

TRATAMENTO DA ENDOMETRITE CRÔNICA EM MULHERES COM FALHAS REPETIDAS DE IMPLANTAÇÃO EMBRIONÁRIA - UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA

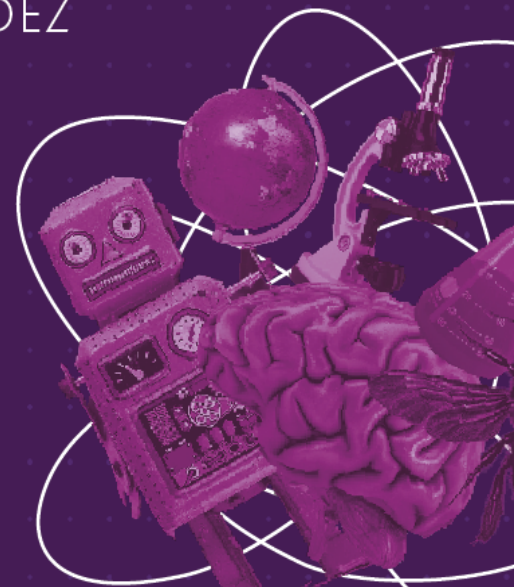
Professor orientador: Bruno Ramalho de Carvalho

Alunas: Mariana Alcantara Feres e Rachel Araújo
Gonçalves Coelho

PROGRAMA DE
INICIAÇÃO CIENTÍFICA
PIC/CEUB

RELATÓRIOS DE PESQUISA
VOLUME 10 Nº 1- JAN/DEZ
2024

ISSN: 2595-4563 | EDIÇÃO 2024 | VOLUME 10



CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA - CEUB

PROGRAMA DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA

MARIANA ALCANTARA FERES

RACHEL ARAÚJO GONÇALVES COELHO

**TRATAMENTO DA ENDOMETRITE CRÔNICA EM MULHERES COM FALHAS
REPETIDAS DE IMPLANTAÇÃO EMBRIONÁRIA - UMA REVISÃO
SISTEMÁTICA DA LITERATURA**

Relatório final de pesquisa de Iniciação Científica apresentado à Assessoria de Pesquisa e Extensão.

Orientação: Bruno Ramalho de Carvalho

BRASÍLIA

2025

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, agradecemos ao nosso orientador, Bruno Ramalho de Carvalho, por toda dedicação, ajuda, companheirismo, amizade e ensinamentos ao longo da elaboração do trabalho.

Aos nossos pais e familiares pelo apoio e pela oportunidade de realizarmos a pesquisa.

Ao CEUB, pelo incentivo à pesquisa e pela oportunidade.

RESUMO

A falha de implantação embrionária, no contexto das tecnologias de reprodução assistida (TRA), é caracterizada quando um embrião de boa qualidade foi transferido para a cavidade uterina em um ciclo terapêutico, mas não conseguiu estabelecer uma gravidez clínica. O quadro conhecido como falhas repetidas de implantação (FRI), por sua vez, caracteriza-se pela incapacidade de se obter uma gravidez clínica depois de duas a três transferências de embriões de boa qualidade, levando a 60% a chance cumulativa de implantação, considerando, para essa estimativa, a idade materna no momento de recuperação do oócito e a realização prévia ou não do teste genético pré-implantacional para pesquisa de aneuploidias. A caracterização de FRI, contudo, não é tão simples quanto um conceito fixo pode sugerir; assim, tanto o diagnóstico quanto o tratamento permanecem desafiadores. A endometrite crônica (EC) surge como causa potencial da FRI, sendo uma doença infecciosa e inflamatória do endométrio, normalmente sem outra forma de expressão clínica, que cursa com lesões edematosas da superfície endometrial, dissociação de maturação entre o epitélio endometrial e o estroma e infiltrado inflamatório crônico. Tendo em vista a relevância do tema, nosso estudo tem o objetivo de investigar e reunir os dados acerca dos desfechos reprodutivos após tratamento com antibioticoterapia em mulheres com endometrite crônica. Trata-se de uma revisão sistemática da literatura seguindo as diretrizes *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA)*, incluindo ensaios clínicos, ensaios clínicos randomizados, estudos observacionais e metanálises, cujos níveis de evidência foram definidos de acordo com os critérios do Centro de Oxford para Medicina Baseada em Evidências em 2009. Dos 45 estudos identificados inicialmente, 21 preencheram os critérios de inclusão. Conclui-se que o tratamento antibiótico da endometrite crônica mostrou-se benéfico para os desfechos reprodutivos de mulheres com histórico de falhas repetidas de implantação embrionária, apresentando melhores taxas de implantação, gravidez clínica e de nascidos vivos. Acerca das diferenças nas taxas de fertilização entre os grupos, os dados de gravidez, gravidez clínica, gravidez em curso e nascidos vivos, observou-se que pacientes com endometrite crônica tratada apresentaram taxas semelhantes às pacientes sem endometrite crônica, e taxas superiores em comparação às pacientes com endometrite crônica não tratada, justificando seu tratamento e a necessidade de mais estudos acerca do tema.

Palavras-chave: endometrite crônica; implante do embrião; técnicas de reprodução assistida.

SUMÁRIO

| | |
|---|-----------|
| 1. INTRODUÇÃO | 7 |
| 1.2 Objetivos | 8 |
| 1.2.1 Objetivos gerais | 8 |
| 1.2.3 Objetivos específicos | 8 |
| 2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA | 9 |
| 3. MÉTODO | 11 |
| 4. RESULTADOS E DISCUSSÃO | 14 |
| 4.1 CD138+: Número de células e desfechos reprodutivos | 17 |
| 4.1.1 Gráfico 1. desfechos reprodutivos de acordo com a celularidade na EC | 18 |
| 4.2 Esquemas antibióticos: primeira escolha | 18 |
| 4.3 Esquemas antibióticos: segunda escolha | 20 |
| 4.4 Esquemas antibióticos: terceira escolha | 21 |
| 4.4.1 Gráfico 2. Taxa de gravidez clínica por tipo de antibiótico utilizado. | 23 |
| 4.4.2 Gráfico 3. Taxa de nascidos vivos por tipo de antibiótico usado no tratamento da EC. | 23 |
| 4.5 Confirmação de cura após antibiótico | 24 |
| 4.5.1 Gráfico 4. Comparação da taxa de gravidez clínica entre grupos tratados e não tratados. | 24 |
| 4.6 Desfechos reprodutivos: Pacientes com EC tratada vs Pacientes sem EC diagnosticada | 25 |
| 4.6.1 Gráfico 5. taxa de recém nascidos vivos entre grupos tratados e não tratados com antibiótico. | 26 |

| | |
|--|-----------|
| 4.7 Desfechos reprodutivos: cura confirmada pela histopatologia vs cura não confirmada pela histopatologia | 26 |
| 4.7.1 Gráfico 6. Taxa de nascidos vivos por EC curada vs. não curada | 29 |
| 5. CONSIDERAÇÕES FINAIS | 30 |
| REFERÊNCIAS | 32 |

1. INTRODUÇÃO

A integridade e a saúde das estruturas uterinas, particularmente o endométrio, são de suma importância para o sucesso das técnicas de reprodução assistida (TRA), as quais têm se tornado cada vez mais frequentes em um mundo em que as mulheres optam por gestar cada vez mais tarde (ZEGERS-HOCHSCHILD et al., 2025). Entretanto, as taxas de sucesso das TRA permanecem limitadas. Solano Benalcázar e colaboradores (2025) afirmam que a taxa de nascidos vivos varia entre 25% e 35% a depender de fatores maternos como idade, tempo de duração do quadro de infertilidade e qualidade do embrião implantado.

A falha de implantação embrionária, no contexto das TRA, é caracterizada quando um embrião considerado de boa qualidade foi transferido para a cavidade uterina em um ciclo terapêutico, mas não conseguiu estabelecer uma gravidez clínica. O quadro conhecido como falhas repetidas de implantação (FRI), por sua vez, caracteriza-se pela incapacidade de se obter uma gravidez clínica depois de duas a três transferências de embriões de boa qualidade, levando a 60% a chance cumulativa de implantação, considerando, para essa estimativa, a idade materna no momento de recuperação do oócito e a realização prévia ou não do teste genético pré-implantacional para pesquisa de aneuploidias (CIMADOMO et al., 2023). O problema ocorre em 12-46% dos casais inférteis que procuram a fertilização *in vitro* (KITAYA et al., 2017), mas sua caracterização, contudo, não é tão simples quanto um conceito fixo pode sugerir; assim, tanto o diagnóstico quanto o tratamento permanecem desafiadores.

Os fatores de risco para a RIF, de acordo com Ma e colaboradores (2023) e Fang e colaboradores (2024) são idade materna, trombofilias, receptividade endometrial, microbioma endometrial, anomalias uterinas, baixas dosagens séricas de hormônio antimülleriano, resistência insulínica e embriões de má qualidade.

Sob essa perspectiva, a endometrite crônica surge como uma das possíveis explicações para as FRI. Ela é definida como a inflamação crônica do endométrio, de origem provavelmente infecciosa, geralmente assintomática, caracterizada pela infiltração de plasmócitos (CICINELLI et al., 2021; MCQUEEN et al., 2021). Entretanto, critérios diagnósticos rigorosos ainda não foram definidos e, devido à presença normal de leucócitos no endométrio, especialmente antes da menstruação, há divergências

quanto à definição histopatológica e, principalmente, imunohistoquímica da endometrite crônica (MCQUEEN et al., 2021), fatos que dificultam o seu estudo e a sua análise de resposta a antibióticos. O interesse em investigar a relação de causalidade entre as FRI e a endometrite crônica, assim, é crescente na literatura, especialmente para exploração dos desfechos reprodutivos após tratamento com antibióticos.

OBJETIVOS

Objetivo geral

Revisar, de forma sistemática, a literatura existente acerca do tratamento antibiótico da endometrite crônica em mulheres com histórico de falhas repetidas de implantação embrionária, quanto aos desfechos reprodutivos.

Objetivos específicos

- Avaliar as diferenças entre os diversos esquemas antimicrobianos sob as taxas de implantação, gravidez, gravidez clínica, gravidez em curso e nascidos vivos, em mulheres com diagnóstico de falha repetida de implantação embrionária;
- Avaliar as diferenças entre os diversos esquemas antimicrobianos sob as taxas de gravidez espontânea e diagnóstico de falha repetida de implantação embrionária;
- Identificar lacunas no conhecimento sobre o manejo da endometrite crônica e sugerir possibilidades para futuras pesquisas na área.

2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

A endometrite crônica (EC) é definida como a inflamação crônica do endométrio, associada à presença de plasmócitos CD138 no estroma endometrial, e ausência de sinais clínicos (MA *et al.*, 2023). A condição desregula fatores que influenciam na infertilidade, tais como expressões genéticas de receptores ovarianos para esteroides sexuais, moléculas de adesão endometriais, apoptose e imunomoduladores. Dessa forma, há alteração na receptividade endometrial e na decidualização efetiva (KITAYA *et al.*, 2022).

O diagnóstico é dado por meio da análise imunohistoquímica após biópsia endometrial (MA *et al.*, 2023; XIE *et al.*, 2024), demonstrando a presença dessas células plasmáticas CD138, podendo ser complementado pela histeroscopia, a qual pode revelar vermelhidão endometrial, congestão endometrial (sinal do morango), edema intersticial e micro pólipos (MA *et al.*, 2023; XIE *et al.*, 2024). Entretanto, há divergências na literatura acerca da contagem de células CD138 necessárias para realização do diagnóstico, que discute se o número de células seria um dos fatores que influenciam nos desfechos reprodutivos e na eficácia do tratamento antibiótico (XIONG *et al.*, 2021).

Em relação à contagem de células, há autores que consideram a presença de uma célula CD138 como indicativa de EC (KITAYA *et al.*, 2022; JOHNSTON-MACANANNY *et al.*, 2010; SONG *et al.*, 2021; CICINELLI *et al.*, 2021), todavia o número de células mais prevalente para justificar o tratamento da condição é a presença de, no mínimo, 5 células CD138+/HPF (HUANG *et al.*, 2020; ODENDAAL *et al.*, 2024). A imunohistoquímica e histologia se mostraram mais sensíveis e específicas para o diagnóstico da EC, logo, a histeroscopia se mostrou útil apenas como método complementar e não puramente diagnóstico (KITAYA *et al.*, 2017; MA *et al.*, 2023; XIE *et al.*, 2024; GIULINI *et al.*, 2022; LIU *et al.*, 2022; GAY *et al.*, 2021; XIONG *et al.*, 2021; CICINELLI *et al.*, 2021).

A fisiopatologia da doença está na diminuição da receptividade endometrial e da qualidade da decidualização a partir da desregulação da expressão genética de receptores ovarianos para esteroides sexuais e moléculas de adesão endometriais (KITAYA *et al.*, 2022), o que resulta efetivamente na falha da implantação embrionária. Além disso, a EC se mostrou mais prevalente em pacientes multíparas, pacientes com dismenorreia moderada a grave, hidrossalpinge, pólipos endometriais e maior número

de cirurgias uterinas prévias (XIE *et al.*, 2024). Além disso, um dado interessante trazido pela metanálise de Kalaitzopoulos e colaboradores (2025), a prevalência de endometrite crônica é significativamente maior em mulheres com endometriose, especialmente nos estágios avançados da doença, podendo chegar até 43%.

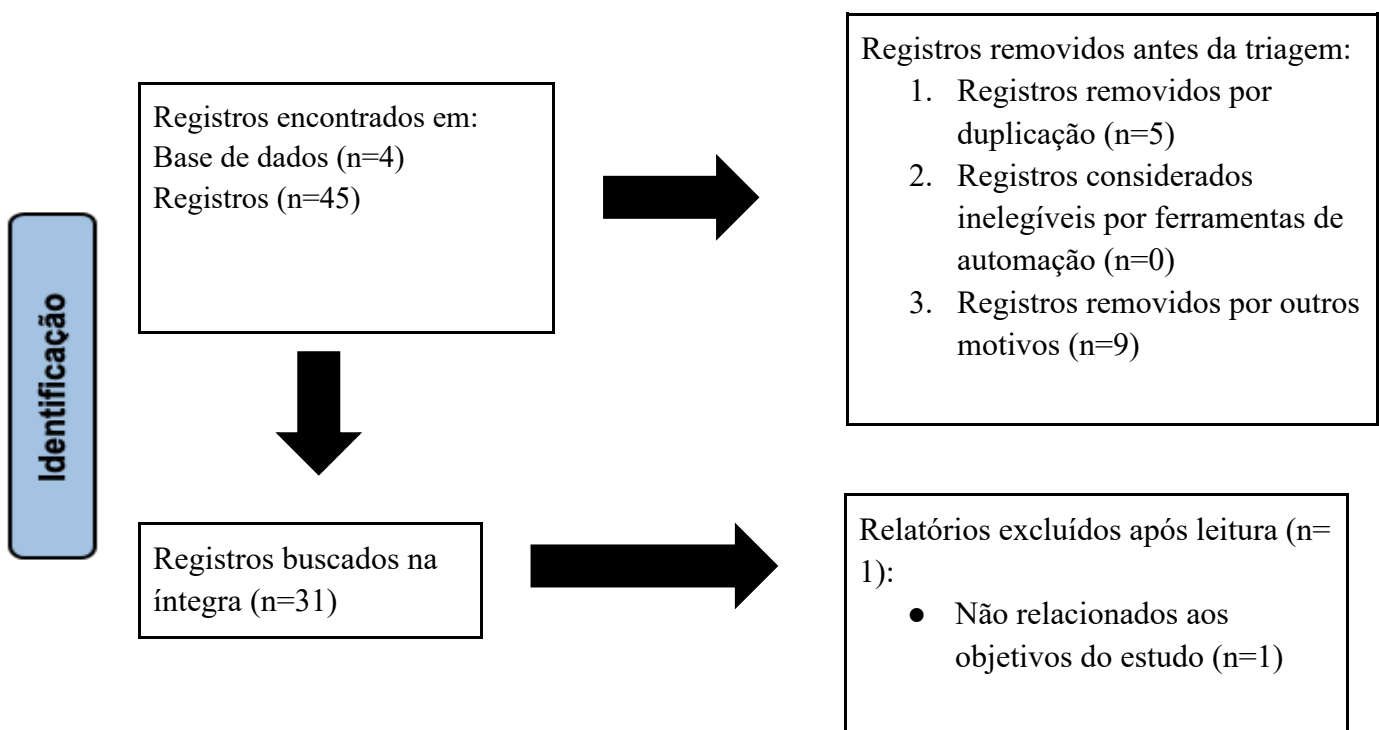
Por fim, os microrganismos mais comumente envolvidos na patogenia da EC incluem a *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Mycoplasma*, *Ureaplasma* e *Mycobacterium* spp. (KITAYA *et al.*, 2022). Não houve diferença entre o quadro clínico ou padrão histológico e imunohistoquímico de acordo com a bactéria encontrada. Assim, teve estudos nos quais houve a administração empírica de antibióticos e outros em que houve a administração guiada por cultura de amostra endometrial das pacientes com EC. Os antibióticos empíricos administrados foram os seguintes: doxiciclina em regimes de 200mg/dia por 14 dias (KITAYA *et al.*, 2017), doxiciclina 200mg/dia associada a metronidazol 400mg 2x/dia (MA *et al.*, 2023).

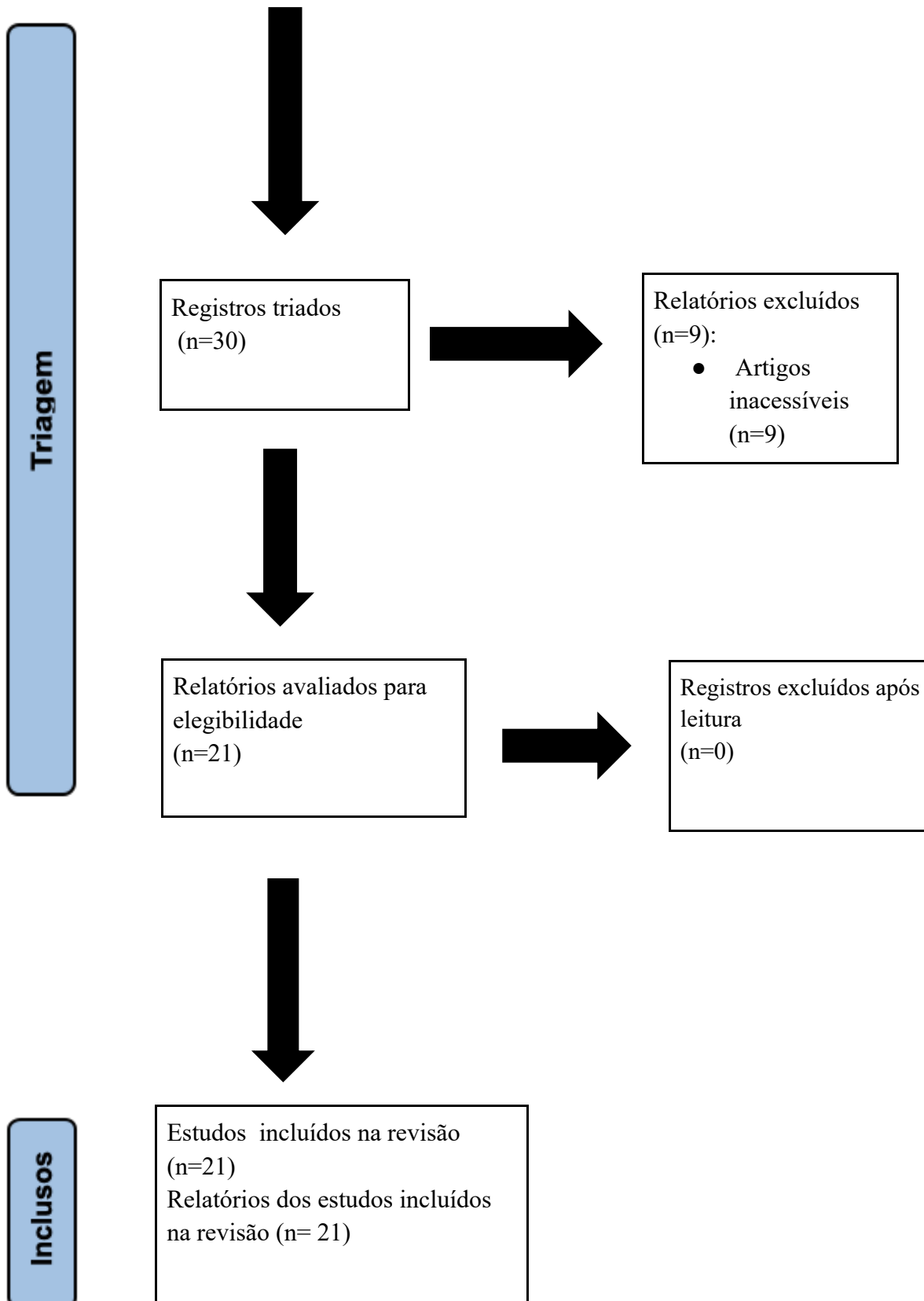
MÉTODO

Uma busca sistemática na literatura foi realizada nas base de dados PubMed, Scielo, Cochrane e Scopus, utilizando os cruzamentos dos seguintes descritores: “*Chronic endometritis*”, “*Antibiotic treatment*” e “*Repeated implantation failure*”, sem restrição de idioma, publicados até o dia 29 de outubro de 2024, elaborada conforme as diretrizes dos *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) de 2020 (PAGE, M. J. et al., 2021a; PAGE, M. J. et al., 2021b).

Identificação dos estudos por banco de dados e registros

Figura 1. Diagrama de fluxo PRISMA





Foram incluídos apenas estudos originais, dos tipos ensaios clínicos, ensaios clínicos randomizados, estudos observacionais e metanálises, interessando o tratamento antibiótico da endometrite crônica em mulheres com falhas repetidas de implantação embrionária, apresentando resultados relacionados ao melhor esquema antibiótico; taxa de gravidez; taxa de gravidez clínica; taxa de nascidos vivos; taxa de abortos.

Foram excluídos estudos duplicados, estudos com defeitos de metodologia, estudos em não humanos, que não atendiam aos objetivos da pesquisa e estudos inacessíveis.

Duas autoras (MAF e RAGC) examinaram de maneira independente os estudos. Para a classificação do nível de evidência dos estudos incluídos no trabalho, foi utilizado o método proposto pelo Centro de Oxford para Medicina Baseada em Evidências (CMBE) em 2009 (Glossary, 2024; Oxford Centre for Evidence-Based Medicine: Levels of Evidence (March 2009), 2024). Inconsistências na classificação foram sanadas por um terceiro autor (BRC).

Resultados e Discussão

Após a avaliação dos estudos incluídos nesta revisão, nota-se que o tratamento com antibiótico teve efeito benéfico no desfecho reprodutivo das mulheres com falha repetida de implantação embrionária, ao comparar a taxa de nascidos vivos entre pacientes que fizeram e não fizeram uso de antibiótico. A síntese dos estudos incluídos consta da **Tabela 1**.

Tabela 1. Síntese dos estudos incluídos

| Autor (Ano) | N total (RIF) | Grupos (n) | Nº de ciclos | Tratamento | Taxa de cura (%) | Desfechos reprodutivos avaliados | Comparativos principais | Taxas - desfechos reprodutivos |
|---------------------------------------|---------------|---|--------------|--|------------------|--|---|---|
| CANUMALLA, S. A. <i>et al.</i> (2019) | 114 | 1º ciclo curadas (78), 2º ciclo curadas (27), não curadas (9) | 1-2 | 1- Doxiciclina 2- Metronidazol + ciprofloxacino | 99,1 | Implantação, gravidez clínica, nascido vivo | 1º ciclo curadas vs 2º ciclo curadas vs não curadas vs sem EC | Implantação (51,3% / 51,9% / 22,2% / 33,8%), gravidez clínica, nascido vivo (p<0,001) |
| CICINELLI, E. <i>et al.</i> (2021) | 73 | Moxifloxacino (19), Azitromicina (16), falha anterior (38) | 1-3 | 1- Doxiciclina 2- Metronidazol + Ciprofloxacino + Moxifloxacino/Azitromicina | 85 | Implantação, gravidez clínica, nascido vivo | Moxifloxacino vs Azitromicina em CE resistente | Implantação (44,4% vs 24,7%), nascido vivo (p=0,03) |
| DAAL, Joshua <i>et al.</i> (2023) | - | - | - | Doxiciclina | - | Protocolo para tratamento em mulheres com aborto recorrente e CE | - | - |
| GAY, C. <i>et al.</i> (2021) | 58 | Tratados (28), não tratados (30) | 1 | Metronidazol + ciprofloxacino | 71,4 | Perda gestacional recorrente | Tratados vs não tratados | Taxa de perda gestacional 7,1% vs 36,7% (p=0,02) |

| | | | | | | | | |
|--|-----|------------------------------------|---|-----------------------------|-----|---|-----------------------------------|--|
| GIULINI, S. <i>et al.</i> (2022) | 35 | Tratados (35), sem tratamento (14) | 1 | Prednisona + antibiótico | 100 | Taxa de nascidos vivos, aborto espontâneo | Tratados vs sem tratamento | Nascidos vivos (63% vs 29%), aborto (37% vs 71%) |
| HUANG, W. <i>et al.</i> (2020) | - | - | - | - | - | Revisão sistemática e meta-análise sobre critérios diagnósticos | - | - |
| JOHNSTON-MACANANNY, E. B. <i>et al.</i> (2010) | 123 | Tratadas (66), não tratadas (57) | 1 | Doxiciclina | 77 | Nascidos vivos | Tratadas vs não tratadas | Nascidos vivos (27% vs 15%, p=0,03) |
| KASIUS, J. C. <i>et al.</i> (2011) | 87 | Tratadas (47), não tratadas (40) | 1 | Doxiciclina + metronidazol | 76 | Taxa de nascidos vivos | Tratadas vs não tratadas | Nascidos vivos (51% vs 28%, p=0,03) |
| KITAYA, K. <i>et al.</i> (2016) | 104 | Tratadas (104) | 1 | Doxiciclina + metronidazol | 86 | Taxa de nascidos vivos | Antes e depois tratamento | Nascidos vivos (42% após tratamento, p<0,05) |
| KITAYA, K. <i>et al.</i> (2017) | 104 | Tratadas (104) | 1 | Oral ATB | 85 | Taxa de nascidos vivos | Antes e depois tratamento | Nascidos vivos (42% após tratamento, p=0,02) |
| KITAYA, K. <i>et al.</i> (2022) | 45 | Tratadas (45) | 1 | 3ª linha antibióticos | 87 | Taxa de nascidos vivos | Antes e depois tratamento | Nascidos vivos (33% após tratamento 3ª linha) |
| LIU, W. <i>et al.</i> (2022) | 96 | Biópsia repetida (96) | 1 | Doxiciclina + metronidazol | 83 | Taxa de nascidos vivos, gravidez clínica | Com e sem biópsia após tratamento | Nascidos vivos (44% vs 20%, p=0,04) |
| MA, Nana <i>et al.</i> (2023) | 60 | Tratados (60) | - | Oral + infusão intrauterina | - | Taxa de gravidez clínica, taxa de nascidos vivos | Tratados vs controles | Gravidez clínica (50% vs 30%), nascidos vivos (40% vs 15%) |
| MITTER, V. R. <i>et al.</i> (2021) | 57 | Tratados (57) | 1 | ATB após histerosc | 81 | Taxa de nascidos vivos | Antes e depois | Nascidos vivos (40%) |

| | | | | opia + biópsia | | | tratamen to | antes vs 70% depois, p<0,05) |
|---|-----|----------------------------|---|-------------------------------------|----|--|-------------------------------------|---|
| PANTOS, K. <i>et al.</i> (2021) | 33 | Tratados (33) | 1 | Infusão intrauter ina | - | Taxa de gravidez clínica | Antes e depois tratamen to | Gravidez clínica (42% antes vs 67% depois) |
| SONG, D. <i>et al.</i> (2021) | 54 | Tratados (54) | 1 | ATB oral | 90 | Teste negativo para CE após tratamen to | Antes e depois tratamen to | Teste negativo (91% após tratamen to, p<0,01) |
| VITAGLI ANO, A. <i>et al.</i> (2018) | - | - | - | - | - | Meta- análise sobre taxas de nascidos vivos | - | Nascidos vivos (40% aumento com tratamen to) |
| VOLODA RSKY- PEREL, A. <i>et al.</i> (2019) | 30 | CE (15), não CE (15) | - | - | - | Prevalên cia de CE em pólipos | CE vs não CE | Prevalên cia CE 50% (n=15/3 0) |
| XIE, Q. <i>et al.</i> (2024) | 72 | Tratados (72) | 1 | ATB oral | - | Taxa de nascidos vivos, gravidez clínica | Antes e depois tratamen to | Nascidos vivos (38% vs 18%, p=0,03) |
| XIONG, Y. <i>et al.</i> (2021) | 640 | Tratados (640) | 1 | ATB oral | - | Taxa de gravidez clínica, nascidos vivos | Antes e depois tratamen to | Gravidez clínica (45% vs 30%, p=0,02) |
| ZHANG, Y. <i>et al.</i> (2019) | 45 | Tratados (45) | 1 | ATB + dexamet asona | 95 | Taxa de nascidos vivos | Antes e depois tratamen to | Nascidos vivos (53% após tratamen to) |
| ZOU, Y. <i>et al.</i> (2023) | 50 | Tratados (50) | 1 | Predniso na + doxiciclin a | 90 | Taxa de nascidos vivos | Antes e depois tratamen to | Nascidos vivos (55% após tratamen to) |

4.1 CD138+: Número de células e desfechos reprodutivos

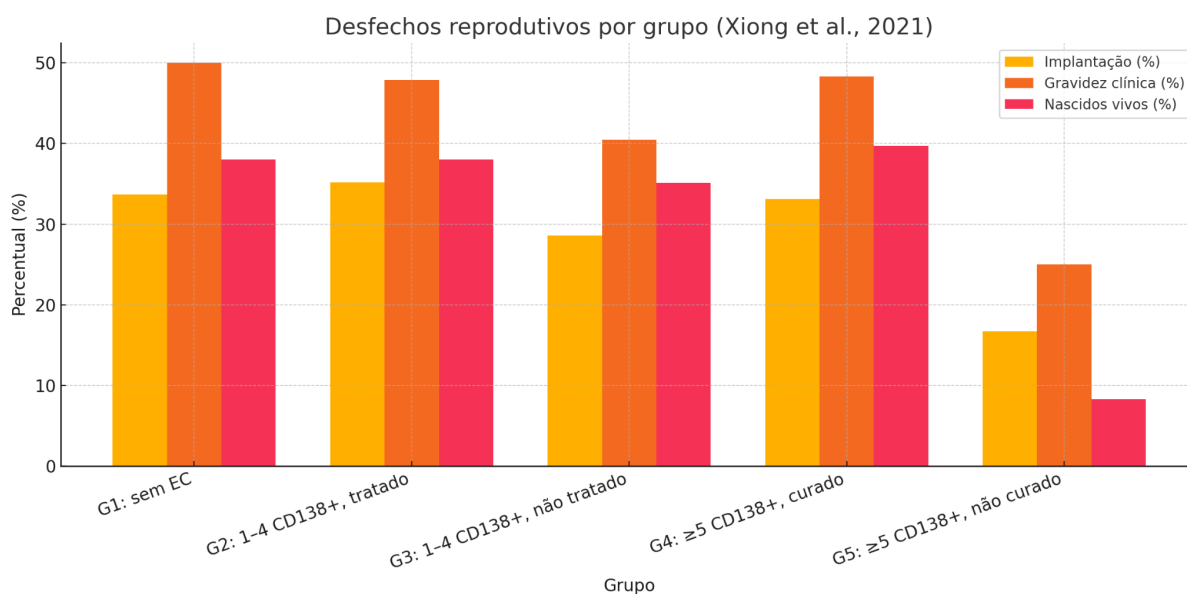
Alguns estudos optaram por analisar os desfechos reprodutivos em pacientes com EC de acordo com a densidade de células plasmáticas CD138+ por campo de grande aumento (HPF), comparando grupos com contagem entre 1 e 4 células CD138+/HPF e aqueles com 5 ou mais células CD138+/HPF (XIONG *et al.*, 2021; KITAYA *et al.*, 2022; HUANG *et al.*, 2020; ODENDAAL *et al.*, 2023). Também se investigou se haveria benefício clínico na administração de antibióticos em pacientes com menos de cinco células CD138+/HPF (KITAYA *et al.*, 2022).

No estudo de Kitaya *et al.* (2022), foi utilizado o índice ESPDI (*Endometrial Stromal Plasma Cell Density Index*) para quantificar a densidade inflamatória, ainda que não tenham sido formados subgrupos explícitos segundo a contagem de células CD138+. O objetivo principal foi correlacionar a intensidade inflamatória com a resposta ao tratamento antibiótico e os desfechos reprodutivos após a cura. Os autores observaram que, embora os desfechos tenham sido aceitáveis no geral, pacientes tratadas tardiamente apresentaram resultados inferiores.

Já o estudo de Xiong *et al.* (2021) estratificou as participantes em cinco grupos distintos: (G1) pacientes sem EC; (G2) pacientes com 1 a 4 células CD138+/HPF que receberam antibiótico; (G3) pacientes com 1 a 4 células CD138+/HPF que não receberam antibiótico; (G4) pacientes com ≥ 5 células CD138+/HPF curadas após antibióticos; e (G5) pacientes com ≥ 5 células CD138+/HPF que não foram curadas após o tratamento. Os desfechos reprodutivos foram significativamente melhores nos grupos G1, G2 e G4, que apresentaram, respectivamente: taxas de implantação de 33,1% a 35,2%; taxas de gravidez clínica de 47,9% a 50%; e taxas de nascidos vivos de 38 a 39,7%, significativamente superiores às respectivas taxas observadas para os grupos G3 (28,6%, 40,5% e 35,1%) e G5 (16,7%, 25%, 8,3%). Apesar dos dados serem animadores, a falha desse estudo está na ausência de controle de cura nas pacientes com EC leve, ou seja, com menos de 5 plasmócitos, o que limita a evidência do estudo somente a casos de EC com ≥ 5 plasmócitos com cura confirmada.

Não obstante, esses achados reforçam que a ausência de tratamento ou a falha terapêutica, mesmo em casos com < 5 células CD138+, está associada a piores desfechos reprodutivos. Além disso, sugerem que o tratamento antibiótico pode beneficiar mesmo

pacientes com infecção leve, indicando a necessidade de um manejo precoce e direcionado da endometrite crônica.



4.1.1 Gráfico 1. desfechos reprodutivos de acordo com a celularidade na EC. Fonte: Elaborado pelos autores.

4.2 Esquemas antibióticos: primeira escolha

Para fins didáticos, a organização dos esquemas antibióticos foi feita de acordo com os esquemas preferenciais usados nos artigos avaliados. Com isso, nota-se que o esquema preferencial de tratamento adotado na maioria dos estudos consistia na administração oral de doxiciclina 100 mg, duas vezes ao dia, por 14 dias (KITAYA *et al.*, 2017; KITAYA *et al.*, 2022; ZOU *et al.*, 2023; MA *et al.*, 2023; GIULINI *et al.*, 2022; XIONG *et al.*, 2021; CICINELLI *et al.*, 2021; DAAL *et al.*, 2023). Esse regime foi utilizado tanto de forma isolada (VITAGLIANO *et al.*, 2018; MITTER *et al.*, 2021; XIE *et al.*, 2024; LIU *et al.*, 2022; JOHNSTON-MACANANNY *et al.*, 2010; SONG *et al.*, 2021; DAAL *et al.*, 2023), quanto em associação com outros antibióticos, como metronidazol, ciprofloxacina, levofloxacina, moxifloxacina ou azitromicina, posteriormente, em caso de falha. Esses regimes serão discutidos na seção de segunda escolha de antibióticos.

Dois estudos investigaram a combinação de antibiótico com prednisona (ZOU *et al.*, 2023; GIULINI *et al.*, 2022), considerando um possível impacto positivo nos desfechos reprodutivos. No estudo de Zou e colaboradores (2023), a dose de prednisona foi de 5 mg/dia por via oral, associada a doxiciclina 100 mg, duas vezes ao dia, por 14 dias. Apesar da taxa de cura histológica ter sido semelhante à taxa de cura com o tratamento que incluía somente a doxiciclina, as taxas de gravidez clínica e nascidos vivos foi maior no grupo que fez uso da prednisona. Já no estudo de Giuliani e colaboradores (2022), a dose de prednisona foi de 10mg/dia por via oral, associado a um antibiótico não especificado pelos autores. O resultado também demonstrou melhora das taxas de gravidez clínica e nascidos vivos no grupo que fez uso da prednisona. Com a ação anti-inflamatória da prednisona, a melhora dos desfechos reprodutivos com a sua associação ao esquema antimicrobiano sugere que a inflamação endometrial tem impacto direto na receptividade do endométrio ao embrião. Com esses dois estudos promissores, apontamos a necessidade de mais estudos para avaliar como medidas anti-inflamatórias, além do antibiótico, podem auxiliar na melhora dos desfechos reprodutivos em pacientes com RIF e EC diagnosticada.

Além disso, outras abordagens terapêuticas avaliaram a infusão intrauterina de antibióticos como adjuvante à administração oral, com o objetivo de melhorar os desfechos de gravidez clínica em pacientes com endometrite crônica (MA *et al.*, 2023; PANTOS *et al.*, 2021). O estudo de Zhang *et al.* (2019), por exemplo, comparou os desfechos entre pacientes tratadas com infusão intrauterina de 250 mg de cefamizina associada à 5 mg de dexametasona, também intrauterina, semanalmente por 3 semanas, e um grupo sem EC, demonstrando melhora significativa na taxa de gravidez clínica no grupo tratado. De forma complementar, os estudos de Ma *et al.* (2023) e Pantos *et al.* (2021) evidenciaram que a combinação da administração oral e intrauterina de gentamicina 80 mg e dexametasona 5 mg, diluídos em 3 mL de solução salina estéril, administrados diretamente na cavidade uterina, resultou em maiores taxas de implantação e gravidez clínica, quando comparada ao tratamento exclusivo com antibióticos por via oral - doxiciclina 100 mg, 2 vezes ao dia, por 14 dias e metronidazol 400 mg, 2 vezes ao dia, por 14 dias (MA *et al.*, 2023) e doxiciclina 100 mg, 2 vezes ao dia e metronidazol 500mg, 2 vezes ao dia (PANTOS *et al.*, 2021).

4.3 Esquemas antibióticos: segunda escolha

Em relação aos esquemas terapêuticos utilizados, observa-se que a escolha dos antibióticos ocorreu empiricamente (KITAYA *et al.*, 2017, 2022; XIONG *et al.*, 2021; MA *et al.*, 2023). Dentre as combinações utilizadas, destaca-se a associação de metronidazol 500mg/dia com ciprofloxacina 400mg/dia por 14 dias, que apresentou taxas de cura de 99,1% e 50,7%, respectivamente, nos estudos de KITAYA *et al.* (2017, 2022).

Quanto aos desfechos reprodutivos, Kitaya e colaboradores (2017) relataram melhora significativa nas taxas de implantação, gravidez clínica e nascidos vivos entre as pacientes curadas, em comparação com o grupo controle não tratado. Foram observadas taxas de implantação, gravidez clínica e nascidos vivos de 32,1%, 35,9% e 33,3%, respectivamente. Já no grupo de pacientes cuja EC foi curada apenas após o segundo ciclo, essas taxas foram ligeiramente inferiores: 24,3%, 25,9% e 22,2%, respectivamente. Ainda assim, ambos os grupos apresentaram desfechos substancialmente superiores ao grupo de pacientes com EC não tratada, cujas taxas de implantação e gravidez clínica foram ambas de 11,1% e para o qual não houve nascidos vivos (KITAYA *et al.*, 2017).

Outro esquema de segunda linha descrito na literatura foi a associação de levofloxacina 400 mg/dia com metronidazol 1500mg/dia por 14 dias, a qual demonstrou taxa de cura de 86,1% no estudo de Xiong *et al.* (2021), e taxa de nascidos vivos de somente 39,7% após o segundo ciclo, valor superior, porém, sem significância estatística perante o observado no grupo de mulheres sem EC (38,0%). Além disso, as taxas de implantação e gravidez clínica foram semelhantes entre os dois grupos, sugerindo benefício clínico relevante do tratamento antibiótico, mesmo após falha da primeira escolha de tratamento. Tais resultados indicam que a associação entre metronidazol e ciprofloxacina pode ser considerada uma alternativa eficaz como tratamento de segunda linha para pacientes que não obtiveram cura com o regime inicial à base de doxiciclina.

Importa salientar que as pacientes com EC resistente à primeira abordagem terapêutica — ou seja, aquelas que precisaram de regimes de segunda linha — apresentaram desfechos reprodutivos piores (KITAYA *et al.*, 2017, 2022; XIONG *et al.*, 2021; CICINELLI *et al.*, 2021), ainda que tenham alcançado cura histológica após os

tratamentos subsequentes. Isso possivelmente indica um pior prognóstico entre aquelas com resposta inicial desfavorável, embora o tratamento continue proporcionando resultados superiores quando comparado à ausência de tratamento.

Tais resultados indicam que a associação entre metronidazol e ciprofloxacina pode ser considerada uma alternativa eficaz como tratamento de segunda linha para pacientes que não obtiveram cura com o regime inicial à base de doxiciclina.

Por fim, destaca-se que nenhum dos estudos analisou quais fatores poderiam estar associados à resistência ao tratamento antibiótico. Essa lacuna abre espaço para investigações futuras que busquem identificar tais variáveis e, assim, viabilizar abordagens mais personalizadas e eficazes para esse grupo de pacientes. Por conseguinte, aventamos a possibilidade de que isso ocorra em razão de tratamentos prévios feitos pela paciente que possam ter levado a resistência bacteriana e também por diferenças de flora endometrial.

Nesse raciocínio, o estudo feito por Su e colaboradores (2024), demonstrou por meio dos métodos de avaliação EMMA (Endometrial Microbiome Metagenomic Analysis) e ALICE (Analysis of Infectious Chronic Endometritis), que o sucesso da implantação embrionária é diretamente proporcional à quantidade de lactobacillus presente na flora endometrial. Isto se deve às propriedades do lactobacilo que impedem a proliferação de bactérias patogênicas potencialmente envolvidas na EC (IWAMI *et al.*, 2025). Assim, a disbiose endometrial merece atenção quando se fala de falha de tratamento com antibiótico, e é possível que o EMMA e o ALICE se tornem ferramentas úteis para guiar o tratamento da infertilidade por EC.

4.4 Esquemas antibióticos: terceira escolha

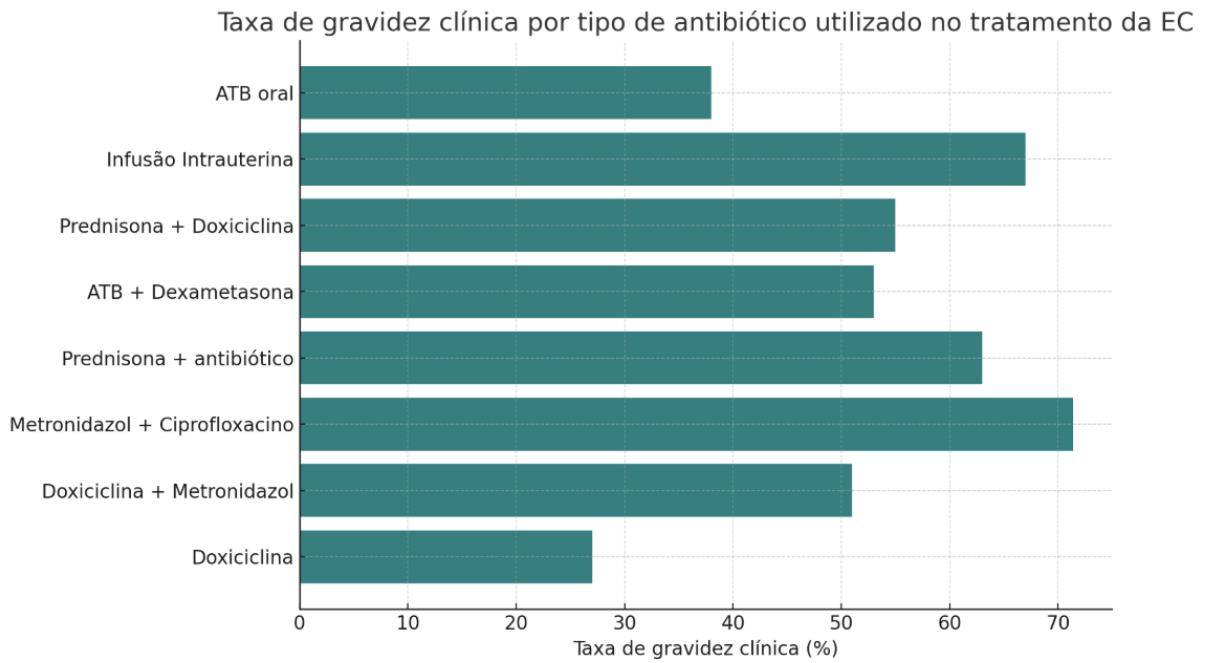
Em pacientes submetidas a um terceiro esquema antibiótico em razão de falhas anteriores, foram avaliadas diferentes abordagens terapêuticas, incluindo o uso de moxifloxacina 400 mg/dia por 10 dias, ou azitromicina 500 mg/dia por 3 dias, (KITAYA *et al.*, 2022), a repetição do esquema com levofloxacina 400mg/dia + metronidazol

1500mg/dia por 14 dias (XIONG *et al.*, 2021) e a prescrição individualizada de antibióticos, guiada por cultura (CICINELLI *et al.*, 2021).

No estudo de Kitaya *et al.* (2022), pacientes com EC resistente foram tratadas com moxifloxacina (400 mg/dia por 10 dias; n = 19) ou azitromicina (500 mg/dia por 3 dias; n = 16), obtendo desfechos reprodutivos semelhantes após a cura. As taxas de implantação foram de 31,6% para o grupo moxifloxacina e 33,3% para o grupo azitromicina, com taxas de gravidez clínica de 26,3% e 25%, e de nascidos vivos de 21,1% e 25%, respectivamente. Vale ressaltar que esse estudo não incluiu um grupo controle, o que limita a interpretação comparativa dos resultados.

Em relação à repetição do regime com levofloxacina 400mg/dia e metronidazol 1500mg/dia por mais 14 dias, conforme descrito por Xiong *et al.* (2021), observou-se que 13,9% das pacientes (n = 10) não alcançaram cura após o terceiro ciclo de antibióticos. Estas pacientes apresentaram taxas de implantação, gravidez clínica e nascidos vivos significativamente inferiores quando comparadas aos grupos com endometrite crônica curada ou sem diagnóstico da condição, os quais apresentaram resultados reprodutivos semelhantes entre si.

Por fim, o estudo conduzido por Cicinelli *et al.* (2021) adotou uma estratégia individualizada, com a escolha dos antibióticos orientada por cultura após o segundo ou terceiro ciclo de tratamento. A taxa final de cura relatada foi de 80% (n = 63). Comparando-se ao grupo controle, que não recebeu tratamento antibiótico e obteve taxa de gravidez clínica de 24,1% e de nascidos vivos de 16,7%, o grupo tratado apresentou taxas significativamente superiores: 43,0% de gravidez clínica e 34,2% de nascidos vivos.



4.4.1 Gráfico 2. Taxa de gravidez clínica por tipo de antibiótico utilizado. Fonte: Elaborado pelos autores.

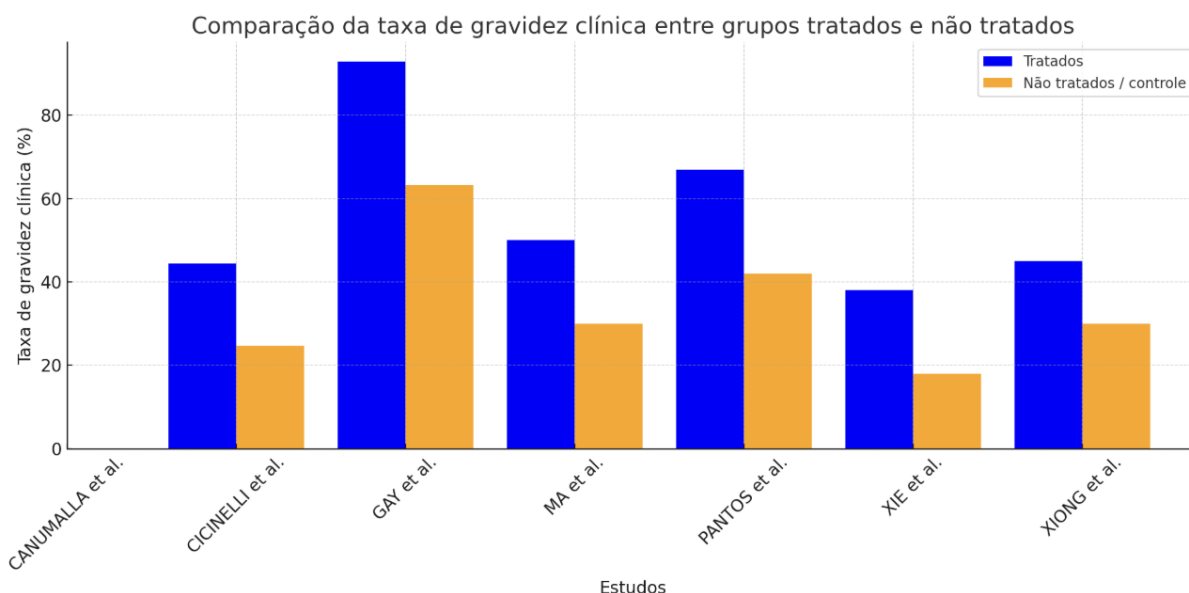


4.4.2 Gráfico 3. Taxa de nascidos vivos por tipo de antibiótico usado no tratamento da EC. Fonte: Elaborado pelos autores.

4.5 Confirmação de cura após antibiótico

Entretanto, é importante destacar que não há consenso quanto à terapia antibiótica a ser implementada, tampouco sobre a necessidade de confirmação de cura após o tratamento. Alguns autores justificaram a importância de uma nova biópsia após o primeiro ciclo de antibióticos, inclusive com a criação de subgrupos compostos por pacientes diagnosticadas com o que denominaram “endometrite crônica resistente” ou “endometrite crônica persistente” (KITAYA *et al.*, 2022; LIU *et al.*, 2022; SONG *et al.*, 2021; PANTOS *et al.*, 2021)

Em determinados casos, foi necessário realizar dois ou mais ciclos de antibioticoterapia para alcançar a cura histológica da endometrite crônica (KITAYA *et al.*, 2017, 2022; XIONG *et al.*, 2021; CICINELLI *et al.*, 2021).

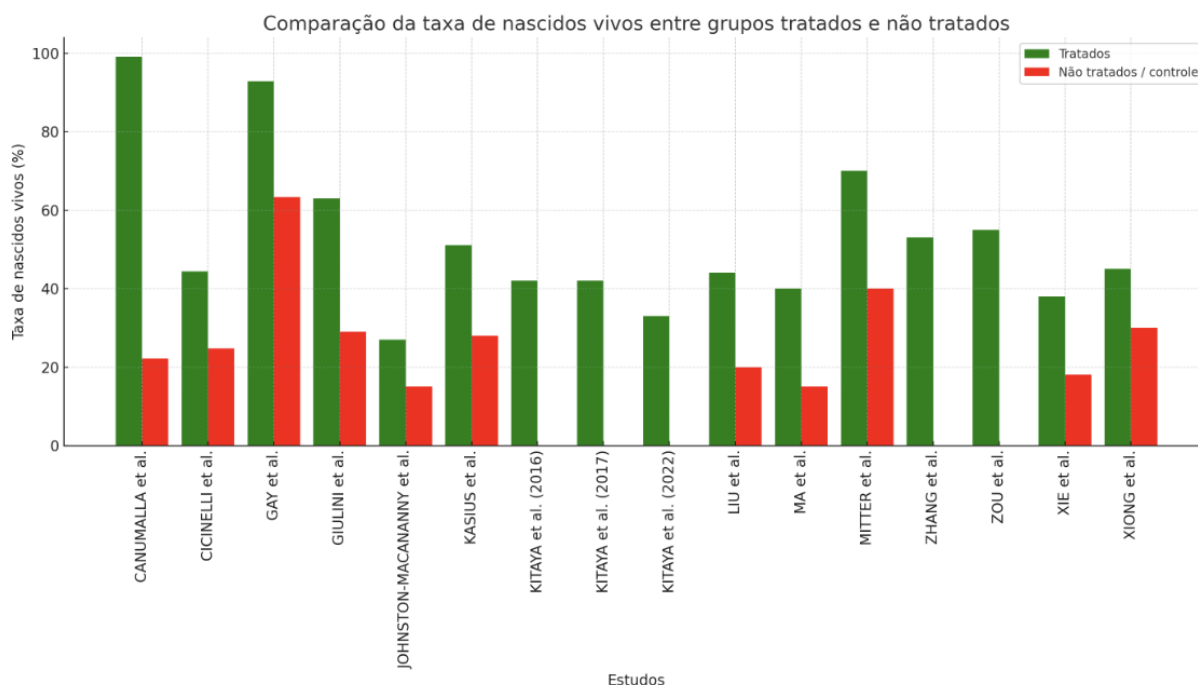


4.5.1 Gráfico 4. Comparação da taxa de gravidez clínica entre grupos tratados e não tratados. Fonte: Elaborado pelos autores.

4.6 Desfechos reprodutivos: Pacientes com EC tratada vs Pacientes sem EC diagnosticada

Posta a tese de que a endometrite crônica impõe malefícios à saúde reprodutiva, a sua ausência ou tratamento deveria oferecer a melhora das taxas de nascidos vivos semelhantes às pacientes sem EC diagnosticada. Foi o que Kitaya *et al.* (2017) demonstrou ao dividir o seu grupo de estudo em A, composto por pacientes com EC diagnosticada, tratada e curada, e B, composto por pacientes sem EC diagnosticada, mas com falhas repetidas de implantação embrionária. O grupo A, após o tratamento com doxiciclina 200 mg/dia VO (100 mg 2x/dia) por 14 dias, alcançou uma taxa cumulativa após três implantações embrionárias de 45,7% gestações e 38,8% de nascidos vivos. Enquanto isso, o grupo B atingiu somente 34,1% e 27,9% de gestações e nascidos vivos, respectivamente. Esses dados ilustram comparativamente o benefício que as pacientes com endometrite crônica têm com tratamento com antibiótico.

Corroborando a afirmativa de Kitaya e colaboradores (2017), Xie e colaboradores (2024) também elaboraram um estudo semelhante que dividiu o grupo de estudo em A, pacientes com EC diagnosticada, e B, pacientes sem EC. Assim, os grupos com EC diagnosticada receberam tratamento com doxiciclina associada a levofloxacina e metronidazol. A taxa de nascidos vivos após a primeira tentativa de implantação embrionária do grupo A foi de 56,3%, enquanto a do grupo B foi de 44,7%. Além de demonstrarem que existem outros fatores desconhecidos envolvidos na infertilidade, mostraram que a EC pode ter um importante papel na sua etiologia, quando a paciente de fato possui o diagnóstico e responde ao tratamento.



4.6.1 Gráfico 5. taxa de recém nascidos vivos entre grupos tratados e não tratados com antibiótico.
 Fonte: Elaborado pelos autores.

4.7. Desfechos reprodutivos: cura confirmada pela histopatologia vs cura não confirmada pela histopatologia

Antes de falarmos nos critérios histológicos e imunohistoquímicos de cura da EC, é importante frisar que eles dependem diretamente dos critérios diagnósticos utilizados por cada estudo. Sendo assim, nem todos os estudos incluíram critérios objetivos de cura para comparação dos desfechos reprodutivos, limitando-se a comparar pacientes tratadas com antibióticos em relação àquelas não tratadas.

Nesse sentido, destaca-se o estudo de Huang *et al.* (2020), o qual apontou, precisamente, para essa questão: a diferença no prognóstico e nas taxas de cura conforme os critérios diagnósticos aplicados. Os autores concluíram que critérios mais abrangentes levaram a maiores taxas de cura e melhores desfechos reprodutivos. O principal método diagnóstico e de avaliação da cura foi a biópsia endometrial realizada antes e após o regime antibiótico (SONG *et al.*, 2021; CANUMALLA *et al.*, 2019; XIONG *et al.*, 2021; JOHNSTON-MACANANNY *et al.*, 2010; LIU *et al.*, 2022; ZOU *et al.*, 2023; ZHANG *et al.*, 2019; VITAGLIANO *et al.*, 2018).

Sob esse prisma, observa-se divergência na literatura quanto à necessidade de realizar a biópsia de controle após o tratamento antibiótico para confirmação de cura antes de prosseguir com a transferência de embriões. Estudos que demonstraram benefício reprodutivo associado à biópsia de controle obtiveram resultados expressivos, com destaque para Zhang *et al.* (2019), que investigaram três grupos: **A**, sem diagnóstico de endometrite crônica (EC); **B**, com EC submetidas a biópsia de controle e com cura histológica confirmada; e **C**, com EC submetidas a biópsia de controle e com persistência da doença. Após infusão intrauterina de antibiótico para todos os grupos, o grupo B obteve taxa de cura histopatológica de 77,98% e taxa de nascidos vivos de 43,53% após a FIV. Em contraste, os grupos A e C apresentaram taxas de nascidos vivos de 17,35% e 12,50%, respectivamente. Tais achados demonstram que, embora todos os grupos tenham se beneficiado do antibiótico, o grupo com biópsia diagnóstica e cura confirmada por biópsia de controle apresentou o melhor resultado reprodutivo.

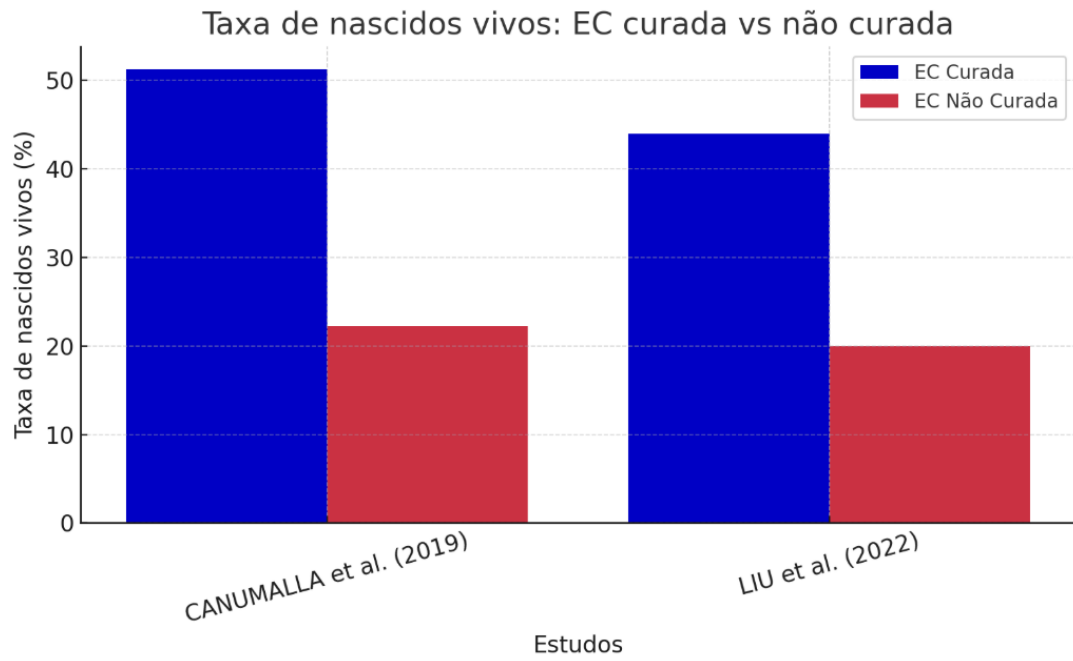
De forma semelhante, Kitaya *et al.* (2016) reforçaram a importância da biópsia de controle. Em seu estudo prospectivo, a avaliação histopatológica foi realizada após cada ciclo antibiótico para definir a possibilidade de prosseguir com a FIV. A taxa cumulativa de cura com o tratamento foi de 92,2% e a de nascidos vivos alcançou 37,4%. Já entre as pacientes não diagnosticadas, que, portanto, não receberam tratamento nem realizaram biópsia de controle, a taxa de nascidos vivos foi de 26,3%. Embora o foco principal tenha sido a eficácia antibiótica, os resultados também destacam a relevância de uma abordagem diagnóstica e de controle adequada para melhores desfechos.

Em contrapartida, o estudo de Johnston-Macananny *et al.* (2010) avaliou a utilidade da biópsia endometrial em pacientes com RIF, dividindo-as em três grupos: (1) EC confirmada por histologia e submetidas a tratamento antibiótico, (2) sem EC à histologia e (3) com RIF que não realizaram biópsia. As taxas de gestação clínica subsequente foram de 27% no grupo com EC tratada, 56% no grupo sem EC e 30% no grupo sem biópsia. Apesar de as taxas de gestação clínica e em curso terem sido semelhantes entre os grupos com EC tratada e sem EC, a taxa de implantação permaneceu significativamente menor no grupo com EC. Esses resultados levantam questionamentos sobre a eficácia do antibiótico utilizado, a sensibilidade da histopatologia e a própria fisiopatologia da EC. Um achado interessante foi a melhora

dos desfechos no grupo sem EC após a biópsia diagnóstica, sugerindo um possível efeito benéfico da injúria endometrial sobre a receptividade uterina.

Corroborando esse raciocínio, Liu *et al.* (2022) demonstraram que a biópsia seriada de controle pode não ser necessária em todos os casos. O estudo comparou duas coortes de mulheres com EC diagnosticada: uma com biópsia de controle e outra sem. As taxas de nascidos vivos foram praticamente idênticas, de 47,46% e 47,60%, respectivamente. Esses achados indicam que apenas a biópsia diagnóstica pode ser suficiente para melhorar os desfechos reprodutivos, desde que o tratamento antibiótico seja realizado.

Em suma, visando ao aumento da taxa de sucesso da FIV e de nascidos vivos, a avaliação histopatológica é o método mais eficaz para controle de cura da EC. Contudo, parece ser mais necessária e efetiva quando utilizada apenas como critério diagnóstico. São necessários mais estudos para confirmar se a cura histológica da EC impacta diretamente os desfechos reprodutivos. Não obstante, como não se mostrou prejudicial à propedêutica, o controle de cura pode ser incluído na avaliação seriada dessas pacientes, sempre mediante decisão compartilhada entre médico e paciente.



4.7.1 Gráfico 6. Taxa de nascidos vivos por EC curada vs. não curada. Fonte: Elaborado pelos autores.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A EC tem sido amplamente discutida no contexto da infertilidade, com destaque para os quadros de falhas repetidas de implantação embrionária, principalmente em relação aos seus tratamentos e desfechos reprodutivos.

A literatura atual sustenta que o tratamento antibiótico apresenta benefícios em aumento de taxas de gravidez clínica e taxas de nascidos-vivos em comparação às pacientes com endometrite crônica que não fizeram tratamento.

Nota-se que ainda há divergências acerca do melhor esquema terapêutico, assim como as melhores vias de administração antibiótica e a associação de outras classes terapêuticas, a exemplo dos corticosteroides. Nesse ínterim, vale ressaltar que a associação entre ciprofloxacina e metronidazol foi a combinação antimicrobiana que levou a maior taxa de gestações clínicas e nascidos vivos, mas segue com pouca evidência para que seja definida como padrão. Assim, o investimento em ensaios clínicos randomizados que visem diferenciar os desfechos reprodutivos de acordo com cada esquema deve ser incentivado, a fim de definir a melhor conduta e padronizar a terapêutica nessa situação. Além disso, a avaliação seriada com biópsia não demonstrou melhora nos desfechos reprodutivos em termos de critério de cura, e sim, como critério diagnóstico.

Ademais, é imprescindível citar que a endometrite crônica, mesmo quando leve (1-4 plasmócitos), mostrou ter impactos negativos na receptividade do endométrio ao embrião, levando a menor taxa de implantação embrionária e consequentemente, menor taxa de nascidos vivos. Nessa perspectiva, talvez o pior dos males nessa avaliação seja a falta de sistematização e ausência de um protocolo adequado de investigação. Com isso, os estudos geram resultados pouco comparáveis entre si e pouco replicáveis na prática clínica real.

Sendo assim, é crucial conduzir mais estudos que busquem a identificação dos fatores preditivos de falha ao tratamento clínico, podendo ser esses fatores o método pelo qual a endometrite crônica é diagnosticada, a implementação de um tratamento antimicrobiano empírico em vez de guiado por cultura ou até mesmo fatores intrínsecos à paciente que possam levar à falha do tratamento.

Em síntese, pela literatura incluída neste estudo, a EC se mostrou como uma causa potencial tratável das falhas repetidas de implantação. O estabelecimento de uma propedêutica universal, com métodos diagnósticos bem definidos e tratamento antimicrobiano adequado, promete auxiliar milhares de mulheres e casais inférteis que buscam gestar.

REFERÊNCIAS

CANUMALLA, Sweta A.; BLAKEMORE, Jennifer K.; GRIFO, James A.; *et al.* What is the most effective treatment for endometritis in women undergoing assisted reproductive technology? **Fertility and Sterility**, v. 112, n. 3, p. e333, 2019. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0015028219315663>>. Acesso em: 13 ago. 2025.

CICINELLI, Ettore; RESTA, Leonardo; LOIZZI, Vera; *et al.* Antibiotic therapy versus no treatment for chronic endometritis: a case-control study. **Fertility and Sterility**, v. 115, n. 6, p. 1541–1548, 2021. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S001502822100039X>>. Acesso em: 13 ago. 2025.

CIMADOMO D, de Los Santos MJ, Griesinger G, Lainas G, Le Clef N, McLernon DJ, Montjean D, Toth B, Vermeulen N, Macklon N; ESHRE Working Group on Recurrent Implantation Failure. ESHRE good practice recommendations on recurrent implantation failure. **Human Reproduction Open**, v. 15, n. 3, hoad023, 2023. Disponível em: <<https://academic.oup.com/hropen/article/2023/3/hoad023/7198324>>. Acesso em: 14 ago. 2025.

FANG, Qunying; QIAO, Zonghui; LUO, Lei; *et al.* Predictive models of recurrent implantation failure in patients receiving ART treatment based on clinical features and routine laboratory data. **Reproductive Biology and Endocrinology**, v. 22, n. 1, p. 32, 2024. Disponível em: <<https://rbej.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12958-024-01203-z>>. Acesso em: 13 ago. 2025.

GAY, Camille; HAMD AOUI, Naima; PAULY, Vanessa; *et al.* Impact of antibiotic treatment for chronic endometritis on unexplained recurrent pregnancy loss. **Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction**, v. 50, n. 5, p. 102034, 2021. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2468784720304104>>. Acesso em: 13 ago. 2025.

GIULINI, Simone; GRISENDI, Valentina; SIGHINOLFI, Giovanna; *et al.* Chronic endometritis in recurrent implantation failure: Use of prednisone and IVF outcome. **Journal of Reproductive Immunology**, v. 153, p. 103673, 2022. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0165037822002029>>. Acesso em: 13 ago. 2025.

HUANG, Weiyu; LIU, Bo; HE, Yonghua; *et al.* Variation of diagnostic criteria in women with chronic endometritis and its effect on reproductive outcomes: A systematic review and meta-analysis. **Journal of Reproductive Immunology**, v. 140, p. 103146, 2020. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S016503782030067X>>. Acesso em: 13 ago. 2025.

IWAMI, Nanako; KOMIYA, Shinnosuke; ASADA, Yoshimasa; *et al.* "Shortening time to pregnancy in infertile women by personalizing treatment of microbial imbalance through Emma & Alice: A multicenter prospective study". **Reproductive Medicine and Biology**, v. 24, n. 1, p. e12634, 2025. Disponível em:

<<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/rmb2.12634>>. Acesso em: 13 ago. 2025.

JOHNSTON-MACANANNY, Erika B.; HARTNETT, Janice; ENGMANN, Lawrence L.; *et al.* Chronic endometritis is a frequent finding in women with recurrent implantation failure after in vitro fertilization. **Fertility and Sterility**, v. 93, n. 2, p. 437–441, 2010.

Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0015028208048231>>. Acesso em: 13 ago. 2025.

KALAITZOPOULOS, Dimitrios Rafail; CATENA, Ursula; SCHWARTZ, Alexandra Kohl; *et al.* Chronic Endometritis and Endometriosis: Two Sides of the Same Coin? **Reproductive Sciences**, v. 32, n. 2, p. 474–487, 2025. Disponível em:

<<https://link.springer.com/10.1007/s43032-025-01785-y>>. Acesso em: 13 ago. 2025.

KASIUS, Jenneke C.; FATEMI, Human M.; BOURGAIN, Claire; *et al.* The impact of chronic endometritis on reproductive outcome. **Fertility and Sterility**, v. 96, n. 6, p. 1451–1456, 2011. Disponível em:

<<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0015028211026148>>. Acesso em: 13 ago. 2025.

KITAYA, K.; MATSUBAYASHI, H.; TAKAYA, Y.; *et al.* Improved live birth rate following antibiotic treatment for chronic endometritis in infertile women with a history of repeated implantation failure. **Fertility and Sterility**, v. 106, n. 3, p. e243–e244, 2016.

Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0015028216621179>>. Acesso em: 13 ago. 2025.

KITAYA, Kotaro; MATSUBAYASHI, Hidehiko; TAKAYA, Yukiko; *et al.* Live birth rate following oral antibiotic treatment for chronic endometritis in infertile women with repeated implantation failure. **American Journal of Reproductive Immunology**, v. 78, n. 5, p. e12719, 2017. Disponível em:

<<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/aji.12719>>. Acesso em: 13 ago. 2025.

KITAYA, Kotaro; TANAKA, Suguru E.; SAKURABA, Yoshiyuki; *et al.* Multi-drug-resistant chronic endometritis in infertile women with repeated implantation failure: trend over the decade and pilot study for third-line oral antibiotic treatment. **Journal of Assisted Reproduction and Genetics**, v. 39, n. 8, p. 1839–1848, 2022. Disponível em:

<<https://link.springer.com/10.1007/s10815-022-02528-7>>. Acesso em: 13 ago. 2025.

LIU, Wen-juan; HUANG, Ju; SUN, Li; *et al.* New biopsy after antibiotic treatment: effect on outcomes of assisted reproduction in patients with infertility and chronic endometritis. **Reproductive BioMedicine Online**, v. 45, n. 6, p. 1167–1175, 2022.

Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1472648322005387>>. Acesso em: 13 ago. 2025.

MA, Nana; LI, Jiayu; ZHANG, Junlei; *et al.* Combined oral antibiotics and intrauterine perfusion can improve in vitro fertilization and embryo transfer pregnancy outcomes in patients with chronic endometritis and repeated embryo implantation failure. **BMC Women's Health**, v. 23, n. 1, p. 344, 2023. Disponível em:

<<https://bmcwomenshealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12905-023-02443-8>>. Acesso em: 13 ago. 2025.

MAIA, Thais; MUNHOZ, Luciana; SILVA, Beatriz de Mattos. **Reprodução assistida: um guia fácil e descomplicado de saúde e direito**. 1. ed. Brasília : Maia & Munhoz Consultoria e Advocacia, [s.d.].

MCQUEEN DB, Maniar KP, Hutchinson A, Confino R, Bernardi L, Pavone ME. Redefining chronic endometritis: the importance of endometrial stromal changes. **Fertility and Sterility**, v. 116, n. 3, p. 855-861, 2021. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0015028221004192?via%3Dihub>>. Acesso em: 14 ago. 2025.

MITTER, Vera R.; MEIER, Sheila; RAU, Tilman T.; *et al.* Treatment following hysteroscopy and endometrial diagnostic biopsy increases the chance for live birth in women with chronic endometritis. **American Journal of Reproductive Immunology**, v. 86, n. 5, p. e13482, 2021. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/aji.13482>>. Acesso em: 13 ago. 2025.

ODENDAAL, Joshua; BLACK, Naomi; BOULIOTIS, Georgios; *et al.* Preconceptual administration of doxycycline in women with recurrent miscarriage and chronic endometritis: protocol for the Chronic Endometritis and Recurrent Miscarriage (CERM) trial, a multicentre, double-blind, placebo-controlled, adaptive randomised trial with an embedded translational substudy. **BMJ Open**, v. 13, n. 12, p. e081470, 2023. Disponível em: <<https://bmjopen.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmjopen-2023-081470>>. Acesso em: 13 ago. 2025.

PANTOS, Konstantinos; SIMOPOULOU, Mara; MAZIOTIS, Evangelos; *et al.* Introducing intrauterine antibiotic infusion as a novel approach in effectively treating chronic endometritis and restoring reproductive dynamics: a randomized pilot study. **Scientific Reports**, v. 11, n. 1, p. 15581, 2021. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/s41598-021-95072-w>>. Acesso em: 13 ago. 2025.

SOLANO, Benalcázar; SARI, Yáñez; PEÑAFIEL, Gaibor; *et al.* Efficacy of Assisted Reproduction Techniques: In Vitro Fertilization (IVF) and Intracytoplasmic Sperm Injection (ICSI). **Anatomía Digital**, v. 8, n. 2.1, p. 6–18, 2025.

SONG, Dongmei; HE, Yanfei; WANG, Yixuan; *et al.* Impact of antibiotic therapy on the rate of negative test results for chronic endometritis: a prospective randomized control trial. **Fertility and Sterility**, v. 115, n. 6, p. 1549–1556, 2021. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0015028220327618>>. Acesso em: 13 ago. 2025.

VITAGLIANO, Amerigo; SACCARDI, Carlo; NOVENTA, Marco; *et al.* Effects of chronic endometritis therapy on in vitro fertilization outcome in women with repeated implantation failure: a systematic review and meta-analysis. **Fertility and Sterility**, v. 110, n. 1, p. 103-112.e1, 2018. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S001502821830270X>>. Acesso em: 13 ago. 2025.

VOLODARSKY-PEREL, Alexander; BADEGHIESH, Ahmad; SHREM, Guy; *et al.* Prevalence of chronic endometritis in patients with endometrial polyps and unexplained infertility. **Fertility and Sterility**, v. 112, n. 3, p. e332, 2019. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0015028219315651>>. Acesso em: 13 ago. 2025.

XIE, Qijun; ZHAO, Chun; JIANG, Wei; *et al.* Antibiotics improve reproductive outcomes after frozen-thaw embryo transfer for chronic endometritis treatment, especially in those with repeated implantation failure. **BMC Women's Health**, v. 24, n. 1, p. 430, 2024. Disponível em: <<https://bmcwomenshealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12905-024-03274-x>>. Acesso em: 13 ago. 2025.

XIONG, Yujing; CHEN, Qi; CHEN, Chunxiao; *et al.* Impact of oral antibiotic treatment for chronic endometritis on pregnancy outcomes in the following frozen-thawed embryo transfer cycles of infertile women: a cohort study of 640 embryo transfer cycles. **Fertility and Sterility**, v. 116, n. 2, p. 413–421, 2021. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0015028221002417>>. Acesso em: 13 ago. 2025.

ZEGERS-HOCHSCHILD, Fernando; CROSBY, Javier A.; MUSRI, Carolina; *et al.* Assisted Reproductive Technologies in Latin America: the Latin American Registry, 2021. **JBRA Assisted Reproduction**, v. 29, n. 1, 2025. Disponível em: <https://www.jbra.com.br/trab/pub/download_trabalho.php?fileSource=/var/www/vhosts/jbra.com.br/media/trab/arq_6067&fileName=23-3073%20-%20Assisted.pdf&id_trabalho=2628>. Acesso em: 13 ago. 2025.

ZHANG, Yu; XU, Hanjie; LIU, Yusheng; *et al.* Confirmation of chronic endometritis in repeated implantation failure and success outcome in IVF-ET after intrauterine delivery of the combined administration of antibiotic and dexamethasone. **American Journal of Reproductive Immunology**, v. 82, n. 5, p. e13177, 2019. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/aji.13177>>. Acesso em: 13 ago. 2025.

ZOU, Yujie; MING, Lei; DING, Jinli; *et al.* Low dosage of prednisone acetate combined with doxycycline in the treatment of chronic endometritis in patients with repeated implantation failure. **American Journal of Reproductive Immunology**, v. 89, n. 6, p. e13713, 2023. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/aji.13713>>. Acesso em: 13 ago. 2025.

Seychelles.