



**ENDOMETRIOSE: INTERFACES IMUNOLÓGICAS, MICROBIANAS, REPRODUTIVAS
E TERAPÊUTICAS EM UMA REVISÃO SISTEMATIZADA DA LITERATURA**

**ENDOMETRIOSIS: IMMUNOLOGICAL, MICROBIAL, REPRODUCTIVE, AND
THERAPEUTIC INTERFACES IN A SYSTEMATIC REVIEW OF THE LITERATURE**

**ENDOMETRIOSIS: INTERFACES INMUNOLÓGICAS, MICROBIANAS,
REPRODUCTIVAS Y TERAPÉUTICAS EN UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA
LITERATURA**

Data da submissão: 21/10/2025

Data de publicação: 21/11/2025

Augusto dos Reis Rosa

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade de Franca (UNIFRAN)

E-mail: augustoreisrosa77@gmail.com

Manoela Ribela Pimentel Mendes

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade de Franca (UNIFRAN)

E-mail: ribela.manoela@gmail.com

Julia Andrade de Oliveira

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade de Franca (UNIFRAN)

E-mail: juliaandradeoliv@gmail.com

Caroline Carrasco Antunes

Médica

Instituição: Universidade de Franca (UNIFRAN)

E-mail: carolinecantunes1@gmail.com

RESUMO

Objetivo: Este estudo tem como objetivo central revisar e integrar a produção científica recente sobre a endometriose, com foco nas interfaces imunológicas, hormonais, microbianas e reprodutivas da doença, além de identificar estratégias terapêuticas emergentes e biomarcadores promissores para diagnóstico precoce. Metodologia: Trata-se de uma revisão sistemática baseada em 24 artigos selecionados a partir da base de dados PubMed, utilizando descritores combinados com operadores booleanos: (Endometriosis) AND (Infertility) AND (Inflammation) AND (Microbiota) AND (Treatment). Os estudos incluídos abordam aspectos clínicos, moleculares e terapêuticos da endometriose, com ênfase em dor pélvica, infertilidade, inflamação crônica, disbiose vaginal, endometrite crônica e comorbidades autoimunes. Resultados: A endometriose é caracterizada por uma resposta inflamatória persistente, disfunção imunológica e evasão imunológica das lesões ectópicas. Macrófagos M2, células NK disfuncionais e linfócitos T ativados contribuem para a progressão da doença. A disbiose vaginal e endometrial está associada à vaginose bacteriana, endometrite crônica e infertilidade. Biomarcadores moleculares, como microRNAs e exossomos, apresentam potencial para diagnóstico precoce e estratificação personalizada. As estratégias terapêuticas incluem tratamentos hormonais convencionais (progestagênios, agonistas de GnRH), moduladores seletivos do receptor de



estrogênio (SERMs), fitoterápicos e antibióticos em casos com endometrite crônica. A medicina de precisão e a modulação da microbiota surgem como abordagens promissoras. Conclusão: Conclui-se que a endometriose é uma condição multifatorial e sistêmica que exige uma abordagem interdisciplinar e personalizada. O reconhecimento das suas múltiplas interfaces — imunológica, microbiana, hormonal e reprodutiva — é essencial para o desenvolvimento de terapias mais eficazes, para o diagnóstico precoce e para a melhoria da qualidade de vida das pacientes. A integração de biomarcadores, terapias inovadoras e estratégias de medicina de precisão representa uma perspectiva otimista para o controle da doença.

Palavras-chave: Endometriose. Infertilidade. Inflamação. Microbiota. Biomarcadores. Terapias Hormonais. Diagnóstico Precoce.

ABSTRACT

Objective: The main objective of this study is to review and integrate recent scientific research on endometriosis, focusing on the immunological, hormonal, microbial, and reproductive interfaces of the disease, as well as to identify emerging therapeutic strategies and promising biomarkers for early diagnosis. **Methodology:** This is a systematic review based on 24 articles selected from the PubMed database, using descriptors combined with Boolean operators: (Endometriosis) AND (Infertility) AND (Inflammation) AND (Microbiota) AND (Treatment). The included studies address clinical, molecular, and therapeutic aspects of endometriosis, with an emphasis on pelvic pain, infertility, chronic inflammation, vaginal dysbiosis, chronic endometritis, and autoimmune comorbidities. **Results:** Endometriosis is characterized by a persistent inflammatory response, immune dysfunction, and immune evasion of ectopic lesions. M2 macrophages, dysfunctional NK cells, and activated T lymphocytes contribute to disease progression. Vaginal and endometrial dysbiosis is associated with bacterial vaginosis, chronic endometritis, and infertility. Molecular biomarkers, such as microRNAs and exosomes, have potential for early diagnosis and personalized stratification. Therapeutic strategies include conventional hormonal treatments (progesterogens, GnRH agonists), selective estrogen receptor modulators (SERMs), herbal medicines, and antibiotics in cases of chronic endometritis. Precision medicine and microbiota modulation are emerging as promising approaches. **Conclusion:** It is concluded that endometriosis is a multifactorial and systemic condition that requires an interdisciplinary and personalized approach. Recognition of its multiple interfaces—immune, microbial, hormonal, and reproductive—is essential for the development of more effective therapies, early diagnosis, and improvement in patients' quality of life. The integration of biomarkers, innovative therapies, and precision medicine strategies represents an optimistic outlook for disease control.

Keywords: Endometriosis. Infertility. Inflammation. Microbiota. Biomarkers. Hormone Therapies. Early Diagnosis.

RESUMEN

Objetivo: El objetivo principal de este estudio es revisar e integrar la producción científica reciente sobre la endometriosis, centrándose en las interfaces inmunológicas, hormonales, microbianas y reproductivas de la enfermedad, además de identificar estrategias terapéuticas emergentes y biomarcadores prometedores para el diagnóstico precoz. **Metodología:** Se trata de una revisión sistemática basada en 24 artículos seleccionados de la base de datos PubMed, utilizando descriptores combinados con operadores booleanos: (Endometriosis) AND (Infertility) AND (Inflammation) AND (Microbiota) AND (Treatment). Los estudios incluidos abordan aspectos clínicos, moleculares y terapéuticos de la endometriosis, con énfasis en el dolor pélvico, la infertilidad, la inflamación crónica, la disbiosis vaginal, la endometritis crónica y las comorbilidades autoinmunes. **Resultados:** La



endometriosis se caracteriza por una respuesta inflamatoria persistente, disfunción inmunológica y evasión inmunológica de las lesiones ectópicas. Los macrófagos M2, las células NK disfuncionales y los linfocitos T activados contribuyen a la progresión de la enfermedad. La disbiosis vaginal y endometrial se asocia con vaginosis bacteriana, endometritis crónica e infertilidad. Los biomarcadores moleculares, como los microARN y los exosomas, presentan potencial para el diagnóstico precoz y la estratificación personalizada. Las estrategias terapéuticas incluyen tratamientos hormonales convencionales (progestágenos, agonistas de la GnRH), moduladores selectivos del receptor de estrógeno (SERM), fitoterápicos y antibióticos en casos de endometritis crónica. La medicina de precisión y la modulación de la microbiota se perfilan como enfoques prometedores. Conclusión: Se concluye que la endometriosis es una afección multifactorial y sistémica que requiere un enfoque interdisciplinario y personalizado. El reconocimiento de sus múltiples interfaces —inmunológica, microbiana, hormonal y reproductiva— es esencial para el desarrollo de terapias más eficaces, para el diagnóstico precoz y para la mejora de la calidad de vida de las pacientes. La integración de biomarcadores, terapias innovadoras y estrategias de medicina de precisión representa una perspectiva optimista para el control de la enfermedad.

Palabras clave: Endometriosis. Infertilidad. Inflamación. Microbiota. Biomarcadores. Terapias Hormonales. Diagnóstico Precoz.



1 INTRODUÇÃO

A endometriose é uma doença ginecológica inflamatória crônica, benigna e dependente de estrogênio, caracterizada pela presença de tecido semelhante ao endométrio fora da cavidade uterina. Essa ectopia endometrial desencadeia uma resposta inflamatória persistente, dor pélvica cíclica ou acíclica, dismenorreia, dispareunia, sangramentos anormais e infertilidade, afetando cerca de 10% das mulheres em idade reprodutiva e até 50% daquelas com infertilidade (Giudice et al., 2023; Vannuccini et al., 2021).

Apesar de sua alta prevalência, o diagnóstico da endometriose é frequentemente tardio, com uma média de quatro a sete anos entre o início dos sintomas e a confirmação clínica, geralmente por laparoscopia. Essa demora está associada à variabilidade dos sintomas, à ausência de biomarcadores específicos e à normalização cultural da dor menstrual, especialmente em populações marginalizadas (Giudice et al., 2023).

Do ponto de vista fisiopatológico, trata-se de uma doença multifatorial cuja etiologia ainda não está completamente elucidada. As teorias mais aceitas incluem a menstruação retrógrada (Sampson, 1927), a metaplasia celômica, a disseminação hematogênica e linfática, além da indução de restos müllerianos. Estudos recentes apontam para mecanismos adicionais, como alterações epigenéticas, mutações somáticas em células epiteliais endometriais, disfunções imunológicas e resistência à progesterona, que contribuem para a sobrevivência, proliferação e invasão das células ectópicas (Burney; Giudice, 2012; Zondervan; Becker; Missmer, 2020; Giudice et al., 2023).

A dependência estrogênica é um dos pilares da fisiopatologia da endometriose. As lesões endometrióticas apresentam superexpressão da aromatase, produção local aumentada de estradiol (E2) e redução da atividade da 17 β -hidroxiesteroid desidrogenase tipo 2 (17 β -HSD2), promovendo um estado de hiperestrogenismo local. Além disso, há alteração na expressão dos receptores de estrogênio, com predomínio de ER β , associado à ativação de vias inflamatórias e à inibição da apoptose celular. Paralelamente, observa-se diminuição da expressão dos receptores de progesterona, especialmente da isoforma PR-B, caracterizando a resistência à progesterona e comprometendo a decidualização do endométrio eutópico e ectópico (Vannuccini et al., 2021; Brichant et al., 2021).

A inflamação é outro componente central da doença. As lesões endometrióticas secretam citocinas pró-inflamatórias como IL-1 β , IL-6, TNF- α e PGE2, recrutando macrófagos e células T para o microambiente lesional. Essa inflamação sustentada contribui para a dor crônica, a angiogênese patológica e a disfunção endometrial (Giudice et al., 2023).



Estudos recentes também exploram a relação entre obesidade e endometriose. A obesidade pode modular negativamente a receptividade endometrial por meio de alterações na expressão gênica, inflamação sistêmica, estresse oxidativo e disfunções na decidualização. Adicionalmente, adipocinas como leptina e adiponectina influenciam diretamente os processos de implantação embrionária, sugerindo uma possível inter-relação entre obesidade e endometriose (Gonnella et al., 2024).

O diagnóstico da endometriose tem evoluído para uma abordagem multimodal, integrando histórico clínico, exame físico, imagem transvaginal, histeroscopia, biópsia endometrial e imuno-histoquímica (CD138), especialmente em casos de endometrite crônica associada (Singh; Sethi, 2022; Clima et al., 2023). A citometria de massa (CyTOF) e o sequenciamento de célula única (scRNAseq) têm revelado assinaturas celulares e moleculares distintas em tecidos endometrióticos, contribuindo para o avanço da medicina de precisão (Giudice et al., 2023).

O tratamento da endometriose é individualizado e de longo prazo. As terapias hormonais visam suprimir a menstruação e reduzir a atividade estrogênica, utilizando agonistas e antagonistas de GnRH, progestinas, contraceptivos orais combinados, inibidores da aromatase e moduladores seletivos de receptores hormonais (Vannuccini et al., 2021; Brichant et al., 2021). A cirurgia é indicada em casos refratários, dor intensa ou infertilidade, com técnicas de excisão, ablação ou ressecção de lesões profundas. No entanto, a taxa de recorrência pós-cirúrgica pode atingir 40% a 50% em cinco anos, exigindo estratégias complementares como supressão hormonal prolongada (Giudice et al., 2023).

Por fim, é fundamental reconhecer as disparidades raciais, étnicas e socioeconômicas no diagnóstico e tratamento da endometriose. Mulheres negras, indígenas, hispânicas e transgêneros enfrentam maiores barreiras de acesso à cirurgia minimamente invasiva, menor representatividade em estudos clínicos e maior risco de complicações perioperatórias. A equidade em saúde reprodutiva exige ações estruturais, educação médica e inclusão de populações diversas na pesquisa científica (Giudice et al., 2023).

A endometriose representa um dos principais desafios da saúde ginecológica contemporânea, afetando milhões de mulheres em idade reprodutiva com sintomas debilitantes e impacto significativo na qualidade de vida e na fertilidade. Apesar dos avanços na compreensão da doença, seu diagnóstico ainda é tardio e sua etiologia permanece parcialmente elucidada. A literatura científica aponta para uma complexa interação entre fatores hormonais, imunológicos e genéticos, sendo a resistência à progesterona e o hiperestrogenismo local elementos centrais na manutenção das lesões (Vannuccini et al., 2021; Giudice et al., 2023).



A obesidade, por sua vez, tem sido reconhecida como um fator modulador da função endometrial, influenciando negativamente a expressão gênica, a decidualização e a receptividade uterina, além de potencialmente interagir com os mecanismos da endometriose (Gonnella et al., 2024). Diante disso, torna-se relevante investigar como o estado inflamatório sistêmico e as alterações metabólicas associadas à obesidade podem agravar os quadros de infertilidade em pacientes com endometriose.

A abordagem terapêutica da endometriose, majoritariamente baseada em tratamentos hormonais, ainda enfrenta limitações quanto à eficácia, tolerabilidade e recorrência dos sintomas. A análise crítica dessas estratégias, à luz dos mecanismos moleculares da doença, é essencial para o desenvolvimento de intervenções mais eficazes e personalizadas. Assim, este estudo se justifica pela necessidade de aprofundar o entendimento sobre os fatores fisiopatológicos e terapêuticos da endometriose, contribuindo para a melhoria do diagnóstico, do tratamento e da qualidade de vida das pacientes.

Este artigo tem como objetivo analisar os principais mecanismos fisiopatológicos envolvidos na endometriose, com ênfase nas alterações endócrinas e imunológicas que sustentam a progressão da doença. Busca-se compreender como a dependência estrogênica, a resistência à progesterona e o ambiente inflamatório crônico contribuem para a sobrevivência e invasividade das células endometriais ectópicas. Além disso, o estudo pretende discutir o impacto da obesidade sobre a receptividade endometrial e sua possível inter-relação com a endometriose, destacando os efeitos metabólicos e moleculares que comprometem a implantação embrionária. Por fim, serão abordadas as estratégias terapêuticas hormonais disponíveis, considerando sua eficácia clínica e limitações no manejo da doença.

2 METODOLOGIA

Este estudo trata-se de uma revisão sistemática com o objetivo de analisar os principais mecanismos fisiopatológicos envolvidos na endometriose, com ênfase nas alterações endócrinas e imunológicas, bem como investigar a influência da obesidade sobre a receptividade endometrial e sua possível inter-relação com a doença. Além disso, busca-se discutir as estratégias terapêuticas hormonais disponíveis, considerando sua eficácia clínica e limitações no manejo da endometriose.

Para a condução desta investigação, foi formulada uma questão orientadora baseada na estratégia PVO (População, Variável e Objetivo): “Quais são os mecanismos fisiopatológicos



predominantes na endometriose e como a obesidade influencia a receptividade endometrial e o tratamento hormonal da doença?”.

A pesquisa bibliográfica foi realizada nas bases de dados PubMed, Scopus, Web of Science e SciELO, utilizando descritores controlados e não controlados combinados com operadores booleanos. Os termos utilizados foram: (“Endometriosis” AND “Estrogen” AND “Progesterone resistance” AND “Inflammation”) e (“Obesity” AND “Endometrial receptivity” AND “Infertility” AND “Endometriosis”). A busca foi realizada entre os meses de setembro e outubro de 2025.

Os critérios de inclusão adotados compreenderam artigos publicados em inglês, português ou espanhol, disponíveis na íntegra, divulgados entre os anos de 2019 e 2024, que abordassem diretamente os aspectos fisiopatológicos da endometriose, os efeitos da obesidade sobre o endométrio e as abordagens terapêuticas hormonais. Foram considerados estudos de revisão, ensaios clínicos, estudos observacionais e experimentais.

Como critérios de exclusão, foram descartados artigos duplicados, indisponíveis na íntegra, publicados apenas em formato de resumo, ou que não tratassem diretamente da temática proposta. Também foram excluídos estudos com enfoque exclusivo em aspectos cirúrgicos ou genéticos sem relação com os objetivos da presente revisão.

Após a aplicação dos critérios de elegibilidade, os artigos selecionados foram submetidos à leitura crítica e análise qualitativa, permitindo a construção de um panorama abrangente sobre os mecanismos fisiopatológicos da endometriose, os impactos da obesidade na receptividade endometrial e as estratégias hormonais utilizadas no tratamento da doença.



3 RESULTADOS

Tabela: Autores, Ano e Contribuições para a Revisão Sistemática sobre Endometriose

Autor(es)	Ano	Principais Contribuições
Gruber & Mechsner	2021	Descreveram a fisiopatologia da dor e da subfertilidade na endometriose, destacando mecanismos inflamatórios e neurogênicos.
Ravel, Moreno & Simón	2021	Relacionaram vaginose bacteriana, endometrite e DIP com infertilidade, enfatizando o papel da microbiota vaginal.
Hamouda et al.	2023	Revisaram a comorbidade entre endometriose e lúpus eritematoso sistêmico, sugerindo base imunogenética comum.
Freger, Leonardi & Foster	2021	Demonstraram o papel dos exossomos na modulação celular da endometriose, com foco em miRNAs e proteínas inflamatórias.
Kitaya & Yasuo	2023	Compararam endometriose e endometrite crônica, propondo tratamento antibiótico como estratégia terapêutica emergente.
Van Hoesel et al.	2021	Avaliaram a eficácia dos SERMs no tratamento da endometriose, concluindo ausência de benefício clínico significativo.
Cai et al.	2021	Discutiram o potencial dos fitoestrógenos como alternativa terapêutica, com propriedades anti-inflamatórias e hormonais.
Guo & Zhang	2024	Revisaram o papel da microbiota intestinal na patogênese da endometriose, destacando a conexão imunológica e inflamatória.
Ghasemi et al.	2022	Identificaram miRNAs como biomarcadores promissores para diagnóstico precoce da endometriose.
Vercellini et al.	2023	Analisaram a associação entre endometriose, adenomiose e infertilidade, com foco em impacto reprodutivo.
Vannuccini et al.	2022	Revisaram os tratamentos hormonais para endometriose, detalhando os mecanismos endócrinos envolvidos.
Singh & Sethi	2022	Revisaram diagnóstico e tratamento da endometrite, relacionando-a à infertilidade e falha de implantação.
Klimaszky et al.	2023	Propuseram critérios diagnósticos para endometrite crônica, com implicações na fertilidade e na endometriose.
Brichant et al.	2021	Revisaram terapias hormonais, não hormonais e baseadas em RNA para endometriose, com foco em inovação terapêutica.
Giudice et al.	2023	Discutiram a endometriose na medicina de precisão e seu impacto na saúde sexual e reprodutiva ao longo da vida.
Gonnella et al.	2024	Relacionaram obesidade com alterações no ambiente endometrial e infertilidade feminina.
Don et al.	2023	Revisaram angiogênese endometrial em pacientes com miomas e infertilidade, com implicações na receptividade uterina.
Camboni & Marbaix	2021	Apresentaram a perspectiva patológica da endometriose ectópica, com foco em histologia e diagnóstico.
Hogg, Horne & Erin	2020	Caracterizaram os macrófagos associados à endometriose, detalhando origem, fenótipo e função imunológica.
Yang et al.	2024	Descreveram o eixo estrogênio-células NK na endometriose, infertilidade e aborto espontâneo.
Pascottini et al.	2023	Compararam aspectos gerais da endometrite em espécies domésticas, com insights aplicáveis à reprodução humana.
Chen et al.	2023	Revisaram a fisiopatologia e o tratamento farmacológico da endometriose, com enfoque em impacto ao longo da vida.
Zervou et al.	2024	Investigaram a associação genética entre endometriose e síndrome de Sjögren.

Fonte: Autores.



4 DISCUSSÃO

A endometriose é uma doença ginecológica inflamatória crônica, estrogênio-dependente, que afeta entre 6% e 10% das mulheres em idade reprodutiva (VERCELLINI et al., 2023). Caracteriza-se pela presença de tecido endometrial funcional fora da cavidade uterina, comumente nos ovários, peritônio e ligamentos uterossacros, provocando dor pélvica, dismenorreia, dispareunia e infertilidade (GRUBER; MECHSNER, 2021). Sua etiologia é multifatorial, envolvendo fatores genéticos, epigenéticos, imunológicos, hormonais e ambientais (CHEN et al., 2023).

A complexidade da endometriose exige uma abordagem multidisciplinar que considere suas interfaces com doenças autoimunes, alterações da microbiota, disfunções imunológicas e terapias emergentes. Este texto discute criticamente os principais eixos fisiopatológicos e terapêuticos da doença, com base nas evidências mais recentes.

A resposta imune na endometriose é marcada por alterações na imunidade inata e adaptativa. Macrófagos associados à endometriose (EAMs) apresentam fenótipo M2, pró-reparador, promovendo angiogênese, invasão tecidual e dor (HOGG; HORNE; ERIN, 2020). Células NK uterinas, essenciais para a vigilância imunológica, mostram citotoxicidade reduzida e fenótipo imaturo, comprometendo a receptividade endometrial e favorecendo a persistência das lesões (YANG et al., 2024).

Além disso, há ativação de células T e B, presença de autoanticorpos e sobreposição com doenças autoimunes, como lúpus eritematoso sistêmico e síndrome de Sjögren (HAMOUDA et al., 2023; ZERVOU et al., 2024). Essa associação reforça a hipótese de que a endometriose pode ter componentes autoimunes, com ativação crônica do sistema imune e falha na eliminação de tecido ectópico.

A endometriose é uma doença ginecológica inflamatória crônica que, além de envolver alterações hormonais e imunológicas, está cada vez mais associada a desequilíbrios microbianos e processos infecciosos no trato reprodutivo feminino. A crescente evidência sobre o papel da microbiota vaginal e endometrial, bem como a sobreposição com a endometrite crônica (EC), tem ampliado a compreensão da fisiopatologia da endometriose e revelado novas possibilidades terapêuticas.

4.1 A MICROBIOTA VAGINAL E ENDOMETRIAL: GUARDIÃS DA HOMEOSTASE REPRODUTIVA

Em mulheres saudáveis, a microbiota vaginal é dominada por espécies de *Lactobacillus*, como *L. crispatus*, *L. gasseri* e *L. jensenii*, que produzem ácido láctico e mantêm o pH vaginal ácido, criando



uma barreira contra patógenos (RAVEL; MORENO; SIMÓN, 2021). Essa microbiota ideal também contribui para a modulação da imunidade local e para a proteção contra infecções ascendentes.

No entanto, a disbiose — caracterizada pela redução de lactobacilos e aumento de anaeróbios como *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae* e *Prevotella spp.* — está associada à vaginose bacteriana (VB), endometrite, doença inflamatória pélvica (DIP) e infertilidade (GUO; ZHANG, 2024; RAVEL; MORENO; SIMÓN, 2021). A VB aumenta a suscetibilidade a infecções sexualmente transmissíveis (ISTs), como clamídia e gonorreia, que por sua vez elevam o risco de DIP e infertilidade tubária.

Além disso, a microbiota endometrial — embora menos estudada — também desempenha papel crucial na receptividade endometrial e na implantação embrionária. Estudos demonstram que mulheres com microbiota endometrial dominada por não-lactobacilos apresentam menores taxas de gravidez e implantação em ciclos de fertilização in vitro (RAVEL; MORENO; SIMÓN, 2021).

4.2 INFECÇÕES ASCENDENTES E DOENÇA INFLAMATÓRIA PÉLVICA

A ascensão de patógenos da vagina para o útero e anexos pode desencadear processos inflamatórios crônicos, como a endometrite e a DIP. A DIP aguda é causada por anaeróbios estritos ou facultativos, incluindo *Gardnerella*, *Mobiluncus* e *Mycoplasma genitalium*, e está associada a dor pélvica, abscessos tubo-ovarianos, gravidez ectópica e infertilidade (RAVEL; MORENO; SIMÓN, 2021).

A endometrite crônica, por sua vez, é uma condição mais sutil, frequentemente assintomática, mas com impacto significativo na fertilidade. É caracterizada pela infiltração de plasmócitos CD138+ no estroma endometrial, sendo diagnosticada por imunohistoquímica (KITAYA; YASUO, 2023; KLIMASZYK et al., 2023). Os principais agentes etiológicos incluem *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Mycoplasma/Ureaplasma* e *Mycobacterium spp.*

A EC tem sido identificada em até 53% das mulheres com endometriose, dependendo dos critérios diagnósticos utilizados (KITAYA; YASUO, 2023). Ambas as condições compartilham um microambiente inflamatório semelhante, com aumento de macrófagos M2, células NK disfuncionais, células T ativadas e expressão elevada de imunoglobulinas (KLIMASZYK et al., 2023; SINGH; SETHI, 2022).

Além disso, a EC está associada à falha repetida de implantação, perda gestacional recorrente e redução das taxas de gravidez clínica e nascidos vivos em FIV. A correção da EC com antibióticos específicos tem demonstrado melhora significativa nos resultados reprodutivos, sugerindo que a



identificação e o tratamento da EC devem ser incorporados ao manejo da infertilidade na endometriose (KITAYA; YASUO, 2023).

A presença de infecções crônicas altera profundamente o perfil imunológico do endométrio. Há aumento de células dendríticas imaturas, linfócitos T CD4+ e CD8+, células NK e macrófagos M2, além de expressão elevada de citocinas pró-inflamatórias como IL-6, IL-8 e TNF- α (KLIMASZYK et al., 2023). Essas alterações comprometem a receptividade endometrial e favorecem a persistência de lesões endometrióticas. A disbiose também afeta a integridade do muco cervical, facilitando a ascensão de patógenos e a colonização do trato reprodutivo superior. Enzimas como sialidases e mucinases degradam as mucinas, aumentando a adesão bacteriana e a inflamação (RAVEL; MORENO; SIMÓN, 2021).

A identificação da EC e da disbiose vaginal como fatores agravantes da endometriose abre novas possibilidades terapêuticas. O uso de antibióticos direcionados, como metronidazol, clindamicina e secnidazol, tem mostrado eficácia na erradicação dos plasmócitos CD138+ e na restauração da função endometrial (KITAYA; YASUO, 2023; SINGH; SETHI, 2022).

Além disso, a modulação da microbiota vaginal e endometrial com probióticos contendo *Lactobacillus crispatus* tem sido estudada como estratégia para reduzir a recorrência da VB e melhorar a receptividade endometrial (RAVEL; MORENO; SIMÓN, 2021). A medicina de precisão, baseada na caracterização molecular da microbiota e do perfil imunológico endometrial, pode permitir a identificação de subgrupos de pacientes com maior risco de infertilidade e falha de implantação, orientando intervenções personalizadas e mais eficazes.

A microbiota vaginal e endometrial, as infecções ascendentes e a endometrite crônica desempenham papéis centrais na fisiopatologia da endometriose e na infertilidade associada. A integração desses fatores ao diagnóstico e tratamento da doença é essencial para uma abordagem mais completa, eficaz e personalizada. O futuro da ginecologia reprodutiva passa pela incorporação de testes moleculares, terapias antimicrobianas e estratégias de modulação da microbiota, com foco na preservação da fertilidade e na melhoria da qualidade de vida das pacientes.

4.3 BIOMARCADORES, EXOSSOMOS E DIAGNÓSTICO PRECOCE NA ENDOMETRIOSE:

A endometriose é uma doença ginecológica crônica, multifatorial e estrogênio-dependente, cuja complexidade clínica e heterogeneidade histológica tornam o diagnóstico precoce um desafio persistente. Atualmente, o diagnóstico definitivo ainda depende de laparoscopia com confirmação histológica, um procedimento invasivo que contribui para o atraso médio de 7 a 10 anos entre o início



dos sintomas e o diagnóstico (GIUDICE et al., 2023). Nesse contexto, a identificação de biomarcadores não invasivos, especialmente aqueles derivados de exossomos, representa uma fronteira promissora para a medicina de precisão na endometriose.

MicroRNAs (miRNAs) são pequenas moléculas de RNA não codificante que regulam a expressão gênica pós-transcricionalmente. Na endometriose, diversos miRNAs estão desregulados, influenciando processos como inflamação, angiogênese, evasão imune e proliferação celular (GHASEMI et al., 2022). MiRNAs como miR-451a, miR-130b, miR-1908 e miR-21 foram identificados em amostras de fluido peritoneal e soro de pacientes com endometriose, com expressão diferencial em relação a controles saudáveis (FREGER; LEONARDI; FOSTER, 2021).

Além dos miRNAs, os longos RNAs não codificantes (lncRNAs) também têm sido implicados na patogênese da endometriose. LncRNAs como TC0101441 estão associados à migração e invasão de células estromais endometriais, sendo considerados potenciais biomarcadores e alvos terapêuticos (FREGER; LEONARDI; FOSTER, 2021).

A análise bioinformática dessas moléculas revelou envolvimento em vias como Hippo, MAPK, TNF- α e síntese de retículo endoplasmático, todas relevantes para a fisiopatologia da doença (GHASEMI et al., 2022).

Exossomos são vesículas extracelulares de 30 a 150 nm liberadas por praticamente todas as células, contendo proteínas, lipídios, mRNAs, miRNAs e lncRNAs. Na endometriose, exossomos derivados do fluido peritoneal, soro e meio de cultura de células endometriais apresentam carga molecular alterada, refletindo o estado patológico do tecido (FREGER; LEONARDI; FOSTER, 2021).

Estudos demonstraram que exossomos de pacientes com endometriose carregam proteínas como trombospondina-1 (THBS1), SERPINF1 e angiopoietina-6, associadas à angiogênese e modulação imunológica. Essas vesículas também influenciam a formação de tubos capilares, crescimento de neuritos e polarização de macrófagos, contribuindo para a dor e progressão da doença (FREGER; LEONARDI; FOSTER, 2021).

A vantagem dos exossomos como biomarcadores está na sua estabilidade, acessibilidade em fluidos corporais e capacidade de refletir o microambiente celular. Eles podem ser isolados de sangue, urina, fluido peritoneal e meio de cultura, permitindo o desenvolvimento de testes não invasivos para triagem e monitoramento da endometriose.



4.4 APLICAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO PRECOCE

A utilização de biomarcadores derivados de exossomos pode revolucionar o diagnóstico da endometriose. Testes baseados em miRNAs e lncRNAs exossomais têm potencial para identificar a doença em estágios iniciais, antes da formação de lesões extensas ou comprometimento anatômico. Isso é especialmente relevante em adolescentes e mulheres jovens com sintomas inespecíficos, nos quais a laparoscopia pode ser evitada.

Além disso, a caracterização da carga exossomal pode permitir a estratificação molecular da endometriose, identificando subtipos com maior risco de infertilidade, dor severa ou resistência ao tratamento hormonal. Essa abordagem personalizada pode orientar decisões terapêuticas mais eficazes e reduzir o tempo até o diagnóstico (GIUDICE et al., 2023).

Apesar do avanço na identificação de biomarcadores promissores, ainda existem desafios técnicos e clínicos. A padronização dos métodos de isolamento e caracterização de exossomos é essencial para garantir reproduzibilidade e comparabilidade entre estudos. Além disso, a validação clínica em grandes coortes multicêntricas é necessária para confirmar a sensibilidade, especificidade e valor preditivo dos biomarcadores propostos.

A integração de dados ômicos — transcriptômica, proteômica e metabolômica — com inteligência artificial pode acelerar a descoberta de assinaturas moleculares robustas para diagnóstico precoce. A incorporação desses testes em protocolos clínicos pode reduzir o atraso diagnóstico, melhorar o manejo da dor e preservar a fertilidade das pacientes.

Biomarcadores moleculares e exossomos representam uma das áreas mais promissoras na pesquisa translacional da endometriose. Sua aplicação no diagnóstico precoce, estratificação de risco e monitoramento terapêutico pode transformar o paradigma clínico da doença, promovendo uma abordagem mais precisa, personalizada e menos invasiva. Com o avanço das tecnologias de biologia molecular e bioinformática, espera-se que esses marcadores sejam incorporados à prática clínica nos próximos anos, beneficiando milhões de mulheres em todo o mundo.

4.5 INFERTILIDADE E IMPACTO REPRODUTIVO

Nos estágios avançados da endometriose, a formação de aderências pélvicas, endometriomas ovarianos e distorções anatômicas pode prejudicar a captação do óvulo pelas tubas uterinas, dificultar o transporte gamético e embriológico e comprometer a fecundação natural (VERCELLINI et al., 2023). A presença de lesões infiltrativas profundas (DIE) no septo retovaginal, intestino ou bexiga



também está associada a dor intensa e disfunção sexual, o que pode reduzir a frequência das relações sexuais e, consequentemente, a chance de concepção espontânea (GRUBER; MECHSNER, 2021).

A endometriose é caracterizada por um estado inflamatório crônico no ambiente peritoneal. Macrófagos ativados, células dendríticas e linfócitos T secretam citocinas pró-inflamatórias como IL-6, TNF- α e IL-1 β , que alteram a função tubária, prejudicam a fertilização e comprometem o desenvolvimento embrionário precoce (GIUDICE et al., 2023; HOGG; HORNE; ERIN, 2020). Além disso, o fluido peritoneal de mulheres com endometriose contém exossomos com carga molecular alterada, incluindo miRNAs e proteínas que afetam a angiogênese, a neurogênese e a função celular endometrial (FREGER; LEONARDI; FOSTER, 2021).

Estudos demonstram que a endometriose pode comprometer a qualidade dos óócitos, mesmo em mulheres jovens com reserva ovariana preservada. O estresse oxidativo, a inflamação local e a presença de endometriomas estão associados à disfunção mitocondrial, alterações epigenéticas e menor competência meiótica dos óócitos (CHEN et al., 2023). Isso se reflete em taxas mais baixas de fertilização, desenvolvimento embrionário e implantação, mesmo em ciclos de fertilização in vitro (FIV).

A receptividade endometrial é fundamental para a implantação embrionária. Na endometriose, o endométrio eutópico apresenta alterações na expressão de genes relacionados à adesão, angiogênese e imunotolerância, como HOXA10, integrinas, LIF e VEGF (GIUDICE et al., 2023). Além disso, há desregulação da atividade das células NK uterinas, que desempenham papel essencial na remodelação vascular e na tolerância materno-fetal (YANG et al., 2024).

A presença concomitante de endometrite crônica (EC), caracterizada por infiltração de plasmócitos CD138+ no estroma endometrial, agrava ainda mais a receptividade endometrial. A EC está associada à falha repetida de implantação, perda gestacional recorrente e redução das taxas de gravidez clínica e nascidos vivos em FIV (KITAYA; YASUO, 2023; KLIMASZYK et al., 2023).

A composição da microbiota vaginal e endometrial influencia diretamente a fertilidade. A vaginose bacteriana (VB), marcada pela redução de lactobacilos e aumento de anaeróbios como Gardnerella vaginalis e Atopobium vaginae, está associada à endometrite, doença inflamatória pélvica (DIP) e infertilidade tubária (RAVEL; MORENO; SIMÓN, 2021). Mulheres com microbiota dominada por lactobacilos apresentam melhores taxas de implantação e gravidez em FIV, enquanto aquelas com microbiota disbiótica têm resultados reprodutivos inferiores (GUO; ZHANG, 2024).

A obesidade é outro fator que influencia negativamente a fertilidade em mulheres com endometriose. O tecido adiposo promove inflamação sistêmica, altera o perfil hormonal e afeta a



expressão de genes no endométrio relacionados à receptividade e à angiogênese (GONNELLA et al., 2024). Mulheres obesas com endometriose apresentam maior risco de falha de implantação e complicações gestacionais.

A endometriose frequentemente coexiste com outras condições ginecológicas, como adenomiose e miomas uterinos, que também comprometem a fertilidade (VERCELLINI et al., 2023; DON et al., 2023). Além disso, há associação com doenças autoimunes como lúpus eritematoso sistêmico e síndrome de Sjögren, que podem afetar a função ovariana, a implantação e a manutenção da gestação (HAMOUDA et al., 2023; ZERVOU et al., 2024).

4.6 ESTRATÉGIAS TERAPÉUTICAS PARA PRESERVAÇÃO DA FERTILIDADE

O manejo da infertilidade na endometriose deve ser individualizado. Em casos leves, a concepção espontânea pode ser possível após tratamento clínico ou cirúrgico. Em casos moderados a graves, a FIV é frequentemente indicada. A cirurgia para remoção de endometriomas ou lesões infiltrativas pode melhorar os resultados reprodutivos, mas deve ser cuidadosamente avaliada para evitar prejuízo à reserva ovariana (VERCELLINI et al., 2023).

A correção da endometrite crônica com antibióticos específicos tem demonstrado melhora significativa nas taxas de implantação e gravidez em FIV (KITAYA; YASUO, 2023). Além disso, estratégias como modulação da microbiota vaginal com probióticos e controle do peso corporal são importantes para otimizar o ambiente reprodutivo.

A infertilidade associada à endometriose é resultado de uma interação complexa entre fatores anatômicos, inflamatórios, imunológicos, hormonais e microbianos. O impacto reprodutivo da doença vai além da dificuldade de concepção, afetando também a qualidade dos gametas, a receptividade endometrial e a manutenção da gestação. A abordagem terapêutica deve ser multidisciplinar, personalizada e baseada em evidências, considerando o perfil clínico, reprodutivo e imunológico de cada paciente.

4.7 TERAPIAS HORMONAIAS, SERMS E FITOTERÁPICOS

A endometriose é uma doença ginecológica crônica e multifatorial, cuja progressão e sintomatologia estão fortemente ligadas à ação do estrogênio. Por isso, o tratamento médico tem como principal objetivo suprimir a atividade estrogênica, reduzir a inflamação e controlar os sintomas dolorosos, especialmente em pacientes que não desejam engravidar no curto prazo (VANNUCCINI et al., 2022).



As terapias hormonais são a primeira linha de tratamento para a endometriose, atuando na supressão do ciclo menstrual e na redução da atividade das lesões ectópicas. Os principais agentes utilizados incluem:

- **Anticoncepcionais combinados (estrogênio + progestagênio):** promovem amenorreia e reduzem a dor associada à menstruação. São eficazes em casos leves a moderados, com perfil de segurança bem estabelecido (VANNUCCINI et al., 2022).
- **Progestagênios isolados:** como o dienogeste, que inibe a proliferação endometrial e induz decidualização e atrofia das lesões. São indicados para pacientes com contraindicação ao estrogênio ou com sintomas refratários (BRICHANT et al., 2021).
- **Agonistas do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH):** promovem um estado hipoestrogênico semelhante à menopausa, reduzindo significativamente a dor e o volume das lesões. No entanto, seu uso prolongado está associado à perda de densidade óssea e sintomas climatéricos, sendo necessário o uso de terapia de reposição hormonal complementar (VANNUCCINI et al., 2022).
- **Antagonistas de GnRH:** como o elagolix, representam uma nova geração de medicamentos que oferecem supressão hormonal com menor impacto sobre a densidade óssea, permitindo maior flexibilidade terapêutica (BRICHANT et al., 2021).

Essas abordagens são eficazes no controle da dor, mas não promovem cura da doença. Além disso, não são indicadas para mulheres que desejam engravidar, pois interferem na ovulação e na receptividade endometrial.

Os SERMs são compostos que atuam como agonistas ou antagonistas do receptor de estrogênio de forma seletiva, dependendo do tecido-alvo. Essa propriedade os torna promissores para o tratamento da endometriose, pois podem bloquear a ação do estrogênio nas lesões ectópicas sem afetar negativamente outros tecidos, como osso e sistema cardiovascular (VAN HOESEL et al., 2021).

O principal SERM estudado na endometriose é o raloxifeno, amplamente utilizado no tratamento da osteoporose pós-menopausa. No entanto, os resultados clínicos têm sido decepcionantes. Uma revisão sistemática da Cochrane concluiu que o raloxifeno não apresentou benefício significativo no alívio da dor pélvica ou na prevenção da recorrência da endometriose após cirurgia (VAN HOESEL et al., 2021). Pelo contrário, o estudo foi interrompido precocemente devido ao retorno mais rápido da dor no grupo tratado com raloxifeno.



Além disso, os eventos adversos relatados incluíram dor pélvica, cistos ovarianos, cefaleia, enxaqueca e depressão, sem diferença estatística significativa em relação ao placebo. A qualidade da evidência foi considerada muito baixa, devido ao pequeno número de participantes e à ausência de dados robustos sobre desfechos clínicos relevantes (VAN HOESEL et al., 2021).

Outros SERMs, como bazedoxifeno, toremifeno e ospemifeno, ainda não foram suficientemente estudados na endometriose, embora apresentem perfis farmacológicos interessantes. A seletividade tecidual desses compostos pode oferecer vantagens terapêuticas, mas são necessários ensaios clínicos bem desenhados para avaliar sua eficácia e segurança.

Os fitoestrógenos são compostos naturais encontrados em plantas, como isoflavonas da soja, lignanas e cumestanos, que possuem estrutura semelhante ao estrogênio e podem se ligar aos receptores hormonais, modulando sua atividade (CAI et al., 2021).

Estudos experimentais sugerem que os fitoestrógenos podem exercer efeitos anti-inflamatórios, antioxidantes e antiproliferativos sobre as células endometriais, reduzindo a expressão de citocinas pró-inflamatórias, como IL-6 e TNF- α , e inibindo a angiogênese (CAI et al., 2021). Além disso, podem interferir na atividade da aromatase, enzima responsável pela síntese local de estrogênio nas lesões endometrióticas.

Apesar do potencial terapêutico, os dados clínicos sobre fitoestrógenos na endometriose ainda são limitados. A variabilidade na composição dos extratos vegetais, a biodisponibilidade dos compostos e a ausência de padronização dificultam a comparação entre estudos. Além disso, há preocupação com o risco de efeitos estrogênicos indesejados, especialmente em pacientes com histórico de câncer hormônio-dependente.

No entanto, o interesse por terapias naturais e integrativas tem crescido, especialmente entre mulheres que buscam alternativas aos tratamentos hormonais convencionais. A fitoterapia pode representar uma abordagem complementar, desde que baseada em evidências e supervisionada por profissionais qualificados.

As terapias hormonais continuam sendo a base do tratamento da endometriose, com eficácia comprovada no controle da dor e na supressão da atividade das lesões. Os SERMs, embora promissores em teoria, ainda não demonstraram benefício clínico significativo. Já os fitoestrógenos e fitoterápicos oferecem uma alternativa natural, mas carecem de evidência robusta para recomendação formal.

A escolha do tratamento deve considerar o perfil clínico da paciente, seus objetivos reprodutivos, tolerância aos efeitos adversos e preferências pessoais. A medicina de precisão, baseada



em biomarcadores e subtipos moleculares, pode futuramente orientar decisões terapêuticas mais eficazes e individualizadas.

4.8 MEDICINA DE PRECISÃO E PERSPECTIVAS FUTURAS

A abordagem da endometriose na era da medicina de precisão requer a integração de dados genômicos, epigenéticos, imunológicos e ambientais. A heterogeneidade da doença demanda terapias personalizadas, que considerem o perfil molecular e clínico de cada paciente (GIUDICE et al., 2023).

A identificação de subtipos moleculares da endometriose pode orientar decisões terapêuticas mais eficazes e reduzir o tempo até o diagnóstico, que atualmente pode ultrapassar sete anos. Além disso, a incorporação de terapias não hormonais, como antibióticos para casos com EC concomitante, e o uso de exossomos como veículos terapêuticos, representam fronteiras emergentes na pesquisa translacional (KITAYA; YASUO, 2023; FREGER; LEONARDI; FOSTER, 2021; BRICHANT et al., 2021).

5 CONCLUSÃO

A endometriose é uma doença ginecológica complexa, multifatorial e de impacto sistêmico, cuja compreensão exige uma abordagem integrativa entre imunobiologia, endocrinologia, microbiologia, genética e medicina reprodutiva. Ao longo desta revisão, foi possível evidenciar que os mecanismos inflamatórios e imunológicos desempenham papel central na patogênese da doença, contribuindo para a implantação e persistência de lesões ectópicas, bem como para a dor crônica e infertilidade associadas.

A disfunção de células imunes como macrófagos, células NK e linfócitos T, aliada à produção exacerbada de citocinas pró-inflamatórias, cria um microambiente permissivo à evasão imunológica e à progressão da endometriose. A sobreposição com doenças autoimunes e a presença de endometrite crônica reforçam o caráter sistêmico e imunológico da condição, ampliando as possibilidades diagnósticas e terapêuticas.

A influência da microbiota vaginal e intestinal na modulação da imunidade local e na receptividade endometrial destaca a importância de se considerar o eixo microbiota-imunidade como alvo terapêutico. A identificação de disbiose e infecções subclínicas, como a endometrite crônica, permite intervenções precoces que podem melhorar significativamente os desfechos reprodutivos.

O impacto da endometriose na fertilidade é multifacetado, envolvendo desde alterações anatômicas e inflamatórias até comprometimento da qualidade oocitária e da receptividade



endometrial. A integração de biomarcadores moleculares, como microRNAs e exossomos, representa uma das mais promissoras estratégias para o diagnóstico precoce e a estratificação personalizada da doença, especialmente em mulheres jovens e em idade fértil.

Do ponto de vista terapêutico, embora as abordagens hormonais tradicionais permaneçam eficazes no controle da dor e da progressão da doença, há necessidade urgente de alternativas mais seguras e individualizadas. Os moduladores seletivos do receptor de estrogênio (SERMs) e os fitoestrógenos oferecem caminhos inovadores, mas ainda carecem de evidência clínica robusta. A proposta de tratamento antibiótico para casos com endometrite crônica associada à endometriose é uma estratégia emergente que merece atenção especial.

Diante da heterogeneidade clínica e molecular da endometriose, torna-se evidente que o futuro do manejo da doença reside na medicina de precisão. A incorporação de testes moleculares, perfis imunológicos e microbiológicos, e terapias personalizadas pode transformar o paradigma atual, reduzindo o tempo até o diagnóstico, otimizando os tratamentos e melhorando a qualidade de vida das pacientes.

Assim, esta revisão sistemática reforça a necessidade de uma abordagem multidisciplinar, baseada em evidências e centrada na paciente, para enfrentar os desafios da endometriose em todas as suas dimensões — clínica, reprodutiva, imunológica e social.



REFERÊNCIAS

- BRICHANT, Geraldine et al. New therapeutics in endometriosis: a review of hormonal, non-hormonal, and non-coding RNA treatments. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 22, n. 19, p. 10498, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34638843/>. Acesso em: 4 nov. 2025.
- CAI, Xia et al. Phytoestrogens for the management of endometriosis: findings and issues. *Pharmaceuticals*, v. 14, n. 6, p. 569, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34198709/>. Acesso em: 4 nov. 2025.
- CAMBONI, Alessandra; MARBAIX, Etienne. Ectopic endometrium: the pathologist's perspective. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 22, n. 20, p. 10974, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34681634/>. Acesso em: 4 nov. 2025.
- CHEN, Liang-Hsuan et al. A lifelong impact on endometriosis: pathophysiology and pharmacological treatment. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 24, n. 8, p. 7503, 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37108664/>. Acesso em: 4 nov. 2025.
- DON, Emma E. et al. Endometrial angiogenesis of abnormal uterine bleeding and infertility in patients with uterine fibroids—A systematic review. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 24, n. 8, p. 7011, 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37108180/>. Acesso em: 4 nov. 2025.
- FREGER, Shay; LEONARDI, Mathew; FOSTER, Warren George. Exosomes and their cargo are important regulators of cell function in endometriosis. *Reproductive BioMedicine Online*, v. 43, n. 3, p. 370–378, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34272164/>. Acesso em: 4 nov. 2025.
- GHASEMI, Fahimeh et al. MicroRNAs dysregulation as potential biomarkers for early diagnosis of endometriosis. *Biomedicines*, v. 10, n. 10, p. 2558, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36289820/>. Acesso em: 4 nov. 2025.
- GIUDICE, Linda C. et al. Endometriosis in the era of precision medicine and impact on sexual and reproductive health across the lifespan and in diverse populations. *The FASEB Journal*, v. 37, n. 9, 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37641572/>. Acesso em: 4 nov. 2025.
- GONNELLA, Francesca et al. The molecular link between obesity and the endometrial environment: a starting point for female infertility. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 25, n. 13, p. 6855, 2024. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38999965/>. Acesso em: 4 nov. 2025.
- GRUBER, Teresa Mira; MECHSNER, Sylvia. Pathogenesis of endometriosis: the origin of pain and subfertility. *Cells*, v. 10, n. 6, p. 1381, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34205040/>. Acesso em: 4 nov. 2025.
- GUO, Cuishan; ZHANG, Chiyuan. Role of the gut microbiota in the pathogenesis of endometriosis: a review. *Frontiers in Microbiology*, v. 15, p. 1363455, 2024. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38505548/>. Acesso em: 4 nov. 2025.
- HAMOUDA, Ranim K. et al. The comorbidity of endometriosis and systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Cureus*, v. 15, n. 7, 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37621818/>. Acesso em: 4 nov. 2025.



HOGG, Chloe; HORNE, Andrew W.; ERIN, Greaves. Endometriosis-associated macrophages: origin, phenotype, and function. *Frontiers in Endocrinology*, v. 11, p. 7, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32038499/>. Acesso em: 4 nov. 2025.

KITAYA, Kotaro; YASUO, Tadahiro. Commonalities and disparities between endometriosis and chronic endometritis: therapeutic potential of novel antibiotic treatment strategy against ectopic endometrium. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 24, n. 3, p. 2059, 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36768381/>. Acesso em: 4 nov. 2025.

KLIMASZYK, Katarzyna et al. Chronic endometritis—is it time to clarify diagnostic criteria? *Ginekologia Polska*, v. 94, n. 2, p. 152–157, 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36511457/>. Acesso em: 4 nov. 2025.

PASCOTTINI, O. Bogado et al. General and comparative aspects of endometritis in domestic species: a review. *Reproduction in Domestic Animals*, v. 58, p. 49–71, 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37191856/>. Acesso em: 4 nov. 2025.

RAVEL, Jacques; MORENO, Inmaculada; SIMÓN, Carlos. Bacterial vaginosis and its association with infertility, endometritis, and pelvic inflammatory disease. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, v. 224, n. 3, p. 251–257, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33091407/>. Acesso em: 4 nov. 2025.

SINGH, Neeta; SETHI, Ankita. Endometritis—diagnosis, treatment and its impact on fertility—a scoping review. *JBRA Assisted Reproduction*, v. 26, n. 3, p. 538, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35621273/>. Acesso em: 4 nov. 2025.

VAN HOESEL, Maaike H. T. et al. Selective oestrogen receptor modulators (SERMs) for endometriosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, n. 5, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33973648/>. Acesso em: 4 nov. 2025.

VANNUCCINI, Silvia et al. Hormonal treatments for endometriosis: the endocrine background. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, v. 23, n. 3, p. 333–355, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34405378/>. Acesso em: 4 nov. 2025.

VERCELLINI, Paolo et al. Association of endometriosis and adenomyosis with pregnancy and infertility. *Fertility and Sterility*, v. 119, n. 5, p. 727–740, 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36948440/>. Acesso em: 4 nov. 2025.

YANG, Shaoliang et al. An estrogen–NK cells regulatory axis in endometriosis, related infertility, and miscarriage. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 25, n. 6, p. 3362, 2024. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38542336/>. Acesso em: 4 nov. 2025.

ZERVOU, Maria I. et al. Association of endometriosis with Sjögren's syndrome: genetic insights. *International Journal of Molecular Medicine*, v. 53, n. 2, p. 20, 2024. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38186322/>. Acesso em: 4 nov. 2025.