

CENTRO UNIVERSITÁRIO DE SAÚDE, CIÊNCIAS HUMANAS E TECNOLÓGICAS
DO PIAUÍ - UNINOVAFAPI
GRADUAÇÃO EM MEDICINA

RÂNIA NUNES MOURA FÉ

**RELAÇÃO DA ENDOMETRIOSE COM A INFERTILIDADE FEMININA: UMA
REVISÃO INTEGRATIVA**

TERESINA-PI

2025

RÂNIA NUNES MOURA FÉ

**RELAÇÃO DA ENDOMETRIOSE COM A INFERTILIDADE FEMININA: UMA
REVISÃO INTEGRATIVA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Bacharelado em Medicina do Centro Universitário UNINOVAFAPI como requisito para obtenção do título de Médico(a).

Orientador: Prof. Dr. Kayo Henrique Jardel Feitosa
Sousa

TERESINA-PI

2025

FICHA CATALOGRÁFICA

F288r Fé, Rânia Nunes Moura

Relação da endometriose com a infertilidade feminina: uma revisão integrativa/ Rânia Nunes Moura Fé. – Teresina: UNINOVAFAPI, 2025.

Orientador (a): Profº. Dr. Kayo Henrique Jardel Feitosa Sousa. – UNINOVAFAPI, 2025.

33. p.; il. 23cm.

Trabalho de conclusão (Graduação em medicina) – UNINOVAFAPI, Teresina, 2025.

1. Endometriose. 2. Infertilidade. 3. Mulheres. I. Título. II. Fé, Rânia Nunes Moura.

Catlogação na publicação

Francisco Renato Sampaio da Silva – CRB/1028

RÂNIA NUNES MOURA FÉ

**RELAÇÃO DA ENDOMETRIOSE COM A INFERTILIDADE FEMININA: uma
revisão integrativa**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
ao curso de Bacharelado em Medicina do
Centro Universitário UNINOVAFAPI como
requisito para obtenção do título de Médico(a).

Aprovação em: 01/06/2025

BANCA EXAMINADORA



Dr. Kayo Henrique Jardel Feitosa Sousa
Centro Universitário UNINOVAFAPI
Presidente



Dra. Franciléia Nogueira Albino
Centro Universitário UNINOVAFAPI
1ª Examinadora



Me. Lara Priscilla Freitas Ferreira
Associação de Ensino Superior do Piauí
2ª Examinadora

TERESINA

2025

ATA DE DEFESA DE TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO (TCC) DE BACHARELADO EM MEDICINA, DO CENTRO UNIVERSITÁRIO UNINOVAFAPI/AFYA REFERENTE AS ACADÊMICAS: **RÂNIA NUNES MOURA FÉ**. No dia 04 de junho de 2025, às 14 horas e 30 minutos, reuniu-se, presencialmente, na sala G2-6, a Comissão Examinadora do TCC, composta pelos avaliadores convidados **Dra. Franciléia Nogueira Albino** e **Ma. Lara Priscila Freitas Ferreira**, juntamente com **Dr. Kayo Henrique Jardel Feitosa Sousa** (orientador do trabalho), para julgar em exame final, o trabalho intitulado **RELAÇÃO DA ENDOMETRIOSE COM A INFERTILIDADE FEMININA: uma revisão integrativa**, como um dos requisitos para a obtenção do grau de Médico(a). Abrindo a sessão, o presidente da Comissão Prof. Dr. Kayo Henrique Jardel Feitosa Sousa, após informar sobre a composição da banca e o teor das normas regimentais para o trabalho final, deu início aos trabalhos com a apresentação dos resultados pelos candidatos(as), em seguida, convidou os examinadores para arguição, com a respectiva defesa dos(as) candidatos(as). Logo após a comissão se reuniu, em sessão fechada, para julgamento e expedição do resultado. A banca examinadora considerou o trabalho

com qualidade satisfatória e com êxito,
Significando-se aprovação e êxito em seu trabalho acadêmico.

Pelas indicações da comissão as candidatas foram consideradas aprovadas / reprovadas por seu Trabalho de Conclusão de Curso tendo recebido a nota 9,0. O resultado foi comunicado às candidatas pelo Presidente da Comissão. Nada mais havendo a tratar o Presidente da Comissão encerrou a Defesa Pública e lavrou a presente Ata que será assinada por todos os membros participantes da Comissão Examinadora e todos os candidatos(as).

ASSINATURAS:

Presidente: Kayo Henrique Jardel Feitosa Sousa
1º Examinador(a): Franciléia Nogueira Albino
2º Examinador(a): Lara Priscila Freitas Ferreira

ASSINATURAS:

Acadêmico (a): Rânia Nunes Moura Fé
Acadêmico (a): _____
Acadêmico (a): _____
Acadêmico (a): _____



RESUMO

A endometriose é uma condição ginecológica crônica e inflamatória que afeta significativamente a fertilidade feminina, estando associada a alterações anatômicas, inflamação pélvica e disfunção endometrial que comprometem a capacidade reprodutiva. Nesta perspectiva, o presente estudo teve como principal objetivo analisar a relação da endometriose com a infertilidade feminina em pesquisas nacionais e internacionais. Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, realizada nas bases de dados PUBMED, LILACS e SCIELO. Um total de 1.711 artigos completos foram triados e avaliados, e após análise e seleção, apenas 10 estudos preencheram todos os critérios e foram incluídos nesta revisão. De acordo com a análise das pesquisas, observou-se que todos os estudos incluídos apontaram alguma associação entre a endometriose e a infertilidade, embora com diferentes enfoques, abrangendo desde mecanismos imunológicos e estresse oxidativo até desequilíbrios na microbiota. Esses achados evidenciam que a infertilidade relacionada à endometriose tem origem multifatorial, envolvendo uma complexa interação de fatores hormonais, imunológicos, inflamatórios, oxidativos e microbianos. Diante disso, torna-se essencial uma abordagem clínica abrangente e personalizada, considerando as particularidades de cada paciente para um manejo mais eficaz da doença.

Palavras-chave: Endometriose. Infertilidade. Mulheres.

SUMÁRIO

ARTIGO CIENTÍFICO	1
ANEXOS	25

ARTIGO CIENTÍFICO

Relação da endometriose com a infertilidade feminina: uma revisão integrativa

Relationship between endometriosis and female infertility: an integrative review

Rânia Nunes Moura Fé

Graduanda em Medicina

Orcid: 0009-0002-5028-1376

Centro Universitário UNINOVAFAPI

Endereço: Teresina – Piauí, Brasil

E-mail: ranianunes@hotmail.com

Kayo Henrique Jardel Feitosa Sousa

Doutor e Mestre em Enfermagem pelo Programa de Pós-Graduação em Enfermagem da Escola de Enfermagem Anna Nery/Universidade Federal do

Rio de Janeiro

Orcid:

Centro Universitário UNINOVAFAPI

Endereço: Teresina – Piauí, Brasil

E-mail: kayohenriquejardel@gmail.com

RESUMO

A endometriose é uma condição ginecológica crônica e inflamatória que afeta significativamente a fertilidade feminina, estando associada a alterações anatômicas, inflamação pélvica e disfunção endometrial que comprometem a capacidade reprodutiva. Nesta perspectiva, o presente estudo teve como principal objetivo analisar a relação da endometriose com a infertilidade feminina em pesquisas nacionais e internacionais. Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, realizada nas bases de dados PUBMED, LILACS e SCIELO. Um total de 1.711 artigos completos foram triados e avaliados, e após análise e seleção, apenas 10 estudos preencheram todos os critérios e foram incluídos nesta revisão. De acordo com a análise das pesquisas, observou-se que todos os estudos incluídos apontaram alguma associação entre a endometriose e a infertilidade, embora com diferentes enfoques, abrangendo desde mecanismos imunológicos e estresse oxidativo até desequilíbrios na microbiota. Esses achados evidenciam que a infertilidade relacionada à endometriose tem origem multifatorial, envolvendo uma complexa interação de fatores hormonais, imunológicos, inflamatórios, oxidativos e microbianos. Diante disso, torna-se essencial uma abordagem clínica abrangente e personalizada, considerando as particularidades de cada paciente para um manejo mais eficaz da doença.

Palavras-chave: Endometriose. Infertilidade. Mulheres.

ABSTRACT

Endometriosis is a chronic and inflammatory gynecological condition that significantly affects female fertility, being associated with anatomical changes, pelvic inflammation, and endometrial dysfunction that impair reproductive capacity. From this perspective, the present study aimed to analyze the relationship between endometriosis and female infertility in national and international research. This is an integrative literature review conducted using the PUBMED, LILACS, and SCIELO databases. A total of 1,711 full-text articles were screened and evaluated, and after analysis and selection, only 10 studies met all criteria and were included in this review. According to the analysis, all included studies identified some association between endometriosis and infertility, although with different focuses, ranging from immunological mechanisms and oxidative stress to microbiota imbalances. These findings demonstrate that infertility related to endometriosis has a multifactorial origin, involving a complex interaction of hormonal, immunological, inflammatory, oxidative, and microbial factors. Therefore, a comprehensive and individualized clinical approach is essential, taking into account the specificities of each patient for more effective disease management.

Keywords: Endometriosis. Infertility. Women.

1 INTRODUÇÃO

A endometriose é uma afecção clínica crônica e recorrente, caracterizada pela presença de tecido endometrial funcional fora da cavidade uterina e do miométrio. É uma doença inflamatória benigna dependente de estrogênio, que afeta principalmente os tecidos pélvicos, incluindo os ovários⁽¹⁾. Foi reconhecida como uma patologia pela primeira vez no século XVII, sendo descrita de forma detalhada por Von Rokitansky, em 1860, porém sua visão moderna surgiu com Sampson, em 1927⁽²⁾. Atualmente é uma das enfermidades mais comum no sexo feminino, com cerca de 190 milhões de casos em todo o mundo⁽³⁾.

Tal doença tem sido considerada atualmente como um problema de saúde pública, tanto por seu impacto na saúde física e psicológica como pelo impacto socioeconômico decorrente dos custos para o seu diagnóstico, tratamento e monitoramento⁽⁴⁾. Em mulheres em idade reprodutiva a endometriose é

responsável por atingir 5 a 10% desse grupo, onde 80% delas apresentam como principal sintoma a dor pélvica e 20 a 50% apresentam infertilidade⁽⁵⁾⁽⁶⁾.

Embora a endometriose seja um processo comum e não maligno, o tecido ectópico semelhante ao endométrio e a inflamação resultante podem causar dismenorreia, podendo ocorrer também dor pélvica não cíclica, dispareunia, menorragia, disúria e disquezia dor crônica. Destaca-se ainda que as manifestações clínicas podem variar de mínimos a severamente debilitantes⁽⁷⁾⁽¹⁾.

Os locais mais acometidos pela endometriose são os ovários, tubas uterinas, fundo de saco de Douglas e útero, podendo acometer ainda o reto, sigmoide, bexiga, entre outros⁽³⁾⁽²⁾. Existem diversos fatores para a causa da doença, entre eles a suscetibilidade genética, disfunções no endométrio e distúrbios imunológicos⁽⁸⁾. Segundo Torres *et al.* (2021)⁽⁹⁾ mulheres que experimentam sua primeira menstruação de forma precoce têm maior propensão a desenvolver endometriose.

A endometriose é classificada em três categorias distintas: peritoneal, ovariana e endometriose profunda. A forma peritoneal é caracterizada por implantes superficiais no peritônio, a ovariana por implantes na superfície do ovário ou cistos (endometriomas), e a endometriose profunda envolve lesões que penetram no espaço retroperitoneal ou na parede dos órgãos pélvicos, atingindo uma profundidade de 5 mm ou mais⁽²⁾.

Segundo a Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia ⁽¹⁰⁾ o diagnóstico da endometriose pode ser fortemente sugerido por meio de ultrassonografia transvaginal e ressonância magnética. No entanto, esses exames não apresentam sensibilidade e especificidade adequadas. O único biomarcador sérico usado com certa frequência nessas pacientes é o CA-125, que mostrou potencial diagnóstico para endometriose moderada/grave. No

entanto, o CA-125 apresentou baixa sensibilidade, com valores de 24% a 94% na concentração de corte de 35 U/mL.

Segundo a *American Society For Reproductive Medicine*⁽¹¹⁾ uma das consequências dessa lacuna gigante entre o início dos sintomas e o diagnóstico da doença é a infertilidade, conceituada como a ausência de gravidez após um ano de relações sexuais sem uso de qualquer método contraceptivo. Embora nem toda mulher com endometriose seja infértil, 50% delas recebem o diagnóstico da doença quando estão tentando engravidar.

Estudos referem que relação entre endometriose e infertilidade ainda não é totalmente esclarecida. Embora a doença não impeça, necessariamente, a gravidez, ela reduz as chances de a concepção acontecer naturalmente. Vale destacar que a gravidade dos sintomas aumenta conforme o avanço da idade, sendo que o pico de incidência ocorre por volta dos 40 anos⁽³⁾⁽²⁾⁽⁸⁾.

A associação entre endometriose e infertilidade é amplamente reconhecida, embora a relação de causa e efeito ainda gere controvérsias. A influência da localização e da forma de apresentação da doença, como os implantes peritoneais, endometriose profunda ou endometriomas ovarianos, pode impactar diferentemente a fertilidade, sendo a fisiopatologia considerada multifatorial. Diante disso, torna-se essencial aprofundar o conhecimento sobre os mecanismos envolvidos, melhorar o diagnóstico e desenvolver estratégias terapêuticas mais eficazes. Assim, justifica-se a realização de estudos que analisem a relação entre endometriose e infertilidade feminina, uma vez que esse tema complexo ainda demanda investigações que promovam novos entendimentos e sirvam de base para futuras pesquisas.

Nesta perspectiva, o presente estudo teve como principal objetivo analisar a relação da endometriose com a infertilidade feminina em pesquisas nacionais

e internacionais. E especificamente, identificar os fatores da endometriose com o acometimento da infertilidade feminina.

2 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa, um método que engloba uma variedade ampla de pesquisas, tanto experimentais quanto não experimentais. Este tipo de revisão reúne contribuições de diversos teóricos para agregar e integrar conhecimentos na área estudada. O objetivo principal da revisão integrativa é fazer generalizações a partir de inferências, resumir e sintetizar os conhecimentos existentes, além de oferecer uma análise crítica e conectar as descobertas de estudos anteriores. Este processo visa à criação de um novo conhecimento holístico⁽¹²⁾.

O estudo foi orientado pela seguinte questão de pesquisa: “Qual a relação da endometriose com a infertilidade feminina?”. A busca foi realizada nas bases de dados Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS); *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), e PUBMED/MEDLINE, no período de julho a setembro de 2024, por meio de artigos publicados nos idiomas inglês e português. Serão utilizados como descritores: “Endometriosis”, “Infertility”, “Women” (DECS/MESH), bem como o conectivo booleano “AND”.

A busca de dados foi realizada com a seguinte combinação dos descritores: "Endometriosis"[All Fields] AND "Infertility"[All Fields] AND "Women"[All Fields].

Foram incluídos ensaios clínicos randomizados, estudos transversais e relatos de caso que investigaram a relação entre endometriose e infertilidade. Foram considerados artigos completos e de acesso livre, publicados nos últimos

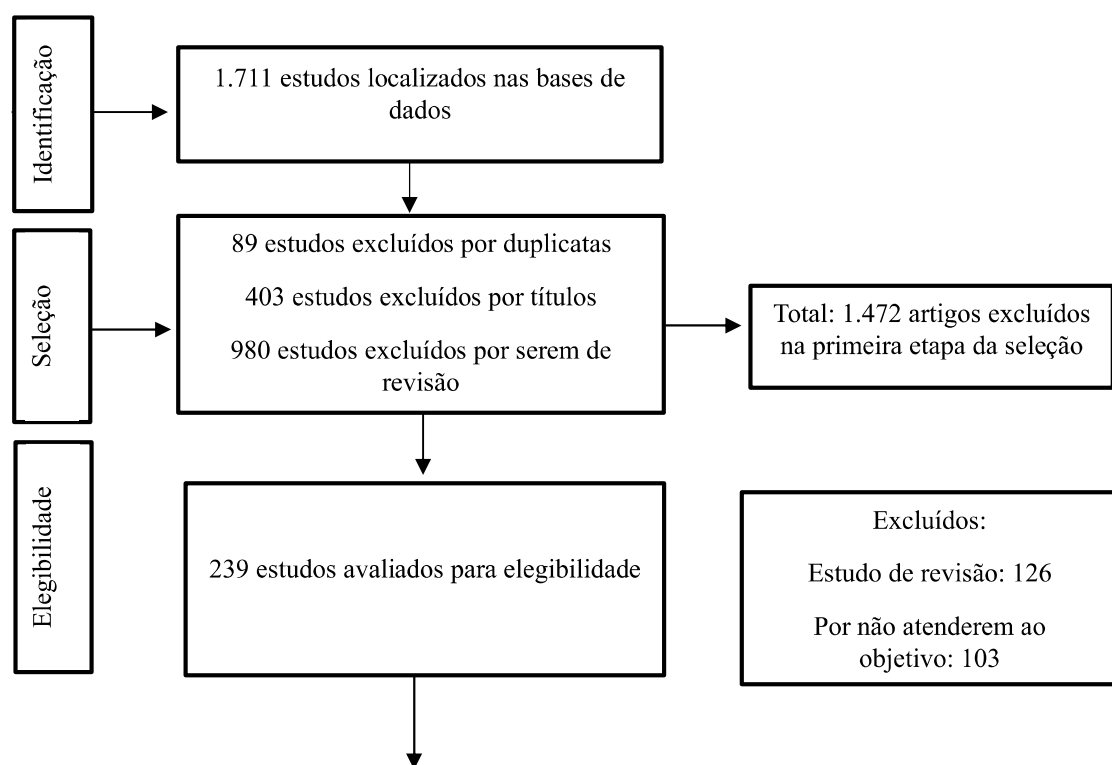
10 anos, nos idiomas inglês e português. Foram excluídos artigos publicados fora do período especificado, estudos não disponíveis em inglês ou português, artigos sem acesso aberto e estudos que não a relação entre endometriose e infertilidade.

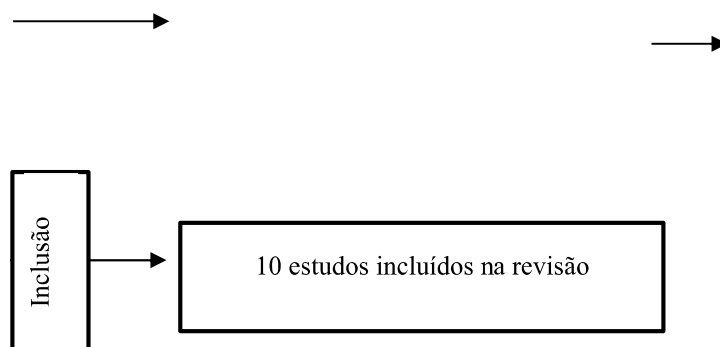
A análise dos dados foi conduzida de maneira abrangente, iniciando com uma descrição detalhada da relação entre endometriose e infertilidade observada nos estudos selecionados, com ênfase nas características específicas e componentes direcionados à saúde da mulher.

Uma análise comparativa rigorosa entre as diversas estratégias foi efetuada, destacando suas vantagens, limitações e eficácia comparativa, a fim de identificar padrões e lacunas existentes na literatura. Os resultados foram sintetizados e apresentados em uma tabela, oferecendo recomendações práticas para profissionais de saúde. Além disso, a aplicabilidade dos resultados foi considerada em variados contextos de cuidado no âmbito da saúde da mulher.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Um total de 1.711 artigos completos foram triados e avaliados. A Figura 1 apresenta um fluxograma que resume o processo de seleção dos artigos. Após a avaliação dos títulos e resumos, 1.701 artigos foram excluídos por não atenderem aos critérios de elegibilidade. No final, apenas 10 estudos preencheram todos os critérios e foram incluídos nesta revisão.

Figura 1. Fluxograma de Pesquisa



Fonte: Autor (2024).

O Quadro 1 apresenta a autoria, ano de publicação, caracterização da amostra, idade, tipo de endometriose e existência de associação entre endometriose e infertilidade verificadas nos estudos incluídos.

Quadro 1. Características clínicas dos estudos elegíveis para esta revisão. (n = 10)

Autor/Ano	Objetivo	Amostra	Tipo de Endometriose	Verificou Associação com Infertilidade?
Hayashi <i>et al.</i> , 2020 ⁽¹³⁾	Avaliar o envolvimento do estresse oxidativo catalisado por ferro na patogênese da endometriose.	<ul style="list-style-type: none"> • N: 83 camundongos • Idade: 8 semanas de idade 	Endometriose Ovariana	Sim
Toullec <i>et al.</i> , 2020 ⁽¹⁴⁾	Avaliar a presença de autoanticorpos anti-GM-CSF e suas consequências na progressão e gravidade da endometriose.	<ul style="list-style-type: none"> • N: 198 • Idade: 33,0 anos 	Endometriose Infiltrativa Profunda	Sim
Santoso <i>et al.</i> , 2020 ⁽¹⁵⁾	Investigar a relação entre a manifestação clínica da infertilidade associada à endometriose e o nível de quatro pontos de controle imunológicos solúveis: sCTLA4, sHLA-G, sPD-1 e sPD-L1.	<ul style="list-style-type: none"> • N: 88 • Idade: 30,0 anos 	Endometriose Não Especificada	Sim
Yi <i>et al.</i> , 2022 ⁽¹⁶⁾	Investigar os efeitos da ferroptose induzida por ferro na função de macrófagos no miliun endometriótico e explorar o potencial efeito terapêutico da baicalcina contra a ferroptose induzida por ferro de macrófagos em endometriose <i>in vitro</i> .	<ul style="list-style-type: none"> • N: 8 mulheres • Idade: 25 a 39 anos 	Endometriose Ovariana	Sim
Ni <i>et al.</i> , 2022 ⁽¹⁷⁾	Explorar o mecanismo potencial da ferroptose das células da granulosa no fluido folicular ovariano de pacientes com endometriose e seu efeito patogênico nos oócitos, e potenciais estratégias de intervenção <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> .	<ul style="list-style-type: none"> • N: 385 mulheres • Idade: 29,6 anos 	Endometriose Ovariana	Sim
Freitag <i>et al.</i> , 2022 ⁽¹⁸⁾	Mapear as expressões endometriais de células assassinas naturais uterinas, plasmócitos, macrófagos e da quimiocina ligante 1 do motivo CXC (CXCL1), bem como seus principais receptores, o receptor 2 do motivo CXC (CXCR2) e Syndecan-1, em pacientes com infertilidade e endometriose.	<ul style="list-style-type: none"> • N: 36 mulheres • Idade: 35,3 anos 	Endometriose Não Especificada	Sim
Bhurke <i>et al.</i> , 2022 ⁽¹⁹⁾	Estudar as características clínicas, cirúrgicas e a relação entre os tipos de lesões de endometriose e a taxa de concepção após cirurgia em mulheres inférteis com endometriose.	<ul style="list-style-type: none"> • N: 204 • Idade: 20 e 35 anos 	Endometriose Infiltrativa Profunda Endometriose Ovariana	Sim

			Endometriose Peritoneal Superficial	
Rodríguez <i>et al.</i> , 2024 ⁽²⁰⁾	Avaliar fatores envolvidos na taxa de gravidez espontânea após cirurgia para endometriose em pacientes com endometriose e infertilidade.	<ul style="list-style-type: none"> • N: 167 • Idade: 25 e 43 anos 	Endometriose Não Especificada	Sim
Velez <i>et al.</i> , 2024 ⁽²¹⁾	Avaliar a associação entre endometriose e morbidade materna grave e o efeito mediador da infertilidade e do tratamento de fertilidade.	<ul style="list-style-type: none"> • N: 19,099 • Idade: 26,6 anos 	Endometriose Não Especificada	Sim
Zhu <i>et al.</i> , 2024 ⁽²²⁾	Explorar as diferenças nas comunidades bacterianas entre pacientes com infertilidade relacionada à endometriose e infertilidade relacionada à obstrução tubária.	<ul style="list-style-type: none"> • N: 26 • Idade: 18 e 45 anos 	Endometriose Não Especificada	Sim

Fonte: Autor (2025)

O Quadro 1 sintetiza as características clínicas dos dez estudos incluídos, verifica-se que de maneira geral, todos os estudos confirmaram alguma associação entre a doença e a infertilidade, embora com enfoques variados, desde mecanismos imunológicos e oxidativos até alterações na microbiota.

Iniciando pelos estudos experimentais, Hayashi *et al.*⁽¹³⁾ investigaram, em modelo animal com 83 camundongos, o estresse oxidativo catalisado por ferro na patogênese da endometriose ovariana, associando-o à infertilidade. Em humanos, Toullec *et al.*⁽¹⁴⁾, analisaram a presença de autoanticorpos GM-CSF em 198 mulheres com endometriose infiltrativa profunda, destacando seu papel na progressão e gravidade da doença, bem como sua ligação com a infertilidade. Complementarmente, Santoso *et al.*⁽¹⁵⁾ abordaram a relação entre a infertilidade e a expressão de citocinas e checkpoints imunológicos em 88 mulheres com endometriose, sem especificação do tipo, identificando alterações imunológicas associadas à dificuldade de concepção.

A ferroptose, um processo de morte celular mediado por ferro, também foi tema relevante. Yi *et al.*⁽¹⁶⁾ investigaram os efeitos da ferroptose induzida por ferro sobre a função de macrófagos e o impacto terapêutico de sua inibição em mulheres com endometriose ovariana, enquanto Ni *et al.*⁽¹⁷⁾ avaliaram 385 mulheres com o mesmo tipo de endometriose, explorando os efeitos da ferroptose nas células da granulosa no microambiente ovariano, sugerindo que essa via pode comprometer a fertilidade.

Já Freitag *et al.*⁽¹⁸⁾ investigaram, em 36 mulheres, a expressão endometrial de células imunes e citocinas associadas à quimiotaxia, reforçando a hipótese de que essas alterações moleculares contribuem para a infertilidade em pacientes com endometriose não especificada. Bhurke *et al.*⁽¹⁹⁾, por sua vez, avaliaram 204 mulheres com endometriose infiltrativa profunda e ovariana,

observando como diferentes tipos de lesões se relacionam com alterações clínicas associadas à infertilidade.

Estudos mais recentes, como o de Rodriguez *et al.*⁽²⁰⁾, analisaram 167 mulheres com endometriose superficial, evidenciando fatores que afetam a taxa de gravidez espontânea após cirurgia. Em larga escala, Velez *et al.*⁽²¹⁾ estudaram mais de 10 mil mulheres, relacionando endometriose e infertilidade com desfechos obstétricos adversos, como morbidade materna grave. E Zhu *et al.*⁽²²⁾ trouxeram uma abordagem inovadora ao explorar as diferenças na microbiota uterina e peritoneal entre mulheres com endometriose e infertilidade e aquelas com infertilidade por obstrução tubária, sugerindo que a progressão da endometriose está associada a alterações microbianas que podem impactar negativamente a fertilidade.

Em conjunto, esses estudos reforçam a complexidade multifatorial da infertilidade associada à endometriose, evidenciando a importância de mecanismos imunológicos, celulares, moleculares e até microbiológicos na compreensão e manejo clínico da doença.

No Quadro 2 é possível verificar os principais fatores associados a endometriose e infertilidade discutidos nos estudos incluídos nesta revisão.

Quadro 2. Fatores associados à infertilidade entre as pacientes com endometriose verificadas nos estudos. (n = 10)

Autor/Ano	Fatores Associados à Infertilidade
-----------	------------------------------------

Hayashi <i>et al.</i> , 2020 ⁽¹³⁾	<ul style="list-style-type: none"> • O acúmulo de ferro foi significativamente aumentado no grupo endometriose ovariana, levando ao estresse oxidativo em cada estágio dos folículos. • A endometriose ovariana associada à fibrose leva ao estresse oxidativo catalisado por ferro nos folículos e à consequente redução da expressão de FSHR e subfertilização.
Toullec <i>et al.</i> , 2020 ⁽¹⁴⁾	<ul style="list-style-type: none"> • O nível de anticorpos anti-GM-CSF está significativamente aumentado nos soros de pacientes com endometriose e está associado à gravidade da doença, e o número de lesões. • No entanto, verificou-se falta de correlação entre anticorpos anti-GM-CSF e infertilidade em pacientes com endometriose.
Santoso <i>et al.</i> , 2020 ⁽¹⁵⁾	<ul style="list-style-type: none"> • Os autores observaram níveis significativamente elevados de sPD-L1 no soro de mulheres com endometriose e infertilidade, além de concentrações aumentadas de sCTLA-4, sPD-1 e sHLA-G no fluido peritoneal.
Yi <i>et al.</i> , 2022 ⁽¹⁶⁾	<ul style="list-style-type: none"> • O alto teor de ferro no fluido cístico de endometriomas pode induzir ferroptose, que está associada à infertilidade.
Ni <i>et al.</i> , 2022 ⁽¹⁷⁾	<ul style="list-style-type: none"> • A endometriose ovariana pode contribuir para o desenvolvimento de infertilidade diretamente ao afetar a função do oócito em comparação com não- endometriose ovariana.
Freitag <i>et al.</i> , 2022 ⁽¹⁸⁾	<ul style="list-style-type: none"> • Em pacientes com endometriose, uma maior concentração de macrófagos coincidiu com um número elevado de células assassinas naturais uterinas ou plasmócitos. E a endometriose está associada a uma população alterada de células imunes no endométrio eutópico,
Bhurke <i>et al.</i> , 2022 ⁽¹⁹⁾	<ul style="list-style-type: none"> • A distribuição heterogênea dos tipos de lesões de endometriose foi observada em mulheres inférteis com endometriose.
Rodríguez <i>et al.</i> , 2024 ⁽²⁰⁾	<ul style="list-style-type: none"> • A inflamação crônica pode prejudicar a função ovariana ou endometrial, levando a distúrbios de foliculogênese ou implantação. A endometriose geralmente se desenvolve com reserva ovariana diminuída devido à presença de um microambiente inflamatório.
Velez <i>et al.</i> , 2024 ⁽²¹⁾	<ul style="list-style-type: none"> • Informações sobre infertilidade ou tratamento de fertilidade não estavam disponíveis, no entanto, verificou-se que não houve associações com infertilidade ou tratamento de fertilidade e a morbidade materna grave.
Zhu <i>et al.</i> , 2024 ⁽²²⁾	<ul style="list-style-type: none"> • Mudanças na microbiota, bem como as alterações resultantes na classificação funcional dos genes, podem desempenhar um papel importante na infertilidade associada ao endometriose.

Legenda: FSHR: receptor do hormônio folículo estimulante;

Fonte: Autor (2025)

Diante do cenário apresentado, entende-se que a infertilidade é uma complicação frequente da endometriose e pode ser influenciada por uma série de fatores biológicos e imunológicos. Diversos estudos têm investigado os mecanismos envolvidos nessa associação, destacando alterações hormonais, inflamatórias, imunológicas, oxidativas e até epigenéticas que comprometem a função ovariana, a qualidade oocitária, o ambiente endometrial e os processos de implantação embrionária.

Hayashi *et al.*⁽¹³⁾ identificaram que o acúmulo de ferro na endometriose ovariana induz estresse oxidativo nos folículos, reduzindo a expressão do receptor do hormônio folículo-estimulante (FSHR) nas fases pré-antral, antral e pré-ovulatória. Essa disfunção folicular compromete a maturação dos oócitos e contribui para a subfertilidade. Além disso, observou-se uma diminuição significativa no número de filhotes em comparação ao grupo controle, sugerindo que o dano oxidativo e a fibrose ovariana afetam diretamente a capacidade reprodutiva. Esse mecanismo também foi abordado por Ni *et al.*⁽¹⁷⁾, que demonstraram que a endometriose ovariana pode afetar diretamente a função do oócito, comprometendo a fertilização, especialmente quando comparada a mulheres com endometriose não ovariana. E Yi *et al.*⁽¹⁶⁾ acrescentaram que o ferro presente no fluido cístico das endometriomas pode induzir ferroptose, uma forma de morte celular programada associada à infertilidade.

No estudo de Toullec *et al.* (2020)⁽¹⁴⁾, foi observado um aumento significativo de anticorpos anti-GM-CSF no soro de pacientes com endometriose, especialmente na forma profunda da doença e em casos com múltiplas lesões, incluindo comprometimento digestivo. Essa elevação mostrou forte correlação com a gravidade da endometriose, indicando uma resposta imune exacerbada. No entanto, não foi identificada uma associação direta entre esses anticorpos e infertilidade, sugerindo que, embora os anticorpos anti-GM-CSF possam contribuir para a progressão da doença, seu papel na infertilidade permanece incerto. Esses achados apontam para a importância do monitoramento desses marcadores como possíveis indicadores da atividade inflamatória e da severidade da endometriose.

Santoso *et al.*⁽¹⁵⁾ reforçaram a influência da imunidade na infertilidade associada à endometriose ao identificarem níveis significativamente elevados de

sPD-L1 no soro de mulheres com a doença, especialmente naquelas inférteis. Além disso, foram encontradas concentrações aumentadas de CTLA-4, sPD-1 e sHLA-G no fluido peritoneal, evidenciando um ambiente imunológico alterado que pode comprometer a implantação embrionária. Embora as diferenças séricas de sCTLA-4, sHLA-G e sPD-1 entre os grupos com e sem endometriose não tenham sido significativas, o sPD-L1 sérico demonstrou potencial discriminatório para infertilidade relacionada à endometriose, com sensibilidade de 77% e especificidade de 83% a partir de um ponto de corte de 14,61 pg/mL. Isso sugere que alterações na expressão de moléculas imunorreguladoras podem influenciar a fertilidade ao afetar o microambiente peritoneal e a resposta imune local.

Nesse contexto, Freitag *et al.*⁽¹⁸⁾ encontraram uma associação entre endometriose e a presença de uma população alterada de células imunes no endométrio eutópico. E verificaram que nesses casos, a maior concentração de macrófagos e células assassinas naturais uterinas ou plasmócitos contribui para a inflamação crônica, que é reconhecidamente prejudicial à fertilidade.

Além disso, Bhurke *et al.*⁽²⁰⁾ observaram que a heterogeneidade das lesões de endometriose exerce influência direta sobre os desfechos reprodutivos. A endometriose infiltrativa profunda foi o tipo mais prevalente, seguida pela ovariana e pela peritoneal superficial. As pacientes apresentaram diferentes combinações de tipos de lesão, e essas variações tiveram impacto significativo nas chances de fertilidade. Verificou-se que mulheres com apenas um tipo de lesão, especialmente aquelas com endometriose peritoneal superficial, apresentaram maiores taxas de concepção natural após a cirurgia. Esses achados reforçam que tanto o tipo quanto a quantidade de lesões endometrióticas estão associados à fertilidade, indicando que a localização e a gravidade das lesões

devem ser consideradas na abordagem terapêutica e prognóstica da infertilidade relacionada à endometriose.

Rodriguez *et al.*⁽²⁰⁾ apontaram que a inflamação crônica decorrente da endometriose pode afetar negativamente a função ovariana e endometrial, resultando em distúrbios de foliculogênese e implantação. A presença de inflamação também foi associada à redução da reserva ovariana.

Por outro lado, Velez *et al.*⁽²¹⁾, em uma análise de grande escala, não encontraram associação direta entre infertilidade e morbidade materna grave ou tratamentos de fertilidade. No entanto, a ausência dessas associações não invalida a influência da endometriose sobre a fertilidade, apenas sugere que outros fatores podem estar envolvidos.

Por fim, Zhu *et al.*⁽²²⁾ destacaram o papel da microbiota e da expressão gênica na infertilidade associada à endometriose. A análise de fluidos peritoneal e uterino de mulheres com endometriose, especialmente nos estágios mais avançados (III-IV), revelou alterações significativas na composição microbiana em comparação a mulheres inférteis por obstrução tubária. Observou-se redução de *Lactobacillus* no fluido peritoneal e aumento no uterino, além de maior presença de bactérias potencialmente patogênicas como *Pseudomonas* e *Klebsiella*. Essas modificações na microbiota parecem estar associadas à progressão da endometriose e podem afetar negativamente a receptividade endometrial, sugerindo um papel relevante do desequilíbrio microbiano na infertilidade relacionada à doença.

Diante desses achados, destaca-se que os estudos incluídos nesta revisão demonstram que a infertilidade associada à endometriose é multifatorial, envolvendo alterações hormonais, imunológicas, oxidativas, inflamatórias e até

microbianas, o que exige uma abordagem clínica ampla e individualizada para o manejo da paciente.

4 CONCLUSÃO

Com base nos achados desta revisão, conclui-se que a infertilidade associada à endometriose é uma condição complexa e multifatorial, influenciada por uma ampla gama de mecanismos patológicos que incluem alterações hormonais, imunológicas, inflamatórias, oxidativas, epigenéticas e microbianas. Os estudos analisados apontam que a localização, o tipo e a quantidade de lesões endometrióticas têm impacto direto nos desfechos reprodutivos, sendo a endometriose peritoneal superficial associada a melhores taxas de concepção natural após intervenção cirúrgica, especialmente quando isolada.

Além disso, fatores como estresse oxidativo, ferroptose, disfunções imunológicas e desequilíbrios na microbiota demonstraram interferir negativamente na função ovariana, na qualidade oocitária, no ambiente endometrial e na implantação embrionária. Esses achados reforçam a necessidade de uma abordagem terapêutica personalizada, baseada no fenótipo da doença e nas particularidades clínicas de cada paciente.

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, a Deus, por me conceder força, sabedoria e perseverança ao longo desta jornada. Manifesto minha profunda gratidão ao professor Kayo Henrique Jardel Feitosa Sousa pela orientação, dedicação e valiosas contribuições ao desenvolvimento desta pesquisa. Sua experiência, apoio constante e disponibilidade foram fundamentais para a concretização

deste trabalho. Agradeço também aos meus familiares, que sempre estiveram ao meu lado, oferecendo amor, paciência, compreensão e incentivo nos momentos mais desafiadores. Sem o suporte e a confiança de vocês, esta conquista não seria possível.

CONTRIBUIÇÕES

Esta pesquisa contribui para o aprofundamento do conhecimento sobre os impactos da endometriose na fertilidade feminina, ao reunir e analisar informações atualizadas sobre seus principais fatores associados. Os resultados podem servir de base para futuras investigações e auxiliar profissionais da saúde na identificação e no manejo mais eficaz da doença.

FONTES DE FINANCIAMENTO

Este estudo foi realizado com recursos próprios, sem o apoio de agências de fomento ou instituições públicas ou privadas. A ausência de financiamento externo não comprometeu a qualidade da pesquisa, mas evidencia a necessidade de maior incentivo à produção científica independente, especialmente em temas que envolvem a saúde da mulher e seus impactos sociais. O financiamento próprio, embora limitado, reforça o comprometimento do pesquisador com a geração de conhecimento relevante e a valorização da pesquisa acadêmica mesmo diante de restrições orçamentárias.

REFERÊNCIAS

1. Bulun SE, Yilmaz BD, Sison C, Miyazaki K, Bernardi L, Liu S, et al. Endometriosis. *Endocr Rev.* 2019;40(4):1048–79.
2. Vieira GCD, Cunha RMA, Silva FR, Souza R, Armond ACV, Lopes RG. Endometriose: causas, implicações e tratamento da infertilidade feminina através das técnicas de reprodução assistida. *Res Soc Dev.* 2020;9(10):1–12.
3. Silva NRF, Oliveira LA, Rocha TA, Santos BRS, Santos NF, Souza AS. Análise das características da Endometriose. *Rev Eletr Acervo Saúde.* 2023;23(2):1–12.
4. Florentino AVDA, Lima GS, Carvalho FR, Pinto-Neto AM. Quality of life assessment by the endometriosis health profile (EHP-30) questionnaire prior to treatment for ovarian endometriosis in Brazilian women. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2019;41(9):548–54.

5. Bafort C, Meuleman C, Roos S, Tomassetti C, D'Hooghe T. Laparoscopic surgery for endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;10(10):11–31.
6. França PRC, Rocha ALL, Silva JCR, Ferriani RA. Endometriosis: A disease with few direct treatment options. *Molecules*. 2022;27(13):4034–9.
7. Vannuccini S, Lazzeri L, Orlandini M, Morgante G, Bifulco G, Petraglia F. Hormonal treatments for endometriosis: the endocrine background. *Rev Endocr Metab Disord*. 2022;23(3):333–55.
8. Rosa SJC, Silva DHP, Lima AMF. Endometriose: aspectos clínicos do diagnóstico ao tratamento. *Femina*. 2021;49(3):134–41.
9. Torres LM, Fernandes JM, Souza EFM, Almeida MCC, Silva RA, Cardoso FA. Endometriose, dificuldades no diagnóstico precoce e a infertilidade feminina: uma revisão. *Res Soc Dev*. 2021;10(6):e10510615661. doi:10.33448/rsd-v10i6.15661
10. Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia - FEBRASGO. Endometriose do diagnóstico ao tratamento. 2021;49(3):1–68.
11. American Society for Reproductive Medicine. Infertility workup for the women's health specialist. *Obstet Gynecol*. 2019;133(6):377–84.
12. Soares CB, Hoga LAK, Peduzzi M, Sangaleti C, Yonekura T, Silva DRA. Integrative review: concepts and methods used in nursing. *Rev Esc Enferm USP*. 2014;48(2):335–45.
13. Hayashi S, Nakamura T, Motooka Y, Ito F, Jiang L, Akatsuka S, et al. Novel ovarian endometriosis model causes infertility via iron-mediated oxidative stress in mice. *Redox Biol*. 2020;37:101726.
14. Toullec L, Batteux F, Santulli P, Chouzenoux S, Jeljeli M, Belmondo T, et al. High levels of anti-GM-CSF antibodies in deep infiltrating endometriosis. *Reprod Sci*. 2020;27(1):211–7.
15. Santoso B, Sa'adi A, Dwiningsih SR, Tunjungseto A, Widyanugraha MYA, Mufid AF, et al. Soluble immune checkpoints CTLA-4, HLA-G, PD-1, and PD-L1 are associated with endometriosis-related infertility. *Am J Reprod Immunol*. 2020;84(4):e13296.
16. Yi ZH, Li SQ, Ke JY, Wang Y, Zhao MZ, Li J, et al. Baicalein relieves ferroptosis-mediated phagocytosis inhibition of macrophages in ovarian endometriosis. *Curr Issues Mol Biol*. 2022;44(12):6189–204.
17. Ni Z, Li Y, Song D, Ding J, Mei S, Sun S, et al. Eutopic endometrial immune profile of infertility-patients with and without endometriosis. *J Reprod Immunol*. 2022;150:103489.
18. Freitag N, Baston-Buest DM, Kruessel JS, Markert UR, Fehm TN, Bielfeld AP. Eutopic endometrial immune profile of infertility-patients with and without endometriosis. *J Reprod Immunol*. 2022 Mar;150:103489.
19. Bhurke AV, Dasmahapatra P, Balakrishnan S, Khan SA, Mortlock S, Das V, et al. Clinical characteristics and surgical management of endometriosis-associated infertility: a multicenter prospective cohort study. *Int J Gynaecol Obstet*. 2022;159(1):86–96.
20. Rodríguez Y, Grasso E, Tessari L, Perotti F, Irigoyen M, Cattaneo A, et al. Management of patients with endometriosis and infertility: laparoscopic treatment and spontaneous pregnancy rate. *JBRA Assist Reprod*. 2024;28(3):392–8.

21. Velez MP, Chapman O, Bougie O, Pudwell J, Li W, Brogly SB. Endometriosis, severe maternal morbidity, and the effect of infertility: population-based cohort study. *J Obstet Gynaecol Can.* 2024;46(8):102582.
22. Zhu J, Chen Y, Chen H, Sun Y, Yan L, Zhu M, et al. Comparison of microbial abundance and diversity in uterine and peritoneal fluid in infertile patients with or without endometriosis. *BMC Womens Health.* 2024;24(1):148.

Anexo 1 – Avaliação de Plágio



tcc.docx

02/06/2025

11818ca0-31ed-11f0-8a71-c9afada0ff16

Semelhança: 30.2% Risco: Alto


Resumo do relatório



Atenção: Documentos foram encontrados nos arquivos, onde 30% ou mais do seu conteúdo coincide com o texto que você enviou para Plagium. Há uma pequena probabilidade de que o conteúdo foi plagiado ou reutilizado para outros fins. Apesar disso, nós recomendamos que você verifique ainda mais os resultados.

Página		Similarity
1	24.1%	<div style="width: 24.1%; background-color: #444; height: 15px;"></div>
2	25.4%	<div style="width: 25.4%; background-color: #444; height: 15px;"></div>
3	38.4%	<div style="width: 38.4%; background-color: #008080; height: 15px;"></div>
4	19.8%	<div style="width: 19.8%; background-color: #444; height: 15px;"></div>
5	13.4%	<div style="width: 13.4%; background-color: #444; height: 15px;"></div>
6	21.1%	<div style="width: 21.1%; background-color: #444; height: 15px;"></div>
7	23.8%	<div style="width: 23.8%; background-color: #444; height: 15px;"></div>
8	27.9%	<div style="width: 27.9%; background-color: #444; height: 15px;"></div>
14	24.7%	<div style="width: 24.7%; background-color: #444; height: 15px;"></div>
15	36.7%	<div style="width: 36.7%; background-color: #008080; height: 15px;"></div>
16	25.8%	<div style="width: 25.8%; background-color: #444; height: 15px;"></div>

CENTRO UNIVERSITÁRIO UNINOVAFAPI
REPOSITÓRIO DA BIBLIOTECA DO CENTRO UNIVERSITÁRIO UNINOVAFAPI

Termo de Autorização para Publicação Eletrônicas de Teses, Dissertações e Trabalhos de Conclusão de Curso no Repositório Institucional do Centro Universitário UNINOVAFAPI

1. Identificação do Material Bibliográfico:

- | |
|--|
| <input type="checkbox"/> Tese |
| <input type="checkbox"/> Dissertação |
| <input type="checkbox"/> Monografia |
| <input checked="" type="checkbox"/> TCC Artigo |

2. Identificação do Trabalho Científico:

Curso de Graduação: Medicina
Programa de pós-graduação:
Título: A relação da endometriose com a infertilidade feminina
Data da Defesa: 04/06/25

3. Identificação da Autoria:

Autor: Rânia Nunes Moura Fé
Orientador: Kayo Henrique Jardel Feitosa Sousa
Coorientador:
Membros da Banca: Franciléia Nogueira Albino, Lara Priscila Freitas Ferreira

AUTORIZAÇÃO PARA DISPONIBILIZAÇÃO NO REPOSITÓRIO DA BIBLIOTECA

Autorizo ao Centro Universitário UNINOVAFAPI a disponibilizar gratuitamente, sem ressarcimento dos direitos autorais, o texto integral da publicação supracitada, de minha autoria, em seu repositório, em formato PDF, para fins de leitura e/ou impressão pela Internet, a título de divulgação da produção científica gerada pela Centro Universitário a partir desta data. Ainda por este termo, eu, abaixo assinado, assumo a responsabilidade de autoria do conteúdo do referido trabalho científico, estando ciente das sanções legais previstas referentes ao plágio.

Local: Teresina-Piauí Data: 15 / 06 / 2025

Rânia Nunes Moura Fé
Assinatura do(a) Autor(a):