



MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

DANIELA SOARES E RIBEIRO

Endometriose e gestação: impacto no desfecho obstétrico

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE GINECOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

PROFESSORA DOUTORA MARIA MARGARIDA DE OLIVEIRA FIGUEIREDO DIAS

DRA. MARIA BEATRIZ DA SILVA PEREIRA FERRO

FEVEREIRO/2023

Endometriose e gestação: impacto no desfecho obstétrico

Artigo de revisão narrativa

Autor: Daniela Soares e Ribeiro (1)

Orientador: Professora Doutora Maria Margarida de Oliveira Figueiredo Dias (1,2)

Coorientador: Dra. Maria Beatriz da Silva Pereira Ferro (1,2)

Afiliação:

(1) Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

(2) Serviço de Ginecologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Praceta Prof. Mota Pinto, 3004-561 Coimbra, Portugal

Endereço de correio eletrónico:

daniela.s.ribeiro@sapo.pt

Morada Institucional:

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Polo III – Polo das Ciências da Saúde.

Azinhaga de Santa Comba, Celas 3000-548 Coimbra

Índice

1. Resumo	1
2. Abstract	2
3. Lista de Siglas	3
4. Introdução	5
5. Metodologia	7
6. Discussão	8
6.1. Principais áreas envolvidas, diagnóstico e classificação da endometriose	8
6.2. Infertilidade na Endometriose	10
6.3. Mecanismos fisiopatológicos envolvidos em desfechos obstétricos adversos em mulheres com endometriose	11
6.3.1. Alterações inflamatórias	12
6.3.2. Resistência a ações seletivas da progesterona e hiperestrogenismo	13
6.3.3. Alterações epigenéticas e <i>stress</i> oxidativo	15
6.3.4. Alterações da zona juncional uterina	16
6.4 Endometriose, concepção espontânea e complicações obstétricas	17
6.4.1. Ruptura prematura pré-termo de membranas e parto pré-termo	17
6.4.2. Distúrbios hipertensivos na gravidez, pré-eclâmpsia e placenta prévia	18
6.4.3. Descolamento prematuro da placenta, hemorragia ante-parto e hemorragia pós-parto	20
6.4.4. Taxa de cesarianas	21
6.4.5. Recém-nascido leve para a idade gestacional	21
6.4.6. Aborto espontâneo, malformações congénitas, taxa de nados-mortos e mortalidade neonatal	22
6.4.7. Complicações agudas relacionadas com a endometriose	23
6.5. Técnicas de Procriação Medicamente Assistida e repercussões na gravidez	24
6.6. Medidas preventivas na gestação de mulheres com endometriose	26

7. Conclusão	27
8. Agradecimentos	29
9. Bibliografia	30

1. Resumo

A endometriose é uma patologia ginecológica crônica e inflamatória que apresenta um impacto negativo na fertilidade, contribuindo para o aumento da procura de técnicas de procriação medicamente assistida. No entanto, e apesar de o impacto obstétrico da endometriose permanecer pouco estudado, artigos recentes demonstraram haver uma associação entre a endometriose e complicações obstétricas. Na tentativa de explicar melhor essa associação, realizamos uma revisão narrativa da literatura sobre o efeito da endometriose no desfecho obstétrico e os mecanismos fisiopatológicos envolvidos.

Em relação às repercussões da endometriose na gravidez, a literatura atual apresenta resultados controversos. No entanto, mulheres com endometriose devem receber consultas de vigilância da gravidez com maior periodicidade, já que apresentam um risco mais elevado de alterações placentares e de parto pré-termo, bem como taxa de cesarianas e morbimortalidade neonatal mais elevadas. Complicações agudas da endometriose, nomeadamente, o hemoperitoneu espontâneo, apesar de raras constituem uma condição ameaçadora de vida, sendo necessário tratamento cirúrgico na maioria dos casos. Muitos estudos demonstraram, ainda, um impacto negativo da doença no desfecho obstétrico, independentemente de a concepção ter sido espontânea ou através do recurso a técnicas de procriação medicamente assistida.

Apesar de os mecanismos fisiopatológicos envolvidos em desfechos obstétricos adversos em mulheres com endometriose ainda não serem totalmente conhecidos, foram mencionados vários fatores: alterações inflamatórias; resistência a ações seletivas da progesterona e ambiente de hiperestrogenismo; alterações epigenéticas de alguns genes e *stress* oxidativo; alterações da zona juncional.

Ao longo deste trabalho, foram também indicadas algumas medidas com o intuito de prevenir a ocorrência de complicações obstétricas em mulheres com endometriose.

De uma forma geral, são necessários mais estudos com evidência científica sobre o impacto da endometriose no desfecho obstétrico.

Palavras-chave:

Endometriose; gestação; complicações obstétricas

2. Abstract

Endometriosis is a chronic and inflammatory gynecological disease that negatively impacts fertility, contributing to an increased number of women resorting to assisted reproductive technology to conceive. Although pregnancy outcomes concerning women with endometriosis remain understudied, emerging literature has demonstrated an association between endometriosis and obstetrical complications. In order to try to better explain this association, we carried out a narrative review of the literature on the impact of endometriosis on pregnancy outcomes and their shared pathophysiologic mechanisms.

Regarding the effects of endometriosis on pregnancy outcomes, literature reports controversial results. However, increased attention should be provided to women with endometriosis as higher risks of placental issues, preterm deliveries and neonatal morbimortality are associated, as well as a higher cesarean rate. Acute complications of endometriosis, such as spontaneous hemoperitoneum, are rare but life-threatening conditions requiring surgical treatment in most cases. Moreover, many studies have associated endometriosis with obstetrical complications even in women who undergo assisted reproductive technology to conceive.

Even though the underlying pathogenesis of endometriosis is still poorly understood, there are some factors that can be associated with adverse pregnancy outcomes as inflammatory changes, progesterone resistance and hyperestrogenism, epigenetic alterations and oxidative stress, and junctional zone modifications.

This review also presents considerations on possible ways to reduce the risk of obstetric complications in women with endometriosis.

In general, further studies with scientific evidence are needed on the impact of endometriosis in pregnancy outcomes.

Keywords:

Endometriosis; pregnancy; obstetrical complications

3. Lista de siglas

17 β -HSD: 17 β -hidroxiesteroide desidrogenase

AE: aborto espontâneo

ASRM: *American Society for Reproductive Medicine*

CA-125: *Cancer Antigen 125*

COX: *cyclooxygenase*

DPPNI: descolamento prematuro da placenta normalmente inserida

EPI: endometriose profunda infiltrativa

FIV: fertilização *in vitro*

GnRH: *gonadotrophin-releasing hormone*

HAP: hemorragia anteparto

HPP: hemorragia pós-parto

IL: *interleukin*

LIG: leve para a idade gestacional

LPS: lesões peritoneais superficiais

LUS: ligamentos uterossagrados

MCP: *monocyte chemoattractant protein*

microRNA: *micro-Ribonucleic Acid*

NK: célula *natural killer*

PEC: pré-eclâmpsia

PG: *prostaglandin*

PMA: procriação medicamente assistida

PP: placenta prévia

PPT: parto pré-termo

RE: recetor estrogénico

RN: recém-nascido

RPPM: rutura prematura pré-termo de membranas

TGF: *transforming growth factor*

TNF: *tumor necrosis factor*

VEGF: *vascular endothelial growth factor*

ZJ: zona juncional

4. Introdução

A endometriose caracteriza-se pela presença de tecido endometrial em localização extra-uterina, pélvica ou extrapélvica, funcionalmente semelhante ao endométrio eutópico e igualmente responsivo às hormonas ováricas (1, 2). É uma patologia ginecológica benigna estrogénio-dependente que causa inflamação crónica, frequentemente com metaplasia muscular e fibrose reativa (3, 4). Estima-se que afete 5 a 15% das mulheres em idade fértil e que este valor aumente para 30 a 50% em pacientes com infertilidade (5, 6). Apesar do impacto negativo da endometriose na fertilidade, o desenvolvimento de técnicas de procriação medicamente assistida (PMA) e o aumento da sua procura tem melhorado as taxas de gravidez em mulheres com endometriose (7).

A sua principal manifestação clínica é a dor (dismenorreia, dispareunia, dor pélvica ou disquécia), afetando, por vezes de forma bastante severa, a qualidade de vida destas pacientes (6). Mulheres com endometriose têm ainda elevado risco de desenvolver outras patologias crónicas (tais como enxaqueca, síndrome do intestino irritável, asma, osteoporose, doenças psiquiátricas, doença inflamatória pélvica, artrite reumatóide, doença hepática crónica, doenças cardiovasculares e doença renal crónica) e/ou malignas (carcinoma do ovário, mama, endométrio e colorretal) (3, 8). Dada a inespecificidade das queixas, o diagnóstico torna-se por vezes difícil e é feito com um atraso de cerca de sete anos (6, 9).

Tradicionalmente, considerava-se que a gravidez tinha um efeito positivo na endometriose e na dor, devido não só ao bloqueio da ovulação, prevenindo assim a hemorragia do tecido endometriótico, como também pelas alterações metabólicas, hormonais, imunes e na angiogénese verificadas no decorrer da gravidez (10). Porém, a fisiopatologia da endometriose ainda não é completamente conhecida, criando um desafio na previsão da evolução natural desta entidade ginecológica, possíveis complicações e abordagem das mesmas (6). Relativamente às repercussões da endometriose na gravidez, a literatura mais recente mantém elevada controvérsia (11). No entanto, evidências crescentes na última década sugerem que mulheres grávidas com endometriose têm maior risco de desenvolvimento de complicações obstétricas (3, 6, 12, 13).

Sendo muitos dos artigos até agora divulgados insuficientes na compreensão dos mecanismos fisiopatológicos da endometriose e suas possíveis implicações no desfecho obstétrico, este é um tema de extrema atualidade e importância, ainda não

consensual na comunidade científica, justificando a pertinência da elaboração deste Artigo de Revisão. É, ainda, de salientar o papel fulcral que o conhecimento aprofundado do tema terá na abordagem da gravidez destas doentes, traduzido na otimização diagnóstica e terapêutica de complicações obstétricas ou, eventualmente, na implementação de medidas profiláticas.

Este estudo tem como principal objetivo compilar as conclusões mais atuais e relevantes sobre o impacto da endometriose no desfecho obstétrico, de modo a obter um documento atualizado e com aplicabilidade clínica, acessível à comunidade médica.

5. Metodologia

Este trabalho foi realizado com base em revisão de literatura selecionada a partir do motor de busca PubMed. Foram selecionados artigos de revisão e de investigação, publicados em língua inglesa e sem restrição quanto à localização geográfica, entre 2016 e 2022, inclusive, mediante a introdução dos seguintes termos, individualmente ou combinados: “endometriosis”, “obstetric complications”, “preeclampsia”, “placenta previa”, “placental abruption”, “preterm birth”, “premature rupture of membranes”, “hemorrhage”, “miscarriage”, “C-section” e “small for gestational age”.

Foram analisados os artigos mais relevantes, relativos a revisões sistemáticas, meta-análises, revisões narrativas e estudos observacionais retrospectivos existentes sobre o tema, tendo em consideração o título, data de publicação, objetivos e conclusões de interesse e relevo da sua citação na literatura. Sempre que necessário, foram ainda considerados artigos referenciados pelos artigos primariamente selecionados e que recuperavam informação anterior às datas supramencionadas para esclarecimentos adicionais sobre o tema. Pontualmente, foram incluídos artigos do século XX devido à sua relevância histórica e científica.

Findo o processo, selecionaram-se 79 artigos, a partir dos quais foi elaborada a revisão literária que constitui este trabalho.

6. Discussão

6.1. Principais áreas envolvidas, diagnóstico e classificação da endometriose

Dependendo do local em que o endométrio ectópico é identificado, a endometriose caracteriza-se como sendo pélvica ou extrapélvica, sendo a localização pélvica a mais frequente (14). As localizações mais comuns da endometriose pélvica são os ovários, ligamentos uterinos, fundo de saco de Douglas e trompas uterinas (1). De acordo com a literatura atual, três formas distintas de endometriose podem surgir na cavidade pélvica: lesões peritoneais superficiais (LPS), endometrioma ovárico e endometriose profunda infiltrativa (EPI) (6, 15). No ovário, podem surgir implantes superficiais ou, mais frequentemente, quistos ováricos, designados por endometriomas ováricos (16). A EPI corresponde à forma mais grave de endometriose e caracteriza-se pela infiltração de tecido endometrial ectópico numa profundidade superior a 5 mm do peritoneu, estruturas pélvicas e/ou paredes de órgãos, incluindo ligamentos uterossagrados (LUS), cólon, vagina, septo retovaginal, bexiga, ureteres e paramétrios (17). A infiltração de tecido endometrial no miométrio caracteriza uma outra entidade ginecológica designada por adenomiose, que apesar de ser frequentemente associada à endometriose, contribui de forma independente para a dor, hemorragia e infertilidade (6). Apesar de a endometriose extrapélvica ser rara, já foram descritos diversos casos de implantes endometrióticos localizados no sistema respiratório, trato genitourinário, pleura, pericárdio, trato gastrointestinal, diafragma e cicatrizes da parede abdominal (14).

Muitas mulheres com endometriose consultam vários médicos antes de obterem o diagnóstico definitivo de endometriose, já que com frequência a diversidade dos seus sintomas é atribuída a outras patologias (18).

Achados ao exame físico podem incluir útero em retroversão, fixo e doloroso à mobilização, tensão e nodularidade dos LUS e, ainda, a presença de uma massa anexial uni ou bilateral (1, 17), tratando-se neste último caso muito provavelmente de um endometrioma ovárico.

Os exames imagiológicos são importantes na suspeição do diagnóstico, no estudo da extensão da doença e no diagnóstico diferencial. A ecografia transvaginal tem uma elevada acuidade diagnóstica na deteção de endometriomas ováricos, sendo o exame imagiológico de primeira linha na predição de EPI e de aderências pélvicas relacionadas com a endometriose (16). A ressonância magnética pélvica permite obter

imagens de alta resolução e a visualização de implantes e lesões endometrióticas em mulheres com EPI, não visíveis através de exames ecográficos, sendo um exame particularmente importante em mulheres que serão posteriormente submetidas a cirurgia para remoção de implantes endometrióticos (19). Todavia, existe uma escassez de estudos acerca dos métodos de diagnóstico de endometriose já no decurso de uma gravidez. Nesse contexto, e dado a ressonância magnética pélvica não ser sempre utilizada, são necessários estudos que avaliem a eficácia diagnóstica da ecografia transvaginal (20).

O diagnóstico da endometriose pode ser auxiliado pelo recurso a métodos não invasivos, nomeadamente, a marcadores séricos. Ainda que o CA-125 seja um biomarcador estabelecido da endometriose, apresenta baixa especificidade, podendo encontrar-se aumentado em mulheres com outras patologias ginecológicas, pelo que se torna necessário identificar biomarcadores sensíveis e específicos de endometriose que permitam estabelecer um diagnóstico precoce da doença (17). Com o objetivo de avaliar a acuidade diagnóstica dos microRNAs na endometriose, foi realizada uma revisão sistemática que englobava 26 artigos, destacando um grande potencial dos microRNAs enquanto novos biomarcadores de doença, porém são necessários mais estudos que permitam desenvolver um painel de microRNAs com aplicabilidade clínica no diagnóstico da endometriose (9). No entanto, o diagnóstico definitivo da endometriose é feito através da histologia obtida por laparoscopia, tratando-se de um exame invasivo em que apenas 70 a 75% das doentes obtêm confirmação histológica em fragmentos de biópsia (9, 21). Por conseguinte, realça-se a atual dificuldade de diagnóstico da endometriose, que se encontra particularmente agravada na gravidez.

Pressupõe-se que as manifestações clínicas da endometriose, como a dor e a subfertilidade, se relacionam com a extensão da endometriose, sendo os critérios revistos da *American Society for Reproductive Medicine* (ASRM) os mais utilizados na prática clínica para classificação da severidade da endometriose (1, 17, 22). Esta classificação (figura 1) baseia-se na localização e tamanho dos implantes endometrióticos e na extensão das aderências, distinguindo 4 estadios: endometriose mínima, leve, moderada e severa (23). Porém, não permite prever a probabilidade de concepção após tratamento cirúrgico, motivo pelo qual surgiram novos sistemas de classificação, nomeadamente o *Endometriosis Fertility Index*, o qual combina os critérios anteriores com informação relativa à fertilidade após realização de cirurgia (1, 24). Em função deste último deve, então, ser escolhido o melhor método de concepção.



Figura 1: Critérios revisados da ASRM para classificação da severidade da endometriose. Imagem adaptada de Yusuf Alimi (1).

6.2. Infertilidade na Endometriose

A infertilidade é uma complicação comum em mulheres com endometriose moderada a severa, cujas causas podem variar desde distorções anatómicas, devido a aderências e fibrose, até anomalias endócrinas e distúrbios imunológicos. Em alguns casos, vários distúrbios fisiopatológicos podem interagir através de mecanismos que ainda não são totalmente conhecidos (22). Num estudo de coorte realizado com um grupo de mulheres em idade fértil foi observado um risco de infertilidade duas vezes superior em mulheres com diagnóstico histológico de endometriose comparativamente com mulheres sem endometriose, na faixa etária abaixo dos 35 anos (25). Assim, a endometriose está frequentemente associada a infertilidade, tanto de forma independente como em conjugação com outros fatores de risco de infertilidade.

O fluido peritoneal, constituído maioritariamente por exsudato ovárico produzido pelos folículos em desenvolvimento e pelo corpo lúteo, contém eletrólitos, ureia, hormonas esteroides ováricas (estrogénios e progesterona) e componentes celulares, incluindo células endometriais, linfócitos, eritrócitos e macrófagos (26). Dado que a fecundação ocorre nas trompas com exposição ao fluido peritoneal, qualquer alteração na composição deste fluido afeta diretamente o processo de fertilização. Mulheres com endometriose apresentam um aumento de macrófagos ativados e de citocinas pró-inflamatórias no fluido peritoneal, devido à inflamação aguda induzida

pelos implantes endometriais ectópicos (27). Estes macrófagos mantêm um estado de inflamação crônica, que favorece a formação de aderências e a angiogênese, e interferem com a contratilidade uterina e motilidade dos espermatozoides, bem como com a função ciliar das trompas. A presença de aderências pode também causar obliteração do fundo de saco de Douglas, comprometendo a passagem dos espermatozoides (1).

Na ausência de distorções anatômicas significativas, outros fatores devem ser considerados como causa de infertilidade em mulheres com endometriose. A disfunção hipofisária verificada em doentes com endometriose pode levar a distúrbios da foliculogênese, redução da qualidade dos gametas femininos e/ou diminuição da receptividade endometrial. Na endometriose, existe também uma resistência à ação da progesterona que favorece um ambiente de hiperestrogenismo, o qual induz uma resposta inflamatória no tecido endometriótico com elevação dos níveis de várias citocinas pró-inflamatórias. Além disso, algumas doentes apresentam níveis elevados no soro de anticorpos anti-endometriais, cuja ligação a antígenos endometriais pode levar à falência do processo de implantação (22).

6.3. Mecanismos fisiopatológicos envolvidos em desfechos obstétricos adversos em mulheres com endometriose

Os mecanismos moleculares subjacentes à associação da endometriose ao aumento de complicações obstétricas ainda não são completamente conhecidos (11). No entanto, alguns distúrbios no período de implantação, e que se podem perpetuar ao longo da gestação, parecem resultar em desfechos maternos e fetais adversos (12). Estudos moleculares recentes demonstraram que nestes distúrbios estão envolvidos vários fatores (figura 2) presentes no microambiente ovárico: alterações inflamatórias; resistência a ações seletivas da progesterona e hiperestrogenismo; alterações epigenéticas e *stress* oxidativo; e alterações da zona juncional (ZJ) (3, 6, 13).

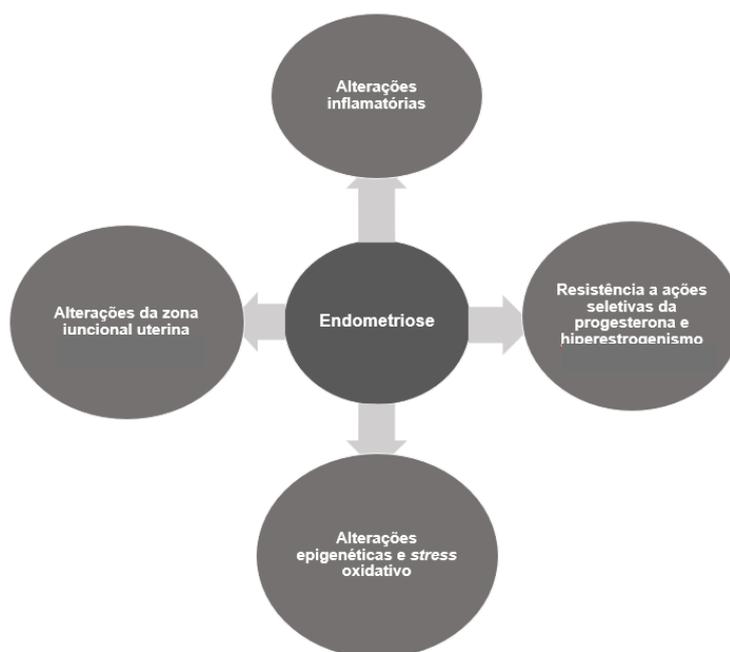


Figura 2: Diferentes fatores envolvidos em desfechos obstétricos adversos em mulheres com endometriose.

6.3.1. Alterações inflamatórias

É amplamente conhecido que a endometriose se associa a um estado de inflamação crónica e desregulação do sistema imune (17). A caracterização do meio inflamatório da endometriose tem-se focado nas citocinas pró-inflamatórias circulantes e células imunes peritoneais.

A endometriose induz alterações da expressão de citocinas, tanto a nível local como a nível sistémico, modificando a homeostasia fisiológica e promovendo a disfunção do endométrio eutópico (12, 28). De facto, o líquido peritoneal de mulheres com endometriose apresenta frequentemente níveis elevados de macrófagos ativado, mas com reduzida atividade fagocítica (17, 22). Reações inflamatórias locais levam a uma grande produção e libertação de citocinas pró-inflamatórias, tais como *interleukin* (IL)-6, IL-1 β , IL-8 e *tumor necrosis factor* (TNF)- α , por células endometrióticas e células imunológicas (27). Para além da elevada produção destas citocinas, os macrófagos peritoneais em mulheres com endometriose apresentam um aumento da expressão da *cyclooxygenase* (COX)-2, resultando na elevação da secreção de *prostaglandin* (PG) E2 e de PGF2 α no útero e tecidos endometrióticos destas mulheres (17, 29). Por outro lado, os implantes endometrióticos libertam também quantidades abundantes de

estradiol, progesterona, *monocyte chemoattractant protein (MCP)-1*, *transforming growth factor (TGF)- β* e *vascular endothelial growth factor (VEGF)* (27). Verificou-se, ainda, uma diminuição da expressão do *leukemia inhibitory factor* e do *L-selectin ligand*, os quais desempenham um papel fundamental no processo de implantação embrionária, em mulheres com endometriose e infertilidade inexplicada (6).

De acordo com a literatura atual, abortos espontâneos (AE), partos pré-termo (PPT), anomalias placentares e pré-eclâmpsia (PEC) podem ocorrer em mulheres com endometriose devido a distúrbios imunoendócrinos a nível do endométrio e do pavimento pélvico, com aumento da formação de citocinas, VEGF e PGs, que condicionam disfunção endotelial, alterações da receptividade endometrial, aumento da contratilidade miometrial e amadurecimento do colo uterino (11, 29).

Por outro lado, a inflamação pélvica crônica contribui para a formação de aderências entre a superfície posterior do útero e ovários, reto e peritoneu pélvico (30). A abundância de mediadores inflamatórios no fluido peritoneal tem influência nas células T reguladoras intraperitoneais, impedindo a ação das células T efectoras e estimulando a proliferação de células estromais do endométrio (20). As aderências que se formam levam a distorções anatómicas, bem como a alteração da peristalse e diminuição da contratilidade uterina, resultando em falência da progressão do trabalho de parto (31). Em contrapartida, a pressão resultante do crescimento uterino exerce-se sobre estas aderências e pode desencadear contrações uterinas, levando a um PPT (32).

6.3.2. Resistência a ações seletivas da progesterona e hiperestrogenismo

O balanço relativo entre a atividade dos estrogénios e a atividade da progesterona é responsável pelo correto funcionamento do endométrio normal ao longo do ciclo menstrual. O efeito dos estrogénios no crescimento endometrial durante a fase proliferativa é contrabalançado pela ação antiproliferativa da progesterona no início da fase secretora e, posteriormente, no processo de decidualização (33), sendo que a progesterona normalmente desencadeia uma resposta endometrial que se caracteriza pela transformação das células estromais em células deciduais especializadas (10). Por sua vez, a decídua tem um papel fundamental ao nível da interface materno-fetal, protegendo o embrião contra a rejeição imune, fornecendo nutrientes e modulando a invasão trofoblástica (6).

Em mulheres com endometriose, constata-se uma diminuição da resposta ou resistência à progesterona no endométrio. A progesterona tem um papel importante na diminuição da inflamação no endométrio, no processo de decidualização e na inibição reversível da contratilidade uterina. Em mulheres com endometriose, os recetores da progesterona estão diminuídos no endométrio, o que conduz a uma diminuição da ação da progesterona e consequente proliferação endometrial (34). Além disso, a expressão dos recetores estrogénicos (REs) tipo 1, que habitualmente está diminuída na fase secretora durante o momento da implantação, encontra-se aumentada nas mulheres com endometriose. (6).

Além disso, o ambiente inflamatório que caracteriza a endometriose condiciona a sobreexpressão da aromatase P450, enzima que cataliza a conversão de androgénios em estrogénios, tanto no endométrio eutópico como nas lesões endometrióticas, com consequente biossíntese anormal de estradiol (20). Este, por sua vez, é responsável pela estimulação da COX-2 e consequente aumento da formação de PGE2, resultando num mecanismo de *feedback* positivo entre os estrogénios e as PGs que favorece as características inflamatórias e proliferativas da endometriose (29). Por outro lado, no epitélio do tecido endometrial ectópico existe uma expressão diminuída da enzima 17 β -hidroxiesteroide desidrogenase (17 β -HSD) tipo 2, a qual participa na conversão do estradiol em estrona, enquanto a isoenzima 17 β -HSD tipo 1 expressa nesse tecido converte estrona em estradiol, um estrogénio mais potente (22). Pelas razões apresentadas, desenvolve-se um ambiente de hiperestrogenismo, o qual gera fatores que promovem a imunossupressão, angiogénese, inflamação e proliferação celular (6).

As alterações que se observam a nível do processo de decidualização podem resultar em falência na implantação embrionária, infertilidade inexplicada, disfunção placentária e desfechos obstétricos adversos (35), tais como AE de repetição, PPT, PEC e recém-nascido leve para a idade gestacional (RN LIG) (3).

6.3.3. Alterações epigenéticas e stress oxidativo

Evidências crescentes demonstram o papel importante da genética e da epigenética na desregulação do endométrio eutópico, contribuindo para o surgimento e desenvolvimento das lesões endometrióticas (36). A metilação de DNA, a desacetilação de histonas e os microRNAs constituem importantes marcos epigenéticos na endometriose (37). Alguns autores concluíram que a regulação epigenética via metilação do DNA também pode contribuir para a resistência à progesterona na endometriose (34).

Relativamente aos mecanismos moleculares subjacentes ao desenvolvimento da endometriose, estes parecem compreender pelo menos 2 fases distintas: uma fase inicial de desregulação epigenética de genes específicos, responsável pelo surgimento das lesões de endometriose, seguida de uma fase de *stress oxidativo* persistente, responsável pela progressão da doença (3).

Assim, verifica-se uma diminuição da expressão de alguns genes relacionados com a decidualização, tanto nas lesões de endometriose como no tecido endometrial eutópico: *Homeobox A gene cluster 10* (HOXA10); *forkhead box O1* (FOXO1); *Indian hedgehog signaling molecule* (IHH); e *CCAAT/enhancer-binding protein-beta* (C/EBPbeta) (6). Tal deve-se à hipometilação das regiões promotoras em células estromais endometrióticas, levando à incorreta decidualização das células estromais do endométrio de mulheres com endometriose (3). Alguns autores observaram o fenómeno de *imprinting* paterno nalguns genes (*DIRAS family GTPase 3* – DIRAS3, *cytochrome P450 family 1 subfamily B member 1* – CYP1B1, *Insulin-like growth factor 2* – IGF2, *bone morphogenetic protein 8b* – BMP8B, *zinc finger and AT-hook domain containing* – ZFAT, *MER1 repeat containing imprinted transcript 1* – MIMT1, *microRNA-296* – MIR296) e o de *imprinting* materno noutros genes (*fibroblast growth factor receptor-like* – FGFR1, *disheveled segment polarity protein 1* – DVL1, H19, *cyclin-dependent kinase inhibitor 1C* – CDKN1C). Estes fenómenos associam-se a diversos problemas na saúde reprodutiva da mulher, como, por exemplo, a endometriose, AE, alterações no processo de decidualização e PEC (38).

Por outro lado, a progressão da endometriose resulta nas alterações induzidas pelo *stress oxidativo* e pelos erros na metilação do DNA que se geram nas células afetadas. Considerando a Teoria da Menstruação Retrógrada, o excesso de hemoglobina, heme e ferro na cavidade peritoneal leva à formação de radicais de superóxido e de outras espécies reativas de oxigénio através da reação de Fenton e autooxidação (39). A exposição a espécies reativas de oxigénio leva ao aumento das

DNA methyltransferases (DNMTs) e consequente diminuição da expressão de genes relacionados com a decidualização (40).

Vários investigadores demonstraram que os genes DLX5 e GATA3 estavam desregulados no tecido da placenta de mulheres com PEC e endometriose e que o gene CDKN1C se encontrava desregulado na PEC e com expressão aumentada na placenta de RN LIG. A hipometilação do recetor 2 da PGE2 (PTGER2) foi associada ao PPT (3).

6.3.4. Alterações da zona juncional uterina

A ZJ desempenha um papel fundamental na peristalse uterina, a qual está essencialmente confinada ao endométrio e miométrio subendometrial com fibras musculares circulares. Em mulheres com endometriose, a ZJ encontra-se expandida e de espessura aumentada, sugerindo a presença de anomalias estruturais e funcionais da parede uterina. Nestas doentes, a atividade peristáltica do útero pode tornar-se disperistáltica a meio do ciclo menstrual (41). Esta alteração da contração da ZJ poder-se-á dever ao ambiente de hiperestrogenismo que caracteriza a endometriose, causando um ciclo vicioso de hiperperistalse e autotraumatização.

De facto, no estado não-gravídico, o útero apresenta uma atividade *wave-like* ao longo do ciclo menstrual, designada por “*endometrial waves*”. Estas contrações envolvem o miométrio subendometrial, duram 10 a 15 segundos e ocorrem 1 a 2 vezes por minuto no início da fase folicular, sendo de baixa amplitude. A implantação do blastocisto é possível devido à diminuição da frequência e da amplitude das contrações durante a fase luteínica. Na ausência de implantação, a frequência das contrações permanece baixa, verificando-se, contudo, um aumento drástico da amplitude para contrações *labor-like* durante a menstruação (20). Diversos estudos mostraram que as contrações uterinas em mulheres com endometriose têm maior frequência, amplitude e pressão de tônus basal, pelo que a perturbação da peristalse uterina nestas doentes pode afetar o local de implantação do blastocisto, com consequente aumento do risco de placenta prévia (PP) (10).

Por outro lado, as anomalias funcionais e estruturais na ZJ podem resultar na falência do *remodeling* miometrial das artérias espiraladas e, consequentemente, afetar a placentação. As células *natural killer* (NK) e células T reguladoras uterinas desempenham um papel importante no processo de decidualização, incluindo a

transformação fisiológica das artérias espiraladas da ZJ. No entanto, verifica-se uma diminuição de células NK no interior da ZJ espessada que impede a invasão trofoblástica endovascular e condiciona uma resistência das artérias espiraladas à colonização (42). Desta forma, o ausente ou incompleto *remodeling* das artérias espiraladas da ZJ durante a gravidez pode resultar na falência do processo de placentação profunda, que se associa a várias complicações obstétricas, tais como a PEC, restrição de crescimento fetal, descolamento prematuro da placenta normalmente inserida (DPPNI) e AE no 2º e 3º trimestres de gravidez (6, 43).

6.4. Endometriose, concepção espontânea e complicações obstétricas

Atualmente, os efeitos da endometriose no período perinatal não são consensuais, sendo incerto o impacto positivo dos tratamentos realizados durante o período pré-concepcional, tais como intervenções cirúrgicas ou terapêutica hormonal para a infertilidade, endometriomas ováricos ou dor crónica, em gravidezes subsequentes (13).

6.4.1. Rutura prematura pré-termo de membranas e parto pré-termo

A rutura prematura pré-termo de membranas (RPPM) corresponde à rutura de membranas antes das 37 semanas de gestação. O PPT define-se como o parto de um RN antes das 37 semanas de idade gestacional e é a principal causa de morbimortalidade perinatal a nível global (6)

Diversos estudos demonstraram o aumento do risco de RPPM e de PPT em mulheres com endometriose. De acordo com alguns autores, mulheres com endometriose e que engravidam pela primeira vez têm um risco maior de RPPM e de PPT do que em gravidezes subsequentes. Isto sugere o papel protetor de uma segunda gravidez em mulheres com endometriose, possivelmente devido a alterações hormonais e imunológicas (44, 45). Efetivamente, o aumento da incidência de PPT nestas mulheres parece estar relacionado não só com o estado de inflamação crónica que caracteriza esta patologia como também com a hipermetilação do *progesterone receptor-B*

promotor e consequente diminuição da sua expressão (44). Já o aumento do risco de RPPM relaciona-se com o aumento de citocinas pró-inflamatórias e de PGs, levando à ativação local de metaloproteinasas, nomeadamente a *matrix metalloproteinase 9*, e de colagenases que estão implicadas na degradação do colagénio das membranas fetais (45). Adicionalmente, um estudo caso-controlo realizado em 2016 analisou o impacto da localização da endometriose no desfecho obstétrico, tendo concluído que a EPI está significativamente associada a um maior risco de PPT, baixo peso à nascença e hospitalizações no período neonatal, comparativamente com endometriose de localização ovárica (32).

6.4.2. Distúrbios hipertensivos na gravidez, pré-eclâmpsia e placenta prévia

A hipertensão induzida pela gravidez corresponde à complicação médica mais comum da gravidez e inclui a hipertensão gestacional e a PEC, sendo uma importante causa de morbilidade e mortalidade materna, fetal e neonatal. A hipertensão gestacional caracteriza-se pelo aumento da pressão sistólica acima dos 140 mmHg ou da pressão diastólica acima dos 90 mmHg após as 20 semanas de gestação, numa mulher previamente normotensa. A PEC define-se pela presença de critérios de hipertensão gestacional e de proteinúria (igual ou acima de 300 mg/24h) ou disfunção orgânica materna (46, 47).

A literatura atual mantém elevada controvérsia relativamente à associação entre a endometriose e o surgimento destas complicações obstétricas. Diversos estudos compararam mulheres com e sem endometriose, tendo verificado um aumento do risco de desenvolvimento de condições hipertensivas, como a PEC, no grupo de grávidas com endometriose (43, 47, 48, 49). Os fatores que influenciam a associação entre a endometriose e estas complicações obstétricas são múltiplos e complexos, tendo sido apresentados: a existência combinada de defeitos da placentação e de insuficiência e isquémia placentar; a ativação de macrófagos e a modulação das células NK, que são respostas imunológicas estrogénio-dependentes em mulheres com endometriose; a inflamação crónica e *stress* oxidativo em células epiteliais e estromais; e alterações na ZJ, que resultam num aumento da resistência vascular e num aumento do risco de defeitos na placentação profunda (47). Estes resultados foram corroborados por uma meta-análise recente que incluiu 39 estudos, na qual foi demonstrado haver um aumento

do risco de hipertensão gestacional e de PEC em mulheres com endometriose (49). No entanto, existem outros estudos que não encontraram uma associação entre a endometriose e o risco aumentado de PEC e complicações hipertensivas na gravidez (50, 51).

A PP corresponde à presença de tecido placentar que atinge ou cobre o orifício interno do colo do útero (46). O aumento da sua incidência em mulheres com endometriose tem sido observado por diversos autores, particularmente em doentes com endometriose severa, porém os desfechos cirúrgicos desta complicação obstétrica permanecem pouco estudados (5, 20, 52). O hiperperistaltismo uterino em mulheres com endometriose, condicionando uma implantação embrionária anormal, e a presença de aderências pélvicas parecem contribuir para o aumento desta incidência (13). Além disso, a localização dos implantes endometrióticos tem influência no risco de desenvolvimento de PP. Um estudo de coorte retrospectivo concluiu que doentes com lesões retovaginais apresentam um risco de desenvolver PP cerca de 6 vezes superior ao de doentes com lesões endometrióticas apenas no ovário e no peritoneu (53). Alguns autores verificaram ainda um aumento acentuado do risco de PP em doentes com EPI, em comparação com mulheres com outras formas de endometriose, nomeadamente, com endometrioma (11). Por outro lado, um estudo caso-controlo realizado em 2019 no Japão concluiu haver um aumento do risco de PP em mulheres com endometriose previamente submetidas a tratamento cirúrgico (por exemplo, quistectomia de endometrioma, ablação ou excisão de implantes endometrióticos ou adesiólise), o que não se verificou no grupo de mulheres sujeitas a outras terapêuticas, nomeadamente a hormonal. Isto poder-se-á dever ao facto de muitas das doentes que necessitam de terapêutica cirúrgica apresentarem um estadio mais severo da doença, embora outros mecanismos ainda desconhecidos possam estar envolvidos neste processo (13).

Adicionalmente, a PP representa um fator de risco importante para patologias do espectro da placenta *accreta*, sendo, portanto, possível que mulheres com endometriose apresentem uma prevalência maior destas patologias, relativamente a mulheres sem endometriose (5).

6.4.3. Descolamento prematuro da placenta, hemorragia ante-parto e hemorragia pós-parto

A hemorragia obstétrica constitui a principal causa de mortalidade materna a nível mundial, sendo anomalias placentares, tais como PP e DPPNI, em pacientes com endometriose causas de hemorragia vaginal durante a gravidez e no período pós-parto (20, 49). O DPPNI corresponde ao descolamento parcial ou total da placenta antes de estar completo o estágio 2 do trabalho de parto e deve-se ao comprometimento das estruturas vasculares que dão suporte à placenta. A hemorragia ante-parto (HAP) caracteriza-se pela saída de 15 mL ou mais de sangue através do canal de parto, entre as 20 semanas de gestação e o nascimento, enquanto a hemorragia pós-parto (HPP) se caracteriza pela saída de mais de 500 mL de sangue nas primeiras 24 horas após o parto vaginal ou de mais de 750 mL após a cesariana (6).

Os estudos que avaliam a associação entre a endometriose e o risco de DPPNI, HAP e HPP apresentam resultados contraditórios. Considerando as diferentes formas de endometriose como um único grupo de estudo, vários estudos excluíram a associação da endometriose a um aumento da incidência de DPPNI (54). Alguns autores identificaram um aumento do risco de DPPNI e de HAP após as 22 semanas de gestação, mas um risco ligeiramente menor de HPP, em mulheres com endometriose, comparativamente a mulheres sem esta patologia (55). Outros estudos verificaram um aumento da incidência de HAP inexplicada e de HPP em mulheres com endometriose, sem distinguir a forma ou a severidade da doença (49, 56) e concluíram que a PP representa um fator de risco muito importante para o surgimento de HPP em grávidas com endometriose (20). Um estudo de coorte dinamarquês demonstrou, ainda, que em mulheres primíparas com endometriose era mais provável a ocorrência de HPP após realização de cesariana, comparativamente com mulheres sem endometriose, o que não se verificava quando o parto ocorria por via vaginal (55). A inexistência de uma associação entre HPP e partos vaginais levou a que alguns autores especulassem que a endometriose poderá não afetar a contratilidade uterina (31). Em contraste com as conclusões dos estudos anteriores, um estudo caso-controlo realizado em 2016 não verificou um aumento da incidência de HPP em mulheres com endometriose, independentemente da localização dos implantes endometrióticos, da realização prévia de tratamento cirúrgico e da severidade da endometriose (32).

6.4.4. Taxa de cesarianas

Diversos estudos demonstraram um aumento da taxa de cesarianas em mulheres com endometriose (11, 12, 31, 57). Vários fatores podem contribuir para o aumento desta taxa, como, por exemplo, a existência de anomalias placentares, PEC/eclâmpsia, HAP e aumento do risco de apresentação fetal anômala (12).

De acordo com a literatura atual, grávidas com endometriose apresentam uma taxa de cesarianas de emergência antes do início do trabalho de parto mais de duas vezes superior ao de grávidas sem esta patologia (55). Um estudo retrospectivo italiano verificou que 34,6% das doentes com endometriose, principalmente de localizações ovárica e retovaginal, e antecedentes de tratamento cirúrgico prévio tiveram de ser submetidas a cesariana eletiva ou de emergência (53).

Contudo, a endometriose severa pode associar-se a complicações cirúrgicas durante a realização de cesariana, tais como hemoperitôneo (por hemorragia de lesões endometrióticas no intestino) e lesões a nível da bexiga (durante a incisão no útero), com eventual necessidade de proceder a histerectomia (58). Durante a realização de uma cesariana, lesões na bexiga e nos ureteres são as complicações intraoperatórias mais comuns, sendo a existência de aderências pélvicas decorrentes de uma cesariana anterior ou de endometriose um importante fator de risco para a ocorrência destas complicações (31). Por outro lado, mulheres com endometriose apresentam um potencial aumento do risco de HPP devido à dificuldade da realização da cesariana decorrente de aderências pélvicas ou à parede extrauterina, independentemente de apresentarem ou não PP (31, 52).

6.4.5. Recém-nascido leve para a idade gestacional

O RN LIG caracteriza-se por um peso ao nascimento inferior ao percentil 10, para RNs com a mesma idade gestacional e o mesmo sexo (59). Estes RNs apresentam morbidade neonatal e mortalidade a curto-prazo elevadas (por, entre outras causas, hemorragia intracraniana, dificuldade respiratória e instabilidade térmica) e têm risco elevado de desenvolver síndrome metabólica e doença cardiovascular na idade adulta (60).

Estudos recentes demonstraram que a endometriose se associa a um maior risco de RN LIG (2, 43, 51, 55, 60), tanto em primíparas como em múltiparas (61). Defeitos na placentação, decorrentes da fisiopatologia da endometriose, podem condicionar restrição do crescimento fetal e, conseqüentemente, aumentar o risco de RN LIG (45). Por outro lado, alguns autores concluíram não existir uma diferença estatisticamente significativa desse risco em grávidas com ou sem endometriose (46, 49).

Por conseguinte, a literatura atual apresenta conclusões discordantes relativamente à possível associação entre a endometriose e o aumento de RN LIG, tema este que deverá ser questão de debate de estudos futuros, para que as melhores evidências possam ser apresentadas.

6.4.6. Aborto espontâneo, malformações congênitas, taxa de nados-mortos e mortalidade neonatal

O AE é definido como uma gravidez intrauterina inviável até às 22 semanas de gestação. A frequência de AE em grávidas com endometriose varia consoante diferentes estudos entre 30% e 50% e, geralmente, ocorre no 1º trimestre de gestação. (62, 63). No entanto, de acordo com a literatura atual a evidência a favor da associação da endometriose ao aumento do risco de AE é insuficiente, apesar de existirem estudos epidemiológicos que confirmam a associação entre a endometriose e a falência da implantação embrionária (11).

Curiosamente, alguns autores verificaram um aumento da taxa de AE em mulheres com endometriose (51, 64), sobretudo em mulheres com lesões endometrióticas superficiais (62, 65). Além disso, já tinha sido observado no século XX que formas leves de endometriose se associavam a um risco significativamente mais elevado de AE comparativamente com formas moderadas e severas da doença (66). Esta associação pode ser devida: ao processo inflamatório ativo decorrente de lesões iniciais de endometriose, em comparação com a fibrose observada em casos de doença avançada; e à diminuição da taxa de gravidezes em mulheres com endometriose severa com conseqüente diminuição da frequência de AE nestas mulheres (62). Uma meta-análise de 2020 que incluiu 39 estudos concluiu ainda que, comparativamente com mulheres sem endometriose, mulheres com LPS e com EPI apresentavam um risco maior de AE e que mulheres com endometriomas ováricos, sujeitos ou não a resseção

cirúrgica, apresentavam um risco semelhante (67). Todavia, alguns autores negaram a existência de uma associação clara entre a endometriose e o aumento da frequência de AE (68).

Alguns estudos demonstraram também uma associação entre a endometriose e o aumento da incidência de malformações congênitas e de nados-mortos, bem como da taxa de mortalidade neonatal (12, 49).

6.4.7. Complicações agudas relacionadas com a endometriose

O hemoperitoneu espontâneo na gravidez corresponde à ocorrência súbita de hemorragia intraperitoneal não traumática que pode surgir na gravidez e até 42 dias após o parto. Apesar de ser muito raro, representa uma complicação ameaçadora de vida, mais frequente no terceiro trimestre de gestação, e que implica na maioria dos casos intervenção cirúrgica (69). Esta complicação obstétrica em doentes com endometriose pode ser o resultado de rutura de vasos do ligamento largo ou de vasos útero-ováricos, hemorragia a partir de focos de endometriose ou de nódulos hemorrágicos de células decidualizadas e ainda por rutura uterina (11).

Podem, ainda, surgir outras complicações agudas, maioritariamente associadas à EPI, tais como a oclusão ou perfuração intestinal, apendicite e urohemoperitoneu. No entanto, são bastante raras e imprevisíveis, não havendo estudos que evidenciem o papel da cirurgia profilática antes da concepção na prevenção destas complicações (49, 54).

Em conclusão, é muito importante estar atento ao desenvolvimento de complicações agudas em mulheres grávidas com endometriose. O surgimento de dor abdominal aguda, sobretudo se acompanhada por instabilidade hemodinâmica materna ou *stress* fetal, deve fazer suspeitar imediatamente de hemoperitoneu ou rutura uterina, já que o diagnóstico e cirurgia precoces são fundamentais para a diminuição da morbimortalidade tanto materna como fetal (70).

6.5. Técnicas de Procriação Medicamente Assistida e repercussões na gravidez

A endometriose constitui uma relevante causa de infertilidade, condicionando um aumento da procura de técnicas de PMA por parte das doentes que pretendem engravidar (49). Apesar de ser conhecido que o recurso a estas técnicas pode ter um impacto negativo na gestação, muitos estudos demonstraram que a endometriose aumenta por si só o risco de desfechos obstétricos desfavoráveis, tanto nos casos em que a conceção ocorre de forma espontânea como nos casos em que as mulheres são submetidas a técnicas de PMA (6).

Relativamente ao risco de AE, a presença de um endometrioma ovárico, independentemente do seu tamanho, não condiciona um aumento do risco de AE após o recurso às técnicas de PMA (68), pelo que devem ser ponderados os riscos e os benefícios da sua resseção antes do procedimento. Uma meta-análise realizada em 2020 e que incluiu 39 estudos concluiu que, no grupo de mulheres que tinham recorrido a técnicas de PMA, o risco de AE era semelhante em mulheres com endometriose e em mulheres com infertilidade de causa tubar não endometriótica (67). Foi, ainda, demonstrado que o tratamento com análogos da *gonadotrophin-releasing hormone* (GnRH) antes da fertilização *in vitro* (FIV) reduz significativamente a frequência de AE em mulheres com endometriose (11).

Já em relação ao risco de PPT, a FIV constitui um importante fator de risco, possivelmente condicionado pela estimulação da ovulação e consequente excesso de produtos proteicos e esteroides dos ovários (71). Uma meta-análise realizada em 2018 que identificou 9 estudos de coorte, incluindo 1 496 715 gravidezes (13 798 das quais em mulheres com diagnóstico de endometriose) verificou um aumento semelhante do risco de PPT em mulheres com endometriose, tanto nos casos em que a conceção tinha sido espontânea como nos casos em que tinha ocorrido na sequência de técnicas de PMA (72). Uma outra revisão sistemática que incluiu 33 estudos concluiu que, no subgrupo de mulheres que tinham recorrido a técnicas de PMA, a endometriose se associava a um maior risco de PPT (12). No entanto, existem estudos que não demonstram existir qualquer associação entre a endometriose e o aumento da prematuridade após o recurso a técnicas de FIV (11).

No que concerne ao risco de PP, e apesar de ser conhecido que o recurso a técnicas de PMA se associa a um aumento desse risco, ainda não foi possível estabelecer se a presença simultânea de endometriose contribui para um acréscimo no

risco de PP (6). Diversos autores verificaram um risco elevado de PP em mulheres com endometriose, submetidas a técnicas de PMA. Um estudo de coorte retrospectivo que analisou as complicações obstétricas decorrentes de técnicas de PMA demonstrou um significativo aumento do risco de PP em doentes com endometriose, bem como a existência de uma relação entre a taxa de PP e a severidade da endometriose, de acordo com os critérios revistos da ASRM, antes da concepção: estadios I-III apresentavam uma incidência de 2,4%, enquanto no estadio IV se verificava uma incidência de 17,1% ($p < 0,05$; intervalo de confiança de 95%) (73). Uma meta-análise de 2022 concluiu, ainda, que a transferência de embriões congelados se associa a uma taxa menor de PP, em comparação com a transferência de embriões a fresco. Tal poderá ser consequência da menor espessura endometrial decorrente do procedimento da transferência de embriões previamente criopreservados (5). Por outro lado, vários autores concluíram não haver associação entre as técnicas de PMA e o risco de condições hipertensivas na gravidez como a PEC (2, 12).

No que diz respeito à taxa de cesarianas, alguns estudos concluíram que, apesar de grávidas com endometriose cuja concepção tinha ocorrido de forma espontânea apresentarem uma taxa de cesarianas mais elevada do que mulheres sem endometriose, em mulheres submetidas a técnicas de PMA a presença de endometriose não se associava a um aumento dessa taxa (12). Por outro lado, diversos autores sugeriram a existência de uma correlação entre a presença de lesões retovaginais de endometriose e o aumento da taxa de cesarianas, pela associação com diversos fatores, nomeadamente, com técnicas de FIV e/ou outras técnicas de PMA (10).

Por último, e em relação ao risco de RN LIG, os resultados de um estudo longitudinal francês de 2021 permitiram concluir que, em mulheres com endometriose, as que haviam sido submetidas a técnicas de PMA apresentavam risco mais elevado de RN LIG, comparativamente com as gravidezes cuja concepção tinha ocorrido de forma espontânea (2).

6.6. Medidas preventivas na gestação de mulheres com endometriose

Apesar de serem necessários mais estudos que clarifiquem os mecanismos fisiopatológicos através dos quais a endometriose se associa a desfechos obstétricos adversos, muitos investigadores têm debatido a importância da implementação de medidas preventivas nestas doentes.

Segundo a opinião de alguns autores, o tratamento cirúrgico no período pré-concepcional deveria ser mandatório em casos de aderências densas, pela distorção anatómica pélvica e consequente infertilidade que condicionam em mulheres com endometriose. A abordagem cirúrgica deve incluir a laparoscopia: quistectomia, ablação com laser ou por radiofrequência, ou eletrocoagulação, em caso de endometrioma ovárico; excisão de LPS e de lesões de EPI; e adesiólise (74, 75).

Constatou-se que a administração diária de 800 mg de progesterona micronizada, preferencialmente por via vaginal, até às 16 semanas de gestação seguida de 200 mg até às 36 semanas reduzia o risco de complicações obstétricas (76). Dado as grávidas com endometriose terem um risco acrescido de desenvolver PEC, e de acordo com as recomendações da Organização Mundial da Saúde, devem ser administrados diariamente 75-150 mg de ácido acetilsalicílico previamente às 12 semanas de gestação e até às 36 semanas (11, 77).

Relativamente às técnicas de PMA, a terapêutica hormonal supressiva prolongada com agonistas da GnRH durante 3-6 meses quadruplica a probabilidade de gravidez (78). Existe, também, evidência de que o protocolo ultralongo com agonistas da GnRH durante 3 meses antes da FIV contribui para a redução dos efeitos citotóxicos das citocinas e do *stress* oxidativo em mulheres inférteis, sobretudo em doentes com estadios III-IV de endometriose, contribuindo, deste modo, para um melhor desfecho reprodutivo (79).

7. Conclusão

A endometriose é uma doença benigna estrogénio-dependente e que muitas vezes se associa a sintomas incapacitantes, afetando a qualidade de vida. A desregulação inflamatória, anomalias endócrinas e distúrbios imunológicos que caracterizam esta entidade ginecológica parecem ser responsáveis pela elevada incidência de infertilidade nestas mulheres, levando a um aumento da procura de técnicas de PMA.

No que respeita ao diagnóstico da endometriose, existem poucos estudos que avaliam a eficácia dos métodos de diagnóstico durante a gravidez, pelo que o estabelecimento do diagnóstico nesta fase se pode tornar um desafio. Nesse contexto, poderia ser útil a realização de uma consulta antes da conceção em mulheres com clínica sugestiva de endometriose no sentido de afirmar esta entidade clínica e permitir, por conseguinte, um seguimento otimizado da gestação.

Os mecanismos subjacentes à associação da endometriose a desfechos obstétricos desfavoráveis ainda não são totalmente conhecidos, mas o microambiente ovárico parece desempenhar um papel essencial. Desfechos maternos e fetais adversos parecem ter por base fatores que se interrelacionam, tais como alterações inflamatórias, resistência a ações seletivas da progesterona, hiperestrogenismo, alterações epigenéticas, *stress* oxidativo e alterações da ZJ.

Relativamente às alterações epigenéticas, a desregulação dos genes DLX5, GATA3, CDKN1C e PTGER2 mostrou associar-se a desfechos obstétricos adversos, sendo, no entanto, necessários mais estudos que permitam esclarecer os mecanismos epigenéticos subjacentes ao desenvolvimento de complicações obstétricas em mulheres com endometriose.

Atualmente, a literatura não é consensual no que concerne às repercussões da endometriose na gravidez. No entanto, diversos estudos recentes sugerem que grávidas com endometriose apresentam risco elevado de ter complicações maternas (como anomalias placentares e aumento da taxa de cesarianas), fetais e neonatais (como prematuridade, malformações congénitas e aumento da taxa de mortalidade neonatal). Ademais, muitos desses estudos demonstraram haver um maior risco de complicações obstétricas, tanto em mulheres cuja conceção tenha sido espontânea como em mulheres que tenham recorrido a técnicas de PMA.

Aprofundar o conhecimento sobre a fisiopatologia da endometriose torna-se fundamental, no sentido de se estabelecerem medidas profiláticas e/ou uma terapêutica

mais dirigida e adequada, que se reflitam numa melhoria do desfecho obstétrico. Assim, do ponto de vista clínico, mulheres com esta patologia parecem beneficiar de um maior número de consultas de vigilância durante a gravidez, de modo a prevenir complicações maternas e neonatais.

8. Agradecimentos

À Professora Doutora Margarida Figueiredo Dias, a minha orientadora, e à Doutora Beatriz Ferro, a minha coorientadora, pela disponibilidade e amabilidade com que se dispuseram a apoiar a realização de todas as etapas deste trabalho, contribuindo para o meu interesse e curiosidade crescentes pelo tema, os meus mais sinceros agradecimentos.

Aos meus pais e avós, pelo apoio e motivação constantes, por me fazerem sempre acreditar que consigo atingir os objetivos a que me proponho e me proporcionarem todas as ferramentas necessárias para que tal seja possível. São, sem dúvida, um pilar fundamental em todas as fases da minha vida.

9. Bibliografia

1. Alimi Y, Iwanaga J, Loukas M, Tubbs RS. The Clinical Anatomy of Endometriosis: A Review. *Cureus*. 2018;10(9):e3361.
2. Epelboin S, Labrosse J, Fauque P, Levy R, Gervoise-Boyer MJ, Devaux A, et al. Endometriosis and assisted reproductive techniques independently related to mother-child morbidities: a French longitudinal national study. *Reprod Biomed Online*. 2021;42(3):627-33.
3. Kobayashi H, Kawahara N, Ogawa K, Yoshimoto C. Shared Molecular Features Linking Endometriosis and Obstetric Complications. *Reprod Sci*. 2020;27(5):1089-96.
4. Laganà AS, Garzon S, Götte M, Viganò P, Franchi M, Ghezzi F, et al. The Pathogenesis of Endometriosis: Molecular and Cell Biology Insights. *Int J Mol Sci*. 2019;20(22).
5. Matsuzaki S, Ueda Y, Nagase Y, Kakuda M, Kakuda S, Sakaguchi H, et al. Placenta Accreta Spectrum Disorder Complicated with Endometriosis: Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomedicines*. 2022;10(2).
6. Frincu F, Carp-Veliscu A, Petca A, Badiu DC, Bratila E, Cirstoiu M, et al. Maternal-Fetal Outcomes in Women with Endometriosis and Shared Pathogenic Mechanisms. *Medicina (Kaunas)*. 2021;57(11).
7. Senapati S, Sammel MD, Morse C, Barnhart KT. Impact of endometriosis on in vitro fertilization outcomes: an evaluation of the Society for Assisted Reproductive Technologies Database. *Fertil Steril*. 2016;106(1):164-71.e1.
8. Teng SW, Horng HC, Ho CH, Yen MS, Chao HT, Wang PH. Women with endometriosis have higher comorbidities: Analysis of domestic data in Taiwan. *J Chin Med Assoc*. 2016;79(11):577-82.
9. Zafari N, Bahramy A, Majidi Zolbin M, Emadi Allahyari S, Farazi E, Hassannejad Z, et al. microRNAs as novel diagnostic biomarkers in endometriosis patients: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Mol Diagn*. 2022;22(4):479-95.

10. Leone Roberti Maggiore U, Ferrero S, Mangili G, Bergamini A, Inversetti A, Giorgione V, et al. A systematic review on endometriosis during pregnancy: diagnosis, misdiagnosis, complications and outcomes. *Hum Reprod Update*. 2016;22(1):70-103.
11. Borisova AV, Konnon SRD, Tosto V, Gerli S, Radzinsky VE. Obstetrical complications and outcome in patients with endometriosis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2022;35(14):2663-77.
12. Lalani S, Choudhry AJ, Firth B, Bacal V, Walker M, Wen SW, et al. Endometriosis and adverse maternal, fetal and neonatal outcomes, a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod*. 2018;33(10):1854-65.
13. Miura M, Ushida T, Imai K, Wang J, Moriyama Y, Nakano-Kobayashi T, et al. Adverse effects of endometriosis on pregnancy: a case-control study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2019;19(1):373.
14. Machairiotis N, Stylianaki A, Dryllis G, Zarogoulidis P, Kouroutou P, Tsiamis N, et al. Extrapelvic endometriosis: a rare entity or an under diagnosed condition? *Diagn Pathol*. 2013;8:194.
15. Klemmt PAB, Starzinski-Powitz A. Molecular and Cellular Pathogenesis of Endometriosis. *Curr Womens Health Rev*. 2018;14(2):106-16.
16. Cranney R, Condous G, Reid S. An update on the diagnosis, surgical management, and fertility outcomes for women with endometrioma. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2017;96(6):633-43.
17. Smolarz B, Szyłło K, Romanowicz H. Endometriosis: Epidemiology, Classification, Pathogenesis, Treatment and Genetics (Review of Literature). *Int J Mol Sci*. 2021;22(19).
18. Taylor HS. Reimagining Endometriosis. *Med (N Y)*. 2021;2(5):481-5.
19. Coutinho A, Jr., Bittencourt LK, Pires CE, Junqueira F, Lima CM, Coutinho E, et al. MR imaging in deep pelvic endometriosis: a pictorial essay. *Radiographics*. 2011;31(2):549-67.

20. Matsuzaki S, Nagase Y, Ueda Y, Kakuda M, Maeda M, Kamiura S. Placenta Previa Complicated with Endometriosis: Contemporary Clinical Management, Molecular Mechanisms, and Future Research Opportunities. *Biomedicines*. 2021;9(11).
21. Casper RF. Introduction: A focus on the medical management of endometriosis. *Fertil Steril*. 2017;107(3):521-2.
22. Tanbo T, Fedorcsak P. Endometriosis-associated infertility: aspects of pathophysiological mechanisms and treatment options. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2017;96(6):659-67.
23. Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996. *Fertil Steril*. 1997;67(5):817-21.
24. Adamson GD, Pasta DJ. Endometriosis fertility index: the new, validated endometriosis staging system. *Fertil Steril*. 2010;94(5):1609-15.
25. Prescott J, Farland LV, Tobias DK, Gaskins AJ, Spiegelman D, Chavarro JE, et al. A prospective cohort study of endometriosis and subsequent risk of infertility. *Hum Reprod*. 2016;31(7):1475-82.
26. Koninckx PR, Kennedy SH, Barlow DH. Endometriotic disease: the role of peritoneal fluid. *Hum Reprod Update*. 1998;4(5):741-51.
27. Lin YH, Chen YH, Chang HY, Au HK, Tzeng CR, Huang YH. Chronic Niche Inflammation in Endometriosis-Associated Infertility: Current Understanding and Future Therapeutic Strategies. *Int J Mol Sci*. 2018;19(8).
28. Ahn SH, Khalaj K, Young SL, Lessey BA, Koti M, Tayade C. Immune-inflammation gene signatures in endometriosis patients. *Fertil Steril*. 2016;106(6):1420-31.e7.
29. Harada T, Taniguchi F, Onishi K, Kurozawa Y, Hayashi K. Obstetrical Complications in Women with Endometriosis: A Cohort Study in Japan. *PLoS One*. 2016;11(12):e0168476.

30. Nagase Y, Matsuzaki S, Endo M, Hara T, Okada A, Mimura K, et al. Placenta previa with posterior extrauterine adhesion: clinical features and management practice. *BMC Surg.* 2021;21(1):10.
31. Nagase Y, Matsuzaki S, Ueda Y, Kakuda M, Kakuda S, Sakaguchi H, et al. Association between Endometriosis and Delivery Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomedicines.* 2022;10(2).
32. Jacques M, Freour T, Barriere P, Ploteau S. Adverse pregnancy and neo-natal outcomes after assisted reproductive treatment in patients with pelvic endometriosis: a case-control study. *Reprod Biomed Online.* 2016;32(6):626-34.
33. Burney RO, Talbi S, Hamilton AE, Vo KC, Nyegaard M, Nezhat CR, et al. Gene expression analysis of endometrium reveals progesterone resistance and candidate susceptibility genes in women with endometriosis. *Endocrinology.* 2007;148(8):3814-26.
34. Patel BG, Rudnicki M, Yu J, Shu Y, Taylor RN. Progesterone resistance in endometriosis: origins, consequences and interventions. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2017;96(6):623-32.
35. Cha J, Sun X, Dey SK. Mechanisms of implantation: strategies for successful pregnancy. *Nat Med.* 2012;18(12):1754-67.
36. Houshdaran S, Nezhat CR, Vo KC, Zelenko Z, Irwin JC, Giudice LC. Aberrant Endometrial DNA Methylome and Associated Gene Expression in Women with Endometriosis. *Biol Reprod.* 2016;95(5):93.
37. Grimstad FW, Decherney A. A Review of the Epigenetic Contributions to Endometriosis. *Clin Obstet Gynecol.* 2017;60(3):467-76.
38. Kobayashi H. Imprinting genes associated with endometriosis. *Excli j.* 2014;13:252-64.
39. Kobayashi H. Potential scenarios leading to ovarian cancer arising from endometriosis. *Redox Rep.* 2016;21(3):119-26.

40. Ito F, Yamada Y, Shigemitsu A, Akinishi M, Kaniwa H, Miyake R, et al. Role of Oxidative Stress in Epigenetic Modification in Endometriosis. *Reprod Sci.* 2017;24(11):1493-502.
41. Kunz G, Beil D, Huppert P, Leyendecker G. Structural abnormalities of the uterine wall in women with endometriosis and infertility visualized by vaginal sonography and magnetic resonance imaging. *Hum Reprod.* 2000;15(1):76-82.
42. Brosens I, Pijnenborg R, Benagiano G. Defective myometrial spiral artery remodelling as a cause of major obstetrical syndromes in endometriosis and adenomyosis. *Placenta.* 2013;34(2):100-5.
43. Kobayashi H, Kawahara N, Ogawa K, Yoshimoto C. A Relationship Between Endometriosis and Obstetric Complications. *Reprod Sci.* 2020;27(3):771-8.
44. Kim SG, Seo HG, Kim YS. Primiparous singleton women with endometriosis have an increased risk of preterm birth: Meta-analyses. *Obstet Gynecol Sci.* 2017;60(3):283-8.
45. Conti N, Cevenini G, Vannuccini S, Orlandini C, Valensise H, Gervasi MT, et al. Women with endometriosis at first pregnancy have an increased risk of adverse obstetric outcome. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2015;28(15):1795-8.
46. Lin H, Leng JH, Liu JT, Lang JH. Obstetric outcomes in Chinese women with endometriosis: a retrospective cohort study. *Chin Med J (Engl).* 2015;128(4):455-8.
47. Pan ML, Chen LR, Tsao HM, Chen KH. Risk of gestational hypertension-preeclampsia in women with preceding endometriosis: A nationwide population-based study. *PLoS One.* 2017;12(7):e0181261.
48. Uccella S, Manzoni P, Cromi A, Marconi N, Gisone B, Miraglia A, et al. Pregnancy after Endometriosis: Maternal and Neonatal Outcomes according to the Location of the Disease. *Am J Perinatol.* 2019;36(S 02):S91-s8.
49. Breintoft K, Pinnerup R, Henriksen TB, Rytter D, Uldbjerg N, Forman A, et al. Endometriosis and Risk of Adverse Pregnancy Outcome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med.* 2021;10(4).

50. Pérez-López FR, Calvo-Latorre J, Alonso-Ventura V, Bueno-Notivol J, Martínez-Domínguez SJ, Chedraui P. Systematic review and meta-analysis regarding the association of endometriosis and preeclampsia in women conceiving spontaneously or through assisted reproductive technology. *Pregnancy Hypertens.* 2018;14:213-21.
51. Zullo F, Spagnolo E, Saccone G, Acunzo M, Xodo S, Ceccaroni M, et al. Endometriosis and obstetrics complications: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.* 2017;108(4):667-72.e5.
52. Matsuzaki S, Nagase Y, Ueda Y, Lee M, Maeda M, Takiuchi T, et al. The association of endometriosis with placenta previa and postpartum hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2021;3(5):100417.
53. Vercellini P, Parazzini F, Pietropaolo G, Cipriani S, Frattaruolo MP, Fedele L. Pregnancy outcome in women with peritoneal, ovarian and rectovaginal endometriosis: a retrospective cohort study. *Bjog.* 2012;119(12):1538-43.
54. Leone Roberti Maggiore U, Inversetti A, Schimberni M, Viganò P, Giorgione V, Candiani M. Obstetrical complications of endometriosis, particularly deep endometriosis. *Fertil Steril.* 2017;108(6):895-912.
55. Berlac JF, Hartwell D, Skovlund CW, Langhoff-Roos J, Lidegaard Ø. Endometriosis increases the risk of obstetrical and neonatal complications. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2017;96(6):751-60.
56. Saraswat L, Ayansina DT, Cooper KG, Bhattacharya S, Miligkos D, Horne AW. Pregnancy outcomes in women with endometriosis: a national record linkage study. *Bjog.* 2017;124(3):444-52.
57. Stephansson O, Kieler H, Granath F, Falconer H. Endometriosis, assisted reproduction technology, and risk of adverse pregnancy outcome. *Hum Reprod.* 2009;24(9):2341-7.
58. Exacoustos C, Lauriola I, Lazzeri L, De Felice G, Zupi E. Complications during pregnancy and delivery in women with untreated rectovaginal deep infiltrating endometriosis. *Fertil Steril.* 2016;106(5):1129-35.e1.

59. Adugna DG, Worku MG. Maternal and neonatal factors associated with low birth weight among neonates delivered at the University of Gondar comprehensive specialized hospital, Northwest Ethiopia. *Front Pediatr.* 2022;10:899922.
60. Bruun MR, Arendt LH, Forman A, Ramlau-Hansen CH. Endometriosis and adenomyosis are associated with increased risk of preterm delivery and a small-for-gestational-age child: a systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2018;97(9):1073-90.
61. Vigano P, Corti L, Berlanda N. Beyond infertility: obstetrical and postpartum complications associated with endometriosis and adenomyosis. *Fertil Steril.* 2015;104(4):802-12.
62. Santulli P, Marcellin L, Menard S, Thubert T, Khoshnood B, Gayet V, et al. Increased rate of spontaneous miscarriages in endometriosis-affected women. *Hum Reprod.* 2016;31(5):1014-23.
63. Tomassetti C, Meuleman C, Pexsters A, Mihalyi A, Kyama C, Simsa P, et al. Endometriosis, recurrent miscarriage and implantation failure: is there an immunological link? *Reprod Biomed Online.* 2006;13(1):58-64.
64. Horton J, Sterrenburg M, Lane S, Maheshwari A, Li TC, Cheong Y. Reproductive, obstetric, and perinatal outcomes of women with adenomyosis and endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2019;25(5):592-632.
65. Kohl Schwartz AS, Wöfler MM, Mitter V, Rauchfuss M, Haeberlin F, Eberhard M, et al. Endometriosis, especially mild disease: a risk factor for miscarriages. *Fertil Steril.* 2017;108(5):806-14.e2.
66. Wheeler JM, Johnston BM, Malinak LR. The relationship of endometriosis to spontaneous abortion. *Fertil Steril.* 1983;39(5):656-60.
67. Huang Y, Zhao X, Chen Y, Wang J, Zheng W, Cao L. Miscarriage on Endometriosis and Adenomyosis in Women by Assisted Reproductive Technology or with Spontaneous Conception: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomed Res Int.* 2020;2020:4381346.

68. Yang P, Wang Y, Wu Z, Pan N, Yan L, Ma C. Risk of miscarriage in women with endometriosis undergoing IVF fresh cycles: a retrospective cohort study. *Reprod Biol Endocrinol.* 2019;17(1):21.
69. Mazzocco MI, Donati S, Maraschini A, Corsi E, Colciago E, Guelfi F, et al. Spontaneous hemoperitoneum in pregnancy: Italian prospective population-based cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2022;101(11):1220-6.
70. Xu Y, Zhou Y, Xie J, Yin X, Zhang X. Intraperitoneal hemorrhage during pregnancy and parturition: Case reports and literature review. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(35):e16300.
71. Fechner AJ, Brown KR, Onwubalili N, Jindal SK, Weiss G, Goldsmith LT, et al. Effect of single embryo transfer on the risk of preterm birth associated with in vitro fertilization. *J Assist Reprod Genet.* 2015;32(2):221-4.
72. Pérez-López FR, Villagrasa-Boli P, Muñoz-Olarte M, Morera-Grau Á, Cruz-Andrés P, Hernandez AV. Association Between Endometriosis and Preterm Birth in Women With Spontaneous Conception or Using Assisted Reproductive Technology: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Studies. *Reprod Sci.* 2018;25(3):311-9.
73. Fujii T, Wada-Hiraike O, Nagamatsu T, Harada M, Hirata T, Koga K, et al. Assisted reproductive technology pregnancy complications are significantly associated with endometriosis severity before conception: a retrospective cohort study. *Reprod Biol Endocrinol.* 2016;14(1):73.
74. Saridogan E, Becker CM, Feki A, Grimbizis GF, Hummelshoj L, Keckstein J, et al. Recommendations for the surgical treatment of endometriosis-part 1: ovarian endometrioma. *Gynecol Surg.* 2017;14(1):27.
75. Keckstein J, Becker CM, Canis M, Feki A, Grimbizis GF, Hummelshoj L, et al. Recommendations for the surgical treatment of endometriosis. Part 2: deep endometriosis. *Hum Reprod Open.* 2020;2020(1):hoaa002.

76. Coomarasamy A, Devall AJ, Brosens JJ, Quenby S, Stephenson MD, Sierra S, et al. Micronized vaginal progesterone to prevent miscarriage: a critical evaluation of randomized evidence. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;223(2):167-76.
77. World Health Organization. Recommendations for prevention and treatment of pre-eclampsia and eclampsia. Vol. 48. Geneva: WHO; 2011. p. 13–15.
78. Sallam HN, Garcia-Velasco JA, Dias S, Arici A. Long-term pituitary down-regulation before in vitro fertilization (IVF) for women with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;2006(1):Cd004635.
79. Tamura H, Takasaki A, Nakamura Y, Numa F, Sugino N. A pilot study to search possible mechanisms of ultralong gonadotropin-releasing hormone agonist therapy in IVF-ET patients with endometriosis. *J Ovarian Res.* 2014;7:100.