



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

**Papel da histeroscopia diagnóstica e terapêutica
na abordagem da infertilidade feminina**
Revisão da Literatura

João Samuel da Silva Fernandes

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(ciclo de estudos integrado)

Orientador: Dr. Jayson Meyer

Covilhã, maio de 2019

Dedicatória

À minha família e à minha namorada, pelo suporte e confiança que depositaram em mim, só com eles ao meu lado tudo se tornou possível.

Agradecimentos

Em primeiro lugar, quero agradecer ao Dr. Jayson Meyer, por ter aceitado ser meu orientador, pela sua flexibilidade, pelos conselhos e disponibilidade e pela ajuda prestada na realização desta dissertação.

Quero agradecer os meus pais, aos meus irmãos e avós, por serem o meu suporte e pelos seus, incansáveis, bons conselhos.

À minha namorada, por me incentivar, acompanhar e apoiar em todos os momentos desta jornada. Sem ela, tudo teria sido mais complicado.

Por fim, quero agradecer a toda a restante família e amigos pelo apoio e prontidão que sempre demonstraram.

Resumo

A infertilidade é uma doença complexa com importantes implicações médicas, psicossociais, demográficas e económicas. Esta doença tem sido considerada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como um problema de saúde pública. A histeroscopia é, hoje, um método diagnóstico e terapêutico fundamental na abordagem das patologias/anomalias uterinas subjacentes à infertilidade feminina.

O objetivo desta revisão consiste em abordar a infertilidade feminina e destacar as patologias/anomalias mais frequentemente causadoras deste problema. Proceder a uma revisão do papel da histeroscopia no diagnóstico e tratamento destas patologias/anomalias. Fazer, sempre que possível, uma comparação da abordagem histeroscópica com outros meios diagnósticos, atendendo às vantagens e limitações da histeroscopia e ao seu impacto na saúde reprodutiva da mulher. Explorar as vantagens da técnica “Endometrial Scratching” no aumento das taxas de gravidez em mulheres inférteis.

A fertilidade define-se como a capacidade de se estabelecer uma gravidez clínica.(1) Para que possa ocorrer uma gravidez são necessários diversos passos: a formação e libertação de um óvulo a partir dos ovários, a sua chegada através das trompas até ao útero, a junção com o esperma masculino e a fixação do óvulo fecundado na parede do útero (implantação). Por vezes, diversas alterações uterinas podem colocar em causa a normalidade deste processo, sendo causadoras de infertilidade. Estas alterações que afetam a parede uterina podem ser pólipos, miomas, septos, sinequias ou outras e, com recurso à histeroscopia, as mesmas podem ser corrigidas. Esta correção pode, conseqüentemente, aumentar a probabilidade de se conseguir uma gravidez, quer espontaneamente quer após tratamentos de procriação medicamente assistida.

Em jeito de conclusão, existem diversas anomalias subjacentes à infertilidade feminina - pólipos, miomas, sinéquias..., tendo cada uma destas maior ou menor influência como causa de infertilidade. Em muitas destas anomalias, apesar de não existir uma completa evidência, a histeroscopia parece ser o meio complementar de diagnóstico e terapêutico que apresenta melhores resultados, melhorando as taxas de conceção em períodos de tempo mais curtos. Contudo, esta técnica ainda não está completamente estabelecida como procedimento de 1ª linha na abordagem da infertilidade feminina.

A técnica “Endometrial Scratching”, antes da estimulação ovárica controlada, tem vindo a estar associada ao melhoramento das taxas de implantação e os resultados da gravidez. Contudo, são necessários mais estudos que comprovem a eficácia desta técnica, uma vez que este tema é controverso, havendo já quem a descredibilize. (2)

Palavras-Chave

Infertilidade, histeroscopia diagnóstica, histeroscopia terapêutica, anomalias uterinas, biópsia endometrial.

Abstract

Infertility is a complex disease with important medical, psychosocial, demographic and economic implications. This disease has been considered by the World Health Organization (WHO) as a public health problem. Nowadays, hysteroscopy is a fundamental diagnostic and therapeutic method for approaching uterine pathologies/abnormalities underlying female infertility.

The aim of this review is to approach female infertility and highlight the pathologies/anomalies most related to this problem; to review the role of hysteroscopy in the diagnosis and treatment of these pathologies/anomalies; whenever possible, make a comparison of the hysteroscopic approach with other diagnostic tools, taking into account the advantages and limitations of hysteroscopy and its impact on women's reproductive health; explore the advantages of the "Endometrial Scratching" technique in increasing pregnancy rates in infertile women.

Fertility is defined as the ability to establish a clinical pregnancy. For a pregnancy to occur, some steps are required: the formation and release of an ovum from the ovary, its arrival through the tubes to the uterus, the combination with the male sperm and the fixation of the fertilized egg on the wall of the uterus (implantation). Sometimes, several uterine changes can modify the normality of this process, being cause of infertility. These alterations that affect the uterine wall can be polyps, fibroids, septa, synechiae or others and, using hysteroscopy, they can be revised. This may, therefore, increase the likelihood of achieving a pregnancy, spontaneously or after medically assisted treatments.

In short, there are several anomalies underlying female infertility - polyps, fibroids, synechiae... with greater or lesser influence as cause of infertility. In many of these anomalies, hysteroscopy seems to be the diagnostic and therapeutic complementary tool that presents better results, improving conception rates in shorter time periods. However, this tool is not yet fully established as first line procedure in the approach to female infertility.

The "Endometrial Scratching" technique, prior to controlled ovarian stimulation, has been associated with improved implantation rates and pregnancy outcomes. However, further studies are needed to prove the efficacy of this technique, because this is controversial topic, and there are already who discredit this technique.

Keywords

Infertility, diagnostic hysteroscopy, therapeutic hysteroscopy, intra-uterine abnormalities, endometrial scratching

Índice

Índice	vii
Lista de Tabelas.....	viii
Lista de Acrónimos.....	ix
Introdução.....	1
Objetivos	2
Metodologia.....	2
1. Mulher infértil.....	3
1.1- Contexto epidemiológico	3
1.1.1- Contexto epidemiológico em Portugal.....	4
1.2- Patologias uterinas subjacentes à infertilidade feminina	4
2. Técnica histeroscópica e infertilidade.....	4
2.1- História da histeroscopia	4
2.2- Técnica histeroscópica.....	5
2.4- Indicações para o procedimento	6
2.5- Contraindicações e complicações	6
3. Histeroscopia, histerosonografia, histerosalpingografia e ecografia no estudo da infertilidade: análise comparativa.....	8
4. Indicações histeroscópicas no diagnóstico/tratamento de patologias uterinas na mulher infértil	9
4.1- Análise caso a caso:	9
4.1.1- Miomas uterinos	9
4.1.2- Sinéquias uterinas	11
4.1.3- Anomalias Müllerianas	13
4.1.4- Pólipos endometriais.....	15
4.1.5- Endometrite crónica	16
5. Relação: Histeroscopia e fertilidade	17
5.1- “Endometrial Scratching”	17
5.2- (Apêndice - Endometrial Scratching)	18
Conclusões finais.....	19
Referências Bibliográficas	21

Lista de Tabelas

Tabela 1- “Classification of submucosal myomas as per Wamsteker et al. (1993).”	10
Tabela 2- “Classifications of IUA by the European Society for Hysteroscopy (ESH).”	12
Tabela 3- “The ESHRE/ESGE consensus on the classification of female genital tract congenital anomalies”	13

Lista de Acrónimos

AFS	American Fertility Society
DIU	Dispositivo intra-uterino
ESGE	European Society of Gynecological Endoscopy
ESH	European Society of Histeroscopy
ESHRE	European Society of Human Reproduction and Embryology
ESGE	European Society of Gastrointestinal Endoscopy
FIV	Fertilização in-vitro
OMS	Organização Mundial de Saúde

Introdução

A infertilidade é uma doença caracterizada pela incapacidade de um casal estabelecer uma gravidez depois de um ano ou mais de relações sexuais regulares, sem proteção contraceptiva.(3) Esta doença afeta, nos dias de hoje, milhões de casais, a maioria residentes em países desenvolvidos. A infertilidade resulta de fatores femininos em cerca de um terço das vezes, tendo por base o aumento da idade de concepção da mulher, fatores ambientais e relacionados com o estilo de vida e/ou anomalias/patologias do sistema reprodutor feminino. A infertilidade feminina primária está associada a mulheres que nunca foram, previamente, diagnosticadas com uma gravidez clínica, e que, agora, encontram critérios para serem detentoras desta condição, enquanto, a infertilidade feminina secundária aplica-se a mulheres que, apesar de serem incapazes de estabelecer uma gravidez clínica, já o conseguiram anteriormente. Os fatores respeitantes ao sexo masculino estão associados, também, a um terço das causas de infertilidade e, o terço restante, apresenta-se associado a causas desconhecidas ou a, concomitantemente, fatores masculinos e femininos. (4)(5)(1)

As anomalias uterinas são, frequentemente, associadas à infertilidade feminina. As anomalias uterinas congénitas (resultantes de defeitos Mullerianos) e adquiridas (pólipos, miomas...), podem afetar a recetividade do endométrio, resultando em falhas de implantação. Isto, por conseguinte, pode comprometer a fertilidade espontânea e/ou tentativas de fertilização medicamente assistidas.(6) Apesar de não serem, obrigatoriamente, a causa da infertilidade, estas anomalias estão presentes em cerca de 25% das mulheres inférteis.(7)

Dada a dimensão que o problema da infertilidade feminina alcança, atualmente, e como, muitas vezes, esta condição fragiliza emocionalmente e psicologicamente, a mulher e o próprio casal, torna-se importante dispormos de técnicas e meios resolutivos que a combatam eficazmente. Uma destas técnicas, sobre a qual, em estreita associação com a temática das causas uterinas de infertilidade, debruçar-me-ei, ao longo desta revisão literária, é a histeroscopia.

A histeroscopia é um dos exames indicados para o diagnóstico de patologias subjacentes na mulher infértil. A partir das imagens que o exame fornece, através da visualização direta (versus visualização indireta na ecografia) da cavidade uterina, do canal cervical e da vagina, é possível verificar se o interior do útero está em plena condição de desenvolver a gravidez. Nas situações em que o médico deteta a existência de alterações (pólipos, miomas submucosos, espessamento endometrial, malformações uterinas, sinéquias, etc.), poderá optar por uma intervenção terapêutica, no decorrer do mesmo procedimento. De facto, atualmente, uma considerável parte dos procedimentos histeroscópicos são do “tipo” see and treat, ou seja, o diagnóstico e tratamento são realizados am ambulatório, sem necessidade de planeamento, na mesma abordagem.(7)

A técnica histeroscópica é também, hoje em dia, uma emergente ferramenta adjuvante às técnicas de reprodução assistida. Exemplo disto é a técnica “Endometrial Scratching”, levada a cabo por meio histeroscópico, e que permite, possivelmente, uma melhoria da taxa de implantação do óvulo na parede endometrial.

Objetivos

Os objetivos desta revisão de literatura passam por revisar as patologias intrauterinas que, mais frequentemente, estão na origem da infertilidade feminina, descrever vantagens e limitações da histeroscopia, comparando-a com outros meios diagnósticos e terapêuticos e analisar o seu impacto na saúde reprodutiva da mulher, proceder a uma revisão atualizada das principais indicações da histeroscopia como meio diagnóstico e terapêutico no contexto da investigação da infertilidade feminina e explorar as vantagens da técnica “Endometrial Scratching”, com recurso à histeroscopia, no aumento da taxa de gravidez em mulheres com diagnóstico de infertilidade.

Metodologia

A metodologia utilizada foi uma pesquisa bibliográfica exaustiva das informações mais atualizadas, publicadas nos últimos 10 anos (à exceção de classificações de algumas anomalias uterinas, criadas anteriormente a esta data e que ainda se utilizem, consensualmente, na prática clínica dos nossos dias), nas plataformas PubMed, UpToDate e Fertility and Sterility. Foram ainda utilizados alguns dados da OMS, da ESHRE, da American Society for Reproductive Medicine e de alguns livros de referência.

A pesquisa foi realizada em português e em inglês, essencialmente, com as seguintes conceitos: “Infertilidade feminina, epidemiologia, histeroscopia diagnóstica, histeroscopia terapêutica, anomalias uterinas, endometrial scratching e fertilidade”.

1. Mulher infértil

1.1- Contexto epidemiológico

A análise dos dados de prevalência e tendência à infertilidade é fundamental para avaliar a necessidade dos esforços de prevenção e terapêuticos desta problemática. Estima-se que existam, a nível mundial, 8 a 12% de casais afetados por este problema sendo, atualmente, citados 9% como provável média global. Apesar da infertilidade ter, muitas vezes, subjacente um problema masculino, esta mantém-se vinculada, nos nossos dias, a fatores femininos. Neste campo, a prevalência da infertilidade em mulheres em idade reprodutiva afeta um em cada sete casais no mundo ocidental e um em cada quatro casais em países em desenvolvimento. No entanto, estes dados precisam de ser dissecados, dado que, a infertilidade representa, mundialmente, um problema de saúde caracterizado por uma marcada heterogeneidade epidemiológica e por fatores causais muito distintos. Ora vejamos, em algumas regiões do mundo, incluindo o sul da Ásia, alguns países da África subsariana, do médio oriente, do norte de África e da Europa central e oriental, as taxas de infertilidade podem ser superiores a 25%. Por outro lado, na maioria dos países do mundo ocidental as taxas de infertilidade afetam, aproximadamente, 10-12% da totalidade de casais heterossexuais. Estas diferenças devem-se, essencialmente, às díspares condições de higiene que predispõem ou previnem infeções do trato reprodutivo, ao desigual acesso a cuidados de saúde maternos, a procedimentos ginecológicos inseguros e a diferentes exposições e fundos genéticos. Quando procedemos ao estudo destes dados estatísticos acerca da infertilidade, estamos a agrupar duas subclasses, a infertilidade primária e secundária, que também devem elas ser, individualmente, analisadas. A infertilidade feminina secundária, que é aquela que se manifesta em mulheres que conseguiram estabelecer uma gravidez clínica previamente, é mais prevalente, a nível mundial, do que a infertilidade feminina primária, que se associa a mulheres que nunca foram, previamente, diagnosticadas com uma gravidez clínica e que, agora, encontram critérios para serem classificadas como inférteis. Na Rússia e na Europa Oriental, em particular, as altas taxas de infertilidade feminina secundária parecem estar ligadas a abortos inseguros. O aborto é um método comum de controlo de natalidade nestas regiões e, quando mal realizado, este procedimento pode danificar os órgãos reprodutivos da mulher. As taxas de infertilidade feminina primária estão, a nível global, mais equitativamente distribuídas, sendo o norte de África, a Europa Oriental e a América do Norte regiões, ligeiramente, mais afetadas por este problema. Assim, apesar da infertilidade não ser um problema recente, nos dias de hoje, continua a constituir um desafio à escala global. Mesmo com a grande expansão das técnicas de reprodução assistida na última década, muitas mulheres continuam a apresentar dificuldades em ultrapassar a problemática da infertilidade e, além disso, estas técnicas estão ausentes em muitas regiões do globo. Deste modo, constata-se, epidemiologicamente, que é importante continuar a estudar e a desenvolver técnicas que permitam combater esta doença, assegurando o acesso equitativo às mesmas.(5)(8)(9)

1.1.1- Contexto epidemiológico em Portugal

Em Portugal, 9 a 10% dos casais portugueses sofrem de infertilidade ao longo da vida. Nos casos de infertilidade feminina, a infertilidade secundária assume-se, à semelhança do panorama mundial, como o subtipo mais prevalente. Segundo um estudo desenvolvido pela Faculdade de Medicina da Universidade do Porto em colaboração com a *KeyPoint* e sob os auspícios da Sociedade Portuguesa de Medicina da Reprodução, entre 260 a 290 mil casais portugueses sofrem de infertilidade e mais de 100 mil podem beneficiar de tratamento para solucionar o problema. No entanto, embora 71% dos portugueses reconheçam que a infertilidade é uma doença que a Medicina pode solucionar, menos de metade das mulheres que sofreram de infertilidade em algum momento da vida recorreram a uma consulta médica. Entre as que sofrem de infertilidade atualmente, 61% admitem já ter recorrido a ajuda clínica. Ainda segundo este estudo, cerca de um terço das portuguesas inférteis desconhece o motivo da sua infertilidade. Cerca de 48% das mulheres com dificuldade em engravidar atribui o problema a questões hormonais e 41% a alterações de ovulação. Cerca de 6% das mulheres apontam como causa principal a endometriose e 17% associam a dificuldade em engravidar a fatores relacionados com o homem, o que denota um conhecimento insuficiente sobre esta doença. Por motivos de densidade populacional, é no Norte e em Lisboa/Vale do Tejo que se encontram mais casais inférteis.(5)(10)

1.2- Patologias uterinas subjacentes à infertilidade feminina

Apesar de, percentualmente, ser infrequente que anomalias uterinas sejam apontadas como causa direta de infertilidade feminina, a verdade é que, estas estão presentes em cerca de 25% das mulheres inférteis. De entre esta panóplia de anomalias destacam-se os pólipos, miomas, sinequias e anomalias müllerianas como aquelas que apresentam uma casuística assinalável. Além destas, outras anomalias denominadas lesões subtis ou “subtle lesions” constituem achados menos comuns na mulher infértil. A endometrite constitui uma destas anomalias.

2. Técnica histeroscópica e infertilidade

2.1- História da histeroscopia

O surgimento da histeroscopia deveu-se à necessidade de perceber o que se passava no interior da cavidade uterina. A histeroscopia conta com quase dois séculos de evolução. Em 1865, Desormeaux criou um endoscópio para examinar o trato urinário baixo. O cistoscópio era constituído por um tubo defletor de 12 mm de diâmetro e possuía, como fonte de luz, uma chama de álcool e terebentina. Em 1869, Pantaleoni, realizou a primeira histeroscopia, tendo utilizado o citoscópio de Desormeaux para avaliar a cavidade uterina. Nitze, em 1879,

desenvolveu um sistema ótico que aumentou o campo de visão, usando uma fonte de luz elétrica. Em 1957, Palmer reduziu consideravelmente o calibre do histeroscópio, que passou a ter 5 mm de diâmetro e realizou várias histeroscopias, utilizando água para distender a cavidade uterina. Hopkins, em 1960, foi o responsável por reduzir, ainda mais, o diâmetro do histeroscópio, além de aumentar a luminosidade. Mais tarde, o aperfeiçoamento do sistema de lentes, a utilização de outros meios de distensão da cavidade uterina e o desenvolvimento de um insuflador de dióxido de carbono (CO₂), criaram as condições para atingirmos a fase moderna da histeroscopia. Este novo período foi marcado por Hamou, com a criação dos histeroscópios tal como os conhecemos hoje (1980), seguindo-se investigações orientadas para a obtenção de óticas simultaneamente mais finas e igualmente panorâmicas (Bettocchi S, 2002), que permitiriam exames mais cómodos, sem a necessidade de recurso a anestesia. A visão direta foi, também, substituída pelas novas tecnologias de vídeo com gravação que, assim, permitem um registo capaz de identificar e reproduzir, de forma fiável, o próprio exame.(11)(12)

2.2- Técnica histeroscópica

A histeroscopia é uma técnica diagnóstica e/ou terapêutica que faz uso dos seguintes instrumentos: uma fonte de luz - pode ser de xénon ou halogénea. O primeiro tipo confere luminosidade superior e o seu custo também é mais elevado. A potência dessas fontes de luz varia entre 150 e 300 W; um cabo de luz - é flexível e de fibra ótica; um sistema ótico - é constituído pelo histeroscópio de Hamou, com óticas de 4 mm e 2.7 mm; sistema de gravação com câmara integrada e monitor de TV; sistema de distensão - o Manitol ou Glicina e a solução fisiológica (soro fisiológico) são os meios mais frequentemente utilizados. Neste sentido, os meios de distensão salinos são muito mais seguros e previnem uma complicação relativamente rara porém com grande potencial de gravidade: a intoxicação hídrica. Com solução fisiológica esse problema praticamente não ocorre. A única condição para esse exame ser realizado com solução fisiológica é que a corrente utilizada seja bipolar e conseqüentemente mais moderna e mais cara. Os ressectoscópios monopolares ainda são encontrados, mas a tendência moderna é considerá-los “menos seguros”. Atualmente as histeroscopias com utilização de CO₂ como meio de distensão praticamente caíram em desuso.

O ressectoscópio é, também, usado nas histeroscopias cirúrgicas. Deste modo, a histeroscopia ambulatorial diagnóstica é, geralmente, realizada sem recurso a anestesia. Excetuando-se os dias de fluxo menstrual, em qualquer outro dia pode-se realizar o exame histeroscópico, porém existem vantagens e desvantagens a serem consideradas para cada fase. Na primeira fase, o orifício interno está mais hipotónico, facilitando a passagem da ótica; e o muco é mais cristalino, facilitando a cervicoscopia, sendo improvável a gravidez. Na segunda fase, como o endométrio estará mais desenvolvido, será mais fácil avaliar as alterações funcionais e a ação progestacional. Porém o muco estará mais espesso, e o orifício interno menos permeável, existindo a possibilidade de gravidez. Para a avaliação de lesões sutis ou lesões endometriais

como pólipos e miomas, a melhor fase sempre será a primeira fase do ciclo, já que um endométrio espesso/secretor dificultará a visualização destas lesões além de dificultar o tratamento das mesmas. Assim, com a paciente em posição ginecológica, procede-se à introdução do histeroscópio e, através de uma abordagem denominada vaginoscopia, é possível identificar, inicialmente, o colo e canal cervical. O procedimento histeroscópico é dividido em 3 tempos. O primeiro, o tempo cervical, é o mais delicado com o intuito de evitar sangramentos ou dor que poderão prejudicar o andamento do exame. O segundo, o tempo de avaliação da cavidade uterina, quando se observa seu tamanho e forma, avaliam-se os cornos, óstios tubários e o aspeto do endométrio. O terceiro tempo é a revisão cervical, quando se retira, lentamente, o histeroscópio e se faz a avaliação morfológica do canal cervical. A histeroscopia cirúrgica é realizada no bloco operatório com recurso a anestesia, é sempre precedida de uma histeroscopia diagnóstica e é realizada após dilatação cervical com velas Hegar e com introdução do ressectoscópio.(11)(12)(13)

2.4- Indicações para o procedimento

A histeroscopia está, em muitos casos, indicada no estudo da infertilidade, uma vez que permite a avaliação do canal endocervical e da cavidade uterina. Relativamente a esta aplicação da histeroscopia abordarei, especificamente, no Capítulo 3 desta revisão, cada uma das anomalias uterinas que poderão estar subjacentes no contexto da mulher infértil, bem como a relevância que a histeroscopia assume na sua abordagem. Além disto, a histeroscopia tem outras aplicações importantes. No caso da histeroscopia diagnóstica, esta está indicada no estudo do sangramento uterino anormal, que se apresenta como a indicação mais frequente, na localização de corpos estranhos (DIU, fios de suturas...), no diagnóstico e seguimento de hiperplasias e neoplasias, no controlo pós-operatório de cirurgias intracavitárias, na localização de restos placentários ou de aborto e em casos de colpocitologia alterada e colposcopia normal. Abordagens como a retirada de DIUs, polipectomias, miomectomias, lise de sinequias uterinas, ablação endometrial e septoplastias podem requerer a chamada histeroscopia cirúrgica, mas tal não é obrigatório. A tendência moderna é justamente a contrária, de fazer a maior parte dos procedimentos nos moldes de “ Office Hysteroscopy”, recorrendo à técnica see and treat, com a paciente acordada e sem qualquer anestesia. (11)(12) (13)(14)

2.5- Contraindicações e complicações

A histeroscopia, como todos os meios diagnósticos e terapêuticos, apresenta contraindicações e risco de complicações. Desta forma, são contraindicações à histeroscopia a gestação, devido ao risco de aborto e de lesão do nervo ótico fetal em gestações superiores 10 semanas, resultante da exposição à luz, a infeção, dada a possibilidade de disseminação hematogénica, linfática e peritoneal (através das trompas) e o sangramento, que se apresenta como uma

contra-indicação relativa, uma vez que, quando o sangramento é de pequena intensidade, pode-se distender a cavidade com meio líquido na tentativa de lavar e melhorar as possibilidades de visualização. Relativamente às complicações possíveis, estas englobam o reflexo vasovagal, sendo que, manobras bruscas para alcançar a cavidade uterina podem ocasionar hipotensão, bradicardia, arritmias, sudorese, náusea e vômitos. A embolia gasosa é também uma complicação possível, que ocorre em condições especiais, como nas perfurações uterinas recentes, na presença de adenocarcinomas, nas infecções ativas e, principalmente, na utilização de pressões inadequadas, a perfuração uterina, quando se observa uma súbita queda na pressão intrauterina, a passagem do meio de distensão através das trompas, na presença de pressões exageradas, que pode transportar fragmentos de endométrio ou células tumorais, a laceração cervical, o sangramento e a sobrecarga hídrica. Esta última pode ocorrer em virtude do uso de corrente monopolar, com a utilização de soluções não eletrolíticas, geralmente a Glicina, Sorbitol e Manitol. Quando ocorre a entrada excessiva destes líquidos na corrente sanguínea, pode levar a hiponatremia, hipopotassemia e hipervolemia com consequências daí resultantes, tais como, hipertensão arterial, dispneia, edema pulmonar, comprometimento neurológico e edema cerebral. Desta forma, torna-se importante fazer um controlo rigoroso do líquido absorvido. No entanto, como referido acima, com a emergente utilização da corrente bipolar torna-se possível o uso de soluções com níveis fisiológicos de sódio, como o soro fisiológico e o lactato de Ringer, o que diminui sensivelmente o risco de intoxicação hídrica. (11)(12)

3. Histeroscopia, histerosonografia, histerosalpingografia e ecografia no estudo da infertilidade: análise comparativa

A avaliação da cavidade uterina é a primeira etapa da investigação diagnóstica das mulheres inférteis. Neste contexto, a histeroscopia constitui um importante método na investigação da infertilidade, complementando o estudo do trato reprodutivo feminino em conjunto com a ecografia transvaginal, a histerossalpingografia e a histerosonografia. Apesar da histerossalpingografia e da ecografia endovaginal serem os meios mais utilizados na fase inicial da investigação desta doença, a histeroscopia apresenta-se como o gold standard no diagnóstico de lesões intrauterinas. A histerossalpingografia apresenta uma grande importância na avaliação da permeabilidade tubária e uma boa sensibilidade no diagnóstico de patologias uterinas de marcada morfologia. Contudo, apresenta muitas limitações no estudo da cavidade uterina, e muitas vezes não permite o diagnóstico diferencial de algumas malformações, miomas submucosos ou pólipos. Outras desvantagens inerentes a este procedimento incluem o desconforto, a utilização de meio de contraste e de radiação ionizante. A ecografia apresenta-se como um método melhor tolerado, facilmente reprodutível e de baixo custo quando comparado com a histeroscopia. Apresenta uma alta sensibilidade no diagnóstico de alterações uterinas mas com uma precisão diagnóstica inferior à histeroscopia e histerosonografia. A histerosonografia é um exame de fácil realização, indolor, com excelente avaliação da cavidade uterina e altas taxas de concordância com a histeroscopia. Consiste na injeção de solução salina, através de um catéter específico, concomitante à ecografia transvaginal, para melhor observação da cavidade uterina, em particular, da sua forma e eventuais lesões da sua parede. A histerosonografia, continua, no entanto, a apresentar, segundo vários estudos, uma sensibilidade e especificidade inferior. Por sua vez, a histeroscopia permite visão direta e estudo detalhado do canal cervical e de seu trajeto, do aspeto morfológico e funcional do cérvix, além da avaliação estrutural e morfológica da cavidade uterina. É capaz de diagnosticar e tratar patologias que interferem na fecundação, nidificação ou na manutenção da gestação. Além disto, a histeroscopia permite também, por meio da biópsia dirigida, que o diagnóstico possa ser realizado mesmo que, visualmente, haja falha na identificação da anomalia. (15)(16)(17)(18)

4. Indicações histeroscópicas no diagnóstico/tratamento de patologias uterinas na mulher infértil

4.1- Análise caso a caso:

4.1.1- Miomas uterinos

Os miomas uterinos, também conhecidos como leiomiomas, são tumores benignos compostos por tecido muscular liso e uma quantidade variável de tecido conjuntivo e constituem os tumores benignos mais comuns do trato reprodutivo feminino. O crescimento do mioma ocorre inicialmente no miométrio e depois expande-se, deslocando as fibras miométriais circundantes, enquanto se move em direção a áreas de menor resistência, a cavidade abdominal e uterina. Apesar da sua influência na infertilidade ser ainda questionável, os miomas são dos achados uterinos mais frequentemente observados em mulheres inférteis. Por outro lado, vários dados sugerem que as suas implicações anatómicas podem estar relacionadas com o processo reprodutivo e, por isso, vários mecanismos possíveis têm sido relatados para explicar como os miomas podem afetar a fertilidade. Além de poderem provocar uma distorção anatómica da cavidade endometrial, podem estar na origem de uma contratilidade anormal, de uma redução do suprimento sanguíneo ao endométrio e/ou de uma alteração da receptividade endometrial. (12)(19)

Os miomas são classificados com base no seu tamanho e na sua localização dentro do útero. Podem ser submucosos (cerca de 10%), quando se espalham na cavidade uterina, provocando elevação da mucosa endometrial, atrofia e necrose. Estes miomas podem ser sésseis, se tiverem uma base de implantação grande, ou pediculados, se estiverem fixados à parede uterina por um pedículo. A maioria dos miomas submucosos afetam todo o corpo do útero e podem ser localizados no fundo uterino, na parede anterior ou nas paredes posterior ou lateral. Os pequenos miomas também se podem desenvolver nas regiões corneanas ou, menos comumente, podem afetar o canal cervical. Os miomas podem classificar-se ainda como intramurais (cerca de 70%), quando se desenvolvem dentro da espessura do miométrio e como subserosos (cerca 20%), quando se desenvolvem apenas sob o revestimento seroso peritoneal. Estes últimos também podem ser sésseis ou pediculados. (12) Os miomas submucosos, isto é, aqueles que se projetam para a cavidade uterina e que podem distorcer a sua forma, foram, claramente, associados à infertilidade. Os miomas subserosos não parecem afetar a fertilidade e, geralmente, não são removidos antes da FIV. A discordância gera-se em torno dos miomas intramurais, pois, apesar de serem associados como possivelmente prejudiciais à reprodução, necessitam de estudos controlados que caracterizem verdadeiramente a sua influência. (19)

A ecografia transvaginal, a histerosonografia, a ressonância magnética e a histeroscopia permitem fazer uma avaliação das diferentes características dos miomas. A histerosonografia apresenta uma melhor precisão diagnóstica para miomas em termos de número, localização, tamanho e grau de protusão para a cavidade uterina. A sua utilidade no que diz respeito à avaliação da afetação endometrial é equivalente à da histeroscopia. A ecografia transvaginal apresenta os miomas como uma formação arredondada de margens bem definidas e de ecogenicidade variável. Deste modo, permite identificar medir e localizar miomas. A ecografia não é, no entanto, muito eficaz na avaliação de múltiplos miomas e da afetação endometrial. Nos casos de volume uterino aumentado, com múltiplos miomas ou em casos em que a ecografia transvaginal se mostre, tecnicamente, difícil, em pacientes obesos por exemplo, a RM pode fornecer informações úteis para o diagnóstico. Por sua vez, a histeroscopia apresenta alta sensibilidade, especificidade e precisão no diagnóstico de miomas submucosos, permite avaliar a localização, dimensão, vascularização e consistência dos miomas, estudar todos os principais fatores a serem considerados para uma possível miomectomia e apresenta uma boa correlação com o diagnóstico histológico.

Dependendo das suas características, em mulheres que procuram preservar a sua fertilidade, os miomas podem ser removidos cirurgicamente. A miomectomia histeroscópica constitui a abordagem cirúrgica de primeira linha no caso do miomas submucosos, que são o tipo de miomas que mais se interrelacionam com a infertilidade. Numa perspetiva histeroscópica, os tumores submucosos podem agrupar-se, segundo a classificação de Wamsteker, adotada pela ESGE, de acordo com a seguinte tabela.

Tabela 1- “Classification of submucosal myomas as per Wamsteker et al. (1993).”

■ Grade 0 (G0) Myoma entirely within the uterine cavity, no myometrial extension (pedunculated) or with a limited base of implantation.
■ Grade 1 (G1) Myoma with partial intramural extension. Endocavitary portion of the myoma > 50%.
■ Grade 2 (G2) Myoma with predominantly intramural extension. Endocavitary portion of the myoma < 50%

A miomectomia histeroscópica é pouco invasiva e resulta em pouca morbidade pós-operatória comparativamente com as outras opções cirúrgicas (laparotomia e laparoscopia). Esta abordagem histeroscópica apresenta bons resultados em miomas submucosos que se localizam completamente dentro da cavidade uterina (Grupo 0) ou com pelo menos 50% do seu volume no interior desta cavidade (Grupo 1). Já os miomas que apresentam menos de 50% do seu volume no interior da cavidade uterina (Grupo 2) são mais difíceis de ressecar e, como tal, torna-se, muitas vezes, necessário repetir esta abordagem cirúrgica. As sinéquias uterinas são a complicação mais comum que pode surgir após uma miomectomia histeroscópica e a sua incidência após este procedimento têm sido estimada em 7.5%. Ainda assim, a incidência de

sinequias uterinas é baixa quando comparada com a incidência das mesmas após abordagens abdominais laparoscópicas e laparotômicas. Desta forma, a miomectomia por via abdominal é apenas indicada num pequeno subgrupo de miomas submucosos, os miomas submucosos grandes do grupo 2 com diâmetro superior a 5 cm ou nos miomas submucosos do grupo 2 que distem menos de 1 cm da camada serosa uterina.

Relativamente aos miomas subserosos, a sua remoção não é recomendada por não ter sido, até então, estabelecida qualquer relação com a infertilidade. No que diz respeito à abordagem dos miomas intramurais no contexto de infertilidade, existe alguma evidência que aconselha a não realização de miomectomia nos casos em que a histeroscopia confirme que o endométrio se encontra intacto independentemente do tamanho do mioma. No entanto, caso se esteja perante a inexistência de outras opções, a miomectomia deve ser avaliada, medindo-se os riscos e benefícios caso a caso. (12)(20)

4.1.2- Sinéquias uterinas

As sinéquias intrauterinas são aderências ou cicatrizes do endométrio que afetam o corpo ou o colo uterino. Estas aderências são constituídas por tecido fibroso que conecta as faces internas da parede uterina, podendo provocar deformação, redução de volume, ou mesmo, completa obliteração da cavidade uterina. As sinéquias uterinas estão, muitas vezes, relacionadas com procedimentos ginecológicos prévios e/ou com traumas intracavitários que incitam a formação de cicatrizes. A sua etiologia relaciona-se também com processos inflamatórios intracavitários. As sinéquias intrauterinas foram descritas pela primeira vez por Heinrich Fritsch em 1894, em mulheres que desenvolveram amenorreia secundária na sequência de curetagem após o parto. No entanto, só em 1948 Joseph Asherman descreveu a frequência, etiologia, sintomas e características imagiológicas desta doença que passou a designar-se como síndrome de Asherman. A síndrome de Asherman é definida como obstrução parcial ou completa da cavidade uterina por aderências secundárias a trauma do corpo, com consequente anormalidade menstrual, dor pélvica crónica, infertilidade ou perda recorrente de gravidez. As sinéquias intrauterinas que cursam sem causar qualquer sintomatologia não são consideradas doença e designam-se por sinéquias intrauterinas assintomáticas. (12)(21)

A sua interferência com a fertilidade surge, uma vez que, as sinéquias uterinas podem condicionar a migração do esperma, afetar a implantação do embrião e o crescimento fetal, estando associadas, desta forma, a abortos de repetição e a outras complicações obstétricas. A síndrome de Asherman é diagnosticada em cerca de 1,5 a 13% das mulheres submetidas a estudo por alterações da fertilidade. Este diagnóstico aumenta para 40% em mulheres submetidas a curetagens pós-parto ou pós-aborto. A frequência tem aumentado na última década, possivelmente pelo aumento de procedimentos intrauterinos como as curetagens.

Na Europa, a European Society of Hysteroscopy (ESH) e a European Society of Gynecological Endoscopy (ESGE) adotaram uma classificação baseada exclusivamente nos achados histeroscópicos, classificando a doença em cinco estádios:

Tabela 2- “Classifications of IUA by the European Society for Hysteroscopy (ESH).”

Grade	Description of adhesion
I	Thin or filmy adhesions; easily ruptured by hysteroscope alone; cornual areas normal
II	Singular firm adhesions connecting separate parts of the uterine cavity; cannot be ruptured by hysteroscope sheath alone; visualization of both tubal ostia possible
Ila	Occluding adhesions only in the region of the internal cervical orifice; upper uterine cavity normal
III	Multiple firm adhesions connecting separate parts of the uterine cavity; unilateral ablation of ostial areas of the tubes
IIla	Extensive scarring of the uterine cavity wall with amenorrhea or pronounced hypomenorrhea
IIlb	Combination of III and IIIa
IV	Extensive firm adhesions with agglutination of uterine walls; at least both tubal ostial areas occluded

No que diz respeito ao diagnóstico desta patologia uterina, a histerossalpingografia, a ecografia transvaginal e a histerossonografia podem ser úteis. No entanto, é a observação direta da cavidade uterina através da histeroscopia, que reúne maior consenso de acordo com as revisões mais recentes, como método de eleição para o diagnóstico e tratamento das sinéquias intra-uterinas. Neste sentido, histerossalpingografia continua a ser um exame importante no estudo inicial da infertilidade pela sua capacidade de também avaliar a permeabilidade tubária. É neste contexto que se realiza como exame inicial nas situações de suspeita de sinéquias. Tem uma sensibilidade e especificidade relativamente elevadas, mas uma elevada taxa de falsos positivos, tal como a histerossonografia, pois não permite a distinção entre sinéquias e outras patologias responsáveis por defeitos de preenchimento ou ainda situações de acumulação de muco ou presença de bolhas gasosas. A ecografia transvaginal assume particular importância no contexto de impossibilidade em aceder à cavidade uterina por oclusão total desta cavidade ou do orifício cervical interno, o constitui uma limitação à histerossalpingografia e à histeroscopia. Assim, a ecografia transvaginal permite o estudo de toda a cavidade uterina, independentemente da extensão e gravidade da doença, surgindo como uma alternativa viável. Relativamente à ressonância magnética, discute-se a sua utilidade no diagnóstico das sinéquias intrauterinas nos casos em que há obliteração total da cavidade uterina ou do canal cervical. A histeroscopia, em comparação com os exames radiológicos, uma vez que permite uma visualização direta da cavidade uterina, bem como avaliar a qualidade do endométrio restante, tem maior acuidade para confirmar a presença, a extensão e o grau das sinéquias intrauterinas. Quando não se torna possível realizar uma histeroscopia satisfatória, por obliteração total da cavidade uterina ou do canal cervical, é recomendado o recurso à ecografia para controlar a progressão do histeroscópio e a secção do tecido cicatricial.

O tratamento das sinéquias intrauterinas passa, essencialmente, por restaurar o tamanho e forma da cavidade uterina e a normal função do endométrio, de modo a permitir a fertilidade e o tratamento de outros sintomas. Apesar de existirem referências a múltiplas abordagens

terapêuticas, dependendo da localização e da extensão da lesão, a histeroscopia, permitindo a visualização direta da cavidade uterina e a realização de procedimentos cirúrgicos intrauterinos sob controlo visual, tem vindo a assumir um papel privilegiado na abordagem terapêutica, sendo mesmo considerada, atualmente, por muitos autores, o método de eleição no tratamento desta condição. Esta escolha, apesar de lógica e racional, não é, no entanto, substanciada em ensaios clínicos randomizados e baseia-se sobretudo na experiência pessoal, em pequenas séries de casos e casos clínicos. No entanto, estes estudos parecem demonstrar que esta abordagem é relativamente segura e tem reais benefícios. As eventuais complicações deste procedimento incluem a perfuração uterina, a hemorragia e a infeção pélvica. (12) (22) (23)

4.1.3- Anomalias Müllerianas

As anomalias Müllerianas resultam de perturbações na formação, desenvolvimento ou fusão dos ductos Müllerianos no decorrer do desenvolvimento embrionário. Estas anomalias estão relacionadas, além de maiores incidências de infertilidade, com abortos espontâneos repetidos no primeiro trimestre, atraso do crescimento intrauterino, má posição fetal, parto prematuro e retenção de placenta. (24) Devido aos diferentes sistemas de classificação e aos meios de diagnóstico utilizados, os dados de prevalência das anomalias Müllerianas têm sido variados. Atualmente, os estudos apontam para uma prevalência de 5.5% na população geral, 8.0% na população infértil, 13.3% na população com história de aborto e 24.5% na população infértil com história de aborto. O útero septado é a anomalia mais diagnosticada no decorrer do estudo de casos de infertilidade feminina. Até há alguns anos atrás, o modelo de classificação mais amplamente aceite para as anomalias Müllerianas era o modelo desenvolvido pela American Fertility Society (AFS) em 1988. Em 2013, a ESHRE e a ESGE alteraram o modelo de classificação, de onde se denotam várias alterações. Esta classificação organiza estas anomalias em seis classes principais, várias subclasses principais e outras subclasses co-existentes. (24)(25)(26)(27)(28)(29)

Tabela 3- The ESHRE/ESGE consensus on the classification of female genital tract congenital anomalies

	Main class	Main sub-class	Co-existent sub-class
	Uterine anomaly		Cervical/vaginal anomaly
Class 0	Normal uterus		<i>Cervix</i>
Class I	Dysmorphic uterus	a. T-shaped b. Infantilis	C0: Normal C1: Septate
Class II	Septate uterus	a. Partial b. Complete	C2: Double 'normal' C3: Unilateral aplasia/dysplasia C4: Aplasia/dysplasia
Class III	Dysfused uterus (including dysfused 'septate')	a. Partial b. Complete	<i>Vagina</i> V0: Normal vagina
Class IV	Unilaterally formed uterus	a. Rudimentary horn with cavity (communicating or not) b. Rudimentary horn without cavity/aplasia (no horn)	V1: Longitudinal non-obstructing vaginal septum V2: Longitudinal obstructing vaginal septum V3: Transverse vaginal septum/imperforate hymen V4: Vaginal aplasia
Class V	Aplastic/dysplastic	a. Rudimentary horn with cavity (bi- or unilateral) b. Rudimentary horn without cavity (bi- or unilateral)/aplasia	
Class VI	Unclassified malformations		

Dada a variedade e especificidade anatômica de cada uma destas anomalias, o seu diagnóstico necessita, não raramente, de uma combinação de meios imagiológicos que fornecem informações que, isoladamente, a histeroscopia não seria capaz de dar. Assim, é consensual o uso da laparoscopia, histerosonografia, histerosalpingografia, ecografia transvaginal, ecografia 3D e ressonância magnética no estudo destas anomalias. A histerosalpingografia pode ser útil no diagnóstico de útero unicórneo e de anomalias relacionadas com o dietilestilbestrol, enquanto a histerosonografia é um método de grande precisão nos diagnósticos de útero septado e bicórneo. O diagnóstico de útero septado por histerosonografia descarta a necessidade de realização de laparoscopia pré-metroplastia histeroscópica. A ecografia transvaginal constitui, de acordo com vários autores, a modalidade diagnóstica de primeira linha na avaliação da morfologia uterina. Esta consegue fornecer mais informação que a histerosalpingografia no caso de útero didelfo, pois permite a avaliação da morfologia do fundo e dos anexos. Por sua vez, a ecografia tridimensional permite examinar com detalhe o contorno uterino externo. Segundo estudos recentes, a ecografia 3D possui uma precisão diagnóstica semelhante à histeroscopia, com a vantagem de ser menos invasiva, pelo que tem ganhado cada vez mais aceitação junto dos especialistas como alternativa ao diagnóstico histeroscópico e laparoscópico. A ressonância magnética é menos invasiva que a laparoscopia e sensível e específica para quase todas as anomalias, pelo que se tem tornado, para alguns, o novo gold standard para a definição da anatomia uterina e extrauterina. No entanto, devido ao seu elevado custo, ainda não é uma modalidade diagnóstica primária. A histeroscopia oferece informação importante para a avaliação das anomalias Müllerianas, tanto biométricas como qualitativas, mas tem os seus limites no acesso ao útero anormal, dadas as alterações na estrutura e morfologia intracavitárias. Além disso, não permite a avaliação externa dos órgãos, pelo que necessita de complementação diagnóstica. (12)(30)

No que diz respeito ao tratamento, uma pré-avaliação integrada dos achados ecográficos e histeroscópicos é muito importante para definir a estratégia terapêutica de cada caso. Cirurgicamente, a histeroscopia é o gold standard do tratamento das anomalias Müllerianas com esta indicação terapêutica. Contudo, apesar da grande variedade de malformações existente, apenas algumas podem ser corrigidas com recurso à histeroscopia. Ainda assim, têm aumentado as recomendações usando esta abordagem, relacionadas com o desenvolvimento da tecnologia e da técnica e com o facto da cirurgia histeroscópica apresentar vários benefícios intra e pós-operatórios, além de *outcomes* reprodutivos mais positivos, quando relacionada com a laparoscópica. Tendo em conta a classificação da AFS para as anomalias Müllerianas, as principais indicações para o tratamento histeroscópico são as anomalias que se enquadram nas classes V e VI. Contudo, as anomalias agrupadas nas classes II e VII, dependendo do prognóstico individual em restabelecer a normalidade anatômica e fisiológica do útero, estão, cada vez mais, a ser alvo de estudos e recomendações para terapêutica histeroscópica. Como referido anteriormente, o útero septado é a anomalia mais diagnosticada no decorrer do estudo de casos de infertilidade feminina. Tem sido recomendada a realização de cirurgia histeroscópica a todas as mulheres inférteis portadoras de um útero septado. Isto porque, mesmo septos de reduzidas

dimensões, têm sido associados a *outcomes* reprodutivos negativos. Contudo, a metroplastia histeroscópica tem vindo a ser também associada a complicações como hemorragia, perfuração, lacerações cervicais e formação de sinéquias intrauterinas, pelo que continua a existir controvérsia sobre a indicação desta abordagem em mulheres inférteis. (12)(30)(31)(32)

4.1.4- Pólipos endometriais

Os pólipos endometriais são tumores benignos do endométrio constituídos por um eixo estromal circundado por epitélio cilíndrico que contém variáveis quantidades de glândulas e vasos sanguíneos. Estes pólipos surgem isoladamente ou em quantidades múltiplas e podem ser sésseis ou pediculados e, geralmente, localizam-se no fundo uterino. Os fatores etiológicos destas formações compreendem fatores genéticos, inflamatórios (produção de interleucinas secundariamente à endometrite) e endócrinos (hiperestrogenismo). Os pólipos são a anomalia uterina mais comum. Apesar da sua prevalência ser desconhecida, uma vez que estes são, muitas vezes, assintomáticos, e desta variar consoante a população em estudo, é certo que esta é superior nas mulheres inférteis, sendo encontrados em cerca de 15-25% destas. Esta anomalia é, geralmente, assintomática mas pode manifestar-se por hemorragias uterinas anormais. A sua relação com a infertilidade está associada a vários fatores, a maioria ainda pouco estudados, mas é cada vez mais consensual que esta se deve à resposta inflamatória do endométrio, à influência na migração do esperma e implantação embriônica, a alterações na síntese de marcadores de implantação e à sua associação com alterações na síntese de glicodelina, IGFBP-1, TNF α e osteopontina (proteínas secretadas pelo endométrio associadas à recetividade endometrial durante o processo de implantação e gravidez).

A ecografia transvaginal pode ser usada no diagnóstico pré-histeroscópico, onde, em dois terços dos casos, é visível um espessamento focal, bem definido e hiperecótico do endométrio. Por sua vez, a histerosonografia tem utilidade na medição e localização do pólipo. Finalmente, a histeroscopia, além de permitir uma confirmação diagnóstica imediata, ainda consegue dar alguma informação adicional útil para o planeamento da estratégia terapêutica, nomeadamente, o número de pólipos, as suas dimensões e localização, a sua relação com os orifícios tubares, a base de implantação (sésil ou pediculada), a sua consistência, as características da mucosa adjacente, a presença e características da vascularização superficial e a coexistência de outras patologias uterinas. Desta forma, a histeroscopia constitui o gold standard para o diagnóstico e tratamento destes achados uterinos, uma vez que, permite também uma estratégia terapêutica (polipectomia) no decorrer do mesmo procedimento. Neste sentido, no que diz respeito à terapêutica destas anomalias uterinas, vários estudos na literatura têm demonstrado que, mesmo sem uma relação comprovada, a polipectomia em mulheres inférteis está associada a um aumento das taxas de gravidez entre 15% e 24%. Assim, os pólipos pediculados com um tamanho inferior a 0,5 cm devem ser removidos mecanicamente, sendo seccionada a base da sua implantação com o auxílio de uma pinça. Por sua vez, os pólipos

com um tamanho superior a 0,5 cm devem ser removidos inteiros desde que o orifício uterino interno possua uma dimensão que permita a sua extração. Se isto não for possível, o pólipó deve ser seccionado em fragmentos pequenos com recurso a um eléctrodo (ou tesoura), fragmentos estes que são posteriormente extraídos. Por outro lado, os pólipos sésseis devem ser separados do revestimento uterino de modo a que a base do pedículo seja alcançada.(12)(33)(34)(35)

4.1.5- Endometrite crónica

A endometrite crónica é uma condição que envolve a rotura do equilíbrio existente no endométrio entre os microorganismos e o sistema imune do hospedeiro. Resumidamente, define-se como uma inflamação crónica do endométrio, que se agrupa em várias tipologias de acordo com o agente etiológico. Desta forma, a endometrite pode ter origem infecciosa ou química/mecânica (devido à utilização de pessários e DIU's ou após curetagem). Contudo, a endometrite pode apresentar-se de forma aguda ou crónica. A forma aguda geralmente está associada à persistência de resíduos placentárias ou abortivos, associada a doença inflamatória pélvica ou a condições inflamatórias subjacentes noutros locais do trato urogenital. A infertilidade feminina está, no entanto, relacionada com a endometrite crónica, decorrente de problemas no processo de implantação. Apesar dos especialistas não direcionarem, frequentemente, a sua atenção para a endometrite crónica, dada a sua natureza benigna e sintomatologia subtil, o que é facto é que este problema tem sido cada vez mais considerado como fator etiológico no contexto de falhas repetidas de implantação e abortos recorrentes, tendo sido, inclusive, demonstrado recentemente que, na mucosa endometrial de pacientes inférteis que sofrem de endometrite crónica, existe uma distribuição alterada de células Natural Killer, verificando-se uma diminuição nos linfócitos CD56 e um aumento nos linfócitos CD16, o que pressupõe uma tolerância imunológica materna alterada em relação ao embrião, juntamente com efeitos adversos nos mecanismos de implantação e uma invasão trofoblástica defeituosa.

Vários estudos têm mencionado uma prevalência de 2,5% a 3% da endometrite crônica em pacientes inférteis assintomáticos mas, uma vez que esta patologia é frequentemente assintomática, é difícil determinar com precisão a sua prevalência exata na população em geral. (12)(36)

No que diz respeito ao diagnóstico, através da ecografia transvaginal este torna-se difícil, dada a ausência de sinais patognomónicos associados a esta anomalia uterina. Contudo, é importante ter atenção a sinais indiretos, tais como, hematometra, sinequias intracavitárias e aumentos da espessura endometrial não coincidente com a fase do ciclo menstrual. Por sua vez, histeroscopia, realizada na fase proliferativa do ciclo menstrual, permite identificar os sinais de inflamação endometrial. Podem também ser evidentes outros achados, como a presença de manchas brancas friáveis que sangram facilmente ao contato. Contudo, essas características são muito inespecíficas, pois também podem estar relacionadas a lesões do leito vascular em

reação à distensão pelo dióxido de carbono e a distúrbios imunológicos. Recorrendo ao meio de distensão uterina com solução salina obtêm-se, entre outras vantagens, a evicção de efeitos colaterais adversos na microcirculação endometrial, facilitando assim o diagnóstico de endometrite crônica. O diagnóstico histeroscópico assenta assim em três achados, a presença de hiperémia, edema estromal e micropólipos (que representam uma acumulação de células inflamatórias) tendo, na presença destas três características, uma precisão diagnóstica demonstrada de cerca de 93,4%. No entanto, apesar da elevada precisão diagnóstica dos achados histeroscópicos, a endometrite crônica é frequentemente diagnosticada pela combinação da histeroscopia e biópsia endometrial.

No que respeita à terapêutica da endometrite crônica, a histeroscopia não assume uma importância direta tal como ocorre diagnóstico, sendo este processo realizado com recurso a antibióticos de largo espectro ou, em casos de recorrência, através de antibioterapia específica após cultura endometrial e antibiograma. Contudo, deve ser realizada posteriormente ao tratamento uma biópsia endometrial para verificar a resolução de endometrite. (12)(37)(38)

5. Relação: Histeroscopia e fertilidade

5.1- “Endometrial Scratching”

“Endometrial scratching” é um procedimento minimamente invasivo também conhecido como lesão endometrial, trauma ou biópsia endometrial, que pode ser realizado com recurso à histeroscopia. Este procedimento pressupõe pouco desconforto e tem vindo a ser, cada vez mais, associado a melhores taxas de implantação embrionária e gravidez em mulheres com problemas de fertilidade. Sucintamente, consiste em realizar uma “raspagem” de forma a interromper a continuidade do tecido endometrial que se acredita ser importante na criação de um ambiente propício ao processo de implantação do embrião. Apesar deste mecanismo ainda não se encontrar bem estudado, existem várias hipóteses que visam explicar esta melhoria da recetividade endometrial. A primeira hipótese pressupõe que esta raspagem endometrial facilite a reação decidual no endométrio. Uma segunda hipótese salienta que a lesão causada conduz a um processo de cicatrização, com ativação de uma resposta imune com citocinas, interleucinas, fatores de crescimento, macrófagos e células natural killer, processo este que se prevê importante na implantação do embrião. Por fim, uma terceira teoria sugere que a lesão endometrial provocada num ciclo anterior leva a uma melhor sincronia entre o endométrio e os embriões, associada ao retardo da maturação endometrial.

Em 2015, uma análise levada a cabo pelo Cochrane baseada em 14 ensaios clínicos que incluíram 2128 pacientes em processo de FIV, concluíram que a realização de “endometrial scratching” durante a fase lútea ou folicular num ciclo precedente a um novo ciclo de FIV, melhorou significativamente a taxa de gravidez clínica em 13 estudos. Contudo, a generalidade destes estudos foram possivelmente enviesados, uma vez que, existiu grande heterogeneidade na seleção de pacientes, diferenças no protocolo de estimulação e no tempo e técnica do

procedimento, pelo que a conclusão de que o procedimento de raspagem endometrial foi realmente eficaz foi baseada em evidências de qualidade moderada. Em 2016, foi levada a cabo pelo Cochrane outra análise com base em 9 estudos que incluíram pacientes submetidos a raspagem endometrial previamente a serem sujeitos a inseminação artificial e/ou tentativa de concepção natural. Esta análise demonstrou que a conclusão de que o procedimento de raspagem endometrial foi realmente eficaz foi baseada evidência de baixa ou muito baixa qualidade. Posteriormente, Vitagliano et al., que levou a cabo estudos em que apenas incluiu pacientes submetidos a inseminação artificial com indução de ovulação, para limitar a heterogeneidade, demonstrou taxas de gravidez significativamente superiores em pacientes sujeitos a raspagem endometrial realizada em ciclos prévios à inseminação artificial apenas durante a fase folicular, sendo conjecturável que o *timing* de realização da raspagem endometrial influencia o sucesso da intervenção. Posteriormente, em 2017, foi realizado um estudo prospetivo randomizado controlado envolvendo 336 pacientes submetidos raspagem endometrial previamente a FIV, numa unidade especializada em FIV em Nova Deli. Os resultados deste estudo revelaram que o procedimento de raspagem endometrial é estatisticamente significativo na melhoria da taxa de implantação no 1º ciclo de resultados de FIV, ao contrário do que acontece em casos de falha recorrente de implantação, casos de infertilidade primária e infertilidade secundária. Desta forma, para vários autores, é ainda incerto se a técnica “endometrial scratching” melhora a probabilidade de gravidez em mulheres inférteis submetidas a FIV, inseminação artificial ou em processo de concepção natural. Isto porque, além de existência de poucos estudos, os resultados obtidos devem ser interpretados com cautela, uma vez que a qualidade das evidências foi classificada como moderada, baixa ou muito baixa, dada a probabilidade de viés e o baixo nível geral de precisão. Contudo, apesar dessas limitações, a realização de “endometrial scratching” em mulheres que sejam submetidas a inseminação artificial, é digna de consideração porque pode reduzir a necessidade de FIV, além de estar associada a um desconforto mínimo e a custos reduzidos. (39)(40)(41)(42)

5.2- (Apêndice - Endometrial Scratching)

Muito recentemente, foi publicado um artigo que, no entanto, contraria veemente a eficácia deste procedimento. Este artigo baseia-se no primeiro grande ensaio controlado e randomizado, que decorreu em cinco países, e que denota que não existiu qualquer influência da técnica “endometrial scratching” no que diz respeito às taxas de gravidez clínica ou aborto, independente do número de ciclos de FIV anteriores ou da causa subjacente de infertilidade, comparativamente ao grupo de controlo (que englobou mulheres com características similares não submetidas à técnica “endometrial scratching”). (43)(44)

Conclusões finais

Existem diversas anomalias subjacentes à infertilidade feminina - pólipos, miomas, sinéquias..., tendo, cada uma destas, maior ou menor influência como causa de infertilidade. A histeroscopia é uma ferramenta muito importante para o diagnóstico e tratamento de várias destas anomalias. Apesar da existência de vários outros meios imagiológicos que nos permitem diagnosticar estas alterações, a histeroscopia assume-se, em muitos casos como o *gold standard* nesta tarefa. Noutros, a sua posição continua, ainda, em debate. No entanto, a simplificação e desenvolvimento da técnica histeroscópica, a sua segurança, a baixa taxa de complicações e o facto de ser bem tolerada e poder ser realizada ambulatorialmente, faz com que a histeroscopia seja um recurso cada vez mais utilizado nos dias de hoje.

Comparativamente com outros meios de diagnóstico, a histeroscopia assume vantagem pois permite visão direta e estudo detalhado da vagina, do canal cervical, do cérvix e da cavidade uterina e permite, por meio da biópsia dirigida, que o diagnóstico possa ser realizado mesmo que, visualmente, haja falha na identificação da anomalia. Contudo, comparativamente com outros métodos, a histeroscopia é um procedimento bastante dispendioso e menos prático. Quando o objetivo é repor a normalidade uterina, no que diz respeito ao processo de implantação embrionária e, conseqüente, gravidez, a evidência atual mostra que a histeroscopia é a ferramenta mais indicada para diagnosticar, avaliar e tratar as anomalias uterinas de forma eficaz e em períodos de tempo mais curtos.

Dentro das anomalias uterinas que alteram a fertilidade da mulher, a histeroscopia terapêutica é indicada na excisão dos miomas cujas características parecem contribuir para a infertilidade, tem vindo a assumir um papel privilegiado no tratamento das sinéquias uterinas, é o *gold standard* do tratamento das anomalias Müllerianas com indicação cirúrgica, tem-se demonstrado o *gold standard* na abordagem aos pólipos endometriais (mesmo sem uma relação comprovada entre polipectomia e aumento da fertilidade) e não apresenta utilidade terapêutica na endometrite crónica (exceto para verificação da resolução terapêutica).

Ainda assim, nos dias de hoje e apesar dos benefícios descritos, a utilização da histeroscopia continua alvo de debate, sendo apenas indicada aquando do insucesso das técnicas de reprodução ou após serem detetadas anomalias noutros meios de diagnóstico, pelo que ainda não é uma técnica completamente estabelecida como procedimento de 1ª linha na abordagem da infertilidade feminina.

O emergente e, cada vez mais abordado, procedimento histeroscópico designado “Endometrial Scratching”, antes da estimulação ovárica controlada, tem vindo a ser relacionado com a melhoria das taxas de implantação e gravidez. Contudo, este tema é ainda controverso, havendo já quem descredibilize este procedimento. Isto mostra que são, desta forma,

necessários mais estudos que comprovem a sua eficácia, uma vez que não se encontra completamente estabelecida.

Referências Bibliográficas

1. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, Dyer S, Racowsky C, de Mouzon J, Sokol R, et al. The International Glossary on Infertility and Fertility Care, 2017. *Fertil Steril* [Internet]. 2017;108(3):393-406. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.06.005>
2. Raziel A, Schachter M, Strassburger D, Bern O, Ron-El R, Friedler S. Favorable influence of local injury to the endometrium in intracytoplasmic sperm injection patients with high-order implantation failure. *Fertil Steril*. 2007;87(1):198-201.
3. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, de Mouzon J, Ishihara O, Mansour R, Nygren K, et al. International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) and the World Health Organization (WHO) revised glossary of ART terminology, 2009*. *Fertil Steril*. 2009;92(5):1520-4.
4. Mayo Clinic Staff. Female infertility - Symptoms and causes - Mayo Clinic [Internet]. [cited 2018 Sep 18]. Available from: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/female-infertility/symptoms-causes/syc-20354308>
5. Inhorn MC, Patrizio P. Infertility around the globe: New thinking on gender, reproductive technologies and global movements in the 21st century. *Hum Reprod Update*. 2014;21(4):411-26.
6. Company H. Infertilidade por Fator Uterino.
7. Bakas P, Hassiakos D, Grigoriadis C, Vlahos N, Liapis A, Gregoriou O. Role of hysteroscopy prior to assisted reproduction techniques. *J Minim Invasive Gynecol* [Internet]. 2014;21(2):233-7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jmig.2013.07.023>
8. Mascarenhas MN, Flaxman SR, Boerma T, Vanderpoel S, Stevens GA. National, Regional, and Global Trends in Infertility Prevalence Since 1990: A Systematic Analysis of 277 Health Surveys. [cited 2018 Sep 30]; Available from: www.plosmedicine.org
9. WHO | Global prevalence of infertility, infecundity and childlessness. WHO [Internet]. 2014 [cited 2018 Sep 30]; Available from: <http://www.who.int/reproductivehealth/topics/infertility/burden/en/>
10. João Luís Silva Carvalho (professor da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, autor e coordenador do estudo), Ana Santos (co-autora e investigadora da KeyPoint), João Bernardes (director do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da FMUP) DA de C (da F das SCP de G e O e VA (vice-presidente da SP de M da R. FMUP - FMUP: 9% dos casais portugueses são inférteis [Internet]. [cited 2018 Sep 30]. Available from: https://sigarra.up.pt/fmup/pt/noticias_geral.ver_noticia?p_nr=1584
11. Mencaglia L, Cavalcanti de Albuquerque Neto L, Arias Alvarez AR. *Manual of Hysteroscopy - Diagnostic, Operative and Office Hysteroscopy*. 2013. 129 p.

12. Nappi C, Di A, Sardo S. STATE-OF-THE-ART HYSTEROSCOPIC APPROACHES TO PATHOLOGIES OF THE GENITAL TRACT. First edit. Full Professor of Gynecology and Obstetrics Director of Department of Integrated Practice in Obstetrics, Gynecology and Urology, School of Medicine and Surgery U of N 'Federico I, II' AP of G and O affiliated with the S of M and S of the U of N 'Federico, editors. 2014.
13. Bradley LD. Operative Hysteroscopy: The Essentials [Internet]. [cited 2018 Oct 12]. Available from: <http://www.obgpathways.com/media/ACOG2011/p14/slides.pdf>
14. Pato-Mosquera M, Vázquez-Rodríguez M, Pérez-Adán M, García-García MJ, Blanco-Pérez S. [Diagnostic hysteroscopy indications and results in Complejo Hospitalario Universitario De Ourense]. Ginecol Obstet Mex [Internet]. 2013 Jul [cited 2018 Oct 12];81(7):382-8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23971385>
15. Hartman M, Hartman J, Oprea C, Hartman B, Hartman A. 3D ultrasound vs 3D sonohysterography in the diagnosis of uterine anomalies: a prospective blinded study of 600 consecutive infertility patients [Internet]. Vol. 90, FERTILITY AND STERILITY. [cited 2018 Oct 12]. Available from: [https://www.fertstert.org/article/S0015-0282\(08\)01590-2/pdf](https://www.fertstert.org/article/S0015-0282(08)01590-2/pdf)
16. Abuzeid O, Zaghmout O, Corrado J, Hebert J, Ashraf M, Abuzeid M. Comparison between the findings on trans-vaginal 3D ultrasound scan and hysteroscopy in patients diagnosed with subtle incomplete uterine septum/arcuate uterine anomaly on hysteroscopy [Internet]. Vol. 104, Fertility and Sterility. 2015 [cited 2018 Oct 12]. Available from: [https://www.fertstert.org/article/S0015-0282\(15\)00587-7/pdf](https://www.fertstert.org/article/S0015-0282(15)00587-7/pdf)
17. Ghi T, Casadio P, Kuleva M, Perrone AM, Savelli L, Giunchi S, et al. Accuracy of three-dimensional ultrasound in diagnosis and classification of congenital uterine anomalies. Fertil Steril [Internet]. [cited 2018 Oct 12];92:808-13. Available from: [https://www.fertstert.org/article/S0015-0282\(08\)01247-8/pdf](https://www.fertstert.org/article/S0015-0282(08)01247-8/pdf)
18. Carrascosa P, Baronio M, Capunay C, Vallejos J, Sueldo C, Papier S. A novel precise non invasive technique to evaluate the infertile women: virtual histerosalpingography in 11000 cases. Fertil Steril [Internet]. 2014 Sep 1 [cited 2018 Oct 12];102(3):e130. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0015028214010735>
19. Taylor HS. Fibroids: when should they be removed to improve in vitro fertilization success? 2018 [cited 2018 Oct 15]; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.03.003>
20. Carranza-Mamane B, Havelock J, Hemmings R, Cheung A, Sierra S, Case A, et al. The Management of Uterine Fibroids in Women With Otherwise Unexplained Infertility. J Obstet Gynaecol Canada [Internet]. 2015;37(3):277-85. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1701-2163\(15\)30318-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1701-2163(15)30318-2)

21. Deans R, Vancaillie T, Ledger W, Liu J, Abbott JA. Live birth rate and obstetric complications following the hysteroscopic management of intrauterine adhesions including Asherman syndrome. *Hum Reprod* [Internet]. 2018;33(10):1847-53. Available from: <https://academic.oup.com/humrep/article/33/10/1847/5101333>
22. Bosteels J, Weyers S, Puttemans P, Panayotidis C, Van Herendael B, Gomel V, et al. The effectiveness of hysteroscopy in improving pregnancy rates in subfertile women without other gynaecological symptoms: A systematic review. *Hum Reprod Update*. 2009;16(1):1-11.
23. Yu D, Wong YM, Cheong Y, Xia E, Li TC. Asherman syndrome-one century later. *Fertil Steril*. 2008;89(4):759-79.
24. Chandler TM, Machan LS, Cooperberg PL, Harris AC, Chang SD. Müllerian duct anomalies: from diagnosis to intervention. *Br J Radiol* [Internet]. 2009 Dec [cited 2018 Dec 29];82(984):1034-42. Available from: <http://www.birpublications.org/doi/10.1259/bjr/99354802>
25. Chan YY, Jayaprakasan K, Zamora J, Thornton JG, Raine-Fenning N, Coomarasamy A. The prevalence of congenital uterine anomalies in unselected and high-risk populations: a systematic review. *Hum Reprod Update* [Internet]. 2011 Nov 1 [cited 2019 Jan 2];17(6):761-71. Available from: <http://academic.oup.com/humupd/article/17/6/761/873088/The-prevalence-of-congenital-uterine-anomalies-in>
26. Fatemi HM, Kasius JC, Timmermans A, van Disseldorp J, Fauser BC, Devroey P, et al. Prevalence of unsuspected uterine cavity abnormalities diagnosed by office hysteroscopy prior to in vitro fertilization. *Hum Reprod* [Internet]. 2010 Aug 1 [cited 2019 Jan 2];25(8):1959-65. Available from: <https://academic.oup.com/humrep/article-lookup/doi/10.1093/humrep/deq150>
27. American Fertility Society T. FERTILITY AND STERILITY The American Fertility Society classifications of adnexal adhesions, distal tubal occlusion, tubal occlusion secondary to tubal ligation, tubal pregnancies, Mullerian anomalies and intrauterine adhesions [Internet]. 1988 [cited 2019 Jan 2]. Available from: [https://www.fertstert.org/article/S0015-0282\(16\)59942-7/pdf](https://www.fertstert.org/article/S0015-0282(16)59942-7/pdf)
28. Shirota K, Fukuoka M, Tsujioka H, Inoue Y, Kawarabayashi T. CASE REPORT A normal uterus communicating with a double cervix and the vagina: a Müllerian anomaly without any present classification. *Fertil Steril* [Internet]. [cited 2019 Jan 2];91:935.e1-935.e3. Available from: [https://www.fertstert.org/article/S0015-0282\(08\)03938-1/pdf](https://www.fertstert.org/article/S0015-0282(08)03938-1/pdf)
29. Grimbizis GF, Gordts S, Di Spiezio Sardo A, Brucker S, De Angelis C, Gergolet M, et al. The ESHRE-ESGE consensus on the classification of female genital tract congenital anomalies. *Gynecol Surg*. 2013;10(3):199-212.
30. Reichman DE, Laufer MR. Congenital uterine anomalies affecting reproduction. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* [Internet]. 2010 Apr [cited 2019 Jan 2];24(2):193-208. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1521693409001205>

31. Hassan M-AM, Lavery SA, Trew GH. Congenital Uterine Anomalies and their Impact on Fertility. *Women's Heal* [Internet]. 2010 May [cited 2019 Jan 2];6(3):443-61. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.2217/WHE.10.19>
32. Lekhi A, Manchanda R, Chithra S, Jain N. Hysteroscopy in Uterine Anomalies: An Edge 1. [cited 2019 Jan 2]; Available from: <http://www.jaypeejournals.com/eJournals/ShowText.aspx?ID=9744&Type=FREE&TYP=TOP&IID=745&Value=4&isPDF=YES>
33. Ben-Nagi J, Miell J, Yazbek J, Holland T, Jurkovic D. Article The effect of hysteroscopic polypectomy on the concentrations of endometrial implantation factors in uterine flushings [Internet]. Vol. 19, *Reproductive BioMedicine Online*. [cited 2019 Jan 3]. Available from: www.rbmonline.com/Article/3992
34. Pereira N, Petrini AC, Lekovich JP, Elias RT, Spandorfer SD. Surgical Management of Endometrial Polyps in Infertile Women: A Comprehensive Review. *Surg Res Pract* [Internet]. 2015 [cited 2019 Jan 3];2015:1-7. Available from: <http://www.hindawi.com/journals/srp/2015/914390/>
35. Al Chami A, Saridogan E. Endometrial Polyps and Subfertility. *J Obstet Gynecol India* [Internet]. 2017 Feb 20 [cited 2019 Jan 3];67(1):9-14. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s13224-016-0929-4>
36. Park HJ, Kim YS, Yoon TK, Lee WS. Chronic endometritis and infertility. *Clin Exp Reprod Med* [Internet]. 2016 [cited 2019 Jan 3];43(4):185. Available from: <https://synapse.koreamed.org/DOIx.php?id=10.5653/cerm.2016.43.4.185>
37. Yang R, Du X, Wang Y, Song X, Yang Y, Qiao J. The hysteroscopy and histological diagnosis and treatment value of chronic endometritis in recurrent implantation failure patients. *Arch Gynecol Obstet* [Internet]. 2014 Jun 7 [cited 2019 Jan 4];289(6):1363-9. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00404-013-3131-2>
38. Vitagliano A, Saccardi C, Noventa M, Di Spiezio Sardo A, Saccone G, Cicinelli E, et al. Effects of chronic endometritis therapy on in vitro fertilization outcome in women with repeated implantation failure: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* [Internet]. 2018 Jul 1 [cited 2019 Jan 4];110(1):103-112.e1. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29908776>
39. Goldberg JM. Endometrial scratching to increase pregnancy rates with intrauterine insemination. *Fertil Steril* [Internet]. 2018 [cited 2019 Jan 4];109:56. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.10.016>
40. Wang M, Hu L, Xie R. Hysteroscopy improves pregnancy outcomes in women with advanced maternal age prior to IVF/ICSI. *Fertil Steril* [Internet]. 2018 Sep 1 [cited 2019 Jan 4];110(4):e400. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0015028218317102>

41. Lensen SF, Manders M, Nastri CO, Gibreel A, Martins WP, Templer GE, et al. Endometrial injury for pregnancy following sexual intercourse or intrauterine insemination. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2016 Jun 14 [cited 2019 Jan 4]; Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD011424.pub2>
42. Bakshi R, Jha B, Prakash R. The impact of endometrial scratching on the outcome of in vitro fertilization cycles: A prospective study. 2017 [cited 2019 Jan 4]; Available from: <http://www.fertilityscienceresearch.org>
43. Mol BW, Barnhart KT. Scratching the Endometrium in In Vitro Fertilization – Time to Stop. *N Engl J Med* [Internet]. 2019 Jan 24 [cited 2019 Mar 30];380(4):391-2. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMe1815042>
44. Lensen S, Osavlyuk D, Armstrong S, Stadelmann C, Hennes A, Napier E, et al. A Randomized Trial of Endometrial Scratching before In Vitro Fertilization. *N Engl J Med* [Internet]. 2019 Jan 24 [cited 2019 Mar 30];380(4):325-34. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1808737>