FIV ou injeção intracitoplasmática de espermatozoide (ICSI). Assim, pacientes com estágios avançados de endometriose (III-IV) deverão se beneficiar da terapia ultralarga com a-GnRH²⁰(A). Em contrapartida, pacientes com estágios (I-II) de endometriose não se beneficiarão com esse tratamento²⁰ (A).

Uma recente revisão da Cochrane também sugere que a administração de análogos de GnRH por um período de três a seis meses antes da FIV ou da ICSI, em mulheres com endometriose, aumentam em quatro vezes a probabilidade de gravidez clínica²¹(B). Entretanto, estes autores enfatizaram que esta recomendação é baseada em poucos estudos randomizados, sendo necessárias pesquisas futuras, particularmente no mecanismo de ação.

Reprodução Assistida (RA)

As modalidades de tratamento são várias, mas tem-se considerado que a melhor e mais eficaz forma de tratamento da infertilidade associada à endometriose é a RA.

A realização de hiperestimulação controlada com citrato de clomifeno ou gonadotrofinas associada à inseminação intrauterina (IIU) melhora a fertilidade em pacientes com endometriose mínima e leve²⁸(A). Todavia, essa conduta poderá ser adotada excluindo fator masculino, idade da paciente (>35 anos), falhas de tentativas prévias, ressaltando-se as taxas esperadas de fecundidade por ciclos (0,09 a 0,13)²⁸(A).

Segundo o *guideline* da ESHRE, é uma abordagem apropriada a FIV com transferência embrionária (FIVETE) no tratamento da infertilidade associada à endometriose, especialmente nos casos de disfunção tubária, presença de fator masculino associado e/ou falha após outras medidas terapêuticas³(B).

Uma meta-análise publicada em 2002 evidenciou menores taxas de gravidez obtidas após FIVETE em pacientes com endometriose, quando comparadas com pacientes com infertili-

dade de causa tubária²⁹(A). Contudo, essa meta-análise incluiu estudos antigos que utilizaram captação oocitária laparoscópica e protocolos menos efetivos de estimulação ovariana. Por outro lado, a *Society for Assisted Reproductive Technology* não evidenciou efeitos adversos da endometriose sobre as taxas de gestação pós-FIVETE³(A).

Os mecanismos envolvidos não são bem entendidos, mas parece haver uma pior qualidade oocitária, o que poderia afetar a taxa de implantação. Não há, entretanto, consenso em relação a isso.

A heterogeneidade dos estudos analisados, por sua vez, torna as conclusões questionáveis. Portanto, a adoção dessa conduta deve ser individualizada e discutida com as pacientes, considerando-se outros fatores que podem determinar o sucesso dos procedimentos de reprodução assistida³(D).

Conclusões

Um dos temas que gera mais discussões é se existe um vínculo entre endometriose e a infertilidade, já que os investigadores ainda não estabeleceram com clareza uma relação de causa e efeito entre eles. Embora sejam muitas as teorias descritas, a associação de endometriose à infertilidade, mais concretamente em seus estágios iniciais, é puramente especulativa.

Devido à elevada prevalência da endometriose em mulheres inférteis e ao fato de as diferentes abordagens terapêuticas descritas serem conflitantes, esta revisão tem por objetivo apresentar as evidências científicas disponíveis acerca das diversas modalidades de tratamentos de endometriose em seus diferentes estágios relacionados com infertilidade.

Por fim, é importante ressaltar que as recomendações acima descritas deverão ser revistas à medida que estudos clínicos randomizados, controlados e com casuística adequada gerarem evidências mais concretas e confiáveis.

Leituras suplementares

1. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. [Página da internet]. (Acesso em 30 Jun 2007). Disponível em: <http://guidelines.endometriosis.org/>.
2. American Society for Reproductive Medicine. Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996. *Fertil Steril*. 1997;67(8):21-21.
3. Kennedy S, Bergqvist A, Chapron C, D'Hooghe T, Dunselman G, Greg R, Hummelshoj L, Prentice A, Saridogan E. ESHRE Special Interest Group for Endometriosis and Endometrium Guideline Development Group. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. *Hum Reprod*. 2005;20(10):2698-704.
4. Giudice LC, Kao LC. Endometriosis. *Lancet*. 2004;364(9447):1789-99.
5. Olive DL, Schwartz LB. Endometriosis. *N Engl J Med*. 1993;328(24):1759-69.
6. Tummon IS, Maclin VM, Radwanska E, Binor Z, Dmowski WP. Occult ovulatory dysfunction in women with minimal endometriosis or unexplained infertility. *Fertil Steril*. 1998;50(5):716-20.
7. Viganò P, Parazzini F, Somigliana E, Vercillini P. Endometriosis: epidemiology and aetiological factors. *Best Pract Res Clin Obstet Gynecol* 2004;18(2):177-200.
8. Amaral VF, Bydlowski SP, Peranovich TC, Navarro PA, Sbbiah MT, Ferriani RA. Lipid peroxidation in the peritoneal fluid of infertile women with peritoneal endometriosis. *Eur J Obst Gynecol Reprod Biol*. 2005;119(1):72-5.
9. Donnez J, Smets M, Jadoul P, Pirard C, Squifflet J. Laparoscopic management of peritoneal endometriosis, endometriotic cysts, and rectovaginal adenomyosis. *Ann N Y Acad Sci*. 2003;997:274-81.
10. Collins JA, Burrows EA, Wilan AR. The prognosis for live birth among untreated infertile couples. *Fertil Steril*. 1995;64(1):22-8.
11. Marcoux S, Maheux R, Bérubé S. Laparoscopic surgery in infertile women with minimal or mild endometriosis. Canadian Collaborative Group on Endometriosis. *N Engl J Med*. 1997;337(4):217-22.
12. Parazzini F. Ablation of lesions or no treatment in minimal-mild endometriosis in infertile women: a randomized trial. Gruppo Italiano per lo Studio dell'Endometriosis. *Hum Reprod*. 1999;14(5):1332-4.

13. Bérubé S, Marcoux S, Langevin M, Maheux R. Fecundity of infertile women with minimal or mild endometriosis and women with unexplained infertility. The Canadian Collaborative Group on Endometriosis. *Fertil Steril*. 1998;69(6):1034-41.
14. Hughes E, Brown J, Collins JJ, Farquhar C, Fedorkow DM, Vandekerckhove P. Ovulation suppression for endometriosis. *Cochrane Database. System Rev*. 2007;(3):CD00015.
15. Adamson GD. Treatment of endometriosis-associated infertility. *Semin Reprod Endocrinol*. 1997;15(3):263-71.
16. Osuga Y, Koga K, Tsutsumi O, Yano T, Maruyama M, Kugu K, et al. Role of laparoscopy in the treatment of endometriosis-associated infertility. *Gynecol Obstet Invest*. 2002;53 Suppl 1:33-9.
17. Fauser BC, Devroy P, Yen SS, Gosden R, Crowley WF Jr, Braid DT, et al. Minimal ovarian stimulation for IVF: appraisal of potential benefits and drawbacks. *Hum Reprod*. 1999;14(11):2681-6.
18. Marcus SF, Edwards RG. High rates of pregnancy after long-term down-regulation of women with severe endometriosis. *Am J Obstet Gynecol*. 1994;171(3):812-7.
19. Surrey ES, Silverberg KM, Surrey MW, Schoolcraft WB. Effect of prolonged gonadotropin-releasing hormone agonist therapy on the outcome of in vitro fertilization-embryo transfer in patients with endometriosis. *Fertil Steril*. 2002;78(4):699-704.
20. Rickes D, Nickel I, Kropf S, Kleinstein J. Increased pregnancy rates after ultralong postoperative therapy with gonadotropin-releasing hormone analogs in patients with endometriosis. *Fertil Steril*. 2002;78(4):757-62.
21. Sallan HN, Garcia-Velasco JA, Dias S, Arici A. Long-term pituitary down-regulation before in vitro fertilization (IVF) for women with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;25(1):CD00463.
22. Hart R, Hickey M, Maouris P, Buckett W, Garry R. Excisional surgery versus ablative surgery for ovarian endometriomata: a Cochrane Review. *Hum Reprod*. 2005;20(11):3000-7.
23. Vercellini P, Chapron C, De Giorgi O, Consonni D, Frontino G, Crosignani PG. Coagulation or excision of ovarian endometriomas? *Am J Obstet Gynecol*. 2003;188(3):606-10.
24. Beretta P, Franchi M, Ghezzi F, Busacca M, Zupi E, Bolis P. Randomized clinical trial of two laparoscopic treatments of endometriomas: cystectomy versus drainage and coagulation. *Fertil Steril*. 1998;70(6):1176-80.
25. Chapron C, Dumontier I, Dousset B, Fritel X, Tardif D, Roseau G, et al. Results and role of rectal endoscopic ultrasonography for patients with deep pelvic endometriosis. *Human Reprod*. 1998;13(8):2266-70.
26. Fedele L, Bianchi S, Portuese A, Borrufo F, Dorta M. Transrectal ultrasonography in the assessment of rectovaginal endometriosis. *Obstet Gynecol*. 1998;91(3):444-8.
27. Abrão MS, Neme RM, Averbach M, Petta CA, Aldrighi JM. Rectal endoscopic ultrasound with a radial probe in the assessment of rectovaginal endometriosis. *J Am Assoc Gynecol Laparosc*. 2004;11(1):50-4.
28. Donnez J, Van Langendonck A. Typical and subtle atypical presentations of endometriosis. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2004;16(5):431-7.
29. Barnhart K, Dunsmoor-Su R, Coutifaris C. Effect of endometriosis on in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 2002;77(6):1148-55.