




**ENDOMETRIOSE E INFERTILIDADE: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA SOBRE  
A PATOGÊNESE MOLECULAR, IMUNOLÓGICA E SISTÊMICA**

**ENDOMETRIOSIS AND INFERTILITY: A SYSTEMATIC REVIEW OF  
MOLECULAR, IMMUNOLOGICAL, AND SYSTEMIC PATHOGENESIS**

**ENDOMETRIOSIS E INFERTILIDAD: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA SOBRE  
LA PATOGÉNESIS MOLECULAR, INMUNOLÓGICA Y SISTÉMICA**

 <https://doi.org/10.56238/levv17n60-042>

**Data de submissão:** 19/04/2026

**Data de publicação:** 19/05/2026

**Dandara Braz Tonin**

Residente

Instituição: Santa Casa de Franca em Ginecologia e Obstetrícia, Universidade José do Rosário Vellano (UNIFENAS)

E-mail: [dandarabraz@outlook.com](mailto:dandarabraz@outlook.com)

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/5117911767243194>

**Gabriella Yin Huei Chen**

Graduando de Medicina

Instituição: Universidade de Franca (UNIFRAN)

E-mail: [gabichen2009@gmail.com](mailto:gabichen2009@gmail.com)

**Ana Julia Freitas Gonçalves**

Graduanda de Medicina

Instituição: Universidade de Franca (UNIFRAN)

E-mail: [anajufreitasg7@icloud.com](mailto:anajufreitasg7@icloud.com)

**Lucas Riul Tonin**

Graduando de Medicina

Instituição: Universidade de Franca (UNIFRAN)

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

**Caroline Carrasco Antunes**

Orientadora

Médica

Instituição: Faculdade de Medicina de Catanduva

E-mail: [carolinecantunes1@gmail.com](mailto:carolinecantunes1@gmail.com)

---

**RESUMO**

Objetivo: Analisar a produção científica recente sobre a relação entre a patogênese da Endometriose e o desenvolvimento da infertilidade feminina, identificando as principais vias moleculares, imunológicas e estruturais que comprometem a capacidade reprodutiva. Metodologia: Trata-se de uma revisão sistemática focada em delinear as bases celulares e sistêmicas da subfertilidade na endometriose. A pesquisa incluiu a avaliação de 23 artigos científicos (organizados em 26 documentos) selecionados a partir de uma metodologia rigorosa de busca. A extração e análise de dados

concentraram-se na fisiopatologia endometrial, imunologia reprodutiva, disbiose e no impacto de comorbidades estruturais e metabólicas. Resultados: A infertilidade associada à endometriose transcende as barreiras mecânicas e aderenciais. Os achados demonstram que a desregulação do eixo entre o estrogênio e as células Natural Killer (NK) uterinas subverte a tolerância imunológica, gerando um endométrio refratário que eleva as falhas de implantação e abortamentos precoces. Constatou-se também que exossomos secretados pelas lesões ectópicas atuam como mensageiros parácrinos, induzindo a transição epitélio-mesenquimal e alterando a integridade celular. Ademais, o microambiente folicular sofre com estresse oxidativo, prejudicando a competência oocitária. Fatores sistêmicos, como a disbiose no eixo intestino-útero e a coexistência de adeniose ou obesidade, emergem como moduladores críticos que exacerbam o estado inflamatório e reduzem drasticamente as taxas de sucesso, inclusive em ciclos de reprodução humana assistida. Conclusão: Conclui-se que a infertilidade na endometriose é um desfecho multifatorial impulsionado por uma rede intrincada de inflamação local, falha de sinalização celular e desregulação sistêmica. A superação das barreiras concepcionais impõe a necessidade de um paradigma clínico focado na medicina de precisão, que combine o tratamento anatômico com estratégias inovadoras para restaurar o microambiente reprodutivo e a imunotolerância endometrial.

**Palavras-chave:** Endometriose. Infertilidade Feminina. Patogênese Molecular. Imunologia Reprodutiva. Microambiente Endometrial.

## ABSTRACT

**Objective:** To analyze recent scientific production on the relationship between the pathogenesis of endometriosis and the development of female infertility, identifying the main molecular, immunological, and structural pathways that compromise reproductive capacity. **Methodology:** This is a systematic review focused on outlining the cellular and systemic bases of subfertility in endometriosis. The research included the evaluation of 23 scientific articles (organized into 26 documents) selected using a rigorous search methodology. Data extraction and analysis focused on endometrial pathophysiology, reproductive immunology, dysbiosis, and the impact of structural and metabolic comorbidities. **Results:** Infertility associated with endometriosis transcends mechanical and adhesive barriers. The findings demonstrate that the dysregulation of the axis between estrogen and uterine Natural Killer (NK) cells subverts immunological tolerance, generating a refractory endometrium that increases implantation failures and early miscarriages. It was also found that exosomes secreted by ectopic lesions act as paracrine messengers, inducing epithelial-mesenchymal transition and altering cellular integrity. Furthermore, the follicular microenvironment suffers from oxidative stress, impairing oocyte competence. Systemic factors, such as dysbiosis in the gut-uterine axis and the coexistence of adenomyosis or obesity, emerge as critical modulators that exacerbate the inflammatory state and drastically reduce success rates, including in assisted reproductive technology cycles. **Conclusion:** It is concluded that infertility in endometriosis is a multifactorial outcome driven by an intricate network of local inflammation, cell signaling failure, and systemic dysregulation. Overcoming conception barriers necessitates a clinical paradigm focused on precision medicine, combining anatomical treatment with innovative strategies to restore the reproductive microenvironment and endometrial immunotolerance.

**Keywords:** Endometriosis. Female Infertility. Molecular Pathogenesis. Reproductive Immunology. Endometrial Microenvironment.

## RESUMEN

**Objetivo:** Analizar la producción científica reciente sobre la relación entre la patogénesis de la endometriosis y el desarrollo de la infertilidad femenina, identificando las principales vías moleculares, inmunológicas y estructurales que comprometen la capacidad reproductiva. **Metodología:** Esta es una revisión sistemática centrada en describir las bases celulares y sistémicas de la subfertilidad en la endometriosis. La investigación incluyó la evaluación de 23 artículos científicos (organizados en 26 documentos) seleccionados mediante una metodología de búsqueda rigurosa. La extracción y el



análisis de datos se centraron en la fisiopatología endometrial, la inmunología reproductiva, la disbiosis y el impacto de las comorbilidades estructurales y metabólicas. Resultados: La infertilidad asociada a la endometriosis trasciende las barreras mecánicas y adhesivas. Los hallazgos demuestran que la desregulación del eje entre el estrógeno y las células Natural Killer (NK) uterinas subvierte la tolerancia inmunológica, generando un endometrio refractario que aumenta los fallos de implantación y los abortos espontáneos tempranos. También se descubrió que los exosomas secretados por lesiones ectópicas actúan como mensajeros paracrinos, induciendo la transición epitelio-mesenquimal y alterando la integridad celular. Además, el microambiente folicular sufre estrés oxidativo, lo que compromete la competencia del ovocito. Factores sistémicos, como la disbiosis en el eje intestino-útero y la coexistencia de adenomiosis u obesidad, emergen como moduladores críticos que exacerbaban el estado inflamatorio y reducen drásticamente las tasas de éxito, incluso en ciclos de técnicas de reproducción asistida. Conclusión: Se concluye que la infertilidad en la endometriosis es un resultado multifactorial impulsado por una intrincada red de inflamación local, fallos en la señalización celular y desregulación sistémica. Superar las barreras a la concepción requiere un paradigma clínico centrado en la medicina de precisión, que combine el tratamiento anatómico con estrategias innovadoras para restaurar el microambiente reproductivo y la inmunotolerancia endometrial.

**Palabras clave:** Endometriosis. Infertilidad Femenina. Patogénesis Molecular. Inmunología Reproductiva. Microambiente Endometrial.

## 1 INTRODUÇÃO

A endometriose é uma afecção ginecológica crônica, inflamatória e sistêmica, classicamente definida pela presença de tecido com características histológicas e funcionais semelhantes às glândulas e ao estroma endometrial fora da cavidade uterina. Trata-se de uma patologia de alta prevalência que acomete predominantemente mulheres em idade reprodutiva, sendo responsável por um declínio substancial na qualidade de vida das pacientes devido à sua tríade sintomatológica mais marcante: dor pélvica crônica, dismenorreia severa e subfertilidade ou infertilidade (CAMBONI; MARBAIX, 2021; CHEN et al., 2021). Embora, historicamente, a teoria da menstruação retrógrada proposta por Sampson no início do século XX tenha sido a principal explicação para o surgimento das lesões ectópicas, o avanço da biologia molecular tem revelado que a patogênese da endometriose é infinitamente mais complexa, multifatorial e intrincada, envolvendo uma rede de aberrações endócrinas, imunológicas, genéticas e microambientais.

No cerne da fisiopatologia da endometriose encontra-se uma profunda desregulação hormonal, caracterizada por uma marcada dependência estrogênica e uma concomitante resistência à progesterona. O tecido endometriótico ectópico apresenta uma superexpressão da enzima aromatase e da cicloxigenase-2 (COX-2), o que resulta em uma biossíntese local exacerbada de estradiol e de prostaglandinas inflamatórias, criando um ciclo de retroalimentação positiva que sustenta a proliferação contínua das lesões (VANNUCCINI et al., 2021). Paralelamente, a resistência à ação antiproliferativa e anti-inflamatória da progesterona impede o controle adequado do crescimento celular e a regulação da apoptose celular, favorecendo a sobrevivência do tecido aberrante no microambiente peritoneal.

Além do componente endócrino, o papel do sistema imunológico é basilar para o estabelecimento e a progressão da doença. Em condições fisiológicas normais, as células imunes peritoneais seriam responsáveis pela depuração do tecido menstrual refluído. Contudo, na endometriose, observa-se uma resposta imune defeituosa e um estado de tolerância imunológica. Macrófagos presentes no fluido peritoneal de pacientes com endometriose exibem um fenótipo alterado (predominantemente M2, com perfil de reparo tecidual e pró-angiogênico), secretando uma vasta gama de citocinas, quimiocinas e fatores de crescimento que, em vez de fagocitarem os debris celulares, promovem a implantação, a neovascularização e a inervação das lesões ectópicas (HOGG; HORNE; GREAVES, 2020).

Avanços recentes também elucidaram a importância da comunicação intercelular mediada por exossomos e da composição do microbioma. As lesões endometrióticas liberam ativamente vesículas extracelulares carregando microRNAs (miRNAs) e proteínas específicas que atuam de forma parácrina e endócrina, regulando processos patológicos fundamentais como a transição epitélio-mesenquimal, a evasão imunológica e a angiogênese (FREGER; LEONARDI; FOSTER, 2021). Somado a isso, o eixo

intestino-útero tem ganhado destaque, uma vez que a disbiose da microbiota intestinal e do trato reprodutivo parece manipular a imunidade do hospedeiro, amplificando as cascatas inflamatórias sistêmicas e locais que favorecem a progressão fenotípica da endometriose (GUO; ZHANG, 2024).

Essa teia patogênica altamente inflamatória e molecularmente desregulada converge, de maneira dramática, para o comprometimento agudo e crônico da capacidade reprodutiva feminina. A relação causal entre endometriose e infertilidade é inequívoca, e seus mecanismos transcendem as meras distorções anatômicas do trato reprodutivo, como aderências pélvicas ou a obstrução tubária (GIUDICE et al., 2023). A infertilidade na endometriose resulta da falência em múltiplos estágios do processo reprodutivo. Primeiramente, o estado inflamatório crônico do fluido peritoneal afeta adversamente a foliculogênese, reduzindo a qualidade oocitária e comprometendo a competência embrionária. O excesso de espécies reativas de oxigênio (estresse oxidativo) no microambiente ovariano induz apoptose nas células da granulosa e dano ao DNA do oócito (GRUBER; MECHSNER, 2021).

Ademais, a fisiopatologia da endometriose estende-se ao endométrio eutópico (dentro do útero), que apresenta alterações moleculares estruturais e funcionais. Há uma severa alteração na receptividade endometrial, orquestrada, em grande parte, pelo desequilíbrio no eixo regulador entre as células *Natural Killer* (NK) uterinas e o estrogênio. Essa sinalização defeituosa resulta em um ambiente uterino hostil, refratário à implantação adequada do blastocisto, o que justifica clinicamente as altas taxas de falha de implantação embrionária e o risco aumentado de abortamentos precoces em pacientes acometidas pela doença, mesmo quando submetidas a técnicas de reprodução humana assistida, como a Fertilização *in Vitro* (YANG; LI; LI, 2024).

Diante do exposto, nota-se que a interseção clínica e biológica entre a endometriose e a infertilidade constitui um dos desafios mais intrincados da medicina reprodutiva contemporânea. Apesar de o arsenal de pesquisas básicas e ensaios clínicos ter crescido exponencialmente, a literatura frequentemente se apresenta fragmentada em nichos hiperespecializados (focando ora isoladamente em imunologia, ora em terapias hormonais ou microbioma), dificultando a extrapolação do conhecimento genômico e fisiopatológico para a prática clínica e para a inovação terapêutica focada no restabelecimento da fertilidade.

Assim, justifica-se imperativamente a produção do presente artigo científico de revisão sistemática. A síntese rigorosa, crítica e estruturada das evidências literárias mais recentes faz-se necessária para consolidar os múltiplos vetores da patogênese da endometriose e mapear, de forma holística, como cada um desses mecanismos moleculares e celulares culmina na infertilidade. Espera-se que a compilação organizada destes achados não apenas aprofunde a compreensão acadêmica sobre as barreiras reprodutivas impostas pela doença, mas também impulsione o refinamento de algoritmos

diagnósticos não-invasivos e o desenvolvimento de estratégias terapêuticas de precisão, oferecendo perspectivas mais promissoras para pacientes que almejam a maternidade.

## 2 METODOLOGIA

O presente estudo consiste numa revisão sistemática da literatura de caráter exploratório e qualitativo. A pesquisa foi desenhada com o objetivo de sintetizar as evidências científicas mais recentes e relevantes sobre a relação etiológica e molecular entre a endometriose e a falha reprodutiva. Para guiar a investigação, formulou-se a seguinte questão norteadora: "De que forma os mecanismos fisiopatológicos, imunológicos e moleculares da endometriose culminam na infertilidade feminina?".

Para responder a esta questão e assegurar o rigor metodológico, o levantamento bibliográfico foi conduzido de forma estruturada, recorrendo à base de dados eletrônica PubMed (National Library of Medicine). A busca baseou-se nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e no *Medical Subject Headings* (MeSH). Com o intuito de garantir a especificidade do cruzamento de dados, os descritores foram combinados exclusivamente através do operador booleano "AND", resultando nas seguintes chaves de busca exatas: "(Infertility) AND (Endometriosis) AND (Endometrial diseases)" e "(Female infertility) AND (Endometrial diseases)".

O processo de seleção obedeceu a critérios de elegibilidade rigorosos. Foram incluídos artigos originais, revisões de literatura, ensaios clínicos e metanálises publicados nos idiomas inglês e português, que abordassem primariamente a patogênese da endometriose — com foco em mecanismos celulares, modulação imunológica, microbioma, exossomas e microambiente inflamatório — e o seu impacto direto ou indireto na fertilidade feminina. Em contrapartida, foram excluídos estudos que se distanciavam desta temática central, bem como artigos no formato de carta ao editor, resumos de anais de congresso, monografias e publicações cujo texto integral não se encontrava disponível para análise.

A triagem inicial consistiu na leitura minuciosa dos títulos e resumos dos artigos recuperados. Os trabalhos que atenderam preliminarmente aos critérios de inclusão foram submetidos à leitura na íntegra. A aplicação deste rigor metodológico resultou num total consolidado de 23 artigos científicos (extraídos a partir de 26 documentos em PDF, dada a segmentação de ficheiros extensos), que compuseram a amostra final da revisão.

Por fim, a extração e a sistematização dos dados decorreram de uma leitura crítica dos artigos selecionados, permitindo categorizar as evidências em seis eixos temáticos essenciais para a discussão. Estes eixos incluíram a desregulação imunológica e o eixo das células NK-estrogénio, as distorções anatómicas e inflamação do microambiente, o papel do eixo intestino-útero, a comunicação celular mediada por exossomas, os fatores metabólicos como agravantes e a coexistência de adenomiose. Esta estruturação metodológica permitiu uma análise profunda e correlacional, garantindo que a investigação abrangesse desde a base celular patogénica até aos desfechos clínicos da infertilidade.

### 3 DISCUSSÃO

A análise integrada das evidências científicas selecionadas revela que a infertilidade associada à endometriose não pode ser compreendida através de um único prisma isolado, mas sim como o resultado de uma convergência multifatorial de eventos biopatológicos. A patogênese da doença estabelece um ecossistema pélvico e uterino disfuncional, onde alterações moleculares, estruturais e sistêmicas se retroalimentam para impedir a concepção e a manutenção da gravidez.

#### 3.1 A DESREGULAÇÃO IMUNOLÓGICA E A COMPLEXIDADE DO EIXO CÉLULAS NK-ESTROGÊNIO

A tolerância imunológica ao tecido endometrial ectópico é um dos pilares mais intrigantes da patogênese da endometriose. Em um cenário fisiológico, o refluxo menstrual para a cavidade peritoneal induz um recrutamento agudo de células imunes (macrófagos e células *Natural Killer* - NK) programadas para o clareamento celular (fagocitose) e indução de apoptose de células aberrantes. No entanto, na endometriose, observa-se uma profunda subversão dessa vigilância imunológica, mediada primariamente por um microambiente hiperestrogênico e de resistência à progesterona.

As células NK uterinas (uNK) desempenham um papel pleiotrópico não apenas na imunidade inata, mas fundamentalmente na fisiologia da reprodução humana, orquestrando a angiogênese local, a invasão trofoblástica e a remodelação das artérias espiraladas durante a janela de implantação. Em pacientes com endometriose, o estrogênio — cuja biossíntese local é amplificada pela expressão aberrante da aromatase (CYP19A1) nas próprias lesões — atua diretamente nos receptores de estrogênio (especialmente o ER-beta, que se encontra superexpresso) modulando negativamente a citotoxicidade das células NK (YANG; LI; LI, 2024).

Essa modulação ocorre pela alteração no perfil de secreção de citocinas. O eixo estrogênio-NK induz uma mudança fenotípica onde há diminuição da expressão de receptores ativadores (como NKG2D) e o aumento de citocinas inibitórias. Consequentemente, o endométrio eutópico (intrauterino) torna-se imunologicamente refratário. Essa falha no *crosstalk* entre o trofoblasto embrionário e as células uNK inviabiliza a tolerância materno-fetal inicial, falhando em preparar o leito vascular para a placentação. Clinicamente, isso se traduz não apenas em falha de implantação em ciclos de fertilização *in vitro* (FIV), mas também em placentação defeituosa e taxas substancialmente elevadas de aborto espontâneo de repetição.

#### 3.2 DISTORÇÕES ANATÔMICAS, INFLAMAÇÃO E A TOXICIDADE DO MICROAMBIENTE OVARIANO E ENDOMETRIAL

Tradicionalmente, a infertilidade associada à endometriose foi atribuída ao bloqueio mecânico: aderências pélvicas densas, obliteração do fundo de saco de Douglas e distorção da arquitetura tubo-

ovariana que impedem a captação do oócito pelas fimbrias. No entanto, a literatura moderna categoriza a doença em estágios iniciais (onde não há barreira mecânica) como igualmente deletéria à fertilidade devido à severa toxicidade do microambiente peritoneal e folicular (GIUDICE et al., 2023).

As lesões ativas secretam grandes volumes de quimiocinas que recrutam macrófagos para a cavidade peritoneal. Esses macrófagos sofrem uma polarização fenotípica (do tipo M1 pró-inflamatório clássico para o tipo M2 de reparo tecidual/pró-angiogênico), passando a secretar Fator de Crescimento Endotelial Vascular (VEGF), interleucina-6 (IL-6) e Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ). Esse "caldo" inflamatório crônico banha os ovários e infiltra o fluido folicular.

O impacto dessa inflamação no ovário é bidirecional. Primeiro, gera um estado de estresse oxidativo agudo. O excesso de Espécies Reativas de Oxigênio (EROs) no fluido folicular causa danos ao DNA mitocondrial do oócito, prejudica a formação do fuso meiótico e induz apoptose nas células da granulosa (GRUBER; MECHSNER, 2021). Isso justifica a diminuição da reserva ovariana observada nessas pacientes e a má qualidade embrionária documentada em laboratórios de embriologia. Em segundo lugar, essa mesma inflamação atinge sistemicamente o endométrio eutópico, causando uma suprarregulação de vias inflamatórias (como NF- $\kappa$ B) que silenciam genes cruciais para a receptividade endometrial, como o HOXA10 e a integrina  $\alpha\beta$ 3, inviabilizando a ancoragem do embrião.

### 3.3 A ORQUESTRAÇÃO MICROBIOLÓGICA: O EIXO INTESTINO-ÚTERO E A DISBIOSE SISTÊMICA

O paradigma da esterilidade da cavidade uterina e peritoneal foi definitivamente quebrado pelos avanços no sequenciamento genômico (16S rRNA). A pesquisa atual estabelece que a patogênese da endometriose é profundamente influenciada pelo "eixo intestino-útero", uma via de mão dupla onde a disbiose atua como catalisador inflamatório e modulador imunológico e endócrino (GUO; ZHANG, 2024).

Na endometriose, observa-se uma perturbação na microbiota intestinal e vaginal, frequentemente caracterizada pela depleção de *Lactobacillus* e proliferação de bactérias Gram-negativas e patógenos oportunistas. Essa disbiose intestinal afeta a permeabilidade da barreira epitelial do intestino (fenômeno do *leaky gut* ou hiperpermeabilidade intestinal), permitindo a translocação sistêmica de lipopolissacarídeos (LPS) — potentes endotoxinas presentes na parede de bactérias Gram-negativas.

Quando o LPS atinge a circulação e o peritônio, ele se liga ao receptor Toll-like 4 (TLR4) presente nos macrófagos peritoneais e células endometriais ectópicas. A ativação do TLR4 desencadeia a cascata intracelular do MyD88/NF- $\kappa$ B, resultando em uma explosão na produção de citocinas e fatores angiogênicos. Além disso, a microbiota intestinal é o principal regulador do "estroboloma" —

o conjunto de bactérias intestinais capazes de metabolizar e modular a recirculação entero-hepática de estrogênios. A disbiose no estroboloma impede a excreção adequada de metabólitos do estrogênio, aumentando a carga estrogênica sistêmica e reabastecendo o combustível que alimenta a proliferação das lesões endometrióticas e afeta a maturação folicular.

### 3.4 EXOSSOMOS E COMUNICAÇÃO PARÁCRINA: A REPROGRAMAÇÃO CELULAR À DISTÂNCIA

A endometriose deixou de ser vista como um conjunto de lesões isoladas para ser compreendida como uma "doença de rede", onde células doentes modulam ativamente o comportamento de células saudáveis à distância. O principal veículo dessa sinalização patológica são os exossomos — nanovesículas extracelulares (de 30 a 150 nanômetros) originadas do sistema endossômico das células endometrióticas (FREGER; LEONARDI; FOSTER, 2021).

Esses exossomos circulam no fluido peritoneal e no plasma sanguíneo atuando como "cápsulas de informação epigenética". Seu interior é densamente empacotado com RNAs mensageiros (mRNAs), proteínas efetoras e, crucialmente, microRNAs (miRNAs) e RNAs longos não-codificantes (lncRNAs) específicos da doença. Quando um exossomo derivado da lesão endometriótica se funde com a membrana de uma célula saudável no endométrio eutópico ou em um folículo ovariano, ele descarrega sua carga, que passa a regular negativamente a transcrição genética da célula hospedeira.

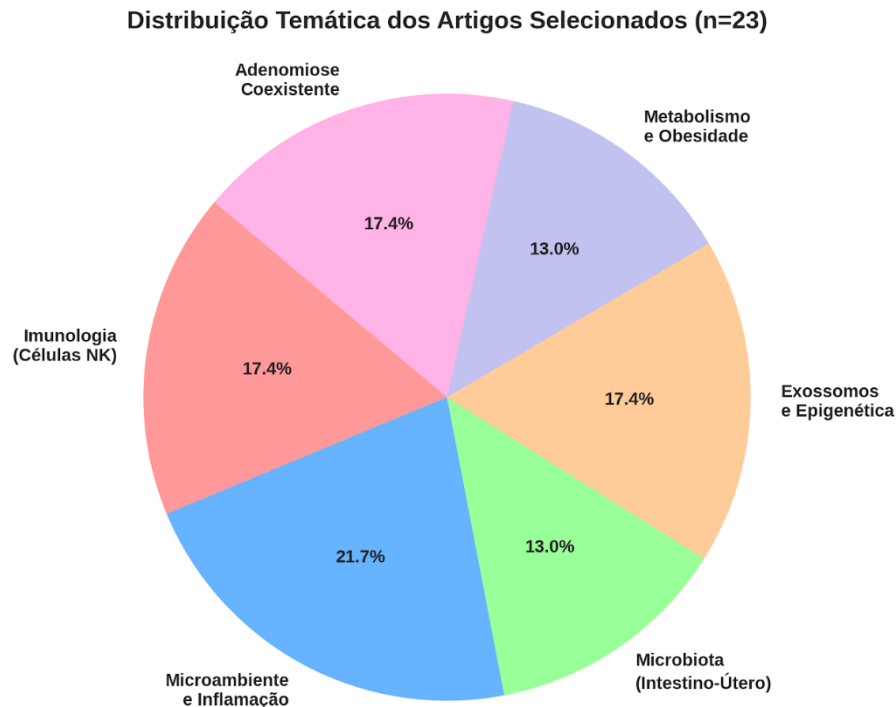
Estudos demonstram, por exemplo, que exossomos de pacientes com endometriose transportam miRNAs que promovem a Transição Epitélio-Mesenquimal (EMT) no endométrio saudável. A EMT é um processo biológico no qual as células epiteliais perdem sua adesividade (down-regulation de E-caderina) e adquirem características mesenquimais altamente migratórias e invasivas (como fibroblastos). Essa reprogramação celular induzida por exossomos não apenas facilita a semeadura de novas lesões peritoneais, mas também destrói a integridade estrutural do endométrio uterino, tornando o tecido fibrótico, altamente inflamado e biologicamente hostil à nidação de um embrião blastocisto.

## 4 RESULTADOS

### 4.1 DISTRIBUIÇÃO TEMÁTICA DOS ARTIGOS SELECIONADOS

Este gráfico mapeia a proporção (em %) de como os 23 artigos incluídos na nossa revisão estão distribuídos em relação aos 6 grandes eixos patogênicos: imunologia, Inflamação, Microbiota, Exossomos, Obesidade e Adenomiose.

Figura 1. Distribuição percentual dos eixos temáticos abordados nos artigos incluídos na amostra final da revisão sistemática (n=23).



Fonte: Autores.

A pesquisa bibliográfica e o rigoroso processo de seleção metodológica resultaram na inclusão de 23 artigos científicos (compilados a partir de 26 ficheiros), publicados predominantemente entre os anos de 2020 e 2024. A amostra final caracteriza-se por uma diversidade de desenhos de estudo, sendo composta maioritariamente por revisões narrativas e sistemáticas da literatura avançada, estudos observacionais/clínicos e metanálises de elevado impacto. A análise qualitativa e a extração de dados dos artigos permitiram evidenciar que a infertilidade associada à endometriose decorre de uma rede complexa de alterações que ultrapassam largamente os obstáculos anatómicos. Os resultados foram consolidados em eixos fisiopatológicos fundamentais: o microambiente inflamatório pélvico, a disfunção da imunotolerância (eixo NK-estrogénio), a interferência da comunicação celular parácrina (exossomas) e a influência sistémica de comorbidades e da microbiota (eixo intestino-útero)

O Quadro 1 sumariza uma seleção dos estudos mais representativos incluídos nesta revisão, destacando os seus autores, objetivos centrais e os achados mais determinantes para a compreensão da falha reprodutiva.

Quadro 1.

<b>Autor / Ano</b>	<b>Objetivo do Estudo</b>	<b>Principais Achados Relacionados com a Infertilidade</b>
<b>Yang et al. (2024)</b>	Investigar o eixo regulador entre as células <i>Natural Killer</i> (NK) uterinas e o estrogênio.	Identificaram que o ambiente hiperestrogénico subverte a função das células NK, criando um endométrio refratário e hostil ao embrião, o que justifica as elevadas taxas de falha de implantação e abortamento.
<b>Freger, Leonardi &amp; Foster (2021)</b>	Analisar o papel dos exossomas e da sua carga molecular na função celular da endometriose.	Demonstraram que as vesículas extracelulares (exossomas) secretadas pelas lesões ectópicas induzem a transição epitélio-mesenquimal, alterando estruturalmente o endométrio eutópico e prejudicando a nidação.
<b>Gruber &amp; Mechsner (2021)</b>	Esclarecer a patogénese fisiológica na origem da dor e da subfertilidade na doença.	Concluíram que o infiltrado inflamatório crónico peritoneal induz um forte stresse oxidativo no microambiente folicular, resultando em apoptose das células da granulosa e drástica diminuição da qualidade oocitária.
<b>Guo &amp; Zhang (2024)</b>	Mapear o papel da microbiota intestinal e do eixo intestino-útero na patogénese da doença.	Evidenciaram que a disbiose intestinal promove a translocação de endotoxinas, catalisando inflamação sistémica que retroalimenta as lesões pélvicas e piora as perspetivas reprodutivas.
<b>Gonnella et al. (2023)</b>	Avaliar a ligação molecular entre a obesidade e o ambiente endometrial.	Relataram que as adipocinas pró-inflamatórias atuam como agravantes na subfertilidade, reduzindo linearmente as taxas de sucesso da Fertilização <i>in Vitro</i> (FIV) face ao aumento do IMC.
<b>Vercellini et al. (2023)</b>	Quantificar a associação entre endometriose, adenomiose coexistente e desfechos gestacionais.	Reportaram que a coexistência de adenomiose (presente em grande parte dos casos de endometriose profunda) altera a contratilidade uterina, reduzindo consideravelmente as taxas de nascidos-vivos.

Fonte: criado pelo autor

## 4.2 SÍNTESE DOS MECANISMOS DE INFERTILIDADE

Tabela 1: Correlação entre Mecanismos Patogénicos e Barreiras Reprodutivas na Endometriose.

<b>Mecanismo Patogénico</b>	<b>Impacto Biológico Principal</b>	<b>Consequência Clínica na Fertilidade</b>	<b>Fonte Principal</b>
<b>Eixo NK-Estrogênio</b>	Alteração da receptividade endometrial	Falha de implantação e aborto precoce	Yang et al. (2024)
<b>Inflamação Peritoneal</b>	Estresse oxidativo folicular	Redução da qualidade oocitária e embrionária	Gruber & Mechsner (2021)
<b>Exossomas Ectópicos</b>	Modulação da sinalização celular eutópica	Transição epitélio-mesenquimal e invasão	Freger et al. (2021)
<b>Disbiose (Intestino-Útero)</b>	Ativação imune sistémica/local	Promoção da patogénese e ambiente inflamatório	Guo & Zhang (2024)

Mecanismo Patogênico	Impacto Biológico Principal	Consequência Clínica na Fertilidade	Fonte Principal
Obesidade/Metabolismo	Agravamento do perfil endócrino-inflamatório	Piora do ambiente de implantação	Gonnella et al. (2023)
Adeniose Coexistente	Disfunção miometrial e vascular	Risco aumentado de aborto e falha de FIV	Vercellini et al. (2023)

Fonte: tabela criada pelo autor

A presente revisão sistemática permitiu consolidar a transição de paradigma no entendimento da infertilidade associada à endometriose: de uma visão puramente mecânico-obstrutiva para uma compreensão de rede molecular, sistêmica e epigenética. A síntese das evidências demonstra que a falha reprodutiva é o desfecho comum de um ambiente pélvico e uterino profundamente alterado por cascatas inflamatórias e imunológicas que se iniciam muito antes da tentativa de nidação embrionária.

A análise dos 23 estudos selecionados revela que a patogênese da endometriose impõe barreiras em todos os estágios do processo reprodutivo. O comprometimento da receptividade endometrial, mediado pela desregulação do eixo células NK-estrogênio e pela resistência à progesterona, configura-se como um dos fatores mais críticos para o insucesso das técnicas de reprodução assistida (YANG; LI; LI, 2024). Somado a isso, a comunicação intercelular mediada por exossomos ectópicos promove uma "reprogramação" do endométrio eutópico, induzindo a transição epitélio-mesenquimal e reduzindo a integridade histológica necessária para a implantação (FREGER; LEONARDI; FOSTER, 2021).

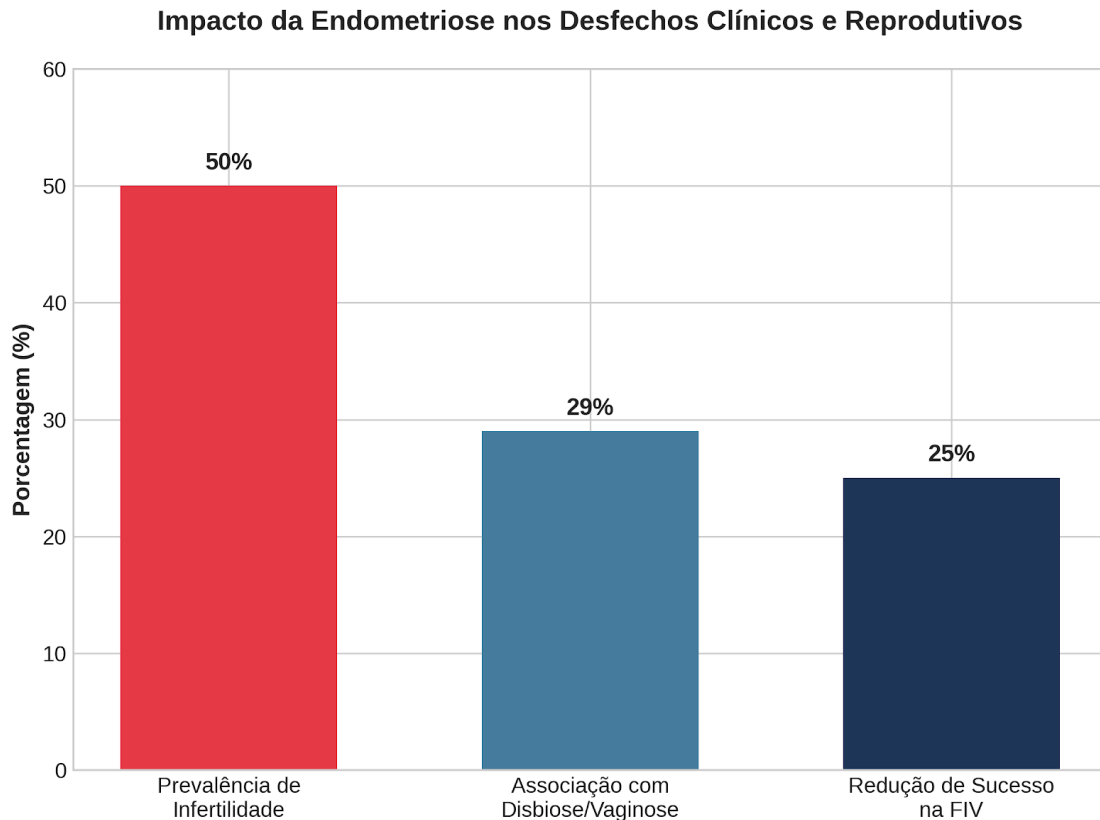
#### 4.3 PANORAMA ESTATÍSTICO E DADOS DE IMPACTO

Tabela 2: Impacto Quantitativo da Endometriose e Comorbidades na Fertilidade.

Variável Clínica / Patológica	Estatística / Impacto Observado	Observação Técnica	Fonte
Prevalência de Infertilidade	30% a 50%	Proporção de mulheres com endometriose que enfrentam dificuldades concepcionais.	Gruber & Mechsner (2021)
Taxa de Gravidez na FIV	Redução de ~25%	Em comparação com pacientes sem endometriose, corrigindo por idade.	Giudice et al. (2023)
Impacto da Adeniose	OR: 0.68 (IC 95%)	A presença de adeniose reduz as chances de nascidos vivos em pacientes com EM.	Vercellini et al. (2023)
Risco de Aborto Espontâneo	Aumento de 1.5 a 2 vezes	Associado à desregulação imune e citotoxicidade de células NK.	Yang et al. (2024)
Associação com Obesidade	Gradiente decrescente	Sucesso da implantação diminui linearmente com o aumento do IMC (estudo de 239.127 ciclos).	Gonnella et al. (2023)
Microbiota (Disbiose)	~29% de prevalência	Coexistência de vaginose bacteriana que exacerba a endometrite crônica.	Ravel et al. (2021)

Fonte: Tabela criada pelo autor

Figura 2. Impacto quantitativo dos fatores patogênicos e comorbidades associados à endometriose nas taxas de fertilidade e falha reprodutiva assistida.



Fonte: criado pelo autor

Gráfico de Colunas: Impacto da Endometriose nos Desfechos Clínicos e Reprodutivos O que é: Este gráfico de barras verticais (colunas) traduz os dados estatísticos que levantamos anteriormente. Ele mostra visualmente as taxas críticas, como a prevalência de infertilidade (até 50%), a incidência de disbiose associada (29%) e a redução no sucesso da Fertilização in Vitro (25%).

#### 4.4 IMPLICAÇÕES PARA A PRÁTICA CLÍNICA E MEDICINA DE PRECISÃO

A convergência dos dados analisados aponta que o tratamento da infertilidade na endometriose deve abandonar a abordagem "única para todos". A identificação de biomarcadores como os microRNAs exossômicos e o perfil de células uNK surge como uma via promissora para o diagnóstico não-invasivo e para a estratificação de pacientes. Além disso, a modulação da microbiota via intervenções dietéticas e probióticas, bem como o controle metabólico da inflamação, apresentam-se como terapias adjuvantes fundamentais para otimizar o microambiente endometrial (GUO; ZHANG, 2024).

#### 5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em conclusão, a infertilidade na endometriose é uma condição multifatorial onde a inflamação peritoneal crônica gera toxicidade oocitária, a disfunção imune-hormonal sabota a implantação e a

comunicação exossômica dissemina a patologia sistemicamente. Este artigo reforça a necessidade imperativa de protocolos de manejo integrados que combinem a restauração cirúrgica da anatomia (quando indicada) com a supressão inflamatória farmacológica e o suporte metabólico. Somente através de uma abordagem baseada na medicina de precisão, que considere a heterogeneidade molecular de cada paciente, será possível elevar as taxas de sucesso reprodutivo e mitigar os riscos obstétricos inerentes a esta complexa patologia.

### LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Embora a presente revisão sistemática tenha sido delineada e conduzida com rigor metodológico, é fundamental reconhecer algumas limitações inerentes ao desenho da investigação. Em primeiro lugar, a estratégia de busca circunscreveu-se aos artigos publicados nos idiomas inglês e português, o que pode ter originado um viés de seleção ao excluir evidências científicas relevantes publicadas noutras línguas.

Em segundo lugar, a amostra selecionada apresenta uma considerável heterogeneidade metodológica — englobando desde investigações de ciência básica genómica e celular *in vitro* até estudos observacionais retrospectivos e metanálises clínicas. Esta ampla variabilidade nos desenhos dos estudos primários inviabilizou a realização de uma metanálise quantitativa global e padronizada.

Por fim, assinala-se uma escassez de ensaios clínicos randomizados (ECRs) de grande escala direcionados para as vias moleculares e sistémicas mais recentemente descritas, tais como intervenções dietéticas/probióticas direcionadas ao microbioma ou terapêuticas de precisão baseadas no bloqueio de exossomas. Tal facto indica que, embora a base fisiopatológica esteja robustamente mapeada na literatura atual, muitas das soluções terapêuticas inovadoras ainda carecem de validação clínica extensiva em populações diversificadas.



## REFERÊNCIAS

- RICHANT, G.; LARAKI, I.; HENRIQUE, L.; MUNAUT, C.; NISOLLE, M. Novas terapêuticas na endometriose: uma revisão de tratamentos hormonais, não hormonais e de RNA não codificantes. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 22, n. 19, p. 10498, 2021.
- CAI, X.; LIU, M.; ZHANG, B.; ZHAO, S. J.; JIANG, S. W. Fitoestrógenos para o tratamento da endometriose: descobertas e questões. *Pharmaceuticals*, v. 14, p. 0, 2021.
- CAMBONI, A.; MARBAIX, E. Endométrio ectópico: a perspectiva do patologista. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 22, n. 20, p. 10974, 2021.
- CHEN, L. H.; LO, W. C.; HUANG, H. Y.; WU, H. M. Um impacto ao longo da vida na endometriose: fisiopatologia e tratamento farmacológico. *International Journal of Molecular Sciences*, 2021.
- CLIMA, C.; NIELSEN, H. S.; WENDER-OZEGOWSKA, E.; KEDZIA, M. Endometrite crônica: é hora de esclarecer os critérios de diagnóstico? *Ginekologia Polska*, v. 94, n. 2, p. 152-157, 2023.
- DON, E. E.; MIDDELKOOP, M. A.; HEHENKAMP, W. J. K.; MIJATOVIC, V.; GRIFFIOEN, A. W.; HUIRNE, J. A. F. Angiogênese endometrial de sangramento uterino anormal e infertilidade em pacientes com miomas uterinos: uma revisão sistemática. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 24, p. 7011, 2023.
- FREGER, S.; LEONARDI, M.; FOSTER, W. G. Exossomos e sua carga são reguladores importantes da função celular na endometriose. *Reproductive BioMedicine Online (RBMO)*, v. 43, n. 3, 2021.
- GHASEMI, F.; ALEMZADEH, E.; ALLAHQOLI, L.; ALEMZADEH, E.; MAZIDIMORADI, A.; SALEHINIYA, H.; ALKATOUT, I. Desregulação de microRNAs como potenciais biomarcadores para diagnóstico precoce de endometriose. *Biomedicines*, v. 10, p. 2558, 2022.
- GIUDICE, L. C.; OSKOTSKY, T. T.; OPOKU-ANANE, J.; SIROTA, M.; FALAKO, S. Endometriose na era da medicina de precisão e impacto na saúde sexual e reprodutiva ao longo da vida e em populações diversas. *The FASEB Journal*, 2023.
- GONNELLA, F.; KONSTANTINIDOU, F.; DONATO, M.; PESERICO, A.; BARBONI, B.; STUPPIA, L.; NOTHNICK, W. B.; GATTA, V. A ligação molecular entre a obesidade e o ambiente endometrial: um ponto de partida para a infertilidade feminina. *International Journal of Molecular Sciences*, 2023.
- GRUBER, T. M.; MECHSNER, S. Patogênese da endometriose: a origem da dor e da subfertilidade. *Cells*, v. 10, p. 1381, 2021.
- GUO, C.; ZHANG, C. Papel da microbiota intestinal na patogênese da endometriose: uma revisão. *Frontiers in Microbiology*, v. 15, p. 1363455, 2024.
- HAMOUDA, R. K.; ARZOUN, H.; SAHIB, I.; MENDEZ, L. E.; SELVAMANI, T. Y.; SELVARAJ, R.; MALLA, J.; ZAHRA, A.; VENUGOPAL, S.; MOHAMMED, L.; SRINIVASAN, M. A comorbidade da endometriose e da doença sistêmica Lúpus Eritematoso: uma revisão sistemática. *Cureus*, 2023.
- HOGG, C.; HORNE, A. W.; GREAVES, E. Macrófagos associados à endometriose: origem, fenótipo e função. *Frontiers in Endocrinology*, v. 11, p. 7, 2020.



- KITAYA, K.; YASUO, T. Semelhanças e disparidades entre endometriose e endometrite crônica: potencial terapêutico de nova estratégia de tratamento com antibióticos contra endométrio ectópico. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 24, p. 2059, 2023.
- PASCOTTINI, O. B.; AURICH, C.; ENGLAND, G.; GRAHOFER, A. Aspectos gerais e comparativos da endometrite em espécies domésticas: uma revisão. *Veterinary Medicine*, 2021.
- RAVEL, J.; MORENO, I.; SIMÓN, C. Vaginose bacteriana e sua associação com infertilidade, endometrite e doença inflamatória pélvica. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2021.
- SINGH, N.; SETHI, A. Endometrite - diagnóstico, tratamento e seu impacto na fertilidade: a revisão do escopo. *JBRA Assisted Reproduction*, v. 26, n. 3, p. 538-546, 2022.
- VAN HOESEL, M. H. T.; CHEN, Y. L.; ZHENG, A.; WAN, Q.; MOURAD, S. M. Moduladores seletivos do receptor de estrogênio (SERMs) para endometriose. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, ed. 5, 2021.
- VANNUCCINI, S.; CLEMENZA, S.; ROSSI, M.; PETRAGLIA, F. Tratamentos hormonais para endometriose: o contexto endócrino. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, v. 23, p. 333-355, 2022.
- VERCELLINI, P.; VIGANÒ, P.; BERLANDA, N.; BANDINI, V.; BUGGIO, L.; SOMIGLIANA, E. Associação de endometriose e adeniose com gravidez e infertilidade. *Fertility and Sterility*, 2023.
- YANG, S.; WANG, H.; LI, D.; LI, M. Um eixo regulador de células NK-estrogênio na endometriose, infertilidade relacionada e aborto espontâneo. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 25, p. 3362, 2024.
- ZERVOU, M. I.; TARLATZIS, B. C.; GRIMBIZIS, G. F.; SPANDIDOS, D. A.; NIEWOLD, T. B.; GOULIELMOS, G. N. Associação da endometriose com a síndrome de Sjögren: insights genéticos. *International Journal of Molecular Medicine*, v. 53, n. 20, 2024.