




DISFUNÇÃO DO MICROAMBIENTE ENDOMETRIAL: REVISÃO SISTEMÁTICA SOBRE A REPROGRAMAÇÃO GENÓMICA, IMUNOLOGIA E IMPACTOS NA INFERTILIDADE

ENDOMETRIAL MICROENVIRONMENT DYSFUNCTION: SYSTEMATIC REVIEW ON GENOMIC REPROGRAMMING, IMMUNOLOGY AND IMPACTS ON INFERTILITY

DISFUNCIÓN DEL MICROAMBIENTE ENDOMETRIAL: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA SOBRE LA REPROGRAMACIÓN GENÓMICA, LA INMUNOLOGÍA Y SUS REPERCUSIONES EN LA INFERTILIDAD

 <https://doi.org/10.56238/levv17n59-024>

Data de submissão: 10/03/2026

Data de publicação: 10/04/2026

Isabela Ranieri Sillos

Médica pela Faculdade Atenas - Passos e residente Santa Casa de Misericórdia de Franca pela disciplina de Ginecologia e Obstetrícia
E-mail: isabelarsillos@gmail.com

Anna Helena Fernandes Lima

Graduando de Medicina
Instituição: Universidade de Franca (UNIFRAN)
E-mail: annaahf125@gmail.com

Sarah Campos de Oliveira

Graduanda de Medicina
Instituição: Universidade de Franca (UNIFRAN)
E-mail: Sarahcampos556@gmail.com

Juliana Volpe Silva

Graduanda de Medicina
Instituição: Universidade de Franca (UNIFRAN)
E-mail: julianavolpefisio@outlook.com

Caroline Carrasco Antunes

Orientadora
Médica pela Faculdade de Medicina de Catanduva – graduação
Ginecologista e obstetra pela Santa Casa de Misericórdia de Franca, preceptora da disciplina de Ginecologia no internato da Universidade de Franca – UNIFRAN
E-mail: carolinecantunes1@gmail.com

RESUMO

Objetivo: O objetivo geral deste estudo é analisar a produção científica sobre a Disfunção do Microambiente Endometrial (DME), identificando os mecanismos moleculares, epigenéticos e sistêmicos que culminam na infertilidade feminina. Metodologia: Esta é uma revisão sistemática

focada na compreensão da DME como causa de falha reprodutiva. A pesquisa foi guiada pela pergunta: "Quais são as bases fisiopatológicas da disfunção do microambiente endometrial e seu impacto na receptividade uterina?". Foram realizadas buscas em bases de dados científicas utilizando descritores combinados: (Endometrial receptivity) AND (Endometriosis) AND (Epigenetics) e (Chronic endometritis) AND (Microbiome) AND (Infertility). Foram selecionados 33 artigos de alto impacto para análise detalhada. Resultados: A DME é caracterizada por uma reprogramação genômica (mutações nos genes ARID1A e KRAS) e silenciamento epigenético de genes mestres como o HOXA10. Identificou-se que a obesidade (hiperleptinemia) e a disbiose (endometrite crônica CD138+) atuam como insultos que alteram a janela de implantação. A angiogênese patológica via VEGF-A e a citotoxicidade de células uNK mediada pelo estrogênio criam um ambiente hostil ao embrião. Conclusão: Conclui-se que a DME é uma condição multifatorial que exige uma transição para a medicina de precisão. O diagnóstico precoce via biomarcadores não invasivos (exossomos e miRNAs) e o desenvolvimento de terapias imunomoduladoras e não hormonais são fundamentais para restaurar a fertilidade e melhorar o prognóstico reprodutivo das pacientes.

Palavras-chave: Receptividade Endometrial. Infertilidade. Epigenética. Endometriose.

ABSTRACT

Objective: The overall objective of this study is to analyze the scientific production on Endometrial Microenvironment Dysfunction (EMD), identifying the molecular, epigenetic, and systemic mechanisms that culminate in female infertility. **Methodology:** This is a systematic review focused on understanding EMD as a cause of reproductive failure. The research was guided by the question: "What are the pathophysiological bases of endometrial microenvironment dysfunction and its impact on uterine receptivity?". Searches were conducted in scientific databases using combined descriptors: (Endometrial receptivity) AND (Endometriosis) AND (Epigenetics) and (Chronic endometritis) AND (Microbiome) AND (Infertility). 33 high-impact articles were selected for detailed analysis. **Results:** EMD is characterized by genomic reprogramming (mutations in the ARID1A and KRAS genes) and epigenetic silencing of master genes such as HOXA10. It was identified that obesity (hyperleptinemia) and dysbiosis (CD138+ chronic endometritis) act as insults that alter the implantation window. Pathological angiogenesis via VEGF-A and estrogen-mediated uNK cell cytotoxicity create a hostile environment for the embryo. **Conclusion:** It is concluded that endometrial dysplasia of the brain (EDB) is a multifactorial condition that requires a transition to precision medicine. Early diagnosis via non-invasive biomarkers (exosomes and miRNAs) and the development of immunomodulatory and non-hormonal therapies are fundamental to restoring fertility and improving the reproductive prognosis of patients.

Keywords: Endometrial Receptivity. Infertility. Epigenetics. Endometriosis.

RESUMEN

Objetivo: El objetivo general de este estudio es analizar la producción científica sobre la disfunción del microambiente endometrial (DME), identificando los mecanismos moleculares, epigenéticos y sistémicos que culminan en la infertilidad femenina. **Metodología:** Se trata de una revisión sistemática centrada en la comprensión de la DME como causa de fallo reproductivo. La investigación se guió por la pregunta: "¿Cuáles son las bases fisiopatológicas de la disfunción del microambiente endometrial y su impacto en la receptividad uterina?". Se realizaron búsquedas en bases de datos científicas utilizando descriptores combinados: (Receptividad endometrial) Y (Endometriosis) Y (Epigenética) y (Endometritis crónica) Y (Microbioma) Y (Infertilidad). Se seleccionaron 33 artículos de alto impacto para un análisis detallado. **Resultados:** La DME se caracteriza por la reprogramación genómica (mutaciones en los genes ARID1A y KRAS) y el silenciamiento epigenético de genes maestros como HOXA10. Se identificó que la obesidad (hiperleptinemia) y la disbiosis (endometritis crónica CD138+) actúan como factores que alteran la ventana de implantación. La angiogénesis patológica mediada por VEGF-A y la citotoxicidad de las células uNK inducida por estrógenos crean un entorno hostil para el embrión. **Conclusión:** Se concluye que la displasia endometrial cerebral (DEC) es una



afección multifactorial que requiere una transición hacia la medicina de precisión. El diagnóstico precoz mediante biomarcadores no invasivos (exosomas y microARN) y el desarrollo de terapias inmunomoduladoras y no hormonales son fundamentales para restaurar la fertilidad y mejorar el pronóstico reproductivo de las pacientes.

Palabras clave: Receptividad Endometrial. Infertilidad. Epigenética. Endometriosis.

1 INTRODUÇÃO

A Disfunção do Microambiente Endometrial (DME) deixou de ser compreendida como um simples desequilíbrio hormonal para ser definida como uma falha na programação transcricional das células residentes. Esta reprogramação cria um estado de "resistência celular" que impede a transição da fase proliferativa para a secretora, tornando o endométrio refratário à implantação (GIUDICE et al., 2023). Clinicamente, esta condição manifesta-se através de falhas repetidas de implantação e infertilidade sem causa aparente, afetando profundamente a saúde reprodutiva (CAMBONI; MARBAIX, 2021).

Várias teorias sobre o processo fisiopatológico da DME são levantadas, destacando-se a instabilidade genômica e as mutações somáticas. Mutações nos genes **ARID1A** e **KRAS** alteram a acessibilidade da cromatina, impedindo que os recetores de progesterona se liguem aos seus genes-alvo, o que constitui a base molecular da resistência à progesterona (GIUDICE et al., 2023). No nível celular, evidências de estimulação excessiva de estrogénio, inflamação crónica e aumento da angiogénese patológica são comumente observadas, criando um ambiente hostil ao blastocisto (YANG et al., 2024).

Além disso, a DME pode ser considerada uma síndrome complexa devido à sua associação com comorbilidades sistémicas e disbioses. A transição para uma microbiota polimicrobiana (disbiose) desencadeia a **Endometrite Crónica (EC)**, marcada pela presença de plasmócitos CD138+ e pelo silenciamento do gene **HOXA10**, um regulador mestre da identidade segmentar do útero (CLIMA et al., 2023; GONNELLA et al., 2022). O impacto metabólico, especialmente a obesidade, atua como um "insulto" sistémico que promove modificações epigenéticas estáveis, tornando o útero refratário à nidadação mesmo em ciclos de reprodução assistida (GONNELLA et al., 2022).

Este artigo de revisão sistemática tem como objetivo compilar e avaliar as evidências científicas sobre a reprogramação genómica, imunologia e os impactos sistémicos da DME na infertilidade. A intenção é proporcionar uma visão abrangente e atualizada, identificando lacunas na pesquisa e direcionando futuras investigações para a medicina de precisão, auxiliando na otimização das abordagens diagnósticas e terapêuticas desta complexa patologia endometrial.

2 METODOLOGIA

Esta pesquisa configura-se como uma revisão sistemática com o objetivo de investigar os mecanismos moleculares, genômicos e imunológicos envolvidos na **Disfunção do Microambiente Endometrial (DME)** e sua relação direta com a infertilidade feminina. Além disso, busca compreender o impacto de fatores sistémicos, como a obesidade e a disbiose da microbiota uterina, no silenciamento de genes essenciais para a receptividade endometrial, bem como as novas perspectivas diagnósticas não invasivas e terapias imunomoduladoras. A partir dessa abordagem, pretende-se reunir evidências

científicas que contribuam para a compreensão da falha de implantação embrionária e para o aprimoramento das estratégias de medicina de precisão no manejo reprodutivo.

A questão norteadora foi elaborada com base na estratégia PVO (População, Variável e Objetivo), sendo definida da seguinte forma: **“Quais são os mecanismos moleculares, epigenéticos e imunológicos envolvidos na disfunção do microambiente endometrial e suas consequências na receptividade uterina e infertilidade feminina?”** Essa pergunta orientou todo o processo de busca, seleção e análise dos estudos incluídos na revisão.

As buscas foram realizadas nas bases de dados PubMed e coleções de periódicos de alto impacto (como MDPI, FASEB e Cochrane), utilizando descritores específicos combinados com o operador booleano “AND”. Os termos utilizados foram: *Endometrial receptivity*, *Endometriosis*, *Infertility*, *Epigenetics*, *Chronic endometritis* e *Microbiome*. As estratégias de busca aplicadas foram: *Endometrial receptivity AND Endometriosis*, *Endometriosis AND Epigenetics*, *Chronic endometritis AND Microbiome* e *Infertility AND Endometrial diseases*. A partir dessas combinações, foram identificados 95 artigos científicos.

Todos os artigos encontrados foram submetidos a critérios de inclusão e exclusão previamente definidos. Foram incluídos estudos publicados entre os anos de 2019 e 2024, nos idiomas inglês e português, que abordassem diretamente os temas de fisiopatologia molecular, imunologia ginecológica e tratamentos de vanguarda. Foram considerados estudos de revisão sistemática, meta-análises, estudos experimentais de sequenciamento de RNA e revisões narrativas de alto rigor científico, desde que estivessem disponíveis na íntegra. Foram excluídos artigos duplicados, relatos de caso isolados, estudos que não tratassem diretamente da temática central da infertilidade associada ao endométrio ou que não se enquadrassem nos critérios de atualidade. Após a aplicação desses critérios, 33 artigos foram selecionados para análise aprofundada, dos quais 19 foram considerados fundamentais para compor a base teórica e a síntese de resultados desta revisão sistemática.

3 DISCUSSÃO

A disfunção do microambiente endometrial (DME) deixou de ser compreendida como um simples desequilíbrio hormonal para ser definida como uma falha na programação transcricional das células residentes. Esta reprogramação cria um estado de "resistência celular" que impede a transição da fase proliferativa para a secretora, tornando o endométrio refratário à implantação (GIUDICE et al., 2023; CAMBONI; MARBAIX, 2021).

3.1 INSTABILIDADE GENÓMICA E MUTAÇÕES "DRIVER" NÃO-MALIGNAS

A arquitetura molecular do endométrio em pacientes com endometriose ou adenomiose é marcada pela presença de mutações somáticas em genes tradicionalmente associados ao cancro, mas

que aqui atuam na benignidade. O sequenciamento de exoma completo identificou mutações nos genes **ARID1A**, **PIK3CA**, **KRAS** e **PPP2R1A** (CAMBONI; MARBAIX, 2021). Mutações no **KRAS** promovem a proliferação incessante das células epiteliais e a resistência à apoptose, permitindo que estas células sobrevivam ao refluxo menstrual e se implantem ectopicamente (CAMBONI; MARBAIX, 2021). Já o gene **ARID1A** é um componente do complexo de remodelação da cromatina SWI/SNF; a sua perda ou mutação altera a acessibilidade do ADN, impedindo que os recetores de progesterona se liguem aos seus genes-alvo, o que constitui a base molecular da resistência à progesterona (GIUDICE et al., 2023).

3.2 PAISAGEM TRANSCRIPTÓMICA E HETEROGENEIDADE DE CÉLULA ÚNICA (SINGLE-CELL)

A aplicação do sequenciamento de RNA de célula única (*scRNA-seq*) revelou que o endométrio de pacientes inférteis possui subpopulações de células estromais com assinaturas de senescência precoce. Estas células não conseguem completar a decidualização devido a uma falha na ativação da via AMPc/PKA. Além disso, há uma expressão aberrante de genes de adesão; enquanto o endométrio normal expressa picos de integrina $\alpha v \beta 3$ e osteopontina durante a janela de implantação, o endométrio com DME apresenta um silenciamento destes genes mediado por microRNAs patológicos, como o miR-135 (GIUDICE et al., 2023; FREGER; LEONARDI; FOSTER, 2021).

3.3 EPIGENÉTICA E A "MEMÓRIA" DA INFLAMAÇÃO

A reprogramação genómica é consolidada por modificações epigenéticas que perpetuam a DME mesmo após a remoção cirúrgica de lesões. Observa-se uma hipermetilação no promotor do gene **HOXA10**, o que bloqueia a sua expressão. Como o **HOXA10** é o "maestro" da identidade segmentar do útero, o seu silenciamento impede que o endométrio desenvolva as características necessárias para a nidificação (GONNELLA et al., 2022). Adicionalmente, a redução da atividade da **SIRT1** (uma desacetilase de histonas), muitas vezes causada por exossomos inflamatórios, leva a uma hiperacetilação do complexo **NF- κ B**. Isto mantém o genoma num estado permanentemente "aberto" para a transcrição de citocinas pró-inflamatórias (IL-6, IL-8), perpetuando um ciclo de agressão tecidual (FREGER; LEONARDI; FOSTER, 2021).

3.4 O PAPEL DOS RNAs NÃO-CODIFICADORES (NCRNAS) NA ARQUITETURA CELULAR

RNAs longos não-codificadores (lncRNAs) e RNAs circulares atuam como "esponjas" de microRNAs, regulando indiretamente a tradução de proteínas da matriz extracelular. Na DME, a desregulação destes elementos altera a arquitetura do citoesqueleto das células endometriais, prejudicando a formação de pinopódios — projeções citoplasmáticas essenciais para a absorção do

fluido uterino e aproximação física do embrião (FREGER; LEONARDI; FOSTER, 2021; BRICHANT et al., 2021).

3.5 A FISIOPATOLOGIA DO MICROAMBIENTE: INTERAÇÃO E EVASÃO CELULAR

A falha na implantação e a progressão de doenças como a endometriose são coordenadas por uma quebra na homeostasia entre as hormonas esteroides e o sistema imune uterino. Este desequilíbrio transforma o endométrio de um tecido receptivo num microambiente imunocitotóxico e pró-inflamatório (YANG et al., 2024; GIUDICE et al., 2023).

3.6 O EIXO IMUNO-ENDÓCRINO E A DESREGULAÇÃO UNK-ESTROGÉNIO

Em condições fisiológicas, as células **uNK (Natural Killer uterinas)** perdem o seu potencial citotóxico para promover a angiogénese e a tolerância ao feto. Contudo, no microambiente da DME, a hiperexpressão dos Recetores de Estrogénio ($ER\alpha$) nestas células altera o seu transcriptoma. O excesso de sinalização estrogénica induz a secreção desordenada de citocinas como $TNF-\alpha$ e $IFN-\gamma$, que ativam a via $NF-\kappa B$ tanto nas células imunes quanto nas células epiteliais. Esta ativação persistente impede a decidualização e cria um ambiente de "hostilidade imunológica", onde o blastocisto é identificado como um corpo estranho em vez de um enxerto semialogénico (YANG et al., 2024; VANNUCCINI et al., 2022).

3.7 MECANISMOS DE EVASÃO VIA EIXO PD-1/PD-L1 E CÉLULAS-TRONCO

Estudos recentes indicam que as células estromais endometrióticas conseguem "esconder-se" do sistema imune através da indução de pontos de controlo imunológico (*checkpoints*). Elas induzem a expressão de **PD-1** em células-tronco mesenquimais recrutadas da medula óssea através de sinalização parácrina. Este mecanismo de mimetismo tumoral exaure a resposta de células T citotóxicas, permitindo que o tecido inflamado persista e se espalhe, mantendo o útero num estado de alerta inflamatório constante que é incompatível com a estabilidade necessária para a nidação (BRICHANT et al., 2021; GIUDICE et al., 2023).

3.8 RESISTÊNCIA À PROGESTERONA E FALHA NA TOLERÂNCIA

A sinalização imuno-endócrina é agravada pela resistência à progesterona. A inflamação crónica induzida por citocinas reduz a expressão da isoforma B do recetor de progesterona (PR-B). Uma vez que a progesterona é o principal agente imunossupressor local — responsável por induzir a apoptose de linfócitos T reativos e promover a produção de **LIF (Fator Inibitório de Leucemia)** — a sua falha de ação resulta num endométrio que não consegue transitar para o estado secretor receptivo,

mantendo-se num ciclo de isquemia e agressão imunológica (VANNUCCINI et al., 2022; DON et al., 2023).

3.9 ANGIOGÊNESE PATOLÓGICA E HIPÓXIA TECIDUAL

A angiogênese endometrial é um processo estritamente orquestrado por esteroides sexuais. Contudo, em patologias como miomas uterinos e endometriose, esta regulação é perdida, resultando em vasos com integridade estrutural deficiente e permeabilidade alterada. O mediador central da resposta à baixa disponibilidade de oxigênio é o **HIF-1 α** . Em tecidos endometrióticos e miomatosos, a compressão mecânica e a inflamação estromal geram áreas de hipóxia local. O HIF-1 α estabiliza-se e ativa a transcrição de genes pró-angiogênicos, principalmente o **VEGF-A**. Este excesso de VEGF-A promove a formação de vasos "frágeis" e tortuosos, com deficiência de claudina-5, resultando em edema estromal e micro-hemorragias que impedem a adesão do blastocisto (DON et al., 2023; BRICHANT et al., 2021).

3.10 SINALIZAÇÃO POR BMP E DEGRADAÇÃO DA MATRIZ POR MMPS

As **Proteínas Morfogenéticas Ósseas (BMPs)** e as proteínas **Smad 1/5/8** são necessárias para que os vasos sanguíneos se tornem funcionais durante a janela de implantação. Na DME, observa-se uma inibição desta via, o que leva a uma falha na diferenciação das células endoteliais. Sem vasos maduros, o suporte nutricional para o embrião é insuficiente. Além disso, a ativação de **Metaloproteinases da Matriz (MMPs)** estimulada pelo ambiente hipóxico destrói o suporte estrutural da matriz extracelular, impedindo a formação de uma decídua estável (DON et al., 2023; CAMBONI; MARBAIX, 2021). Ciclos de isquemia-reperfusão geram Espécies Reativas de Oxigênio (EROs) que desregulam a enzima **eNOS**, alterando os níveis de óxido nítrico (NO) e criando um ambiente biomecânico instável que expulsa o embrião (DON et al., 2023; VANNUCCINI et al., 2022).

3.11 FATORES AGRAVANTES LOCAIS E SISTÊMICOS: MICROBIOTA E METABOLISMO

A integridade do microambiente uterino depende da manutenção de um estado de simbiose, caracterizado pela dominância de espécies de *Lactobacillus*. A transição para uma microbiota polimicrobiana (disbiose) compromete a barreira biológica, permitindo a ascensão de patógenos anaeróbios e a instalação da **Endometrite Crônica (EC)**. Esta condição é marcada bioquimicamente pela presença de plasmócitos **CD138+** e clinicamente por uma alteração na expressão do gene **HOXA10** (RAVEL; MORENO; SIMÓN, 2021; CLIMA et al., 2023).

3.12 MECANISMO DE ASCENSÃO E DISBIOSE

A redução da produção de ácido láctico e peróxido de hidrogênio eleva o pH local, facilitando a migração de bactérias como *Enterococcus faecalis* e *Escherichia coli*. Do ponto de vista imunohistoquímico, a EC apresenta infiltração de plasmócitos associada a um perfil citocínico alterado (excesso de IL-6 e TNF- α), citotóxico para o embrião. A inflamação induzida pela microbiota provoca a *downregulation* do HOXA10, fazendo com que o endométrio falhe em expressar a **integrina $\alpha v \beta 3$** , tornando o epitélio uterino "invisível" ao blastocisto (KITAYA; YASUO, 2023; GONNELLA et al., 2022).

3.13 ALTERAÇÕES NA QUIMIOTAXIA E O EIXO INTESTINO-ÚTERO

Na presença de padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs), como o LPS bacteriano, as células uNK mudam para um fenótipo pró-inflamatório. Esta mudança ativa a via NF- κ B, que interrompe a sinalização do LIF, obrigatório para a adesão embrionária inicial. Além disso, o **eixo intestino-útero** demonstra que a disbiose intestinal pode exacerbar a inflamação endometrial através da translocação de metabólitos bacterianos para a circulação sistêmica (YANG et al., 2024; GUO; ZHANG, 2024).

3.14 IMPACTO METABÓLICO E A REPROGRAMAÇÃO EPIGENÉTICA (OBESIDADE)

A obesidade funciona como um "insulto" endócrino sistêmico que desconfigura o microambiente endometrial através de adipocitocinas. Este estado altera a assinatura epigenética das células estromais, comprometendo a sua resposta hormonal. Níveis elevados de leptina ativam cronicamente a via **JAK2/STAT3**, o que interfere na janela de implantação ao reduzir a secreção de LIF e integrinas $\alpha v \beta 3$ (GONNELLA et al., 2022; DON et al., 2023).

Resistência à Insulina e Metilação do DNA A resistência à insulina promove hiperinsulinemia que aumenta a atividade das DNA metiltransferases (DNMTs), resultando na **hipermetilação das ilhas CpG** no promotor do gene **HOXA10**. Sua baixa expressão torna o endométrio estruturalmente incapaz de sofrer a transformação decidual necessária. Adicionalmente, a lipotoxicidade induz o **estresse do retículo endoplasmático**, reduzindo a expressão dos receptores de progesterona (PR-B). O resultado é uma resistência funcional: o tecido não "lê" o sinal da progesterona, falhando em completar a transição para a fase secretora. A carência de adiponectina permite a ativação sem oposição da via NF- κ B, recrutando macrófagos M1 que secretam MMPs e degradam a integridade do sítio de implantação (GONNELLA et al., 2022; VANNOCCINI et al., 2022).

3.15 ENDOMETRIOSE COMO DOENÇA SISTÊMICA E COMORBIDADES

A compreensão moderna define a endometriose como uma desordem inflamatória sistêmica crônica. O microambiente peritoneal inflamado atua como um epicentro de citocinas que interagem com o sistema imunológico em locais distantes da pelve. Estudos de associação genômica ampla (GWAS) revelaram *loci* de risco compartilhados entre a endometriose e doenças reumáticas, como a **Síndrome de Sjögren**, sugerindo uma vigilância imunológica defectiva comum (CHEN et al., 2024; ZERVOU et al., 2024).

3.16 COMORBIDADE COM LÚPUS (LES) E RISCOS CARDIOVASCULARES

A relação com o **LES** é complexa, com ambas as patologias dependentes de estrogênio e caracterizadas por hiperatividade de células B. A inflamação crônica na endometriose pode atuar como um gatilho ambiental para sintomas lúpicos. Além disso, o estado de estresse oxidativo constante e a elevação de marcadores como **PCR** e **IL-6** no soro aumentam o risco de aterosclerose e hipertensão, transformando a endometriose num marcador de risco cardiovascular na pós-menopausa (HAMOUDA et al., 2023; CHEN et al., 2024).

A medicina atual busca transpor as descobertas moleculares para a prática personalizada. A **Medicina de Precisão** utiliza o *scRNA-seq* para identificar a heterogeneidade das lesões e prever respostas terapêuticas baseadas em perfis moleculares (ex: mutação **ARID1A**). A busca por métodos diagnósticos foca na "biópsia líquida" via sangue ou saliva, utilizando **microRNAs (miRNAs)** e a carga proteica de exossomos (GIUDICE et al., 2023; GHASEMI et al., 2022).

3.17 O PAPEL DOS MICRORNAS E O MIR-22-3P

Os miRNAs como o **miR-135**, **miR-21** e **miR-200** apresentam níveis alterados correlacionados com o estágio da doença. Exossomos derivados de macrófagos peritoneais transportam o **miR-22-3p** que, ao ser internalizado, inibe diretamente a **SIRT1**. O silenciamento da SIRT1 (que normalmente inibe o NF-κB) resulta em inflamação persistente e progressão das lesões. A validação destes testes permitirá reduzir o intervalo de diagnóstico (FREGER; LEONARDI; FOSTER, 2021; GHASEMI et al., 2022).

3.18 TERAPIAS NÃO HORMONAIIS E IMUNOMODULADORES

Há uma urgência em desenvolver fármacos que tratem a dor sem suprimir o eixo ovulatório. Terapias focadas em **fitoestrógenos** (resveratrol, curcumina) buscam inibir a proliferação estromal mantendo a ciclicidade. A imunomodulação, visando restaurar a função das células uNK e reduzir a citotoxicidade mediada pelo estrogênio, representa o futuro para pacientes que desejam conceber enquanto controlam a doença (CAI et al., 2021; YANG et al., 2024; BRICHANT et al., 2021).

3.19 TERAPIAS NÃO HORMONAIIS E IMUNOMODULAÇÃO: A VANGUARDA DA PRESERVAÇÃO DA FERTILIDADE

O manejo tradicional da endometriose e da DME baseia-se na supressão do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal, o que cria um estado de pseudo-menopausa incompatível com o desejo concepcional imediato. A urgência clínica atual foca em fármacos que modulem o microambiente para reduzir a dor e a progressão da doença, preservando a ciclicidade ovulatória e a receptividade uterina (CAI et al., 2021; BRICHANT et al., 2021).

3.20 FITOESTRÓGENOS E A MODULAÇÃO DA VIA SIRT1/NF-KB

Terapias baseadas em compostos bioativos, como o **resveratrol** e a **curcumina**, têm demonstrado capacidade de inibir a proliferação das células estromais endometrióticas através da ativação da **Sirtuína 1 (SIRT1)**. O resveratrol atua como um agonista da SIRT1, que por sua vez promove a desacetilação do complexo **NF-κB**, silenciando a transcrição de genes pró-inflamatórios (como IL-6 e TNF-α) e pró-angiogênicos (como o VEGF). Diferente dos tratamentos hormonais, esses fitoestrógenos reduzem a invasividade do tecido ectópico sem bloquear os receptores de estrogênio sistêmicos, mantendo o pico de LH necessário para a ovulação (CAI et al., 2021; TAGUCHI et al., 2014).

3.21 RESTAURAÇÃO DO FENÓTIPO TOLEROGÊNICO DAS CÉLULAS UNK

A imunomodulação representa uma das fronteiras mais promissoras para pacientes inférteis. O objetivo é reverter a desregulação do eixo **uNK-Estrogênio**, onde o excesso de sinalização via ERα transforma as células **Natural Killer uterinas** em agentes citotóxicos. Novas estratégias imunomoduladoras buscam reprogramar estas células para o seu fenótipo secretor original, estimulando a produção de citocinas que favorecem o remodelamento das artérias espiraladas e a tolerância imunológica ao embrião, reduzindo as taxas de rejeição e aborto espontâneo (YANG et al., 2024; BRICHANT et al., 2021).

3.22 INIBIDORES DE METALOPROTEINASES E ANGIOGÊNESE NÃO-HORMONAL

Fármacos que visam especificamente as **Metaloproteinases da Matriz (MMPs)** e as vias de sinalização de hipóxia (como inibidores de **HIF-1α**) estão em desenvolvimento para impedir a degradação da matriz extracelular e a formação de vasos sanguíneos tortuosos. Ao estabilizar a barreira hemato-endometrial e reduzir a permeabilidade vascular mediada pelo VEGF, estas terapias melhoram a qualidade do sítio de implantação sem alterar os níveis séricos de progesterona, garantindo que a decídua se mantenha estruturalmente íntegra para receber o blastocisto (DON et al., 2023; BRICHANT et al., 2021).

3.23 TERAPIAS BASEADAS EM NCRNAS E EXOSSOMOS

A manipulação da carga molecular de **exossomos** surge como uma ferramenta de medicina de precisão. A estratégia consiste em utilizar vesículas extracelulares sintéticas para entregar microRNAs específicos que bloqueiem vias de sinalização patológicas, como o silenciamento do **miR-22-3p** para restaurar os níveis de SIRT1 nas células endometriais. Esta abordagem de "biocirurgia molecular" permite o tratamento localizado do endométrio, corrigindo a expressão de genes como o **HOXA10** e restaurando a "janela de implantação" em pacientes com falhas repetidas de fertilização *in vitro* (FREGER; LEONARDI; FOSTER, 2021; GHASEMI et al., 2022).

4 RESULTADOS

Quadro 1

Autor (Ano)	Principais Contribuições e Achados para a Revisão
Giudice et al. (2023)	Medicina de Precisão: Uso de <i>scRNA-seq</i> para mapear a heterogeneidade das lesões. Identificou que mutações no gene ARID1A conferem resistência à progesterona e reprogramam o estroma.
Gonnella et al. (2022)	Eixo Metabólico: Detalhou como a obesidade causa a hipermetilação do promotor do gene HOXA10 e induz estresse do retículo endoplasmático, bloqueando a decidualização.
Yang et al. (2024)	Imunologia: Estabeleceu o eixo uNK-Estrogénio. Provou que a hiperexpressão de ER α nas células Natural Killer uterinas causa secreção de citocinas citotóxicas e falha na implantação.
Don et al. (2023)	Angiogénese: Identificou a via HIF-1 α /VEGF-A e a sinalização BMP/Smad 1/5/8. Demonstrou que vasos frágeis com deficiência de claudina-5 impedem a nidadação estável.
Camboni; Marbaix (2021)	Genética Somática: Perspetiva do patologista sobre mutações no gene KRAS em endométrio eutópico e ectópico, explicando a sobrevivência e invasividade das lesões.
Freger et al. (2021)	Exossomos: Demonstrou que vesículas extracelulares transportam o miR-22-3p, que inibe a SIRT1, exacerbando a inflamação e a proliferação via NF- κ B.
Ravel et al. (2021)	Microbiota: Analisou o impacto da vaginose bacteriana e como a perda de <i>Lactobacillus</i> permite a ascensão de patógenos que degradam a barreira endometrial.
Clima et al. (2023)	Endometrite Crónica: Definiu o diagnóstico via plasmócitos CD138+ e correlacionou a inflamação persistente de baixa intensidade com a falha de receptividade.
Kitaya; Yasuo (2023)	Terapêutica: Comparou endometriose e endometrite, propondo estratégias de antibioticoterapia para restaurar o microambiente endometrial e a fertilidade.

Autor (Ano)	Principais Contribuições e Achados para a Revisão
Ghasemi et al. (2022)	Biomarcadores: Avaliou microRNAs (miR-135, miR-21) no soro e saliva como potenciais ferramentas para a "biópsia líquida" e diagnóstico não invasivo.
Brichant et al. (2021)	Células-Tronco: Discutiu o recrutamento de células-tronco da medula óssea e a expressão de PD-1 como mecanismo de evasão imunológica na endometriose profunda.
Vannuccini et al. (2022)	Endocrinologia: Analisou o contexto endócrino da resistência à progesterona e o papel das citocinas (IL-6, TNF- α) na gênese da dor e da infertilidade.
Zervou et al. (2024)	Autoimunidade: Identificou <i>loci</i> de risco genético partilhados entre a endometriose e a Síndrome de Sjögren, reforçando a natureza sistêmica da doença.
Hamouda et al. (2023)	Comorbilidades: Revisão sistemática que confirmou a associação epidemiológica e imunológica entre a endometriose e o Lúpus Eritematoso Sistémico (LES).
Chen et al. (2024)	Risco Sistémico: Demonstrou o impacto da inflamação crônica endometrial no perfil lipídico e no aumento do risco cardiovascular e metabólico a longo prazo.
Cai et al. (2021)	Fitoterapia: Avaliou a eficácia de fitoestrógenos (Resveratrol e Curcumina) na ativação da SIRT1 e inibição do NF- κ B sem suprimir a ovulação.
van Hoesel et al. (2021)	Cochrane (SERMs): Avaliou o uso de Moduladores Seletivos do Receptor de Estrogénio (Raloxifeno) na endometriose, alertando para limitações na eficácia clínica.
Guo; Zhang (2024)	Eixo Intestino-Útero: Revisão sobre como a microbiota intestinal influencia a homeostase imune pélvica e a progressão das lesões endometrióticas.
Provost et al. (2016)	Desfechos de FIV: Estudo em larga escala que provou que o aumento do IMC reduz linearmente as taxas de sucesso na fertilização <i>in vitro</i> por DME.

Fonte: Do próprio autor.

5 CONCLUSÃO

A Disfunção do Microambiente Endometrial (DME) configura-se como uma reconfiguração patológica da homeostase uterina, onde a instabilidade genómica, marcada por mutações nos genes ARID1A e KRAS, e o silenciamento epigenético de genes mestres como o HOXA10 via metilação do ADN, estabelecem uma resistência funcional à progesterona que impede a decidualização e a abertura da janela de implantação. Este cenário é agravado por um desequilíbrio no eixo imuno-endócrino, no qual a hiperexpressão de recetores de estrogénio converte as células uNK num fenótipo citotóxico que, juntamente com a sinalização inflamatória de exossomos carregados com miR-22-3p, promove a



rejeição do blastocisto. Adicionalmente, insultos sistêmicos como a obesidade (gerando hiperleptinemia e stresse do retículo endoplasmático) e a disbiose da microbiota (resultando em endometrite crónica CD138+) convergem para uma angiogénese caótica mediada pelo HIF-1 α /VEGF-A, culminando num ambiente hostil à nidação que exige abordagens de medicina de precisão e terapias imunomoduladoras não hormonais para a restauração da fertilidade feminina.



REFERÊNCIAS

- BELLVER, J. et al. Endometrial gene expression in the window of implantation is altered in obese women especially in association with polycystic ovary syndrome. **Fertility and Sterility**, v. 95, n. 7, p. 2335-2341, 2011.
- BRICHANT, G. et al. New Therapeutics in Endometriosis: A Review of Hormonal, Non-Hormonal, and Non-Coding RNA Treatments. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 19, 10498, 2021.
- CAI, X. et al. Phytoestrogens for the Treatment of Endometriosis: Findings and Issues. **Pharmaceuticals**, v. 14, n. 6, 548, 2021.
- CAMBONI, A.; MARBAIX, E. Ectopic Endometrium: The Pathologist's Perspective. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 20, 10974, 2021.
- CHEN, L.-H. et al. A Lifelong Impact on Endometriosis: Pathophysiology and Pharmacological Treatment. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 25, n. 4, 2283, 2024.
- CLIMA, K. et al. Chronic endometritis — is it time to clarify the diagnostic criteria? **Ginekologia Polska**, v. 94, n. 2, p. 152–157, 2023.
- DON, E. E. et al. Endometrial Angiogenesis of Abnormal Uterine Bleeding and Infertility in Patients with Uterine Fibroids: A Systematic Review. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 8, 7011, 2023.
- FREGER, S.; LEONARDI, M.; FOSTER, W. G. Exosomes and their cargo are important regulators of cellular function in endometriosis. **Reproductive BioMedicine Online**, v. 43, n. 3, p. 370-380, 2021.
- GHASEMI, F. et al. Dysregulation of microRNAs as Potential Biomarkers for Early Diagnosis of Endometriosis. **Biomedicines**, v. 10, n. 10, 2558, 2022.
- GIUDICE, L. C. et al. Endometriosis in the era of precision medicine and impact on sexual and reproductive health across the lifespan and in diverse populations. **FASEB Journal**, v. 37, n. 9, e23128, 2023.
- GONNELLA, F. et al. The Molecular Link between Obesity and the Endometrial Environment: A Port of Entry for Female Infertility. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 10, 5558, 2022.
- GUO, C.; ZHANG, C. Role of intestinal microbiota in the pathogenesis of endometriosis: a review. **Frontiers in Microbiology**, v. 15, 1363455, 2024.
- HAMOUDA, R. K. et al. The Comorbidity of Endometriosis and Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Review. **Cureus**, v. 15, n. 7, e42382, 2023.
- KITAYA, K.; YASUO, T. Similarities and Disparities between Endometriosis and Chronic Endometritis: Therapeutic Potential of Novel Antibiotic Treatment Strategy against Ectopic Endometrium. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 3, 2059, 2023.



PROVOST, M. P. et al. Pregnancy outcomes decline with increasing body mass index: analysis of 239,127 fresh autologous in vitro fertilization cycles from the 2008–2010 Society for Assisted Reproductive Technology registry. **Fertility and Sterility**, v. 105, n. 3, p. 663-669, 2016.

RAVEL, J.; MORENO, I.; SIMÓN, C. Bacterial vaginosis and its association with infertility, endometritis, and pelvic inflammatory disease. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 224, n. 5, p. 487-499, 2021.

VANNUCCINI, S. et al. Hormonal treatments for endometriosis: The endocrine background. **Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders**, v. 23, n. 2, p. 333-355, 2022.

YANG, S. et al. An NK Cell–Estrogen Regulatory Axis in Endometriosis, Related Infertility and Miscarriage. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 25, n. 6, 3362, 2024.

ZERVOU, M. I. et al. Association of endometriosis with Sjögren's syndrome: Genetic insights (Review). **International Journal of Molecular Medicine**, v. 53, n. 20, 2024.