

**CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA EDUCAÇÃO E SAÚDE
GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA**

NATASHA SOARES DA CUNHA GANDARA

**ENDOMETRIOSE E INFERTILIDADE FEMININA NA REPRODUÇÃO
HUMANA**

Trabalho de conclusão de curso apresentado em formato de artigo científico ao CEUB como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Biomedicina, sob a orientação da Prof^a Dr^a Fernanda Costa Vinhaes de Lima.

**BRASÍLIA
2021**

AGRADECIMENTOS

Agradeço à Deus pelo amor incondicional, pela determinação e coragem nos momentos mais difíceis da minha vida. Por estar sempre me iluminando, desde os primeiros passos, das comemorações até as frustrações. Ao anjo que me guia e guarda. Amém.

Agradeço à minha família querida, pelas palavras de incentivo e apoio e por cuidarem de mim. Agradeço aos meus maravilhosos responsáveis. À minha mãe e ao meu pai, Vanessa Soares e Roberto Gandara. Aos meus avós, Olga Soares, Maurício Cerqueira, Fernando Rubens, Roberto Tesini Gandara e Fátima Gandara por priorizarem meus estudos e tornarem possível esse caminho para este sonho. À minha irmã, Ananda Soares, às minhas tias, Patrícia Gandara, Francine Soares, Rita Cunha e ainda ao meu pequeno sobrinho Matheus pelas palavras e por todo amor que me impulsionam a seguir sempre em frente.

Agradeço aos meus verdadeiros amigos e ao meu namorado, João Pedro Carvalho Branco. Às minhas melhores amigas Maria Clara Groba, Vitória Azevedo e Luana Maurer, minhas calouras Ana Carolina, Paola, Marcela e Priscila, à minha confidente Gabi Vendramini e aos meus amigos Nailê, Lucas Duarte, Leth Azevedo, Janot e Ana Godinho por entenderem os momentos em que estive ausente e estarem sempre dispostos a me ajudar.

Agradeço especialmente à minha alma gêmea, Ana Carolina Guimarães, por estar diariamente lutando comigo e se empenhando em todos os momentos. Sem você, nada disso seria possível. Foi o maior e melhor presente que eu poderia ter recebido nessa caminhada. Gratidão imensa pelo ser que você é e por toda energia radiante que você transmite. Te vibro.

Agradeço infinitamente aos meus incríveis professores, pelas dicas e principalmente por me educarem. Vocês que me guiaram ao longo deste curso, cada um de vocês me acrescentaram em diferentes áreas da Biomedicina, como profissional e como cidadã. Em especial, à minha professora e orientadora Fernanda Vinhaes de Lima pelo exemplo de pessoa, mãe, educadora e mulher excepcional que ela é. As professoras Maria Creuza, Anabele Azevedo, Ana Cláudia, Letícia Paiva, Kelly Cristina e Fabíola Castro, que além de nos trazer vários ensinamentos, deram e nos mostraram o que é o amor pela profissão e aos alunos. Aos professores Paulo Queiroz, Bruno Milagres e Milton Rego, que tem um espaço imenso no meu coração. À orientadora Jacqueline

Coimbra e aos professores Mauro Castro e Eduardo Cyrino que realizam muito esforço para ajudarem no meu crescimento profissional. À professora Tânia Andrade que mesmo nos dando várias broncas, nos ensinou o que é responsabilidade e determinação. À embriologista Christina Morishima que me apresentou à minha maior vocação. A estes e aos demais profissionais que mesmos passageiros, confiaram a mim, a sua enorme sabedoria. Vocês fazem parte da minha essência, personalidade e profissionalismo. Agradeço pela tamanha dedicação na luta da profissão mais difícil do mundo que é ser educador. Sou definitivamente uma pessoa melhor depois da passagem de vocês.

Acima de tudo, quero agradecer, pois, este é apenas o começo de tudo que serei.

Endometriose e infertilidade feminina na reprodução humana

Natasha Soares da Cunha Gandara¹
Fernanda Costa Vinhaes de Lima²

Resumo

A endometriose é uma ginecopatologia caracterizada pela presença de células endometriais fora da cavidade uterina. A infertilidade associa-se a cerca de 60% das mulheres com endometriose e técnicas de reprodução assistida têm demonstrado eficácia e resultados promissores. O presente estudo teve como objetivo apresentar a viabilidade e a eficácia das técnicas de reprodução assistida para mulheres inférteis com endometriose. Trata-se de uma revisão narrativa, construída por referências entre os anos de 2011 e 2021. Apesar de acometer 10 a 22% das mulheres férteis, no mundo, a etiopatogenia da endometriose ainda é controversa. A endometriose é classificada em quatro estágios, conforme localização e gravidade e a mudança na anatomia é o principal fator que leva à infertilidade. As principais técnicas utilizadas no tratamento de mulheres inférteis com endometriose são criopreservação, FIV e ICSI. Evidencia-se a necessidade de novos estudos e a implementação de novas políticas públicas para essa população.

Palavras-Chave: endometriose; infertilidade; reprodução; FIV; ICSI.

Endometriosis and female infertility in assisted reproduction

Abstract

Endometriosis is a gynecopathology characterized by the presence of endometrial cells into the uterine cavity. Infertility is associated with about 60% of women with endometriosis, and assisted reproduction techniques have practice and promising results. The present study aimed to present the feasibility and effectiveness of assisted reproduction techniques for infertile women with endometriosis. This is a narrative review, built on references between 2011 and 2021. Despite affecting 10 to 22% of fertile women worldwide, the etiopathogenesis of endometriosis is still controversial. Endometriosis is selected in four stages, according to location and severity, and the change in anatomy is the main factor that leads to infertility. The main techniques used in the treatment of infertile women with endometriosis are cryopreservation, IVF and ICSI. The need for further studies and the implementation of new public policies for this population is evident.

Keywords: endometriosis; infertility; reproduction; FIV; ICSI.

¹Graduanda do Curso de Biomedicina do Centro Universitário de Brasília – CEUB.

²Doutora em Patologia Molecular. Professora do Centro Universitário de Brasília – CEUB.

1. INTRODUÇÃO

A endometriose é uma doença crônica definida como a presença de tecido endometrial fora da cavidade uterina. As lesões são ocasionadas pelo metabolismo intenso de células endometriais ectópicas, as quais possuem alta capacidade de aderência, podendo gerar fibroses e inflamação peritoneal. A inflamação é intermediada por citocinas pró-inflamatórias, capazes de afetar diretamente diversas etapas da reprodução, como a liberação de oócitos, o processo de clivagem, o desenvolvimento embrionário, além de gerar distorções anatômicas no sistema reprodutor feminino (RAMOS *et al.*, 2018; BRAGANÇA, 2019).

Essa doença é predominantemente relatada em mulheres na idade fértil ou adulta, presente mundialmente em 10 a 22% das mulheres férteis, acometendo com maior prevalência a faixa dos 25 aos 29 anos de idade. Entretanto, uma relativa parte (5 a 50%) das mulheres com endometriose são assintomáticas, fato que dificulta o seu diagnóstico (MIKHALEVA *et al.*, 2020; DON BRAGA *et al.*, 2021).

A endometriose reflete um dos problemas ginecológicos mais comuns no mundo. Sua complexa patogênese permanece até então, controversa, apesar de extensa pesquisa, os mecanismos que levam ao seu desenvolvimento ainda são desconhecidos (KRÁLÍČKOVÁ, 2014).

Entre as teorias existentes sobre a origem da endometriose, tem-se como referência: menstruação retrógrada, metaplasia celômica, restos embrionários de Müller, metástases linfáticas e vasculares, repouso da célula embrionária ou células-tronco (AMORIM *et al.*, 2018).

A mudança na anatomia do sistema genital feminino é o principal fator que leva à infertilidade na mulher com endometriose. A presença de dor advém dessa distorção anatômica e da presença de aderências. Além disso, está relacionada com a infiltração do tecido, assim, quanto mais profunda, maior seria o seu incômodo. Há também a formação de aderências por espessamento fibroso e acúmulo de sangue menstrual retrógrado (ZIMMERMANN *et al.*, 2011).

A infertilidade é determinada como a inaptidão gestacional após 12 meses ou mais de relações sexuais constantes sem contracepção, acometendo cerca de 8 a 15% dos casais durante a sua vida fértil. Entretanto, algumas mulheres com diagnóstico de endometriose podem chegar a ter prevalência de infertilidade em torno de 60% (GOMES, 2020).

Em razão de sua etiologia idiopática, não existem tratamentos definitivos para a endometriose, porém, são oferecidos alguns recursos para mulheres inférteis com endometriose que desejam engravidar. As técnicas de reprodução assistida ainda são os recursos mais eficazes para essas mulheres (MARQUI, 2014).

Os principais exemplos de sucesso na reprodução assistida são obtidos por meio das técnicas a seguir: criopreservação de gametas; FIV (fertilização *in vitro*) clássica e ICSI (microinjeção citoplasmática de espermatozoides) (TANBO; FEDORCSAK, 2017).

O presente estudo teve como objetivo evidenciar a viabilidade e a eficácia das técnicas de reprodução assistida para mulheres inférteis portadoras de endometriose.

2. MÉTODO

Trata-se de uma revisão bibliográfica no formato narrativo. Segundo Casarin *et al.*, a revisão narrativa é uma forma não sistematizada de revisar a literatura, necessário para descobrir atualizações a respeito de um determinado tema, oferecendo ao pesquisador o suporte teórico dentro de um determinado período. Pode acrescentar no debate de importantes temáticas, levantando questões e colaborando na atualização do conhecimento. A revisão narrativa deste trabalho foi executada por meio da análise de estudos contemporâneos acerca do tema proposto buscando realizar um levantamento bibliográfico das principais informações disponíveis em publicações de estudos em formas de revistas científicas, artigos, trabalhos de conclusão de curso, dissertações e teses em bancos de dados “online” como: *Scielo, Lilacs, Pubmed, BVS, Cochrane Library e Google Acadêmico*. Os descritores utilizados foram: endometriose; infertilidade; reprodução; FIV; ICSI; pesquisados nos idiomas português, inglês e espanhol, separadamente e aos pares com o auxílio do conector “AND/E”.

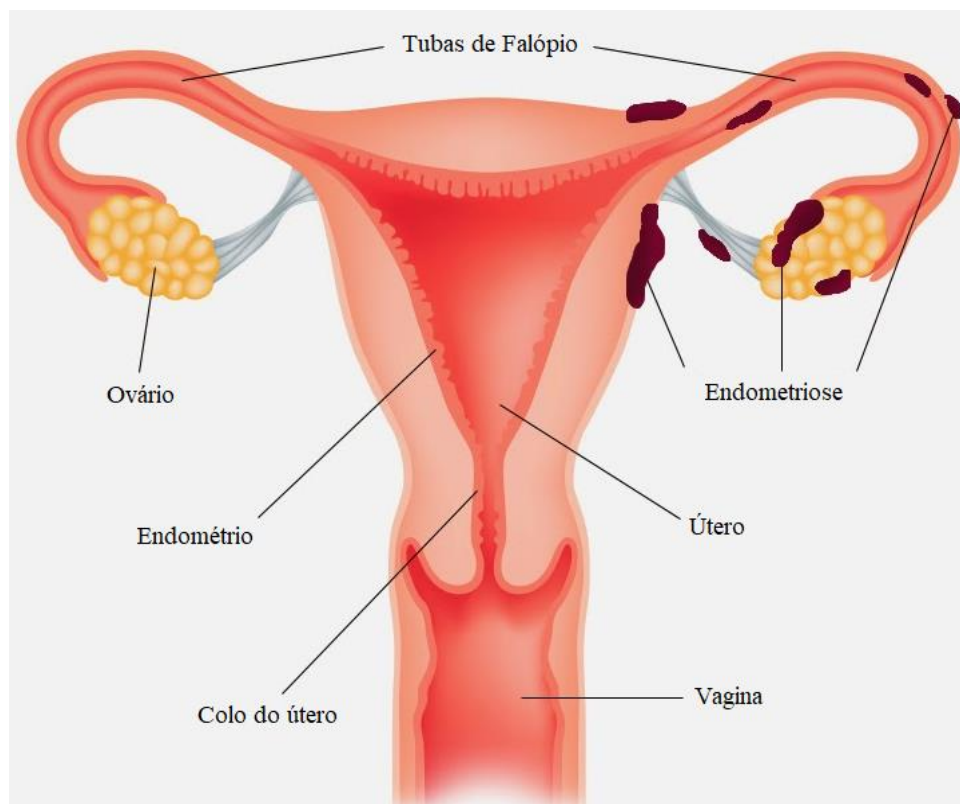
Foram selecionados 25 artigos científicos, 1 livro, 29 sites institucionais, publicados entre 2011 e 2021 nos idiomas inglês, espanhol, português e analisados na íntegra. O artigo científico com data de publicação que antecede esse período (1999) também foi incluído no trabalho por ser considerado clássico e relevante para o tema. Os critérios de exclusão empregados foram a presença de artigos que não dispunham de relação com o objetivo e tema do trabalho.

3. DESENVOLVIMENTO

3.1. A endometriose

A endometriose é uma patologia ginecológica crônica causada pela adesão e progressão das células endometriais funcionantes (glândulas e estroma) implantadas fora da cavidade corporal uterina (figura 1). Possui atividade celular ativa nas lesões endometriais ectópicas (nódulos, cistos ou endometriomas) que podem migrar facilmente para outros órgãos (BRAGANÇA, 2019).

Figura 1: Ilustração de útero com lesões endometriais. A endometriose é caracterizada pela localização anormal de células do endométrio nos ovários, tubas uterinas, intestino e demais locais.

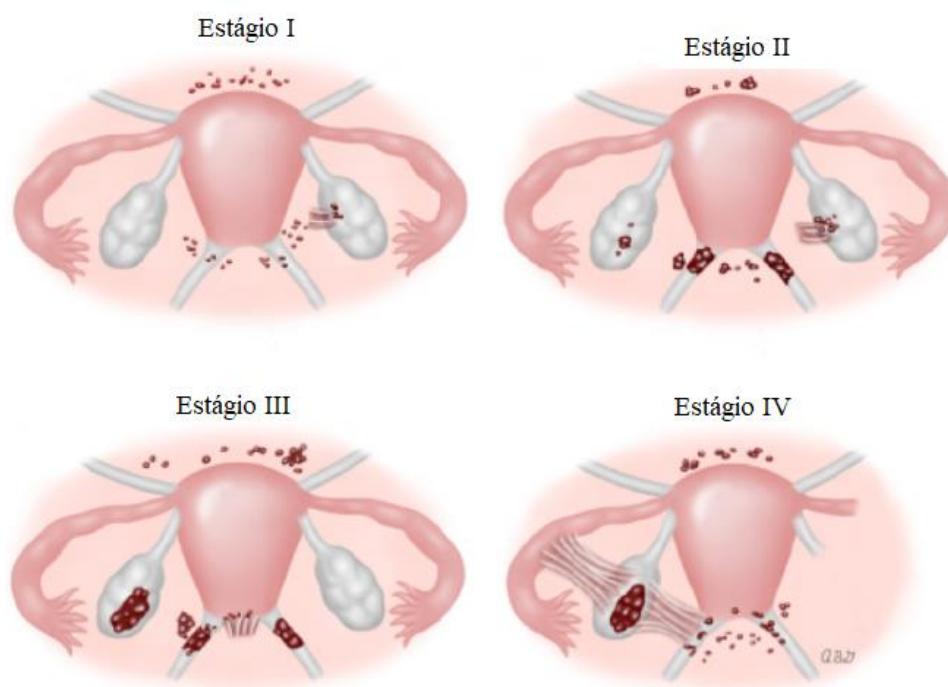


Fonte: BLOG VIRGINIA, 2021.

Segundo o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da endometriose, a doença é classificada em estágios, conforme o tamanho, a profundidade e a localização dos implantes endometriais e a gravidade das aderências. Consiste de quatro estágios e não há correlação entre o estágio da doença com prognóstico e nível de dor. O estágio 1 (doença mínima) é caracterizado pela presença de implantes isolados e sem aderências

significativas; o estágio 2 (doença leve), por implantes superficiais com menos de 5 cm, sem aderências significativas; o estágio 3 (doença moderada), por múltiplos implantes, aderências peritubárias e periovarianas evidentes; enquanto que o estágio 4 (doença grave), caracteriza-se por múltiplos implantes superficiais e profundos, incluindo endometriomas, aderências densas e firmes” (figura 2) (BRASIL, 2016).

Figura 2: Estágios de classificação da endometriose determinados pelo tamanho, profundidade, localização dos implantes endometriais e gravidade das aderências.



Fonte: BRISBANE, 2021.

A endometriose constantemente resulta em dificuldades na concepção, disfunção ovulatória, redução da fertilização e na implantação embrionária de blastocistos, situações de caráter multifatorial, com diferentes mecanismos que podem interferir na reprodução. Outro resultado bastante presente é a dor pélvica crônica, apresentando-se através da dismenorreia e/ou dispareunia de profundidade (KAUSHIK *et al.*, 2020).

Normalmente, em estudos histopatológicos, a endometriose é caracterizada como benigna, porém, a mesma já foi associada a tumores malignos, dado que as lesões crescem, se infiltram e aderem aos tecidos adjacentes. É predominantemente relatada em mulheres durante a idade fértil ou na idade adulta, geralmente diagnosticada quando se iniciam os tratamentos para a infertilidade. A endometriose está presente mundialmente em 10 a 22% das mulheres férteis (DON BRAGA *et al.*, 2021).

De acordo com Mikhaleva e colaboradores (2020), a estabilização ou a regressão da endometriose pode ser relatada durante a gestação, ou em casos de tratamentos para a amenorreia. Acontecendo com maior prevalência na faixa etária de 25 a 29 anos, conseqüentemente, a doença abrange mulheres que se encontram na faixa etária fisiológica para concepção.

Em torno de 5 a 50% das mulheres com endometriose são assintomáticas. Os sintomas associados a esse processo resultam da hemorragia cíclica que flui para os tecidos adjacentes, acarretando o aparecimento de reações inflamatórias parcialmente extensas, formações de aderências e distorções anatômicas (MORETTO *et al.*, 2021).

A endometriose representa o terceiro problema ginecológico mais comum no mundo, sendo o primeiro deles, a Candidíase e o segundo, a Síndrome do Ovário Policístico (SOP). A complexa patogênese enigmática da endometriose permanece controversa, apesar de extensa pesquisa, os mecanismos exatos que levam ao desenvolvimento da endometriose ainda permanecem desconhecidos (KRÁLÍČKOVÁ, 2014).

3.2. Etiopatogenia da endometriose

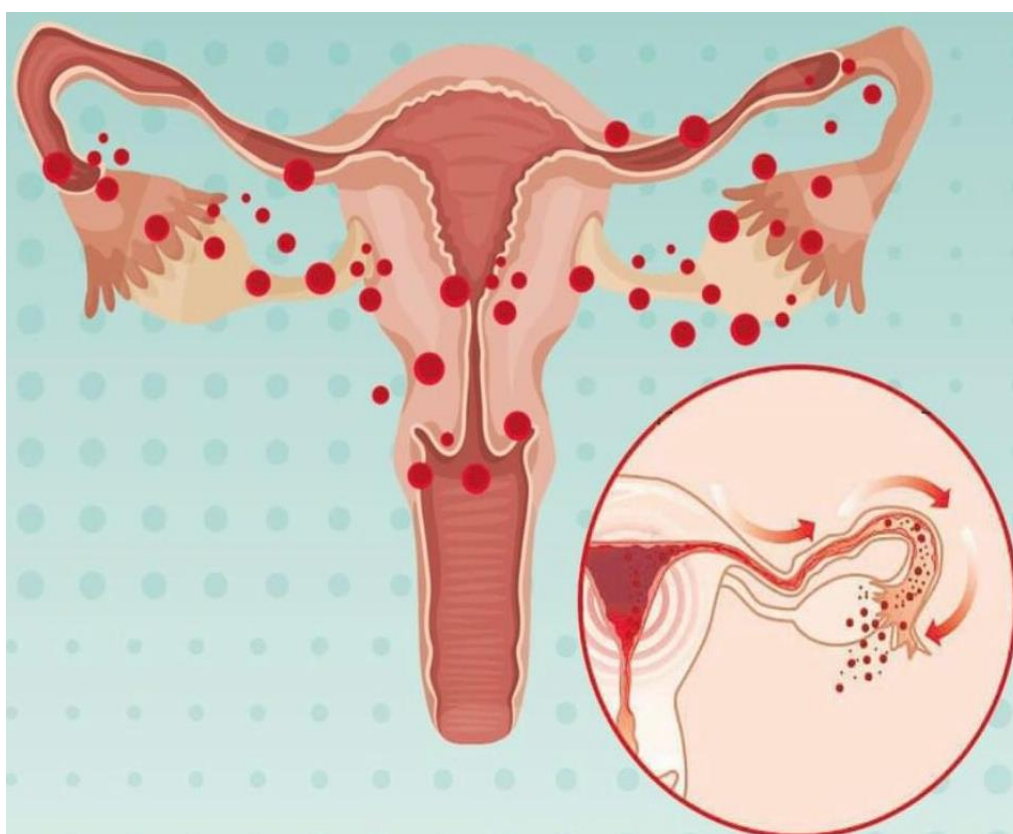
A endometriose é uma das doenças mais estudadas no campo da ginecologia, entretanto, não são conhecidas exatamente as suas causas. Entre as teorias existentes sobre a origem da endometriose, deve-se evidenciar: menstruação retrógrada, metaplasia celômica, restos embrionários de Müller, metástases linfáticas e vasculares, repouso da célula embrionária ou células-tronco (AMORIM *et al.*, 2018).

A primeira refere-se à causa potencial mais aceita, a teoria da menstruação retrógrada (figura 3) explica que haveria uma deposição do tecido do endométrio na cavidade peritoneal através das tubas uterinas durante a menstruação, assim, seriam provocadas irritações locais ocasionadas por este refluxo de sangue enriquecido de células endometriais viáveis com alta capacidade de implantação. Essa irritação, assim, provocaria a resposta inflamatória no tecido afetado. A principal crítica a essa teoria é que cerca de 70 a 90% das mulheres apresentam menstruação retrógrada e somente uma minoria desenvolve endometriose, a qual é influenciada por predisposição genética, resposta imunológica e fatores ambientais (CACCIATORI; MEDEIROS, 2015).

A segunda teoria, metaplasia celômica, indica que o epitélio peritoneal (membrana que reveste os órgãos) seria transformado em tecido endometrial por um processo de diferenciação metaplásica induzida pela ativação de um alelo oncogênico. O

microambiente peritoneal pode ser alterado por diversos fatores, como células imunológicas e ativação de citocinas pró-inflamatórias, que podem ocasionar proliferação e sobrevivência de células endometriais ectópicas. Isso pode suceder de uma irritação química ou inflamação crônica oriunda de refluxos sanguíneos menstruais (CARAÇA *et al.*, 2011). A base da sustentação dessa teoria está presente na ocorrência de endometriose em qualquer local da cavidade abdominal. Entretanto, as discordâncias são relevantes, como o fato que geralmente a endometriose sucede ao fato de que o endométrio está presente. Raros casos de homens com endometriose foram mencionados na medicina (BARBOSA; OLIVEIRA, 2015).

Figura 3: Teoria da menstruação retrógrada. O sangue menstrual se opõe ao processo natural da menstruação e ocasiona um refluxo de fragmentos celulares do endométrio para as tubas uterinas atingindo a cavidade peritoneal, órgãos pélvicos e abdominais.



Fonte: BLOG BITTENCOURT, 2021.

A terceira teoria se baseia nas evidências de que os ovários e os ductos de Müller são ambos derivados do mesmo precursor embrionário. Nas primeiras semanas de gestação, os órgãos reprodutivos são desenvolvidos a partir de folhetos embrionários

específicos, como o epitélio celômico. O mesmo dá origem ao endométrio e ao epitélio germinativo ovariano, que permanecem no peritônio pélvico, com potencial de metaplasia, surgindo como produtos, focos de endometriose (LAGANÀ *et al.*, 2017). A base da sustentação dessa teoria está na incidência da endometriose em distintos locais da cavidade abdominal, um exemplo disto é a endometriose na cavidade torácica pelo processo de metaplasia do epitélio pleural (VASCONCELOS, 2018). Como o embrião, no período embrionário, desenvolve inicialmente estruturas embriológicas femininas, que regridem com a ativação do genoma masculino, essa teoria também poderia justificar a atípica ocorrência em homens. Essa hipótese permanece obscura, pois implicaria a persistência de restos embrionários desde o desenvolvimento dos embriões até a vida adulta (SILVA, 2018).

A quarta teoria propõe metástases linfáticas e vasculares. Justifica-se a hipótese da disseminação de tecido endometrial pela via hematogênica. Desse modo, os implantes endometriais migram através dos vasos sanguíneos e/ou linfáticos e conseqüentemente, são encontrados fora da cavidade pélvica, em locais corporais mais distantes, como na pleura pulmonar, nos ossos e na pele (MISSMER *et al.*, 2021).

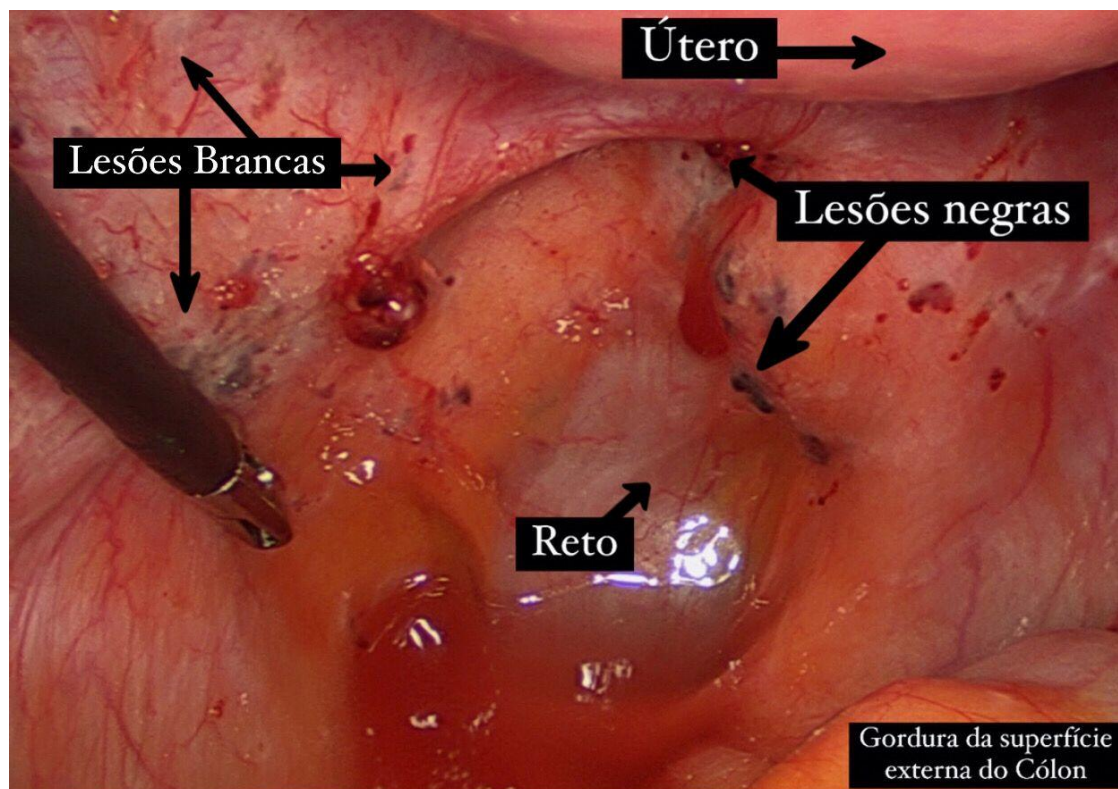
A quinta teoria, referente ao repouso da célula embrionária, sugere que células-tronco extrauterinas originadas na medula óssea podem se diferenciar em tecido endometrial. Enquanto as células-tronco provenientes do zigoto são totipotentes (capacidade de gerar qualquer tipo celular), as células-tronco adultas são multipotentes, ou seja, podem gerar múltiplos tipos celulares da mesma linhagem germinativa (OLIVEIRA, 2011). Ao passo que as células-tronco geram células progenitoras, ocorre o processo de diferenciação celular. Estas células vêm sendo identificadas em diversos tecidos e órgãos, incluindo o endométrio. O endométrio é um tecido glandular e estromal, com alta capacidade de adaptação que passa por inúmeros ciclos de regeneração. Nos últimos tempos, foi pressuposto que o processo da regeneração celular seria dependente de células-tronco situadas em nichos específicos do endométrio e que, quando expostas a determinados estímulos, como grandes concentrações de estradiol, poderiam deslocar-se para outras localidades (CINTRA, 2018).

3.3. Infertilidade feminina

A mudança na anatomia do sistema genital feminino é o principal fator que leva à infertilidade na mulher com endometriose, por isso, mostra-se a importância das investigações clínicas e histológicas visando a elucidação da doença (DE SOUSA, 2018).

A dor na endometriose advém da distorção anatômica e da presença de aderências. Além disso, está relacionada a infiltração/lesão do tecido, assim, quanto mais profunda, maior seria o seu incômodo. Há, portanto, a formação de aderências por espessamento fibroso (lesões brancas) e acúmulo de sangue menstrual eliminado (lesões negras) (figura 4), desse modo, durante o período peri-ovulatório, as células endometriais fora da cavidade respondem ao estímulo hormonal da mesma forma. Quando há descamação uterina, ocorrem pequenos sangramentos que, quando localizados no peritônio, geram irritação, ocasionando a dismenorreia e posteriormente, desenvolver dispareunia de profundidade progressiva (ZIMMERMANN *et al.*, 2011).

Figura 4: Imagem de cirurgia laparoscópica com demonstração de fibroses (lesões brancas) e acúmulo de sangue na cavidade pélvica (lesões negras).

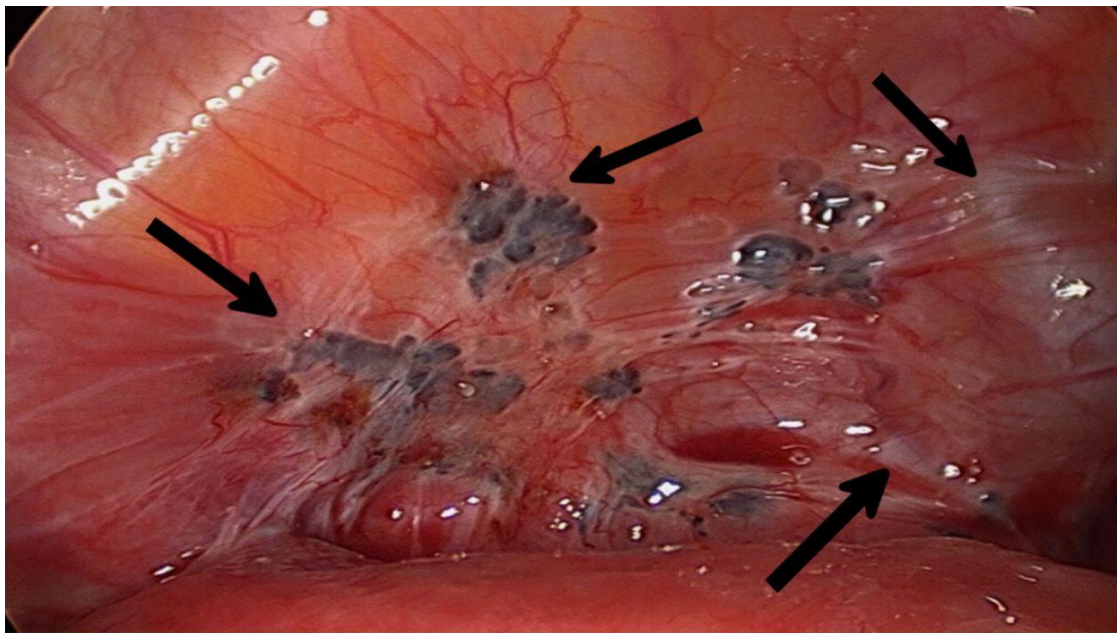


Fonte: BLOG BUTTINI, 2018.

Essa associação depende do estágio no qual essa adversidade se encontra, na endometriose severa e moderada pode levar a acometimentos na anatomia pélvica e ovulatória. Estudos apontam um declínio nas taxas de fecundidade (0,024 e 0,019) quando comparadas a mulheres férteis normais (0,15 a 0,20), evidenciando a relevância da endometriose na etiopatogênese da infertilidade (SILVA, 2012).

A endometriose ocasiona fibroses (aderências) (figura 5), que podem envolver os ovários ou as trompas, e inflamação peritoneal, que é intermediada por citocinas pró-inflamatórias, que conseguem afetar diretamente diversas etapas do processo de reprodução, como na liberação de oócitos (células germinativas femininas), no processo de clivagem e desenvolvimento embrionário. Algumas mulheres com diagnóstico de endometriose, por sua vez, podem chegar a ter prevalência de infertilidade em torno de 60% (RAMOS *et al.*, 2018).

Figura 5: Implantes endometriais caracterizados pela presença de aderências e acúmulo de sangue no tecido.



Fonte: BLOG DURLI, 2019.

Devido ao caso de sua etiologia idiopática, não existem tratamentos definitivos para a endometriose. Entretanto, existem diversos recursos para mulheres inférteis com endometriose que desejam engravidar, mas considera-se que as mais seguras e eficazes formas de tratamento da infertilidade associadas à endometriose são as técnicas de reprodução assistida (MARQUI, 2014).

Os tratamentos mais difundidos para as mulheres inférteis com endometriose são a cirurgia de correção, a hiperestimulação ovariana e as técnicas de reprodução humana. A cirurgia apresenta indícios de melhora nos quatro estágios da doença (dependendo da indicação médica), enquanto a inseminação intrauterina com hiperestimulação é uma opção para os dois primeiros graus da endometriose e para endometriose avançada,

principalmente se houverem alterações tubárias, fatores masculinos ou falha nos tratamentos prévios, as opções mais eficazes são a fertilização *in vitro* (FIV) e a microinjeção citoplasmática de espermatozoides (ICSI) (ANDRE, 2014).

3.4. Técnicas de reprodução assistida

A reprodução assistida foi representada pela primeira vez na Idade Média, com a descrição de que um médico havia realizado projetos de inseminação artificial em animais. Em 1790, o médico John Hunter alcançou o sucesso da mesma técnica em uma mulher. Na década de 30, Pincus obteve os primeiros resultados da fertilização *in vitro* em coelhos. Adiante, a primeira fertilização com óvulos humanos ocorreu em 1944, executada por Rock e Menki. Posteriormente, em 1978, nasce Louise Brown, o primeiro ser humano resultado de uma fertilização *in vitro*. Entretanto, no Brasil, a reprodução assistida surgiu apenas em 1947, quando foi constituída a Sociedade Brasileira de Esterilidade (SBE) no Rio de Janeiro (PEREIRA *et al.*, 2016).

Assim, o termo “reprodução humana assistida” foi definido para delimitar as técnicas utilizadas no tratamento da infertilidade, envolvendo a manipulação de gametas, com objetivo de contornar as barreiras patológicas da reprodução (BRAGA, 2020).

A reprodução assistida abrange vários recursos de tratamento que combinam a estimulação hormonal com o preparo e manuseio de gametas. Em vista disso, as técnicas são classificadas em procedimentos *in vivo* ou *in vitro*, dependendo se os oócitos ou embriões foram extraídos, fertilizados e cultivados em laboratório antes de serem transferidos de volta para o útero. Os principais exemplos de sucesso na reprodução assistida são: criopreservação de gametas; FIV com transferência de um ou mais embriões, sendo este o procedimento mais comum em casais com contagem normal de espermatozoides; e a ICSI, utilizada em casos de qualidade reduzida dos gametas masculinos ou falha prévia de fertilização com a FIV (TANBO; FEDORCSAK, 2017).

3.4.1. Criopreservação de Oócitos e Embriões

O objetivo do congelamento de gametas é preservar o seu metabolismo em quiescência celular, pois os mesmos podem continuar se desenvolvendo após descongelamento. Por meio do armazenamento em baixas temperaturas (nitrogênio líquido: -196°C), este procedimento induz estagnação enzimática, metabólica e respiração aeróbica, permitindo a conservação celular (SILVA *et al.*, 2015).

A criopreservação de embriões inclui o estágio inicial de estimulação hormonal, seguida pela punção do fluido folicular para recuperação dos oócitos e subsequente inseminação por FIV ou ICSI. Os embriões obtidos são então criopreservados e quando o casal assim desejar, os embriões são descongelados e transferidos para o útero (MARTINS, 2019).

Desde o primeiro relato de gravidez bem-sucedida após a criopreservação de embriões em 1983, mais de um milhão de nascidos vivos foram alcançados usando esses métodos. Ocorrendo por mais de 30 anos após a introdução clínica da criopreservação de espermatozoides, o método ainda representa um grande salto para a ciência e continua a aperfeiçoar a escolha, eficácia e segurança de pacientes em potencial. A Sociedade Europeia de Reprodução Humana e Embriologia revelou que em 2014, a Europa superou pela primeira vez os números de tratamento de FIV, e enfatizou que a criopreservação de embriões está desempenhando um papel cada vez mais importante na prática clínica (RODRIGUEZ-WALLBERG; WATERSTONE; ANASTÁCIO, 2019).

A criopreservação de oócitos possui os mesmos procedimentos da criopreservação de embriões, iniciando-se com a hiperestimulação ovariana monitorada e posteriormente, punção folicular dos oócitos para criopreservação pelo método de vitrificação (congelamento ultra-rápido). A técnica de vitrificação veio para aprimorar a sobrevivência dos oócitos, as taxas de fecundação e a qualidade dos embriões, em comparação ao congelamento lento. Uma revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados do ano de 2011 apresentou dados de resultados mostrando que as taxas de gravidez não diferiam utilizando oócitos frescos ou vitrificados (COBO; DIAZ, 2011).

A criopreservação de oócitos então, é uma opção a qual envolve a coleta de oócitos e sua preservação com protocolos de vitrificação adaptados às técnicas de congelamento de embriões. Portanto, não há limites biológicos conhecidos para o tempo de armazenamento, desde que mantidos sob condições estritamente controladas. Pode-se dizer que nenhum estudo foi obtido para utilizar a endometriose como um fator adicional na determinação do resultado final. Em virtude das preocupações com a qualidade dos oócitos, há uma grande necessidade de novas pesquisas nesta área (LANTSBERG *et al.*, 2020).

O sucesso das técnicas de FIV clássica e ICSI pode depender do processo adequado de estimulação ovariana e vitrificação, para que um número razoável de células seja viável, além dos devidos cuidados com os respectivos meios de cultura, incubação, temperatura e manipulação. A eficácia da criopreservação sem o decréscimo da

viabilidade das células em questão tem um alto impacto positivo no sucesso dos procedimentos de reprodução assistida (CEBOTARI, 2017).

3.4.2. Procedimentos de FIV Clássica e ICSI

Uma das principais vantagens do tratamento com FIV/ICSI em pacientes com endometriose aparenta ser que os gametas são retirados do seu atual ambiente inflamatório nocivo, além de maximizar a taxa de fecundidade, especialmente se houverem distorções na anatomia pélvica (TOMÁS; METELLO, 2019).

Um procedimento de FIV Clássica se inicia sempre com a estimulação hormonal ovulatória com gonadotrofinas que induzem a produção e maturação dos folículos com oócitos capazes de fertilização (figura 6). Este desenvolvimento é monitorado e quando os folículos atingem uma determinada condição, uma injeção hormonal de gonadotrofina coriônica humana (hCG) é injetada, assim ocasionando a indução à maturação final e o resumo da meiose do oócito (ZILBERBERG *et al.*, 2014).

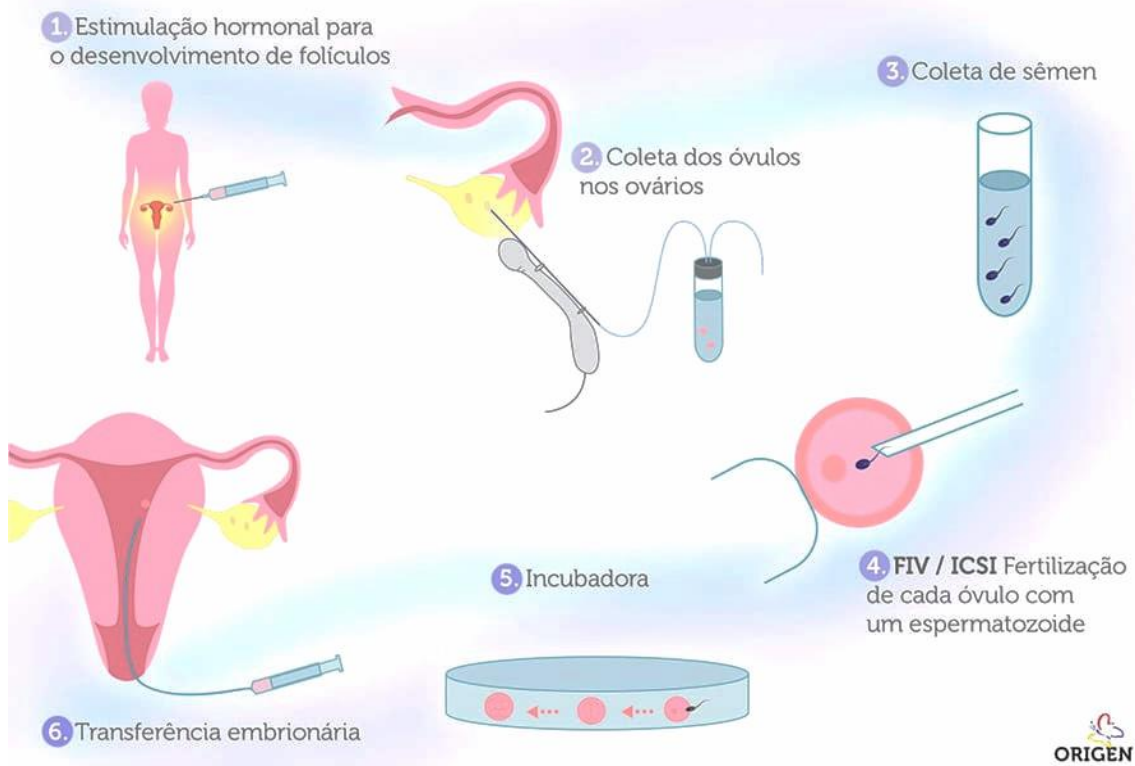
Por volta de 36 horas após a injeção de hCG, os folículos terão completado sua a maturação – situando-se em fase de meiose II – e estarão aptos a serem recuperados, pelo procedimento de punção folicular ovariana com auxílio de um ultrassom transvaginal. Esse procedimento corresponde à recuperação do *complexos cumulus*, da corona radiata e oócitos diretamente do ovário, por aspiração do fluido folicular. Os mesmos são mantidos em incubadoras dentro de microgotas de meios de cultura tamponados e cobertos com óleo mineral/parafina até se encontrarem favoráveis à inseminação com espermatozoides selecionados (fecundação). Posteriormente, é realizado o acompanhamento do desenvolvimento embrionário até o momento de transferência para o útero materno (MARTINS, 2019).

Estudo realizado em Santa Catarina, no ano de 2020, visando avaliar a taxa de sucesso no tratamento da infertilidade em mulheres previamente diagnosticadas com endometriose, teve como conclusão uma alta taxa de gravidez clínica - 52,9% - demonstrando deste modo, a eficácia da FIV em pacientes com infertilidade relacionada à endometriose (ZANLUCA; GALATTO, 2020).

De acordo com Vieira e colaboradores (2018), mulheres diagnosticadas com endometriose são mais suscetíveis a ter reserva ovariana escassa, entretanto, quando submetidas ao procedimento de FIV, apresentam chances viáveis de conceber semelhantes às das mulheres com infertilidade por outros fatores. A conclusão deste

estudo foi de que a FIV continua a ser um dos tratamentos mais eficazes para mulheres com infertilidade associada à endometriose.

Figura 6: Etapas do processo de fertilização *in vitro*.



Fonte: BLOG ORIGEN, 2019.

As técnicas de reprodução podem transpor a maioria dos mecanismos que supostamente causam infertilidade nas mulheres portadoras de endometriose. As mulheres inférteis com endometriose apresentam resultados de FIV semelhantes aos grupos controles de mulheres sem endometriose, em termos de taxas de nascimento vivo e gravidez clínica. Ainda assim, um número reduzido de estudos levanta que as mulheres com formas mais severas de endometriose apresentam tendências para resultados menos promissores em comparação com mulheres nos estágios iniciais da doença (PREFUMO; ROSSI, 2018).

Um estudo realizado em Porto Alegre, composto por 706 embriões (162 pacientes) divididos em dois grupos: 472 embriões derivados de pacientes sem endometriose (pacientes inférteis com infertilidade tubária) e 234 embriões de pacientes

do grupo de estudo (pacientes inférteis com endometriose peritoneal) constata que, embora o número de embriões transferidos tenha sido maior em pacientes com endometriose do que no grupo controle, o índice de desenvolvimento embrionário médio foi semelhante nos dois grupos. Da mesma forma, a taxa de fertilização pela FIV foi semelhante em ambos: 61% nos pacientes com endometriose e 59% no grupo controle (CARAN *et al.*, 2020).

A técnica ICSI (Intracytoplasmic Sperm Injection - Microinjeção citoplasmática de espermatozoides) consiste na recuperação dos gametas masculinos diretamente do ejaculado - inclusive nos casos de fatores masculinos severos - concomitante à captação de oócitos realizada pelo mesmo procedimento realizado na FIV Clássica, visando a fecundação por meio da micromanipulação dos gametas (SANGUINET, 2020).

Desse modo, foram aperfeiçoadas as técnicas de microaspiração do epidídimo direta (MESA), através da pele (PESA), aspiração direta do testículo (TESA) e a remoção dos espermatozoides direto do testículo (TESE). Os gametas recuperados são cultivados em meio específico em microgotas de polivinilpirrolidona (PVP) e cobertos com óleo mineral previamente equilibrado para temperatura e pH, e transferidos posteriormente à placa de ICSI (VERZA; ESTEVES, 2019).

Os gametas femininos são transferidos após identificados e classificados quanto ao grau de maturidade para a placa de ICSI. Posteriormente, é realizado com a ajuda de um microscópio óptico invertido, a micromanipulação dos espermatozoides selecionados aptos para o processo de fecundação. Os mesmos são colocados dentro de uma pipeta específica de vidro (“injection”), que perfura e atravessa a zona pelúcida do oócito/embrião, que deve ser fixo por uma segunda pipeta de vidro (“holding”). A partir disso, o espermatozoide é injetado no oócito/embrião (figura 7) (CARVALHO *et al.*, 2019).

Consequente após a inseminação, os gametas femininos deverão ser observados nas próximas horas e dias, as suas condições morfológicas serão avaliadas individualmente para confirmação do sucesso ou possíveis dificuldades no processo de fecundação (BORGES *et al.*, 2020).

Em um estudo de coorte retrospectivo, realizado em 2013, pacientes com endometriose obtiveram resultados de FIV/ICSI consideráveis, em conformidade com a indicação de taxas de prevalência da contracepção (RCP) equivalentes e taxa de nascidos vivos em comparação com pacientes inférteis tubárias, independente do estágio da doença (DONG *et al.*, 2013).

Figura 7: Injeção de espermatozoide e óocito com ajuda das pipetas de vidro “injection” e “holding”.



Fonte: Realizada pela própria autora, 2021.

Conforme evidenciada a eficácia do procedimento de ICSI em pacientes com endometriose, outro estudo relata que as pacientes com endometriose colorretal obtiveram as taxas de prevalência da contracepção após três ciclos ICSI/FIV de 68,6% (BALLESTER *et al.*, 2012).

O estudo retrospectivo de Van der Houwen e colaboradores (2014) sobre a eficácia e segurança da FIV/ICSI em pacientes com endometriose grave após regulação hipofisária a longo prazo revelou que as taxas de fertilização das 113 participantes foram de 24 a 57% e a média da taxa de gravidez clínica foi de 27%. Afirmando assim, na conclusão da pesquisa, que os procedimentos de reprodução humana em portadoras de endometriose grave são seguros e garantiram baixas taxas de complicações e recorrências.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A endometriose associada à infertilidade feminina é uma temática que levanta debates, devido à falta de consenso dos pesquisadores. Neste trabalho foram apresentadas evidências relacionadas à alta prevalência de endometriose em mulheres inférteis, bem como a eficácia das técnicas de reprodução humana aplicadas para as que desejam a concepção.

Os tratamentos para a infertilidade devem ser, sem exceção, de forma particular e individualizada, considerando as eficácias das terapias de reprodução assistida com as demais variáveis determinantes do sucesso na concepção e no controle da endometriose. Para os casos de mulheres inférteis com endometriose, no que diz respeito às técnicas de reprodução humana assistida, a FIV e a ICSI com presença ou não da criopreservação de gametas femininos, deverão ser consideradas de acordo com a individualidade e recomendação médica das pacientes.

Com base nas técnicas evidenciadas, a criopreservação de oócitos é uma alternativa que não apresenta prazos fisiológicos estipulados para o tempo de armazenamento, ressaltando o estudo randomizado, o qual revela que as taxas de gravidez não divergiam com a utilização de oócitos frescos ou vitrificados. Em razão da precaução com a qualidade dos gametas, torna-se necessária mais pesquisas nesta área. Estudos enfatizam que a criopreservação de embriões está sendo representada progressivamente com maior relevância na prática clínica, em razão de sua eficácia e viabilidade para mulheres inférteis com endometriose.

Ainda sobre as opções de tratamento da infertilidade para portadoras de endometriose, este presente estudo concluiu que a remoção dos gametas femininos do ambiente inflamatório pélvico, por meio das técnicas de FIV e ICSI, possibilitou um aumento nas taxas de gravidez clínica e taxas de nascimentos vivos, em comparação à ausência de recursos para concepção. Nos casos de graus III e IV da endometriose, principalmente se houverem alterações tubárias, fatores masculinos ou falha nos tratamentos prévios, as opções mais eficazes são a fertilização in vitro e a microinjeção citoplasmática de espermatozoides.

Os resultados de FIV em taxas de gravidez clínica, taxas de nascimentos vivos e taxas de fertilização foram semelhantes a outros grupos controles, como mulheres sem endometriose e inférteis por outros fatores. Apresentando chances viáveis de conceber, a técnica demonstra ser uma das mais competentes para portadoras de endometriose.

Evidencia-se também o estudo de coorte retrospectivo, o qual relata que pacientes com endometriose obtiveram resultados de FIV/ICSI consideráveis, com a indicação de taxas de prevalência da contracepção equivalentes e taxa de nascidos vivos em comparação com pacientes inférteis tubárias, independente do estágio da doença. Além desse, outro estudo apresenta pacientes com endometriose colorretal as quais obtiveram taxas de prevalência da contracepção após três ciclos ICSI/FIV de 68,6%. Além do artigo de Van der Houwen e colaboradores, que demonstra taxas de fertilização de 24 a 57% e

taxas de gravidez clínica de 27%. Conclui-se que os procedimentos de reprodução humana em portadoras de endometriose grave são seguros e viáveis.

Faz-se necessária a implementação de novas políticas públicas, projetos de leis e campanhas de saúde específicas ainda, para divulgar informações relevantes sobre o tema, bem como acolher, diagnosticar e acompanhar esta parcela da população. Destaca-se, portanto, a necessidade de investimento pelos respectivos órgãos de saúde, possibilitando o acesso à estas assistências, de forma a extinguir a carência de serviços e técnicas, assim como garantir a legitimação do direito ao amparo público às mulheres inférteis portadoras de endometriose.

REFERÊNCIAS

ANDRE, S. M. **Infertilidade Feminina: protocolos terapêuticos e inovação**. 2014. 97f. Tese de Doutorado em Ciências Farmacêuticas, Universidade de Lisboa, Faculdade de Farmácia, Portugal, 2014. Disponível em: <http://hdl.handle.net/10451/26753>. Acesso em: 03 dez 2021.

AMORIM, L. *et al.* **Avaliação de fatores prognósticos de fertilidade em mulheres com endometriose intestinal submetidas à tratamento cirúrgico conservador**. 2018. 70f. Dissertação de Pós-Graduação em Saúde da Mulher, Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina, Minas Gerais, 2018. Disponível em: <http://hdl.handle.net/1843/30319>. Acesso em: 07 out 2021.

BALLESTER, M. *et al.* Cumulative pregnancy rate after ICSI-IVF in patients with colorectal endometriosis: results of a multicentre study. **Human reproduction**, França, v. 27, n. 4, p. 1043-1049, fev 2012. DOI: 10.1093/humrep/des012.

BARBOSA, D. A., OLIVEIRA, A. M. Endometriose e seu impacto na fertilidade feminina. **Saúde & Ciência em Ação**, Goiás, v. 1, n. 1, p. 43-56. dez 2015. Disponível em: <http://revistas.unifan.edu.br/index.php/RevistaICS/article/view/116/95>. Acesso em: 07 out 2021.

BLOG BITTENCOURT, D. **Tratamento não hormonal da endometriose**, out 2021. Disponível em: https://www.instagram.com/p/CUf6Z9iF5kN/?utm_source=ig_web_copy_link. Acesso em: 15 out 2021.

BLOG BUTTINI, M. **Endometriosis and period-pain**, ago 2018. Disponível em: <http://www.drmelissabuttini.com/endometriosis--and--period-pain.html>. Acesso em: 13 nov 2021.

BLOG BRISBANE, C. **Patient information**, out 2021. Disponível em: <https://brisbanecentreforendometriosis.com.au/patient-information/>. Acesso em: 17 nov 2021.

BLOG DURLI, M. **O que é endometriose?**, ago 2019. Disponível em: <http://drmariodurli.com.br/o-que-e-endometriose/>. Acesso em: 15 out 2021.

BLOG GOODRX, H. **What is endometriosis? Causes, symptoms, treatment and more**, out 2021. Disponível em: <https://www.goodrx.com/conditions/endometriosis>. Acesso em: 16 nov 2021.

BLOG ORIGEN. **Centro de Medicina Reprodutiva**, fev 2019. Disponível em: <https://origen.com.br/fivfertilizacao-in-vitro>. Acesso em: 11 nov 2021.

BLOG VIRGINIA, C. **Endometriosis what is it and how does it affect fertility**, ago 2021. Disponível em: <https://www.vcrmed.com/endometriosis-what-is-it-and-how-does-it-affect-fertility/>. Acesso em: 16 nov 2021.

BORGES, J. E. *et al.* **Reprodução Humana Assistida** Associação Instituto Sapientiae. Atheneu. Rio de Janeiro, São Paulo. 2 ed. n. 11, p. 125-131. 2020.

BRAGA, C. F. **Desfecho gestacional em grávidas pós-técnicas de procriação medicamente assistida**. 2020. Dissertação de Mestrado em Medicina, Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Porto, 2020. Disponível em: <https://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/128205/2/411090.pdf>. Acesso em: 07 nov 2021.

BRAGANÇA, A. R. **Endometriose e endometriomas-duas patologias, a mesma identidade?**. 2019. 46f. Tese de Doutorado de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal, 2019. Disponível em: <http://hdl.handle.net/10316/8980>. Acesso em: 07 out 2021.

BRASIL. **Portaria nº 879**, de 12 de julho de 2016. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Endometriose. Brasília, 2016. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt/arquivos/2016/pcdt_endometriose_2016.pdf. Acesso em: 16 nov 2021.

CACCIATORI, F. A; MEDEIROS, J. P. F. Endometriose: uma revisão da literatura. **Revista de Iniciação Científica**. Criciúma, v. 13, n. 1, jan 2015. Disponível em: <http://periodicos.unesc.net/iniciacaocientifica/article/view/2687/2495>. Acesso em: 26 ago 2021.

CARAÇA, D. B. *et al.* Mecanismos fisiopatológicos da dor pélvica na endometriose profunda. **Diagnóstico e Tratamento**, São Paulo, v. 16, n. 2, p. 57-61, dez 2011. Disponível em: <http://files.bvs.br/upload/S/1413-9979/2011/v16n2/a2050.pdf>. Acesso em: 01 out 2021.

CARAN, J. *et al.* Escore embrionário graduado em embriões de mulheres inférteis com e sem endometriose peritoneal. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, Porto Alegre, v. 43, n. 1, p. 28-34, out 2021. DOI: 10.1055/s-0040-1721855.

CARVALHO, A. M. *et al.* **Reprodução humana assistida e o consentimento informado**. 2019. Trabalho de Conclusão de Curso de Direito, Universidade Católica do Salvador, Salvador, 2019. Disponível em: <http://ri.ucsal.br:8080/jspui/handle/prefix/1451>. Acesso em: 19 out 2021.

CASARIN, S. T. *et al.* Tipos de revisão de literatura: considerações das editoras do Journal of Nursing and Health. **Journal of Nursing and Health**, Rio Grande do Sul, v. 10, n. 5, out 2020. DOI: 10.15210/jonah.v11i0.

CEBOTARI, M. **Criopreservação ovocitária**. 2017. Dissertação de Mestrado em Medicina, Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Porto, 2017. Disponível em: <https://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/110209/2/244042.pdf>. Acesso em: 19 out 2021.

CINTRA, L. N. **Uso de meio condicionado por células estromais mesenquimais uterinas durante o cultivo in vitro de embriões bovinos**. 2018. 18f. Dissertação de Mestrado em Medicina Veterinária, Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, São Paulo, 2018. Disponível em: <http://hdl.handle.net/11449/158307>. Acesso em 07 out 2021.

COBO, A; DIAZ, C. Clinical application of oocyte vitrification: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **Fertility and Sterility**. Espanha, v. 96, n. 2, p. 277-285, ago 2011. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2011.06.030.

DON BRAGA, R. *et al.* Acurácia Diagnóstica da Ultrassonografia Transvaginal no Diagnóstico de Endometriose Profunda em pacientes submetidas a Videolaparoscopia em um serviço de cirurgia ginecológica de Santa Catarina - BRASIL. **Anais do IX Congresso Catarinense de Ginecologia e Obstetrícia**, n. 2, 2021, Santa Catarina. Acurácia diagnóstica da ultrassonografia transvaginal no diagnóstico de endometriose profunda em pacientes submetidas a videolaparoscopia em um serviço de cirurgia ginecológica de Santa Catarina - Brasil. Santa Catarina: SOGISC, 2021. Disponível em: <https://www.catarinensegineco2021.com.br/upload/trabalhos/t1arquivo/42y9DKc3uL9MCV0MKMEXCqXKR6M0.pdf>. Acesso em: 07 out 2021.

DONG, X. *et al.* The impact of endometriosis on IVF/ICSI outcomes. **International journal of clinical and experimental pathology**, Wuhan, v. 6, n. 9, p. 1911, set 2013. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3759500/>. Acesso em: 16 nov 2021.

GOMES, M. C; SILVA, S. J. D., ALMEIDA, S. G. A relação da nutrição na infertilidade feminina. **Research, Society and Development**, Brasília, v. 9, n. 9, set 2020. DOI: 10.33448/rsd-v9i9.8062.

KAUSHIK, T. *et al.* Role of connexins in female reproductive system and endometriosis. **Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction**, Índia, v. 49, n. 6, p. 101705, fev 2020. DOI: 10.1016/j.jogoh.2020.101705.

KNAPP, V. J. How old is endometriosis? Late 17th-and 18th-century European descriptions of the disease. **Fertility and Sterility**, Nova York, v. 72, n. 1, p. 10-14, jul 1999. DOI: 10.1016/s0015-0282(99)00196-x.

KRÁLÍČKOVÁ, M; LOSAN, P., VETVICKA, V. Endometriosis and Cancer. **Women's Health**, Louisville, v. 10, n. 6, p. 591–597, nov 2014. DOI: 10.2217/whe.14.43

- LAGANÀ, A. S. *et al.* Unus pro omnibus, omnes pro uno: a novel, evidence-based, unifying theory for the pathogenesis of endometriosis. **Medical hypotheses**, Itália, v. 103, n. 1, p. 10-20, mar 2017. DOI: 10.1016/j.mehy.2017.03.032.
- LANTSBERG, D. *et al.* The role of fertility preservation in women with endometriosis: a systematic review. **Journal of minimally invasive gynecology**, Austrália, v. 27, n. 2, p. 362-372, set 2019. DOI: 10.1016/j.jmig.2019.09.780.
- MARQUI, A. B. Endometriose: do diagnóstico ao tratamento. **Revista Enfermagem atenção à saúde**, São Paulo, v. 38, n. 5, p. 97-105, dez 2014. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/bde-26687>. Acesso em: 15 out 2021.
- MARTINS, A. P. **Transferência de embriões: transferir ou criopreservar?**. 2019. 133f. Dissertação de Mestrado de Biologia Celular e Molecular, Faculdade de Ciências da Universidade do Porto, Portugal, 2019. Disponível em: <https://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/125319/2/374691.pdf>. Acesso em: 13 nov 2021.
- MIKHALEVA, L. M. *et al.* “Malignant Transformation and Associated Biomarkers of Ovarian Endometriosis: A Narrative Review”. **Advances in Therapy**, Moscow, v. 37, n. 6, p. 2580-2603, mai 2020. DOI: 10.1007/s12325-020-01363-5.
- MISSMER, S. A. *et al.* Impact of endometriosis on life-course potential: a narrative review. **International Journal of General Medicine**, Michigan, v. 14, n. 1, p. 9-25, jan 2021. DOI: 10.2147/IJGM.S261139.
- MORETTO, E. E.; FERRARI, J. P., CRIPPA, L. G. Endometriose. **Promoção e proteção da saúde da mulher - ATM 2023/2**. 2021. 12f. Dissertação de Doutorado de Medicina, Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, p. 53-64, jan 2021. Disponível em: <https://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/223088/001127640.pdf?sequence=1>. Acesso em: 07 out 2021.
- NEZHAT, M. D. *et al.* Endometriosis: ancient disease, ancient treatments. **Fertility and sterility**, v. 98, n. 6, p. S1-S62, out 2012. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2012.08.001.
- OLIVEIRA, F. R. Pesquisa de marcadores de indiferenciação celular em endométrio eutópico e ectópico de mulheres com e sem endometriose. **Femina**, Belo Horizonte, Universidade Federal de Minas Gerais, v. 38, n. 6, ago 2011. Disponível em: <http://files.bvs.br/upload/S/0100-7254/2010/v38n6/a1509.pdf>. Acesso em: 09 set 2021.
- PEREIRA, K. K. *et al.* As principais técnicas de reprodução humana assistida. **Saúde & Ciência em Ação**, Goiânia, v. 2, n. 1, p. 26-37, jul 2016. Disponível em: <http://www.revistas.unifan.edu.br/index.php/RevistaICS/article/view/182>. Acesso em: 07 nov 2021.
- PREFUMO, F; ROSSI, A. Cristina. Endometriosis, endometrioma, and ART results: current understanding and recommended practices. **Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology**, Itália, v. 51, n. 1, p. 34-40, ago 2018. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2018.01.019.

RAMOS, E. L. *et al.* Mulheres convivendo com endometriose: percepções sobre a doença. **Ciência & Saúde**, Maranhão, v. 11, n. 3, p. 190-197, set 2018. DOI: 10.15448/1983-652X.2018.3.28681.

RODRIGUEZ-WALLBERG, K. A; WATERSTONE, M., ANASTÁCIO, A. Ice age: Cryopreservation in assisted reproduction—An update. **Reproductive biology**, Suécia, v. 19, n. 2, p. 119-126, 2019. DOI: 10.1016/j.repbio.2019.04.002.

SANGUINET, E. O. **Sobrevivência in vitro de sêmen criopreservado equino e de ruminantes após indução à capacitação espermática e da reação acrossômica para aplicação na produção in vitro de embriões**. 2020. 118f. Dissertação de Mestrado, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2020. Disponível em: <http://hdl.handle.net/10183/212524>. Acesso em: 19 out 2021.

SILVA, A. R. *et al.* **Efeito do resveratrol na qualidade e desenvolvimento de embriões bovinos criopreservados ou conservados em meio holding**. 2015. 51f. Dissertação de Mestrado em Zootecnia, Universidade Federal de Goiás, Goiânia, 2015. Disponível em: <https://repositorio.bc.ufg.br/tede/handle/tede/5447>. Acesso em: 05 out 2021.

SILVA, C. N; KUHN, C., MENEZES, L. P. Embriologia: uma interação interdisciplinar de ensino e pesquisa nas disciplinas de núcleo comum. **Revista Interdisciplinar de Ensino, Pesquisa e Extensão**, Rio Grande do Sul, v. 6, n. 1, p. 123-133, ago 2018. Disponível em: <https://core.ac.uk/download/pdf/323244854.pdf>. Acesso em: 01 out 2021.

SILVA, A. D. **Endometriose e infertilidade: o papel do tratamento cirúrgico prévio a ciclos de procriação medicamente assistida**. 2012. 33f. Dissertação de Mestrado em Medicina. Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto, Portugal, 2012. Disponível em: <https://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/66248/2/30741.pdf>. Acesso em: 07 out 2021.

TANBO, T; FEDORCSAK, P. Endometriosis-associated infertility: aspects of pathophysiological mechanisms and treatment options. **Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica**, Oslo, v. 96, n. 6, p. 659-667, dez 2017. DOI: 10.1111/aogs.13082.

TOMÁS, C; METELLO, J. L. Endometriose e infertilidade-onde estamos?. **Acta Obstétrica e Ginecológica Portuguesa**, Portugal, v. 13, n. 4, p. 235-241, dez 2019. Disponível em: http://www.fspog.com/fotos/editor2/08-ar_19-00026.pdf. Acesso em: 05 out 2021.

VANDER BORGHT, M; WYNS, C. Fertility and infertility: Definition and epidemiology. **Clinical biochemistry**, Bélgica, v. 62, n. 1, p. 2-10, dez 2018. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2018.03.012.

VAN DER HOUWEN, L. *et al.* Efficacy and safety of IVF/ICSI in patients with severe endometriosis after long-term pituitary down-regulation. **Reproductive biomedicine online**, Amsterdã, v. 28, n. 1, p. 39-46, jan 2014. DOI: 10.1016/j.rbmo.2013.09.027

VASCONCELOS, A. F. **Endometriose intestinal: uma análise comparativa entre ultrassonografia e estudo anatomopatológico em peças cirúrgicas**. 2018. 48f. Monografia de Medicina, Universidade Federal de Sergipe, Aracajú, 2018. Disponível em: <https://ri.ufs.br/jspui/handle/riufs/7566>. Acesso em: 01 nov 2021.

VERZA, S; ESTEVES, S. C. PESA/MESA/TESA/TESE - Sperm Processing. **In Vitro Fertilization**, Suíça, n. 26, n. 1, p. 313-334, jul 2019. DOI: 10.1007/978-3-319-43011-9_26.

VIEIRA, G. G. *et al.* Análise retrospectiva dos resultados dos ciclos de fertilização in vitro em pacientes inférteis com endometriose. **Revista Interdisciplinar Ciências Médicas**, Belo Horizonte, v. 2, n. 2, p. 44-51, 2018. Disponível em: <http://www.revista.fcmmg.br/ojs/index.php/ricm/article/view/143>. Acesso em: 12 nov 2021.

ZANLUCA, G. T; GALATTO, G. O. **Taxa de sucesso no tratamento da infertilidade em mulheres previamente diagnosticadas com endometriose**. 2020. Dissertação de Trabalho de Conclusão de Curso em Medicina, Universidade do Extremo Sul Catarinense, Criciúma, 2020. Disponível em: <http://repositorio.unesc.net/handle/1/8866>. Acesso em: 11 nov 2021.

ZILBERBERG, E. *et al.* Co-administration of GnRH-agonist and hCG, for final oocyte maturation (double trigger), in patients with low proportion of mature oocytes. **Gynecological Endocrinology**, Israel, v. 31, n. 2, p. 145-147, nov 2014. DOI: 10.3109/09513590.2014.978850.

ZIMMERMANN, J. B. *et al.* Frequência de endometriose pélvica em pacientes submetidas à videolaparoscopia por dor pélvica crônica. **HU Revista**, Juiz de Fora, v. 36, n. 3, p. 215-221. ago 2011. Disponível em: <https://periodicos.ufjf.br/index.php/hurevista/article/view/1052>. Acesso em: 1 out 2021.