

Paola Gilbertone Angelim da Silva¹,
Francisrony Oliveira da Silveira¹,
Maria Solange Lima de Souza¹,
Vanderlí Aparecida Andrade Cavalcante¹,
Nildo Redivo Júnior^{1*}

¹Departamento de Medicina, Centro Universitário de Adamantina, Adamantina, SP, Brasil

Autor correspondente:

nildo@fai.com.br

Recebido em: 31/07/2024

Aceito em: 01/10/2024

Contribuição da análise crítica sobre tratamentos da infertilidade ocasionada por endometriose

Contribution of critical analysis on treatments for infertility caused by endometriosis

Resumo: Este trabalho tem como objetivo realizar uma análise crítica dos tratamentos para infertilidade causada por endometriose, avaliando a eficácia das abordagens terapêuticas com base em estudos clínicos randomizados e controlados. Foi conduzida uma revisão sistemática da literatura em bases de dados como PubMed, Scopus e Web of Science. Os critérios de inclusão consideraram estudos clínicos randomizados e controlados publicados entre 2013 e 2023, que investigassem tratamentos para infertilidade em mulheres com endometriose. Foram excluídos estudos que não apresentassem dados quantitativos claros ou que estivessem fora do escopo de análise. A extração dos dados focou em resultados como taxas de gravidez, melhoria nos sintomas e segurança dos tratamentos. Ao todo foram pesquisados 40 artigos nestas plataformas, sendo selecionados apenas 11. A análise crítica dos estudos selecionados sobre o tratamento da infertilidade relacionada à endometriose demonstrou uma variedade de abordagens com resultados diferentes. Alguns tratamentos, como a administração de atosiban antes da transferência de embriões congelados, astaxantina para técnicas de reprodução assistida e implantação assistida por laser em ICSI-ET, mostraram melhorias significativas na gravidez e eficácia no tratamento da infertilidade. No entanto, tratamentos como a administração pré-FIV de Lipiodol®, progestágenos em cotratamento com hMG e GnRHa antes da fertilização in vitro não proporcionaram benefícios substanciais, indicando a necessidade de avaliação cuidadosa dessas intervenções na prática clínica. A medicina reprodutiva é um campo dinâmico e a individualização do tratamento, considerando as características específicas do paciente, é essencial para o sucesso do tratamento da infertilidade ocasionada pela endometriose.

Palavras-chave: Endometriose; Infertilidade; Tratamento; Análise Crítica; Revisão.

Abstract: This work aims to carry out a critical analysis of treatments for infertility caused by endometriosis, evaluating the effectiveness of therapeutic approaches based on randomized and controlled clinical studies. A systematic literature review was conducted in databases such as PubMed, Scopus and Web of Science. The inclusion criteria considered randomized and controlled clinical studies published between 2013 and 2023, which investigated treatments for infertility in women with endometriosis. Studies that did not present clear quantitative data or that were outside the scope of analysis were excluded. Data extraction focused on outcomes such as pregnancy rates, improvement in symptoms and safety of treatments. In total, 40 articles were searched on these platforms, with only 11 selected. The critical analysis of the selected studies on the treatment of infertility related to endometriosis demonstrated a variety of approaches with different results. Some treatments, such as the administration of atosiban before frozen embryo transfer, astaxanthin for assisted reproductive techniques, and laser-assisted implantation in ICSI-ET, have shown significant

improvements in pregnancy and efficacy in treating infertility. However, treatments such as pre-IVF administration of Lipiodol®, progestins co-treated with hMG and GnRHa before IVF did not provide substantial benefits, indicating the need for careful evaluation of these interventions in clinical practice. Reproductive medicine is a dynamic field and individualization of treatment, considering the specific characteristics of the patient, is essential for the successful treatment of infertility caused by endometriosis.

Keywords: Endometriosis; Infertility; Treatment; Critical analysis; Review.

INTRODUÇÃO

Embora a endometriose seja conhecida há décadas, a compreensão da medicina sobre este campo de estudo ainda está mudando devido à resultados de pesquisas e avanços tecnológicos. O tratamento e o diagnóstico da endometriose melhoraram com o tempo, no entanto, ainda há controvérsias sobre

alguns tópicos relacionados a este tema. Dado este entrave, este trabalho mostra a importância deste tema para o tratamento da infertilidade em mulheres ocasionada pela endometriose, pois o profissional da medicina necessita estar sempre atualizado e realizar uma análise crítica sobre os diversos tratamentos disponíveis.

Este trabalho tem como objetivo realizar uma análise crítica sobre artigos científicos sobre estudos clínicos controlados e randomizados relacionados ao tratamento da infertilidade ocasionada por endometriose. A endometriose é uma doença crônica na qual o tecido que normalmente reveste o interior do útero, chamado endométrio, começa a crescer fora do útero. Esse tecido pode se desenvolver em diferentes áreas da pelve, como os ovários, trompas de Falópio, superfície externa do útero, peritônio (membrana que reveste a cavidade abdominal) e outros órgãos próximos^{1,2}.

O endométrio é um tecido que normalmente se espessa, se decompõe e é eliminado do corpo durante o ciclo menstrual. No entanto, nas mulheres com endometriose, o tecido que cresce fora do útero também pode responder às flutuações hormonais durante o ciclo menstrual, causando inflamação, dor e a formação de cicatrizes. Essas aderências ou cicatrizes podem resultar em problemas como dor pélvica crônica, dor durante a menstruação (dismenorreia), dor durante a relação sexual e, em alguns casos, dificuldades de fertilidade³⁻⁴.

Esta desordem afeta de 8% a 10% das mulheres em idade reprodutiva, além disso, cerca de 30% destas mulheres apresentam infertilidade primária ou secundária¹. Infertilidade primária é a incapacidade de conceber ou levar uma gravidez a termo em uma mulher que nunca engravidou antes, e não engravidando depois de pelo menos 1 ano fazendo sexo sem usar métodos anticoncepcionais, enquanto a infertilidade secundária é a incapacidade de conceber ou levar uma gravidez a termo em uma mulher que já teve uma gravidez bem-sucedida no passado⁵.

Embora a endometriose não tenha uma causa clara, fatores genéticos e hormonais podem desempenhar um papel em seu desenvolvimento⁶⁻⁷. O diagnóstico geralmente é feito por meio de exames clínicos, histórico médico, exames de imagem, como a ultrassonografia ou ressonância magnética, e, muitas vezes, confirmação definitiva por meio de laparoscopia, um procedimento cirúrgico no qual um pequeno tubo com uma câmera é inserido na

cavidade abdominal para visualizar diretamente os órgãos internos⁸⁻⁹.

O tratamento para a endometriose pode incluir medicamentos para aliviar a dor e controlar os sintomas, terapias hormonais para regular o ciclo menstrual e, em alguns casos, intervenções cirúrgicas para remover ou destruir os crescimentos de tecido¹⁰. Em casos de infertilidade associada à endometriose, podem ser necessários tratamentos de fertilidade¹¹.

A endometriose pode variar em gravidade, e o manejo da condição muitas vezes envolve uma abordagem multidisciplinar, com a colaboração entre ginecologistas, cirurgiões e outros profissionais de saúde. A descoberta e compreensão da endometriose na medicina foram um processo gradual ao longo do tempo¹².

Os primeiros relatos da endometriose ocorrem no século XIX, no entanto, nesta época os primeiros médicos e pesquisadores que descreveram sintomas semelhantes aos da endometriose muitas vezes não compreendiam totalmente a natureza da condição^{1,13-15}. Nos anos de 1920 surge a teoria de retrogradação menstrual proposta por John A. Sampson, teoria mais aceita sobre a origem da endometriose. Nesta teoria foi sugerido que o fluxo menstrual, em vez de ser eliminado do corpo, poderia retroceder pelas trompas de Falópio, levando à implantação do tecido endometrial fora do útero¹²⁻¹³.

A partir dos anos das décadas de 1940 e 1950 a cirurgia laparoscópica permitiu uma melhor visualização do interior da cavidade abdominal, isso possibilitou o diagnóstico mais preciso da endometriose e contribuiu para a compreensão da extensão da doença¹². Nas décadas de 1980 e 1990, ocorre o desenvolvimento e aperfeiçoamento de técnicas avançadas de imagem, como a ressonância magnética (RM) e a ultrassonografia transvaginal, que facilitou o diagnóstico não invasivo da endometriose^{12,16}.

A partir dos anos 2000 até atualmente ocorreram avanços significativos na pesquisa molecular e genética que contribuíram para uma compreensão mais profunda da endometriose. Estudos genéticos e moleculares têm fornecido informações de suma importância sobre os fatores subjacentes à condição e novas abordagens terapêuticas^{7,15,17}. Embora a endometriose tenha sido reconhecida há décadas, sua compreensão continua a evoluir com pesquisas e avanços tecnológicos. O diagnóstico e tratamento da endometriose têm melhorado ao longo do tempo, mas ainda há desafios significativos associados a essa

condição¹⁸.

É importante destacar que nem todas as mulheres com endometriose experimentarão infertilidade, e algumas ainda conseguem engravidar naturalmente. No entanto, a condição aumenta o risco de dificuldades reprodutivas¹⁹. A endometriose pode causar infertilidade de várias maneiras, e o mecanismo exato ainda não é completamente compreendido²⁰. No entanto, há diversos fatores que contribuem para a associação entre endometriose e infertilidade, tais como, cicatrizes e aderência, inflamação crônica, alterações hormonais locais e disfunção ovulatória²¹⁻²².

O crescimento anormal do tecido endometrial fora do útero pode levar à formação de cicatrizes (aderências) nos órgãos reprodutivos, como as trompas de Falópio, os ovários e o útero²²⁻²³. Essas aderências podem interferir na mobilidade normal desses órgãos, dificultando o encontro do óvulo com o espermatozoide, qualidade dos óvulos e espermatozoides, e alterações inflamatórias²⁴⁻²⁵.

A presença do tecido endometrial fora do útero pode causar inflamação crônica na pelve. Esta inflamação pode afetar negativamente a qualidade dos óvulos, dos espermatozoides e do ambiente uterino, prejudicando assim a fertilização e o desenvolvimento inicial do embrião^{20,24}. O tecido endometrial fora do útero pode responder de maneira anormal às flutuações hormonais do ciclo menstrual. Isto pode criar um ambiente hormonal desfavorável para a implantação do embrião ou afetar a qualidade dos óvulos liberados pelos ovários^{10,20}.

A endometriose também pode estar associada a problemas na ovulação, resultando em uma liberação inadequada de óvulos dos ovários, isto pode reduzir as chances de concepção²⁶⁻²⁷. Além disso, pode ocorrer alterações na qualidade dos óvulos, o que pode impactar negativamente a fertilização e o desenvolvimento do embrião^{20,28}. Alguns pesquisadores sugerem que a endometriose pode desencadear respostas imunológicas anormais que prejudicam a fertilidade, o sistema imunológico pode atacar erroneamente o embrião ou impedir a implantação adequada²⁹⁻³¹.

O tratamento da infertilidade associada à endometriose é um desafio clínico complexo, exigindo abordagens personalizadas para otimizar as chances de concepção. Diversos estudos têm investigado métodos variados para enfrentar essa condição e melhorar os resultados, principalmente na

fertilização in vitro (FIV)³²⁻³⁵.

Para o tratamento da infertilidade ocasionada pela endometriose pode ser utilizado tratamento hormonal adjuvante após cirurgia laparoscópica para endometriose peritoneal leve. A supressão pituitária usando agonistas de GnRH (hormônio liberador de gonadotrofinas) de ação prolongada demonstrou que consegue influenciar positivamente a maturação dos folículos e reduzir a necessidade de FSH (hormônio folículo-estimulante) no ciclo de FIV³².

Também existe o tratamento com atosiban, um antagonista da ocitocina³⁶. A indução de ovulação com citrato de clomifeno e letrozol para melhoria da fecundidade em mulheres³⁷. A suplementação com astaxantina para obter melhorias significativas no número de oócitos, oócitos maduros e embriões de alta qualidade³⁸.

A Implantação Assistida por Laser na ICSI-ET (injeção intracitoplasmática de espermatozoides seguida de transferência de embriões) também é uma técnica que está sendo amplamente utilizada³⁹. E também a técnica de utilização de HCG intrauterino após ICSI, após a retirada dos óvulos em ciclos de ICSI com transferência de embriões^{33,40}.

MATERIAIS E MÉTODOS

Com objetivo de realizar uma análise crítica, foi realizada uma pesquisa bibliográfica de artigos científicos ligados ao tema tratamento da infertilidade ocasionada por endometriose, foram selecionados somente artigos que fossem estudos clínicos controlados e randomizados, que foram publicados nos anos de 2013 a 2023, e que mostrassem dados sobre eficácia de tratamentos da infertilidade. Para isto, foi realizada a busca por artigos científicos, de periódicos nacionais e internacionais, nas plataformas de pesquisa PubMed e SciELO. A pesquisa bibliográfica foi realizada em janeiro de 2024, sendo pesquisados nas plataformas utilizando o operador booleano "AND" e com os termos "*endometriosis*", "*infertility*", "*treatment*" "*clinical*", "*trial*", "*controlled*" e "*randomized*".

Optou-se por não utilizar dissertações, artigos de congresso, entre outros, pois os artigos científicos publicados em periódicos são mais satisfatoriamente revisados por pares antes de sua publicação, além disso, possuem mais relevância na comunidade acadêmica. Os artigos repetidos também foram excluídos. A Figura 1 mostra como realizada a seleção dos artigos para análise crítica por meio da pesquisa bibliográfica.

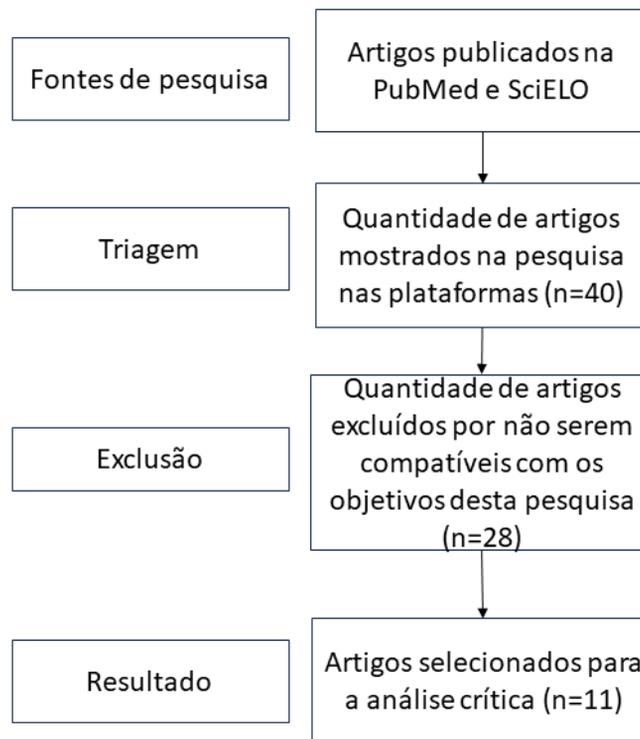


Figura 1. Seleção dos artigos para análise crítica por meio da pesquisa bibliográfica.

A partir da pesquisa bibliográfica, foi realizada a análise crítica sobre os tratamentos da infertilidade ocasionada pela endometriose. A medicina é uma disciplina em constante evolução, marcada por avanços científicos, tecnológicos e mudanças nas abordagens clínicas ao longo do tempo⁴¹. Contudo, essa evolução também traz consigo desafios e questões que demandam uma análise crítica para garantir práticas éticas, eficazes e centradas no paciente. Neste contexto, a análise crítica na medicina abrange diversos aspectos, desde os métodos de diagnóstico até as estratégias terapêuticas. Para a realização da análise crítica foram analisados dois tópicos principais:

- 1 – Os métodos que tiveram resultados positivos em relação ao tratamento da infertilidade.
- 2 – Os métodos que não obtiveram êxito no tratamento da infertilidade.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Por meio da pesquisa bibliográfica realizada, foram selecionados 11 artigos científicos com estudos clínicos randomizados e controlados sobre o tratamento da infertilidade ocasionada pela endometriose. O Quadro 1 mostra os artigos científicos selecionados, com uma breve descrição, metodologia utilizada, principais resultados e a fonte.

Quadro 1. Artigos científicos selecionados pela pesquisa bibliográfica.

Descrição	Metodologia	Principais resultados
O estudo investiga se tratamento hormonal adjuvante de três meses para endometriose peritoneal leve, após cirurgia laparoscópica, influencia o resultado da estimulação para fertilização in vitro (IVF) em número de oócitos maduros obtidos por ciclo. O tratamento hormonal adjuvante consistiu na supressão pituitária de três meses usando um agonista de GnRH antes do ciclo IVF. ³²	Estudo controlado, randomizado, aberto e prospectivo envolvendo 120 pacientes com endometriose peritoneal diagnosticada por laparoscopia, estas pacientes foram randomizadas em dois grupos, o grupo controle (Grupo B) seguiu um longo protocolo de estimulação para FIV, enquanto o grupo de estudo recebeu tratamento adicional com supressão hipofisária. ³²	Não houve diferença significativa no número de oócitos MII obtidos por ciclo entre os dois grupos (8,2 em ambos os grupos). A taxa de gravidez também não diferiu significativamente entre os grupos. No entanto, o grupo controle (Grupo B) necessitou significativamente de uma dose menor de FSH e um período de estimulação significativamente mais curto para atingir a maturação adequada dos folículos em comparação com o grupo de pesquisa (Grupo A). ³²

<p>O estudo investiga os efeitos do atosiban, um antagonista da ocitocina, administrado antes da transferência de embriões descongelados para mulheres com endometriose. O atosiban foi administrado como uma única dose (6,75 mg, 0,9 mL por frasco) no grupo de tratamento.³⁶</p>	<p>O estudo foi um ensaio clínico envolvendo 120 mulheres com endometriose, e 120 mulheres com infertilidade ocasionada por fator tubário, sendo avaliados os níveis ocitocina, prostaglandina, e contraceptivos uterinos.³⁶</p>	<p>O grupo de mulheres com endometriose apresentou níveis de OT, PGF2α e contraceptivos uterinos significativamente mais elevados em comparação com o grupo do fator tubário. A taxa clínica de gravidez por ciclo e a taxa de implantação por transferência foram significativamente maiores no grupo de tratamento com atosiban, com 58,3% e 41,0% respectivamente, em comparação com o grupo de controle (38,3% e 23,4%).³⁶</p>
<p>O estudo realizou um ensaio clínico prospectivo randomizado controlado para investigar a eficácia do citrato de clomifeno (CC) e do letrozol (LTZ) na melhoria da fecundidade em mulheres inférteis com endometriose mínima a leve após laparoscopia operatória. O estudo comparou a taxa de ovulação e os desfechos de gravidez em três grupos: LTZ, CC e Controle (sem indução de ovulação).³⁷</p>	<p>Foi utilizado ensaio clínico randomizado controlado. As participantes (210 mulheres) foram divididas em três grupos: LTZ, CC e Controle. O estudo avaliou a taxa de ovulação e os desfechos de gravidez ao longo de 12 meses após a laparoscopia. Os resultados foram comparados entre os grupos.³⁷</p>	<p>O estudo constatou que LTZ (88,7%) e CC (84,5%) tiveram taxas de ovulação significativamente mais altas em comparação ao grupo Controle (70,5%). No entanto, não houve diferença significativa nas taxas clínicas de gravidez aos 3, 6 e 12 meses pós-laparoscopia, nem nas taxas de nascidos vivos. Embora a ovulação tenha aumentado com LTZ e CC, não ofereceu vantagens significativas em comparação à laparoscopia isolada.³⁷</p>
<p>O estudo teve como objetivo investigar os efeitos da astaxantina (AST) em citocinas pró-inflamatórias, marcadores de estresse oxidativo (OS) e resultados iniciais de gravidez em mulheres inférteis com endometriose candidatas a técnicas de reprodução assistida (ART).³⁸</p>	<p>Foi realizado um ensaio clínico envolvendo 50 mulheres com endometriose em estágio III/IV sob TARV. Amostras de sangue e foliculares foram coletadas antes e após 12 semanas de tratamento com AST. Citocinas anti-inflamatórias e marcadores de OS foram analisados no sangue e no líquido folicular.³⁸</p>	<p>O grupo que recebeu o tratamento com astaxantina obteve melhoria significativa no número de oócitos recuperados: 14,60 contra 9,84 (aumento de 48,1%, p = 0,043). Melhoria significativa no número de oócitos maduros (MII): 10,48 contra 6,72 (aumento de 55,7%, p = 0,041). E melhoria significativa no número de embriões de alta qualidade: 4,52 contra 2,72 (aumento de 66,2%, P = 0,024).³⁸</p>
<p>O estudo comparou os resultados da ICSI-ET (Injeção Intracitoplasmática de Espermatozoides seguida de Transferência de Embriões) em pacientes com endometriose, utilizando ou não o afinamento assistido da zona pelúcida por laser.³⁹</p>	<p>O estudo comparou dois grupos com base nas características iniciais, perfil hormonal, estimulação ovariana e ovulação. Todas as pacientes seguiram os mesmos procedimentos de estimulação ovariana, coleta de oócitos e ICSI. A punção uterina assistida por laser foi realizada em 158 pacientes, enquanto o grupo controle, com 150 pacientes, não recebeu nenhum procedimento.³⁹</p>	<p>O grupo que recebeu implantação assistida por laser teve taxas de gravidez clínica significativamente mais altas. A razão de chances foi de 1,86 para taxas de implante e 1,79 para taxas clínicas de gravidez em comparação com o grupo controle. O estudo concluiu que a implantação assistida por laser podem ser um método apropriado para melhorar os resultados da ICSI-ET em casos de endometriose.³⁹</p>

Quadro 1. (cont.).

Descrição	Metodologia	Principais resultados
O estudo investigou o efeito da administração pré-IVF de Lipiodol® em mulheres com endometriose ou histórico de falha de implantação repetida (RIF). O Lipiodol® foi administrado via histerossalpingografia. A técnica avaliou se o Lipiodol® poderia aumentar o sucesso do tratamento IVF, melhorando a receptividade endometrial à implantação. ⁴²	Ensaio clínico com 70 mulheres com endometriose ou histórico de RIF. Os participantes foram designados aleatoriamente para receber Lipiodol® ou nenhuma intervenção antes do tratamento de fertilização in vitro. As taxas de nascidos vivos foram comparadas entre os grupos de Lipiodol® pré-FIV e os grupos de FIV isolada. 33 mulheres foram randomizadas para Lipiodol® mais IVF, e 37 para IVF isolado. ⁴²	As taxas de nascimento vivo foram de 24% no grupo Lipiodol® pré-IVF e 30% no grupo IVF isolado. As taxas de nascimento vivo em gestações dentro de 6 meses foram de 33% e 32%, respectivamente. Nenhuma evidência foi encontrada de benefício do Lipiodol® para este tratamento. ⁴²
O estudo investigou o uso de diferentes progestágenos no cotratamento com gonadotrofina (hMG) em mulheres com endometriose avançada, durante hiperestimulação ovariana controlada (COH) fertilização in vitro (FIV). ³³	450 pacientes inférteis com endometriose grave submetidas a FIV/ICSI foram randomizados em três grupos: acetato de medroxiprogesterona +hMG; didrogesterona +hMG; e progesterona +hMG. A ovulação foi induzida com agente liberador de gonadotrofinas agonista hormonal (GnRH-a) e gonadotrofina coriônica (hCG). ³³	O grupo de acetato de medroxiprogesterona + hMG apresentou um número maior de óvulos recuperados em comparação com os outros dois grupos (9,3). Não foram observadas diferenças significativas nos resultados de fertilização e gravidez entre os três grupos. ³³
O estudo avaliou o efeito da administração intrauterina de hCG imediatamente após a retirada dos óvulos em ciclos de antagonistas com ICSI (injeção intracitoplasmática de espermatozoide) e transferência de embriões frescos (ET) na taxa de implantação, bem como nas taxas de gravidez química e clínica. ⁴⁰	O estudo foi um ensaio clínico envolvendo um total de 138 pacientes com endometriose grave, divididas em dois grupos. Um grupo recebeu doses de intrauterina de hCG (500 IU) e outro recebeu dose intrauterina de solução salina (placebo). ⁴⁰	Houve diferenças estatisticamente significativas entre os grupos. Foram significativamente maiores no grupo de intervenção (hCG) em comparação com o grupo controle, a taxa de gravidez (59,2% contra 31,3%), a taxa de implantação (37% contra 17%) e a taxa de gravidez clínica (50,7% contra 16,4%) As taxas de aborto e gravidez ectópica não apresentaram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos. ⁴⁰
O estudo investigou se o tratamento de 3 meses com o agonista do hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRHa) antes da fertilização in vitro (FIV), melhora a taxa de gravidez clínica em pacientes inférteis com endometriose. Foram analisados os resultados clínicos, embriológicos e os parâmetros de estimulação, sendo a taxa de gravidez clínica o desfecho primário. ³⁴	O estudo foi conduzido como um ensaio clínico controlado por placebo com 200 mulheres inférteis com endometriose. Os participantes foram designados para usar GnRHa (grupo de estudo) ou placebo (grupo controle) durante 3 meses antes da FIV. Foram analisados os resultados clínicos, embriológicos e os parâmetros de estimulação. ³⁴	Não foi encontrado diferenças significativas nas taxas de gravidez clínica ou de implante entre os grupos. As taxas de gravidez clínica as taxas foram de 25,3% e 33,7% nos grupos de estudo e controle, respectivamente (p = 0,212) ovariana foi mais longa no grupo de estudo e a dose total de gonadotrofina foi maior no grupo controle. Três meses de tratamento com GnRHa antes da fertilização in vitro não melhoram a taxa clínica de gravidez em mulheres com endometriose. ³⁴

<p>O estudo investigou se o uso de laser para abrir a zona pelúcida durante a injeção intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI) (ICSI assistida por laser ou LA-ICSI) melhora a sobrevivência dos oócitos, e o desenvolvimento embrionário.⁴³</p>	<p>Ensaio clínico controlado e randomizado, 966 casais (16.122 oócitos em estágio II de metáfase) foram alocados para receber LA-ICSI (intervenção) ou ICSI convencional (controle). A sobrevivência dos oócitos, desenvolvimento embrionário e taxas de gravidez em curso foram comparados.⁴³</p>	<p>O grupo LA-ICSI apresentou maior número de sobreviventes e óvulos fertilizados em comparação ao grupo ICSI convencional (aproximadamente 5% maior). A taxa de gravidez gestacional não apresentou diferenças entre os grupos LA-ICSI (37%) e ICSI (42%).⁴³</p>
<p>O estudo teve como objetivo avaliar os efeitos dos agonistas do hormônio liberador de gonadotropina (GnRH-a) na fertilidade de mulheres com endometriose leve que passaram por procedimentos de fertilização in vitro e transferência de embriões (FIV-ET).³⁵</p>	<p>Realizado como um ensaio clínico controlado, randomizado e prospectivo, o estudo envolveu 400 mulheres inférteis com endometriose leve, diagnosticadas por laparoscopia, submetendo-se à FIV. As pacientes foram divididas em dois grupos: o grupo A recebeu GnRH-a por 3 meses antes de uma tentativa de FIV, enquanto o grupo B realizou a FIV sem GnRH-a.³⁵</p>	<p>Pacientes que receberam GnRH-a apresentaram redução estatisticamente significativa na concentração de citocina no líquido folicular (FF) em comparação com aquelas que não receberam. O grupo B apresentou taxa de fertilização de 61,7% em comparação ao grupo A 72,7%. A qualidade do embrião, a taxa de implantação e a taxa clínica de gravidez não mostraram melhora estatisticamente significativa nas mulheres do grupo A em comparação ao grupo B.³⁵</p>

A partir dos artigos selecionados pela pesquisa bibliográfica foi possível analisar que diversos tratamentos tiveram resultados positivos quanto a sua eficácia no tratamento da infertilidade: Tratamento hormonal adjuvante após cirurgia Laparoscópica: O tratamento hormonal adjuvante não mostrou diferença significativa na taxa de gravidez, mas reduziu a dose de FSH e o período de estimulação, indicando uma eficácia potencial na otimização do protocolo de estimulação ovariana. Apesar de não impactar diretamente nas taxas de gravidez, a redução de doses e tempo de estimulação pode ser benéfica, proporcionando uma abordagem mais eficiente³².

Uso de atosiban antes da transferência de embriões: O grupo tratado com atosiban apresentou significativamente maiores taxas de gravidez e implantação, sugerindo um impacto positivo na receptividade endometrial e no sucesso da transferência de embriões descongelados. O atosiban demonstrou ser promissor, indicando sua utilidade na melhoria da receptividade endometrial em mulheres com endometriose³⁶.

Uso de astaxantina em mulheres com endometriose: A astaxantina resultou em melhorias significativas nas taxas de oócitos recuperados, oócitos maduros e embriões de alta qualidade, indicando seu potencial para aprimorar a qualidade dos óvulos e embriões. A astaxantina pode ser considerada como um suplemento benéfico para mulheres com endometriose submetidas a técnicas de reprodução

assistida³⁸.

Implantação assistida por laser na ICSI-ET: A implantação assistida por laser resultou em taxas significativamente mais altas de gravidez clínica, sugerindo que essa abordagem pode ser eficaz em melhorar os resultados da ICSI-ET em casos de endometriose³⁹.

Uso de citrato de clomifeno (CC) e letrozol (LTZ) após cirurgia Laparoscopia: LTZ e CC tiveram taxas de ovulação significativamente mais altas em comparação ao grupo Controle, sugerindo eficácia na indução da ovulação em mulheres com endometriose mínima a leve. Apesar do aumento na ovulação, não houve vantagens significativas nas taxas clínicas de gravidez, indicando que a laparoscopia isolada pode ser tão eficaz quanto a indução da ovulação com LTZ ou CC³⁷.

Também foi possível analisar que alguns métodos e estudos não tiveram êxito no tratamento da infertilidade:

Tratamento com GnRHa antes da fertilização in vitro: embora não tenha impactado na taxa clínica de gravidez, o estudo ressaltou diferenças nas características de estimulação, indicando que o tratamento com GnRHa pode modular a resposta ovariana. Apesar da falta de diferença nas taxas de gravidez, o estudo fornece insights sobre os efeitos do GnRHa nos parâmetros de estimulação³⁴.

Administração pré-IVF de Lipiodol®: Não houve evidências de benefício do Lipiodol® no tratamento de fertilização in vitro, indicando que essa intervenção

específica não melhorou as taxas de nascidos vivos. A administração de Lipiodol® pré-IVF pode não ser uma estratégia eficaz para melhorar os resultados de tratamento em mulheres com endometriose ou histórico de falha de implantação repetida⁴².

Uso de progestágenos no cotratamento com hMG: Apesar do grupo de acetato de medroxiprogesterona + hMG apresentar mais óvulos recuperados, não houve diferenças significativas nos resultados de fertilização e gravidez, indicando que o tipo de progestágeno pode não influenciar positivamente nessas variáveis. A escolha do progestágeno pode não ser um determinante crucial nos desfechos de FIV/ICSI em mulheres com endometriose³³.

Administração intrauterina de hCG em ciclos de ICSI: Apesar de resultados superiores em várias taxas para o grupo de intervenção, não houve diferenças estatisticamente significativas nas taxas de aborto e gravidez ectópica. A administração intrauterina de hCG pode não influenciar negativamente nessas taxas, mas também não parece melhorar significativamente os resultados⁴⁰.

ICSI assistida por laser (LA-ICSI): O grupo LA-ICSI apresentou maior número de sobreviventes e óvulos fertilizados, indicando uma possível melhoria na sobrevivência dos oócitos e no desenvolvimento embrionário. Embora a taxa de gravidez gestacional não tenha diferido entre os grupos, a técnica LA-ICSI pode ser vantajosa em determinados parâmetros. Apesar das melhorias observadas, é importante notar que a taxa de gravidez gestacional não apresentou diferenças significativas entre LA-ICSI e ICSI convencional⁴³.

Uso de agonistas do hormônio liberador de gonadotropina (GnRH-a) antes da fertilização in vitro: A redução significativa na concentração de citocina no líquido folicular (FF) nas mulheres que receberam GnRH-a pode sugerir uma modulação positiva do ambiente folicular. Embora o grupo que não recebeu GnRH-a tenha apresentado uma taxa de fertilização ligeiramente mais alta, outras características, como qualidade do embrião e taxas de implantação, não mostraram diferenças significativas. A redução de citocinas no FF pode ser um efeito positivo, mas é necessário considerar a ausência de diferenças significativas em importantes desfechos de FIV³⁵.

CONCLUSÃO

A análise crítica dos estudos selecionados sobre o tratamento da infertilidade relacionada à endometriose revela uma variedade de abordagens com resultados divergentes. Alguns tratamentos, como o uso de atosiban antes da transferência de

embriões descongelados, astaxantina em mulheres candidatas a técnicas de reprodução assistida e a implantação assistida por laser na ICSI-ET, mostraram melhorias significativas nas taxas de gravidez e eficácia no tratamento da infertilidade em pacientes com endometriose.

Por outro lado, tratamentos como a administração pré-IVF de Lipiodol®, o uso de progestágenos no cotratamento com hMG e o tratamento com GnRHa antes da Fertilização In Vitro não apresentaram benefícios substanciais, indicando a necessidade de avaliação cuidadosa dessas intervenções na prática clínica.

É crucial reconhecer que a medicina reprodutiva é um campo dinâmico, e as descobertas atuais fornecem uma visão valiosa para a tomada de decisões clínicas. A individualização do tratamento, considerando as características específicas de cada paciente, continua sendo essencial para o sucesso no manejo da infertilidade associada à endometriose.

AGRADECIMENTOS

Os autores deste trabalho gostariam de expressar seu profundo agradecimento ao Professor Mestre Dr. Nildo Redivo Júnior pela orientação e suporte inestimáveis durante a elaboração desta pesquisa. A sabedoria, paciência e dedicação do Professor foram essenciais para a concretização deste estudo. Agradecimentos também são devidos a todos os colegas e demais Professores que contribuíram com assistência técnica e conselhos valiosos, especialmente durante as fases mais desafiadoras desta pesquisa. O apoio e encorajamento de todos foram fundamentais para o sucesso deste projeto.

REFERÊNCIAS

- [1] Acien P, Velasco I. Endometriosis: a disease that remains enigmatic. *ISRN Obstet Gynecol.* 2013;2013:242149.
- [2] Alimi Y, Iwanaga J, Loukas M, Tubbs RS. The clinical anatomy of endometriosis: A review. *Cureus.* 2018;10(9):e3361.
- [3] Arafah M, Rashid S, Akhtar M. Endometriosis: A comprehensive review. *Adv Anat Pathol.* 2021;28(1):30–43.
- [4] Critchley HOD, Maybin JA, Armstrong GM, Williams ARW. Physiology of the endometrium and regulation of menstruation. *Physiol Rev.* 2020;100(3):1149–79.
- [5] Borumandnia N, Alavi Majd H, Khadembashi N, Alaii H. Worldwide trend analysis of primary and secondary infertility rates over past decades: A cross-sectional study. *Int J Reprod Biomed (Yazd).* 2022;20(1):37–46.
- [6] Asghari S, Valizadeh A, Aghebati-Maleki L, Nouri M, Yousefi M. Endometriosis: Perspective, lights, and shadows of etiology. *Biomed Pharmacother.* 2018;106:163–74.
- [7] Laganà AS, Garzon S, Götte M, Viganò P, Franchi M, Ghezzi F, et al. The pathogenesis of endometriosis: Molecular and cell biology insights. *Int J Mol Sci.* 2019;20(22):5615.

- [8] Bazot M, Daraï E. Diagnosis of deep endometriosis: clinical examination, ultrasonography, magnetic resonance imaging, and other techniques. *Fertil Steril*. 2017;108(6):886–94.
- [9] Zhang X, He T, Shen W. Comparison of physical examination, ultrasound techniques and magnetic resonance imaging for the diagnosis of deep infiltrating endometriosis: A systematic review and meta-analysis of diagnostic accuracy studies. *Exp Ther Med*. 2020;20(4):3208–20.
- [10] Vannuccini S, Clemenza S, Rossi M, Petraglia F. Hormonal treatments for endometriosis: The endocrine background. *Rev Endocr Metab Disord*. 2022;23(3):333–55.
- [11] Lee D, Kim SK, Lee JR, Jee BC. Management of endometriosis-related infertility: Considerations and treatment options. *Clin Exp Reprod Med*. 2020;47(1):1–11.
- [12] Batt R. *A History of Endometriosis*. 2011th ed. London, England: Springer; 2014. 226 p.
- [13] Benagiano G, Brosens I, Lippi D. The history of endometriosis. *Gynecol Obstet Invest*. 2014;78(1):1–9.
- [14] Jones CE. Wandering wombs and “female troubles”: The hysterical origins, symptoms, and treatments of endometriosis. *Womens Stud*. 2015;44(8):1083–113.
- [15] Smolarz B, Szyłło K, Romanowicz H. Endometriosis: Epidemiology, classification, pathogenesis, treatment and genetics (review of literature). *Int J Mol Sci*. 2021;22(19):10554.
- [16] Brosens I, Benagiano G. History of endometriosis: A 20th-century disease. In: *Endometriosis*. Oxford, UK: Wiley-Blackwell; 2012. p. 1–18.
- [17] Terzic M, Aimagambetova G, Kunz J, Bapayeva G, Aitbayeva B, Terzic S, et al. Molecular basis of endometriosis and endometrial cancer: Current knowledge and future perspectives. *Int J Mol Sci*. 2021;22(17):9274.
- [18] Kim M-R, Chapron C, Römer T, Aguilar A, Chalermchokcharoenkit A, Chatterjee S, et al. Clinical diagnosis and early medical management for endometriosis: Consensus from Asian expert group. *Healthcare (Basel)*. 2022;10(12):2515.
- [19] Tomassetti C, D'Hooghe T. Endometriosis and infertility: Insights into the causal link and management strategies. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018;51:25–33.
- [20] Simopoulou M, Rapani A, Grigoriadis S, Pantou A, Tsioulou P, Maziotis E, et al. Getting to know endometriosis-related infertility better: A review on how endometriosis affects oocyte quality and embryo development. *Biomedicines*. 2021;9(3):273.
- [21] Filip L, Duică F, Prădatu A, Crețoiu D, Suciu N, Crețoiu SM, et al. Endometriosis associated infertility: A critical review and analysis on etiopathogenesis and therapeutic approaches. *Medicina (Kaunas)*. 2020;56(9).
- [22] Gruber TM, Mechsner S. Pathogenesis of endometriosis: The origin of pain and subfertility. *Cells*. 2021;10(6):1381.
- [23] Agarwal N, Subramanian A. Endometriosis - morphology, clinical presentations and molecular pathology. *J Lab Physicians*. 2010;2(1):1–9.
- [24] Mahdavinzhad F, Gharaei R, Farmani AR, Hashemi F, Kouhestani M, Amidi F. The potential relationship between different human female reproductive disorders and sperm quality in female genital tract. *Reprod Sci*. 2022;29(3):695–710.
- [25] Máté G, Bernstein LR, Török AL. Endometriosis is a cause of infertility. Does reactive oxygen damage to gametes and embryos play a key role in the pathogenesis of infertility caused by endometriosis? *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:725.
- [26] Carvalho LFP, Rossener R, Azeem A, Malvezzi H, Simões Abrão M, Agarwal A. From conception to birth - how endometriosis affects the development of each stage of reproductive life. *Minerva Ginecol*. 2013;65(2):181–98.
- [27] Evans MB, Decherney AH. Fertility and endometriosis. *Clin Obstet Gynecol*. 2017;60(3):497–502.
- [28] Sanchez AM, Vanni VS, Bartiromo L, Papaleo E, Zilberberg E, Candiani M, et al. Is the oocyte quality affected by endometriosis? A review of the literature. *J Ovarian Res*. 2017;10(1).
- [29] Kolanska K, Alijotas-Reig J, Cohen J, Cheloufi M, Selleret L, d'Argent E, et al. Endometriosis with infertility: A comprehensive review on the role of immune deregulation and immunomodulation therapy. *Am J Reprod Immunol*. 2021;85(3):e13384.
- [30] Miller JE, Ahn SH, Monsanto SP, Khalaj K, Koti M, Tayade C. Implications of immune dysfunction on endometriosis associated infertility. *Oncotarget*. 2017;8(4):7138–47.
- [31] Vallvé-Juanico J, Houshdaran S, Giudice LC. The endometrial immune environment of women with endometriosis. *Hum Reprod Update*. 2019;25(5):564–91.
- [32] Decler W, Osmanagaoglu K, Verschuere K, Comhaire F, Devroey P. RCT to evaluate the influence of adjuvant medical treatment of peritoneal endometriosis on the outcome of IVF. *Hum Reprod*. 2016;31(9):2017–23.
- [33] Guo H, Li J, Shen X, Cong Y, Wang Y, Wu L, et al. Efficacy of different progestins in women with advanced endometriosis undergoing controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization-A single-center non-inferiority randomized controlled trial. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11.
- [34] Rodríguez-Tárrega E, Monzo AM, Quiroga R, Polo-Sánchez P, Fernández-Colom P, Monderde-Estrada M, et al. Effect of GnRH agonist before IVF on outcomes in infertile endometriosis patients: a randomized controlled trial. *Reprod Biomed Online*. 2020;41(4):653–62.
- [35] Kaponis A, Chatzopoulos G, Paschopoulos M, Georgiou I, Paraskevaidis V, Zikopoulos K, et al. Ultralong administration of gonadotropin-releasing hormone agonists before in vitro fertilization improves fertilization rate but not clinical pregnancy rate in women with mild endometriosis: a prospective, randomized, controlled trial. *Fertil Steril*. 2020;113(4):828–35.
- [36] He Y, Wu H, He X, Xing Q, Zhou P, Cao Y, et al. Administration of atosiban in patients with endometriosis undergoing frozen-thawed embryo transfer: a prospective, randomized study. *Fertil Steril*. 2016;106(2):416–22.
- [37] Zhou L, Fu J, Liu D, Wang Q, Chen H, Yang S, et al. Ovulation induction with clomiphene citrate or letrozole following laparoscopy in infertile women with minimal to mild endometriosis: a prospective randomised controlled trial. *J Obstet Gynaecol*. 2022;42(2):316–21.
- [38] Rostami S, Alyasin A, Saedi M, Nekoonam S, Khodarahmian M, Moeini A, et al. Astaxanthin ameliorates inflammation, oxidative stress, and reproductive outcomes in endometriosis patients undergoing assisted reproduction: A randomized, triple-blind placebo-controlled clinical trial. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14.
- [39] Nada AM, El-Noury A, Al-Inany H, Bibars M, Taha T, Salama S, et al. Effect of laser-assisted zona thinning, during assisted reproduction, on pregnancy outcome in women with endometriosis: randomized controlled trial. *Arch Gynecol Obstet*. 2018;297(2):521–8.
- [40] Navali N, Gassezadeh A, Farzadi L, Abdollahi S, Nouri M, Hamdi K, et al. Intrauterine administration of hCG immediately after oocyte retrieval and the outcome of ICSI: a randomized controlled trial. *Hum Reprod*. 2016;31(11):2520–6.
- [41] Iriart JAB. Medicina de precisión/medicina personalizada: análise crítica dos movimentos de transformação da biomedicina no início do século XXI. *Cad Saude Publica*. 2019;35(3).

[42] Reilly SJ, Glanville EJ, Dhorepatil B, Prentice LR, Mol BW, Johnson NP. The IVF-LUBE trial – a randomized trial to assess Lipiodol® uterine bathing effect in women with endometriosis or repeat implantation failure undergoing IVF. *Reprod Biomed Online*. 2019;38(3):380–6.

[43] Fawzy M, Emad M, Mahran A, Abdelrahman MY, Fetih AN, Abdelghafar H, et al. A randomized controlled trial of laser-assisted ICSI. *Hum Reprod*. 2020;35(12):2692–700.