

ENDOMETRIOSE: ASPECTOS GERAIS, DESAFIOS E IMPACTO

Endometriosis: general aspects, challenges and impact

Júlia Anfra Bernardi, Mariangela Torreglosa Ruiz Cintra, Alessandra Bernadete Trovó de Marqui*

Universidade Federal do Triângulo Mineiro/UFTM, Uberaba, MG, Brasil.

*Instituto de Ciências Biológicas e Naturais; Departamento de Patologia, Genética e Evolução; Campus I; Praça Manoel Terra, 330; CEP: 38015-050.
alessandra.marqui@uftm.edu.br

RESUMO

A endometriose é um distúrbio ginecológico complexo. É considerado um problema de saúde pública, com repercussão negativa em todas as esferas na vida das mulheres afetadas, incluindo o pessoal, psicológico, social, profissional, conjugal e sexual. O presente estudo teve como objetivo informar e atualizar os profissionais da área da saúde sobre a endometriose, com destaque para os aspectos gerais, desafios e impactos associados a essa condição. Para sua elaboração, foi utilizada como fonte a literatura científica especializada, publicada principalmente nos últimos 5 anos.

PALAVRAS-CHAVE: Biomarcadores, Diagnóstico, Tratamento.

ABSTRACT

Endometriosis is a complex gynecological disorder. It is considered a public health problem, with negative repercussions in all spheres of the lives of affected women, including personal, psychological, social, professional, conjugal and sexual. The goal of this study was to inform and update health professionals about endometriosis, highlighting the general aspects, challenges and impacts associated with this condition. It was based on specialized scientific literature published mainly in the last five years.

KEYWORDS: Biomarker, Diagnosis, Therapeutics.

INTRODUÇÃO

ENDOMETRIOSE: ASPECTOS GERAIS

A endometriose é definida como uma condição crônica em que existe a presença de tecido similar ao endométrio externo ao útero. Essa patologia está relacionada a sintomas como dor pélvica, dismenorreia (cólicas menstruais dolorosas), dispareunia (dor nas relações sexuais), infertilidade, constipação, diarreias, dor para defecar ou urinar, fadiga e depressão¹. Ela afeta um número extremamente expressivo de pessoas, indicando que é um problema de saúde pública e de magnitude mundial. Segundo a Organização Mundial da Saúde, cerca de 190 milhões de mulheres em idade reprodutiva possuem endometriose². Já no Brasil, apenas em 2023, foram notificadas 15.587 internações relacionadas a essa condição no Sistema Único de Saúde (SUS)³. Considerando a

relevância clínica da endometriose em nosso país, o Ministério da Saúde aprovou o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Endometriose, por meio da Portaria N°879 de 12 julho de 2016. Esse documento tem por finalidade atualizar os parâmetros sobre a endometriose no Brasil e diretrizes nacionais para diagnóstico, tratamento e acompanhamento das mulheres com esta doença e serve de guia/orientação principalmente para os profissionais de saúde⁴.

Vale destacar duas datas importantes no calendário de saúde em relação a Endometriose: março é considerado o Mês Mundial de Conscientização sobre a Endometriose e, 07 de maio é comemorado o Dia Internacional da Luta Contra a Endometriose. Um artigo relatou a opinião de seis especialistas em endometriose do Brasil que destacaram a necessidade de investigar as queixas de dor para confirmar ou excluir a hipótese diagnóstica de endometriose, desmistificando a premissa de que as cólicas menstruais são eventos normais, bem como bastante atenção aos sintomas⁵.

REVISÃO DA LITERATURA

Em relação a classificação da endometriose, uma revisão descreveu quatro sistemas, entretanto, o mais utilizado é o *revised American Society for Reproductive Medicine* (rASRM), que é baseado em uma pontuação acumulada pelo tamanho da lesão, gravidade da adesão, dor e infertilidade. Os estágios são divididos em I/mínima (1 a 5 pontos), II/leve (6 a 15 pontos), III/moderado (16 a 40 pontos) e IV/severa (mais do que 40 pontos), em ordem crescente de gravidade⁶.

Dois estudos retrospectivos conduzidos no Brasil descreveram o perfil epidemiológico e clínico em mulheres com endometriose^{7,8}. O primeiro deles analisou 237 mulheres atendidas em dois hospitais de referência em endometriose do Rio de Janeiro⁷ e o outro incluiu a análise de prontuários médicos de 153 pacientes com essa condição ginecológica que realizaram acompanhamento em um ambulatório de um hospital público universitário⁸. Os principais resultados estão sumarizados na Tabela 1 e são de relevância para aprimorar as estratégias de diagnóstico, planejamento do tratamento e prognóstico dessa doença crônica⁷, bem como pode possibilitar a prestação de uma assistência personalizada por parte dos profissionais de saúde a essa população⁸. Ambos os estudos foram conduzidos em centros especializados ou de referência em endometriose e, por esse motivo as pacientes exibiram sintomatologia mais grave ou estavam em estágios mais avançados da doença^{7,8}. Corroborando com esses achados, uma revisão sistemática apontou que os achados sintomatológicos mais frequentes foram os

mesmos, ou seja, dismenorreia, dor pélvica crônica e dispareunia⁹. Ademais, os três estudos ainda estão em concordância quanto a idade média das mulheres que se enquadra na terceira década de vida e o alto nível de escolaridade⁷⁻⁹.

Várias teorias foram propostas para elucidar a origem da endometriose, dentre elas a menstruação retrógrada, metástase benigna, desregulação imunológica, metaplasia celômica, restos embrionários, recrutamento de células tronco endometriais, recrutamento de células tronco derivadas da medula óssea, desregulação hormonal, alterações epigenéticas, micro-RNAs e vias carcinogênicas. Todavia, nenhuma delas consegue elucidar totalmente a patologia ou abranger todos os casos. Entretanto, a mais aceita é a menstruação retrógrada proposta por Sampson em 1927, que consiste no efluxo menstrual contendo células endometriais viáveis que se implantam e desenvolvem-se na cavidade peritoneal¹⁰.

Tabela 1. Informações sobre sintomas, métodos de diagnóstico, idade média e estado civil de pacientes brasileiras com endometriose segundo Cardoso et al.,⁷ (A) e Pannain et al.⁸ (B).

	A	B
Sintomas – frequência (%)	Dismenorreia - 80,6 Dispareunia profunda - 63,3 Dor pélvica crônica acíclica - 52,3 Infertilidade - 49,5 Queixas intestinais* - 46,8 Queixas urinárias* - 22,8	Dismenorreia - 88,2 Dispareunia - 65,4 Infertilidade - 52,9 Queixas intestinais - 43,8 Sangramento irregular - 38,6 Disquezia - 22,2 Disúria - 9,1 Mudança no hábito urinário - 6,5
Métodos de diagnóstico – frequência (%)	Laparoscopia - 46,4 Ressonância magnética - 37,1 Laparotomia - 14,4 Laparoscopia e laparotomia - 2,1	Ressonância magnética - 47,7 Laparoscopia - 30 Ultrassonografia - 17,6 Anatomopatologia - 0,6
Idade média (anos)	36,1	35,2
Estado civil – frequência (%)	Casada - 57 Solteira - 32,9 Divorciada/separada - 5,5	Casada - 39,9 Solteira - 13 Divorciada - 3,9

* Dor e sangramento

DESAFIOS

A endometriose é uma doença multifatorial, complexa e os desafios estão associados principalmente ao diagnóstico e tratamento.

O diagnóstico deve ser iniciado por meio da análise do histórico, sinais e sintomas e a realização de exames específicos. O exame físico é fundamental na suspeita clínica de

endometriose. Segundo resultados apresentados na Tabela 1, os dois principais métodos para diagnóstico de endometriose utilizados foram a laparoscopia e a ressonância magnética. Outro estudo transversal recente investigou o diagnóstico de 20 mulheres, classificadas como grau II/leve, atendidas em consultórios particulares no interior do Rio Grande do Sul e mostrou que os métodos mais utilizados por esses médicos foram a videolaparoscopia e a ressonância magnética, com frequências de 80% e 20%, respectivamente¹¹. Os exames de imagem como a ultrassonografia transvaginal e a ressonância magnética podem sugerir a presença de endometriose. A primeira é menos invasiva e seu custo é menor enquanto a outra tem alto valor, mas em contrapartida pode avaliar lesões mais profundas. No entanto, a videolaparoscopia, caracterizada por ser um procedimento cirúrgico e, a análise anatomopatológica são consideradas padrão ouro para o diagnóstico definitivo da endometriose na prática clínica¹².

Ainda em relação ao diagnóstico, uma pesquisa qualitativa descreveu a experiência de 10 mulheres, em sua maioria casadas e com alto grau de escolaridade, sobre suas trajetórias desde o início dos sintomas até o diagnóstico da endometriose¹³. Os resultados mostraram que as trajetórias dessas mulheres são marcadas pela desvalorização de suas queixas pelos profissionais de saúde e pessoas próximas, pela naturalização da dor feminina e pela dificuldade em estabelecer um diagnóstico diferencial¹³. Após a análise de conteúdo das transcrições das entrevistas, foram elaboradas duas categorias e seis subcategorias. As categorias temáticas foram “Sofrendo com os sintomas sem o diagnóstico de endometriose” [subcategorias: 1) sintomas fortes desde a primeira menstruação, denominada menarca; 2) repercussões negativas dos sintomas e 3) rede de apoio diante dos sintomas] e “Peregrinando até o diagnóstico da endometriose” [subcategorias: 1) peregrinação por diversos profissionais; 2) investimento financeiro em busca do diagnóstico e 3) enfim, descobrindo a endometriose]. Outro achado curioso nessa pesquisa foi a visão das mulheres do plano de saúde como alternativa que ajudam a diminuir os custos com a doença e o relato do atendimento pelo serviço público de saúde como “demorado” e de “difícil acesso”. Os autores citam a negligência profissional como causa do atraso no diagnóstico e relatam que apesar dos especialistas conhecerem a doença, isso não é suficiente para sua identificação. Nesse sentido, há necessidade de uma melhor divulgação de informações sobre endometriose à população e aos profissionais de saúde¹³.

Segundo a literatura, o tempo médio de diagnóstico em endometriose foi 5 anos^{7,9} e 6,5 anos¹³. Outro estudo prévio mostrou que houve um atraso de 6,7 anos,

principalmente na atenção primária, entre o início dos sintomas e o diagnóstico cirúrgico de endometriose, que foi mais demorado em centros onde as mulheres receberam cuidados de saúde predominantemente financiados pelo estado (8,3 vs. 5,5 anos)¹⁴. Essa demora no diagnóstico é extremamente preocupante pois tem implicações diretas no tratamento e no bem estar físico, mental e psicossocial das mulheres com endometriose. Por outro lado, duas outras pesquisas relataram tempo de diagnóstico menor^{15,16}. Nos Estados Unidos, o tempo médio desde o início dos sintomas até o diagnóstico de endometriose foi de 4,4 anos e a maioria deles (84%) foi feita por obstetras/ginecologistas. Esse achado destaca a importância da especialidade médica no diagnóstico preciso da endometriose¹⁵. Outro estudo conduzido na Holanda¹⁶ descreveu que o atraso no diagnóstico para endometriose foi estimado em 42 meses. Segundo opinião dos ginecologistas que participaram desse estudo os principais fatores que contribuíram para esse atraso são a falta de conhecimento e sensibilização da endometriose tanto por parte dos pacientes quanto dos profissionais médicos, bem como as limitações no diagnóstico e encaminhamento tardio.

Buscando sanar o desafio do diagnóstico menos invasivo, diversos estudos estão sendo conduzidos, principalmente investigando biomarcadores. Nesse sentido, biomarcadores identificados com base na genômica, epigenômica, transcriptômica, proteômica e metabolômica são potencialmente capazes de diagnosticar a endometriose, prever o prognóstico e estadiamento, com possibilidade, em um futuro próximo, de serem utilizados na prática clínica¹⁷.

De acordo com revisão da literatura recente¹⁸ os potenciais biomarcadores de endometriose incluem marcadores de apoptose, imunológicos, angiogênicos, glicoproteínas, neuropeptídios, marcadores hormonais, estresse oxidativo, outros biomarcadores e microRNAs (miRNA), com destaque para essa última classe como um dos promissores biomarcadores de diagnóstico emergente¹⁸. Os miRNAs consistem de pequenas moléculas de RNA não codificante envolvidas na regulação pós transcricional da expressão gênica. Uma revisão sistemática¹⁹ incluiu 46 estudos e identificou 62 miRNAs como diferencialmente expressos em amostras que poderiam ser usadas para o diagnóstico pouco invasivo de endometriose, como sangue, soro e plasma. Corroborando esses dados, uma revisão conduzida por Zhuo e colaboradores²⁰ considerou 11 estudos elegíveis que estudaram a diferença na expressão de miRNA no sangue periférico de pacientes com endometriose e indivíduos normais e identificou quatro miRNAs (miRNA-

155, miRNA-574, miRNA-23a e o miRNA-520d) como potenciais biomarcadores para diagnóstico de endometriose.

Uma revisão sistemática²¹ identificou 1.107 biomarcadores em nove diferentes compartimentos biológicos, com destaque para sangue periférico (n = 444), endométrio eutópico (n = 408) e fluido peritoneal (n = 188). No entanto, apenas quatro biomarcadores (TNF- α , MMP-9, TIMP-1 e miR-451) foram detectados em pelo menos três tecidos²¹.

O acompanhamento da doença, por possuir caráter crônico, deve ser feito durante toda a vida reprodutiva da mulher, período no qual a doença manifesta seus principais sintomas. O tratamento pode ser clínico ou cirúrgico, sendo que o primeiro tem como principal objetivo o alívio dos sintomas e a melhora da qualidade de vida da paciente. Nesse caso, são utilizados medicamentos como os progestagênios, contraceptivos orais combinados (COCs), agonistas do hormônio liberador de gonadotrofina (GNRHa) e estes atuam principalmente no alívio da dor, mas estão associados a vários efeitos colaterais, como ganho de peso, alteração de humor, perda de massa óssea, entre outros. Dentre as terapias complementares são indicadas acupuntura, fisioterapia pélvica e psicoterapia^{12,22}.

O tratamento cirúrgico é recomendado nos casos em que o anterior não produz bons resultados ou não é indicado e para a melhora da fertilidade em pacientes com endometriose. A cirurgia tem por finalidade a remoção completa de todos os focos de endometriose, restaurando a anatomia e preservando a função reprodutiva, sendo a videolaparoscopia o padrão ouro^{12,22}.

Em contrapartida, vale enfatizar que o adequado é o atendimento da paciente com endometriose por uma equipe multidisciplinar especializada, com a finalidade de fornecer um tratamento humanizado e holístico.

IMPACTO

A endometriose tem repercussão negativa significativa em todas as esferas na vida das mulheres afetadas, com impacto na qualidade de vida, sexualidade, provoca transtornos psicológicos, interfere na produtividade no trabalho e está associada a gastos expressivos para o sistema de saúde devido aos sintomas de dor, infertilidade, internações, diagnóstico e tratamento.

ANSIEDADE, DEPRESSÃO E QUALIDADE DE VIDA

Os sintomas como dor crônica, infertilidade, bem como o diagnóstico tardio e o tratamento ineficaz afetam o bem-estar físico e emocional das pacientes com

endometriose e contribuem para o desenvolvimento de transtornos psicológicos como ansiedade, depressão e causam redução na qualidade de vida (QV). Em relação aos sintomas na endometriose, uma revisão sistemática conduzida por Sousa e colaboradores⁹, descreveu os seguintes transtornos psicológicos e suas prevalências: angústia (57% e 62%), ansiedade (21% e 34%), depressão (14% e 28%) e estresse (31%). A ansiedade, depressão e QV em endometriose foi alvo de investigação em uma revisão sistemática publicada recentemente²³. Os 18 artigos revisados mostraram uma prevalência variando de 9,8 a 98,5% para sintomas depressivos e 11,5 a 87,5% para ansiedade. Foi observado uma QV significativamente prejudicada nos 28 estudos analisados, independentemente do instrumento utilizado para sua avaliação. Diante desses resultados, os autores sugerem uma avaliação psicológica destas pacientes a fim de identificar aquelas em risco de desenvolver problemas de saúde mental com o intuito de lhes fornecer um acompanhamento adequado²³. Outra pesquisa correlacionou essas três variáveis com a intensidade da dor²⁴. Foram investigadas 102 mulheres com endometriose, divididas em dois grupos de acordo com a intensidade da dor: grupos 1 (dor intensa, 62 mulheres) e 2 (dor leve/moderada, 40 mulheres). Mulheres com dor intensa apresentaram QV significativamente pior do que aquelas com dor baixa ($48,88 \pm 16,02$ vs. $23,32 \pm 15,93$, $p < 0,001$), bem como níveis mais graves de ansiedade e depressão²⁴. Estudo prospectivo nacional incluiu 3728 mulheres e descreveu baixas pontuações nos oito domínios do instrumento SF-36 utilizado para analisar a QV e também nas escalas de componente de saúde física e mental. A dor corporal foi o domínio mais afetado²⁵, corroborando dados de pesquisa prévia²⁴. A literatura também relata que o tratamento cirúrgico da endometriose melhorou a QV em diversas áreas avaliadas pelo questionário EHP-30²⁶. Estudo retrospectivo de base populacional, publicado recentemente²⁷, envolvendo 12.904.324 mulheres evidenciou potenciais associações entre endometriose, com e sem dor crônica, ansiedade e depressão. Estudos adicionais prospectivos de coorte em mulheres com diferentes gravidades de endometriose e dor crônica precisam ser conduzidos para melhor compreensão dessa relação²⁷.

Considerando ainda a QV, outra pesquisa publicada recentemente²⁸ analisou 650 pessoas (361 mulheres com endometriose e 289 sem a doença) e mostrou que os fatores que deterioraram a QV das mulheres com endometriose incluem dor intensa, infertilidade, dispareunia e redução da satisfação em diversas esferas da vida (somática, mental e social).

SEXUALIDADE

Uma revisão integrativa da literatura mostrou que no âmbito sexual a endometriose pode acarretar a redução da frequência das relações, sangramentos durante ou após o coito, desinteresse em preliminares, desconforto em certas posições, término de relacionamentos, conflitos conjugais e, sobretudo, dispareunia. Os autores destacaram a importância do parceiro nesse processo para que as mulheres possam melhor gerenciar esses desafios²⁹. Outras estratégias adotadas pelas mulheres para aliviar e controlar a dor durante o sexo foram alterar a posição sexual, uso de anti-inflamatórios e aplicação de bolsas de água quente na região pélvica. Algumas pacientes optaram por restrições sexuais, no entanto, essa estratégia não promove solução do problema, pois o sexo é um ato biológico, intrínseco a natureza humana e sua falta pode impactar outros aspectos da vida da mulher, tais como relações sociais e amorosas, baixa produtividade no trabalho, estresse, mau humor e queda da qualidade do sono²⁹. Outro estudo do tipo revisão sistemática e meta-análise³⁰, que incluiu 13 artigos, mostrou que mulheres com endometriose apresentavam escores de funções sexuais mais baixos do que aquelas sem a doença, segundo o questionário *Female Sexual Function Index* (FSFI). Foram observadas pontuações mais baixas em todos os seis domínios do FSFI, ou seja, desejo, excitação, lubrificação, orgasmo, satisfação e dor. Diante disso, as pacientes com endometriose devem receber orientação sexual e cuidados de suporte por uma equipe multidisciplinar composta por ginecologistas, psicólogos e terapeutas sexuais³⁰.

Vale mencionar a associação entre endometriose e infertilidade, essa última definida como ausência de gravidez após um ano de relações sexuais sem uso de qualquer método contraceptivo. Essa associação ainda não está totalmente elucidada e vários mecanismos têm sido propostos, tais como estado anatômico e funcional das trompas, ovários, modificações na qualidade dos gametas e seu transporte, receptividade endometrial, entre outros. Somado a isso, deve-se ainda considerar que a endometriose é uma doença de diagnóstico tardio e a fertilidade humana decresce com o avanço da idade, principalmente após os 35 anos. Ainda, é muito comum as mulheres fazerem maior uso de contraceptivos e por períodos mais longos e muitas delas descobrem a presença da endometriose apenas quando decidem engravidar. Pacientes com endometriose tem um risco estimado elevado de infertilidade, ou seja, entre duas e quatro vezes em comparação com a população geral e a probabilidade de pacientes com infertilidade terem

endometriose é de aproximadamente 50%^{5,31}. Esse dado reforça ainda mais a necessidade de diagnóstico precoce da endometriose para evitar que mulheres que desejam ser mães não tenham comprometido a concretização do sonho da maternidade por uma doença que tem tratamento disponível.

PRODUTIVIDADE NO TRABALHO

A produtividade no trabalho foi alvo de investigação em um estudo multicêntrico conduzido em 10 países¹⁴. Nesse estudo foram observados o absenteísmo, definido como a perda de tempo de trabalho e o presenteísmo, que é a eficácia reduzida durante o trabalho devido aos sintomas da doença. A perda geral de produtividade no trabalho, que corresponde a combinação dessas duas variáveis anteriores, foi em média 10,8 horas de trabalho semanalmente, com destaque principalmente para a dor pélvica e a gravidade da doença¹⁴. Um estudo de revisão³² analisou a relação entre endometriose e qualquer aspecto do trabalho (por exemplo, produtividade, capacidade, absenteísmo). Após análise do conteúdo dos oito estudos quantitativos inclusos, as seguintes áreas foram discutidas em detalhes: 1) impacto da dor induzida pela endometriose no funcionamento ocupacional, 2) deterioração da capacidade para o trabalho, do desempenho e qualidade do trabalho causada pela endometriose e 3) perda de produtividade causada pelos sintomas relacionadas à endometriose. Os autores concluem que o impacto adverso na vida profissional das mulheres com endometriose é algo inequivocamente confirmado na literatura científica. Em outra revisão, Sousa e colaboradores⁹ descreveram uma frequência de 41% de perda de produtividade no trabalho. Deste modo, é consenso que como a endometriose é uma doença que afeta mulheres em idade reprodutiva, há uma grande influência em suas atividades laborais.

IMPACTO ECONÔMICO

Um estudo realizado no estado do Amazonas, no período de 2016 a 2020, segundo dados obtidos do Sistema de Informações Hospitalares do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (SIH/DATASUS), relatou um total de 739 internações por endometriose no estado e média de permanência hospitalar de 3,1 dias. Considerando o impacto econômico, o valor médio de internação por região foi de R\$ 715,50 e R\$ 373.042,51 o valor total dos serviços hospitalares, destacando assim altos custos associadas a essa condição ginecológica crônica³³. Outra pesquisa de abrangência nacional³⁴ teve por objetivo descrever o perfil epidemiológico das internações por

endometriose no Brasil nos últimos dez anos (2013-2022). Os dados também foram obtidos do DATASUS e foram registradas 119.467 internações, maior número de internações na região sudeste, média de permanência de apenas 2,4 dias e um total de 173 óbitos por endometriose no período em questão. Apesar dos autores não citarem os custos diretos, é evidente os impactos causados por essa doença ao sistema de saúde³⁴.

Outra pesquisa retrospectiva em uma população americana³⁵ avaliou a utilização direta de cuidados de saúde e os custos entre pacientes com endometriose (casos) em comparação aos controles (mulheres sem a doença) e descreveu valores bem maiores no primeiro grupo (casos: US\$ 13.670; US\$ 29.843; controles: US\$ 5.779; US\$ 23.614).

Deste modo, ficou evidente que a endometriose está relacionada a um impacto econômico expressivo ao considerarmos os custos diretos com consultas, diagnósticos, internações, exames, tratamentos, bem como aqueles indiretos decorrentes do absenteísmo no trabalho.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os dados apresentados evidenciam que a endometriose é uma doença ginecológica complexa caracterizada por diagnóstico tardio e tratamento ineficaz. Além disso, está associada a alta frequência de transtornos psicológicos, redução na Qualidade de Vida, comprometimento na sexualidade e com impacto econômico significativo. Nesse sentido, é imprescindível e justificável o acompanhamento às pacientes com endometriose, visando minimizar essas variáveis.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Saunders PTK, Horne AW. Endometriosis: Etiology, pathobiology, and therapeutic prospects. *Cell*. 2021; 184(11): 2807-2824. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.04.041>.
2. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Endometriosis, 2023. Disponível em <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/endometriosis>>. Acesso em: 28 nov. 2023.
3. TabNet Win32 3.2: Morbidade Hospitalar do SUS - por local de internação - Brasil. Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sih/cnv/niuf.def>>. Acesso em: 21 fev. 2024.
4. Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria no 879, de 12 de julho de 2016. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Endometriose.

https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/pcdt/arquivos/2016/pcdt_endometriose_2016.pdf.

5. Martins, L. Entrevista. Março amarelo: alerta vermelho. *Femina* 2021;49(3):143-7. Disponível em: <<https://www.febrasgo.org.br/media/k2/attachments/FeminaZ2021Z49Z-Z3.pdf>>. Acesso em: 12 mai. 2024.

6. Lee SY, Koo YJ, Lee DH. Classification of endometriosis. *Yeungnam University Journal of Medicine*. 2021; 38(1): 10-18. <https://doi.org/10.12701/yujm.2020.00444>.

7. Cardoso JV, Machado DE, Silva MC da, Berardo PT, Ferrari R, Abrão MS, Perini, J. A. Epidemiological profile of women with endometriosis: a retrospective descriptive study. *Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil* [Internet]. 2020; 20(4): 1057–67. <https://doi.org/10.1590/1806-93042020000400008>. Acesso em: 12 mai. 2024.

8. Pannain GD, Ramos BS, Souza LC, Salomão LR, Coutinho LM. Perfil epidemiológico e assistência clínica a mulheres com endometriose em um hospital universitário público brasileiro. *Femina*. 2022;50(3):178-83. Disponível em: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2022/04/1367572/femina-2022-503-178-183.pdf>. Acesso em: 12 mai. 2024.

9. Sousa TR de, Queiroz AP, Baron RA, Sperandio FF. Prevalência dos sintomas da endometriose: Revisão Sistemática. *Revista CES Medicina* [Internet]. 2015; 29(2):226. Disponível em: <<https://revistas.ces.edu.co/index.php/medicina/article/view/3006>>. Acesso em: 12 mai. 2024.

10. Lamceva J, Uljanovs R, Strumfa I. The Main Theories on the Pathogenesis of Endometriosis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023; 24(5):4254. <https://doi.org/10.3390/ijms24054254>.

11. dos Santos Tolentino S, Mugnol T, Coser J, Deuschle VCKN. Determinação do número de mulheres com endometriose em consultórios médicos particulares no município de Cruz Alta-RS. *Revista de Pesquisa (Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Online)* [Internet]. 2022; 14:e-10057. <https://doi.org/10.9789/2175-5361.rpcfo.v14.10057>.

12. Rosa e Silva JC, Valério FP, Herren H, Troncon JK, García R, Poli Netto OB. Endometriose: aspectos clínicos do diagnóstico ao tratamento [Internet]. *Femina*. 2021; 49(3):134-141. Disponível em: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2021/05/1224073/femina-2021-493-p134-141-endometriose-aspectos-clinicos-do-dia_CFa8LoS.pdf>. Acesso em: 04 abr. 2024.

13. Silva CM, Cunha CF da, Neves KR, Mascarenhas VHA, Caroci-Becker A. Experiências das mulheres quanto às suas trajetórias até o diagnóstico de endometriose [Internet]. *Escola Anna Nery - Revista de Enfermagem*. 2021; 25(4):01-09. <https://doi.org/10.1590/2177-9465-EAN-2020-0374>.

14. Nnoaham KE, Hummelshoj L, Webster P, d'Hooghe T, de Cicco Nardone F, de Cicco Nardone C, Jenkinson C, Kennedy SH, Zondervan KT; World Endometriosis Research

Foundation Global Study of Women's Health consortium. Impact of endometriosis on quality of life and work productivity: a multicenter study across ten countries. *Fertility and Sterility*. 2011; 96(2):366-373.e8. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.05.090>.

15. Soliman AM, Fuldeore M, Snabes MC. Factors Associated with Time to Endometriosis Diagnosis in the United States. *Journal of Women's Health (Larchmt)*. 2017; 26(7):788-797. <https://doi.org/10.1089/jwh.2016.6003>.

16. van der Zanden M, Arens MWJ, Braat DDM, Nelen WLM, Nap AW. Gynaecologists' view on diagnostic delay and care performance in endometriosis in the Netherlands. *Reproductive BioMedicine Online*. 2018; 37(6):761-768. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2018.09.006>.

17. Samare-Najaf M, Razavinasab SA, Samareh A, Jamali N. Omics-based novel strategies in the diagnosis of endometriosis. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*. 2023; 61(3), 205–225. <https://doi.org/10.1080/10408363.2023.2270736>.

18. Pant A, Moar K, K Arora T, Maurya PK. Biomarkers of endometriosis. *Clinica Chimica Acta*. 2023; 549: 117563. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2023.117563>.

19. Monnaka VU, Hernandez C, Heller D, Podgaec S. Visão geral de miRNAs como diagnóstico não invasivo de endometriose: evidências, desafios e estratégias. Uma revisão sistemática. *Einstein (São Paulo)*. 2021; 19:eRW5704. https://doi.org/10.31744/einstein_journal/2021RW5704.

20. Zhuo Z, Wang C, Yu H. Plasma microRNAs can be a potential diagnostic biomarker for endometriosis. *Ginekologia Polska*. 2022; 93(6):450-459. <https://doi.org/10.5603/gp.a2021.0127>.

21. Brulport A, Bourdon M, Vaiman D, Drouet C, Pocate-Cheriet K, Bouzid K, Marcellin L, Santulli P, Abo C, Jeljeli M, Chouzenoux S, Chapron C, Batteux F, Berthelot C, Doridot L. An integrated multi-tissue approach for endometriosis candidate biomarkers: a systematic review. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2024; 22(1):21. <https://doi.org/10.1186/s12958-023-01181-8>.

22. Podgaec S, Caraça D, Lobel A, Bellelis P, Portugal Lasmar B, Pires Costa C, et al. Endometriose. *Femina*. 2020; 48(4):233–40. Disponível em: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2020/05/1096077/femina-2019-484-233_237.pdf>. Acesso em: 4 abr. 2024.

23. Szyplowska M, Tarkowski R, Kułak K. The impact of endometriosis on depressive and anxiety symptoms and quality of life: a systematic review. *Frontiers in Public Health*. 2023; 11:1230303. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2023.1230303>.

24. de Barros Meneguetti M, Silva FP, Dias GN, Benetti-Pinto CL, Angerame Yela D. Assessment of quality of life and psychological repercussions in women with endometriosis according to pain intensity. *Psychology, Health & Medicine*. 2023; 28(3):660-669. <https://doi.org/10.1080/13548506.2022.2121972>.

25. Gete DG, Doust J, Mortlock S, Montgomery G, Mishra GD. Impact of endometriosis on women's health-related quality of life: A national prospective cohort study. *Maturitas*. 2023; 174:1-7. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2023.04.272>.
26. Nogueira Neto J, Melo VG, Lima LCS, Costa MVLR, Silva LC, Gomes LMRS, Freire GIM, Leal PDC, Oliveira CMB, Moura ECR. Improved quality of life (EHP-30) in patients with endometriosis after surgical treatment. *Revista da Associação Médica Brasileira* (1992). 2023; 69(8): e20230316. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.20230316>.
27. Nassiri Kigloo H, Itani R, Montreuil T, Feferkorn I, Raina J, Tulandi T, Mansour F, Krishnamurthy S, Suarathana E. Endometriosis, chronic pain, anxiety, and depression: A retrospective study among 12 million women. *Journal of Affective Disorders*. 2024; 346: 260-265. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2023.11.034>.
28. Baczek G, Mietus M, Klimanek J, Tataj-Puzyna U, Sienkiewicz Z, Dykowska G, Duda-Zalewska A, Teliga-Czajkowska J. The impact of endometriosis on the quality of women's life. *Ginekologia Polska* 2024. <https://doi.org/10.5603/gpl.93995>.
29. Cirino GA dos R, Loiola SL, Carvalho TA de, Coelho SM, Azevedo AH de. Endometriose e saúde sexual feminina – desafios, tratamento, perfil epidemiológico e impactos biopsicossociais: uma revisão integrativa. *Revista Ciência Plural*. 2024; 9(3): 1-19. <https://doi.org/10.21680/2446-7286.2023v9n3ID32957>.
30. Zhu X, Wu Y, Jia J, Zhao X, Zhao X. Impact of endometriosis on female sexual function: an updated systematic review and meta-analysis. *Sexual Medicine*. 2023; 11(2): qfad026. <https://doi.org/10.1093/sexmed/qfad026>.
31. Leone Roberti Maggiore U, Chiappa V, Ceccaroni M, Roviglione G, Savelli L, Ferrero S, Raspagliesi F, Spanò Bascio L. Epidemiology of infertility in women with endometriosis. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2024; 92:102454. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2023.102454>.
32. Andysz A, Jacukowicz A, Merecz-Kot D, Najder A. Endometriosis - The challenge for occupational life of diagnosed women: A review of quantitative studies. *Medycyna Pracy*. 2018; 69(6): 663-671. <https://doi.org/10.13075/mp.5893.00737>.
33. Silva EHO da, Silva RS da, Teixeira FFN, Pessoa DL, Reis PF, Sousa RSR, Silva GFM da, Pessoa PL. Análise do perfil Epidemiológico das pacientes com endometriose no Estado do Amazonas no Período de 2016 a 2020/ Analysis of the Epidemiological profile of patients with endometriosis in the State of Amazonas from 2016 to 2020. *Brazilian Journal of Health Review*. 2021; 4(4): 18318-2. <https://doi.org/10.34119/bjhrv4n4-303>.
34. da Costa HD, Almeida CCM, Reis CFB, de Brito EMM, Cerqueira HOM, Santos JEM, Carvalho KA, Vieira LG, Alves L, Ferreira LLA, Ramos LFF, Ono MH da S, de Barros MVO, Costa PV de C, Ramos PV das N, dos Santos PP, Duo W do N, de Oliveira WDC, de Araújo WHA, Sousa A de M. Endometriose no Brasil: perfil epidemiológico das internações nos últimos dez anos (2013-2022). *Brazilian Journal of Health Review*. 2023; 6(3): 9484-95. <https://doi.org/10.34119/bjhrv6n3-087>.

35. Soliman AM, Surrey ES, Bonafede M, Nelson JK, Vora JB, Agarwal SK. Health Care Utilization and Costs Associated with Endometriosis Among Women with Medicaid Insurance. *Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy*. 2019; 25(5): 566-572. <https://doi.org/10.18553/jmcp.2019.25.5.566>.