

## **Endometriose e infertilidade: Atualizações acerca dos aspectos fisiopatológicos e do tratamento da associação**

**Endometriosis and infertility: Updates on the pathophysiological aspects and treatment of the association**

**Endometriosis e infertilidad: Actualizaciones sobre los aspectos fisiopatológicos y tratamiento de la asociación**

Recebido: 20/08/2024 | Revisado: 28/08/2024 | Aceitado: 29/08/2024 | Publicado: 31/08/2024

### **Luana Moreira Resende Nunes**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-8489-6847>  
Faculdade de Medicina de Itajubá, Brasil  
E-mail: [lulu.morenu@hotmail.com](mailto:lulu.morenu@hotmail.com)

### **Marcela Pereira Toledo**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-6506-0610>  
Faculdade de Medicina de Itajubá, Brasil  
E-mail: [marcela.toledo98@hotmail.com](mailto:marcela.toledo98@hotmail.com)

### **Luísa Moreira Resende Nunes**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-7022-6482>  
Faculdade de Medicina de Itajubá, Brasil  
E-mail: [luisamrn@hotmail.com](mailto:luisamrn@hotmail.com)

### **Yasmin Lage Altivo**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-0867-1616>  
Faculdade da Saúde e Ecologia Humana, Brasil  
E-mail: [yasminlagea11@gmail.com](mailto:yasminlagea11@gmail.com)

### **Bruna Carvalho Veloso**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6521-1912>  
Faculdade da Saúde e Ecologia Humana, Brasil  
E-mail: [bruna\\_carvalho\\_veloso@hotmail.com](mailto:bruna_carvalho_veloso@hotmail.com)

### **Resumo**

**Introdução:** A endometriose é um distúrbio ginecológico benigno que afeta, principalmente, mulheres em idade fértil. Sendo uma doença multissistêmica, além do aparelho reprodutor feminino, porções intestinais e estruturas do sistema urinário também podem ser acometidas. Sua fisiopatologia é complexa e multifatorial, bem como o estabelecimento do diagnóstico. O tratamento é multidisciplinar e multimodal. **Objetivo:** O presente estudo teve como objetivo avaliar os aspectos clínicos, epidemiológicos e fisiopatológicos da associação entre a infertilidade e a endometriose. **Materiais e Métodos:** Trata-se de uma revisão integrativa de literatura acerca das características clínicas gerais sobre a associação entre a endometriose e a infertilidade. Utilizou-se a estratégia PICO para a elaboração da pergunta norteadora. Ademais, realizou-se o cruzamento dos descritores “Endometriose”; “Infertilidade”; “Tratamento”, nas bases de dados National Library of Medicine (PubMed MEDLINE), Scientific Eletronic Library Online (SCIELO), Ebscohost, Google Scholar e Biblioteca Virtual de Saúde (BVS). **Resultados e Discussão:** Os estudos mostram que a associação entre a endometriose e a infertilidade envolve nuances específicas dentro da medicina, perpassando por aspectos fisiopatológicos, clínicos, epidemiológicos e terapêuticos. **Conclusão:** A associação entre a infertilidade e a endometriose já é bem estabelecida na literatura, envolvendo a interação de múltiplos fatores fisiopatológicos. Para se aborda-la corretamente, hoje, existem técnicas medicamentosas, cirúrgicas e ainda as técnicas de reprodução assistida, devendo ao médico analisar e selecionar o tratamento mais adequado para cada paciente.

**Palavras-chave:** Endometriose; Infertilidade; Tratamento.

### **Abstract**

**Introduction:** Endometriosis is a benign gynecological disorder that mainly affects women of childbearing age. As a multisystem disease, in addition to the female reproductive system, intestinal portions and structures of the urinary system can also be affected. Its pathophysiology is complex and multifactorial, as is establishing the diagnosis. Treatment is multidisciplinary and multimodal. **Objective:** The aim of this study was to evaluate the clinical, epidemiological and pathophysiological aspects of the association between infertility and endometriosis. **Materials**

and Methods: This is an integrative literature review on the general clinical characteristics of the association between endometriosis and infertility. The PICO strategy was used to develop the guiding question. In addition, the descriptors "Endometriosis"; "Infertility"; "Treatment" were cross-referenced in the National Library of Medicine (PubMed MEDLINE), Scientific Electronic Library Online (SCIELO), Ebscohost, Google Scholar and Virtual Health Library (VHL) databases. Results and Discussion: The studies show that the association between endometriosis and infertility involves specific nuances within medicine, including pathophysiological, clinical, epidemiological and therapeutic aspects. Conclusion: The association between infertility and endometriosis is already well established in the literature and involves the interaction of multiple pathophysiological factors. In order to deal with it correctly, there are now drug and surgical techniques as well as assisted reproduction techniques, and the doctor must analyze and select the most appropriate treatment for each patient.

**Keywords:** Endometriosis; Infertility; Treatment.

### Resumen

Introducción: La endometriosis es un trastorno ginecológico benigno que afecta principalmente a mujeres en edad fértil. Siendo una enfermedad multisistémica, además del aparato reproductor femenino, también pueden verse afectadas porciones intestinales y estructuras del sistema urinario. Su fisiopatología es compleja y multifactorial, al igual que el establecimiento del diagnóstico. El tratamiento es multidisciplinario y multimodal. Objetivo: El presente estudio tuvo como objetivo evaluar los aspectos clínicos, epidemiológicos y fisiopatológicos de la asociación entre la infertilidad y la endometriosis. Materiales y Métodos: Se trata de una revisión integrativa de la literatura sobre las características clínicas generales de la asociación entre la endometriosis y la infertilidad. Se utilizó la estrategia PICO para la elaboración de la pregunta guía. Además, se realizó la combinación de los descriptores "Endometriosis"; "Infertilidad"; "Tratamiento" en las bases de datos National Library of Medicine (PubMed MEDLINE), Scientific Electronic Library Online (SCIELO), Ebscohost, Google Scholar y Biblioteca Virtual en Salud (BVS). Resultados y Discusión: Los estudios muestran que la asociación entre la endometriosis y la infertilidad involucra matices específicos dentro de la medicina, abarcando aspectos fisiopatológicos, clínicos, epidemiológicos y terapéuticos. Conclusión: La asociación entre la infertilidad y la endometriosis ya está bien establecida en la literatura, involucrando la interacción de múltiples factores fisiopatológicos. Para abordarla adecuadamente, hoy en día existen técnicas farmacológicas, quirúrgicas y también técnicas de reproducción asistida, debiendo el médico analizar y seleccionar el tratamiento más adecuado para cada paciente.

**Palabras clave:** Endometriosis; Infertilidad; Tratamiento.

## 1. Introdução

A endometriose afeta cerca de 10 a 15% das mulheres durante o período reprodutivo e é definida como a presença de tecido endometrial fora da cavidade uterina, situação que é acompanhada por inflamação crônica. A condição corresponde a uma afecção crônica, benigna, estrogênio-dependente e de natureza multifatorial. Em muitas pacientes, o quadro está associado a dor pélvica crônica, dismenorreia, dispareunia de profundidade, alterações intestinais e/ou urinárias cíclicas e infertilidade, contudo, em média, desde o aparecimento dos primeiros sintomas até a data do diagnóstico, estima-se que o tempo decorrido seja de sete anos (Horne & Missmer, 2022).

Dentre os sintomas associados, 30 a 50% das mulheres com endometriose apresentam infertilidade e 7% dos casos estão relacionados a predisposições genéticas. A infertilidade é definida pela ausência da gestação após 12 meses de atividade sexual regular sem o uso de contraceptivos e ela pode estar associada à gravidade dos casos, uma vez que casos mais severos tendem a predispor as pacientes a maiores taxas de infertilidade. Dessa forma, a endometriose pode ser dividida em subtipos de acordo com sua distribuição anatômica, sendo que todas as formas podem ser encontradas juntas e não apenas como entidades separadas. Observa-se, portanto, a endometriose nos estágios mínimo (estágio I) e leve (estágio II), que geralmente estão associados à endometriose peritoneal; e a endometriose avançada, que engloba a moderada (III) e a grave (IV), geralmente impactando os folículos ovarianos e estando associadas aos subtipos ovariano e à endometriose profunda (Horne & Missmer, 2022; Smolarz et al., 2021)

Mais de 50% das mulheres que sofrem de infertilidade também sofrem por endometriose. Os mecanismos pelos quais a endometriose leva à infertilidade são variados e não estão completamente elucidados, porém, dentre esses mecanismos, podem ser citados a distorção da anatomia da pelve, adesões, cicatrizes nas tubas uterinas, inflamação de estruturas pélvicas,

alterações no sistema imune, alterações hormonais dos óvulos, nidação prejudicada e qualidade reduzida do óvulo (Smolarz et al., 2021; Bonavina & Taylor, 2022)

É importante salientar que a infertilidade pode estar pautada apenas na endometriose, porém outros fatores também podem estar presentes, tanto femininos como masculinos, justificando a avaliação do casal. A hipótese de endometriose deve ser levantada à apresentação do quadro clínico típico e o diagnóstico é realizado lançando mão de uma boa história clínica, por sinais identificados no exame especular, pela palpação bimanual e por exames de imagem adicionais (USG pélvico e transvaginal e ressonância magnética), que são úteis também para o estadiamento da endometriose. A videolaparoscopia para o diagnóstico, dado o avanço dos métodos por imagem, tem sido realizada apenas em casos especiais.

Do ponto de vista convencional, o tratamento da endometriose tem como principais objetivos o alívio dos sintomas algícos e a melhora da qualidade de vida, sendo estabelecido principalmente a partir de progestagênios ou pílulas combinadas, com associação a medicações adjuvantes. O tratamento da condição de infertilidade associado à endometriose é individualizado e diferente do tratamento clínico para a sintomatologia da endometriose, de forma que as evidências atuais não embasam a utilização do tratamento hormonal visando a melhora da infertilidade em mulheres com endometriose. Logo, a abordagem é controversa e específica para cada caso, de acordo com o estágio da paciente, sendo necessário avaliar a possibilidade da fertilização in vitro (FIV) e/ou abordagens cirúrgicas através de diferentes técnicas (FEBRASGO, 2021)

Uma vez que a infertilidade promove um grande desgaste em todos parâmetros biopsicossociais e a endometriose tem um extenso impacto negativo nos aspectos sociais, familiares, sexuais, educacionais e na vida profissional dessas pacientes, o presente trabalho tem como objetivo elucidar, de acordo com as evidências atuais, a associação entre a infertilidade e a endometriose do ponto de vista epidemiológico, fisiopatológico e os tratamentos atuais disponíveis para essa associação.

## 2. Metodologia

O presente estudo consiste em uma revisão exploratória integrativa de literatura. A revisão integrativa foi realizada em seis etapas: 1) identificação do tema e seleção da questão norteadora da pesquisa; 2) estabelecimento de critérios para inclusão e exclusão de estudos e busca na literatura; 3) definição das informações a serem extraídas dos estudos selecionados; 4) categorização dos estudos; 5) avaliação dos estudos incluídos na revisão integrativa e interpretação e 6) apresentação da revisão (Syneder, 2019; Souza, 2010).

Na etapa inicial, para definição da questão de pesquisa utilizou-se da estratégia PICO (Acrônimo para Patient, Intervention, Comparison e Outcome). Assim, definiu-se a seguinte questão central que orientou o estudo: “Como pacientes com endometriose devem ser manejados e qual o seu prognóstico?” Nela, observa-se o P: “Pacientes com endometriose”; I: “Manejados”; C: “Como são manejados?”; O: “Qual o seu prognóstico?”.

Para responder a esta pergunta, foi realizada a busca de artigos envolvendo o desfecho pretendido utilizando as terminologias cadastradas nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCs) criados pela Biblioteca Virtual em Saúde desenvolvido a partir do Medical Subject Headings da U.S. National Library of Medicine, que permite o uso da terminologia comum em português, inglês e espanhol. Os descritores utilizados foram: endometriose; infertilidade; tratamento. Para o cruzamento das palavras chaves utilizou-se os operadores booleanos “and”, “or”, “not”, “e”, “ou”, “não”, “y”, “o bien” e “no”.

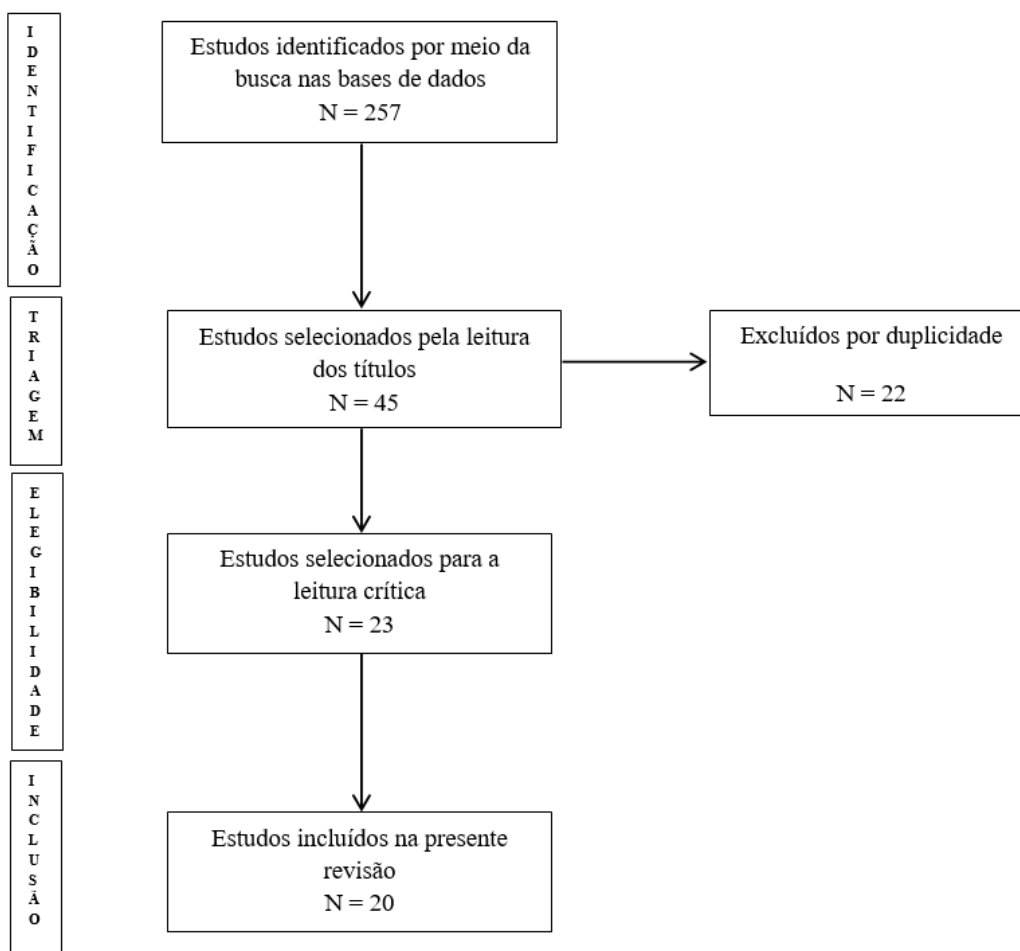
Realizou-se um levantamento bibliográfico por meio de buscas eletrônicas nas seguintes bases de dados: Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), Scientific Eletronic Library Online (SciELO), Google Scholar e National Library of Medicine (PubMed).

A busca foi realizada durante os meses de Março e Abril do ano de 2023. Como critérios de inclusão, limitou-se a artigos escritos em inglês, espanhol e português, publicados nos anos de 2019 a 2023, que abordassem o tema pesquisado e que

estivessem disponíveis eletronicamente em seu formato integral. Como critério de exclusão, aqueles artigos que não estavam em língua portuguesa, espanhola ou inglesa, que não foram submetidos a revisão por pares, que não tiveram enfoque no manejo da infertilidade em pacientes com endometriose, sobretudo em relação aos aspectos clínicos e prognósticos, portanto, foram excluídos por não obedecerem aos critérios.

A seguir, a Figura 1 esquematiza a metodologia empregada na elaboração dessa revisão, destacando as etapas que foram realizadas para contemplar o objetivo proposto.

**Figura 1** - Organização e seleção dos documentos para esta revisão.



Fonte: Dados da Pesquisa (2024).

### 3. Resultados e Discussão

Frente à bibliografia analisada, foi exposto, de maneira resumida, no Quadro 1, informações acerca dos principais artigos utilizados para compor o corpus da pesquisa, de forma que no quadro observa-se o ano da publicação do respectivo trabalho, a autoria, o título do estudo e os principais achados relacionados à associação entre a endometriose e à infertilidade.

**Quadro 1** – Síntese dos principais estudos utilizados para construção da presente revisão integrativa.

<b>Título</b>	<b>Autoria</b>	<b>Achados Principais</b>
Tratamento cirúrgico da Endometriose Pélvica – Revisão de Literatura	Almeida et al., 2022	O tratamento cirúrgico ideal permanece um desafio para a equipe multidisciplinar, porém, deve-se sempre tomar decisões individualizadas e esclarecidas com a paciente envolvida, salientando detalhes importantes como, o desejo de gravidez e conhecimento sobre as possíveis complicações.
O papel da cirurgia na endometriose	Apolinário et al., 2023	A endometriose provoca alterações na interface endométrio-miométrio, as quais prejudicam a implantação favorável do embrião. Além disso, existem alguns casos de distorções anatômicas, como a obliteração do fundo de saco de Douglas.
Endometriose e seus desafios no diagnóstico e tratamento: revisão integrativa da literatura	Araújo et al., 2022	A endometriose é uma doença com vários potenciais e agravamentos a nível de comprometimento da saúde da mulher, inclusive no desconhecimento acerca da saúde feminina e conhecimento acerca do próprio corpo.
O papel da endometriose na infertilidade feminina: uma revisão integrativa de literatura	Carneiro et al., 2023	A endometriose provoca alterações anatômicas, devido a aderências teciduais e fibrose, e anormalidades endócrinas e imunológicas que resultam em um ambiente metabólico inadequado para o processo de reprodução, culminando na infertilidade.
Endometriosis and Infertility: A Long-Life Approach to Preserve Reproductive Integrity	Coccia et al., 2022	A infertilidade associada à endometriose é de causa multifatorial, mediada por mecanismos genéticos e imunológicos, e afeta não só as tubas uterinas e o transporte embrionário, mas também o endométrio.
Etiopathogenic mechanisms of endometriosis infertility	Da Broi et al., 2019	Além das alterações pélvicas, outros fatores podem comprometer a interação entre gametas. A esteroidogênese e a ovulação alteradas, a disfunção ovariana e alterações na cavidade peritoneal, promovem um ambiente nocivo e pró-oxidativo, que afeta também o ambiente folicular, afetando a foliculogênese e a competência dos oócitos, além de prejudicar a interação entre espermatozoides e oócitos.
Oxidative Stress as a Potential Underlying Cause of Minimal and Mild Endometriosis-Related Infertility	Didziokaite et al., 2022	Em mulheres com endometriose mínima ou leve, caso a infertilidade não possa ser explicada por outra condição, o estresse oxidativo pode ser considerado a causa principal da infertilidade.
Endometriosis Associated Infertility: A Critical Review and Analysis on Etiopathogenesis and Therapeutic Approaches	Filip et al., 2020	As técnicas atuais para o tratamento da infertilidade associada à endometriose incluem a estimulação ao desenvolvimento folicular e à ovulação, e a inibição do crescimento das lesões endometriais. Técnicas como a fertilização in vitro e a inseminação intrauterina também representam alternativas nessa questão.
Interventions for endometriosis-related infertility: a systematic review and network meta-analysis	Hodgson et al., 2019	Diante das análises, quando se compara com o placebo, a cirurgia laparoscópica e os agonistas de GnRH aumentaram as chances de gravidez clínica.
Pathophysiology, diagnosis, and management of endometriosis	Horne et al., 2022	A endometriose é melhor entendida como uma condição com apresentação variável que afeta múltiplos estágios da vida. Como ela é uma doença multissistêmica, os pacientes devem receber um tratamento multimodal e interdisciplinar, sobretudo, quando se aborda a infertilidade decorrente do quadro.
Endometriose e infertilidade: relação e tratamento	Pinto et al., 2022	É consenso que existe correlação entre a endometriose e a infertilidade, principalmente pela interação entre fatores funcionais, hormonais e biológicos que ocorrem concomitantemente. Além disso, o tratamento tem que ser individualizado, levando em conta as particularidades de cada paciente.
Towards a Better Understanding of Endometriosis-Related Infertility: A Review on How Endometriosis Affects Endometrial Receptivity	Shan et al., 2023	Com o desenvolvimento das novas tecnologias de reprodução assistida, a barreira enfrentada pela reduzida receptividade endometrial poderá ser transpassada. Ainda existem outros métodos para abordar a receptividade, os quais precisam ser mais estudados, incluindo opções farmacológicas.
Endometriosis-associated infertility: From pathophysiology to tailored treatment	Taylor & Bonavina, 2022	Dentre as hipóteses que justificam a infertilidade associada a endometriose, tem-se o papel da dor, os fatores mecânicos, a redução da reserva ovariana, ovulação prejudicada, redução da receptividade endometrial e impactos no oócitos e nos espermatozoides.
Association of endometriosis and adenomyosis with pregnancy and infertility	Vercellini et al., 2023	No geral, a endometriose exerce um impacto negativo no âmbito reprodutivo e obstétrico, sendo constatado uma grande associação com a ocorrência de placenta prévia.
Endometriose: causas, implicações e tratamento da infertilidade feminina através das técnicas de reprodução assistida	Vieira et al., 2020	Para o tratamento da infertilidade derivada da endometriose, as técnicas de inseminação intrauterina e a de fertilização in vitro são recomendadas, cada uma delas possuindo indicações específicas de acordo com o estágio da doença.

Fonte: Dados da Pesquisa (2024).

### 3.1 Classificação da endometriose e diagnóstico

Atualmente, dentre as diversas maneiras de se classificar a endometriose acerca da sua extensão e severidade (22 sistemas até 2021), a divisão desenvolvida pela The American Society of Reproductive Medicine (ASRM) - em que o score é realizado durante a cirurgia, de acordo com a extensão das lesões na superfície peritoneal, a presença de endometriomas e adesões -, é a mais utilizada, sendo que a endometriose leve é representada pelos estágios I e II e a doença avançada corresponde aos estágios III e IV, contudo, o estadiamento pela ASMR é pobre em relação ao valor prognóstico; a classificação da endometriose é importante para determinar a severidade da doença e para propor um plano terapêutico mais eficaz. Além do ASMR, o sistema da EFI (Endometriosis Fertility Index) está validade para a prática clínica e prediz as taxas de gravidez após o estadiamento cirúrgico da endometriose e pode ser útil para o gerenciamento do tratamento e orientações a casais quanto a infertilidade. Outro sistema também utilizado é a classificação de #ENZIAN, mas de maneira geral, infelizmente ainda não existe um consenso internacional acerca da forma de classificação da endometriose (Horne & Missmer, 2022).

Além disso, de acordo com a localização do tecido endometriótico, a doença pode ser classificada em três subtipos: (1) a endometriose superficial peritoneal, que corresponde a 80% dos casos; (2) a endometriose ovariana, que apresenta cistos ovarianos, ou endometriomas; (3) endometriose profunda, que invade estruturas adjacentes com fibrose associada. Todas essas formas podem ser observadas em conjunto e não apenas de maneira isolada. Outros subtipos correspondem a endometriose intestinal, que afeta comumente o cólon sigmoide, a endometriose na bexiga, a endometriose extra-pelvica (por exemplo na região torácica e cerebral) e a endometriose iatrogênica, que acontece após a disseminação de tecido endometriótico após uma cirurgia, como no caso de cesáreas (Horne & Missmer, 2022).

Para o diagnóstico, além do quadro clínico mais frequente (com dor pélvica que se apresenta na forma de dismenorreia, dor intermenstrual e dispareunia), o exame físico é de grande importância. À palpação bimanual pode demonstrar nodularidades e anatomia pélvica anormal, especialmente na vagina, no espaço retrovaginal, no Saco de Douglas, no reto-sigmoide e na parede posterior da bexiga urinária. Outros sinais, como sensibilidade aumentada e mobilidade reduzidos e útero retrovertido podem reforçar a hipótese de endometriose. Ao exame especular, a endometriose pode apresentar-se como nódulos hipertróficos e hemorrágicos vermelhos ou azuis, usualmente no fornix posterior. Cabe salientar, também, que uma clínica e o exame físico normais não descartam a hipótese diagnóstica (Filip et al., 2020; Coccia et al., 2022).

Quanto aos exames laboratoriais, não existem marcadores fidedignos para o diagnóstico, mas o CA-125 tem se destacado, ao oferecer uma especificidade de 93% e sensibilidade aproximada de 53%, quando acima de 30U/mL, para casos avançados de endometriose. Para complementar o diagnóstico, o ultrassom transvaginal (UTV), quando realizado por um operador experiente, tem 93% de sensibilidade e 97% de especificidade, sendo que quatro passos foram estabelecidos para melhor acurácia da avaliação durante o exame. O UTV tem limitação para visualização de adesões, implantações superficiais peritoneais e na suspeita de endometriose profunda (>5mm), sendo, assim a RM é o outro método também frequentemente utilizado. A RM proporciona melhor acurácia para visualização de implantação peritoneal superficial, adesões, endometriomas e infiltrações profundas envolvendo ligamentos uterinos, a região retro cervical, a bexiga e a parede do reto. A videolaparoscopia diagnóstica é indicada apenas em casos com exames normais e falha no tratamento clínico (Filip et al., 2020; Coccia et al., 2022).

### 3.2 A fisiopatologia da endometriose e sua associação com a infertilidade

Por mais que diversas hipóteses para a explicação da fisiopatologia da endometriose tenham sido propostas, nenhuma conseguiu explicar completamente a história natural da doença e a sua associação com as diversas apresentações clínicas.

Porém, percebe-se que é comum, entre todas as proposições, que existe, na endometriose, uma sinalização hormonal desregulada e um microambiente pró-inflamatório com potencial para conduzir o início, a manutenção e a progressão da doença. Logo, buscando elucidar a patogênese, tem-se a teoria da menstruação retrógrada (a mais disseminada e aceita), a hipótese da metaplasia celômica e os remanescentes mullerianos, a teoria da disseminação hematogênica e linfática, a teoria do recrutamento de células-tronco endometriais e das células-tronco derivadas da medula óssea e as teorias que envolvem a genética e a epigenética (Bonavina & Taylor, 2022). O detalhamento de algumas dessas hipóteses pode ser observado no Quadro 2.

**Quadro 2** - Síntese de algumas das principais hipóteses para explicação da fisiopatologia da endometriose.

Teoria	Explicação	Observações
Menstruação Retrógrada (MR) - Teoria de Sampson	Tecido endometrial viável adentra a cavidade pélvica através do fluxo retrógrado nas tubas uterinas, adere às células mesoteliais peritoneais, prolifera e invade estruturas pélvicas. ↑ Prostaglandinas pode estimular o refluxo endometrial.	A MR é fisiológica e ocorre em até 90% das mulheres, sugerindo que outros fatores determinem a sobrevivência dessas células na cavidade peritoneal. Não explica formas raras da doença.
Metaplasia Celômica e Remanescentes Mullerianos	As lesões endometrióticas se originam in-situ a partir de remanescentes embriológicos ou por metaplasia. Migração e/ou diferenciação aberrantes do resto de células embrionárias provenientes dos ductos mullerianos durante a organogênese. Outros tecidos poderiam sofrer metaplasia mulleriana e diferenciarse em endométrio, explicando a endometriose no ovário, cólon sigmoide, apêndice e outros.	Pode explicar a presença de endometriose em adolescentes antes ou pouco tempo após a menarca e em fetos. Influência hormonal poderia estimular a transformação de células peritoneais em células mullerianas.
Disseminação hematogênica e linfática	Células endometriais entram na vasculatura uterina ou no sistema linfático durante a menstruação e se espalham para locais ectópicos.	Os sítios incluem localidades extra-pélvicas, como pulmão, baço, fígado e cérebro.
Células tronco derivadas da medula óssea (CTDMO)	Através do sistema circulatório, as CTDMO podem contribuir para a composição do endométrio eutópico, ao ficarem restritas a linhagem de células endometriais, auxiliando o conjunto de células progenitoras endometriais estromais e epiteliais, algumas ficam restritas a camada basal e renegeram-se mensalmente pela influência de estrogênios.	As CTDMO são atraídas pelo endométrio eutópico em condições de lesão e condições inflamatórias, promovendo maior crescimento da lesão e contribuindo para vascularização das lesões endometriais.

Fonte: Adaptado de Bonavina & Taylor (2022), Oliveira et al. (2010) e Smolarz et al. (2021)

Dessa forma, para que as mulheres evoluam com a endometriose, o ambiente deve ser propício, fato que envolve predisposições imunológicas e genéticas, participando e funcionando de maneira aparentemente sinérgica com as teorias supracitadas. A implantação de células endometriais na cavidade peritoneal é facilitada por uma desordem nos fatores que preveniriam essa adesão. Ao ser frequentemente considerada com uma condição inflamatória crônica, o perfil imunológico celular do local é de extrema importância (Smolarz et al., 2021).

Na cavidade peritoneal, os macrófagos residentes, em mulheres com endometriose, possuem uma capacidade de fagocitose reduzida, tendem a secretar citocinas pró-inflamatórias (IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-8 e IL-1B) e tem a expressão de mRNA aumentada para COX-2 que resulta em aumento da secreção de prostaglandinas (principalmente PGE2, que induz fatores anti-apoptóticos e inibe os pró-apoptóticos). Além disso, tal qual em algumas condições autoimunes, existe um predomínio de linfócitos Th2 (suprimindo a resposta imune celular), atividade reduzida de células NK (o que reduz a capacidade de eliminar elementos celulares após a menstruação retrógrada) e elevada concentração de VEGF (responsável pela neovascularização, necessária pro desenvolvimento do tecido ectópico e de novos nervos, associados a dor pélvica) (Smolarz et al., 2021; Shan et al., 2023).

Ao se tratar de uma doença estrógeno-dependente, os mecanismos pelos quais a endometriose predispõem a paciente a infertilidade devem ser abordados. Sabe-se que o endométrio participa da receptividade do embrião, promovendo a sua implantação, crescimento, decidualização e desenvolvimento até o estabelecimento da placenta; caso a função endometrial

esteja prejudicada, a janela de implantação acaba sendo alterada e a implantação pode ser interrompida, levando a infertilidade. A desregulação hormonal, presente na endometriose, é um fator que altera diretamente esses pontos, devido a resistência a progesterona (RP) e a dominância estrogênica (DE) presente nessas mulheres. A RP (endométrio não responde bem a exposição a progesterona) impacta em falha na gravidez impedindo a decidualização e promovendo a proliferação ilimitada de células epiteliais. Já o estrogênio, em níveis normais regula a transição do útero para o estado receptivo, porém, quando ocorre a DE, as altas concentrações desse hormônio diminuem drasticamente a janela de implantação, reduzindo a receptividade (Shan et al., 2023).

O impacto da reserva ovariana parece ser outro fator contribuinte para a infertilidade, sendo o ovário um foco comum de acometimento pela endometriose. Os endometriomas ovarianos, diferente de outros cistos benignos, contém fluidos internos capazes de induzir o estresse oxidativo no ovário, isso devido a alta concentração de ferro livre (induz a produção de EROs), de enzimas proteolíticas e de moléculas inflamatórias e de adesão nesse fluido. O contato do conteúdo tóxico desses cistos com o parênquima ovariano culmina também em fibrose, perda do estroma cortical, metaplasia de células musculares, vascularização comprometida e, num estágio final, redução da maturação folicular e atresia de folículos primordiais com “burn-out” da reserva folicular em ovários endometrióticos (Bonavina & Taylor, 2022; Shan et al., 2023). Ademais, Didziokaite et al., 2022, postularam a respeito da importância das espécies reativas de oxigênio (EROs), sendo que, em mulheres diagnosticadas com endometriose mínima ou leve, sem qualquer outra patologia que justifique a infertilidade, o estresse oxidativo poderia ser o principal fator desencadeante da infertilidade.

Entre outros fatores que promoveriam a infertilidade na endometriose, o fluido peritoneal pró-inflamatório presente nessas mulheres, tem papel também, através do desequilíbrio entre a concentração de EROs e o sistema antioxidante, de promover um desenvolvimento anormal de oócitos que evoluem com qualidade reduzida, de influenciar diretamente o fluido folicular diretamente e de alterar a função do esperma induzindo a fragmentação do DNA espermático, romper a integridade do espermatozoide, reduzir sua mobilidade, comprometer a interação entre o espermatozoide e o oócito e induzir uma reação acrossômica anormal. Por fim, devido também ao microambiente inflamatório, pode ser identificadas distorções anatômicas e peristalse uterotubária comprometida nas pacientes com endometriose (Bonavina & Taylor, 2022; Shan et al., 2023).

É importante salientar que a relação entre a infertilidade e a endometriose é complexa e, bem como existem diversas teorias para explicar a fisiopatologia da endometriose, inúmeras relações são traçadas para justificar a infertilidade nessas mulheres, porém, ainda assim, sem um consenso. Outros fatores, além da reserva ovariana reduzida, da diminuição da receptividade, do desbalanço hormonal e do caráter inflamatório, cabem ser citados como protagonistas da associação entre a infertilidade e a endometriose: a dor, uma vez que a endometriose aumenta em nove vezes o risco de dispareunia, pode predispor a uma disfunção sexual – que também é estimulada por outros fatores –, os fatores mecânicos, como adesões pélvicas e distorções anatômicas poderiam afetar a concepção e também outros efeitos sistêmicos da doença que passam a definir a infertilidade associada a endometriose (Bonavina & Taylor, 2022).

### **3.3 O tratamento da endometriose associado a infertilidade**

Existem três opções terapêuticas viáveis para o tratamento da endometriose associada à infertilidade, são eles o tratamento medicamentoso, a cirurgia e as técnicas de reprodução assistida. Porém, devido à falta de evidências de alta qualidade e conflitos entre os guidelines, o manejo dessa associação é um desafio. O tratamento deve ser individualizado, de acordo com a situação clínica e fatores como idade, reserva ovariana, duração da infertilidade, fatores adicionais como possíveis causas de infertilidade, estágio da endometriose, tratamento cirúrgico prévio para endometriose, indicações para FIV e também a situação socioeconômica, todos devem ser considerados para a decisão terapêutica.



### 3.3.1 Opções Farmacológicas

A supressão ovariana utilizando agonistas de GnRH, contraceptivos orais, progestogênios e Danazol não é uma opção terapêutica adequada para mulheres com endometriose sofrendo de infertilidade, diferente do que acontece para o tratamento da sintomatologia álgica. Uma exceção tem sido colocada para o uso de agonistas de GnRH que tem mostrado resultados benéficos quando utilizado antes da FIV, esquema que está associado a melhores taxas de gestação em mulheres com estágios avançados da endometriose, efeito que pode estar contido no papel dos agonistas de GnRH na melhora da qualidade dos oócitos e do microambiente ovariano (Filip et al., 2020; Hodgson et al., 2020).

Shan et al., 2023, avaliaram algumas opções que visam a melhora da receptividade endometrial. O uso da metformina tem sido cogitado como um possível agente indutor da receptividade endometrial, reduzindo a inflamação ao inibir a liberação de IL-6 e IL8 e inibir a atividade de aromatase no estroma endometrial, sendo que estudos mostraram melhoras nas taxas de gravidez que variam de 0% a 25.7% nas pacientes com endometriose, estratégia que claramente necessita de mais estudos. O uso de inibidores de aromatase, como o Letrozol poderia aumentar a receptividade endometrial em pacientes com FIV em curso. O uso de imunomoduladores, dado o importante papel imunológico nos mecanismos da endometriose, ainda não é recomendado devido a evidências insuficientes e devido aos efeitos colaterais e os riscos de embriotoxicidade.

Portanto, o tratamento médico não parece ser muito eficiente em relação a gravidez clínica, mas pode ser útil quando os fármacos são utilizados para estimulação ovariana associados a relação sexual programada e a outras técnicas como a inseminação intrauterina, o que pode gerar melhores taxas de gravidez após três meses de tratamento (Pinto et al., 2022).

### 3.3.2 Opções Cirúrgicas

Quando se aborda essa modalidade, o tratamento cirúrgico é indicado somente quando o tratamento clínico não foi eficaz ou é contraindicado, dado a elevada taxa de morbidade e complicações. Ademais, esse manejo é mais preconizado em casos mais graves, sobretudo, aqueles que associam a dor e a infertilidade. O objetivo principal do procedimento é a remoção integral dos focos de endometriose, com o intuito de restaurar a anatomia fisiológica e preservar a função reprodutiva da mulher. Atualmente, as opções mais amplamente conhecidas são a laparotomia, a laparoscopia e a cirurgia robótica, e, de acordo com a literatura médica atual, a indicação específica de cada procedimento depende do estágio da doença (Gama et al., 2023; Apolinário et al., 2023; Carneiro et al., 2023)

Diante de quadros moderados a severos, a abordagem cirúrgica aberta apresentou melhores resultados, mas é um método mais invasivo que cursa com maior risco de sangramentos e dor no período pós-operatório. Nessa modalidade, o cirurgião realiza uma laparotomia para acessar a cavidade abdominal, o que irá permitir visualizar os órgãos e tecidos acometidos pelos focos da endometriose, de forma que estes possam ser removidos. Devido à maior agressividade terapêutica, não é considerada o procedimento padrão-ouro, sobretudo, quando se pensa nos índices elevados de aderências e cicatrizes abdominais, bem como na demora no retorno às atividades de vida diárias (Gama et al., 2023; Carneiro et al., 2023)

No que diz respeito aos quadros mais leves, a técnica videolaparoscópica permite uma cirurgia com menor sangramento e com menor dor pós-operatória, fazendo com que as taxas de morbidade e de mortalidade sejam inferiores a outras formas de abordagem cirúrgica da endometriose. Conforme apontado por Gama et al., 2023, a estruturação do plano terapêutico deve ser individualizado para cada paciente, o que vai permitir determinar a abordagem das lesões dos focos de endometriose, a qual pode envolver coagulação, exérese ou vaporização, sejam elas superficiais ou profundas. Assim, diante de estudos, foi percebido que a modalidade laparoscópica apresentou vantagens significativas quando comparada com a cirurgia aberta, tais como a melhora da taxa de fertilidade nos casos de endometriose leve (Gama et al., 2023; Almeida et al., 2022)

Ao se considerar a utilização de opções cirúrgicas no tratamento da endometriose, a questão da preservação da fertilidade deve ser lembrada. Inúmeros estudos demonstraram que a doença contribui para a redução das reservas ovarianas e,

mais recentemente, alguns trabalhos elucidaram que as técnicas cirúrgicas também tem um papel significativo nessa diminuição. Nesse sentido, todo cirurgião deve estar atento às estruturas reprodutivas femininas, com o intuito de preservá-las durante a realização dos procedimentos. Ademais, após a cirurgia, a gravidez pode ser uma possibilidade real, seja ela espontânea, ou por técnicas de reprodução assistida (Almeida et al., 2022).

### **3.4 Técnicas de Reprodução Assistida**

Como preceito, as terapias de reprodução assistida (TRAs) devem ser utilizadas com o propósito de diminuir os problemas relacionados à infertilidade, propondo uma gestação saudável. Uma porcentagem relativamente significativa das pacientes com endometriose apresentam dificuldades para engravidar, o que representa uma indicação para o uso de alguma TRA. Nesse contexto, para a elaboração do plano terapêutico, deve-se avaliar o estágio da doença, a preservação total ou parcial dos órgãos reprodutivos, o tempo de infertilidade e a idade da paciente. Diante dessas informações, uma equipe multidisciplinar será a responsável por dar prosseguimento na aplicação da reprodução assistida (Vieira et al., 2020; Araújo et al., 2022)

Uma das técnicas que podem ser utilizadas é a Inseminação Intrauterina (IIU), a qual consiste na introdução do sêmen, com espermatozoides selecionados, na cavidade uterina da mulher mediante a utilização de um cateter. Existem discussões quanto a sua realização, com alguns autores ponderando sua indicação apenas nos casos de endometriose mínima ou leve, com a alegação de que o processo inflamatório, principalmente em mulheres acima de 35 anos e com endometriose nos estágios III e IV, tornaria o procedimento ineficaz. Por outro lado, existe a defesa que essa técnica, em associação com indutores da ovulação, é a melhor nos casos leves e mínimos, considerando que as tubas uterinas estejam íntegras (Vieira et al., 2020; Didziokaite et al., 2023).

Outra forma de TRA é a fertilização *in vitro*, executada em laboratório. O processo consiste na obtenção dos gametas para formar embriões de qualidade. Após a fecundação do oócito pelo espermatozoide, o embrião formado pode ser implantado no útero da mulher. Estudos tem apontado que essa é a melhor técnica para os casos de endometriose moderados e graves, inclusive com o comprometimento das tubas uterinas. Um detalhe que os autores perceberam é que a associação com análogos de GnRH para induzir a ovulação resultaram em melhores taxas de sucesso, principalmente nos casos mais avançados de endometriose e adenomiose (Vieira et al., 2020; Vercellini et al., 2023).

Por fim, a criopreservação por vitrificação se mostra, também, como uma opção de TRA para pacientes com endometriose. O procedimento consiste na preservação dos gametas femininos para uma possível gestação futura, por meio da redução da temperatura. Está indicada, sobremaneira, antes da realização das técnicas cirúrgicas, as quais tem a característica de reduzir a reserva ovariana de gametas (Vieira et al., 2020; Pinto et al., 2022).

## **4. Conclusão**

A bronquiolite obliterante pós infecciosa é uma complicação conhecida de infecções graves do trato respiratório, tendo como principal agente etiológico o Adenovirus, seguido pelo Mycoplasma Pneumoniae. Apesar dos avanços significativos no entendimento da BOPI nas últimas décadas, ainda faltam conhecimentos específicos que facilitem o reconhecimento precoce, a prevenção e o tratamento da doença, especialmente após infecções pelo adenovírus. É fundamental que a hipótese e o diagnóstico sejam firmados precocemente, com auxílio da identificação dos fatores de risco e do quadro clínico e radiológico típicos, com o objetivo de evitar danos irreversíveis e melhor resposta ao tratamento.

O desenvolvimento de ensaios clínicos é dificultado pela compreensão limitada da história natural e dos mecanismos da doença, predisposições genéticas e ambientais, a raridade do distúrbio e a falta de padronização nos critérios diagnóstico e

acerca do tratamento. Terapias potenciais, como a pulsoterapia de corticoesteroides, podem ajudar a minimizar lesões pulmonares e melhorar o prognóstico, especialmente quando aplicadas precocemente.

O escore clínico-radiológico permite a suspeita segura do diagnóstico de BOPI, e a evidência de obstrução fixa das vias aéreas por testes de função pulmonar pode evitar a necessidade de biópsia pulmonar na maioria dos casos. Quando o dano já está instalado, o tratamento é principalmente de suporte, com o transplante pulmonar reservado para pacientes com doença grave e com risco de morte. Pacientes com bronquiolite obliterante pós-infecciosa geralmente apresentam uma doença crônica, mas não progressiva, resultando em um prognóstico mais favorável.

Diversos esforços ainda são necessários para esclarecer os mecanismos subjacentes, identificar biomarcadores, desenvolver métodos de monitoramento e protocolos de tratamento claros. Estudos multicêntricos adicionais são indispensáveis para melhor compreender a epidemiologia, patogênese, manejo e resultados a longo prazo da PIBO. Estudos em modelos animais, reprodutíveis e de baixo custo também seriam extremamente úteis para o avanço na compreensão da BOPI.

## Referências

- Coccia, M. E., Nardone, L., & Rizzello, F. (2022). Endometriosis and Infertility: A Long-Life Approach to Preserve Reproductive Integrity. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(10), 6162. <https://doi.org/10.3390/ijerph19106162>
- Almeida, R. V. de, Guimarães, V. de P. R., Kurosawa, J. A. A., Mileo, A. B. V., & Yasojima, E. Y. (2022). Tratamento cirúrgico da Endometriose Pélvica - revisão de literatura / Surgical treatment of Pelvic Endometriosis - literature review. *Brazilian Journal of Health Review*, 5(3), 11920–11934. <https://doi.org/10.34119/bjhrv5n3-323>
- Apolinário, P. A., Pinheiro, L. E. G., & Sousa, M. N. A. de. (2023). O papel da cirurgia na endometriose. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, 23(1), e11772. <https://doi.org/10.25248/reas.e11772.2023>
- Bonavina, G., & Taylor, H. S. (2022). Endometriosis-associated infertility: From pathophysiology to tailored treatment. *Frontiers in Endocrinology*, 13. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1020827>
- Broi, M. G. D., Ferriani, R. A., & Navarro, P. A. (2019). Ethio-pathogenic mechanisms of endometriosis-related infertility. *JBRA Assisted Reproduction*. <https://doi.org/10.5935/1518-0557.20190029>
- Carneiro, H. L., Figueiredo, B. Q. de, Machado, K. S., Cunha, L. L. P. da, Pereira, R. M. P., Naves, P. G. R., Silva, J. L. A., Lage, L. T., Sousa, J. M. de, & Souza, R. L. de. (2023). O papel da endometriose na infertilidade feminina: uma revisão integrativa de literatura. *Research, Society and Development*, 12(3), e6612340529–e6612340529. <https://doi.org/10.33448/rsd-v12i3.40529>
- Didziokaite, G., Biliute, G., Gudaite, J., & Kvedariene, V. (2023). Oxidative Stress as a Potential Underlying Cause of Minimal and Mild Endometriosis-Related Infertility. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(4), 3809. <https://doi.org/10.3390/ijms24043809>
- Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO). Endometriose. São Paulo: FEBRASGO, 2021 (Protocolo FEBRASGO-Ginecologia, n. 78/Comissão Nacional Especializada em Endometriose).
- Filip, L., Duică, F., Prădatu, A., Crețoiu, D., Suci, N., Crețoiu, S. M., Predescu, D.-V., Varlas, V. N., & Voinea, S.-C. (2020). Endometriosis Associated Infertility: A Critical Review and Analysis on Etiopathogenesis and Therapeutic Approaches. *Medicina*, 56(9), 460. <https://doi.org/10.3390/medicina56090460>
- Flávia, M., Ferreira, S., Adriane Farias Patriota, Girliane, A., Inaia Mackert Pascoal, Luiz Gonçalves Filho, Vieira, I., Silva, & Silva. (2022). *Endometriose e seus desafios no diagnóstico e tratamento: revisão integrativa da literatura*. 15(9), e10979–e10979. <https://doi.org/10.25248/reas.e10979.2022>
- Gama, A. V., Crystina, M., Júlia, M., Pereira, K., Maillany Amorim Gomes, Gabriela Moreira Lima, Costa, S., Catarina, A., & Caroline Lisboa Silva. (2023). A endometriose e sua abordagem cirúrgica. *Brazilian Journal of Development*, 9(6), 19151–19161. <https://doi.org/10.34117/bjdv9n6-030>
- Hodgson, R. M., Lee, H. L., Wang, R., Mol, B. W., & Johnson, N. (2020). Interventions for endometriosis-related infertility: a systematic review and network meta-analysis. *Fertility and Sterility*, 113(2), 374–382.e2. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.09.031>
- Horne, A. W., & Missmer, S. A. (2022). Pathophysiology, diagnosis, and management of endometriosis. *BMJ*, 379(379), e070750. <https://doi.org/10.1136/bmj-2022-070750>
- Pinto, L. V. R. C. P., Saleh, K. W., Barbosa, L. de A., Pinto, A. C. A., Sagrillo, I. F., Araujo, H. L. O. de, Lucindo, I. M. T., & Roza, T. C. B. N. (2022). Endometriose e infertilidade: relação e tratamento / Endometriosis and infertility: relationship and treatment. *Brazilian Journal of Health Review*, 5(2), 5889–5898. <https://doi.org/10.34119/bjhrv5n2-165>
- Shan, J., Da Jin Li, & Wang, X. (2023). Towards a Better Understanding of Endometriosis-Related Infertility: A Review on How Endometriosis Affects Endometrial Receptivity. *Biomolecules*, 13(3), 430–430. <https://doi.org/10.3390/biom13030430>
- Smolarz, B., Szyłło, K., & Romanowicz, H. (2021). Endometriosis: Epidemiology, Classification, Pathogenesis, Treatment and Genetics (Review of Literature). *International Journal of Molecular Sciences*, 22(19), 10554. <https://doi.org/10.3390/ijms221910554>

Souza, M. T. de, Silva, M. D. da, & Carvalho, R. de. (2010). Revisão integrativa: o que é e como fazer. *Einstein* (São Paulo), 8(1), 102–106. <https://doi.org/10.1590/s1679-45082010rw1134>.

Snyder, H. (2019). Literature review as a research methodology: An overview and guidelines. *Journal of business research*, 104, 333-339.

Vercellini, P., Viganò, P., Bandini, V., Buggio, L., Berlanda, N., & Somigliana, E. (2023). Association of endometriosis and adenomyosis with pregnancy and infertility. *Fertility and Sterility*, 119(5), 727–740. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2023.03.018>

Vieira, G. C. D., Silva, J. A. C. da, Padilha, R. T., & Padilha, D. de M. M. (2020). Endometriose: causas, implicações e tratamento da infertilidade feminina através das técnicas de reprodução assistida. *Research, Society and Development*, 9(10), e6859109128. <https://doi.org/10.33448/rsd-v9i10.9128>