

Relação entre endometriose e infertilidade nas mulheres: uma revisão integrativa

The relationship between endometriosis and infertility in women: an integrative review

La relación entre endometriosis e infertilidad en mujeres: una revisión integral

DOI:10.34119/bjhrv7n2-453

Originals received: 03/22/2024

Acceptance for publication: 04/10/2024

Meyling Eng de Almeida Duarte

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade Tiradentes

Endereço: Aracaju, Sergipe, Brasil

E-mail: meylingeng@gmail.com

André Luiz Baião Campos

Graduado em Medicina

Instituição: Univerdade Federal de Minas Gerais

Endereço: Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil

E-mail: andrebaiiao@hotmail.com

Layanne Liege Domingos Galindo

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade Tiradentes

Endereço: Aracaju, Sergipe, Brasil

E-mail: layanne.liege@souunit.com.br

Julia Santos de Almeida Barretto

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade Tiradentes

Endereço: Aracaju, Sergipe, Brasil

E-mail: barrettojulia1910@gmail.com

Ana Helena Prado Santana Campos

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade Tiradentes

Endereço: Aracaju, Sergipe, Brasil

E-mail: anahelenapradosc@gmail.com

Mariana Sprakel dos Santos

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade Tiradentes

Endereço: Aracaju, Sergipe, Brasil

E-mail: marisprakel@outlook.com

Renata Feitosa Galindo
Graduanda em Medicina
Instituição: Universidade Tiradentes
Endereço: Aracaju, Sergipe, Brasil
E-mail: renata.galindo@souunit.com.br

Yvna Santos Lima
Graduanda em Medicina
Instituição: Universidade Tiradentes
Endereço: Aracaju, Sergipe, Brasil
E-mail: yvna.lima@souunit.com.br

RESUMO

Introdução: Endometriose é uma doença crônica e inflamatória causada pelo tecido endometrial do tipo glandular e estromal localizados fora da cavidade uterina. Estudos indicam que 6% a 10% das mulheres em idade reprodutiva possuem endometriose. Destas, 35 a 50% queixarão de infertilidade. **Objetivo:** Identificar quais seriam os fatores que associam a endometriose com o desenvolvimento da infertilidade nestas pacientes. **Metodologia:** A apuração de dados foi realizada através das bases Biblioteca Virtual em Saúde Brasil (BVS) e Pubmed com os descritores "Endometriose", "Endometriosis", "Infertilidade", "Infertility" no título dos artigos e as operações booleanas AND para os termos convergentes e OR para seus respectivos em inglês. Após aplicação dos critérios de inclusão, restaram 914 dos 4.662 artigos encontrados na BvS, que passaram por uma triagem que visava excluir, pelo título, os artigos que não se adequassem ao tema, restando assim 22 artigos. **Resultados\Discussão:** Dos 22 artigos analisados integralmente, foram selecionados 8 que atendiam aos critérios de inclusão e eram enriquecedores para o desenvolvimento desta revisão. . Pela análise destes estudos, observou-se a existência de uma relação causal da endometriose com a infertilidade ao se analisar a ocorrência de gravidez após o tratamento e ao se olhar mais a fundo os fatores que levam a endometriose a possivelmente causar a infertilidade **Conclusão:** Entre os fatores encontrados que se relacionam à patogênese da infertilidade atribuídos à endometriose estão o fator inflamatório devido à diminuição do clearance celular e o déficit das células natural-killers, as diferenças no fluido folicular dessas pacientes e os fatores que influenciam no concepção após a cirurgia de reparação.

Palavras-chave: endometriose, infertilidade, fatores de risco.

ABSTRACT

Introduction: Endometriosis is a chronic, inflammatory gynecological disease caused by the presence of glandular and stromal endometrial tissue located outside the uterine cavity. Studies indicate that between 6% and 10% of women of reproductive age have endometriosis. Of these, 35 to 50% will complain of associated infertility. **Aim:** Identify the factors that directly associate endometriosis with the development of infertility in those types of patients. **Methodology:** The data was collected using the databases Biblioteca Virtual em Saúde Brasil (BVS) and Pubmed with the descriptors "Endometriosis", "Endometriosis", "Infertility" in the title of the articles and the Boolean operations AND for the convergent terms and OR for their respective terms in English. After applying the inclusion criteria, 914 of the 4,662 articles found in the BvS remained, which underwent a superficial screening to exclude articles that did not fit the theme, leaving 22 articles. **Results\Discussion:** Of the 22 articles analyzed, 8 were enriching for the development of this study. Thus, a causal relationship between endometriosis and infertility was observed when analyzing the occurrence of pregnancy after treatment and

when looking more deeply into the factors that lead endometriosis to possibly cause infertility
Conclusion: Among the factors found that are related to the pathogenesis of infertility with endometriosis are the inflammatory factor due to the decrease in cell clearance and the deficit of natural killer cells, the differences in follicular fluid in these patients and the factors that influence conception after repair surgery.

Keywords: endometriosis, infertility, risk factors.

RESUMEN

Introducción: La endometriosis es una enfermedad ginecológica crónica e inflamatoria causada por la presencia de tejido endometrial glandular y estromal localizado fuera de la cavidad uterina. Los estudios indican que entre el 6% y el 10% de las mujeres en edad reproductiva tienen endometriosis. De estos, del 35 al 50% se quejará de infertilidad asociada. Objetivo: Identificar los factores que asocian directamente la endometriosis con el desarrollo de la infertilidad en esos tipos de pacientes. Metodología: Los datos fueron recolectados utilizando las bases de datos Biblioteca Virtual em Saúde Brasil (BVS) y Pubmed con los descriptores "Endometriosis", "Endometriosis", "Infertilidad" en el título de los artículos y las operaciones booleanas Y para los términos convergentes y OR para sus respectivos términos en inglés. Después de aplicar los criterios de inclusión, quedaron 914 de los 4.662 artículos encontrados en el BvS, que se sometieron a una revisión superficial para excluir artículos que no encajaban con el tema, quedando 22 artículos. Resultados\Discusión: De los 22 artículos analizados, 8 fueron enriquecedores para el desarrollo de este estudio. Así, se observó una relación causal entre endometriosis e infertilidad al analizar la ocurrencia del embarazo después del tratamiento y al profundizar en los factores que llevan a la endometriosis a causar posiblemente infertilidad Conclusión: Entre los factores encontrados que están relacionados con la patogénesis de la infertilidad con la endometriosis se encuentran el factor inflamatorio debido a la disminución del aclaramiento celular y el déficit de células asesinas naturales, las diferencias en el líquido folicular en estos pacientes y los factores que influyen en la concepción después de la cirugía de reparación.

Palabras clave: endometriosis, infertilidad, factores de riesgo.

1 INTRODUÇÃO

Endometriose é uma doença ginecológica crônica e inflamatória causada pela presença de tecido endometrial do tipo glandular e estromal localizados fora da cavidade uterina. Tal fator impele a esta condição uma gravidade progressiva, assim como um alto grau de associação com infertilidade feminina. (Freitas, 2011)

Essa doença tem sido observada como uma problemática de saúde pública, por causa do seu grande impacto na saúde psicológica e física da mulher, como também pelo impacto socioeconômico ocasionado pelos custos para conseguir o seu diagnóstico, monitoramento e tratamento. (Rosa e Silva *et al.*, 2021)

Isso se dá uma vez que os sintomas da endometriose são inúmeros e correlacionados ao grau de afecção da doença e os locais atingidos; normalmente apresentam-se como dismenorreia, dor abdominal pélvica, como também dificuldade na relação sexual, dispareunia, hipermenorreia, dor pélvica não menstrual, dificuldade em urinar, dor na ovulação e fadiga crônica. (Hoffman *et al.*, 2014)

No trato epidemiológico, observa-se que, na população geral, os estudos indicam que de 6% a 10% das mulheres em idade reprodutiva possuem endometriose. Enquanto isso, expande-se ainda a estimativa de que 50% a 60% de adolescentes possuem dores pélvicas incapacitantes e até 50% possuem infertilidade devido à endometriose. De todas as mulheres identificadas com a doença, Miller *et al.* (2017), estima que 35-50% destas terão também quadro de infertilidade. Contudo, tal diagnóstico sofre dificuldades em sua obtenção uma vez que, em seus estágios iniciais ou em mulheres inférteis assintomáticas ou oligossintomáticas, a doença é subdiagnosticada. (Febrasgo, 2021)

Para a contemplação do diagnóstico da endometriose é necessário que haja uma visualização laparoscópica do foco de endométrio fora da cavidade uterina acompanhado de uma confirmação histológica de que o mesmo trata-se deste tipo de tecido. (Domiciano *et al.*, 2022)

Para classificar atualmente a endometriose, é utilizado o proposto em 1979 e atualizado em 1996 pela American Fertility Society (atual American Society for Reproductive Medicine-ASRM) que classifica a endometriose em mínima, leve, moderada e severa, por meio de escores obtidos através da observação sistemática da pelve por laparotomia ou laparoscopia. (Canis *et al.*, 1997)

A endometriose é uma condição multifatorial e o tratamento deve ser individualizado para cada paciente e abrange mudanças no estilo de vida, na alimentação, prescrição medicamentosa e hormonal e a cirurgia de remoção dos focos. Quanto à infertilidade, o tratamento abrange três modalidades: prescrição medicamentosa, cirurgia e a reprodução assistida. Assim como no tratamento da endometriose, deve ser levado em conta a escolha da paciente, sua idade, o status de reserva ovariana, a extensão da doença assim como a intensidade da dor pélvica, existência de endometriomas e histórico cirúrgico prévio, incluindo também, neste caso, qualidade seminal do parceiro. (Navarro, 2019)

Estudos atuais buscam também formas alternativas de controle algido da endometriose. Inclusive, o estudo de Antunes (2024), evidenciou uma melhora nos sintomas com a aplicação do pamoato de triptorelina de liberação prolongada como uma boa opção para o manejo dessa doença quando trata-se da diminuição da dor. (Antunes *et al.*, 2024)

Visto o aqui explanado, o presente estudo tem como objetivo principal identificar, através de revisão da literatura, quais seriam os fatores que associam diretamente a endometriose com o desenvolvimento da infertilidade .

2 MÉTODO

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura com abordagem qualitativa e natureza exploratório-descritiva do tipo documental, onde será realizado o levantamento de dados para a consolidação do conhecimento atual acerca da relação causal entre infertilidade e endometriose. Portanto, a pergunta norteadora para a pesquisa foi: "Qual a relação causal entre infertilidade e endometriose?"

Para a realização da seguinte pesquisa foi necessária a apuração de dados através das bases Biblioteca Virtual em Saúde Brasil (BVS) e Pubmed fazendo uso dos descritores "Endometriose", "Endometriosis", "Infertilidade", "Infertility" no título dos artigos e fazendo uso das operações booleanas AND para os termos convergentes e OR para seus respectivos em língua inglesa.

Inicialmente, pesquisou-se na BVS, os termos descritos e obteve-se o total de 4.662 artigos. Em seguida, aplicou-se o filtro próprio da base - Texto completo, idioma Português e Inglês, últimos 5 anos, restando assim um total de 4.265 artigos. Ainda usando as ferramentas da base de dados, os artigos foram restringidos para temáticas selecionadas ""infertilidade feminina" e "endometriose" e assim restaram 914.

Foram incluídos os artigos que estavam disponíveis na íntegra de forma gratuita, disponíveis nas línguas português e inglês e que foram publicados nos últimos 5 anos. Quanto aos critérios de exclusão, os mesmos foram aplicados ao realizar a leitura dos títulos e dos resumos dos artigos encontrados e assim não foram selecionados aqueles que estavam repetidos nas bases de dados, que não condizem de maneira objetiva com o tema desejado, teses de doutorado, dissertação de mestrado, relatos de caso e revisões de literatura.

Dessa forma, foram filtrados 22 artigos a partir da leitura do título e do resumo e que se encaixavam na temática desejada para a realização da pesquisa. Destes, 10 estavam incongruentes com os critérios de exclusão definidos e por isso foram removidos da pesquisa. Restaram então 12 artigos, dos quais após leitura completa e análise foram selecionados 8 para compor esta revisão.

3 RESULTADOS

Para elaborar este trabalho, foram selecionados e analisados 8 artigos, dentre os 12 artigos que foram incluídos após a aplicação dos critérios de inclusão e de exclusão e da leitura criteriosa, excluindo por fim os que não atendiam ao objetivo da pergunta norteadora da revisão.

Para auxiliar no entendimento, o Quadro 1 expõe as características dos estudos selecionados referentes aos seus autores, ano de publicação e tipo de estudo, resumindo-os em um código a ser utilizado para melhor identificação.

Quadro 1 - Instrumento de extração de dados nos artigos selecionados. Caracterização dos estudos segundo código A1 a A8, autores, ano de publicação e tipo de estudo.

Código	Autor	Ano	Tipo de Estudo
A1	Jørgensen H., et al.	2022	Estudo de Coorte Prospectivo
A2	Bhurke A.V., et al.	2022	Ensaio Clínico Controlado
A3	Zhu J., et al.	2024	Ensaio Clínico Controlado
A4	Orazov M R, et al.	2021	Ensaio Clínico Controlado
A5	Chen L, et al.	2021	Ensaio Experimental
A6	Bailleul A, et al.	2021	Estudo de Coorte Prospectivo Observacional
A7	Cao X., Song J., Sun Z.	2022	Estudo Experimental
A8	Shi J., et al.	2021	Estudo Retrospectivo

Fonte: Autora (2024)

O Quadro 2, por sua vez, caracteriza os artigos conforme seus objetivos, principais resultados e/ou conclusões extraídas após tradução e leitura concisa das informações adquiridas.

Quadro 2 - Instrumento de extração de dados nos artigos selecionados. Caracterização dos estudos segundo código A1 a A8, obedecendo a ordem do quadro ACIMA, além de expor os objetivos e resultados dos respectivos artigos referentes aos códigos mencionados.

Código	Objetivo	Resultados
A1	<p>O estudo pretendeu avaliar os perfis endometriais de 103 pacientes submetidos a laparoscopia para avaliação de infertilidade e assim avaliar se as mesmas podiam ser separadas em subconjuntos de acordo com suas características clínicas e suas desregulações imunológicas. Para isso, tais desregulações seriam avaliadas a partir da biópsia endometrial e análise do tecido acerca da presença e quantidade de citocinas, quimiocinas e fatores de crescimento</p>	<p>Das pacientes que realizaram a laparoscopia, 74 possuíam tecidos endometriais com a presença de 44 tipos de fatores. Os resultados dependiam do momento do ciclo e do estado de fertilidade da paciente. Nos indivíduos em fase secretora, observou-se uma diferenciação entre endometrióticas e não endometrióticas devido a uma maior concentração de IL-15, IP-10, proteína-1 quimioatraente de monócitos, IL-16 e IL-18, o que sugere um defeito nas células Natural-Killers das pacientes com endometriose. Contudo, não resta comprovada a relação entre presença ou aumento de citocinas com infertilidade</p>
A2	<p>O estudo busca, através da experiência de 204 mulheres entre 20-35 anos, analisar quais as características clínicas e cirúrgicas entre os diferentes tipos de lesões por endometriose e qual a taxa de concepção após cirurgia de correção para mulheres inférteis. Assim, observando diretamente a relação entre presença de focos de endometriose e infertilidade.</p>	<p>Das 204 mulheres analisadas, três tipos de lesões foram encontradas (endometriose infiltrativa profunda em 81/204; endometriose ovárica em 64/204 e endometriose peritoneal superficial em 59/204). Além disso, das doentes, 94 possuíam apenas 1 tipo de lesão, enquanto 77 apresentavam 2 e apenas 33 tinham os 3 tipos de lesões. Por fim, concluiu-se que mulheres que possuem SUP e que possuem apenas um tipo de lesão endometriótica possuem maior probabilidade de engravidar no pós-operatório.</p>
A3	<p>Neste estudo, foram avaliadas 26 mulheres com endometriose e 31 mulheres com infertilidade relacionada à obstrução tubária como grupo de controle. O objetivo da pesquisa foi o de analisar a diversidade microbiana do líquido intersticial de ambos os grupos de pacientes.</p>	<p>A pesquisa não encontrou uma diferença na diversidade microbiana que tivesse muita relevância para a clínica de infertilidade quando compara as pacientes com EM nos estágios I-II (8 casos) e as que tinham infertilidade por obstrução tubária. Contudo, quando analisado os pacientes com EM nos estágios III-IV (16 pacientes) observou-se que havia uma diferença significativa na diversidade microbiana destes quando comparados aos demais. Por exemplo, <i>Pseudomonas</i>, <i>Enterococcus</i>, <i>Dubosiella</i> e <i>Klebsiella</i> foi significativamente mais elevada nos doentes em estágio III-IV em comparação com os doentes TORI. Assim, a pesquisa entendeu que, com a evolução da endometriose há também a evolução da microbiota da paciente, podendo aumentar a quantidade de reações inflamatórias na paciente e ser um fator que contribui com a infertilidade causada pela endometriose.</p>
A4	<p>O objetivo do estudo é alargar a compreensão da patogênese das</p>	<p>83 mulheres participaram do estudo, tendo em comum o diagnóstico de endometriose</p>

	<p>falhas de implantação em doentes com infertilidade associada a endometriose</p>	<p>não especificada de infertilidade e com repetidas falhas de implantação. Após realização de biópsia endometrial foi realizado um estudo imuno-histoquímico que constatou a diminuição significativa do fator de crescimento endotelial vascular nas mulheres do grupo denominado ERIF (mulheres inférteis, diagnosticadas com endometriose e histórico de repetidas FIV) quando comparado àquelas no grupo EF (mulheres com endometriose e sem história de infertilidade). Além disso, observou-se também aumento da proteína pró-apoptótica CASP3 e HOXA10 está diminuído.</p>
A5	<p>Explorar os mecanismos dos fluidos foliculares (FFs) na apoptose das células da granulosa (CG) na infertilidade associada à endometriose.</p>	<p>Participaram do estudo 60 mulheres inférteis. Através de biópsia, foram analisados 30 fluidos foliculares (FF) daquelas que possuíam endometriose (EM) através de ELISA para análise hormonal. No estudo, foram retiradas células granulares de 30 mulheres com infertilidade associada às trompas e cultivadas no fluido folicular de mulheres com infertilidade associada à endometriose para análise dos mecanismos de apoptose. Notou-se que o FF derivado de EM aceleravam o processo de apoptose das células granulosas e regulavam a expressão de 5 proteínas relacionadas com a apoptose.</p>
A6	<p>Avaliar a fertilidade, assim como o tempo e o modo de concepção das pacientes submetidas a cirurgia para fertilidade a partir de correção de focos de endometriose através de aplicação de questionário para análise de fertilidade de acordo com a Endometriosis Fertility Index (EFI)</p>	<p>Foram analisadas 234 pacientes onde 104 conceberam no pós-operatório das quais 58 foram por gravidez espontânea. A pesquisa sugeriu que pacientes com EFI desfavorável (menor que 4) possuem maior chance de engravidar através de reprodução assistida. Enquanto isso, mulheres com EFI favorável podem tentar gravidez espontânea por 24 meses após a cirurgia e apenas após esse tempo serem encaminhadas para uma tentativa artificial.</p>
A7	<p>Explorar a patogênese da infertilidade associada à endometriose através da avaliação do fluido folicular</p>	<p>Para o grupo controle, foram retiradas amostras de 10 mulheres submetidas a fertilização in vitro (FIV) devido a infertilidade causada por motivos diversos à endometriose. No grupo EM foram distribuídas 20 mulheres submetidas à FIV devido à infertilidade relacionada à endometriose e sem outro fator que sugerisse outra etiologia. Foram encontradas 7 proteínas expressas relacionadas à infertilidade e à endometriose. Portanto, o estudo conclui que a anomalia na proteína Glial-derived nexine (GDN) e no angiotensinogênio (AGT) no fluido folicular tem potencial para ser a causa da infertilidade associada à endometriose.</p>

A8	Investigar o resultado da gravidez de mulheres que haviam sido diagnosticadas com infertilidade e endometriose assim como adenomiose e foram submetidas a cirurgia laparoscópica para tratamento	226 pacientes com os diagnósticos de infertilidade, EM e AM foram submetidas a laparoscopia. Após a cirurgia, 176 seguiram o acompanhamento com a pesquisa, das quais 97 engravidaram após o tratamento. Estatisticamente, a idade e o tamanho do endometrioma influenciaram na ocorrência de uma gravidez bem sucedida. Dessa forma, o estudo entendeu que ambas as patologias geram um efeito adverso nos resultados da gravidez, sendo relacionado tanto ao tamanho do útero quanto ao índice de fertilidade da endometriose.
----	--	--

Fonte: Autora (2024)

4 DISCUSSÃO

Jørgensen, et al. (2022) e Shi J. et al. (2021) realizaram pesquisas em pacientes submetidos a laparoscopia. O segundo, admitiu a relação causal entre infertilidade, endometriose e adenomiose. Logo após, o primeiro investigou os motivos que levavam a essa relação entre infertilidade e endometriose. Com isso, Jørgensen, et al. (2022), observou que há um aumento na concentração de interleucinas a depender do ciclo e do grau de fertilidade da paciente. O estudo sugeriu que haveria um defeito nas células Natural-Killers das pacientes com endometriose, o que dificultaria o clearance celular e, conseqüentemente, aumenta a inflamação nas áreas com tecido endométrio. Contudo, não restou esclarecido qual seria o caminho direto entre esse aumento do processo inflamatório e a infertilidade.

Sendo assim, o que pode ser inferido dos dois artigos é que, uma vez que Shi J. et al (2021) comprova a relação entre a endometriose e a infertilidade, Jørgensen, et al. (2022) nos concede uma teoria plausível (embora não comprovada) do porquê ambas podem estar interligadas.

Outro ponto que foi esclarecido por Shi J. et al. (2021) foi o fato de que, após cirurgia de correção, torna-se possível, a depender do tamanho do útero e do índice de fertilidade da endometriose, a concepção e o resultado de nascidos vivos em mulheres previamente inférteis. De forma semelhante, Bhurke et al. (2022), observou, através de um ensaio clínico controlado que as mulheres que se submetiam à cirurgia de reparação de endometriose viriam a conseguir uma concepção efetiva a depender do tipo de endometriose que possuíam (endometriose infiltrativa profunda, endometriose ovárica e endometriose peritoneal superficial).

Dessa forma, apesar de serem tipos diferentes de estudos (um retrospectivo e o outro um ensaio clínico controlado), ambos investigaram motivações diferentes que levariam à concepção resultando em uma gravidez efetiva após a cirurgia de reparo da endometriose, tendo o primeiro encontrado o tamanho do útero e o acometimento do índice de fertilidade da endometriose como fatores principais e o segundo concluído que dependia da quantidade de locais que estavam acometidos por endometriose.

Ainda sobre os mesmos fatores explorados pelos autores mencionados anteriormente, Bailleul et al. (2021) usando um Estudo de Coorte Prospectivo e Observacional, relatou que das 234 pacientes observadas 104 conseguiram engravidar logo após a cirurgia corretiva e destas, 58 o fizeram de forma espontânea. Além disso, de forma concordante a Shi et al. (2021), relatou que o fator principal que influencia em ter ou não uma gravidez espontânea dava-se ao valor favorável ou desfavorável do índice de fertilidade da endometriose.

O índice de fertilidade da endometriose avalia a capacidade da mulher com endometriose de conceber. Para fazer o seu cálculo diversos são os fatores avaliados e que interferem diretamente na fertilidade da paciente, a exemplo de: idade da mulher, extensão da endometriose e presença de outras patologias ou condições que interfiram diretamente na fertilidade.

Partindo de um diferente ponto de vista, Orazov M R, et al. (2021) tentou, através de um ensaio clínico controlado, descobrir o que é que acontece no útero das mulheres com endometriose que levam a uma falha de implantação ou de segmento da gravidez. Para tal, comparou a biópsia do útero de mulheres com endometriose e infertilidade e o de mulheres com endometriose e sem infertilidade e percebeu que as mulheres inférteis possuem uma diminuição do fator de crescimento endotelial vascular. Outras diferenças que foram encontradas no grupo de mulheres com infertilidade foi o aumento da proteína pró-apoptótica CASP3 e que HOXA10 está diminuído.

Uma relação que pode ser contemplada na diminuição da proteína pró-apoptótica CASP3 dá-se-à ao mesmo que foi encontrado por Jørgensen, et al. (2022) ao observar a presença de falhar de natural-killers nas mulheres com endometriose, portanto tal fator pioraria ainda mais o clearance celular, mantendo ali células que já haveriam de ter sido recolhidas pelo sistema imunológico mas que agora serão vistas como corpos estranhos e irão exponenciar a inflamação local.

Ainda sobre a infertilidade associada à endometriose, dois estudos experimentais buscaram abordar a motivação para tal baseado na análise do fluido folicular (FF) de mulheres com endometriose. O primeiro estudo foi feito por Chen et al. (2021), e buscou entender melhor

qual o mecanismo que o FF exerce sobre a apoptose da célula granulosa (CG) de mulheres com infertilidade relacionada à endometriose. Ao analisar o FF de um grupo controle e o grupo de inférteis, observou que o FF derivado do tecido endometriótico acelera a apoptose das células granulosas ao regular a expressão de proteínas que se relacionam com esse processo.

De forma semelhante, o estudo de Cao, Song e Sun (2022), que também avaliou o FF, o fez ao comparar amostras de mulheres sem endometriose e submetidas à Fertilização in vitro (FIV) e encontrou proteínas que podiam estar associadas a infertilidade e endometriose, sendo elas: a proteína Glial-derived nexine (GDN) e o angiotensinogênio (AGT).

Dessa forma, observamos que ambos os estudos trazem possíveis mecanismos para a causa da infertilidade associada à endometriose, embora o primeiro foque na apoptose de células granulosas como causa base e o segundo a exacerbação de proteínas. Contudo, não pode ser excluído o fato que ambos possam estar condizentes com a patogênese do transtorno, assim como levanta-se a hipótese da existência de uma relação entre ambos.

5 CONCLUSÃO

Conclui-se, através da literatura sobre o tema, que a infertilidade associada à endometriose é reflexo de uma complexa interação de fatores bioquímicos e estruturais do endométrio e do aparelho reprodutivo no geral que corrobora para a ocasião desta relação.

Dentre os pontos aqui levantados, observamos que o defeito nas células Natural-Killers das mulheres com endometriose levariam a um aumento da inflamação ao uma vez que tal fator falha com o clearance celular. Uma piora pode ainda ser observada ao observarmos que em outras pesquisas há o aumento da apoptose de células granulosas, sem haver, naquela localidade, a presença das células Natural-Killer realizando sua função de absorver aqueles restos celulares.

Quanto à correção cirúrgica, muitas das pesquisas aqui trazidas demonstraram-na como uma boa opção de tratamento para ocasionar em posterior concepção, sendo ainda mais efetiva nos casos onde a endometriose é menos invasiva.

Além disso, a análise do fluido folicular sugeriu que a proteína Glial-derived nexine (GDN) e o angiotensinogênio (AGT) têm relação direta com fator de risco para infertilidade associada à endometriose.

Portanto, é importante entender que ter o conhecimento acerca da patogênese e dos fatores que aumentam a infertilidade servem como valiosos insights tanto para o diagnóstico

como para o tratamento e a prevenção da infertilidade associada à endometriose ao estimular pesquisas futuras que venham a atuar neste ponto.

REFERÊNCIAS

ANTUNES, C. C.; CARON, M. C. A.; MORAES, I. W. de; SANTOS, B. S. dos; BROTTTO, L. S.; CAMARIM, L. C.; DESSIMONI, P. A. L. S.; COSTA, G. Z.; MARCONDES, L. F.; SILVA, D. V.; ABOUD, M. da R.; PIERAZZO, C. D. Comparando abordagens terapêuticas no manejo da endometriose a partir de ensaios clínicos randomizados. *Brazilian Journal of Health Review*, [S. l.], v. 7, n. 2, p. e68560, 2024. DOI: 10.34119/bjhrv7n2-242. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/68560>. Acesso em: 23 apr. 2024.

BAILLEU, A.; NIRO, J.; DUCHEYRON, J.; PANEL, P.; FAUCONNIER, A. **Infertility management according to the Endometriosis Fertility Index in patients operated for endometriosis: What is the optimal time frame?** *PLoS One*. 2021 May 12;16(5):e0251372. doi: 10.1371/journal.pone.0251372. PMID: 33979371; PMCID: PMC8115855.

BHURKE, A.V.; DASMAHAPATRA, P.; BALAKRISHNAN, S.; KHAN, S.A. MORTLOCK, S.; DAS, V.; CHELLAMMA, N.; CHERUVARA, V.S.; SRIVASTAVA, A.; MAJUMDAR, A.; PASI, A.; SCHDEVA, G.; MOMNSGOMERY, G.W.; GAJBHIYE, R.K. Clinical characteristics and surgical management of endometriosis-associated infertility: A multicenter prospective cohort study. *Int J Gynaecol Obstet*. 2022 Oct;159(1):86-96. doi: 10.1002/ijgo.14115. Epub 2022 Feb 18. PMID: 35075631; PMCID: PMC7615031.

CANIS, M.; DONNEZ, J. G.; GUZICK, D. S.; HALME, J. K.; ROCK, J. A.; SCHENKEN, R. S.; VERNON, M. W. Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996. *Fertility and Sterility*. 1997; 67 (5): 817-21

CAO, X.L.; SONG, J.Y.; SUN, Z.G.. Quantitative label-free proteomic analysis of human follicle fluid to identify novel candidate protein biomarker for endometriosis-associated infertility. *J Proteomics*. 2022 Aug 30;266:104680. doi: 10.1016/j.jprot.2022.104680. Epub 2022 Jul 8. PMID: 35811008.

CHEN, L.; NI, Z.; CAI, Z.; CHENG, W.; SUN, S.; YU, C.; JIN, Y. The Mechanism Exploration of Follicular Fluids on Granulosa Cell Apoptosis in Endometriosis-Associated Infertility. *Biomed Res Int*. 2021 Oct 28;2021:6464686. doi: 10.1155/2021/6464686. PMID: 34746304; PMCID: PMC8568523.

DOMICIANO, C. B.; FELIPE, D. H. de C. N.; NETO, G. C.; TRINDADE, M. G.; ALVES, P. A. de A.; FERREIRA, P. C.; CARNEIRO, A. M.; OLIVEIRA, D. C. N. de. Associação entre endometriose e o aumento do risco coronariano em mulheres/ Association between endometriosis and increased coronary risk in women. *Brazilian Journal of Health Review*, [S. l.], v. 5, n. 3, p. 8648–8654, 2022. DOI: 10.34119/bjhrv5n3-052. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/47641>. Acesso em: 23 apr. 2024.

Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO). Endometriose. (**Protocolo FEBRASGO-Ginecologia, n. 78/Comissão Nacional Especializada em Endometriose**). São Paulo: FEBRASGO, 2021

Freitas F. Rotinas em Ginecologia. 6. ed. São Paulo: **Artmed**; 2011.730p.

HOFFMAN, B.L.; SCHORGE, J.O.; SCHAFFER, J.I.; HALVORSON, L.M.; BRADSHAW, K.D.; CUNNINGHAM, F.G. **Ginecologia de Williams** - 2ª Ed. Porto Alegre : AMGH, 2014.

JORGENSEN, H.; FEDORSAK, P.; ISAACSON, K.; TEVONIAN, E.; XIAO, A.; BESTTE, M.; QVIGSTAD, E.; LAUFFENGURGER, D.; GRIFFITH, L. (2022). Endometrial cytokines in patients with and without endometriosis evaluated for infertility. **Fertility and sterility**, 117(3), 629–640. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2021.11.024>

LOYAY, S.; BAUTERS, A.; TRILLOT, N.; GARCIA, C.; COUGOUL, P.; POL, H.; PARIS, C.; ROBIN, G.; RUBOD, C.; PAYRASTRE, B.; JANDROT-PERRUS, M.; VOISIN, S.; DUPONT, A. **Association between endometriosis, infertility and autoimmune antiplatelet glycoprotein VI antibodies in two patients**. *Platelets*. 2023 Dec;34(1):2226756. doi: 10.1080/09537104.2023.2226756. PMID: 37350057.

MILLER, J.E.; AHN, S.H.; MONSANTO, S.P.; KHALAJ, K.; KOTI, M.; TAYADE, C. Implications of immune dysfunction on endometriosis associated infertility. **Oncotarget**. 2017 October; 8 (4): 7138-47.

NAVARRO, P.A. Infertility Associated to Endometriosis: Clarifying Some Important Controversies. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**. 2019; 41: 523-24

ORAZOV, M.R.; RADZINSKIY, V.E.; KOSTIN, I.N.; GAGAEV, C.G.; OREKHOV, R.E. Endometrial asynchrony in pathogenesis of implantation impairment in women with infertility associated with endometriosis. **Gynecol Endocrinol**. 2021;37(sup1):1-3. doi: 10.1080/09513590.2021.2006437. PMID: 34937513.

ROSA e S.J.C.; VALERIO, F.P.; HERREN, H.; TRONCCON, J.K.; GARCIA, R.; POLI NETO, O.B. Endometriose – Aspectos clínicos do diagnóstico ao tratamento. **Femina**. 2021;49(3):134-41.

SHI, J.; DAI, Y.; ZHANG, J.; LI, X.; JIA, S.; LENG, J. Pregnancy outcomes in women with infertility and coexisting endometriosis and adenomyosis after laparoscopic surgery: a long-term retrospective follow-up study. **BMC Pregnancy Childbirth**. 2021 May 18;21(1):383. doi: 10.1186/s12884-021-03851-0. PMID: 34006232; PMCID: PMC8132406.

ZHU, J.; CHEN, Y.; CHEN H.; SUN, Y.; YAN, L.; ZHU, M.; CHEN, L.; WANG, Q.; ZHANG, J. Comparison of microbial abundance and diversity in uterine and peritoneal fluid in infertile patients with or without endometriosis. **BMC Women's Health**, v. 24, n. 1, p. 148, 2024.