

# A RELAÇÃO ENTRE ENDOMETRIOSE E INFERTILIDADE: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Autores: Sofia Rodrigues Alencar<sup>1\*</sup>, Matheus Nogueira Sales Santiago<sup>1</sup>, Mirella Bezerra de Menezes Assunção<sup>1</sup>, Melissa Soares Viana<sup>1</sup>, Esdras Henrique Bandeira da Silva<sup>1</sup>, Camila Freitas Mesquita<sup>2</sup>

Instituição: Centro Universitário Christus, Fortaleza, Ceará

<sup>1</sup> Acadêmico do Curso de Medicina do Centro Universitário Christus

<sup>2</sup> Docente do Centro Universitário Christus

## Resumo

**Objetivos:** O estudo tem como objetivo obter um profundo entendimento sobre a relação entre endometriose e infertilidade.

**Métodos:** Trata-se de um estudo de revisão de literatura. As bases de dados para o estudo sobre a endometriose foram: Web of Science e National Library Online (PubMed/Medline), Google Acadêmico.

**Resultados:** Após a revisão, foi visto que a endometriose apresenta diversos fatores relacionados à fisiopatologia. Desvendando esses mecanismos, espera-se um melhor desenvolvimento de abordagens terapêuticas e preventivas. Além disso, ficou evidente a necessidade de ampliar os conhecimentos acerca da endometriose, visto que abordagens médicas para manejo de sintomas graves ainda são insuficientes. Por fim, o estudo mostra que a infertilidade ligada à endometriose é um desafio médico e a detecção precoce dessa doença é fundamental para não prejudicar a fertilidade feminina.

**Conclusão:** O estudo revela a importância da ampliação de conhecimentos sobre a endometriose, por apresentar multifatores para o seu surgimento. Ademais, essa revisão evidencia a associação entre a infertilidade e a endometriose, entretanto essa relação ainda não possui mecanismos totalmente esclarecidos.

PALAVRAS CHAVE: ENDOMETRIOSE, INFERTILIDADE

## Introdução

A endometriose é definida pela presença de tecido que se assemelha à glândula e/ou estroma endometrial fora da cavidade uterina, com predomínio, mas não exclusivo, na pelve feminina. Caracterizada por ser uma doença benigna, crônica, estrogênio-dependente e de natureza multifatorial, que acomete, principalmente, mulheres em idade reprodutiva. Inúmeros fatores podem influenciar no aumento da

probabilidade de desenvolvimento da endometriose, como idade precoce da menarca, nuliparidade, aumento do fluxo menstrual, atraso da primeira gravidez e duração da amamentação, todos fatores que levam a uma maior exposição estrogênica a essas mulheres. Os principais sintomas relacionados com a doença são: dismenorreia, dor pélvica crônica ou acíclica, dispareunia, alterações urinárias e alterações intestinais.

Esta doença é caracterizada por uma prevalência estimada em 5%, com pico entre 25 e 35 anos<sup>3</sup>, e uma incidência anual entre mulheres de 15 a 49 anos, avaliada em 0,1% , gerando custos de saúde significativos, visto os altos custos com diagnóstico e tratamento. Existe uma grande associação entre endometriose e infertilidade, com estudos mostrando que entre 25% e 50% das mulheres inférteis são portadoras de endometriose e que 30% a 50% das mulheres com endometriose apresentam infertilidade (Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, 2012).

Entretanto, apesar da literatura ainda ser escassa de evidências consistentes que comprovam essa associação, uma das teorias seria a presença de aderências e distorções anatômicas geradas pela endometriose, que dificultariam a liberação de óvulos, captação pela tuba e transporte oocitário até o útero. Ademais, outros estudos apontam que alterações peritoneais promovem um microambiente nocivo e pró-oxidativo, podendo comprometer as células do cumulus e o microambiente folicular, afetando a foliculogênese e, possivelmente, a competência oocitária em mulheres com endometriose. Alterações peritoneais também podem causar danos aos espermatozóides e dificultar a interação dos gametas.

A abordagem terapêutica da infertilidade causada pela endometriose, concentra-se na remoção ou redução de implantes endometriais ectópicos e na restauração da anatomia pélvica normal, mediante cirurgia ou tecnologia de reprodução assistida (TARV), como a fertilização in vitro (FIV). Ademais, o tratamento médico, primeira linha de escolha na maioria dos casos, tem como enfoque a função ovariana, bloqueando-a mediante medicamentos, como agonistas do hormônio liberador de gonadotrofinas e contraceptivos orais.

## **Objetivo**

O presente estudo tem como objetivo obter um profundo entendimento sobre a relação entre endometriose e infertilidade.

## **Métodos**

Trata-se de um estudo de revisão de literatura, consistindo na construção de uma análise da literatura, contribuindo para discussões sobre métodos e resultados de pesquisas. Permite a inclusão simultânea da pesquisa experimental e quase-experimental proporcionando uma combinação de dados da literatura e uma compreensão mais completa. As bases de dados para o estudo sobre a endometriose foram: Web of Science e National Library Online (PubMed/Medline), Google Acadêmico. No PubMed, o resultado total foi 2.799, logo após, foram selecionados os filtros: artigos a partir do ano de 2018, em todos os idiomas,

restaram 1216 artigos. As palavras utilizadas para a inclusão foram endometriose e infertilidade para a revisão. Desses 1216, 3 foram selecionados, pois atendiam os critérios necessários para a realização do estudo. No Google Acadêmico, após a utilização das palavras-chave endometriose e infertilidade, foram obtidos 206000 resultados, após a utilização dos filtros: artigos a partir do ano de 2018, em todos os idiomas, restaram 17600 artigos, desses, 2 foram selecionados. Ao total, foram utilizados 5 referências para a realização do estudo em questão

## **Resultados**

A busca dos artigos foi feita no período de julho a setembro de 2023, por meio de periódicos e livros eletrônicos na internet. Posteriormente, os materiais foram selecionados utilizando os seguintes padrões de inclusão: abordagem temática, data de publicação situada nos anos entre 2018 e 2023, artigo disponível na versão completa ou resumida, livros eletrônicos e estudos em humanos. Foram selecionados 5 artigos que serviram como base para a revisão, os quais descreveram a relação entre endometriose e infertilidade.

N	Título/Ano	Tipo de estudo	Objetivo	Conclusão
Artigo 1	<i>Endometriosis associated infertility: A critical review and analysis on etiopathogenesis and therapeutic approaches;</i> 2020	Revisão literária	Relacionar a endometriose e com possível infertilidade através da etiopatogenia e sugerir tratamentos	A infertilidade associada a endometriose é um problema multifatorial, incluindo questões genéticas e de imunidade alteradas. O perfil genético, a atividade hormonal, o estado de inflamação e o ambiente imunológico desempenham papel importante na manifestação e progressão da endometriose. A exposição a níveis elevados de bifenilos policlorados, dioxinas, bisfenol ou poluentes organoclorados podem influenciar no desenvolvimento da endometriose. O consumo de carne vermelha pode aumentar o risco do desenvolvimento dessa patologia, enquanto o consumo de frutas e vegetais frescos pode reduzir o risco. O estresse oxidativo é um dos fatores relacionados à infertilidade induzida pelo endométrio. O tratamento médico visa estimular a ovulação e o desenvolvimento folicular. Agonistas de GnRH podem melhorar a qualidade do oócito e microambiente ovariano. A fertilização in vitro é o tratamento de maior sucesso para mulheres inférteis com endometriose. A inseminação intra-uterina pode ser utilizada para casos de endometriose leve e qualidade normal de sêmen.

Artigo 2	Etiopathogenic mechanisms of endometriosis-related infertility,2019	Revisão de literatura integrativa	Revelar os mecanismos etiopatológicos da infertilidade relacionada à endometriose	Em endometrioses avançadas, alterações anatômicas do trato reprodutivo, como aderências peritubais e periovarianas, podem prejudicar a captação do ovócito pelas fímbrias, sua passagem pela tuba, bem como a interação gamética. Ademais, inflamação crônica, proliferação de lesões, desequilíbrio hormonal local, pode levar a má qualidade do ovócito, baixa motilidade espermática e toxicidade espermática. As células do cumulus são marcadores indiretos da qualidade oocitária. Genes ,como CYP19A1, parecem menores nas células cumulus de mulheres inférteis com endometriose. Alteração na função mitocondrial de tais células de mulheres com endometriose é outro mecanismo envolvido no dano ao oócito.
-------------	---	-----------------------------------	---	--

Artigo 3	Pathogenesis of endometriosis: the genetic/epigenetic theory, 2018.	Revisão literária de 275 artigos	Estudar a fisiopatologia da endometriose para atenção primária.	<p>A teoria genética e epigenética proporciona uma estrutura conceitual para a análise abrangente das manifestações multifacetadas da endometriose, abarcando fenômenos que vão desde a herança genética e clonalidade até a cascata inflamatória, mutações genéticas, resistência à progesterona, aromatização e outras descobertas relacionadas à fisiopatologia da doença. Essa abordagem se torna especialmente pertinente no contexto do desenvolvimento da endometriose profunda ou cística. O estudo da distribuição de adenomiomas com presença de mucosa uterina, como descrito por Cullen TS, constitui um ponto de partida importante nesse sentido. A desvendar os mecanismos e as vias subjacentes à endometriose, espera-se que se abra a possibilidade de desenvolvimento de abordagens terapêuticas e preventivas mais direcionadas e eficazes para combater esta doença prevalente e debilitante</p>
-------------	---	----------------------------------	---	---

Artigo 4	Diagnosis and Treatment of Endometriosis and Endometriosis-Associated Infertility: Novel Approaches to an Old Problem, 2022.	Revisão literário de 13 artigos científicos	Sintetizar os avanços mais recentes neste domínio com o propósito de proporcionar novos discernimentos e identificar as prioridades de investigação nesta esfera.	A despeito dos notáveis progressos conquistados nos domínios do diagnóstico, da farmacologia, da cirurgia minimamente invasiva e das tecnologias de reprodução assistida, a endometriose permanece, inalterada, como um desafio de saúde global por resolver. Urge, portanto, a imperativa demanda de ampliar nosso entendimento acerca desta complexa enfermidade denominada endometriose, bem como de aprimorar sua gestão clínica. Nesse contexto, entre os artigos publicados, Scioscia et al. buscam estabelecer uma terminologia comum entre diagnóstico por imagem e anatomia cirúrgica moderna, enfatizando a importância do ultrassom na detecção e caracterização de lesões em locais críticos. No entanto, mesmo a cirurgia nem sempre é suficiente para tratar a endometriose, sendo que abordagens médicas para o manejo de sintomas graves ainda são insuficientes. Donnez e Dolmans realizam uma revisão sistemática detalhada sobre a eficácia
----------	--	---	---	--

				de opções médicas frequentemente utilizadas, como pílulas contraceptivas orais e progestágenos.
Artigo 5	Infertilidade associada à endometriose: da fisiopatologia ao tratamento personalizado, 2022	Revisão de literatura	Revisar a etiologia da infertilidade relacionada à endometriose, bem como as opções atuais de tratamento, incluindo o papel da cirurgia e das tecnologias de reprodução assistida	A infertilidade ligada à endometriose é um complexo desafio médico, cujos mecanismos subjacentes ainda não estão totalmente compreendidos. Envolve uma interação complexa de fatores, como dor crônica, inflamação, alterações anatômicas na pelve, aderências intra-abdominais, disfunção ovariana e problemas na receptividade do endométrio. A detecção precoce é crucial, pois a endometriose pode progredir e prejudicar a fertilidade feminina. O tratamento é atualmente limitado, com cirurgia e terapia de reprodução assistida como principais opções.

### Conclusão

Conclui-se, portanto, a necessidade de ampliar os conhecimentos sobre a endometriose, visto que pode apresentar diversos fatores para sua fisiopatologia, dificultando o desenvolvimento de abordagens terapêuticas e preventivas. Além disso, essa revisão evidencia a possibilidade da associação entre a infertilidade e a endometriose, entretanto essa relação ainda não possui mecanismos totalmente esclarecidos, carecendo, assim, de uma abordagem multidisciplinar. Dessa forma, faz-se necessária a busca constante sobre a temática, com o objetivo de ponderar as questões que ainda não são plenamente elucidadas.

## Referências:

- 1: Koninckx PR, Ussia A, Adamyan L, Wattiez A, Gomel V, Martin DC. Pathogenesis of endometriosis: the genetic/epigenetic theory. *Fertil Steril*. 2019 Feb;111(2):327-340. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.10.013. Epub 2018 Dec 7. PMID: 30527836.
- 2: Laganà AS, Vitagliano A, Chiantera V, Cicinelli E. Diagnosis and Treatment of Endometriosis and Endometriosis-Associated Infertility: Novel Approaches to an Old Problem. *J Clin Med*. 2022 Jul 5;11(13):3914. doi: 10.3390/jcm11133914. PMID: 35807199; PMCID: PMC9267304.
- 3: Filip L, Duică F, Prădatu A, Crețoiu D, Suciu N, Crețoiu SM, Predescu DV, Varlas VN, Voinea SC. Endometriosis Associated Infertility: A Critical Review and Analysis on Etiopathogenesis and Therapeutic Approaches. *Medicina (Kaunas)*. 2020 Sep 9;56(9):460. doi: 10.3390/medicina56090460. PMID: 32916976; PMCID: PMC7559069.
- 4: Broi MGD, Ferriani RA, Navarro PA. Etiopathogenic mechanisms of endometriosis-related infertility. *JBRA Assist Reprod*. 2019 Aug 22;23(3):273-280. doi: 10.5935/1518-0557.20190029. PMID: 31091056; PMCID: PMC6724396.
- 5: Bonavina G, Taylor HS. Endometriosis-associated infertility: From pathophysiology to tailored treatment. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Oct 26;13:1020827. doi: 10.3389/fendo.2022.1020827. PMID: 36387918; PMCID: PMC9643365.