



Reprodução & Climatério

<http://www.sbrh.org.br/revista>



Artigo original

Perfil epidemiológico das pacientes inférteis com endometriose



Renato de Oliveira *, Deborah dos Santos Musich,
Mariana Prince Santiago Fontes Ferreira, Fabia Lima Vilarino e Caio Parente Barbosa

Faculdade de Medicina do ABC (FMABC), Santo André, SP, Brasil

INFORMAÇÕES SOBRE O ARTIGO

Histórico do artigo:

Recebido em 28 de fevereiro de 2015

Aceito em 24 de março de 2015

On-line em 18 de junho de 2015

Palavras-chave:

Dismenorreia

Endometriose

Infertilidade

Mioma

R E S U M O

Objetivo: Descrever o perfil epidemiológico e clínico de pacientes inférteis com endometriose.

Métodos: Estudo transversal que avaliou 450 prontuários de mulheres que procuraram tratamentos de reprodução assistida entre outubro de 2006 e maio de 2012. Analisaram-se sintomas como dismenorreia, intensidade da dor, alterações intestinais e doenças associadas. O software estatístico usado foi o Stata 11.0.

Resultados: A mediana de idade foi 34 anos. A dismenorreia acometeu 84,2% das pacientes, de intensidade grave em 40,4%. Alterações intestinais presentes em 54,4%. Dentre as doenças ginecológicas associadas, destaca-se mioma em 23,3%. Em relação às doenças em tratamento, destaca-se a metabólica (8,4%).

Discussão: Sabe-se que a dismenorreia é o sintoma mais prevalente nas mulheres com endometriose, assim como alterações intestinais, presente em 6% a 30% das mulheres com a endometriose profunda. Justifica-se a relação com outras doenças também estrogênio-dependentes, como miomas e pólipos, devido ao endométrio dessas mulheres ter aromatasas p450 e cyp19, que gerariam ambiente hiperestrogênico. No grupo estudado de mulheres brasileiras, o perfil de idade compreende a quarta década de vida, com infertilidade predominantemente primária, significativa prevalência de dismenorreia grave e associação com pólipos e mioma.

© 2015 Sociedade Brasileira de Reprodução Humana. Publicado por Elsevier Editora Ltda.

Todos os direitos reservados.

Epidemiological profile of infertile patients with endometriosis

A B S T R A C T

Aims: To describe epidemiological and clinical aspects of infertile patients with endometriosis.

Methods: Cross section study of 450 medical records of infertile patients with endometriosis from October, 2006 to May, 2012. Symptoms such as dysmenorrhea, pain intensity, intestinal

Keywords:

Dysmenorrhoea

Endometriosis

* Autor para correspondência.

E-mail: oliveiraxl@hotmail.com (R. de Oliveira).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recli.2015.03.005>

1413-2087/© 2015 Sociedade Brasileira de Reprodução Humana. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

Infertility
Myoma

disorders where analyzed, as well as, associated diseases and treatments. The statistical software used was Stata 11.0.

Results: The median age was 34 years. 84.2% of patients presented dysmenorrhea and 40.4% had severe pain intensity. Intestinal disorders was found in 54.4%. From the associated gynecologic diseases, 23.3% had myoma. Metabolic disease was found in 8.4% among the diseases in treatment.

Discussion: It is known that dysmenorrhea is the most prevalent symptom in women with endometriosis, as well as intestinal disorders, that can be found between 6% and 30% women with severe endometriosis. Other studies have demonstrated the relationship of estrogen-dependent disease and women with endometrial endometriosis with aromatase enzyme P450 CYP19 mutations; which generate a hyperestrogenic environment, contributing to the development of polyps and myomas. The profile of these patients was traced as being in the fourth decade of life, with predominantly primary infertility with prevalent symptoms of severe dysmenorrhea and association with polyps and myomas.

© 2015 Sociedade Brasileira de Reprodução Humana. Published by Elsevier Editora Ltda.
All rights reserved.

Introdução

A endometriose é uma condição crônica estrogênio-dependente caracterizada pela presença de tecido endometrial, composto por glândulas e estroma de localização extrauterina, de grande prevalência em mulheres em idade reprodutiva e frequentemente associada à dor e à infertilidade.¹⁻³ Estima-se mais de 70 milhões de mulheres com endometriose no mundo, uma das principais causas de hospitalização ginecológica em países industrializados, portanto de clara importância epidemiológica.²

Os sintomas, quando presentes, podem trazer tanto prejuízos físicos quanto emocionais devido às intervenções cirúrgicas e medicamentosas, à redução das atividades laborais e à interferência nas relações afetivas e familiares.⁴

Aproximadamente 16% das pacientes são assintomáticas.⁵ A dor pélvica está presente em 40% dos casos.⁶ Dismenorria e dispareunia, em 40 a 60%.^{7,8} Há a associação com sintomas intestinais e urinários.⁹⁻¹¹ Além disso, ressalta-se a infertilidade em 5 a 50% das mulheres com endometriose.¹²

A endometriose é aventada pela anamnese, pelo exame físico e pelos exames complementares, como ultrassonografia e ressonância nuclear magnética. Porém, em caso de suspeita clínica, a cirurgia permite diagnóstico, com a possibilidade da confirmação histológica, além do tratamento e classificação da doença.¹³

A classificação mais usada, apesar de algumas limitações, é a da American Society of Reproductive Medicine,¹⁴ a qual gradua a doença conforme a profundidade de invasão das lesões, a bilateralidade e o envolvimento dos ovários e das tubas uterinas, assim como a densidade das aderências e o comprometimento do fundo de saco de Douglas. O estadiamento não se correlaciona com a gravidade dos sintomas e tem valor limitado no prognóstico da infertilidade e na conduta.^{15,16}

A associação entre endometriose e infertilidade é alvo de várias pesquisas. Há uma queda na taxa de gestação em mulheres com endometriose quando comparadas com as mulheres sem essa doença,¹⁷ apesar do desconhecimento da causa específica dessa redução.^{18,19}

Se considerarmos apenas as mulheres inférteis, aproximadamente 20 a 50% apresentam endometriose.^{20,21} Dessas, 70% relatam dor pélvica crônica.²²

Por se tratar de uma doença tão heterogênea e com aspectos clínicos diferentes, o entendimento do perfil epidemiológico e clínico das mulheres inférteis com endometriose de uma população brasileira reconhecida por sua miscigenação torna-se fundamental.

O objetivo deste estudo é descrever aspectos epidemiológicos e clínicos em pacientes inférteis com endometriose a fim de contribuir para o avanço do conhecimento dessa doença.

Métodos

Estudo retrospectivo transversal que avaliou pacientes inférteis com diagnóstico de endometriose atendidas no ambulatório de endometriose do Instituto Ideia Fértil da FMABC entre outubro de 2006 e maio de 2012. Inicialmente, selecionaram-se 600 prontuários e 150 foram excluídos por preenchimento incompleto. Participaram do estudo 450 pacientes.

Fatores de inclusão foram infertilidade e diagnóstico cirúrgico com confirmação histopatológica de endometriose e estadiamento de acordo com a classificação revisada pela American Society of Reproductive Medicine (ASRM) em 1996,¹⁴ em graus I, II, III e IV, respectivamente, mínima, leve, moderada e grave.

Consideraram-se inférteis as pacientes que apresentaram, sem sucesso, mínimo de um ano de tentativas de gravidez, com vida sexual regular e sem uso de métodos contraceptivos.

Os dados foram coletados a partir da anamnese do prontuário eletrônico das consultas do ambulatório de endometriose do Instituto Ideia Fértil. Esses dados foram tabulados em uma planilha do Excel, para posterior análise estatística.

Avaliaram-se idade, tabagismo, doenças ginecológicas associadas, doenças clínicas em tratamento, antecedentes familiares de parentes de primeiro grau, como endometriose,

depressão, doença reumática, lúpus e fibromialgia, e antecedentes obstétricos.

Quanto aos sintomas, avaliaram-se dismenorreia e seu grau de intensidade (leve, moderada, grave e incapacitante), conforme escala visual da dor,²² disporeunia, dor fora do período menstrual, infertilidade (tipo e tempo), alterações intestinais e urinárias.

As doenças ginecológicas associadas foram pólipos endometriais, miomas uterinos, defeitos Müllerianos, síndrome do ovário policístico (SOP), nódulos mamários, tumor benigno de ovário e adenomiose.

Por fim, quanto às doenças em tratamento, consideraram-se as psiquiátricas, cardiovasculares, metabólicas, reumáticas, respiratórias, o lúpus e a fibromialgia.

Para a análise estatística, optou-se por apresentar os dados quantitativos com base em valores de mediana, percentil 25 e 75, tendo em vista a não normalidade dos dados (teste de Shapiro-Wilk, $p < 0,05$). Para as variáveis qualitativas, usou-se frequência absoluta e relativa. O software estatístico usado foi o Stata 11.0.

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina do ABC.

Resultados

Em relação à idade das 450 pacientes inférteis com endometriose e ao tempo de infertilidade encontramos, respectivamente, tanto uma mediana de 34 e quatro anos quanto uma média de 34,3 e 3,7 anos.

A distribuição do estadiamento em graus I, II, III e IV foi, respectivamente, 136 (30,2%), 69 (15,3%), 94 (20,9%) e 151 (33,6%). Em relação ao tipo de infertilidade, 348 (77,3%) eram primárias e 102 (22,7%), secundárias. O tabagismo foi relatado como hábito em 38 (8,4%) pacientes. Em relação aos antecedentes familiares, analisaram-se endometriose, depressão, doença reumática, lúpus e fibromialgia. Analisaram-se os antecedentes obstétricos em relação ao tipo de gestação e parto, com o parto vaginal sendo mais frequente (22,9%). Os resultados estão na [tabela 1](#).

A [tabela 2](#) evidencia os sintomas associados à endometriose e ressalta que cada paciente pode apresentar mais de um sintoma. A dismenorreia merece destaque por ser mais frequente e acometer 84,2% das mulheres. A intensidade grave, segundo a escala analógica da dor,²² foi a mais relatada (40,4%). Alterações intestinais, como dor ao evacuar, perda de sangue com as fezes e diarreia cíclica, também foram queixas frequentes e acometeram 54,4% das pacientes inférteis.

Dentre as doenças ginecológicas associadas, a maior prevalência deve-se aos miomas (23,3%), seguida de pólipos (16%). Em relação às doenças em tratamento, consideraram-se doenças psiquiátricas, cardiovasculares, metabólicas, reumáticas, respiratórias, lúpus e fibromialgia. Destacam-se as metabólicas (8,4%), que compreendem, em nosso estudo, as dislipidemias, caracterizadas por elevações do colesterol e do triglicérides, hiperuricemia, anemia ferropriva, diabetes mellitus, tanto tipo 1 quanto o tipo 2, hipertensão arterial e a síndrome metabólica. Os dados podem ser encontrados na [tabela 3](#).

Tabela 1 – Características clínicas do grupo de mulheres inférteis com endometriose

Características clínicas	n	%
<i>Classificação da endometriose</i>		
Mínima (I)	136	30,2
Leve (II)	69	15,3
Moderada (III)	94	20,9
Grave (IV)	151	33,6
<i>Infertilidade</i>		
Primária	348	77,3
Secundária	102	22,7
<i>Tabagismo</i>		
Sim	38	8,4
Não	412	91,6
<i>Antecedentes familiares</i>		
Depressão	95	21,1
Doença reumática	43	9,6
Lúpus eritematoso sistêmico	5	1,1
Fibromialgia	21	4,7
<i>Obstétricos</i>		
Parto vaginal	31	22,9
Aborto provocado	13	2,9
Aborto espontâneo	53	11,8
Gestação ectópica	8	1,8
Total	450	100
	Mediana (p25-75)	Média (dp)
Idade (anos)	34 (31-37)	34,3 (4,6)
Tempo de infertilidade (anos)	4 (2-7)	3,7 (2,6)
dp, desvio padrão.		

Tabela 2 – Sintomas associados à endometriose nas mulheres inférteis estudadas

Sintomas associados ^a	n	%
Disporeunia	106	23,5
Dor fora do período menstrual	105	23,3
Alteração intestinal	245	54,4
Alteração urinária	19	4,2
<i>Dismenorreia</i>		
Leve	74	16,4
Moderada	90	20,0
Grave	153	34,4
Incapacitante	62	13,8
Total	450	100

^a Cada paciente pode apresentar mais de um sintoma associado.

Discussão

A endometriose é diagnosticada principalmente durante a menacme, em geral na quarta década de vida, e acomete pacientes inférteis ou com queixas algícas, principalmente na faixa de 30 a 33 anos.^{2,21,23} No presente estudo, a mediana de idade foi de 34 (± 3) anos.

Os mecanismos que explicam a associação da endometriose com a infertilidade envolvem alterações anatômicas da pelve, anormalidades endócrinas ou ovulatórias, alterações da

Tabela 3 – Doenças associadas à endometriose

Doenças associadas	n	%
<i>Doenças ginecológicas associadas^a</i>		
Mioma uterino	105	23,3
Pólipo endometrial	72	16,0
SOP ^b	11	2,4
Defeito Mülleriano	9	2,0
Nódulo mamário	6	1,3
Tumor benigno de ovário	6	1,3
Adenomiose	5	1,1
<i>Doenças clínicas em tratamento</i>		
Doenças metabólicas	38	8,4
Doenças cardiovasculares	20	4,4
Doenças psiquiátricas	14	3,1
Doenças respiratórias	7	1,6
Fibromialgia	5	1,1
Doença reumática	3	0,7

^a Associação com endometriose e infertilidade.

^b Síndrome dos ovários policísticos.

função peritoneal e alterações hormonais e imunomediadas do endométrio.²⁴ Além disso, mulheres inférteis têm um risco seis a oito vezes maior de ter endometriose em comparação com as férteis,²⁴ assim como a endometriose confere um risco até 20 vezes maior de infertilidade.²

Em relação ao tempo de infertilidade, observou-se uma mediana de quatro anos e prevaleceu a infertilidade primária. Arruda et al.²⁴ relataram um tempo médio entre o início dos sintomas e o diagnóstico de endometriose também de quatro anos para as mulheres cuja principal queixa foi a infertilidade, mas 7,4 anos para aquelas com dor pélvica. Esse atraso no diagnóstico da endometriose foi considerado como uma falta de informação entre os médicos em valorizar a dor cíclica como sinal para investigação de endometriose, além da falsa ideia da menstruação dolorosa como natural. A comparação com um grupo controle beneficiaria a informação relatada em nosso estudo e constitui-se um fator limitante deste trabalho.

Dentro dos sintomas estudados, a dismenorreia foi o mais prevalente (84,2%), principalmente o grau grave, seguido de alterações intestinais (54,4%) e dispareunia (36,9%). É consenso na literatura que a dismenorreia é o sintoma mais prevalente nas mulheres com endometriose.^{2,21,23-28}

A dispareunia foi o segundo sintoma mais relatado em mulheres com endometriose.^{2,24,27} No presente estudo, não se fez a diferenciação do tipo de dispareunia, foi vista em alguns artigos apenas a dispareunia de profundidade, o que seria um possível indicativo de doença profunda.² Segundo a literatura, as alterações intestinais também se mostram de alta prevalência entre as mulheres com endometriose, juntamente com a dismenorreia e a dispareunia.^{2,24} A endometriose intestinal pode ser encontrada entre 6% e 30% das mulheres com endometriose profunda e dificilmente essas mulheres são assintomáticas.² Em geral, apresentam sintomas intestinais, como obstipação, puxo e tenesmo.

Dentre os outros sintomas analisados, as alterações urinárias (4,2%) representaram uma baixa prevalência, em concordância com outros estudos.^{2,26} Em relação à dor fora do período menstrual (23,3%), a população específica estudada mostrou menor prevalência quando comparada com

a de outros estudos, nos quais se configurou a dor pélvica crônica.^{2,24} A associação com a infertilidade e a procura mais precoce por um serviço de reprodução humana poderiam justificar essa diferença, considerando que o tempo de exposição da doença seria menor.

A análise dos antecedentes familiares demonstrou a depressão (21,1%) como a doença mais referida. Poucos estudos consistentes associam a presença de endometriose nos antecedentes familiares e outras doenças associadas, porém concluem que existe um risco maior de ter a doença as pacientes com parentes de primeiro grau com endometriose.^{2,29-31}

Neste estudo, houve uma alta prevalência de mioma (23,3%) e pólipo endometrial (16%), ambas doenças também estrogênio-dependentes.^{2,31} O endométrio de mulheres com endometriose tem a enzima aromatase p450, Cyp19, que não está presente em mulheres saudáveis, e esse distúrbio, relacionado à síntese e à metabolização de estrogênios, gera um ambiente hiperestrogênico.³²

Dentre as doenças em tratamento mais prevalentes, destaca-se a prevalência das metabólicas (8,4%), as quais compreendem hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia, hiperuricemia, anemia ferropriva, *diabetes mellitus* tipo 1 e 2, hipertensão arterial e síndrome metabólica.

Em relação aos antecedentes obstétricos, no presente estudo apenas 22,9% mulheres tiveram gestação. Isso pode reforçar a associação da nuliparidade com a endometriose. Rampinelli et al.³³ evidenciaram a forte associação entre a nuliparidade e a endometriose e demonstraram que até 25-35% das mulheres inférteis têm endometriose e 30 a 40% das mulheres com endometriose são inférteis. Sabe-se ainda que o mecanismo que associa a endometriose à infertilidade depende de diversos fatores, desde distorções anatômicas por aderências pélvicas a fatores imunológicos e genéticos, os quais desregulariam a função ovariana e a motilidade tubo-ovariana.

Entretanto, torna-se difícil determinar se a nuliparidade seria um fator de risco para a endometriose ou se pacientes portadoras dessa doença teriam uma maior dificuldade de engravidar.^{2,34}

Apesar do pequeno número de mulheres que apresentaram gestação, 11,8% das pacientes estudadas tiveram aborto espontâneo. Alguns autores consideraram que abortamentos não estariam relacionados com a endometriose.^{2,35,36} Porém, não há consenso em relação a essa informação, uma vez que há relato de queda na taxa de aborto para zero após a intervenção cirúrgica em mulheres com endometriose³⁷ e foi descrito um maior risco de aborto espontâneo em mulheres com a doença.³⁸

Em relação ao estadiamento cirúrgico das pacientes, 30,2% e 33,6% apresentaram, respectivamente, os extremos de gravidade da doença, ou seja, leve e grave. Sendo assim, por se tratar de pacientes inférteis com endometriose, não se observa um maior número de mulheres inférteis com os graus mais avançados da doença em relação aos mais leves. Isso traz um importante dado, uma vez que pacientes com endometriose grave não têm uma associação com a infertilidade muito superior àquelas com doenças leves, contrariamente ao que poderia se supor. Dessa forma, ter endometriose, independentemente do grau, consiste no principal fator de risco para infertilidade.

Conhecer dados epidemiológicos das pacientes com endometriose permite fazer uma reflexão melhor sobre essa, visto que representa uma das principais afecções ginecológicas benignas da mulher em idade reprodutiva. Entretanto, apesar do caráter benigno, apresenta grande importância no impacto da qualidade de vida, provoca dor pélvica e caracteriza-se como uma das principais causadoras da infertilidade humana.³⁴ A falta de um grupo controle fértil comprovadamente sem endometriose é um fator limitante deste estudo.

Conclusão

O perfil traçado das pacientes com endometriose e infertilidade identificou que estão na quarta década de vida, com infertilidade predominantemente primária e com distribuição semelhante entre os extremos de classificação. Isso sugere que a endometriose, independentemente do grau, é o principal fator de risco para infertilidade. Dentre a sintomatologia apresentada, houve maior prevalência de dismenorreia grave, além da associação com outras doenças, como mioma e pólipos.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS

- do Amaral VF, Dal Lago EA, Kondo W, Souza LC, Francisco JC. Desenvolvimento de modelo experimental de endometriose em ratas. *Rev Col Bras Cir.* 2009;36(3):250-5.
- Bellelis P, Dias JA Jr, Podgaec S, Gonzales M, Baracat EC, Abrão MS. Aspectos epidemiológicos e clínicos da endometriose pélvica: uma série de casos. *Rev Assoc Med Bras.* 2010;56(4):467-71.
- Vilarino FL, Bianco B, Martins AC, Christofolini DM, Barbosa CP. Endometriose em cicatriz cirúrgica: uma série de 42 pacientes. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2011;33(3):123-7.
- Minson FP, Abrao MS, Sardá JJ, Kraychete DC, Podgaec S, Assis FD. Importância da avaliação da qualidade de vida em pacientes com endometriose. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2012;34(1):1-15.
- Barbosa CP, Souza AM, Bianco B, Christofolini D, Bach FA, Lima GR. Frequency of endometriotic lesions in peritoneum samples from asymptomatic fertile women and correlation with CA125 values. *Sao Paulo Med J.* 2009;127(6):342-5.
- Missmer SA, Cramer DW. The epidemiology of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2003;30:1-19.
- Fauconnier A, Chapron C. Endometriosis and pelvic pain: epidemiological evidence of the relationship and implications. *Hum Reprod.* 2005;11(6):595-606.
- Farquahar CM. Extracts from the "clinical evidence". *Endometriosis.* BMJ. 2000;320:1149-52.
- Bellelis P, Podgaec S, Abrão MS. Environmental factors and endometriosis. *Rev Assoc Med Bras.* 2011;57(4):448-52. Portuguese.
- Giudice LC, Kao LC. Endometriosis. *Lancet.* 2004;364(9447):1789-99.
- Nacul AP, Spritzer PM. Aspectos atuais do diagnóstico e tratamento da endometriose. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2010;32(6):298-307.
- McLeod BS, Retzlaff MG. Epidemiology of endometriosis: an assessment of risk factors. *Clin Obstet Gynecol.* 2010;53(2):389-96.
- Hsu AL, Khachikyan I, Stratton P. Invasive and non-invasive methods for the diagnosis of endometriosis. *Clin Obstet Gynecol.* 2010;53(2):413-9.
- Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis 1996. *Fertil Steril.* 1997;67(5):817-21.
- Kinkel K, Frei KA, Balleyguier C, Chapron C. Diagnosis of endometriosis with imaging: a review. *Eur Radiol.* 2006;16(2):285-98.
- Kennedy S, Berqqvist A, Chapron C, D'Hooghe T, Dunselman G, Greb R, et al., 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.
- Gupta S, Goldberg JM, Aziz N, Goldberg E, Krajcir N, Agarwal A. Pathogenic mechanisms in endometriosis-associated infertility. *Fertil Steril.* 2008;90(2):247-54.
- Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Endometriosis and infertility. *Fertil Steril.* 2004; 82(suppl. 1):S40-5.
- Mahutte C, Arici A. New advanced in the understanding of endometriosis related infertility. *J Reprod Immunol.* 2002;55(1-2):73-83.
- Vilarino FL, Bianco B, Christofolini DM, Lerner TG, Barbosa CP. Análise do polimorfismo Fok1 do gene VDR em mulheres inférteis com endometriose. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2011;33(2):65-9.
- Ferriani RA, Andrea P, Salles A. Marcadores séricos de estresse oxidativo em mulheres inférteis com endometriose. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2010;32(6):279-85.
- Carvalho DS, Kowacs PA. Avaliação da intensidade de dor. Migrêneas cefaleias. 2006;9(4):164-8.
- Moura MD, Pereira TN, Nogueira AA, Ferriani RA, Sala MM, dos Reis RM. Avaliação do tratamento clínico da endometriose. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 1999;21(2):85-90.
- Arruda MS, Petta CA, Abrão MS, Benetti-Pinto CL. Time elapsed from onset of symptoms to diagnosis of endometriosis in a cohort study of Brazilian women. *Hum Reprod.* 2003;18(4):756-9.
- Bulletti C, Coccia ME, Battistoni S, Borini A. Endometriosis and infertility. *J Assist Reprod Genet.* 2010;27:441-7.
- Santos TMV, Pereira AMG, Lopes RGC, Depes DB. Lag time between onset of symptoms and diagnosis of endometriosis. *Einstein (São Paulo).* 2012;10(1):39-43.
- Sinaii N, Plumb K, Cotton L, Lambert A, Kennedy S, Zondervan K, Stratton P. Differences in characteristics among 1,000 women with endometriosis based on extent of disease. *Fertil Steril.* 2008;89(3):538-45.
- Matalliotakis IM, Cakmak H, Fragouli YG, Goumenou AG, Mahutte NG, Arici A. Epidemiological characteristics in women with and without endometriosis in the Yale series. *Arch Gynecol Obst.* 2008;277(5):387-93.
- Vercellini P, Fedele L, Aimi G, Pietropaolo G, Consonni D, Crosignani PG. Association between endometriosis stage, lesion type, patient characteristics, and severity of pelvic pain symptoms: a multivariate analysis of over 1000 patients. *Hum Reprod.* 2007;22(1):266-71.
- Nouri K, Ott J, Krupitz B, Huber JC, Wenzl R. Family incidence of endometriosis in first-, second-, and third-degree relatives: case-control study. *Reprod Biol Endocrinol.* 2010;8:85.
- Moen MH, Magnus P. The familial risk of endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1993;72:560-4.
- Reis RM, de Sá MF, de Moura MD, Nogueira AA, Ribeiro JU, Ramos ES, et al. Familial risk among patients with endometriosis. *J Assist Reprod Genet.* 1999;16:500-3.

33. Rampinelli H, Milanese BC, Madeira K. Perfil epidemiológico das pacientes atendidas em um consultório privado e submetidas à videolaparoscopia para tratamento de endometriose na região de Criciúma. *Arq Catarin Med.* 2013;42(2):09-14.
34. Viganò P, Parazzini F, Somigliana E, Vercellini P. Endometriosis: epidemiology and aetiological factors. *Best Pract Res Clin Obstet Gynecol.* 2004;18:177-200.
35. Stefansson H, Geirsson RT, Steinthorsdottir V, Jonsson H, Manolescu A, Kong A, et al. Genetic factors contribute to the risk of developing endometriosis. *Hum Reprod.* 2002;17:555-9.
36. Parazzini F, Chiaffarino F, Surace M, Chatenoud L, Cipriani S, Chiantera V, et al. Selected food intake and risk of endometriosis. *Hum Reprod.* 2004;19:1755-9.
37. Metzger DA, Olive DL, Stohs GF, Franklin RR. Association of endometriosis and spontaneous abortion: effect of control group selection. *Fertil Steril.* 1986;45:18-22.
38. Stilley JAW, Birt JA, Sharpe-Timms KL. Cellular and molecular basis for endometriosis-associated infertility. *Cell Tissue Res.* 2012;349(3):849-62.