

## **Atualizações acerca dos mecanismos etiopatogênicos que promovem a infertilidade associada a endometriose: uma revisão de literatura**

**Updates on the etiopathogenic mechanisms that promote endometriosis-associated infertility: a literature review**

**Actualizaciones sobre los mecanismos etiopatogénicos que promueven la infertilidad asociada a la endometriosis: una revisión de la literatura**

Recebido: 13/04/2023 | Revisado: 24/04/2023 | Aceitado: 25/04/2023 | Publicado: 30/04/2023

**Beatriz Tassi Coutinho**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7867-7033>

Faculdade de Medicina de Itajubá, Brasil

E-mail: [biatassi@gmail.com](mailto:biatassi@gmail.com)

**Lívia Paiva Ferreira**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0791-2654>

Faculdade de Medicina de Itajubá, Brasil

E-mail: [liviapaivaferreira@gmail.com](mailto:liviapaivaferreira@gmail.com)

**Márcio José Rosa Requeijo**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7102-6553>

Faculdade de Medicina de Itajubá, Brasil

E-mail: [marciorequeijo3@hotmail.com](mailto:marciorequeijo3@hotmail.com)

### **Resumo**

**Introdução:** Hoje, sabe-se que a endometriose é uma doença ginecológica crônica, de caráter inflamatório, marcada pela presença de tecido endometrial fora do útero (ectópico), dependente de estrogênio. A endometriose pode ser classificada em superficial, ovariana e profunda, além da extrapelvica e é marcada principalmente por dispareunia, dismenorreia, disúria, disquezia e infertilidade (um desafio para 30 a 50% dessas mulheres). **Objetivo:** Identificar os mecanismos etiopatogênicos que poderiam justificar a prevalência da infertilidade em mulheres com endometriose. **Materiais e Métodos:** Trata-se de uma revisão integrativa de literatura acerca das novas evidências que justificam a infertilidade em mulheres com endometriose. Utilizou-se a estratégia PICO para a elaboração da pergunta norteadora. Ademais, realizou-se o cruzamento dos descritores “endometriose”, “infertilidade”, “patogênese” e “etiologia”, nas bases de dados National Library of Medicine (PubMed MEDLINE), Scientific Eletronic Library Online (SCIELO), Google Scholar e Biblioteca Virtual de Saúde (BVS). **Resultados e Discussão:** O ambiente proporcionado pela endometriose promove diversas alterações, entre elas: o alto caráter inflamatório, o desbalanço de citocinas, o estresse oxidativo e alteração do fluido folicular e do peritoneal. O sistema imune parece estar prejudicado, com alteração da função da maioria das células imunes. Desbalanço hormonal, fatores genéticos e epigenéticos também são fundamentais. **Conclusão:** A associação entre a infertilidade e a endometriose parece prejudicar a concepção devido a alteração do fluido folicular e da foliculogênese, a redução da qualidade dos oócitos, a alteração da janela de implantação, a alterações espermáticas e a disfunção de células ciliares.

**Palavras-chave:** Endometriose; Infertilidade; Etiologia; Patologia.

### **Abstract**

**Introduction:** Today, it is known that endometriosis is a chronic gynecological disease, of an inflammatory nature, marked by the presence of endometrial tissue outside the uterus (ectopic), dependent on estrogen. Endometriosis can be classified as superficial, ovarian and deep, in addition to extrapelvic and is mainly marked by dyspareunia, dysmenorrhea, dysuria, dyschezia and infertility (a challenge for 30 to 50% of these women). **Objective:** To identify the etiopathogenic mechanisms that could explain the prevalence of infertility in women with endometriosis. **Materials and Methods:** This is an integrative literature review about the new evidence that justifies infertility in women with endometriosis. The PICO strategy was used to prepare the guiding question. In addition, the descriptors “endometriosis”, “infertility”, “pathogenesis” and “etiology” were crossed in the databases National Library of Medicine (PubMed MEDLINE), Scientific Electronic Library Online (SCIELO), Google Scholar and Biblioteca Virtual Health (VHL). **Results and Discussion:** The environment provided by endometriosis promotes several changes, including: the high inflammatory character, cytokine imbalance, oxidative stress and changes in follicular and peritoneal fluid. The immune system seems to be impaired, with changes in the function of most immune cells. Hormonal imbalance, genetic and epigenetic factors are also fundamental. **Conclusion:** The association between

infertility and endometriosis seems to impair conception due to changes in follicular fluid and folliculogenesis, reduced oocyte quality, changes in implantation window, sperm changes and ciliary cell dysfunction.

**Keywords:** Endometriosis; Infertility; Etiology; Pathology.

### Resumen

**Introducción:** Hoy en día se sabe que la endometriosis es una enfermedad ginecológica crónica, de carácter inflamatorio, caracterizada por la presencia de tejido endometrial fuera del útero (ectópico), dependiente de estrógenos. La endometriosis se puede clasificar en superficial, ovárica y profunda, además de extrapélvica y se caracteriza principalmente por dispareunia, dismenorrea, disuria, disquecia e infertilidad (un desafío para el 30 al 50% de estas mujeres). **Objetivo:** Identificar los mecanismos etiopatogénicos que podrían explicar la prevalencia de infertilidad en mujeres con endometriosis. **Materiales y Métodos:** Esta es una revisión integrativa de la literatura sobre la nueva evidencia que justifica la infertilidad en mujeres con endometriosis. Para la elaboración de la pregunta guía se utilizó la estrategia PICO. Además, se cruzaron los descriptores “endometriosis”, “infertilidad”, “patogénesis” y “etiología” en las bases de datos National Library of Medicine (PubMed MEDLINE), Scientific Electronic Library Online (SCIELO), Google Scholar y Biblioteca Virtual Health (BVS). **Resultados y Discusión:** El ambiente proporcionado por la endometriosis promueve varios cambios, entre ellos: el alto carácter inflamatorio, desequilibrio de citoquinas, estrés oxidativo y cambios en el líquido folicular y peritoneal. El sistema inmunitario parece estar deteriorado, con cambios en la función de la mayoría de las células inmunitarias. El desequilibrio hormonal, los factores genéticos y epigenéticos también son fundamentales. **Conclusión:** La asociación entre infertilidad y endometriosis parece afectar la concepción debido a cambios en el líquido folicular y la foliculogénesis, reducción de la calidad de los ovocitos, cambios en la ventana de implantación, cambios en los espermatozoides y disfunción de las células ciliares.

**Palabras clave:** Endometriosis; Esterilidad; Etiología; Patología.

## 1. Introdução

Até meados de 1920, a endometriose foi considerada uma hiperplasia benigna, sendo nomeada de diversas formas, como cistoadenoma, fibrose cística ou adenomioma. Contudo, em 1927, Sampson foi o primeiro a introduzir o termo “endometriose” na nomenclatura médica e, de acordo com ele, a causa da doença seria devido a “menstruação retrógrada”, que seria o transporte retrógrado do sangue da menstruação com a consequente implantação de células da mucosa descamada na cavidade peritoneal (Smolarz et al., 2021). Hoje, sabe-se que a endometriose é uma doença ginecológica crônica, de caráter inflamatório, marcada pela presença de tecido endometrial fora do útero (ectópico), esse estroma, dependente de estrogênio, é encontrado principalmente na cavidade abdominal, mas não é restrito a ela (Horne & Missmer, 2022).

Quando visualizada na cavidade abdominal, a endometriose pode ainda ser dividida em três subtipos: endometriose peritoneal superficial (responsável por 80% dos casos), endometriose ovariana e endometriose profunda, sendo que todas essas formas podem ser encontradas de maneira concomitante. Outras denominações incluem a endometriose intestinal - afeta principalmente a porção do cólon sigmoide -, a endometriose da bexiga - envolve o músculo detrusor ou o epitélio da bexiga - e a endometriose extra-abdominal, que corresponde a lesões encontradas fora da cavidade abdominal, como nos casos de endometriose torácica (Horne & Missmer, 2022).

A endometriose é frequentemente associada a sintomas como dor pélvica crônica (cíclica ou não cíclica) podendo apresentar períodos de exacerbação da dor e manifesta-se principalmente pela dispareunia de profundidade e pela dismenorrea, além de disquezia, disuria e infertilidade. Assim como em outras condições de dor crônica, a fadiga e a depressão estão comumente associadas. Curiosamente, a intensidade da dor pode não estar relacionada com a gravidade da doença, de forma que mulheres que apresentam alterações anatômicas mais severas podem apresentar queixas mínimas, enquanto outras com evidências leves de endometriose podem experimentar uma dor intensa, chegando a incapacidade (Saunders & Horne, 2021).

A suspeita clínica associada ao exame físico levanta a hipótese de endometriose, que será investigada por meio de exames complementares, como os de imagem - comumente o ultrassom transvaginal e a ressonância magnética (RM) -, a detecção e o estadiamento de lesões profundas e ovarianas é bastante eficiente por esses métodos, contudo as lesões

superficiais nem sempre são identificadas, o que pode levar a necessidade de um diagnóstico mais preciso por meio da videolaparoscopia, indicada para os pacientes com exames de imagem normais, com dor e que apresentaram falha no tratamento clínico (Horne & Missmer, 2022; Febrasgo, 2021). A classificação mais utilizada para definir a endometriose é da ASMR (The American Society for Reproductive Medicine) e seu escore, baseado no tamanho da implantação do tecido e na extensão da adesão, divide a endometriose em mínima, leve, moderada e severa, entretanto esse sistema de classificação não fornece dados para uma classificação adequada do prognóstico sobre o aspecto reprodutivo da mulher (Tanbo & Fedorcsak, 2017).

A epidemiologia da endometriose é pouco precisa e apresenta muitas divergências entre as fontes, porém estima-se que essa doença possa afetar cerca de 10-15% das mulheres no período fértil, com pico entre 25 e 45 anos. A infertilidade é uma queixa de grande magnitude que acompanha os quadros de endometriose, chega a representar um desafio para cerca de 30 a 50% dessas mulheres e pode ser uma consequência dos diagnósticos tardios. A endometriose parece afetar a fertilidade de maneiras diferentes, que ainda não estão bem esclarecidas, mas envolvem alterações no funcionamento do sistema imunológico, alterações na anatomia da pelve, adesões, alterações hormonais no ambiente dos oócitos, redução da qualidade dos oócitos liberados, processo de implantação prejudicado, entre outras (Filip et al., 2020; Smolarz et al., 2021). Em vista das diversas evidências não totalmente elucidadas acerca da endometriose, o objetivo dessa revisão é analisar, com base nos dados mais recentes, a etiopatogênese envolvida na relação entre a endometriose e a infertilidade.

## 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 (Souza et al., 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: “Quais os mecanismos etiopatogênicos que justificam a relação entre a endometriose e a infertilidade?” Nela, observa-se o P: “Mulheres em idade fértil”; I: “Diagnóstico de endometriose”; C: “Mulheres com endometriose que não apresentam infertilidade”; O: “Mecanismos que justificam a infertilidade”.

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, patogênese e etiologia. Para o cruzamento das palavras chaves utilizou-se os operadores booleanos “and”, “or” “not”.

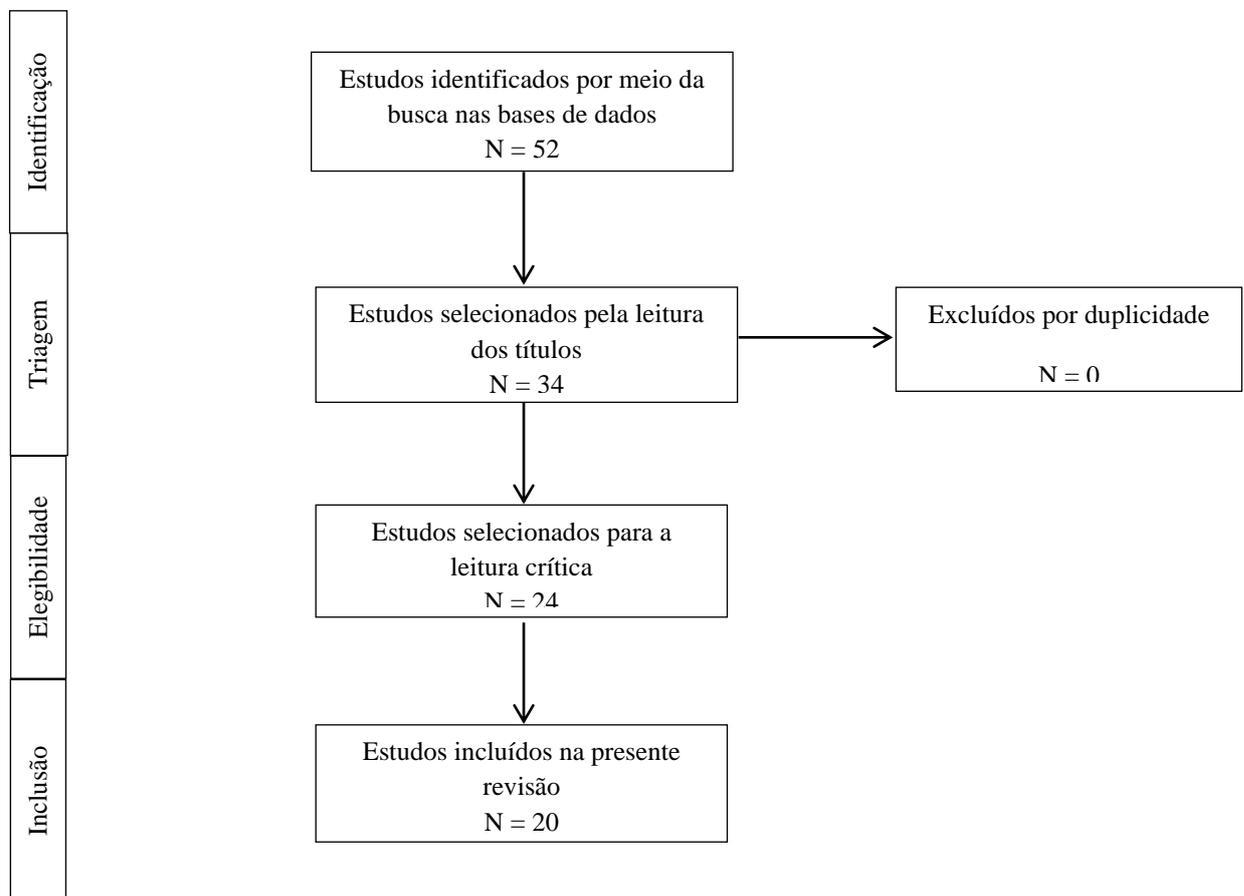
Realizou-se um levantamento bibliográfico por meio de buscas eletrônicas nas seguintes bases de dados: Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), Scientific Eletronic Library Online (SciELO), Google Scholar e National Library of Medicine (PubMed).

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 e português, publicados nos anos de 2017 a 2023, que abordassem o tema pesquisado, de forma que buscassem elucidar, de alguma maneira, os mecanismos, a epidemiologia, os fatores de risco e outros campos relacionando a endometriose e a infertilidade e que estivessem disponíveis eletronicamente em seu formato integral. Como critério de

exclusão, aqueles artigos que não tiveram enfoque na relação entre a endometriose e a infertilidade, portanto, foram excluídos por não obedecerem ao objetivo do estudo.

Após a etapa de levantamento das publicações, encontrou-se 52 artigos, os quais foram analisados após a leitura do título e do resumo das publicações considerando o critério de inclusão e exclusão previamente definidos. Seguindo o processo de seleção, 34 artigos foram selecionados e 10 excluídos por não contemplarem a temática proposta. Em seguida, realizou-se a leitura na íntegra das publicações, atentando-se novamente aos critérios de inclusão e exclusão, sendo que 04 artigos não foram utilizados por não enquadrarem nos critérios de inclusão. Assim, foram selecionados 20 artigos para análise final e construção da presente revisão, como apresentado no Figura 1. Posteriormente à seleção dos artigos, realizou-se um fichamento das obras selecionadas a fim de selecionar as melhores informações para a coleta dos dados.

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



Fonte: Dados da Pesquisa (2023).

### 3. Resultados e Discussão

Em síntese, pode ser observado na Quadro 1 a descrição de alguns dos trabalhos utilizados nesta revisão que mostraram achados importantes, de acordo com o ano de publicação e achados sobre a relação entre a endometriose e a infertilidade.

**Quadro 1** – Visão geral de alguns estudos incluídos nessa revisão de literatura, acerca da associação entre endometriose e infertilidade.

Título do estudo	Ano de publicação	Principais Achados
Endometriosis and Subfertility: A literature Review.	2022	Alterações endometriais e peritoneais sugerem um mecanismo envolvendo diversas moléculas, como EROs e citocinas inflamatórias, que prejudicam a concepção de diferentes maneiras. Alterações genética e epigenéticas também parecem ser importantes, principalmente envolvendo HOXA, a família GATA, CYP19A1 e outros.
Endometriosis and Infertility: A Long-Life Approach to Preserve Reproductive Integrity	2022	Devido ao impacto da endometriose no estado reprodutivo e a natureza progressiva da patologia, em mulheres inférteis diagnosticadas com endometriose, devemos levar todas as estratégias em conta (medicamentosa, cirúrgica, TRA), de acordo com as características da paciente no momentos e formas adequadas.
Endometriosis-associated infertility: From pathophysiology to tailored treatment	2022	Diagnósticos inovadores não invasivos que poderiam prever o risco de infertilidade corresponde a um dos maiores desafios atuais acerca da endometriose. O diagnóstico tardio permite a progressão da doença, que é claramente prejudicial do ponto de vista da fertilidade.
Endometriosis with infertility: a comprehensive review on the role of immune deregulation and immunomodulation therapy	2021	A endometriose está associada a um processo altamente inflamatório, pró-angiogênico e rico em hormônios. Esse ambiente pode prejudicar a fertilidade, influenciando a qualidade do oócito e do embrião, o transporte de gametas no trato reprodutivo e a implantação do embrião por modificações no endométrio eutópico.
Endometriosis Associated Infertility: A Critical Review and Analysis on Etiopathogenesis and Therapeutic Approaches	2020	Pelo ponto de vista endócrino, a endometriose poderia levar a defeitos na foliculogênese e na ovulação. Já as alterações imunológicas se concentram em fagocitose espermática, embriotoxicidade e defeitos de implantação a nível molecular.
Endometriose e infertilidade – onde estamos?	2019	A endometriose põe em risco o potencial reprodutivo através de múltiplos mecanismos, que culminam com o comprometimento da função ovárica e diminuição da sua reserva. Quando a infertilidade é detectada, as principais técnicas de PMA, como FIV/ICSI devem ser consideradas como 1ª linha de tratamento.
Etiopathogenic mechanisms of endometriosis-related infertility	2019	Além de poder comprometer a anatomia pélvica, a endometriose parece prejudicar a interação gamética, a esteroidogênese, a ovulação e a função ovariana. As alterações peritoneais promovem um ambiente pró-oxidativo, que pode comprometer as células do cumulus e o microambiente folicular, alterando a competência oocitária e a foliculogênese.

TRA, técnica de reprodução assistida; EROs, espécies reativas de oxigênio; TRA, terapia de reprodução assistida; PMA, técnicas de reprodução médica assistida; FIV, fertilização in vitro; ICSI, Microinjeção Intracitoplasmática de Espermatozoides. Fonte: Dados da Pesquisa (2023).

### 3.1 Epidemiologia, fatores de risco e comorbidades associadas a endometriose.

A endometriose afeta frequentemente os órgãos da cavidade pélvica: ovários, tubas uterinas, bexiga, intestino e o peritônio, raramente está localizada em órgãos fora da pelve, como a pleura, parede abdominal ou sistema nervoso central ou periférico. De acordo com a OMS, é uma afecção que acomete 10% das mulheres em idade reprodutiva e usualmente o tempo para o diagnóstico varia entre 8 a 10 anos. A endometriose superficial raramente causa sintomas severos, já na forma ovariana forma estruturas císticas denominada endometriomas e esse subtipo está ligado a infertilidade e ao câncer de ovário. A endometriose profunda, que promove uma infiltração de 5mm ou mais nos órgãos, geralmente causando desordens anatômicas, é uma forma rara e frequentemente requer tratamento cirúrgico (Kanellopoulos et al., 2022; Lamceva et al., 2023).

A prevalência da infertilidade em mulheres com endometriose é bastante variável, entretanto a endometriose parece estar presente em 35% das mulheres inférteis; 30% a 50% das mulheres com endometriose apresentam dificuldades para engravidar e a taxa de fecundidade em casais em mulheres inférteis com endometriose varia entre 2% a 10% em comparação a

15% a 20% em casais sem infertilidade. No Brasil, Cardoso et al. (2020), em um estudo retrospectivo de base hospitalar em dois hospitais de referência em endometriose, que incluiu 237 mulheres, demonstrou que o tempo médio de diagnóstico foi de 05 anos, que a infertilidade foi positivamente associada a idade entre 30 e 39 anos – mais chance que aquelas com menos de 29 anos - e com a endometriose profunda nas tubas uterinas, sendo que quase metade das mulheres com endometriose apresentou infertilidade (49,5%) (Broi *et al.*, 2019; Cardoso *et al.*, 2020; Thomas & Metello, 2019).

Numa perspectiva epidemiológica, a importância de alguns fatores de risco para o desenvolvimento da endometriose deve ser considerada, dentre eles, os fatores ambientais, pela exposição a altos níveis determinadas substâncias (bisfenol A, bifenilos policlorados, ésteres de ftalato, organoclorados poluentes, perfluoroquímicos e dioxina) poderia induzir o estresse oxidativo com a possível modulação do sistema imune e prejudicando a homeostase hormonal; determinados hábitos de vida também geram hipóteses que levam a fatores de risco, no caso do consumo de cafeína e do álcool, algumas evidências sugerem que essas substâncias poderiam participar da patogênese da endometriose por meio da desregulação dos hormônios sexuais através da ativação de aromatases, aumentando a conversão de testosterona a estrogênio; o cigarro também poderia alterar o equilíbrio hormonal devido a indução de um estado inflamatório sistêmico, porém poucas evidências confirmam a relação entre o tabaco a endometriose. Em termos de fatores ginecológicos, a menarca em idades mais precoces e ciclos menstruais intensos e duradouros estão associados a maior risco devido a altas concentrações de estradiol e estrona; por outro lado, maior paridade e o uso de contraceptivo oral estão relacionados a um status protetivo (Filip *et al.*, 2020; Smolarz et al., 2021).

Horne e Missmer descreveram algumas comorbidades que podem estar associadas a endometriose, dentre elas, observou-se que mulheres com essa doença apresentam maior risco para condições de dor crônica como a fibromialgia, migrânea, artrite reumatóide, artrite psoriática e osteoartrite. Além disso, cerca de 50% das mulheres que apresentam-se com síndrome da bexiga dolorosa/cistite intersticial possuem endometriose. Nesse sentido, a associação mais importante e que recebe o foco da maioria das pesquisas é o elevado risco para o desenvolvimento de câncer de ovário que essas pacientes possuem, que chega a ser duas vezes maior que em pessoas sem a condição. Apesar disso, clínicos devem reforçar que, mesmo com o risco elevado, o risco para o desenvolvimento dessa malignidade é de 2.5% em mulheres com endometriose em comparação a 1.3% na população geral (Horne & Missmer, 2022).

### **3.2 A fisiopatologia da endometriose.**

A patogênese da endometriose ainda possui diversos aspectos questionáveis e atualmente existem diversas teorias e evidências para explicá-la. O completo entendimento dos mecanismos que levam a essa condição poderia levar ao desenvolvimento de um tratamento mais efetivo, já que o mesmo permanece limitado nos dias atuais. Dessa maneira, dentre as diversas teorias que buscam justificar a patogênese temos: a menstruação retrograda, a metástase benigna, a desregulação do sistema imune, a metaplasia celômica, a teoria do recrutamento de células-tronco endometriais e das células-tronco derivadas da medula óssea, o desbalanço hormonal, alterações epigenéticas e micro-RNAs (Lamceva et al., 2023).

A teoria de Sampson, que fala sobre a menstruação retrograda é a teoria mais conhecida e estudos experimentais provaram a sua importância, por mais que não seja a única responsável pela patogênese. A ideia central é de que o sangue menstrual contendo células endometriais flua pelas tubas uterinas até a cavidade peritoneal, onde a implantação das células ocorre, com a perpetuação do crescimento mantido pela angiogênese local, sustentada em boa parte pela ativação de macrófagos que produzem fatores como o VEGF. As limitações da teoria envolvem aquelas mulheres que não desenvolvem a endometriose, uma vez que 76% a 90% das mulheres apresentam a menstruação retrograda e a explicação para os casos de infiltração profunda ou de lesões fora da cavidade peritoneal.

Tendo em vista essas limitações, Sampson sugeriu a hipótese da metástase benigna, que consiste no transporte do tecido endometrial durante a menstruação por meio dos vasos linfáticos que realizam a drenagem da região, o que explicaria a

endometriose em linfonodos distantes e em outros lugares distantes como os pulmões; atualmente a histopatologia confirma os relatos de endometriose linfonodal, com imuno-histoquímica positiva para receptores de estrogênio e progesterona, porém ainda é incerto como essa desregulação realmente atua no desenvolvimento da endometriose (Lamceva *et al.*, 2023; Saunders & Horne, 2021).

O desequilíbrio imunológico é um dos mecanismos principais para o desenvolvimento da doença enquanto ocorre a proliferação celular e a infiltração dos tecidos. Macrófagos peritoneais produzem VEGF e liberam citocinas pró-inflamatórias como TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8, IL-1B, que recrutam neutrófilos, provocam inflamação e mantem o desenvolvimento das lesões, existe um predomínio dos macrófagos M2, semelhante a processos neoplásicos, que promovem o crescimento de fibras nervosas que provavelmente atuam na dor crônica em mulheres com endometriose. Neutrófilos estão aumentados no fluido peritoneal, porém o papel deles parece estar diretamente ligado com a indução da doença e com a progressão apenas indiretamente, por meio da liberação de outros fatores que farão esse trabalho, como IL-8 e CXCL10. A função citotóxica das células NK parece estar inibida por IL-6, IL-15 e TGF-B, fazendo com que a tendência das células ectópicas seja continuar ali. As células dendríticas mieloides estão aumentadas na cavidade peritoneal e parecem promover neoangiogênese, contribuindo para o desenvolvimento e amplificação da sensação de dor (Lamceva *et al.*, 2023).

Quanto as células T, o tipo Th2 parece predominar nessa condição, de forma que células danosas deixam de ser identificadas como antígenos, a resposta imune dos linfócitos Th1 no fluido peritoneal está suprimida pela elevada expressão de IL-10 e IL-12 na endometriose. As células T reguladoras, importantes para manter a tolerância contra autoantígenos e prevenir doenças autoimunes, tem sua fração aumentada no fluido peritoneal e reduzida no sangue periférico em pacientes com endometriose, o que pode levar ao desenvolvimento de reações autoimunes e suprimir a resposta imune celular local (Lamceva *et al.*, 2023).

O desequilíbrio hormonal que leva a endometriose é devido a resistência a progesterona e a dominância do estrogênio. Estudos reportaram altos níveis de estradiol no sangue menstrual e a expressão anormal de enzimas responsáveis pelo metabolismo do estrogênio, o que leva ao aumento da concentração de estrogênio e a supressão da inativação da síntese do mesmo. Diferente das condições normais, na endometriose o receptor de estrogênio  $\beta$  (Re $\beta$ ) está aumentado em relação ao Re $\alpha$  que está diminuído. A elevação de Re $\beta$  inibe a apoptose induzida por TNF- $\alpha$  e estimula a inflamação e a redução de Re $\alpha$  aumenta a síntese de citocinas inflamatórias, prostaglandinas, fatores tumorais e angiogênicos. Somado a isso, o estrogênio ainda promove estímulo positivo no crescimento de fibras nervosas periféricas pela regulação positiva do fator de crescimento neural, induzindo a dor nociceptiva (Lamceva *et al.*, 2023; Smolarz *et al.*, 2021).

A progesterona tem seus receptores (RP-A e RP-B) regulados pela ação do estrógeno, de forma que o feedback é estabelecido com os receptores de progesterona inibindo Re $\alpha$ . No caso da endometriose, o predomínio de Re $\beta$  em relação a Re $\alpha$  e os níveis altos de estrogênio desenvolvem uma condição de resistência a progesterona na mulher, de forma que RP-B fica indetectável e RP-A está consideravelmente reduzido em relação a mulheres normais, portanto as células do estroma endometrial tornam-se hiporresponsivas a ação da progesterona, com redução da receptividade endometrial e da decidualização. Em decorrência disso, um dos tratamentos hormonais para a endometriose é a terapia com progesterona, que apresenta bastante eficácia na redução da dor pélvica e consegue eliminar uma porcentagem considerável de lesões (Smolarz *et al.*, 2021; Lamceva *et al.*, 2023).

Outras teorias postulam que a origem dos implantes endometriais é referente a diferenciação de células tronco embrionárias migrantes tanto da camada basal do tecido endometrial quanto da medula óssea para a cavidade peritoneal, gerando focos ectópicos. A teoria do recrutamento de células tronco endometriais é interessante pois poderia explicar todos os três tipos de endometriose e o tecido ectópico fora da cavidade abdominal, porém a disseminação, de acordo com essa teoria, poderia ser resultante tanto da menstruação retrograda, durante a organogênese ou por disseminação linfática, já a teoria que

envolve as células tronco decorrente da medula óssea tem a capacidade de explicar a endometriose extrapelvica sem o conceito da metástase benigna (Lamceva *et al.*, 2023).

### 3.3 Patogênese da endometriose associada a infertilidade.

O entendimento do mecanismo que liga a infertilidade com a endometriose, quando não está relacionada a alterações anatômicas visíveis, como adesões e tecidos fibróticos, corresponde um desafio, uma vez que existe a limitação das técnicas diagnósticas por conta da inexistência de ferramentas genéticas, citogenéticas e moleculares totalmente desenvolvidas (FILIP *et al.*, 2020). A presença do tecido endometrial ectópico promove um ambiente com caráter inflamatório elevado, pro-angiogênico e rico em hormônios, que parece ser o ponto central do desenvolvimento da infertilidade (Kolanska *et al.*, 2021). As causas mecânicas tem um papel crucial no processo e são descritas por obstruções mecânicas na transferência dos oocitos, do esperma e do embrião pelas tubas uterinas, pela oclusão das tubas uterinas e por adesões peritoneais que também impedem a fertilização e a implantação; por outro lado, o aumento da concentração de citocinas promove diversas alterações que podem estimular o desenvolvimento de causas mecânicas e também culminar na infertilidade/subfertilidade através de mecanismo bioquímicos (Bonavina & Taylor, 2022; Kanellopoulos *et al.*, 2022).

Do ponto de vista bioquímico e imunológico, uma série de alterações provocada pela endometriose poderia explicar a associação entre as duas entidades. Dentre as consequências dessas alterações, pode-se citar a fagocitose espermática, a embriotoxicidade e defeitos de implantação a nível molecular, os quais irão afetar diretamente a fertilidade. O estresse oxidativo representa um dos principais mecanismos que levam a infertilidade, devido ao aumento dos níveis de espécies reativas de oxigênio (EROs). O acúmulo de EROs pode alterar o funcionamento e o ciclo celular devido a danos a proteínas, a compostos lipídicos e danos estruturais relacionados ao DNA, promovendo alteração do processo de foliculogênese e reduzindo a qualidade dos oocitos a cada ciclo (Kanellopoulos *et al.*, 2022; Filip *et al.*, 2020).

Nas pacientes com endometriose, o fluido folicular parece estar comprometido, principalmente devido a elevada concentração de EROs, isso leva a redução da qualidade dos oocitos devido a danos na sua maturação, dificulta a fertilização, prejudica a esteroidogênese e o desenvolvimento embrionário, comprometendo futuras gestações. Destaca-se ainda alguns mecanismos importantes que impactam na fertilidade: (1) a redução da qualidade dos oocitos também ocorre devido ao aumento da apoptose das células da granulosa nessas pacientes; (2) a janela de implantação parece estar prejudicada devido a redução da expressão de integrinas, comprometendo a ligação do embrião; (3) o contato direto do fluido peritoneal - que está aumentado e tem caráter inflamatório nas pacientes com endometriose - com as tubas nessas pacientes é prejudicial, uma vez que o fluido com essas características reduz a motilidade espermática em 40% a 80%, inibe a resposta do acrossomo, reduz a ligação do espermatozoide a zona pelúcida e reduz a atividade ciliar (Kanellopoulos *et al.*, 2022; Coccia *et al.*, 2022; Duarte & Rigui, 2021).

Os endometriomas ovarianos, presentes em 15% a 44% nas mulheres que sofrem de endometriose representam outro fator que pode comprometer a fertilidade. Independentemente do tamanho, os endometriomas causam danos ovarianos e compressão de tecido saudável levando ao comprometimento do fluxo sanguíneo. Os ovários acometidos apresentam aumento da fibrose, perda da relação córtex-específica e redução da densidade dos folículos em comparação aos ovários contralaterais saudáveis. Contudo, um fator primordial é a alteração do microambiente promovida pelos endometriomas, devido a alta concentração de fatores mediadores de dano celular, enzimas proteolíticas, EROs e ferro, fato que induz o processo de estresse oxidativo local, prejudicando o equilíbrio entre as substâncias oxidantes e antioxidantes também no fluido folicular (Coccia *et al.*, 2022).

Assim como outras doenças inflamatórias, os constantes níveis elevados de citocinas, prostaglandinas e metaloproteínas promovem a progressão da doença. Essas moléculas tem papel essencial no desenvolvimento da fibrose

como nível final do processo inflamatório, porém os mecanismos que iniciam a fibrose ainda não estão bem esclarecidos. O estudo desse ambiente inflamatório mostrou níveis séricos elevados de moléculas de adesão como VCAM-1, ICAM-1 e de metaloproteínas como MMP 2, 3, 7 e 9 em mulheres com endometriose, o que poderia comprometer o transporte de gametas pela tuba e promover a disfunção de células ciliares (Kanellopoulos et al., 2022; Filip et al., 2020).

A alteração da imunidade celular e humoral também representa mecanismos que fazem parte do desenvolvimento e da progressão da doença. O refluxo de células endometriais para a cavidade peritoneal, devido ao fenômeno da menstruação retrograda, promove a proliferação do tecido endometrial ectópico, entretanto, nos casos de endometriose a resposta imune parece não ser ativada para realizar a destruição desse tecido. Especificamente, os neutrófilos parecem estar com a capacidade apoptótica reduzida, sugerindo a presença de fatores antiapoptóticos no plasma dessas mulheres; os macrófagos parecem estimular a angiogênese por meio da produção de VEGF (fator de crescimento endotelial vascular), IL-8 e TNF- $\alpha$ ; as células NK parecem estar afetadas pelas altas concentrações de IL-6, reduzindo sua citotoxicidade; os linfócitos T citotóxicos parecem estar reduzidos, enquanto os T helper apresentam-se com atividade aumentada em relação ao tecido ectópico; já quanto aos linfócitos B, a sua ativação parece estar anormal por conta dos altos níveis de IgG e IgA, com o aumento da produção de diversos anticorpos, como o fator antinuclear (FAN), o anti-SSA/Ro, o anti-espermatozóide, o anti-cardiolipina e o anticorpo antifosfolípide (aPL), que levantam a hipótese de que a endometriose poderia funcionar como uma doença autoimune. (Filip et al., 2020; Coccia et al., 2022; Kolanska et al., 2021; Bedaiwy, 2022).

Do ponto de vista genético e epigenético, polimorfismos genéticos de metaloproteínas de matriz (12 e 13) foram correlacionados a endometriose superficial, o polimorfismo dos genes GSTP1, GSTM1, WNT4 e IFNG CA, dentro de uma análise de mais de 242 genes diferentes, também apresentou forte correlação com a endometriose. Outros genes importantes, como o HOXA, um fator de transcrição do grupo de genes HOX, membro da família GATA, que está normalmente aumentado durante o processo de implantação, aparenta estar reduzido em mulheres com endometriose, especialmente naquelas inférteis. Quanto a epigenética, algumas alterações foram ressaltadas: a hipometilação de GATA6 e a hipermetilação de GATA2 foram correlacionadas a endometriose; o HDAC3 parece ser regulado negativamente, potencializando a fibrose e prejudicando a receptividade endometrial; a expressão aberrante da aromatase (CYP19A1) também mostrou-se importante por alterar a esteroidogênese folicular, prejudicando as condições para os oócitos e embriões (Kanellopoulos et al., 2022; Bonavina & Taylor, 2022).

### **3.4 O manejo da endometriose associada a infertilidade.**

É estimado que sem nenhuma intervenção, 50% das mulheres com endometriose leve irão conceber, 25% irão conceber com endometriose moderada e apenas uma porcentagem muito pequena daquelas com a doença grave conseguirão conceber (Coccia et al., 2022). Hodgson et al. (2020), demonstraram que num cenário de mulheres com endometriose confirmada cirurgicamente associado a infertilidade, a laparoscopia como tratamento único ou o uso apenas de agonistas de GnRH parecem trazer melhores chances de gravidez em comparação ao placebo (Hodgson et al., 2020).

O tratamento medicamentoso aparenta ser efetivo para a redução da progressão da doença e na redução da recidiva após a cirurgia, entretanto, em mulheres inférteis o benefício não se mostrou evidente e poderia atrasar tratamentos mais efetivos. Nas mulheres que apresentam doença grave, progressiva e recebem a indicação de cirurgia para melhorar as chances futuras de conceber, opções para preservação de fertilidade devem ser consideradas, como a embrio/oócito criopreservação e a criopreservação de tecido ovariano, dentre elas, a que aparenta ser mais viável hoje em dia parece ser a vitrificação de oócitos (Coccia et al., 2022).

Kolanska et al. (2021), analisaram a atual situação das terapias imunomoduladoras na melhora da fertilidade em pacientes com endometriose, em vista to papel central das citocinas inflamatórias e das alterações no sistema imune, de forma

que o manejo com resultados mais significantes, porém ainda sem trabalhos randomizados confirmando a eficácia, foi com o uso de esteroides (dexametasona), tanto durante ciclos de fertilização in vitro (FIV), como durante o processo para a gravidez normal. O uso de antagonistas do TNF- $\alpha$  – como o infliximab -, por mais que tenham sido considerados seguros para serem usados durante o período de implantação e durante a gestação, não foi conclusivo; o uso de intralipídeos (modulação da citotoxicidade de células NK), antimaláricos (hidroxicloroquina) e pentoxifilina (inibidor do TNF- $\alpha$ ) também não apresentaram resultados conclusivos acerca da melhora da fertilidade nessas pacientes (Kolanska et al., 2021).

O tratamento hormonal envolve contraceptivos orais combinados, agonistas e antagonistas do GnRH e inibidores da aromatase; todos as opções demonstraram melhora significativa na redução da dor em comparação ao placebo, entretanto, naquelas mulheres que desejam a fertilidade o uso desses medicamentos pode representar uma barreira. Todos os guidelines atuais recomendam o uso de contraceptivos orais para o tratamento da dor, entretanto a segunda linha de tratamento diverge entre eles, além do fato de que ainda não existe um consenso adotado associando o tratamento cirúrgico e a fertilidade. Um índice foi desenvolvido na esperança de melhorar a estimativa do estado de fertilidade das mulheres - uma vez que o ASMR não cumpre essa função - buscando prever desfechos de gravidez espontânea em mulheres com endometriose após a cirurgia, ele usa uma combinação de dados da laparoscopia, detalhes da anamnese, idade, gestações anteriores e quantidade de anos sofrendo com a infertilidade, sendo validado internacionalmente, porém apresentou pouco potencial preditivo em relação ao prognóstico e apresentação clínica, sendo pouco utilizado atualmente (Horne & Missmer, 2022; Filip et al., 2020; Vanuccini et al., 2022).

O tratamento cirúrgico deve levar em consideração a magnitude da dor, a idade da paciente, o histórico prévio de cirurgias para a endometriose, a presença de outros fatores que levam a infertilidade, a reserva ovariana e o EFI estimado. No geral, está claro que múltiplas cirurgias não devem ser realizadas em busca da fertilidade e um aconselhamento acerca da fertilidade deve ser implementado para todas as pacientes, incluindo a mensuração do hormônio antimülleriano (AMH). Um estudo com 226 casos demonstrou a superioridade da laparoscopia em relação a laparotomia em relação a melhora da dor e da qualidade de vida em mulheres com endometriose (Li et al., 2023; Bonavina & Taylor, 2022).

Nos estágios ASRM I (mínima) e II (suave), a abordagem por meio da laparoscopia mostrou aumento da viabilidade intrauterina e da porcentagem de nascidos vivos em comparação a laparoscopia apenas diagnóstica, o que caracteriza a abordagem cirúrgica como opção para a infertilidade nesse estágio, quando for prescrita na presença de outras indicações, como a dor crônica. Já nos estágios III (moderado) e IV (grave), a laparoscopia curativa representa uma indicação bem estabelecida nos casos de endometriose profunda com dor associada e nos casos de obstrução visceral, consistindo uma opção viável para pacientes sintomáticas que têm o desejo de engravidar; no casos de endometriomas, a cirurgia deve ser considerada devido ao efeito direto na reserva ovariana, porém nenhum consenso preconizou a respeito da indicação cirúrgica baseada no diâmetro dos cistos; no geral, a cirurgia não é recomendada nos casos assintomáticos que tem como propósito apenas a melhora da fertilidade (Tanbo & Fedorcsak, 2017; Leonardi et al., 2020; Bonavina & Taylor, 2022).

#### 4. Conclusão

O entendimento da etiopatogenia que promove a associação frequente entre a endometriose e a infertilidade é extremamente importante pois poderia conduzir melhor as opções terapêuticas. No presente trabalho, o ambiente inflamatório produzido pela endometriose parece ser um dos pontos principais que promovem a infertilidade. A resposta inflamatória alterada, o funcionamento desregulado das células de defesa, o estresse oxidativo, as alterações genéticas e epigenéticas e o desbalanço hormonal parecem agir sinergicamente. Dentre as consequências desse complexo mecanismo que levarão ao prejuízo à concepção, destaca-se a alteração do fluido folicular e da foliculogênese, a redução da qualidade dos oócitos, a

janela de implantação alterada, alterações espermáticas em decorrência do contato com o fluido peritoneal alterado e a disfunção de células ciliares.

Associações interessantes puderam ser observadas, como as alterações nas repostas dos linfócitos B em relação a produção de diversos anticorpos, levantando a hipótese de que a endometriose poderia ter um caráter autoimune, o que condiz com a prevalência aumenta de comorbidades como fibromialgia, artrite reumatóide e a artrite psoriática. Um consenso sobre o tratamento da endometriose com foco na infertilidade ainda não está desenvolvido, contudo a laparoscopia demonstrou-se claramente superior a laparotomia e, especialmente nos graus ASMR I e II mostrou alguns benefícios em relação a fertilidade, contudo, a cirurgia não é recomendada nos casos assintomáticos que tem como propósito apenas a melhora da fertilidade

É evidente que na literatura as evidências acerca de diversos aspectos quanto a endometriose ainda é inconclusivos e isso se torna ainda mais pronunciado quando a associação é feita à infertilidade, dentre esses aspectos é difícil identificar um consenso e isso envolve a epidemiologia, a fisiopatologia, a etiologia, o diagnóstico e o tratamento. Um dos motivos pode ser a dificuldade para a realização de trabalhos extensos e bem estruturados, uma vez que o diagnóstico é difícil, tende a ser demorado e muitas vezes passa despercebido devido a variação da sintomatologia apresentada por essas mulheres. Portanto, é essencial que mais estudos abrangendo a endometriose e a infertilidade sejam produzidos, em busca de um consenso nesses aspectos.

## Referências

- Bedaiwy M. A. (2022). Endometrial cytokines, endometriosis and infertility: a deeper dive into the endometrial immune microenvironment. *Fertility and sterility*, 117(3), 641–642. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2022.01.023>
- Bonavina, G., & Taylor, H. S. (2022). Endometriosis-associated infertility: From pathophysiology to tailored treatment. *Frontiers in endocrinology*, 13, 1020827. <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*, 23(3), 273–280. <https://doi.org/10.5935/1518-0557.20190029>
- Cardoso, J. K., Machado, D. E., Silva, M. C., Berardo, P. T., Ferrari, R., Abrão, M. S., & Perini, J. A. (2020). Perfil epidemiológico de mulheres com endometriose: um estudo descritivo retrospectivo. *Revista Brasileira de Saúde Materna*. 20(4), 1069-1079.
- 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>
- De Souza, T. M., Da Silva, D. M., & De Carvalho, R. (2010). Revisão integrativa: o que é e como fazer. *Einstein*, 8(1). <https://doi.org/10.1590/S1679-45082010RW1134>
- Duarte, A. N., & Righi, G. G. (2021). A associação entre endometriose e infertilidade feminina: uma Revisão de literature. *Acta Elit Salutis*. 4(1).
- Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO) (2021). Endometriose. FEBRASGO, 2021 (Protocolo FEBRASGO-Ginecologia, n. 78/Comissão Nacional Especializada em Endometriose).
- Filip, L., Duică, F., Prădatu, A., Crețoiu, D., Suciuc, 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 (Kaunas, Lithuania)*, 56(9), 460. <https://doi.org/10.3390/medicina56090460>.
- 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 (Clinical research ed.)*, 379, e070750. <https://doi.org/10.1136/bmj-2022-070750>
- Lamceva, J., Uljanovs, R., & Strumfa, I. (2023). The Main Theories on the Pathogenesis of Endometriosis. *International journal of molecular sciences*, 24(5), 4254. <https://doi.org/10.3390/ijms24054254>
- Leonardi, M., Gibbons, T., Armour, M., Wang, R., Glanville, E., Hodgson, R., Cave, A. E., Ong, J., Tong, Y. Y. F., Jacobson, T. Z., Mol, B. W., Johnson, N. P., & Condous, G. (2020). When to Do Surgery and When Not to Do Surgery for Endometriosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of minimally invasive gynecology*, 27(2), 390–407.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2019.10.014>
- Li, H., Han, Y., Cai, Y., Su, X., & Tan, L. (2023). Clinical effects of laparoscopic surgery for the treatment of endometriosis and endometriosis-fertility: A retrospective study of 226 cases. *Frontiers in surgery*, 9, 1049119. <https://doi.org/10.3389/fsurg.2022.1049119>

- Saunders, P. T. K., & Home, A. W. (2021). Endometriosis: Etiology, pathobiology, and therapeutic prospects. *Cell*, 184(11), 2807–2824. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.04.041>
- 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>
- Tanbo, T., & Fedorcsak, P. (2017). Endometriosis-associated infertility: aspects of pathophysiological mechanisms and treatment options. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*, 96(6), 659–667. <https://doi.org/10.1111/aogs.13082>
- Thomas, C., Metello, J. L. (2019). Endometriose e infertilidade – onde estamos? *Acta Obstétrica e Ginecológica Portuguesa*. 13(4), 235-241.
- Vannuccini, S., Clemenza, S., Rossi, M., & Petraglia, F. (2022). Hormonal treatments for endometriosis: The endocrine background. *Reviews in endocrine & metabolic disorders*, 23(3), 333–355. <https://doi.org/10.1007/s11154-021-09666-w>
- Kanellopoulos, D., Karagianni, D., Pergialiotis, V., Nikiteas, N., Lazaris, A. C., & Iliopoulos, D. (2022). Endometriosis and Subfertility: A Literature Review. *Maedica*, 17(2), 458–463. <https://doi.org/10.26574/maedica.2022.17.2.458>
- Kolanska, K., Alijotas-Reig, J., Cohen, J., Cheloufi, M., Salleret, L., d'Argent, E., Kayem, G., Valverde, E. E., Fain, O., Bornes, M., Darai, E., & Mekinian, A. (2021). Endometriosis with infertility: A comprehensive review on the role of immune deregulation and immunomodulation therapy. *American journal of reproductive immunology* (New York, N.Y.: 1989), 85(3), e13384. <https://doi.org/10.1111/aji.13384>