

Técnicas de Reprodução Humana Assistida para pacientes diagnosticadas com endometriose

Assisted Human Reproduction Techniques for patients diagnosed with endometriosis

Vitória de Souza Rocha^a, Janaina Mendes Ferreira^b

a: Graduanda em Biomedicina no Centro Universitário das Faculdades Metropolitanas Unidas - FMU/Brasil

b: Bióloga, Professora Doutora do Curso de Biomedicina no Centro Universitário das Faculdades Metropolitanas Unidas - FMU/Brasil

RESUMO

A endometriose é uma patologia dependente do estrogênio e progesterona, sendo assim, atinge cerca de 15% de mulheres em fase reprodutiva. As células endometriais de tecido ectópico implantam-se fora da cavidade uterina, como por exemplo, nos ovários e tubas de Falópio. Esta patologia está relacionada a uma das causas de infertilidade feminina, na qual, 50% das mulheres diagnosticadas com endometriose são inférteis. O seguinte trabalho trata de uma revisão bibliográfica objetiva sobre o uso de hormônios agonistas do GnRh associado com técnicas de Reprodução Humana Assistida, para pacientes diagnosticadas com endometriose que desejam realizar o processo de Fertilização in Vitro (FIV).

Descritores: endometriose, infertilidade, reprodução humana Assistida, técnicas, GnRh

ABSTRACT

Endometriosis is an estrogen and progesterone dependent pathology, affecting about 15% of women in the reproductive phase. Ectopic tissue endometrial cells implant outside the uterine cavity, for example, in the ovaries and fallopian tubes. Therefore, this pathology is related to one of the causes of female infertility, in which 50% of women diagnosed with endometriosis are infertile. Therefore, the following objective literature reviews work on ovarian stimulation associated with Assisted Reproduction Techniques and GnRh agonists for patients who wish In Vitro Fertilization (IVF) process.

Descriptors: endometriosis, infertility, assisted human reproduction, techniques, GnRh

INTRODUÇÃO

A endometriose é considerada uma patologia provinda de causas imunológicas, genéticas ou hormonais¹. Entretanto, de acordo como descrito na literatura pelo autor Sampson em 1927, possui uma etiopatogenia incerta, sendo mais aceita a Teoria da Menstruação Retrógrada², em razão da menarca precoce e gravidez tardia capacitando mulheres nessas condições serem mais suscetíveis a esta patologia, devido a dependência hormonal da doença³.

Segundo uma estimativa em 2010 através do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - HCFMUSP, em razão de ser uma doença dependente do hormônio estrogênio e progesterona, atinge maior parte em mulheres na fase reprodutiva em relação à mulheres na pós-menopausa, sendo esta 3 a 5% e 5 a 15%⁴. Sobretudo, 50% das mulheres com endometriose são diagnosticadas inférteis, resultando na busca por

tratamentos de Fertilização in Vitro para os casos de pacientes que desejam a gestação⁵. De acordo com a American Society of Reproductive Medicine, essa patologia é classificada em quatro estágios, sendo eles: estágio I (mínima), estágio II (leve), estágio III (moderada) e por fim, estágio IV (grave), na qual, é considerado para essa classificação, o diâmetro e profundidade dos implantes endometrióticos de acordo com a região que está instalado, densidade e grau de fechamento⁶. Entretanto, assim como outras patologias, quanto mais lento o diagnóstico de endometriose, maior a probabilidade da evolução. As células do tecido endometrial ectópico possuem a capacidade de se implantarem na bexiga, intestino, trompas de Falópio e ovários². E ainda, os focos de endometriose quando instalados na pelve, geram processo inflamatório, podendo prejudicar o funcionamento das tubas uterinas e até completa obstrução, Sendo assim, o exame laboratorial de videolaparoscopia é considerado o melhor método para diagnóstico de endometriose⁷.

A infertilidade é definida de acordo com o casal em idade reprodutiva após 12 meses de relação sexual sem métodos contraceptivos⁸. De acordo estudos em 2012, é incerto afirmar a relação entre a endometriose e a infertilidade, uma vez em que pode variar com o local de instalação do foco de endometriose, como por exemplo, os ovários, útero, trompas e bexiga². Em contrapartida, alguns autores descrevem a endometriose como baixo índice de fertilização, devido ao fato dessa patologia acometer diretamente a falha ao estímulo ovariano, ocasionando em má qualidade oocitária, além de dificuldade ao implantar o embrião no útero, podendo aumentar a taxa de aborto espontâneo⁹.

Sendo assim, uso de medicamentos agonistas do GnRh (gonadotrofinas) em fase lútea, além de ser utilizado com objetivo de aliviar os sintomas da endometriose, tais como cólicas fortes durante o ciclo menstrual, sangramento excessivo e ainda ciclo menstrual irregular, dor profunda durante a relação sexual, alterações urinárias e intestinais, é recomendado para pacientes diagnosticadas com endometriose antes de iniciar a estimulação ovariana controlada (EOC) no tratamento de fertilização in Vitro (FIV)¹⁰.

Portanto, este trabalho tem por objetivo apresentar uma forma alternativa do uso de agonistas do hormônio GnRH entre 3 à 6 meses antes das técnicas de Reprodução Assistida sendo estas, Fertilização in Vitro (FIV) e/ou ICSI (Injeção Intracitoplasmática de Espermatozoides) para maior taxa de sucesso de gravidez em pacientes diagnosticadas com endometriose¹¹. Pacientes diagnosticadas com endometriose possuem óvulos com capacidade reprodutiva menor em relação à pacientes sem a doença, devido à doença afetar o funcionamento dos ovários, e conseqüentemente, a maturação oocitária para a fertilização¹².

Com base na literatura descrita, pacientes diagnosticadas com endometriose na qual, desejam realizar um tratamento de Fertilização in Vitro (FIV), podem fazer o uso de análogos ao hormônio de gonadotrofinas para auxiliar no processo de maturação oocitária na qual, antecede a punção ovariana¹². Essa interação medicamentosa ocorre devido ao fato que os

endometriomas implantados na parede do endométrio são dependentes do estrogênio, sendo assim, o ciclo contínuo dos implantes endometriais é interrompido pelo uso dos medicamentos agonistas ao GnRh, permitindo maior qualidade oocitária após a estimulação ovariana, ocasionando em, maiores taxas de gravidez para a paciente diagnosticada com endometriose¹².

Entretanto, estudos apontam que o uso desses hormônios em pacientes com endometriose, possuem maior eficácia para os sintomas causados pela doença, tais como dor pélvica e fluxo menstrual irregular, em relação à taxa de gravidez, de fato¹². Em contrapartida, de acordo com Sallam et. al, descreveu o aumento de quatro vezes em relação às taxas de sucesso na gravidez com o uso de agonistas do hormônio GnRh de três a seis meses antes do tratamento de Fertilização in Vitro (FIV)¹¹. Durante esse estudo, descrito por Sallam em 2006, o agonista ao GnRh utilizado foi o decapeptil através de uma injeção por mês, durante seis meses antecedentes à FIV. Em 1992, Dicker descreve que após a aspiração folicular, o número de óvulos recuperados de pacientes que fizeram o uso do agonista ao GnRh foi significativamente maior em relação à pacientes que não receberam o medicamento. E ainda, em casos de endometriose em estágio I (mínima) ou estágio II (leve), pacientes submetidas a remoção cirúrgica dos endometriomas antes do tratamento de Fertilização in Vitro (FIV), possuem maior taxa de gravidez, incluindo de nascidos vivos¹¹.

MÉTODO

O seguinte trabalho trata-se de uma revisão de literatura bibliográfica com base em artigos relacionados ao tema. Foram utilizadas as seguintes ferramentas com artigos científicos de domínio público, como: Pubmed, Scielo e Google Scholar. E ainda, foram descritas as palavras-chaves: Endometriose, Estimulação Ovariana Controlada, Agonistas do GnRh, Qualidade Oocitária, Transferência Embrionária, Técnicas de Reprodução Humana Assistida e Fluido Folicular. Todavia, foi utilizado para pesquisa no idioma inglês e português.

Os critérios de inclusão para a seleção de artigos científicos foram: título, resumo, dados satisfatórios e evidências científicas em processo de estudos, com preferência para datas recentes. Não foram selecionados artigos não relacionados ao título disposto na revisão bibliográfica.

Agonista do GnRH

O Hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH), é secretado através do hipotálamo, possui a função de sintetizar as gonadotrofinas pela hipófise. Sendo assim, as gonadotrofinas possuem a função de estimular os hormônios Folículo Estimulante Hipofisário (FSH) e o Luteinizante (LH), na qual, são responsáveis pelo desenvolvimento dos folículos e período de ovulação, respectivamente¹⁰.

O uso de agonistas do GnRH, como por exemplo, Cetrorelix, Elagolix, Ganirelix, Abarelix e Degarelix são muito utilizados antecedente a aspiração folicular, atua inibindo a produção das gonadotrofinas, tornando o ambiente com focos endometriais hipoestrogênico, resultando na regressão ou bloqueio dos focos endometriais, e conseqüentemente, na atrofia tecido endometrial^{10 12}. O efeito do ambiente inflamatório causado pelos focos endometriais, afeta diretamente na produção de oócitos durante a estimulação ovariana e receptividade do embrião¹³. Estudos afirmam melhor qualidade oocitária e melhor taxa de transferência embrionária posteriormente, com o bloqueio das gonadotrofinas utilizando medicamentos agonistas do hormônio GnRH¹⁴.

Sobretudo, o tratamento farmacológico para endometriose com uso de agonistas ao GnRH, deve ser feito em até seis meses, em razão dos efeitos colaterais similares ao sintomas da menopausa, causados pelos medicamentos, como por exemplo, desânimo, irritabilidade, perda óssea, ressecamento vaginal e outros. Entretanto, os sintomas da endometriose podem retornar após o período de nove a doze meses do tratamento, sendo assim, a indicação para a estimulação Ovariana¹³.

Estimulação Ovariana

Pacientes diagnosticadas com endometriose além do ambiente inflamatório ocasionado pela doença, possuem alteração no processo de indução ovulatório e qualidade oocitária, e ainda podem causar efeitos tóxicos ao embrião¹³. Sendo assim, o uso de agonistas do GnRh para supressão das citocinas inflamatórias antes do tratamento de Fertilização in Vitro, é indicado para pacientes diagnosticadas com endometriose, ainda que o número de ciclos deve ser limitado entre 3 a 4 ciclos¹³.

Com o uso dos agonistas do GnRH, para que a aspiração folicular dos oócitos seja feita de forma segura em pacientes com endometriose, o protocolo indicado é a aspiração dos oócitos antes da ovulação espontânea da paciente, com o objetivo de prevenir possível contaminação do oócito ser exposto ao fluido endometrial com citocinas inflamatórias¹⁵. Em contrapartida, o uso desses medicamentos deve ser prescrito de forma individualizada para cada paciente, devido a reserva ovariana comprometida¹⁶.

De acordo com um protocolo seguido pelo ambulatório de Infertilidade Conjugal do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP), fizeram o uso de agonistas do GnRh e para a estimulação ovariana, foi utilizado FSH e hCG para indução oocitária. Devido aos medicamentos serem de forma individualizada, a dose de agonistas do GnRh deve ser ministrada de acordo com o crescimento folicular com um controle ultra-sonográfico, sendo suspenso ao folículo atingir 18mm de diâmetro. A aspiração folicular deve ser entre 34 a 36 horas após a administração de hCG¹⁷.

Para o procedimento de captação oocitária, deve ser seguido o protocolo a partir de um centro cirúrgico de ambiente estéril com profissionais capacitados, sendo o processo a partir de um aparelho de ultrassonografia com um transdutor vaginal acoplado a guia de punção. Em seguida, após os oócitos serem aspirados junto ao líquido de fluido folicular em um frasco estéril de 5ml, são encaminhados ao laboratório para que o embriologista separe os oócitos do líquido folicular e classifique os oócitos¹⁷.

Qualidade oocitária

Após a captação dos oócitos, são avaliados pelo embriologista através de um microscópio estereoscópico para avaliar a qualidade e grau de maturação do oócito de acordo com o Consenso de Istambul. As principais características avaliadas estão de acordo com: cor, granulação, vacúolos e fragmentação. Quanto ao grau de maturação oocitária, sendo: MI (Metáfase I), MII (Metáfase II), VG (presença de vesícula germinativa) e DEG (oócitos degenerados)¹⁸.

De acordo com o mesmo estudo publicado pelo ambulatório de Infertilidade Conjugal do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP), há presença de substâncias de radicais livres no fluido folicular, prejudicando qualidade do oócito e embrião. Sobretudo, o estudo evidencia o uso de antioxidantes no meio de cultivo com o oócito para melhor taxa de qualidade oocitária. Em contrapartida, é válido ressaltar que o estudo foi feito em oócitos de camundongos, sem evidências ainda para oócitos humanos¹⁹.

Sendo assim, em pacientes portadoras de endometriose, devido ao ambiente do tecido endometrial não ser adequado. A qualidade do oócito pode ser afetada por diversos fatores durante o fuso celular, como por exemplo, o estresse oxidativo e possíveis anomalias, prejudicando o embrião, de acordo com evidências, a presença dos radicais livres estão comumente associados a pacientes com endometriose, e ainda, a temperatura ideal em que os tubos com fluido folicular devem ser de 37°C²⁰. Sendo assim, a qualidade oocitária também é afetada além da receptividade do endométrio¹⁹. Os oócitos recuperados, são armazenados em uma incubadora de CO₂, até que os oócitos alcancem o estágio de maturação celular (metáfase II) antes de ocorrer o procedimento de ICSI²⁰.

ICSI

A Injeção Intracitoplasmática de Espermatozóides (ICSI), descrita no ano de 1992, é uma técnica de Reprodução Assistida (ART) comumente utilizada para fertilização, na qual ocorre após a aspiração folicular e desnudação dos oócitos. O procedimento consiste na injeção de um único gameta masculino (espermatozóide) em um gameta feminino óvulo maduro, com o objetivo mimetizar o fisiológico humano para fertilização¹⁶. Durante o procedimento, é utilizado

uma solução de PVP (polivinilpirrolidona), para auxiliar na imobilização dos espermatozóides e facilitar a escolha do melhor espermatozóide²⁰. E ainda, facilita a permeabilidade da membrana do espermatozóide no oócito, através de reações de antígenos e anticorpos²¹.

A taxa de fertilização é observada 16 horas após a inseminação do espermatozóide no oócito, sendo possível a visualização de dois pró núcleos¹⁵. Ainda que seja incerto, a Fertilização in Vitro (FIV) é o melhor protocolo indicado para pacientes com endometriose que desejam conceber, principalmente para pacientes que estejam em estado avançado da doença, sendo o grau III e IV, sobretudo, não anulando a possibilidade para estágios iniciais da endometriose. E ainda, estudos indicam que o diagnóstico de endometriose não afeta diretamente nas taxas de gravidez clínica para pacientes que utilizaram a técnica de ICSI¹⁶. Além do grau da classificação de endometriose, antes do tratamento de Reprodução Humana Assistida, devem ser considerados fatores tais como idade e outros fatores de infertilidade apresentados pela paciente, sendo assim, é melhor indicado para pacientes com idade reprodutiva avançada, acima de 35 anos¹⁶.

Sobretudo, após a coleta de sêmen, os gametas masculinos precisam passar por um processamento seminal visando selecionar os melhores espermatozóides, sendo eles: maior motilidade e menor fragmentação. Além disso, essa técnica promove a remoção do fluido seminal minimizando o risco de vírus no sêmen, como por exemplo para pacientes portadores de HIV (Imunodeficiência Humana)²².

Dentre os processamentos seminais, a técnica de Migração Ascendente (Swim up) seleciona os espermatozóides com maior motilidade; O Gradiente Descontínuo Coloidal, retira o excesso de células e outras partículas presentes no sêmen a partir de uma força centrífuga para separar os espermatozóides de outras partículas, por fim, lavado forma o plasma seminal para selecionar os melhores gametas concentrados no pellet²².

Após 16 horas da Injeção Intracitoplasmática de Espermatozóides, deve ser avaliado a taxa de fertilização, e a morfologia dos zigotos formados, como por exemplo, a presença de dois pronúcleos. Em sequência, os blastocistos formados a partir do dia 5 embrionário em meio de cultivo, deve ser tomada a conduta de congelar os embriões para transferência em um ciclo posterior ou transferência a fresco¹⁵. Sobretudo, com a técnica de ICSI permitindo a seleção dos melhores gametas femininos e masculinos (oócitos e espermatozóides), conseqüentemente, ocorrendo melhores taxas de fertilização, clivagem, transferência embrionária e implantação no endométrio^{21 27}.

Transferência Embrionária

Após a fertilização in vitro, a transferência embrionária é o momento em que um ou mais embriões são implantados na cavidade uterina com o auxílio de um cateter ²⁶. Os embriões formados, são avaliados e classificados de acordo com o Consenso de Istambul, sendo

variado de acordo com estado de clivagem, tamanho e estado do embrião, entre a classe I, justificados para os embriões de melhor qualidade e classe IV para de pior qualidade²³.

Os embriões selecionados a partir da melhor morfologia, são colocados em uma placa de petri, com meio de cultura suplementado com SSS, e o cateter utilizado é lavado com o mesmo meio de cultivo disposto. Sendo assim, é encaminhado o cateter com o embrião para o centro cirúrgico, na qual, o médico implanta o embrião no útero com auxílio de um ultrassom para visualizar²⁶.

Entretanto, para que a transferência embrionária ocorra com taxa de sucesso, o colo do útero deve estar relaxado, tornando-o mais receptivo para a implantação embrionária ²⁷. O uso do hormônio gonadotrofina coriônica humana (hCG) durante a estimulação ovariana resulta em menores contrações durante a transferência embrionária, tornando o colo uterino mais receptivo ao embrião ^{24 27}.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em conclusão, a endometriose ainda é considerada uma patologia de origem desconhecida. Sobretudo, a teoria da Menstruação Retrógrada descrita por Sampson em 1927, em razão da primeira menstruação da mulher diagnosticada com endometriose ser precoce e a gravidez tardia. E ainda, o atual exame médico padrão ouro para diagnosticar a endometriose é a videolaparoscopia, na qual, é possível detectar nos quatro estágios da doença, sendo eles: mínima, leve, moderada e grave. Sobretudo, devido aos endometriomas serem implantados na parede do endométrio, aproximadamente 50% das pacientes mulheres diagnosticadas com endometriose, são inférteis. Tendo em vista que o diagnóstico de infertilidade não é definido apenas pela endometriose, e sim, após o período de doze a dezoito meses de relações sexuais regulares, excluindo qualquer tipo de método contraceptivo, permanência de ausência de gestação. Por consequência, essa parte da população com endometriose, na qual, desejam a gestação, recorrem às tecnologias da Reprodução Humana Assistida com as técnicas de Fertilização In Vitro (FIV). Sendo essas, após o diagnóstico de endometriose, a estimulação ovariana controlada, qualidade oocitária, injeção intracitoplasmática de espermatozóide, avaliação e transferência embrionária. Em oposição, o estudo foi descrito com ênfase de casos em infertilidade feminina, não devendo ser descartado que técnica de ICSI, irá depender também da qualidade do semên utilizado pelo embriologista, podendo ser de origem a partir da coleta seminal à fresco, cirúrgica, doada ou congelada. Tendo em consideração, que quaisquer tipo de coleta seminal citada, são passadas pelo processamento seminal anteriormente a ICSI, a fim de selecionar os melhores espermatozóides presentes na amostra.

Portanto, a partir do fato, em que a endometriose é uma patologia dependente dos hormônios estrogênio e progesterona, através desse estudo foi possível avaliar o uso de medicamentos

agonistas do hormônio GnRh durante a fase lútea do ciclo menstrual por aproximadamente seis meses antes do início da estimulação ovariana controlada (EOC), e após a coleta oocitária ser feito a fecundação entre os oócitos e espermatozoides pelo laboratório de Fertilização in Vitro. Além desses benefícios, estudos recentes afirmam que o agonista do hormônio GnRh auxilia na supressão de citocinas inflamatórias que afetam diretamente na qualidade final do oócito durante a avaliação do estágio de maturação oocitária.

Em contrapartida, estudos randomizados afirmam que o uso do hormônio gonadotrofina coriônica humana, também conhecido como HCG durante a estimulação ovariana controlada, interfere positivamente deixando o colo do útero mais receptivo durante a transferência embrionária.

Em suma, o uso de agonistas do GnRh associado à técnicas de Reprodução Humana Assistida para pacientes diagnosticadas com endometriose é bastante recente e devem ser avaliados de forma individualizada entre médicos, embriologistas e pacientes. De fato, cada diagnóstico e técnica de tratamento para gestação irá depender do estágio de desenvolvimento da endometriose, idade da paciente, qualidade oocitária, receptividade do endométrio com o embrião e outros fatores de infertilidade associados.

Por fim, ainda que a etiopatogenia e tratamento da endometriose apresenta um grande desafio para a comunidade médica, os avanços das técnicas de Fertilização In Vitro contribuem diretamente para pacientes com infertilidade devido a consequência da endometriose. Ainda que sejam recentes artigos científicos relacionados ao tema, os estudos publicados contribuem para novas hipóteses de associações medicamentosas a serem utilizadas para aliviar os sintomas desta patologia, tais como: cólicas, inflamações, sangramentos, e no preparo do endométrio para que o útero seja receptivo ao embrião para uma futura gestação. Sobretudo, o tema disposto, ainda precisa de estudos experimentais para novas hipóteses de medicação para cada paciente.

REFERÊNCIAS

1. Kennedy S, Berqvist A, Chapron C, D'Hooghe T, Dunselman G, Greb R, et. al. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. *Human Reproduction*. 2005;20(10):2-5.
2. Silva A. Endometriose e infertilidade: o papel do tratamento cirúrgico prévio a ciclos de procriação medicamente assistida. *Repositório Alberto*. 2012;1(1):6-7.
3. Araujo FWC, Schmidt DB. Endometriose um problema de saúde pública: revisão de literatura. *Revista Saúde e Desenvolvimento*. 2020;14(18):24-37.
4. Bellelis P, Junior JAD, Podgaec S, Gonzales M, Baracat EC, Abrão MS. Aspectos epidemiológicos e clínicos da endometriose pélvica: uma série de casos. *Rev.Assoc.Med.Bras*. 2010;56(4): 1-3.
5. Nogueira ACR, Santiago MT, Bahia CP, Soares HHP. Tratamento da endometriose pélvica: uma revisão sistemática. *FAGOC*. 2018;3(2):1-5.

6. Xu B, Guo N, Zhang XM, Shi W, Tong XH, Iqbal F, et. Al. Oocyte quality is decreased in women with minimal or mild endometriosis. *SciRep*. 2015;29(5):10779.
7. Caldeira TB, Serra ID, Inácio LC. Infertilidade na Endometriose: etiologia e terapêutica. *HURevista*, 2017;43(2): 173-178.
8. Palermo GD, Neri QV, Takeuchi T, Rosenwaks Z. ICSI: onde estivemos e para onde vamos. *Seminários em Medicina Reprodutiva*. 2009;27(3):191-201.
9. Sérgio P. Manual de endometriose. *FEBRASGO*. 2015;56(4): 10-55.
10. Crosera, Vieira AML, Vieira, Fontana CH, Samara, Marise, et al. Tratamento da endometriose associada à infertilidade - revisão da literatura. *Feminina*. 2010;38(5): 3-8.
11. Sallan HN, Garcia-Velasco JA, Dias S, Arici A Long-term pituitary down-regulation before in vitro fertilization (IVF) for women with endometriosis. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2006;25(1): 3-5.
12. Adamson GD. Treatment of endometriosis-associated infertility. *Semin. Reprod. Endocrinol*. 1997;15(3):263-71.
13. Macer ML, Taylor HS. Endometriosis and infertility: a review of the pathogenesis and treatment of endometriosis-associated infertility. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2012 Dec; 39 (4):535-49.
14. Cao X, Chang HY, Xu JY, Zheng Y, Xiang YG, Xiao B, et. al. The effectiveness of differetn down-regulating protocols on in vitro fertilization-embryo transfer in endometriosis: a meta-analysis. *Reprod Biol Endocrinol*. 2020 Feb 29;18 (1):16.
15. Opoien HK, Fedorcsak P, Omland AK, Abyholm T, Bjercke S, Ertzeid G, et. al. In vitro fertilization is a successful treatment in endometriosis-associated infertility. *Fertil Steril*. 2012 Apr;97(4):912-8.
16. Nácúl PN, Spritzer PM. Aspectos atuais do diagnóstico e tratamento da endometriose. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*. 2010, 32;6 -(298:307.
17. Petean CC, Gomes FM, Silva JC, Ferriani RA, Moura MD, Reis RM, et. at. Peroxidação lipídica e vitamina E no soro e no fluido folicular de mulheres inférteis com endometriose submetidas à estimulação ovariana controlada. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*. 2007 Out 29(6):3003-309.
18. Camargos MG. Aspectos morfológicos e morfométricos de oócitos humanos pré e pós-vitrificação em procedimentos de fertilização in vitro. *Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais*. 2013 Ago(66):58-64.
19. Barcelos ID, Vieira RC, Ferreira EM, Araújo MC, Martins WP, Ferriani RA, et. al. Meiotic abnormalities of oocytes from patients with endometriosis submitted to ovarian stimulation. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*. 2008 Out, 30(8):413-419.
20. Pimentel AM, Azambuja RM, Ferreira R, Oliveira JC, Gonçalves PB. Fertilization, Cleavage and embryo development using human ejaculated, epididymal and testicular spermatozoa. *Clínica Fertilitat*. 2003 Dez(8): 5-10.
21. Silva CP, Verzeletti FB. Avaliação do desenvolvimento embrionário através da técnica de ICSI. *Cadernos da Escola de Saúde*.1984 Out 88(11):168-178.
22. Queiroz P, Tanil CT, Madaschi C, Lopes Dr, Junior AI, Pasqualotto FF, et.al. Obtenção de gametas seguros por meio de técnicas de processamento seminal para casais sorodiscordantes para HIV. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*. 2008 Out, 30(4):171-176.
23. Neto MAC, Martins WP, Lu CM, Giannini BT, Ferriani RA, Navarro PA. Endometriosis, ovarian reserve and live birth rate following in vitro fertilization/ Intracytoplasmic sperm injection. *Rev.Bras.Genecol.Obstet*. 2016;38(8)218-224.

24. Rezende JWF, Vitorino KA. O uso de anticoncepcionais orais combinados na melhoria da qualidade de vida de adolescentes com endometriose. Rev. Cient. Fac. Educ e Meio Ambiente. 2019;10(7): 95-107.

26. Martins, APM. O papel da técnica de transferência embrionária nos resultados dos ciclos de fertilização in vitro. ARCA. 2007;1: 3-7.

27. Bulletti C, Ziegler D. Uterine Contractility and embryo implantation. Curr Opin Obstet Gynecol. 2005; 17: 265-76.

CONTATO:

Vitória de Souza Rocha: vitoriadsrocha01@gmail.com