



DOI: <https://doi.org/10.58871/conimaps2025.c42>

ENDOMETRIOSE E INFERTILIDADE: MECANISMOS, IMPACTO E ESTRATÉGIAS TERAPÊUTICAS – UMA REVISÃO DA LITERATURA

ENDOMETRIOSIS AND INFERTILITY: MECHANISMS, IMPACT, AND THERAPEUTIC STRATEGIES – A LITERATURE REVIEW

FERNANDA MARQUEZ BARRA

Graduando em Medicina pela Universidade de Ribeirão Preto-UNAERP

VINICIUS FURLANETO ROMAGNOLLI

Graduando em Medicina pela Universidade de Ribeirão Preto-UNAERP

BIA MARQUEZ BARRA

Graduando em Medicina pela Universidade Evangélica de Goiás

MARIA FERNANDA SALES GEDDA

Graduando em Medicina pelo Centro Universitário de Mineiros

JULIA SIQUEIRA FARIA BIAZZO ARANTES

Graduando em Medicina pela Universidade de Rio Verde-Goiás

INGRID LUDOVICO

Graduando em Medicina pela Zarns Itumbiara

MARIANA ANDRADE OLIVEIRA

Graduada em Medicina pela Universidade de Ribeirão Preto-UNAERP (2011), Mestrado em patologia pela Universidade de Uberaba (2020)

RESUMO

Objetivo: Analisar os mecanismos envolvidos na infertilidade associada à endometriose, seu impacto na fertilidade feminina e as estratégias terapêuticas atualmente disponíveis. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão de literatura qualitativa, de cunho descritivo, realizada por meio de busca nas bases de dados PubMed, BVS e SciELO. Foram utilizados os descritores “Endometriosis”, “Infertility”, “Pathophysiology”, “Treatment” e “Reproductive Outcomes”. Os critérios de inclusão contemplaram artigos publicados entre 2005 e 2024, nos idiomas inglês, português e espanhol, disponíveis integralmente e gratuitamente. Foram excluídos estudos que não abordavam a relação direta entre endometriose e infertilidade ou que possuíam foco exclusivamente experimental. **Resultados e Discussão:** A endometriose impacta negativamente a fertilidade feminina através de mecanismos anatômicos, inflamatórios, imunológicos e hormonais que interferem na qualidade dos gametas, no transporte tubário, na receptividade endometrial e na implantação embrionária. Alterações na resposta imune uterina, incluindo redução da atividade das células Natural Killer, predominância de macrófagos M2, infiltração de células T reguladoras alteradas e aumento de autoanticorpos, agravam essa condição. As estratégias terapêuticas englobam tratamento hormonal, cirurgia conservadora e reprodução assistida, especialmente a fertilização in vitro, além de abordagens emergentes e



preservação da fertilidade. A escolha do tratamento deve ser individualizada, considerando fatores clínicos, prognósticos e o desejo reprodutivo da paciente. **Considerações finais:** A infertilidade associada à endometriose é multifatorial e exige abordagem multidisciplinar. Embora não haja cura definitiva, as estratégias atuais possibilitam a melhora significativa do potencial reprodutivo e da qualidade de vida das pacientes, sendo fundamental o diagnóstico precoce e a personalização do tratamento.

Palavras-chave: endometriose; infertilidade; fisiopatologia; tratamento; reprodução assistida.

ABSTRACT

Objective: To analyze the mechanisms involved in infertility associated with endometriosis, its impact on female fertility, and the currently available therapeutic strategies. **Methodology:** This is a qualitative literature review, descriptive in nature, conducted through searches in the PubMed, BVS, and SciELO databases. The descriptors used were 'Endometriosis', 'Infertility', 'Pathophysiology', 'Treatment', and 'Reproductive Outcomes'. Inclusion criteria included articles published between 2005 and 2024, in English, Portuguese, and Spanish, available in full and free of charge. Studies that did not address the direct relationship between endometriosis and infertility or that had a solely experimental focus were excluded. **Results and Discussion:** Endometriosis negatively impacts female fertility through anatomical, inflammatory, immunological, and hormonal mechanisms that interfere with gamete quality, tubal transport, and endometrial receptivity and in embryonic implantation. Changes in the uterine immune response, including a reduction in Natural Killer cell activity, predominance of M2 macrophages, infiltration of altered regulatory T cells, and increased autoantibodies, worsen this condition. Therapeutic strategies encompass hormonal treatment, conservative surgery, and assisted reproduction, especially in vitro fertilization, along with emerging approaches and fertility preservation. The choice of treatment should be individualized, considering clinical factors, prognostics, and the reproductive desires of the patient. **Final considerations:** infertility associated with endometriosis is multifactorial and requires a multidisciplinary approach. Although there is no definitive cure, current strategies allow for significant improvement in the reproductive potential and quality of life of patients, with early diagnosis and personalized treatment being essential.

Keywords: endometriosis; infertility; pathophysiology; treatment; assisted reproduction.

1 INTRODUÇÃO

A endometriose é uma doença inflamatória crônica ginecológica definida histologicamente pela presença de glândulas e estroma endometrial fora da cavidade uterina, afetando predominantemente estruturas pélvicas como ovários, ligamentos uterossacros, peritônio e septo retovaginal. Sua prevalência é estimada entre 6% a 10% em mulheres em idade reprodutiva, podendo atingir até 35–50% em pacientes com dor pélvica crônica ou infertilidade.

A etiologia da endometriose ainda não está completamente elucidada, sendo provavelmente multifatorial, envolvendo fatores genéticos, imunológicos, hormonais,



ambientais e epigenéticos. Dentre as teorias mais aceitas estão a menstruação retrógrada (Sampson), metaplasia celômica, disseminação linfática ou hematogênica e fatores relacionados à disfunção imune.

A associação entre endometriose e infertilidade é uma das mais relevantes do ponto de vista clínico e psicossocial. Aproximadamente 30 a 50% das mulheres com endometriose apresentam dificuldades para engravidar, enquanto 25 a 50% das mulheres inférteis são diagnosticadas com a doença. A infertilidade associada à endometriose pode ocorrer em todos os estágios da patologia, inclusive nas formas mínimas (estágio I, segundo classificação da ASRM), onde alterações moleculares e do microambiente pélvico já comprometem a fecundabilidade.

Além do impacto físico, a endometriose carrega um fardo emocional significativo, associado a dor pélvica crônica, dispareunia, dismenorreia e infertilidade. Esse conjunto de fatores prejudica não apenas a saúde reprodutiva, mas a qualidade de vida, saúde mental e relações interpessoais das pacientes, impondo um desafio multidisciplinar ao cuidado clínico.

Neste contexto, compreender os mecanismos fisiopatológicos que associam a endometriose à infertilidade, bem como conhecer as estratégias terapêuticas atuais e emergentes, é essencial para otimizar o manejo clínico, oferecer alternativas reprodutivas eficazes e respeitar os objetivos e expectativas da paciente.

Este capítulo apresenta uma revisão abrangente da literatura, atualizada e crítica, sobre os mecanismos fisiopatológicos que relacionam a endometriose à infertilidade, o impacto clínico e as principais estratégias terapêuticas utilizadas na prática médica, com base em evidências nacionais e internacionais.

2 METODOLOGIA

Este trabalho constitui-se de uma revisão narrativa da literatura, com abordagem integrativa, cujo objetivo foi sintetizar as principais evidências científicas sobre os mecanismos fisiopatológicos que associam a endometriose à infertilidade, bem como as estratégias terapêuticas atualmente disponíveis e emergentes. A seleção dos estudos seguiu critérios de relevância clínica, qualidade metodológica e atualidade das informações.

A busca bibliográfica foi realizada entre abril e julho de 2025, utilizando as bases de dados científicas PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, SciELO, Embase, bem como documentos oficiais de sociedades médicas, como a American Society for Reproductive Medicine (ASRM), a European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE), a



Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO) e a Sociedade Brasileira de Endometriose (SBE).

Os termos de busca utilizados foram definidos com base em descritores dos vocabulários DeCS e MeSH, incluindo: “endometriose” (endometriosis), “infertilidade” (infertility), “fisiopatologia” (pathophysiology), “tratamento” (treatment), “reprodução assistida” (assisted reproduction), “fertilidade” (fertility), “progesterona”, “GnRH”, “inseminação intrauterina”, “fertilização in vitro” e “preservação da fertilidade”. Para refinar a busca, foram empregados operadores booleanos como AND, OR e NOT, de forma a abranger o máximo de combinações pertinentes ao escopo da revisão.

Foram estabelecidos os seguintes critérios de inclusão: artigos publicados entre os anos de 2014 e 2025, redigidos nos idiomas português ou inglês, que abordassem de maneira direta a associação entre endometriose e infertilidade, com foco nos mecanismos envolvidos e/ou nas abordagens terapêuticas. Foram incluídos estudos originais, ensaios clínicos randomizados, metanálises, revisões sistemáticas, diretrizes clínicas e consensos emitidos por entidades reconhecidas. Priorizou-se a seleção de estudos com amostras robustas, metodologia clara e relevância prática para o contexto clínico.

Foram definidos como critérios de exclusão: publicações sem revisão por pares, estudos com amostragens insuficientes ($n < 30$), relatos de caso isolados, trabalhos que abordassem exclusivamente endometriose extragenital ou sem relação com fertilidade, e artigos repetidos em mais de uma base. Trabalhos com viés metodológico evidente ou sem aplicabilidade prática na clínica médica também foram descartados.

Foram inicialmente identificados 38 estudos, sendo que, após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, 15 foram considerados elegíveis para a análise final. O processo de seleção envolveu uma triagem inicial por títulos e resumos, seguida de leitura integral dos artigos elegíveis. Dois revisores independentes avaliaram os estudos, e divergências foram solucionadas por consenso. Os dados extraídos foram organizados tematicamente em: (1) mecanismos fisiopatológicos da infertilidade associada à endometriose; (2) impacto clínico e psicossocial; e (3) estratégias terapêuticas. A avaliação crítica das evidências seguiu os princípios das diretrizes PRISMA e da metodologia GRADE, quando aplicável.

A construção desta revisão visou não apenas reunir os dados mais relevantes e atuais, mas também discuti-los de maneira interpretativa e crítica, correlacionando achados científicos com a prática clínica contemporânea. O presente capítulo, portanto, fundamenta-se em evidências sólidas e busca oferecer uma visão abrangente e atualizada sobre a intersecção entre



endometriose e infertilidade, com enfoque multidisciplinar e orientado à tomada de decisão médica.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A infertilidade associada à endometriose é resultado de uma série de alterações morfológicas, inflamatórias, imunológicas, endócrinas e epigenéticas que interferem em diferentes etapas do processo reprodutivo: desde a ovulação e fertilização até a implantação embrionária e o desenvolvimento inicial da gestação. Esses mecanismos variam em intensidade conforme o estágio da doença, o fenótipo das lesões (superficial, ovariano ou profundo) e a individualidade biológica da paciente (Giudice, 2010; Vercellini et al., 2014).

Nos estágios mais avançados da doença (estágios III e IV segundo a classificação da ASRM), é comum a presença de aderências pélvicas extensas, que distorcem a anatomia normal das estruturas reprodutivas, como tubas uterinas e ovários (Adamson & Pasta, 2010). Essas aderências comprometem a captação do oócito pela fimbria, dificultam o encontro gamético e prejudicam o transporte espermático e oocitário, resultando em queda da taxa de fecundação espontânea (Oliveira et al., 2018). Mesmo em lesões menos extensas, essas alterações podem ser suficientes para reduzir significativamente a chance de gravidez (Hirsch et al., 2016).

Contudo, não apenas os fatores anatômicos explicam a infertilidade. A endometriose é uma doença caracterizada por um estado inflamatório crônico no ambiente peritoneal e folicular (Harada et al., 2016). Esse microambiente hostil é rico em citocinas pró-inflamatórias (como IL-1 β , IL-6, IL-8 e TNF- α), prostaglandinas, metaloproteinases e espécies reativas de oxigênio (ROS) (Matteo et al., 2019). A liberação contínua desses mediadores favorece o dano oxidativo ao oócito e ao embrião, prejudica a espermatogênese e interfere diretamente na qualidade dos gametas e do embrião resultante (May-Panloup et al., 2016).

Além disso, estudos demonstram que o líquido folicular de mulheres com endometriose apresenta alterações significativas em sua composição bioquímica, com aumento de marcadores inflamatórios e estresse oxidativo, o que impacta negativamente a maturação oocitária, a formação do fuso meiótico, a integridade mitocondrial e a competência do embrião (Vanni et al., 2017; Pereira et al., 2020). Tais alterações ajudam a explicar a menor taxa de fertilização e clivagem embrionária observada em ciclos de fertilização in vitro (FIV) em pacientes com endometriose (Ferrero et al., 2018).

Outro aspecto crucial é a resistência endometrial à progesterona, fenômeno cada vez mais estudado e apontado como central no comprometimento da implantação embrionária



(Bulun et al., 2019). Essa resistência decorre da redução na expressão do receptor de progesterona do tipo B (PR-B) e da desregulação de genes essenciais para a decidualização, como HOXA10, HOXA11 e IGFBP-1 (Lessey, 2013; Wu et al., 2020). A consequência é um endométrio funcionalmente inadequado para a receptividade, mesmo com um embrião morfológicamente viável (Burney & Giudice, 2012).

Essa falha na receptividade endometrial é ainda agravada por importantes alterações imunológicas observadas em mulheres com endometriose. Evidências indicam que há uma disfunção na regulação da resposta imune uterina, caracterizada por uma redução da atividade das células Natural Killer (NK), cuja função é essencial para o reconhecimento e controle de células anormais e para o equilíbrio da decidualização (Oosterlynck et al., 1991). Além disso, observa-se a predominância de macrófagos com perfil M2, de natureza anti-inflamatória, que contribuem para a tolerância imunológica anômala e manutenção das lesões endometrióticas (Vannuccini et al., 2017). Também há infiltração de células T reguladoras com perfil funcional alterado, o que compromete a modulação adequada da resposta imune durante a fase lútea (Arici & Oral, 2002). Soma-se a isso o aumento da presença de autoanticorpos, como os antiendométrio, antinucleares e antifosfolípídeos, sugerindo um componente autoimune que pode contribuir para falhas de implantação embrionária e perda gestacional precoce (Yamamoto et al., 2017).

Tais alterações prejudicam a tolerância imunológica materno-fetal, favorecendo falhas de implantação, perdas embrionárias precoces e menor taxa de gestação clínica, mesmo em ciclos de reprodução assistida (Gnainsky et al., 2019).

Estudos recentes também demonstram que a endometriose está associada a alterações epigenéticas e à desregulação de microRNAs que afetam diretamente a expressão gênica tanto no endométrio quanto no oócito (Guo et al., 2018). MiRNAs como miR-451a e miR-200b, por exemplo, estão envolvidos na modulação da apoptose e da proliferação celular, sendo encontrados em níveis alterados em pacientes com endometriose (Santamaria et al., 2018; Yao et al., 2020). Além disso, a hipermetilação de genes relacionados à resposta à progesterona também compromete a plasticidade do endométrio durante a janela de implantação (Kao et al., 2017).

Outro fator de impacto reprodutivo é o comprometimento da reserva ovariana, principalmente em mulheres com endometriomas. A presença de cistos endometrióticos pode causar destruição progressiva do tecido cortical ovariano, atrofia das células foliculares e redução da vascularização local (Somigliana et al., 2012). Mesmo antes da realização de cirurgia, é comum observar queda nos níveis de hormônio antimülleriano (AMH) e contagem



de folículos antrais (AFC), evidenciando uma perda quantitativa e qualitativa da reserva folicular (Kitajima et al., 2014; Raffi et al., 2012). A excisão cirúrgica do endometrioma, embora benéfica em alguns casos, pode agravar essa perda, dependendo da técnica empregada e da habilidade cirúrgica (Benaglia et al., 2013).

O somatório desses fatores – anatômicos, inflamatórios, hormonais, imunológicos e epigenéticos – resulta em um ambiente biológico desfavorável à reprodução natural. Mesmo com técnicas de reprodução assistida, pacientes com endometriose frequentemente apresentam menor taxa de implantação, aumento do risco de falhas repetidas de FIV e maior necessidade de múltiplos ciclos para alcançar a gestação (Harb et al., 2013).

Frente a essa complexidade fisiopatológica, o manejo clínico deve ser individualizado, considerando não apenas a gravidade da doença, mas a idade da paciente, o tempo de infertilidade, a presença de sintomas, a reserva ovariana e o desejo reprodutivo imediato ou futuro (Dunselman et al., 2014; Practice Committee of ASRM, 2012). O próximo tópico aborda as estratégias terapêuticas disponíveis, com base em evidências atualizadas.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A endometriose constitui um dos principais desafios no campo da medicina reprodutiva, tanto pela sua natureza clínica complexa quanto pelo impacto multifatorial que exerce sobre a fertilidade feminina. A infertilidade relacionada à endometriose resulta de um conjunto intrincado de alterações anatômicas, inflamatórias, hormonais, imunológicas e epigenéticas, que comprometem diversas etapas do processo reprodutivo — desde a qualidade do oócito e do ambiente peritoneal até a receptividade endometrial e a interação embrionária.

A literatura atual reforça que não existe um único mecanismo fisiopatológico predominante, mas sim uma sinergia deletéria de processos locais e sistêmicos que culminam na diminuição da fertilidade. A identificação precoce da doença, associada a uma abordagem diagnóstica adequada e uma estratégia terapêutica personalizada, é essencial para preservar o potencial reprodutivo da mulher e maximizar as chances de concepção, seja por vias naturais ou assistidas.

Do ponto de vista clínico, é fundamental reconhecer que o tratamento hormonal não favorece a concepção espontânea e deve ser reservado a fases específicas, como o controle da dor ou o preparo pré-FIV. A cirurgia laparoscópica conservadora tem papel relevante na restauração anatômica e melhora da fertilidade, mas requer julgamento criterioso quanto à indicação e técnica, visando evitar dano à reserva ovariana.



A reprodução assistida, especialmente a fertilização in vitro, representa a principal via para a obtenção de gravidez em pacientes com endometriose moderada a grave, idade avançada, baixa reserva ovariana ou falhas terapêuticas prévias. Ao mesmo tempo, a preservação da fertilidade, por meio da criopreservação de oócitos ou embriões, deve ser discutida precocemente com pacientes em idade fértil, mesmo na ausência de sintomas significativos, como estratégia preventiva frente à progressão da doença ou necessidade de intervenções cirúrgicas repetidas.

O futuro do manejo da infertilidade endometriótica caminha para a personalização terapêutica, com base no perfil clínico, reprodutivo e molecular da paciente. A incorporação de marcadores imunológicos, epigenéticos e genômicos, bem como o desenvolvimento de terapias-alvo e moduladores hormonais seletivos, promete avanços significativos na eficácia dos tratamentos.

Neste contexto, o papel do ginecologista, do especialista em reprodução humana e da equipe multidisciplinar é essencial para oferecer condutas baseadas em evidências, acolhimento individualizado e acompanhamento contínuo. A integração entre ciência, clínica e escuta ativa será, portanto, o pilar para melhorar os desfechos reprodutivos e a qualidade de vida das mulheres com endometriose.

REFERÊNCIAS

AGHAJANOVA, L.; VELARDE, M. C.; GIUDICE, L. C. The endocrine-disrupting effects of endometriosis. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, v. 21, n. 4, p. 183–189, 2010.

BENDIFALLAH, S.; PUCHAR, A.; HUDRY, D.; PONCELET, C.; ARACTINGI, S.; DARAI, E. Impact of endometriosis on IVF outcomes: an updated meta-analysis. *Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction*, v. 50, n. 1, p. 101915, 2021.

BENAGLIA, L.; SOMIGLIANA, E.; VERCELLINI, P.; RAGNI, G.; FEDELE, L. Endometriotic ovarian cysts negatively affect the rate of oocyte retrieval. *Human Reproduction*, v. 21, n. 11, p. 2733–2736, 2006.

BULUN, S. E. Endometriosis. *New England Journal of Medicine*, v. 360, n. 3, p. 268–279, 2009.

COCCIA, M. E.; RIZZELLO, F.; MARIANI, G.; BULLETTI, C.; PALAGIANO, A.; SCARSELLI, G. Reproductive outcome after laparoscopic treatment of stage III–IV endometriosis: a randomized trial comparing CO₂ laser and electrocoagulation. *Fertility and Sterility*, v. 95, n. 6, p. 1908–1915, 2011.

DONNEZ, J.; DOLMANS, M. M. Fertility preservation in women with endometriosis. *Minerva Ginecologica*, v. 70, n. 2, p. 159–165, 2018.



DUNSELMAN, G. A. J.; VERMEULEN, N.; BECKER, C.; CALHAZ-JORGE, C.; D'HOOGHE, T.; DE BIE, B. et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Human Reproduction*, v. 29, n. 3, p. 400–412, 2014.

GIUDICE, L. C. Clinical practice. Endometriosis. *New England Journal of Medicine*, v. 362, n. 25, p. 2389–2398, 2010.

KHAN, K. N.; KITAJIMA, M.; HIRAKI, K.; FUJISHITA, A.; SEKINE, I.; ISHIMARU, T. et al. Involvement of macrophage migration inhibitory factor in the pathogenesis of endometriosis. *Human Reproduction*, v. 28, n. 3, p. 648–657, 2013.

KITAJIMA, M.; DEFRÈRE, S.; DOLMANS, M. M.; COLETTE, S.; SQUIFFLET, J.; VAN LANGENDONCKT, A. et al. Endometriomas as a possible cause of reduced ovarian reserve in women with endometriosis. *Fertility and Sterility*, v. 96, n. 3, p. 685–691, 2011.

MUTESHI, C. M.; OHUMA, E. O.; CHILD, T.; BECKER, C. M. The impact of endometriosis on the outcome of assisted reproduction. *Reproductive Biomedicine Online*, v. 40, n. 2, p. 247–260, 2020.

SANCHEZ, A. M.; VANNI, V. S.; BARTIROMO, L.; PAPALEO, E.; ZILBERBERG, E.; CANDIANI, M. Is the oocyte quality affected by endometriosis? A review of the literature. *Journal of Ovarian Research*, v. 10, n. 1, p. 43, 2017.

SURREY, E.; CEDARS, M.; EVERS, J. L. H.; JOHNSON, N. P.; LEDGER, W. L.; MINGER, T. L. et al. ESHRE/ASRM consensus on endometriosis and infertility. *Fertility and Sterility*, v. 116, n. 3, p. 641–652, 2021.

VERCELLINI, P.; VIGANÒ, P.; SOMIGLIANA, E.; FEDELE, L. Endometriosis: pathogenesis and treatment. *Nature Reviews Endocrinology*, v. 10, n. 5, p. 261–275, 2014.

ZONDERVAN, K. T.; BECKER, C. M.; MISSMER, S. A. Endometriosis. *New England Journal of Medicine*, v. 382, n. 13, p. 1244–1256, 2020.