



Impacto da endometrite crônica na infertilidade feminina: etiologias, diagnóstico e estratégias terapêuticas

Impact of chronic endometritis on female infertility: etiologies, diagnosis, and therapeutic strategies

Impacto de la endometritis crónica en la infertilidad femenina: etiologías, diagnóstico y estrategias terapéuticas

Diego Guedes Campos¹, Claudio Brum Pretto¹, Suzana Rossato Feltrin², Camila Akemi Pimentel Tazawa³, Crisiane Danieli¹, Carolina Scremin Mialski³, Maria Eduarda Oliveira Jacon³, Rayssa Pereira Camacho³, Alfredo Quites Antoniazzi², Fernando Prado Ferreira³.

RESUMO

Objetivo: Analisar o impacto da endometrite crônica (EC) na infertilidade feminina, investigando suas etiologias, métodos diagnósticos e estratégias terapêuticas, com foco em melhorar os desfechos reprodutivos.

Métodos: Realizou-se uma revisão integrativa da literatura nas bases PubMed, SciELO e Biblioteca Virtual em Saúde, utilizando os descritores “chronic endometritis” AND “infertility”. Foram incluídos 16 artigos (ensaios clínicos, revisões sistemáticas e estudos observacionais), publicados entre 2020-2025, após triagem por critérios PICO. **Resultados:** A EC está associada a infecções bacterianas e disbiose endometrial. Também se identificou que a hidrossalpinge e a adenomiose aumentam a prevalência de EC. A combinação de histeroscopia + imuno-histoquímica aumenta a acurácia do diagnóstico. O tratamento com antibioticoterapia (doxiciclina como primeira linha) eleva significativamente as taxas de nascidos vivos. Terapias inovadoras como o uso de colágeno tipo III recombinante, pré e probióticos, transplante de microbiota vaginal, plasma rico em plaquetas e terapia com células-tronco emergem como alternativas promissoras para modulação imunológica e regeneração tecidual. **Considerações finais:** A EC é um fator reversível de infertilidade, cujo manejo requer diagnóstico precoce com métodos combinados, antibioticoterapia personalizada baseada em culturas e correção cirúrgica de comorbidades associadas. Futuros estudos devem padronizar critérios diagnósticos e explorar terapias regenerativas.

Palavras-chave: Endometrite, Infertilidade, Técnicas de reprodução assistida.

ABSTRACT

Objective: To analyze the impact of chronic endometritis (CE) on female infertility by investigating its etiologies, diagnostic methods, and therapeutic strategies, with a focus on improving reproductive outcomes.

Methods: An integrative literature review was conducted using the PubMed, SciELO, and Virtual Health Library (VHL) databases, with the descriptors “chronic endometritis” AND “infertility.” A total of 16 articles (clinical trials, systematic reviews, and observational studies) published between 2020 and 2025 were included, after screening based on PICO criteria. **Results:** CE was found to be associated with bacterial

¹ Hospital Universitário de Santa Maria (HUSM), Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), Santa Maria - RS.

² Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), Santa Maria - RS.

³ Embrio Lógica, São Paulo - SP.

infections and endometrial dysbiosis. Hydrosalpinx and adenomyosis were also identified as factors increasing CE prevalence. The combination of hysteroscopy and immunohistochemistry enhances diagnostic accuracy. Antibiotic therapy (with doxycycline as first-line treatment) significantly increases live birth rates. Innovative therapies such as recombinant type III collagen, prebiotics and probiotics, vaginal microbiota transplantation, platelet-rich plasma, and stem cell therapy have emerged as promising alternatives for immune modulation and tissue regeneration. **Final considerations:** CE is a reversible cause of infertility, and its management requires early diagnosis using combined methods, personalized antibiotic therapy based on cultures, and surgical correction of associated comorbidities. Future studies should standardize diagnostic criteria and explore regenerative therapies.

Keywords: Endometritis, Infertility, Assisted reproductive techniques.

RESUMEN

Objetivo: Analizar el impacto de la endometritis crónica (EC) en la infertilidad femenina, investigando sus etiologías, métodos diagnósticos y estrategias terapéuticas, con enfoque en mejorar resultados reproductivos.

Métodos: Revisión integrativa de la literatura en las bases de datos PubMed, SciELO y Biblioteca Virtual en Salud (BVS), utilizando los descriptores “chronic endometritis” AND “infertility”. Se incluyeron 16 artículos (ensayos clínicos, revisiones sistemáticas y estudios observacionales), publicados entre 2020 y 2025, tras una selección basada en los criterios PICO. **Resultados:** EC está asociada a infecciones bacterianas y disbiosis endometrial. Hidrosalpinx y adenomiosis aumentan la prevalencia de EC. La combinación de histeroscopia con inmunohistoquímica mejora la precisión diagnóstica. El tratamiento con antibióticos (doxiciclina como primera línea) incrementa significativamente las tasas de nacidos vivos. Terapias innovadoras como el colágeno recombinante tipo III, los prebióticos y probióticos, el trasplante de microbiota vaginal, el plasma rico en plaquetas y la terapia con células madre surgen como alternativas prometedoras para la modulación inmunológica y la regeneración tisular. **Consideraciones finales:** La EC es una causa reversible de infertilidad, cuyo manejo requiere un diagnóstico precoz con métodos combinados, antibioterapia personalizada basada en cultivos y corrección quirúrgica de comorbilidades asociadas. Futuros estudios deben estandarizar los criterios diagnósticos y explorar terapias regenerativas.

Palabras clave: Endometritis, Infertilidad, Técnicas de reproducción asistida.

INTRODUÇÃO

A endometrite consiste em um processo inflamatório ou infeccioso do endométrio, classificado em dois tipos principais: aguda e crônica. A forma aguda manifesta-se clinicamente como uma inflamação sintomática, caracterizada histologicamente pela presença de microabscessos e infiltrado neutrofílico no endométrio superficial, sendo a endometrite pós-parto sua apresentação mais frequente. Em contrapartida, a endometrite crônica (EC) configura-se como uma condição frequentemente assintomática, diagnosticada principalmente durante investigações de amenorreia secundária ou infertilidade, representando um desafio diagnóstico devido à sua natureza insidiosa e à necessidade de confirmação histopatológica (SINGH N e SETHI A, 2022).

A EC, embora possa causar sintomas como dor pélvica, sangramento uterino anormal e corrimento vaginal, possui apresentação clínica, na maioria das vezes, inespecífica ou ausente, o que dificulta o diagnóstico (GU J et al., 2023). Trata-se de uma inflamação persistente do endométrio, frequentemente subdiagnosticada, mas associada a impactos significativos na fertilidade feminina, como falhas de implantação embrionária, abortos de repetição e insucesso em técnicas de reprodução assistida (GU J, et al., 2023; TICCONI C, et al., 2024).

A literatura sugere que a infertilidade relacionada à EC é multifatorial, envolvendo inflamação crônica, disfunções imunológicas e maior suscetibilidade a infecções sexualmente transmissíveis (RAVEL J, et al., 2021). As infecções microbianas representam a principal causa da endometrite crônica, evidenciada pela eficácia da antibioticoterapia e pela identificação, em culturas endometriais, de diversos patógenos como *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Mycoplasma/Ureaplasma*, *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp.

e gram-negativos como *Proteus*, *Pseudomonas*, *Klebsiella* e *Gardnerella vaginalis*, embora a taxa de positividade das culturas varie devido às limitações laboratoriais ((KLIMASZYK K, et al., 2023). Outro agente etiológico relevante, especialmente em países em desenvolvimento, é o *Mycobacterium tuberculosis*, causador da endometrite granulomatosa crônica, que pode provocar aderências intrauterinas características da síndrome de Asherman, levando à amenorreia secundária e infertilidade (SINGH N e SETHI A, 2022).

A antibioticoterapia tem demonstrado potencial para melhorar tanto as taxas de concepção natural quanto os resultados em ciclos de fertilização in vitro, embora os protocolos utilizados ainda variem amplamente entre instituições, comprometendo a uniformidade dos resultados (HOGENESCH E, et al., 2023). A ausência de diretrizes clínicas específicas para investigação e tratamento da EC na infertilidade está relacionada à escassez de estudos prospectivos controlados, à heterogeneidade nos critérios diagnósticos e à discordância entre diferentes métodos diagnósticos aplicados ao mesmo caso (KLIMASZYK K, et al., 2023).

Tradicionalmente, a comunidade científica considerava o útero um ambiente estéril, com presença microbiana restrita a contextos infecciosos ou patológicos. No entanto, essa concepção foi radicalmente reformulada com o advento de técnicas avançadas de sequenciamento genômico, que revelaram a existência de uma microbiota endometrial distinta e fisiologicamente presente. Estudos contemporâneos demonstram que o útero abriga um ecossistema microbiano próprio. O desequilíbrio dessa microbiota, mais do que a presença bacteriana em si, parece estar ligado ao desenvolvimento da EC (MOLINA NM, et al., 2020; PUENTE E, et al., 2020).

Segundo Molina NM, et al. (2020), probióticos, prebióticos e transplantes microbianos podem ser usados para modular a microbiota uterina. Estudos clínicos sugerem que a modulação da microbiota genital por cepas probióticas apresenta potencial terapêutico adjuvante, podendo reforçar a proteção contra infecções ginecológicas associadas, o que é importante para prevenir e combater endometrites.

Em relação ao diagnóstico, a cultura bacteriana do tecido endometrial é amplamente utilizada para identificação etiológica, embora apresente baixa concordância com culturas cervicovaginais (33–45%) e dificuldades na distinção entre patógenos e microrganismos comensais (KLIMASZYK K, et al., 2023). Técnicas moleculares, como reação em cadeia da polimerase por transcrição reversa (RT-PCR), têm demonstrado maior precisão e agilidade na identificação de agentes infecciosos (SINGH N e SETHI A, 2022).

Sobre as estratégias terapêuticas mais eficazes, o tratamento da EC se baseia principalmente na antibioticoterapia, cuja escolha deve considerar resultados de culturas microbianas e coloração de Gram de amostras endometriais. A resolução da inflamação requer confirmação histológica após o tratamento. Apesar da ausência de um protocolo padronizado, a doxiciclina (100 mg, 2x/dia, por 14 dias) é considerada o esquema de primeira linha. Para casos refratários, recomendam-se combinações como ciprofloxacino + metronidazol ou ofloxacino + metronidazol por igual período (SINGH N e SETHI A, 2022).

A EC multirresistente, definida como refratária à doxiciclina e à terapia combinada com metronidazol e ciprofloxacino, tem se tornado uma preocupação. Nesses casos, indicam-se esquemas alternativos com moxifloxacina ou azitromicina. Para pacientes com deformidades intrauterinas associadas à EC, a ressecção histeroscópica das lesões pode reduzir a necessidade de antibioticoterapia (YASUO T e KITAYA K, 2022).

Apesar das evidências associando EC a infertilidade e da eficácia do tratamento antibiótico, a condição ainda não é investigada rotineiramente em pacientes inférteis. Isso se deve à falta de estudos prospectivos e de critérios diagnósticos universalmente aceitos. A padronização internacional dos métodos diagnósticos é essencial para viabilizar metanálises confiáveis e incorporar o rastreio da EC nas diretrizes clínicas, favorecendo intervenções mais precoces e eficazes (KLIMASZYK K, et al., 2023).

Apesar dos avanços na medicina reprodutiva, a EC continua sendo uma condição pouco investigada. Métodos diagnósticos mais modernos, como a histeroscopia e as análises moleculares, têm se mostrado promissores, mas sua aplicação clínica ainda é limitada. A identificação das múltiplas etiologias envolvidas, assim como a avaliação crítica das opções terapêuticas são fundamentais para aprimorar os desfechos reprodutivos e a qualidade de vida das pacientes. Assim, este estudo se justifica pela necessidade de reunir e analisar criticamente as evidências disponíveis sobre a EC, contribuindo para seu manejo mais eficaz.

O objetivo geral foi analisar o impacto da EC na infertilidade feminina, investigando suas causas, os avanços nos métodos diagnósticos e propondo estratégias terapêuticas baseadas em evidências científicas. OS objetivos específicos foram: identificar as principais etiologias da EC e seus mecanismos fisiopatológicos associados à infertilidade feminina; explorar os avanços no diagnóstico da EC, incluindo técnicas histopatológicas, imunohistoquímicas e moleculares; sistematizar estratégias terapêuticas eficazes, baseadas em evidências; e discutir desafios e perspectivas futuras no manejo da EC.

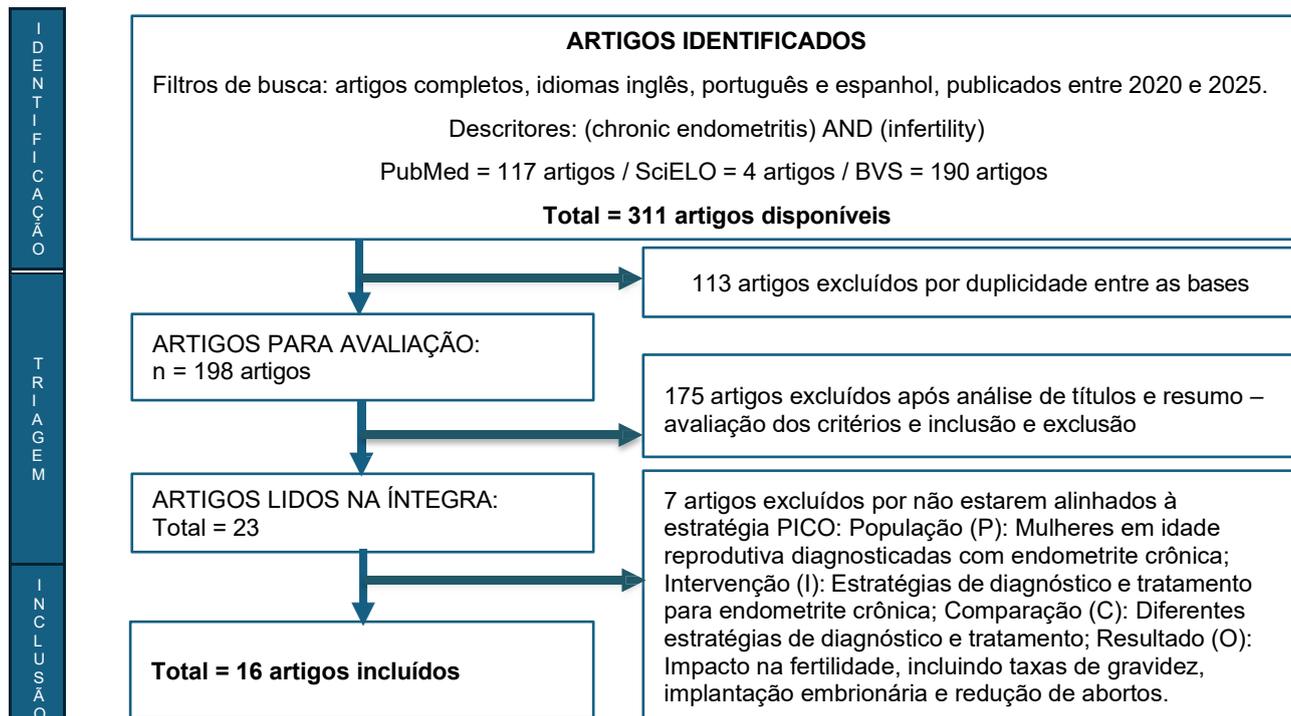
MÉTODOS

Foi realizada uma revisão integrativa da literatura, em artigos científicos indexados nas bases PubMed, SciELO e Biblioteca Virtual em Saúde, utilizando os descritores “chronic endometritis” AND “infertility”. Aplicaram-se filtros para selecionar estudos publicados entre 2020 e 2025, com texto completo disponível nos idiomas inglês, espanhol ou português. A seleção foi orientada segundo a estratégia PICO (descrita na **Figura 1**), envolvendo mulheres em idade reprodutiva com EC, estratégias diagnósticas e terapêuticas, e seus impactos na fertilidade. Foram incluídos estudos originais e meta-análise que abordassem a relação entre EC e infertilidade. Excluíram-se artigos fora dos critérios PICO, trabalhos acadêmicos, revisões e duplicados

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram identificados 311 artigos nas bases de dados consultadas, resultando na seleção de 16 publicações, conforme apresentado no fluxograma da **Figura 1**. Os 16 artigos selecionados estão disponibilizados no **Quadro 1**.

Figura 1 - Fluxograma de pesquisa.



Fonte: Campos DG, et al., 2025.

Quadro 1 - Artigos selecionados para essa revisão integrativa.

Ano	Autor(es)	Objetivo	Método	Principais Achados
2021	Li Y, et al.	Estabelecer o número mínimo de análises imuno-histoquímicas de células plasmáticas CD138 para identificar um EC clinicamente relevante.	Estudo observacional retrospectivo	A análise imuno-histoquímica de células CD138 é um método confiável para detectar CE, que pode ser identificada pela presença de ≥ 5 plasmócitos em pelo menos um em cada 30 campos de alta potência.
2022	Cicinelli E, et al.	Avaliar a confiabilidade e a acurácia da imuno-histoquímica de MUM-1 (antígeno 1 do mieloma múltiplo), em comparação com o CD-138.	Estudo multicêntrico, retrospectivo e observacional	MUM-1 e CD-138 obtiveram precisão semelhante na detecção de células plasmáticas estromais endometriais, mas MUM-1 foi mais confiável na comparação pareada das amostras individuais do que o CD-138.
2022	Vitagliano A, et al.	Avaliar o impacto da EC e sua terapia no resultado da fertilização in vitro (FIV).	Revisão sistemática e meta-análise	A EC reduz significativamente a taxa de gravidez em andamento/taxa de nascidos vivos (GEA/NV) e a taxa de gravidez clínica (GC) em mulheres submetidas à FIV. Mas a resolução da EC com antibióticos eleva taxas de GEA/NV e GC em comparação com pacientes não afetadas.
2022	Yockey LJ, et al.	Apresentar um protocolo de triagem de doadoras aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) e metodologia detalhada para coleta, triagem, análise e armazenamento de doações de material para transplante de microbiota vaginal (VMT).	Pesquisa aplicada com abordagem experimental e descritiva	Identificou-se que a PCR quantitativa específica da espécie para <i>Lactobacillus crispatus</i> e <i>L. iners</i> pode ser usada como uma estratégia de triagem inicial rápida para identificar potenciais doadoras com microbiomas vaginais ideais.
2022	Zou Y, et al.	Identificar a prevalência e os fatores de risco para EC com fatores tubários e a correlação entre endometrite crônica e fatores tubários em populações inférteis.	Estudo observacional do tipo caso-controle retrospectivo	A EC está intimamente relacionada ao bloqueio das tubas uterinas e da hidrossalpinge. O grau de gravidade da condição da lesão das tubas foi associado à inflamação do endométrio.
2023	Gu J, et al.	Investigar o efeito da EC no desfecho clínico de pacientes com infertilidade inexplicada.	Ensaio clínico prospectivo com grupo controle	O resultado da gravidez de pacientes com EC pode ser significativamente melhorado com antibioticoterapia. Em pacientes com infertilidade inexplicada, a histeroscopia combinada com a detecção imuno-histoquímica endometrial de CD38 e CD138 deve ser realizada para descartar EC.
2023	HogenEsch E, et al.	Identificar a prevalência de EC, comparar a eficácia dos esquemas de antibióticos e examinar os resultados da gravidez após o tratamento entre pacientes em uma clínica de fertilidade.	Estudo de coorte retrospectivo	EC é comum em pacientes inférteis, particularmente aquelas com perda recente no 1º trimestre. Tratamento e eliminação de EC foram associados a taxas de nascidos vivos mais altas; mas a EC persistente foi comum apesar da antibioticoterapia.
2023	Liang J, et al.	Determinar a composição e as características variáveis da microbiota no trato genital (especialmente endométrio) de pacientes inférteis com EC ou pólipos endometriais, e encontrar a correlação entre isso e a ocorrência de doenças.	Ensaio clínico prospectivo com grupo controle	A microbiota endometrial de pacientes inférteis com EC ou pólipos endometriais teve mudanças significativas na distribuição relativa da abundância de espécies, sugerindo que mudanças na microecologia local podem ser um fator importante na ocorrência da doença, ou mesmo resultados adversos da gravidez.

Ano	Autor(es)	Objetivo	Método	Principais Achados
2023	Osada H, et al.	Avaliar a prevalência de EC em pacientes com infertilidade e hidrossalpinge ou aderências peritubais e examinar os efeitos da correção cirúrgica laparoscópica (CCL) na EC e nas taxas de gravidez pós-fertilização in vitro e transferência de embriões (FIV-TE).	Estudo de coorte retrospectivo	A EC é prevalente em pacientes com hidrossalpinge e/ou aderências peritubárias que apresentam infertilidade. A CCL melhorou a EC sem antibioticoterapia, melhorando a taxa de células plasmáticas e a taxa cumulativa de nascidos vivos após FIV-TE.
2023	Vaduva CC, et al.	Demonstrar a relação entre pólipos endometriais, endometrite crônica e fertilização in vitro.	Estudo de coorte retrospectivo	Foi encontrada uma associação frequente entre pólipos endometriais e EC. A taxa de gravidez obtida após a FIV foi afetada negativamente pela presença de pólipos endometriais. O tratamento dessas patologias melhorou os resultados da FIV.
2023	You S, et al.	Desenvolver e testar uma nova terapia com colágeno tipo III recombinante (rhCol III) para tratar a endometrite crônica, restaurando o ambiente endometrial e melhorando os resultados reprodutivos em casos de infertilidade associada à inflamação uterina persistente.	Estudo translacional experimental pré-clínico	O rhCol III promoveu a polarização de macrófagos para M2, aumentou citocinas pró-inflamatórias e reduziu as anti-inflamatórias, remodelou a matriz extracelular, restaurou a fertilidade, melhorou funções celulares ao interagir com receptores de discoidina, regulou o metabolismo e diminuiu a inflamação através da inibição da sinalização NF- κ B/YAP, ressaltando suas potenciais funções terapêuticas no tratamento da EC.
2024	Li F, et al.	Investigar se a infusão intrauterina de plasma rico em plaquetas (PRP) é favorável no tratamento da EC.	Estudo de cinco casos clínicos	As pacientes engravidaram com sucesso após infusão intrauterina de PRP, se apresentando como abordagem terapêutica eficaz para CE, especialmente para aquelas que falharam na antibioticoterapia.
2024	Li J, et al.	Explorar a incidência de EC em pacientes com infertilidade e diferentes formas de adenomiose e analisar potenciais fatores de alto risco para infecção.	Estudo de coorte retrospectivo	A prevalência de EC foi maior em pacientes com adenomiose e infertilidade. As diferenças na incidência de EC estão intimamente associadas à classificação da adenomiose. Pacientes com infertilidade diagnosticadas com adenomiose devem identificar o subtipo e rastrear EC.
2024	Li JW, et al.	Examinar, através da randomização mendeliana de duas amostras, os laços causais entre os fenótipos das células imunes e a incidência de endometrite.	Estudo observacional analítico	Contagens de células T reguladoras e células B de memória, estão associadas a um menor risco de endometrite. Por outro lado, um aumento do risco está ligado a porcentagens de células T efetoras e expressão em células B e dendríticas. Esses achados indicam relações causais entre fenótipos celulares e endometrite, sugerindo novas direções para terapias.
2024	Ticconi C, et al.	Explorar a relação entre EC e distúrbios reprodutivos.	Revisão sistemática e meta-análise	A EC parece estar associada à infertilidade e perda gestacional recorrente, enquanto nenhuma associação significativa foi observada nos casos de falha de implantação recorrente.
2025	Chen X, et al.	Analisar o impacto do tratamento com plasma rico em plaquetas (PRP) nos resultados da gravidez e no microambiente endometrial em pacientes com CE persistente.	Ensaio clínico randomizado	O tratamento autólogo com PRP demonstrou ser uma terapia potencialmente bem-sucedida para melhorar os resultados da gravidez, reconstruindo o microambiente imunológico local uterino para melhorar a receptividade endometrial em pacientes com EC persistente.

Fonte: Campos DG, et al., 2025.

Nos estudos avaliados, primeiramente foram separados os dados sobre etiologia e fisiopatologia da endometrite crônica associados à infertilidade feminina. Segundo a literatura, o endométrio desempenha uma função vital no processo reprodutivo, atuando diretamente na adesão do blastocisto, na invasão trofoblástica e no desenvolvimento fetal inicial. Este tecido altamente especializado não apenas fornece o local para implantação embrionária, mas também estabelece as condições ideais para o diálogo materno-fetal através de um delicado equilíbrio hormonal e imunológico. Quando esse ambiente é comprometido pela EC, ocorrem alterações significativas que prejudicam a receptividade endometrial. A inflamação persistente característica da EC está associada a diversos desfechos reprodutivos adversos, incluindo perda gestacional recorrente, falha de implantação recorrente e infertilidade sem causa aparente. Essas complicações surgem devido à desregulação dos mecanismos de implantação e manutenção da gestação, destacando a importância do diagnóstico e tratamento precoces da EC para a saúde reprodutiva feminina (TICCONI C, et al., 2024).

A inflamação persistente e de baixa intensidade do endométrio na EC é uma condição que compromete a receptividade endometrial e está associada a falhas de implantação, infertilidade sem causa aparente e perdas gestacionais recorrentes (TICCONI C, et al., 2024). Apesar de frequentemente assintomática, quando sintomática, pode manifestar-se com sangramento irregular e dor pélvica (HOGENESCH E, et al., 2023).

Pesquisadores já demonstraram que o desequilíbrio da microbiota uterina está relacionado com o desenvolvimento da EC. Em pacientes inférteis, a disbiose foi marcada por redução de *Lactobacillus* e aumento de microrganismos patogênicos como *Gardnerella*, *Staphylococcus* e *Chlamydia* (LIANG J, et al., 2023). Outros fatores associados à EC incluem pólipos endometriais e adenomiose. Em mulheres com pólipos, a EC foi duas vezes mais prevalente e associada a menores taxas de gravidez clínica após fertilização *in vitro* (FIV). Contudo, é importante destacar que ainda não se sabe totalmente se há relação de causa-efeito entre pólipo e EC. É possível que os pólipos sejam consequência e não apenas uma associação (VADUVA CC, et al., 2023).

A adenomiose caracteriza-se por alterações patológicas no miométrio interno, levando ao seu espessamento anormal, enquanto o endométrio mantém seu padrão proliferativo. Estima-se que essa condição afete entre 20 e 25% das mulheres em idade reprodutiva, configurando-se como um importante problema ginecológico. Pesquisadores mostraram correlação significativa de adenomiose com EC, principalmente em subtipos não focais, sendo o aumento do índice de massa corporal um fator de risco adicional (LI J, et al., 2024).

A hidrossalpinge também apresenta forte associação com EC. Estudos demonstram que pacientes com essa condição têm maior densidade de células inflamatórias endometriais e melhoram significativamente após correção cirúrgica, com taxas de nascidos vivos superiores àquelas tratadas apenas com antibióticos (OSADA H, et al., 2023; ZOU Y, et al., 2022).

Do ponto de vista imunológico, a EC pode afetar negativamente a implantação embrionária e a manutenção da gravidez ao alterar a expressão gênica e o microambiente endometrial (HOGENESCH E, et al., 2023). Em uma clínica de fertilidade, a EC foi identificada em 28,5% das pacientes, com prevalência de 66,2% naquelas com perda gestacional recente (HOGENESCH E, et al., 2023). Gu J, et al. (2023) também observaram maior prevalência de EC (51,7%) em mulheres com infertilidade inexplicada.

A relevância clínica da EC foi reforçada pela meta-análise de Vitagliano A, et al. (2022), que analisou 4.145 pacientes em ciclos de FIV. Mulheres com EC apresentaram menores taxas de gravidez clínica e de nascidos vivos, mas essas taxas melhoraram significativamente após antibioticoterapia adequada, equiparando-se ao grupo sem EC. Esses achados reforçam a necessidade de diagnóstico precoce, investigação etiológica aprofundada e terapias personalizadas para melhorar os desfechos reprodutivos.

Em relação aos avanços no diagnóstico da endometrite crônica, observou-se que o diagnóstico é fundamentado na avaliação histológica do tecido endometrial obtido por biópsia, com o padrão-ouro sendo a identificação de células plasmáticas por coloração de hematoxilina e eosina (H&E). Contudo, essa abordagem apresenta limitações, como a subjetividade na contagem celular e a ausência de consenso sobre critérios quantitativos diagnósticos (HOGENESCH E, et al., 2023).

A histeroscopia permite a avaliação direta da cavidade uterina e a identificação de sinais inflamatórios típicos, como micropólipos, hiperemia focal, edema estromal e o aspecto de "endométrio em morango" (áreas hiperêmicas com pontos brancos centrais), embora sua interpretação dependa da experiência do operador (GU J, et al., 2023).

Para aumentar a acurácia diagnóstica, a imuno-histoquímica com marcadores CD138 e CD38 tem sido empregada como método complementar. CD38 e CD138 são proteínas específicas, expressas em células plasmáticas, e sua detecção em tecido endometrial aumenta significativamente a identificação de focos inflamatórios sutis. Estudos demonstram que a associação entre histeroscopia e análise imuno-histoquímica para CD38 e CD138 eleva a taxa de diagnóstico de endometrite crônica, reduzindo falsos negativos e permitindo uma abordagem terapêutica mais direcionada. Essa técnica melhora a detecção de focos inflamatórios e reduz os falsos negativos, especialmente quando associada à histeroscopia (HOGENESCH E, et al., 2023; GU J, et al., 2023).

Estudos como o de Li JW, et al. (2024) destacam a importância do perfil imunológico no diagnóstico da EC. Os pesquisadores investigaram a ligação entre os perfis de células imunes e o desenvolvimento da endometrite. Seus achados revelam que o aumento do risco de desenvolver a doença foi associado a uma maior porcentagem de células T CD4+ de memória efetora, a elevadas porcentagens de células T HLA DR+ e células T HLA DR+ CD8+, a uma maior expressão de CD4 em células T CD28+ CD4+, ao aumento da expressão de CD20 em células B CD20-CD38-, a uma porcentagem mais alta de células IgD+ CD24+ B na população de células B, a uma expressão elevada de CD62L em células dendríticas mieloides CD62L+, e a contagens absolutas aumentadas de células dendríticas plasmocitoides. Essas características podem contribuir para um maior risco de desenvolvimento de endometrite. Especificamente as células B CD20+, que representam menos de 1% de todas as células imunológicas no endométrio normal, podem chegar a até 25% em amostras de endometrite, e a contagem de células B CD20+ também aumenta com a gravidade da inflamação endometrial. Tais achados oferecem novas perspectivas para a identificação de potenciais alvos terapêuticos no manejo dessa condição.

Adicionalmente, o marcador MUM-1 (antígeno 1 do mieloma múltiplo, uma proteína normalmente expressa em células plasmáticas, células B e T ativadas) tem emergido como alternativa promissora ao CD138, devido ao seu padrão nuclear mais específico e menor interferência de fundo. A proteína MUM-1 é necessária em vários estágios do desenvolvimento das células B, inclusive na diferenciação de células B maduras em células plasmáticas secretoras de anticorpos. Em estudo que comparou o marcador MUM-1 com o CD-138, a imuno-histoquímica demonstrou acurácia semelhante na detecção de células plasmáticas estromais endometriais. No entanto, a coloração de MUM-1 apresentou maior confiabilidade na análise comparativa entre amostras individuais, em relação à coloração de CD-138. Os pesquisadores acreditam que o uso do MUM-1 surge como uma técnica complementar promissora para aprimorar o diagnóstico da EC em mulheres. Entretanto, a padronização dos critérios diagnósticos ainda é um desafio. Os pesquisadores sugerem como critério ≥ 1 célula plasmática por 20 campos de grande aumento, embora essa proposta careça de validação multicêntrica (CICINELLI E, et al., 2022).

Diante das limitações inerentes a cada método diagnóstico quando utilizados isoladamente, como a subjetividade da análise histológica, a variabilidade na expressão de marcadores na imuno-histoquímica e a possibilidade de interpretação equivocada na histeroscopia, a literatura especializada recomenda a associação dessas técnicas (histologia, imuno-histoquímica e histeroscopia), como estratégia complementar. Essa abordagem integrada permite uma avaliação mais abrangente e precisa do endométrio, aumentando a sensibilidade e especificidade do diagnóstico da endometrite crônica e contribuindo para uma conduta clínica mais eficaz (HOGENESCH E, et al., 2023).

A variabilidade dos esquemas terapêuticos reflete a diversidade da microbiota envolvida e a necessidade de individualização do tratamento. Estudos confirmam que a antibioticoterapia eficaz melhora a receptividade endometrial e os desfechos reprodutivos. HogenEsch E, et al. (2023) relataram eliminação da EC em 68,5% das pacientes após um ciclo com antibióticos (principalmente doxiciclina), e em 88,3% após dois ciclos. As taxas de nascidos vivos foram significativamente maiores no grupo com EC tratada (34,1%) em comparação com o grupo sem resolução da doença (5,6%).

Resultados semelhantes foram encontrados por Gu J, et al. (2023), com taxas de gravidez clínica de 61,3% e de nascidos vivos de 60% no grupo tratado, contra 43,1% e 36,2% no grupo não tratado, respectivamente. A taxa de aborto espontâneo caiu para 2,2% após o tratamento, frente a 16% no grupo controle. Esses achados reforçam o valor do diagnóstico precoce, com histeroscopia e imuno-histoquímica para CD38 e CD138, e do tratamento adequado para melhorar os resultados reprodutivos, especialmente em casos de infertilidade inexplicada.

Além disso, novas abordagens terapêuticas estão sendo exploradas. Um estudo experimental com colágeno tipo III recombinante (rhCol III) demonstrou efeitos anti-inflamatórios e regenerativos, transformando macrófagos inflamatórios em perfis anti-inflamatórios e promovendo a recuperação tecidual em modelos animais. O tratamento reduziu a inflamação e melhorou as taxas de gravidez, mostrando-se promissor como alternativa terapêutica inovadora para restaurar a fertilidade em pacientes com EC (YOU S, et al., 2023).

A literatura também apontou alguns desafios e perspectivas futuras no manejo da EC. Ainda que o exame histopatológico permaneça como o padrão-ouro no diagnóstico da EC, é essencial a padronização internacional dos critérios diagnósticos, como o número mínimo de células plasmáticas, idealmente utilizando imuno-histoquímica com marcadores como CD138 (LI Y, et al., 2021). Isso permitirá validar com maior precisão métodos complementares, como a histeroscopia e a identificação microbiana.

Por outro lado, a evolução das técnicas de microbiologia molecular tem revelado o papel da microbiota endometrial na etiologia de condições como infertilidade. O estudo de Liang J, et al. (2023) mostrou que a disbiose microbiana pode estar associada ao desenvolvimento da EC, destacando a existência de uma microbiota uterina funcional, cuja desregulação pode contribuir para distúrbios ginecológicos como a endometriose e a EC.

Esses achados abrem perspectivas para abordagens terapêuticas personalizadas. Nesse cenário, o transplante de microbiota vaginal (TMV), embora ainda em investigação, tem se mostrado promissor na restauração da eubiose vaginal, podendo ser útil no tratamento de disbioses e da EC. Consiste na transferência direta de microbiota vaginal integral de doadoras saudáveis para o trato genital de pacientes receptoras, visando a reconstituição rápida e eficaz do ecossistema microbiano local. Ao promover a restauração da eubiose vaginal, o TMV demonstra potencial para reestabelecer a homeostase microbiológica, aliviar sintomas associados a disbioses e servir como estratégia terapêutica para diversas condições ginecológicas, incluindo a endometrite. Embora promissor, seu uso clínico ainda é limitado, exigindo maiores estudos para padronização de protocolos e comprovação de eficácia (YOCKEY LJ, et al., 2023).

Outra abordagem inovadora é o uso de plasma rico em plaquetas (PRP), que apresenta benefícios como proliferação endometrial, neoangiogênese e efeito anti-inflamatório. O PRP tem demonstrado resultados positivos em condições como EC, adenomiose, endométrio fino e falha de implantação, embora ainda faltem padronização e ensaios randomizados robustos (LI F, et al., 2024; CHEN X, et al., 2025). Em ensaio clínico recente com 89 pacientes, o PRP reduziu significativamente marcadores inflamatórios como células T CD8+, NK CD56, Treg Foxp3 e Th1 T-bet, promovendo melhora da receptividade endometrial em casos de EC persistente (CHEN X, et al., 2025).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A endometrite crônica é um importante fator associado à infertilidade feminina, impactando negativamente a implantação embrionária e as taxas de gravidez, especialmente em pacientes com hidrossalpinge, adenomiose ou pólipos endometriais. O diagnóstico mais preciso é alcançado pela combinação de histeroscopia, imuno-histoquímica (CD138/CD38) e técnicas moleculares, sendo urgente a padronização dos critérios diagnósticos. A antibioticoterapia, especialmente com doxiciclina, tem mostrado eficácia na resolução da inflamação e melhora dos desfechos reprodutivos, enquanto terapias inovadoras como colágeno recombinante, probióticos, transplante de microbiota vaginal, PRP e células-tronco despontam como alternativas promissoras. No entanto, a EC ainda é subdiagnosticada, exigindo estudos multicêntricos para validação de protocolos e inclusão rotineira de sua investigação em pacientes inférteis, sobretudo naquelas com falhas reprodutivas ou perdas gestacionais recorrentes.

REFERÊNCIAS

1. CHEN X, et al. Intrauterine infusion of autologous platelet-rich plasma modulates endometrial immune status and improves pregnancy outcomes in patients with persistent chronic endometritis. *Frontiers in Immunology*, 2025; 16: 1528522.
2. CICINELLI E, et al. MUM-1 immunohistochemistry has high accuracy and reliability in the diagnosis of chronic endometritis: a multi-centre comparative study with CD-138 immunostaining. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 2022; 39(1): 219-226.
3. GU J, et al. The effect of chronic endometritis and treatment on patients with unexplained infertility. *BMC Womens Health*, 2023; 23(1): 345.
4. HOGENESCH E, et al. Chronic endometritis: screening, treatment, and pregnancy outcomes in an academic fertility center. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 2023; 40(10): 2463-2471.
5. KLIMASZYK K, et al. Chronic endometritis - is it time to clarify diagnostic criteria? *Ginekologia Polska*, 2023; 94(2): 152-157.
6. LI F, et al. Outcome study of five cases receiving in-vitro fertilization after treatment of intrauterine platelet-rich plasma for chronic endometritis. *Panminerva Medica*, 2024; 66(1): 105-107.
7. LI J, et al. Prevalence and risk factors for chronic endometritis in patients with adenomyosis and infertility: a retrospective cohort study. *BMC Womens Health*, 2024; 24(1): 403.
8. LI JW, et al. Causal association of immune cells and endometritis: a Mendelian randomization study. *Scientific Reports*, 2024; 14(1): 24822.
9. Li Y, et al. Diagnosis of chronic endometritis: How many CD138+ cells/HPF in endometrial stroma affect pregnancy outcome of infertile women? *American Journal of Reproductive Immunology*, 2021; 85(5): e13369.
10. LIANG J, et al. Analysis of the microbiota composition in the genital tract of infertile patients with chronic endometritis or endometrial polyps. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 2023; 13: 1125640.
11. MOLINA NM, et al. New opportunities for endometrial health by modifying uterine microbial composition: present or future? *Biomolecules*, 2020; 10(4): 593.
12. OSADA H, et al. Prevalence of chronic endometritis in patients with infertility due to hydrosalpinx or pelvic peritubal adhesions and effect of laparoscopic surgical correction on pregnancy rates post in vitro fertilization. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology*, 2023; 284: 143-149.
13. PUENTE E, et al. Chronic endometritis: old problem, novel insights and future challenges. *International Journal of Fertility & Sterility*, 2020; 13(4): 250-256.
14. RAVEL J, et al. Bacterial vaginosis and its association with infertility, endometritis, and pelvic inflammatory disease. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2021; 224(3): 251-257.
15. SINGH N, SETHI A. Endometritis - diagnosis, treatment and its impact on fertility - a scoping review. *JBRA Assisted Reproduction*, 2022; 26(3): 538-546.
16. TICCONI C, et al. Chronic endometritis and recurrent reproductive failure: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Immunology*, 2024; 15: 1427454.
17. VADUVA CC, et al. The association between endometrial polyps, chronic endometritis, and IVF outcomes. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 2023; 27(18): 8895-8904.
18. VITAGLIANO A, et al. Chronic endometritis in infertile women: impact of untreated disease, plasma cell count and antibiotic therapy on IVF outcome – a systematic review and meta-analysis. *Diagnostics*, 2022; 12(9): 2250.
19. YASUO T, KITAYA K. Challenges in clinical diagnosis and management of chronic endometritis. *Diagnostics*, 2022; 12(11): 2711.
20. YOCKEY LJ, et al. Screening and characterization of vaginal fluid donations for vaginal microbiota transplantation. *Scientific Reports*, 2022; 12(1): 17948.
21. YOU S, et al. Recombinant humanized collagen remodels endometrial immune microenvironment of chronic endometritis through macrophage immunomodulation. *Regenerative Biomaterials*, 2023; 10: rbad033.
22. ZOU Y, et al. The correlation between chronic endometritis and tubal-factor infertility. *Journal of Clinical Medicine*, 2022; 12(1): 285.