

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Mestrado Integrado em Medicina

## **Patologia Endometrial Assintomática na Pré-Menopausa**

Área: Ginecologia

Orientação: Prof. Doutora Isabel Torgal

Co-orientação: Dra. Maria João Carvalho

Maria João Machado Loureiro

Correspondência: [mariajm.loureiro@gmail.com](mailto:mariajm.loureiro@gmail.com)

## Índice

Resumo:.....	3
Abstract: .....	4
Introdução.....	5
Material e métodos:.....	6
Fisiologia do endométrio.....	7
Incidência da patologia endometrial assintomática na pré-menopausa .....	13
Patologia Endometrial na Pré-Menopausa .....	15
Pólipos Endometriais (PE).....	15
Hiperplasia Endometrial (HE).....	19
Carcinoma do Endométrio (CE) .....	25
Sob Tamoxifeno .....	27
Infertilidade .....	30
Disfuncional/Anovulatório .....	36
Conclusão .....	40
Agradecimentos.....	42
Referências .....	43

**Resumo:**

A patologia endometrial assintomática é na prática clínica um desafio em termos de orientação. As implicações e os tratamentos mais adequados permanecem por definir. Este trabalho de revisão pretende rever a incidência e risco de malignidade associados com a patologia endometrial assintomática da mulher em idade fértil

A patologia endometrial pode incluir pólipos endometriais, hiperplasia endometrial e carcinoma do endométrio. Os pólipos endometriais ainda não têm um consenso quanto à taxa de transformação maligna, nem quanto aos fatores de risco e características morfológicas implícitas na sua remoção. O diagnóstico de hiperplasia endometrial permite que seja precocemente tratada.

Os fatores de risco para a patologia endometrial estão maioritariamente definidos, com especial destaque para a obesidade e terapêutica sob tamoxifeno

Na mulher infértil a investigação da patologia endometrial não se traduz diretamente na melhoria dos resultados reprodutivos. Os distúrbios de anovulação devem ser alvo de intervenção pela sua estreita relação hormonal com a normal fisiologia do endométrio.

A não conformidade nos valores absolutos da taxa de transformação maligna, métodos de diagnóstico sensíveis e específicos, com tratamentos adequados consoante cada patologia e fatores de risco relacionados, aponta para a necessidade de mais investigação neste sentido.

**Palavras-Chave:** pré-menopausa, assintomáticas, pólipos endometriais, hiperplasia endometrial, cancro do endométrio, infertilidade, anovulação, tamoxifeno

**Abstract:**

Asymptomatic endometrial pathology is a challenge in clinical practise in terms of orientation. The implications and the most suitable treatments still undefined. This revision's work pretends to review the incidence and the malignancy's risk associated with the asymptomatic endometrial pathology of women in fertile age.

The endometrial pathology can include endometrial polyps, endometrial hyperplasia and endometrial cancer. There's still no consensus on the malignant mutation rate of endometrial polyps, neither on risk factors and morphological features associated with their removal. Diagnosing endometrial hyperplasia allows its early treatment.

Risk factors for the pathologies are mostly identified, with particular emphasis on obesity and tamoxifen treated patients.

Investigations of endometrial pathology in infertile women don't translate directly a reproductive rates improvement. Anovulation disorders, should be subject to clinical action, because of their close hormonal relationship with the normal physiology of the endometrium.

Non-conformity with the absolute malignant mutation rate, sensitive and specific diagnosing methods, with treatments suitable to each pathology and associated risk factors, all these require more research in that field.

**Key Words:** premenopause, asymptomatic, endometrial polyps, endometrial hyperplasia, endometrial cancer, infertility, anovulation, tamoxifen

## **Introdução**

Durante a idade fértil, o endométrio é uma estrutura dinâmica e sofre centenas de ciclos de proliferação, diferenciação e secreção.

A avaliação da presença de lesões endometriais é principalmente investigada em mulheres com hemorragias uterinas anormais. O número de estudos que investigou o tecido endometrial em mulheres assintomáticas é limitado, e como tal, o conhecimento da natureza das patologias assintomáticas do endométrio é escasso. Não está definida a importância do rastreio em assintomáticas, o risco de evolução para malignidade, assim como o tratamento mais adequado. Os pólipos endometriais (PE), a hiperplasia endometrial (HE) (simples, complexa, com e sem atipia), carcinoma do endométrio (CE), são os achados revistos neste trabalho

Os fatores de risco e indicadores de cada uma destas patologias deverão ser salientados, assim como qual se pensa ser o consenso em que a intervenção será mais efetiva. As alterações do endométrio que podem levar à suspeita de alterações (como, por exemplo, um endométrio com espessamento difuso ou localizado, heterogêneo, ou aumento da vascularização), serão enquadrados com os métodos de diagnóstico. Por outro lado, a relevância da patologia endometrial assintomática na população em idade fértil com infertilidade será apontada, assim como a orientação terapêutica neste grupo em particular.

## **Material e métodos:**

Neste trabalho procedo a uma revisão da patologia endometrial assintomática na pré-menopausa, recorrendo a uma pesquisa bibliográfica, maioritariamente, nas fontes médicas *PubMed* e *MEDLINE*, considerando ainda outra literatura relevante. As palavras-chave utilizadas na pesquisa foram “endométrio”, “assintomático” e “pré-menopausa”.

Foram ainda utilizados artigos referenciados pelos artigos originais selecionados, com a avaliação das suas conclusões, dificuldades, e importância no fornecimento de dados mais completos sobre as diferentes vertentes deste tema. Encontram-se incluídos artigos de revisão, artigos originais, ensaios clínicos e estudos de impacto.

## **Fisiologia do endométrio**

O útero é um órgão fibromuscular que se divide em colo e corpo uterino. O colo é a porção cilíndrica mais baixa do útero, sendo que sua extremidade superior possui continuidade com o istmo do útero e a sua porção final une-se à vagina. Apresenta um comprimento variável entre 2,5 e 3 centímetros na mulher adulta. A sua estrutura histológica difere do resto do útero. A mucosa é revestida por um epitélio colunar simples secretor de muco sob influência hormonal. Possui poucas fibras de musculatura lisa, consistindo, aproximadamente, em 85% de tecido conjuntivo denso. A porção externa do cérvix, que faz saliência no lúmen da vagina, é revestida por epitélio pavimentoso estratificado. A mucosa contém glândulas cervicais, que se ramificam intensamente e não passam por mudanças aparentes durante o ciclo menstrual. Já na gravidez, proliferam e produzem um líquido mucoso mais abundante e viscoso. As secreções cervicais possuem um importante papel na fertilização. No período peri-ovulatório, as secreções mucosas são mais fluídas, facilitando assim a penetração do espermatozoide no útero. Na fase lútea ou na gestação, os níveis de progesterona alteram as secreções, ficam mais viscosas e previnem a passagem do espermatozoide, assim como de microrganismos, para o interior da cavidade uterina.

O corpo uterino varia em tamanho e forma, dependendo do estado hormonal e fertilidade da mulher. Na idade adulta, o corpo uterino é duas ou três vezes maior do que o tamanho do cérvix. O corpo uterino é dividido em diferentes regiões. A área onde o canal endocervical abre na cavidade endometrial é conhecida como istmo. Em cada lado do corpo uterino superior, uma área afunilada, designada por corno uterino, recebe a inserção das trompas de falópio. Acima desta área localiza-se o fundo do útero. A cavidade endometrial é de forma triangular e representa a membrana mucosa do corpo uterino. O epitélio é cilíndrico simples e contém numerosas glândulas tubulares simples. Este sofre transformações estruturais e funcionais cíclicas durante os anos da vida reprodutiva, com

uma eliminação do endométrio superficial e regeneração da camada basal. A camada muscular é designada por miométrio, e exteriormente está revestida pelo peritoneu. [1]

Num ciclo menstrual normal, a produção hormonal cíclica e a paralela proliferação do endométrio é que preparam a implantação do embrião. Alterações do ciclo menstrual e da fisiologia menstrual podem originar várias patologias, incluindo infertilidade e abortos recorrentes. O ciclo pode ser dividido em duas linhas: o ciclo ovárico, que por sua vez se divide na fase folicular e lútea, e o ciclo uterino, que inclui a fase proliferativa e secretora.

Os folículos ováricos passam por um processo de maturação que começa com a progressão dos folículos primordiais para imaturos, e a aquisição da capacidade de resposta hormonal por um processo que permanece pouco claro. Estes pequenos folículos imaturos, chamados de folículos antrais, são postos à prova por várias hormonas para avançarem para uma fase de crescimento, ou regredirem por atresia. As células da granulosa e da teca do folículo compõem o sistema de duas células que é responsável pelo crescimento folicular. As gonadotrofinas da glândula pituitária causam uma mudança estrutural nestas células, que por sua vez causam o aumento do tamanho dos folículos. O número de células da granulosa e da teca dentro de cada folículo aumenta, e um fluido folicular que contém produtos hormonais é acumulado no folículo à medida que este crescimento ocorre. [2]

A hormona estimulante folicular (FSH) é a primeira gonadotrofina responsável por esta progressão. À medida que os folículos se ampliam, a FSH estimula a produção de mais recetores da mesma nas células da granulosa, o que permite que o folículo se torne mais sensível à FSH e cresça mais rapidamente. Os folículos maiores recrutam mais células da teca, que produzem androstenediona. Este androgénio passa através da membrana basal e é convertido em estradiol por aromatização estimulada pelo FSH, no aumento do número de células da granulosa. Uma vez que o

folículo se torne grande o suficiente, o crescimento celular abranda e os recursos energéticos celulares são usados quase exclusivamente para produzir estes esteroides. O aumento da quantidade de estradiol produzido, por sua vez, inibe a libertação de FSH pela pituitária. Sem FSH, os folículos mais pequenos não são estimulados e regridem, deixando o folículo dominante para a ovulação.

Apesar de o desenvolvimento folicular ser acionado pela FSH, é a hormona luteinizante (LH) a responsável pela ovulação. A FSH atua sobre as células da teca para induzir a expressão do recetor de LH e tornar as células sensíveis à mesma. A LH estimula as células da teca a produzirem androstenediona, que é convertida em estradiol pelas células da granulosa, como descrito anteriormente. O estradiol produzido estimula ainda mais a libertação de LH pela pituitária. Quando um nível crítico de LH é atingido, ocorre a ovulação e o folículo rapidamente muda para um corpo lúteo. A progesterona, produzida pelo corpo lúteo, aumenta após a ovulação e inibe a secreção de LH por um efeito de feedback negativo sobre o hipotálamo. Sem a fecundação dos óvulos, o corpo lúteo regride, os níveis de progesterona e estradiol caem, e a FSH é novamente produzida para promover o desenvolvimento de um novo folículo dominante.

As gonadotrofinas responsáveis por esta série de eventos (FSH e LH) são libertadas pela hipófise e são diretamente reguladas pela hormona libertadora de gonadotropina (GnRH). A GnRH é secretada num padrão pulsátil, que se torna regular à medida que as mulheres avançam na puberdade. Esse padrão regular é essencial para a produção e libertação de LH e FSH adequadamente. Várias condições de anovulação mimetizam o padrão irregular de impulsos de GnRH visto em raparigas pré-adolescentes, evidenciando ainda mais a importância da libertação cíclica de GnRH para uma ovulação normal. Além das gonadotrofinas sistémicas, o desenvolvimento folicular é também regulado por hormonas locais como a activina e a inibina, que são produzidas nas células da granulosa, em resposta à estimulação da FSH. A activina aumenta os

efeitos da FSH nas células da granulosa e suprime a síntese de androgénios, permitindo o crescimento folicular. A inibina é produzida com o desenvolvimento do folículo, e aumenta a síntese de androgénio nas células da teca. O aumento da androstenediona é o substrato para a produção de estradiol. As células da teca também respondem ao fator de crescimento semelhante à insulina II (IGF-II) que aumenta ainda mais a ação da LH. [1]

Na década de 50 foram descritas alterações cíclicas histológicas do endométrio humano adulto. [3] Estas mudanças procedem de forma ordenada, em resposta à produção hormonal cíclica dos ovários. O padrão histológico cíclico do endométrio pode ser visualizada em duas partes: a das glândulas endometriais e a do estroma circundante. Os dois terços superficiais do endométrio são a zona que prolifera e que é eliminada em cada ciclo, se a gravidez não ocorrer. Esta porção do endométrio é conhecida como *decídua functionalis* e é composta por uma zona profunda (estrato esponjoso) e uma zona compacta superficial (estrato *compactum*). A *decídua basalis* é a região mais profunda do endométrio, e apesar de não ter proliferação mensal significativa, é a fonte de regeneração do endométrio após cada período menstrual.

Por convenção, o primeiro dia de hemorragia vaginal é o primeiro dia do ciclo menstrual. Após a menstruação, a *decídua basalis* é composta de glândulas primordiais e de um estroma escasso e denso adjacente ao miométrio. A fase proliferativa é caracterizada pelo progressivo crescimento mitótico da *decídua functionalis*, em preparação para a implantação do embrião, como resposta ao aumento dos níveis circulantes de estrogénios. [4] No início da fase proliferativa, o endométrio é relativamente fino (1-2 mm). A mudança predominante durante este tempo é a evolução das glândulas endometriais, inicialmente retas, estreitas e curtas, em estruturas mais longas e tortuosas. [5]

Histologicamente, estas glândulas têm várias células mitóticas, e a sua organização muda de um baixo padrão colunar no início do período proliferativo, para um padrão pseudo-estratificado

antes da ovulação. Durante todo este tempo, o estroma é uma camada compacta densa, e são raras as estruturas vasculares observadas.

No ciclo padrão de 28 dias, a ovulação ocorre por volta do 14º dia. Entre 48 a 72 horas após a ovulação, o começo da secreção de progesterona produz uma mudança na aparência histológica do endométrio para a fase de secreção, assim chamada pela presença evidente no lúmen glandular de produtos eosinofílicos ricos em proteínas. Em contraste com a fase proliferativa, a fase secretora do ciclo menstrual é caracterizada pelos efeitos celulares da progesterona em adição aos dos estrogénios. Os efeitos da progesterona são antagonistas aos dos estrogénios, e existe uma diminuição progressiva da concentração de recetores de estrogénio nas células do endométrio. [4] O estroma da fase secretora permanece inalterado histologicamente até aproximadamente o 7º dia pós-ovulatório, quando existe um aumento progressivo do edema. Coincidente com o edema estromal máximo da fase secretora tardia, as artérias espiraladas tornam-se claramente visíveis, e progressivamente alongadas e espiraladas durante a restante fase. Por volta do 24.º dia, um padrão de coloração eosinofílica conhecido como *cuffing* é visível no estroma perivascular. Eosinofilia que em seguida avança de modo a formar ilhas, às quais se seguem áreas de confluência no estroma. Este padrão de coloração do estroma edematoso é denominado pseudodecidual, devido à sua semelhança com o padrão que ocorre durante a gravidez. Aproximadamente 2 dias antes da menstruação, há um aumento dramático no número de linfócitos polimorfonucleares que migram do sistema vascular. Essa infiltração leucocitária anuncia o colapso do estroma do endométrio e o início do fluxo menstrual.

Na ausência de implantação, a secreção glandular cessa e ocorre uma queda irregular da *decídua functionalis*. O derrame resultante desta camada do endométrio é denominado menstruação. A destruição do corpo lúteo e a redução da produção de estrogénio e progesterona são a causa deste fenómeno. Com a queda dos esteroides sexuais, há um espasmo nas artérias espiraladas que acaba

por conduzir à isquemia endometrial. Simultaneamente, há uma rotura dos lisossomas com libertação de enzimas proteolíticas, que promovem a destruição do tecido local. Esta camada de endométrio é então expulsa, deixando a *decídua basalis* como fonte de crescimento endometrial subsequente. As prostaglandinas são produzidas ao longo do ciclo menstrual, e estão na sua maior concentração durante a menstruação. [6]

## **Incidência da patologia endometrial assintomática na pré-menopausa**

A patologia ginecológica apresenta uma diversidade clínica que varia com a idade da mulher. Como tal, os sinais, sintomas, diagnóstico e terapêutica devem ser adaptados à faixa etária correspondente, apesar de poderem sempre existir variações.

As medidas a adotar para situações de gravidade diferente, que podem causar o uso indiscriminado de vários meios de diagnóstico desnecessários associados a um grande desconforto físico e psicológico por parte da doente, devem ser ponderadas. Este paradigma contrasta com a necessidade de ter uma certeza da prática clínica a adotar consoante os fatores de risco apresentados, assim como as condições clínicas de cada mulher, que poderá evitar que muitas destas patologias se tornem sintomáticas ou malignas.

Os estudos que investigaram o tecido endometrial em mulheres assintomáticas são limitados. Os trabalhos disponíveis são baseados numa revisão exames de imagem, de biópsias, curetagens ou relatórios histopatológicos de histerectomias. A percentagem PE e HE na pré-menopausa em mulheres assintomáticas não está definida, estando o seu valor sempre associado a patologias de base ou fatores de risco presentes. Contudo, as taxas de transformação maligna, especialmente em CE são mais estudadas pela gravidade das complicações e prognóstico. Na população obesa foram detetadas alterações endometriais em 12,8% dos casos (que incluíam desde pólipos, hiperplasia e carcinoma do endométrio). [7] A endometrite crónica em mulheres inférteis está presente entre 0,2 a 46% [8-12] e os pólipos entre 6 e 8%. [1] Nas mulheres sob terapêutica com tamoxifeno, foi associado um risco de desenvolver pólipos em 1,9% e 0,7% HE atípica. [13,14]

Com os fatores de risco associados a cada patologia, estes números alertam para a necessidade de criação de programas educacionais e preventivos capazes de melhorar a saúde das

mulheres em idade fértil, de modo a que se possa evitar a progressão dos estados patológicos, ou mesmo a mortalidade, uma vez que se detetados precocemente, a maior parte tem um tratamento definitivo.

## **Patologia Endometrial na Pré-Menopausa**

### **Pólipos Endometriais (PE)**

PE correspondem a um crescimento localizado da mucosa, o qual é caracterizado por um eixo vascular de vasos espirais arterializados que envolvem um estroma fibroso variável e/ou glândulas irregulares. Apresentam tamanhos variáveis, desde poucos milímetros até alguns centímetros. Pólipos localizados na *decídua functionalis*, com resposta hormonal ativa, são classificados como pólipos funcionais. A etiopatogênese dos pólipos não está bem descrita. Foi durante muito tempo considerado que era o resultado de uma disfunção hormonal, contudo, apresentam uma componente inflamatória, pelo menos num subconjunto de pólipos.

As manifestações clínicas podem incluir hemorragias uterinas anormais sendo também detetados no estudo de mulheres inférteis e achados acidentalmente em mulheres assintomáticas. Para além dos sintomas, os PE têm também associação a endometrite e CE. [15]

A utilização generalizada da ecografia transvaginal, e a introdução da histeroscopia diagnóstica, têm facilitado significativamente o diagnóstico de PE assintomáticos. Mais recentemente foi introduzida uma variação técnica à ecografia, a histerossonografia, que facilita a avaliação da cavidade uterina com alta definição de imagem. A histeroscopia é o método com maior eficácia no diagnóstico da doença endometrial, sendo considerada o método de diagnóstico e tratamento padrão. Os histeroscópios tornaram possível a remoção dos pólipos em ambulatório, na maioria com poucas complicações, contudo é um método dispendioso e dependente do operador. [16]

A literatura considera que a incidência reportada de transformação maligna dos PE varia de 0,5% até 13%, intervalo este influenciado pelos fatores de risco presentes e patologia endometrial de base. [17-27] No estudo de *Golan et al.*, [16] a percentagem de transformação maligna e

pré-maligna dos PE foi de 2,1%, mais alta do que os 0,8% considerados por *Savelli et al.*, [20] 0,5% de *Wolfe and Mackles* [19] e os 1,6% de *Shushan et al.*[21] contudo, mais baixa que os 4,8% de *Goldstein et al.*, [18] 3,2% de *Machtinger et al.*, [17] 6,3% de *Ben-Arie et al.* [24] e os 3,4% de *Lieng et al.* [26]

A transformação destes em CE varia entre 0% e 4,8% [17, 20, 21, 24, 28-34] porém, no estudo de *Lubián López et al.* [35] o risco de transformação é considerado de 3% a 10,7%. *Wethington et al.* [15] considera também que mulheres portadoras de pólipos têm em 0,5% HE atípica, e CE em 1,3% dos casos.

Os fatores de risco encontrados foram a idade avançada, hipertensão, pós-menopausa, e obesidade. *Savelli et al.* [20] considera que somente a idade, hipertensão e a pós-menopausa são considerados fatores de risco. *Machtinger et al.* [17] refere a idade, o estado hormonal e as hemorragias uterinas. *Wethington et al.* [15] considera que a pós-menopausa é o fator de risco mais importante na detecção de hiperplasia atípica ou CE associado ao pólipo, e refere ainda que, além da idade e da sintomatologia, um fator também frequentemente analisado como preditivo de malignidade é o tamanho. Contudo, *Fernandez-Parra et al.* [36] no seu estudo não achou consistente a relação entre o tamanho do pólipo e malignidade. *Ben-Arie et al.* [24] considerou que pólipos menores que 1,5cm em mulheres pré-menopáusicas não devem ser tratados mas somente vigiados, conclusão de que *Hassa et al.* [37] discorda ao concluir que o tamanho, número e diâmetro dos pólipos não está relacionado com a sintomatologia ou malignidade.

O uso de eco-Doppler para avaliação da vascularização tecidual poderá ser útil na previsão de alterações endometriais malignas, pois a malignidade está associada a um aumento do fluxo sanguíneo [38, 39] à custa de neovasos que levam a uma diminuição da resistência vascular, sendo esta reportada como preditiva de pólipos endometriais atípicos. [40] Tem sido sugerido que a

qualidade e acuidade do exame com Doppler podem ser melhorada com um contraste intravenoso combinado com a imagem Doppler a cores [41].

Como se observa na *Tabela 1*, adaptada de *Golan et al.* et al. [16] até ao momento a indicação de polipectomia não é unânime em mulheres pré-menopáusicas e assintomáticas. Os diferentes autores indicados pretenderam aceder à frequência com que os pólipos pré-malignos ou malignos existem de forma sintomática ou assintomática na mulher pré-menopáusicas. De acordo com os fatores de risco associados a cada mulher, a percentagem de malignidade, e a sintomatologia apresentada, os autores apoiam a ressecção dos pólipos ou não.

**Tabela 1: Frequência de pólipos pré malignos e malignos e recomendações dos autores**

<b>Autor</b>	<b>Nº Mulheres Assintomáticas</b>	<b>% Pólipos Pré-malignos e Malignos</b>	<b>Nº Mulheres Sintomáticas</b>	<b>%Pólipos Pré-malignos e Malignos</b>	<b>Polipectomia recomendada para</b>
<i>Savelli et al.</i> [20]	235	3.8	274	4	Doentes sintomáticas com fatores de risco (b)
<i>Shushan et al.</i> [21]	73	0	227	1.8	Doentes sintomáticas (c)
<i>Machtinger et al.</i> [17]	113	0.9	325	3	Doentes sintomáticas com fatores de risco (d)
<i>Papadia et al.</i> [43]	40	10	50	8	Todas as doentes (a)
<i>Lieng et al.</i> [26]	129	3.9	282	3.2	Todas as doentes (a)
<i>Golan et al.</i> [16]	527	1.3	597	2.6	Todas as doentes (a)

Legenda: (a) assintomáticas/sintomáticas; (b) idade, hipertensão, *status* menopáusicas; (c) só consideradas aquelas com lesões malignas; (d) idade, *status* menopáusicas e hemorragias uterinas anormais. Adaptada de *Golan et al.* [30]

Os oponentes de uma intervenção ativa podem argumentar que a remoção de lesões assintomáticas não é rentável. Para além do mais, enfatizam que este procedimento cirúrgico não está ausente de riscos, mesmo sendo raros. As complicações podem ser imediatas, variando desde a

perfuração do útero até à lesão da bexiga, intestino ou estruturas vasculares. Tardiamente, podem estar associadas a infeções, rutura do útero em gestações futuras, ou necessidade de histerectomizar. [42] É necessário que o custo deste procedimento seja analisado de modo a determinar a sua efetividade na saúde da mulher, que se chegue a um consenso sobre a prevalência de características pré-malignas e malignas, os mais importantes fatores de risco a ter em consideração, e a melhor abordagem terapêutica a adotar nos pólipos assintomático.

## **Hiperplasia Endometrial (HE)**

A HE é histologicamente classificada como a proliferação de glândulas endometriais e surge habitualmente por estímulo estrogénico. Quando este estímulo está aumentado e não é contrariado pela progesterona, ocorre um crescimento exagerado do componente glandular do endométrio. Existe um aumento da proporção de glândulas/estroma e as glândulas têm tamanho e forma variáveis, tendo o epitélio anomalias ou não. A relevância do estudo da HE deve-se primariamente ao risco de transformação maligna e aos problemas associados com irregularidades menstruais, hemorragias uterinas disfuncionais e anemia. A HE ocupa um lugar especial nas morbidades ginecológicas de mulheres em idade fértil, e representa uma das causas mais frequentes de internamento hospitalar por causa ginecológica. [28]

Clinicamente a HE corresponde a um aumento da mucosa pouco madura e disfuncional, que por ter um epitélio frágil está mais sujeita a despoletar hemorragias. Estas são mais frequentes na perimenopausa, quando ocorre uma depleção da reserva folicular e conseqüente alteração na duração e equilíbrio estrogénios-progestagénios, e na puberdade por imaturidade do eixo hipotálamo-hipófise-ovário, culminando ambas em oligo-anovulação. [44] As mulheres obesas também apresentam um aumento dos níveis de estrogénios secundário à conversão da androstenediona no tecido adiposo. A conversão periférica de androgénios em estrogénios, em tumores secretores de androgénios, é uma causa rara de HE. [7]

Têm surgido vários sistemas de classificação da HE, com o intuito de aperfeiçoar o diagnóstico e representar a evolução natural da patologia.

O sistema de classificação da *Organização Mundial de Saúde* (OMS) diferenciava quatro tipos de HE de acordo com o número de glândulas e a complexidade da sua arquitetura, e a presença ou ausência de atipia. A hiperplasia simples é uma lesão proliferativa que apresenta uma

complexidade glandular mínima e aglomerados com estroma abundante entre as glândulas. A hiperplasia complexa representa uma lesão proliferativa com aglomerados e complexidade glandular. A atipia citológica refere-se ao alargamento das células epiteliais que são hipercromáticas com nucléolos proeminentes e com aumento da proporção núcleo/citoplasma. Apesar de ser um bom indicador do risco de progressão para malignidade, as maiores limitações deste sistema são as variações nas classificações intra e inter-observadores relativamente às mesmas lâminas, e por isso a baixa reprodutibilidade. Mais tarde as quatro categorias da OMS foram condensadas em apenas duas: HE sem atipia e HE atípica, em que a mais-valia desta adaptação foi a junção da HE simples e complexa, uma vez que ambas parecem ser tipos de HE de baixo risco. Ainda assim existia a dificuldade por parte dos anatomo-patologistas em reconhecer e diferenciar lesões com base na atipia. Perante estas dificuldades, em 2002 foi criado pelo *Endometrial Collaborative Group* um sistema alternativo com três categorias definidas: HE, Neoplasia Intra-Epitelial (NIE) endometrial e adenocarcinoma (*Tabela 2*). Este foi criado com o objetivo de detetar as lesões precursoras do cancro e melhorar a decisão terapêutica. A HE corresponde a lesões que se observam com a anovulação, lesões hiperplásicas benignas monoclonais (a HE simples e complexa), e a NIE serão as lesões pré-malignas. A HE benigna resulta de um endométrio normal que responde a um estímulo estrogénico. As células glandulares da NIE são intrinsecamente anormais, com mutações monoclonais que conferem vantagem na multiplicação. Esta classificação tem critérios objetivos (volume glandular, complexidade arquitetural e atipia nuclear) e subjetivos (relação entre o volume do estroma e volume total do tecido). Os critérios objetivos são usados para calcular o *D-Score* (DS) que faz a análise morfométrica dos achados histológicos e varia entre -4 e +4. Quando o DS é inferior a 1 corresponderá a uma NIE, com elevada probabilidade de progressão para cancro, quando o DS é no mínimo de 1 sugere um baixo risco de malignidade. A presença de NIE foi o índice prognóstico

mais forte para um CE futuro. Este sistema ainda não está bem testado e a relação custo benefício é pouco clara. [45]

**Tabela 2: Critérios de classificação do sistema de NIE**

<b>Critérios Subjetivos</b>	<b>Definição</b>
D-score	<1NIE >1 Hiperplasia Benigna
Diâmetro	Diâmetro máximo linear >1mm
<b>Critérios Objetivos</b>	<b>Definição</b>
Estrutura	Área glandular >estroma (PVE<55%)
Citologia	Discrepância citológica no endométrio normal
Diâmetro	Diâmetro máximo linear > que 1mm

Legenda: PVE: percentagem de volume do estroma;  $D-Score=0.6229+0.0438 \times PVE-3.9934 \times \ln(\text{desvio padrão do pequeno eixo nuclear})-0.1592 \times \text{área de superfície externa}$  Modificado V. Cunha et al. [45]

Sendo as características histológicas do endométrio preditivas da progressão para carcinoma, facilmente se entende a necessidade de obter uma amostra de tecido endometrial. Esta pode ser obtida sob visão direta, numa histeroscopia, através de uma biópsia dirigida, ou por curetagem. Na histeroscopia a HE pode demonstrar desde vascularização exuberante, áreas de necrose, regeneração irregular a espessamentos polipoides. [46]

Os fatores que causam um aumento do risco de HE estão todos relacionados com a exposição estrogénica aumentada, não controlada ou prolongada, como a obesidade, nuliparidade, ciclos anovulatórios, *diabetes mellitus*, uso de terapêutica hormonal da menopausa com estrogénios isolados e tratamento com tamoxifeno. [47, 48]

A hiperplasia simples regride normalmente se a fonte de estrogénios exógenos for removida. Menos de 2% das HE sem atipia progridem para CE, e esse desenvolvimento demora em média 10 anos. HE atípica progride para adenocarcinoma em 23% dos casos num período de quatro anos. [44] Quando se consideram as estratégias a adotar perante diagnóstico por biópsia de HE

atípica, os clínicos e as doentes devem ter em conta a considerável taxa de evolução para carcinoma. [49]

Antes de uma decisão terapêutica tem de se avaliar em cada doente a idade (o desejo de preservar a fertilidade), a menopausa, o índice de massa corporal (IMC), a exclusão de fatores etiológicos controláveis, o risco cirúrgico e o tipo histológico. Esta pode ser médica ou cirúrgica e tem como objetivo controlar as hemorragias, caso elas existam, e por outro lado prevenir a progressão para cancro. [44]

A terapêutica hormonal tem sido estudada com o objetivo de determinar a dose e tipo apropriado de progestativo que neutraliza a estimulação estrogénica do endométrio. Não é o facto da hiperplasia ser simples ou complexa que determina a escolha do tipo e dose de progestativo, mas a presença ou não de atipia. Os progestativos provocam a decidualização do endométrio, ao diminuir a espessura do mesmo através de um triplo mecanismo de ação que consiste na ativação dos recetores de progesterona, diminuição dos recetores de estrogénio (e de progesterona) e ativação da hidróxilase que converte estradiol em estrona. A titulação da dose certa de progestativo é necessária para evitar efeitos secundários não desejados e promover a regressão da hiperplasia. Na HE sem atipia os esquemas de progestativos de baixas doses (12-14 dias/mês) têm demonstrado eficácia. São eles: acetato de medroxiprogesterona 10-20mg, acetato de norestiterona 5mg/dia, progesterona micronizada 200mg/dia e acetato de megesterol 20-40mg/dia. [45] A média de tempo considerada necessária para o endométrio regredir para um estado benigno foi de 9 meses. Há autores que sugerem biópsia a cada 3 a 6 meses para avaliar os efeitos do tratamento. [44]

Pelo contrário, na HE com atipia, deve ser feito um esquema de alta dosagem ou com acetato de medroxiprogesterona 40-100mg/dia, ou com progesterona micronizada 300-400mg/dia ou acetato de megesterol 80-160mg/dia, findo o qual se deve confirmar por biópsia. Esta deve ser

feita 2 a 6 semanas após o tratamento. [45] Se a biópsia não demonstrar atipia, a mulher deve ser sujeita a uma terapêutica de manutenção com contraceção hormonal combinada ou com progestativos cíclicos/contínuos (acetato de medroxiprogesterona 5-10mg/dia 12-14 dias, acetato de norestiterona 5-15mg/dia por 12 a 14 dias, progesterona micronizada vaginal 200mg/dia 12-14 dias, levonorgestrel 20mcg/dia), com vigilância histológica de 6 em 6 ou 12 em 12 meses. [45] Um estudo com 42 mulheres pré-menopáusicas tratadas com leuprolide durante 6 meses, demonstrou regressão em 83% dos casos. [50] Em caso de persistência histológica a dose deve ser aumentada ou, de acordo com a vontade da mulher, pode-se ponderar a histerectomia. Os agonistas das gonadotrofinas têm sido usados como alternativa aos progestativos com resultados favoráveis na regressão da hiperplasia atípica. [44]

Quando a terapêutica médica não é uma opção, ou não teve o resultado esperado, existem métodos destrutivos como a criocirurgia e a termoablação que podem ser aplicados. A prática da ablação minimamente invasiva permitiu somente a remoção da camada basal do endométrio [51], contudo a eficácia a longo prazo foi questionada por deixar ilhas residuais de tecido com lesão que podem provocar sinéquia. [45] A ressecção histeroscópica é considerada o método mais seguro no tratamento da patologia endometrial, pois para além de permitir aceder às características histológicas do endométrio, ainda permite remover o tecido na profundidade pretendida e coagular os focos de hemorragia. [51]

*Goncharenko et al.* [51] concluiu do estudo de 313 mulheres em idade fértil que a investigação do estado dos recetores hormonais endometriais em mulheres com HE, permite definir o tratamento mais efetivo e evitar recorrências. Também apoia que a combinação de terapêutica farmacológica com cirurgia minimamente invasiva possibilita o tratamento das doentes, com uma redução do tempo operatório e das intervenções radicais. Por fim, sugere que a prática de intervenções conservativas e terapêutica médica personalizada com o subsequente uso

de agonistas da GnRH e progestatina em segundo plano, é um tratamento eficaz nas recorrências, o que mais uma vez reduz o tempo e as intervenções radicais no tratamento.

Tendo em conta a percentagem de transformação da HE em CE em mulheres assintomáticas, torna-se evidente a necessidade de identificar este processo numa fase precoce, de modo a poder intervir atempadamente e melhorar o prognóstico da mulher.

## **Carcinoma do Endométrio (CE)**

A incidência de CE está em franca ascensão, sendo o cancro ginecológico mais comum dos países desenvolvidos. [52] Apesar de o pico de incidência ocorrer nas sexta e sétima décadas de vida, este surge em 2 a 5% das mulheres antes dos 40 anos de idade. [53]

A carcinogénese endometrial é uma combinação de fatores ambientais e predisposição genética. [54] Os fatores de risco incluem os da HE como a obesidade, nuliparidade, a exposição prolongada sem oposição aos estrogénios, a história familiar de cancro no contexto do *Síndrome de Lynch*. [55]

A ecografia transvaginal se usada sozinha, está associado a achados falsos negativos [56]. A histeroscopia é o método de diagnóstico mais usado na avaliação das suspeitas de CE e permite obter material de biópsia endometrial que define o diagnóstico pela histologia.

Apesar da tentativa de correlação entre o espessamento endometrial pela ecografia com o diagnóstico histopatológico, os critérios de espessamento endometrial para deteção de CE nas mulheres pré-menopáusicas não foram estabelecidos, pela grande variabilidade entre eles. *Minagawa et al.* [56] concluiu que a espessura do endométrio é bastante mais significativa nas mulheres pré-menopáusicas sintomáticas do que nas assintomáticas. Neste estudo, o valor de *cut-off* foi uma espessura maior ou igual a 20 mm, o que aconteceu em 4,1% destas mulheres, e 5 de 15 tinham CE. Portanto, o valor de espessamento do endométrio poderá também ser uma importante ferramenta no diagnóstico de CE e hiperplasia nas mulheres em pré-menopausa. Um dos métodos de obtenção de biópsia endometrial é a curetagem. Contudo, em paciente de ambulatório, *Minagawa et al.*[56] escolhe a citologia endometrial em vez da curetagem, com o objetivo de selecionar as doentes que posteriormente beneficiarão de esclarecimento por biópsia endometrial histeroscópica.

Estudos epidemiológicos revelam que 40% dos casos de CE relacionam-se com excesso de peso. A prevalência de CE mostra-se ainda aumentada em mulheres que, para além da obesidade abdominal, são portadoras de hipertensão arterial sistémica e apresentam hipercolesterolemia. Na obesidade abdominal, os adipócitos são metabolicamente mais ativos, e os ácidos gordos resultantes da lipólise migram para o fígado e ocupam os recetores de insulina, o que resulta em hiperinsulinemia. Esta, em altas concentrações, liga-se aos recetores de fator de crescimento insulínico tipo 1 (IGF-I), e eleva a produção de androgénios, que juntamente com a redução da *sex hormone-binding globulin* (SHBG) pela obesidade, provoca um aumento na biodisponibilidade dos estrogénios, principalmente da estrona. No endométrio, este incremento de IGF-I representa também um possível fator de proliferação local, podendo causar a HE ou CE . [58]

*Gouveia et al.*[7] encontrou em 12,8% das mulheres obesas assintomáticas alterações endometriais que incluíam desde pólipos, HE e CE.

*Argenta et al.*[59] considera que a alta prevalência de patologia oculta nestas doentes e a ausência da mesma em doentes que tomam anti-estrogénios (progesteronas ou inibidores da aromatase) sugerem que esta população poderá beneficiar da investigação da quimioprevenção e/ou estratégias específicas de diagnóstico.

## **Sob Tamoxifeno**

O tamoxifeno é um agente antiestrogénico não-esteróide (modulador seletivo dos recetores de estrogénio), aprovado pela *Food and Drug Administration* para o tratamento adjuvante de mulheres com cancro da mama (CM) com recetores hormonais positivos. [60] Vários estudos ao longo dos anos permitiram aumentar as suas indicações no tratamento e profilaxia destas neoplasias.

As doentes com CM têm um maior risco de patologia endometrial, uma vez que muitos fatores de risco individuais e ambientais (nuliparidade, menarca precoce, menopausa tardia, obesidade, etc.) são partilhados e promotores tanto da patologia endometrial como do CM. *Creasmam et al.* [61] aponta que o diagnóstico de CM impõe um risco duas a três vezes superior de desenvolver CE.

Nas doentes medicadas com tamoxifeno, os fatores de risco para o desenvolvimento de lesões endometriais atípicas são a obesidade, exposição prévia a estrogénios, pólipos previamente diagnosticados ou outras patologias endometriais pré-existentes, o estado pré ou pós menopáusicos, assim como a dose e duração da terapêutica. [60]

Estudos histológicos demonstram que a utilização de tamoxifeno está associada a alterações endometriais caracterizadas tipicamente por dilatação quística glandular com condensação do estroma periglandular com atrofia do endométrio envolvente [62]. Contudo não parece haver diferenças estatisticamente significativas na espessura endometrial, tamanho uterino e alterações histológicas nas mulheres pré-menopáusicas quando comparadas com o grupo placebo. [63, 64]

Um estudo recente sugere que não existe um risco acrescido de CE nas mulheres medicadas com tamoxifeno, quando se tem em conta a presença de fatores de risco. O risco destas doentes é

baseado na influência direta de cada fator de risco na patogenia do CE, e não no facto de estar a fazer terapia com tamoxifeno.[65]

Apesar do risco de desenvolvimento de CE mesmo nas doentes sob terapêutica com tamoxifeno ser baixo, e de em 90% dos casos a hemorragia vaginal ser um sintoma precoce, médicos e doentes têm-se preocupado com o assunto e esforços têm sido feitos para a implementação de protocolos de rastreio. Dados do *National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project*, após aleatorização de 4 063 mulheres submetidas a tamoxifeno vs. placebo, sugeriram um risco de 1.6/1000 por ano nas doentes tratadas (vs. 0.2/1000 no grupo placebo) de aparecimento de CE . [64,66,67] Quando se comparam mulheres medicadas com tamoxifeno durante cinco anos, com e sem patologia endometrial prévia ao início terapêutico, pode-se prever a ocorrência de pólipos em 17,6% vs. 1,9% e de HE atípica em 11,7% vs. 0,7%, respetivamente. [13, 14]

A ecografia, nomeadamente transvaginal, é o exame de 1.<sup>a</sup> linha para a avaliação de patologia endometrial, que conduz, se alterada, à histeroscopia e estudo histológico. Habitualmente, uma ecografia é considerada anormal quando existe uma alteração na espessura e/ou morfologia do endométrio. Dada a controvérsia que existe relativamente ao valor do limiar de espessura do endométrio que exige um estudo histológico adicional, o número de falsos positivos da ecografia endovaginal, os milímetros recomendados do *cut-off* da histeroscopia, assim como o eventual uso conjunto da ecografia com a histerossonografia, o *American Congress of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG) [64] recomenda:

- Mulheres pré-menopáusicas medicadas com tamoxifeno, sem outros fatores de risco para CE, não necessitam de cuidados diferentes dos recomendados para a população geral;
- As mulheres de alto risco devem ser tratadas antes de iniciar o fármaco e devem fazer vigilância com ecografia anual;
- Qualquer hemorragia vaginal deve implicar uma investigação;

- Se se desenvolver HE atípica e a utilização de tamoxifeno continuar a ser benéfica, deve-se ponderar uma histerectomia com reinstituição do fármaco posteriormente.

Na maioria das mulheres pré-menopáusicas, sem fatores de risco, não existe então a necessidade de intervenções desnecessárias para avaliar os potenciais efeitos desta droga no endométrio.

## **Infertilidade**

Infertilidade é definida pela OMS como: “a incapacidade de um casal para alcançar a concepção ou levar uma concepção a termo após um ano ou mais de relações sexuais regulares, sem proteção contraceptiva”. [68]

Na abordagem a uma mulher infértil o ginecologista deve obter uma história clínica completa e especificar informação relativa aos antecedentes ginecológicos, médicos, cirúrgicos e obstétricos. Numa abordagem geral, a ecografia transvaginal é uma parte integral do acompanhamento clínico, uma vez que monitoriza o crescimento folicular, o desenvolvimento endometrial, para além de confirmar a correta anatomia uterina. A histerossalpingografia é um teste útil na deteção de anormalidades nas trompas, contudo na avaliação de patologia intrauterina a sua utilidade é limitada. A histerossonografia é um exame de grande acuidade na avaliação da cavidade intra-uterina e ao mesmo tempo avalia a permeabilidade das trompas. A histeroscopia pode ser outro método importante na investigação de mulheres com infertilidade. [69]

Dois estudos aleatórios confirmaram o valor da histeroscopia tanto no acesso da cavidade uterina durante programas de reprodução assistida, como no tratamento de patologia intra-uterina em mulheres inférteis, com o aumento do número de gravidezes. *Demiröl et al.* [70] verificou que o aumento de 30,4% em mulheres com achados anormais tratadas durante o procedimento, e *Raju et al.* [71] confirmou que o aumento foi de 39,55%, concluindo ainda, que mulheres com falhas recorrentes de implantação e com histerossalpingografias normais, devem ser reavaliadas com histeroscopia antes de novos ciclos de fecundação *in vitro*.

Evidências sugerem que a incidência de achados histeroscópicos anormais em mulheres com problemas recorrentes na implantação varia entre 25% e 50%. [72] É um exame útil quando realizado na fase lútea do ciclo que precede o tratamento da fertilização *in vitro*, assim como

quando efetua a biópsia ao mesmo tempo para melhorar os resultados da implantação. Contudo, quando realizada a meio da fase lútea, a possibilidade de causar distúrbios numa gravidez espontânea deve ser explicada e as mulheres devem ser aconselhadas a usar proteção sexual durante a realização do ciclo de tratamento. Por outro lado, a histeroscopia, quando realizada na fase folicular, tem a vantagem de o endométrio ser mais fino e, como tal, a visibilidade ser melhor. [73]

As patologias endometriais mais frequentemente detetadas aquando da realização destes exames no âmbito da infertilidade são: endometrite, pólipos, miomas submucosos e sinéquias. Investigações recentes não são unânimes, mas a maioria concorda que a identificação e correção de tais anormalidades podem melhorar os níveis de sucesso da gravidez. [74]

O fenómeno inflamatório no endométrio está a desafiar a investigação. A inflamação endometrial cíclica é um evento fisiológico que está presente aquando da implantação, assim como durante a menstruação, e é a consequência de interações entre o sistema endócrino e imune. A desregulação desta resposta inflamatória pode lidar com infertilidade e/ou abortos espontâneos recorrentes, tal como é encontrado na endometriose e em certas condições autoimunes, como a lúpus eritematoso sistémico e o síndrome antifosfolipídico. [75,76] Os processos moleculares e imunológicos associados à falha na implantação têm destaque na diferenciação das células do estroma endometrial, um processo chamado decidualização, o qual é considerado crítico para o estabelecimento e desenvolvimento da gravidez.

A endometrite crónica como causa de infertilidade, abortos de repetição e hemorragias uterinas anormais, tem muitas vezes como fatores etiológicos uma variedade de agentes microbiológicos, como bactérias, vírus e parasitas. Recentemente *Cicinelli et al.* [77] concluiu que a terapêutica antibiótica aumenta o número de gravidezes em 75.4% dos casos passados 6 meses do seu início.

Na maior parte dos casos, apesar de geralmente ser prescrito um regime antibiótico, nenhum agente patogénico é identificado. Tal facto indica que será mais razoável considerar uma causa imunológica para as alterações inflamatórias do endométrio. Para corroborar esta hipótese, a demonstração de alterações endometriais inflamatórias em endométrio ectópico, e a alta frequência de pólipos na endometriose, também indicam uma forte relação entre endometrite, pólipos e infertilidade. [11]

O diagnóstico de endometrite crónica é conhecido por ser bastante complicado, facto suportado por ser usualmente assintomático. Apesar de a histeroscopia permitir uma visualização direta do revestimento endometrial, vários resultados têm sido reportados quanto ao rigor na deteção de endometrite crónica. [8, 78] A análise histológica de uma biópsia endometrial é considerada o método ideal. A percentagem anormal de linfócitos, infiltração de leucócitos nas glândulas e estroma, e a presença de eosinófilos ou macrófagos são os achados histológicos descritos como associados à inflamação crónica. [79-82] No entanto, a presença de plasmócitos no estroma endometrial é o único critério histológico que é geralmente aceite como diagnóstico de endometrite crónica. A pesquisa de plasmócitos pode ser dificultada por muitas condições, como infiltrados de células mononucleares inflamatórias, proliferação de células do estroma, e a aparência plasmacitoide de células do estroma. [81] Como a presença de uma só célula plasmática é suficiente para o diagnóstico de endometrite crónica, a deteção histológica é obviamente difícil e morosa. Apesar do facto de marcadores imunohistoquímicos específicos para plasmócitos simplificarem a decisão de diagnóstico, na prática corrente não são fornecidos corantes adicionais, [83, 84] o que poderá trazer dificuldades, pois os plasmócitos geralmente presentes em quantidades pequenas podem ser mimetizados ou ofuscados por certas condições do endométrio ou células inflamatórias e endometriais.

A prevalência de endometrite crónica entre mulheres inférteis tem sido apontada entre 0,2 e 46%. [8-12] O mais recente estudo quanto a esta matéria, de *Johnston MacAnanny et al.*, [11] aponta para 24,6%, e estudos que investigaram a biópsia guiada por histeroscopia encontraram endometrite crónica em 12-46% das mulheres. Todavia, concentraram-se numa população pequena de mulheres que tiveram sintomas clínicos que justificaram o diagnóstico por histeroscopia. [8,12] Apesar de tudo, a incerteza do impacto da endometrite crónica na reprodução determina a importância na deteção. [85]

Os PE são encontrados em mulheres inférteis em 23,4% dos casos. As razões pelas quais poderão interferir com a infertilidade ainda não estão completamente descritas, mas é possível que estejam relacionadas com a interferência na recetividade endometrial. [74] *Yanaihara et al.* [86] localiza 32% dos PE de mulheres inférteis na parede uterina posterior, indicando que 40,3% destas doentes tinham múltiplos pólipos, e um estado de hiperplasia correspondente a 6,9%. *Carvalho et al.* [74] identificou também um largo espectro de alterações vasculares na camada funcional do endométrio de 38,6% mulheres assintomáticas inférteis, assim como demonstrou uma estreita relação destas alterações com endometrite. Mais de 70% das alterações corresponderam a alterações vasculares com espessamento da parede hialina dos vasos, a qual é muito semelhante na morfologia ao espessamento da parede dos vasos do eixo vascular dos pólipos. Estas alterações, em alguns casos, estavam associadas a trombos e alterações degenerativas da parede vascular, sugerindo uma vasculopatia, talvez relacionada com a inflamação.

Um alto nível de citoquinas, particularmente interferão-gama, nos pólipos de mulheres inférteis indica uma causa inflamatória para os pólipos identificados por histeroscopia. [87] Uma vez que os vasos sanguíneos têm um papel fundamental no processo inflamatório e são o principal elemento morfológico dos pólipos funcionais, vias de investigação da infertilidade passarão pelo estudo de alterações vasculares em amostras endometriais, em associação com endometrite e

pólipos funcionais. Contudo, se se considerar uma etiopatogénese inflamatória para o desenvolvimento dos pólipos, um envolvimento difuso ou multifocal da mucosa seria expectável. Neste contexto, é possível que a polipectomia, que é proposta por vários grupos como o tratamento ideal das doentes inférteis, [88-90] não seja suficiente para tratar o envolvimento difuso, ou pelo menos multifocal, da mucosa. Isto explica porque é que o número de gravidezes depois de uma polipectomia, apesar de mais alto do que nos casos sem este procedimento, continua sem atingir uma dimensão mais elevada. [91]

A polipectomia é geralmente executada por histeroscopia. A taxa de gravidez após remoção de pólipos da junção útero-tubular é superior quando comparada com a remoção de outros locais. Pequenos estudos não randomizados forneceram dados contraditórios nos efeitos negativos da fertilidade de pólipos menores que 1,5 a 2 cm. [86,92,93]

Os miomas submucosos são presentes em mulheres inférteis em 5-10%, contudo são a única causa da mesma em apenas 1-2,4%. [94] Estes podem existir de forma assintomática, ou estar associados a menometrorragias e complicações obstétricas. [95]

A sua associação com a redução do número de implantações e normal desenvolvimento da gestação está relacionada com o aumento das contrações uterinas, inflamação crónica e anormal vascularização do endométrio. [69] Os últimos estudos sugerem que o número de gravidezes aumenta com a ressecção destes miomas. *Shokeir et al.* [96] afirma que com a recessão histeroscópica as taxas de gravidez duplicam. [95]

A sinéquia intrauterina é explicada como um trauma severo da camada basal do endométrio na sequência da formação de pontes teciduais. Estas podem interferir com o sucesso da implantação, ao impedir o embrião de se fixar ao endométrio, e ao alterar a espessura favorável para que isso aconteça. Normalmente são provocadas por cirurgias ou infeções intra-uterinas, depois de uma

curetagem, e pela retenção de produtos da concepção depois de uma gravidez ou aborto. *Demirel et al.* [70] encontrou sinéquias em 8.5% das mulheres com falhas recorrentes da implantação.

A receção cirúrgica da sinéquia pela histeroscopia é o método de tratamento mais utilizado para restabelecer a fertilidade. Esta deve ser realizada com ajuda da ecografia para minimizar as complicações. A prevenção pós-operatória da formação de novas aderências envolve diversas estratégias como estrogénios locais, e/ou colocação de um dispositivo intrauterino .

## **Disfuncional/Anovulatório**

O ciclo menstrual normal é o resultado da combinação do ciclo ovárico, uterino e variação hormonal que contribuem para a sua concretização. A fase folicular e lútea correspondem respectivamente à fase proliferativa e secretora, sendo precisamente o marco da passagem de uma para a outra, a ovulação que ocorre por volta do 14.º dia do ciclo menstrual. [1] Pela possibilidade desse marco não ocorrer e o endométrio estar fortemente dependente desse acontecimento, a mulher deve ser orientada adequadamente de modo a prevenir possível patologia endometrial consequentemente causada pela não ocorrência do normal ciclo fisiológico do endométrio.

Estudos da menstruação de adolescentes apresentaram diferenças na taxa de ovulação em função do número de meses ou anos após a menarca. Quanto menor a idade da menarca, mais cedo a ovulação é estabelecida e regularizada. Um estudo demonstrou que o tempo de menarca até 50% dos ciclos serem ovulatórios foi de um ano para as raparigas com menos de 12 anos, três anos para raparigas na qual a menarca ocorreu entre os 12 e os 12,9 anos de idade, e 4,5 anos para as raparigas com a menarca aos 13 ou mais anos de idade. [97]

Na anovulação não ocorre libertação do óvulo pelo folículo. Um ovário normal liberta um óvulo a cada 25-28 dias. Esse tempo médio entre os eventos de ovulação é variável, especialmente durante a puberdade e a perimenopausa. A anovulação é considerada anormal, sendo causa de infertilidade em 30% dos casos. [98,99] Durante a menarca, a ausência de ovulação é atribuída à imaturidade do eixo hipotálamo-hipófise-ovário, por consequência da falta de coordenação na secreção de GnRH. Durante a perimenopausa, os fatores ováricos e a desregulação dos fatores de *feedback* são os principais responsáveis. Um dos sinais cardinais da anovulação é a ocorrência de ciclos menstruais irregulares ou ausentes. Hemorragias anovulatórias podem ser abundantes e prolongadas especialmente depois de um longo intervalo de amenorreia. A fisiologia deste fenómeno

está relacionada com uma falha do mecanismo de *feedback* em que o aumento dos níveis de estrogénio resulta numa diminuição da FSH com posterior declínio dos níveis de estrogénio. Em ciclos anovulatórios, a secreção de estrogénio contínua, resulta na proliferação endometrial com o crescimento instável subsequente. A cura/recuperação do próprio endométrio é irregular e dessincronizada. [1]

Para todas as mulheres, a avaliação do fluxo menstrual excessivo e anormal inclui uma história médica e ginecológica completa, com a exclusão de gravidez e a consideração da possibilidade de malignidade. A história clínica deve abordar as causas de amenorreia primária/secundária ou oligoamenorreia, história medicamentosa, doenças crónicas e psiquiátricas, assim como detalhes de gravidezes prévias. Ao exame físico é importante avaliar o IMC, uma vez que tanto a obesidade como a anorexia podem ter influências hormonais. O hirsutismo pode dar pistas no sentido de síndrome do ovário poliquístico (SOPQ) ou um tumor secretor de androgénios. Na doente com amenorreia primária é importante excluir uma malformação do trato genital. [1, 100]

Os exames imagiológicos estão recomendados em mulheres que têm história consistente com anovulação crónica. A ecografia transvaginal é o exame ideal para a avaliação destas doentes, avalia as características ováricas e além disso a patologia endometrial. A histerossonografia e histeroscopia são exames de segunda linha para caracterização de patologia intrauterina, de acordo com o referido em secções anteriores. Perante hemorragias anovulatórias em mulheres com 35 a 40 anos de idade, em mulheres mais jovens obesas e com história de anovulação prolongada será importante a obtenção de material para estudo histológico. [100]

O tratamento da anovulação é dependente da causa, contudo todas devem ser aconselhadas a manter um estilo de vida saudável, com controlo do peso, alimentação equilibrada e redução do

stress. A abordagem da doente depende do desejo de engravidar no futuro, assim como difere da preocupação da mesma com os riscos de uma menopausa precoce.

Nas adolescentes, é administrado um progestativo cíclico como opção terapêutica. A eventual maturação do eixo hipotálamo-hipófise-ovariano geralmente resultará no estabelecimento de menstruações regulares. Os contraceptivos orais são usados em mulheres com hemorragias disfuncionais de causa anovulatória que também necessitam de contraceção. O citrato de clomifeno é usado em mulheres que desejam engravidar, como indutor da ovulação. A regularidade de ciclo daí resultante será um sinal indireto da eficácia terapêutica. [100]

Nas mulheres que se encontram na perimenopausa o tratamento é baseado progestativos cíclicos, DIU com levonorgestrel, que demonstram grandes benefícios na qualidade de vida. [101] Doentes sem desejo de futuras gravidezes, com patologia pélvica associada, e nas quais o tratamento médico falhou, a cirurgia é recomendada.

A SOPQ é uma possível causa de hemorragia uterina disfuncional. Para o diagnóstico de SOPQ, três dos dois critérios têm de estar presentes: excesso de androgénios, disfunção ovulatória e ovários poliquísticos. Este método inclui uma exclusão obrigatória de outras causas que possam mimetizar a SOPQ como a patologia tiroidea, hiperprolactinemia, hiperplasia supra-renal congénita. Menstruação pouco frequente ou ausente é um sinal típico da síndrome. As alterações endócrinas e metabólicas presentes na SOPQ justificam a sua capacidade de provocar alterações complexas no endométrio que contribuem para a disfunção endometrial, infertilidades, abortos de repetição, HE e CE.

Nas adolescentes, o diagnóstico deve ser baseado na presença clínica/bioquímica de hiperandrogenismo na presença de oligomenorreia persistente, uma vez que os sintomas de anovulação ou ovário poliquístico podem ser normais durante a fase de maturação. Um exame físico

geral cuidadoso deve pesquisar sinais de excesso de androgénios (hirsutismo, acne, alopecia, excesso de peso). O exame ecográfico do ovário apresenta morfologia poliquística se forem visíveis 12 ou mais folículos com 2-9mm de diâmetro, ou se o ovário aumentar o seu tamanho em mais de 10mL em cada um deles. [102]

O tratamento de primeira linha consiste na terapêutica baseada em contraceptivos hormonais como uma primeira abordagem das irregularidades menstruais, hirsutismo, e acne. Estas mulheres devem ser alvo de intervenções de estilo de vida para normalizar o excesso de peso característico, e reduzir o risco de eventos cardiovasculares, cerebrovasculares e diabetes associados. [1]

## Conclusão

A prevalência de patologia endometrial assintomática em mulheres em idade fértil tem assumido maior relevância na prática clínica com a disseminação da utilização da ecografia. No entanto a abordagem ideal na maioria dos casos permanece por estabelecer.

Os fatores com mais influência no desenvolvimento de patologia endometrial estão associados ao aumento da exposição estrogénica, idade avançada, obesidade, HTA, ciclos anovulatórios e tratamento com tamoxifeno. Não existem programas de rastreio das patologias endometriais assintomáticas, no entanto, o risco individual de cada mulher tem de ter sido em consideração na prática clínica.

Os PE e HE ainda não têm uma prevalência definida na pré-menopausa como patologia assintomática. Os PE achados acidentalmente em exames de rotina apresentam transformação maligna em 0,5 até 13% dependendo dos fatores de risco e patologia endometrial de base associada.

HE atípica progride para CE em 23% dos casos num período de 4 anos, e está presente em 2-5% das mulheres antes dos 40 anos, com destaque concomitante da sua forte associação com obesidade

Nas mulheres sob terapêutica de tamoxifeno, sem patologia endometrial prévia, têm risco de desenvolver pólipos em 1,9% e HE atípica em 0,7%, sendo que se sugere que tendo em conta os fatores de risco, não existe um risco acrescido de desenvolver CE. A ACOG refere que mulheres pré-menopáusicas sem fatores de risco para CE, não necessitam de cuidados diferentes dos recomendados para a população geral.

As evidências sugerem que mulheres com problemas recorrentes na implantação têm achados histeroscópicos anormais em 25 a 50% dos casos, estando o seu tratamento associado a um aumento da taxa de gravidez. Apesar da endometrite crónica poder estar presente em mulheres inférteis num intervalo que varia de 0,2 a 46%, ainda existe uma incerteza do impacto desta na reprodução. Os pólipos presentes em 23,4% dos casos, estão associados a adicionais alterações vasculares na camada funcional do endométrio, e apesar de ser maioritariamente recomendado o seu tratamento em mulheres inférteis, o benefício da polipectomia pode não ser o melhor pelo envolvimento difuso do endométrio. A ressecção dos miomas detetados em 5-10% dos casos, traduz-se no aumento da taxa de gravidez. Sinéquias intrauterinas podem ser causa de infertilidade em 8,5% dos casos de infertilidade feminina.

Pela estreita relação entre o ciclo ovário e uterino, facilmente se percebe a necessidade de diagnóstico e tratamento de alterações hormonais existentes que possam interferir no endométrio.

O significado clínico de todas estas lesões ainda não está claro como se pretende. A abordagem deve ter em conta a manutenção da função reprodutiva, para além da qualidade de vida no geral. De um modo geral, a histeroscopia demonstra ser o exame de diagnóstico mais recomendado.

A estratificação do risco de cada patologia baseada em dados objetivos e reprodutíveis, exige a compreensão da história natural de cada uma. Existe uma necessidade internacional da criação de um projeto de investigação que inclua o estudo dos métodos de diagnóstico e tratamento da patologia endometrial assintomática. Devem ser realizados estudos suficientemente evidentes e abrangentes que determinem as relações dos sistemas de recetores hormonais, genéticos, e vias imunes que permitam o desenvolvimento de novos tratamentos.

## **Agradecimentos**

À Professora Isabel Torgal pela autorização concedida para a realização da tese na área da Ginecologia.

À Doutora Maria João Carvalho pelo apoio, disponibilidade, sugestões e orientação ao longo do trabalho.

À minha Família pelo incentivo e apoio.

A todos os demais, o meu muito Obrigada!

## Referências

1. Berek, Jonathan S. editors. Berek & Novak's Gynecology, 14th Edition. Lippincott Williams & Wilkins; 2007.
2. Erickson GF. Physiologic basis of ovulation induction. *Seminars in Reproductive Endocrinology*. 1996;14(4): 287
3. R. Noyes, A. Hertig e J. Rock. Dating the endometrial biopsy. *Am J Obstet Gynecol*. 1975;122(2):262-3
4. Ferenczy A, Bertrand G, Gelfand MM. Proliferation kinetics of human endometrium during the normal menstrual cycle. *Am J Obstet Gynecol* 1979; 133:859-867
5. Schwarz BE. The production and biologic effects of uterine prostaglandins. *Semin Reprod Endocrinol* 1983; 1:189
6. Taylor HS. Endometrial cells derived from donor stem cells in bone marrow transplant recipients. *Jama* 2004;292:81-85.
7. Gouveia D, Bahamondes L, Aldrighi J, Tamanaha S, Ribeiro A, Aoki T. Prevalência de lesões endometriais em mulheres obesas assintomáticas. *Rev Assoc Med Bras* 2007; 53(4): 334-8
8. Cicinelli E, Resta L, Nicoletti R, Tartagni M, Marinaccio M, Bulletti C, et al. Detection of chronic endometritis at fluid hysteroscopy. *J Minim Invasive Gynecol* 2005;12:514–518.
9. Wild RA, Sanfilippo JS, Toledo AA. Endometrial biopsy in the infertility investigation. The experience at two institutions. *J Reprod Med* 1986; 31:954–957.
10. Sahmay S, Oral E, Saridogan E, Senturk L, Atasu T. Endometrial biopsy findings in infertility: analysis of 12,949 cases. *Int J Fertil Menopausal Stud* 1995;40:316-321
11. Johnston-MacAnanny EB, Hartnett J, Engmann LL, Nulsen JC, Sanders MM, Benadiva CA. Chronic endometritis is a frequent finding in women with recurrent implantation failure after in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2010; 93:437–441

12. Féghali J, Bakar J, Mayenga JM, Segard L, Hamou J, Driguez P, et al. Systematic hysteroscopy prior to in vitro fertilization. *Gynecol Obstet Fertil* 2003;31:127–131.
13. Berliere M, Charles A, Galant C, Donnez J. Uterine side effects of tamoxifen: a need for systematic pre-treatment screening. *Obstetrics & Gynecology* 1998; 91: 40-4.
14. Berliere M, Radikov G, Galant C, Piette P, Marbaix E, Donnez J. Identification of women at high risk of developing endometrial cancer on tamoxifen; *European Journal of Cancer* 2000;36 (sup 4): S35-6.
15. Wethington L, Herzog J, Burke M, Sun X, Lerner P, et al. Risk and predictors of malignancy in women with endometrial polyps. *Annals of Surgical Oncology*,; 2011;18(13), 3819–23.
16. Golan A, Cohen-Sahar B, Keidar R, Condrea A, Ginath S, Sagiv R. Endometrial polyps: symptomatology, menopausal status and malignancy. *Gynecol. Obstet. Invest.* 2010;70(2):107-12.
17. Machtinger R, Korach J, Padoa A, et al: Transvaginal ultrasound and diagnostic hysteroscopy as a predictor of endometrial polyps: risk factors for premalignancy and malignancy. *Int J Gynecol Cancer* 2005; 15: 325–328.
18. Goldstein SR, Monteagudo A, Popiolek D, Mayberry P, Timor-Tritsch I: Evaluation of endometrial polyps. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: 669–674.
19. Wolfe SA, Mackles A: Malignant lesions arising from benign endometrial polyps. *Obstet Gynecol* 1962; 20: 542–551.
20. Savelli L, De Iaco P, Santini D, Federica R, Tullio G, Elettra P, et al: Histopathologic features and risk factors for benignity, hyperplasia and cancer in endometrial polyps. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 927–931.

21. Shushan A, Revel A, Rojensky N: How often are endometrial polyps malignant? *Gynecol Obstet Invest* 2004; 58: 212–215.
22. Anastasiadis P, Koutlaki G, Skaphida G, Galazias C, Tsikouras N, Liberis A: Endometrial polyps: prevalence, detection and malignant potential in women with abnormal uterine bleeding. *Eur J Gynecol Oncol* 2000; 21: 180–183.
23. Bettocchi S, Ceci O, Nappi L, Venere R, Masciopinto V, Pansini D, et al: Operative office hysteroscopy without anesthesia: analysis of 4,863 cases performed with mechanical instruments. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2004; 11: 59–61.
24. Ben-Arie A, Goldchmit C, Laviv Y, Levy R, Caspi B, Huszar M, et al: The malignant potential of endometrial polyps. *Eur J Gyencol Reprod Biol* 2004; 115: 206–210.
25. DeWaay J, Syrop H, Nygaard E, Davis A, Van Voorhis J: Natural history of uterine polyps and leiomyomata. *Obstet Gynecol* 2002; 100: 3–7.
26. Lieng M, Qvigstad E, Sandvik L, Jorgensen H, Langebrekke A, Istre O: Hysteroscopic resection of symptomatic and asymptomatic endometrial polyps. *J Minim Invasive Gynecol* 2007; 14: 189–194.
27. Hileeto D, Fadare O, Martel M, Zheng W: Age dependent association of endometrial polyps with increased risk of cancer involvement. *World J Surg Oncol* 2005; 3: 7–14.
28. Antunes A, Costa-Paiva L, Arthuso M, Costa J, Pinto-Neto M. Endometrial polyps in pre- and postmenopausal women: factors associated with malignancy. *Maturitas*. 2007;57:415–21.
29. Fisher B, Constantino J, Wickerham D, Redmond C, Kavanah M, Cronin W, et al: Tamoxifen for the prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *Journal of National Cancer Institute* 1998; 18:1372-1388

30. Baiocchi G, Mancini N, Pazzaglia M, Giannone L, Burnelli L, Giannone E, et al. Malignancy in endometrial polyps: a 12-year experience. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;201:462 e1–4.
31. Lee C, Kaunitz M, Sanchez-Ramos L, Rhatigan M. The oncogenic potential of endometrial polyps: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2010;116:1197–205.
32. Wang H, Zhao J, Lin J. Opportunities and risk factors for premalignant and malignant transformation of endometrial polyps: management strategies. *J Minim Invasive Gynecol.* 2010;17:53–8.
33. Gregoriou O, Konidaris S, Vrachnis N, Bakalianou K, Salakos N, Papadias K, et al. Clinical parameters linked with malignancy in endometrial polyps. *Climacteric.* 2009;12:454–8.
34. Rahimi S, Marani C, Renzi C, Natale E, Giovannini P, Zeloni R. Endometrial polyps and the risk of atypical hyperplasia on biopsies of unremarkable endometrium: a study on 694 patients with benign endometrial polyps. *Int J Gynecol Pathol.* 2009;28:522–8.
35. Lubián López M, Orihuela López, F, García-Berbel L, Boza Novo P, Pozuelo E, et al. Endometrial polyps in obese asymptomatic pre and postmenopausal patients with breast cancer: is screening necessary? *Gynecologic Oncology*,2014;133(1), 56–62.
36. Fernandez J, Rodriguez A, Lopez S, Parrilla F, Montoya F. Hysteroscopic evaluation of endometrial polyps. *Int J Gynaecol Obstet.* 2006;95:144–8.
37. Hassa H, Tekin B, Senses T, Kaya M, Karatas A: Are the site, diameter, and number of endometrial polyps related with symptomatology? *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194: 718–721.
38. Aleem F, Predanic M, Calame R, Moukhtar M, Pennisi J: Transvaginal color and pulsed Doppler sonography of the endometrium: a possible role in reducing the number of dilatation and curettage procedures. *J Ultrasound Med* 1995; 14: 139–145.

39. Carter J, Saltzman A, Hartenbach E, Fowler J, Carson L, Twiggs LB: Flow characteristics in benign and malignant gynecologic tumors using transvaginal color flow map. *Obstet Gynecol* 1994; 83: 125–130.
40. Perez T, Bajo J, Huertas A, Rubio A: Predicting atypia inside endometrial polyps. *J Ultrasound Med* 2002; 21: 125–128.
41. Sidhu S, Allan L, Cattin F, Cosgrove O, Davies H, Do D, et al.: Diagnostic efficacy of SonoVue, a second generation contrast agent, in the assessment of extracranial carotid or peripheral arteries using colour and spectral Doppler ultrasound: a multicentre study. *Br J Radiol* 2006; 79: 44–51.
42. Motashaw D, Dave S: Complications of hysteroscopy. *Gynecol Endosc* 2001; 10: 203–210.
43. Papadia A, Gerbaldo D, Fulcheri F, Ragni N, Menoni S, Zanardi S, et al: The risk of premalignant and malignant pathology in endometrial polyps: should every polyp be resected? *Minerva Ginecol* 2007; 59: 117–124
44. Montgomery, B. E., Daum, G. S., & Dunton, C. J. (2004). Endometrial hyperplasia: a review. *Obstetrical & Gynecological Survey*, 59(5), 368–78.
45. Cunha V, Redondo L, Fatela A, Marques C. Endometrial hyperplasia Hiperplasia endometrial. 2014;8(1):38–44.
46. Rakha E, Wong C, Soomro I, Chaudry Z, Sharma A, Deen S, et al: Clinical outcome of atypical endometrial hyperplasia diagnosed on an endometrial biopsy: institutional experience and review of literature. *Am J Surg Pathol* 2012, 36(11):1683–1690
47. Sherman E. Theories of endometrial carcinogenesis: a multidisciplinary approach. *Mod Pathol* 2000;13:295-308.

48. Sturgeon R, Sherman E, Kurman J, Berman M, Twiggs L, Barrett R, et al. Analysis of histopathological features of endometrioid uterine carcinomas and epidemiologic risk factors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998;7:231-5.
49. Trimble L, Kauderer J, Zaino R, Silverberg S, Lim C, Burke J, et al: Concurrent endometrial carcinoma in women with a biopsy diagnosis of atypical endometrial hyperplasia. *Cancer* 2006, 106:812–819.
50. Agorastos T, Bontis J, Vakiani A, Vavilis D, Constantinidis T.: treatment of endometrial hyperplasias with gonadotrophin-releasing hormone agonist: pathological, clinical, morphometric and DNA-cytometric data. *Gynecol Onco* 1997;65:102-14
51. Goncharenko M., Beniuk V, Kalenska V, Demchenko M., Spivak Y, Bubnov V.: Predictive diagnosis of endometrial hyperplasia and personalized therapeutic strategy in women of fertile age. *The EPMA Journal*, 2003;4(1), 24.
52. Carrara L, Gadducci A, Landoni F, Maggino T, Scambia G, Galletto L, et al: Could different follow-up modalities play a role in the diagnosis of asymptomatic endometrial cancer relapses?: an Italian multicentric retrospective analysis. *International Journal of Gynecological Cancer : Official Journal of the International Gynecological Cancer Society*; 2012 22(6), 1013–9.
53. Secção de Ginecologia Oncológica, Sociedade Portuguesa de Ginecologia: Cancro Ginecológico, Reunião do Consenso Nacional, Coimbra 2010
54. Mingels M, Geels P, Pijnenborg M, Van der Wurff, A, Van Tilborg G, Van Ham M, et al.: Histopathologic assessment of the entire endometrium in asymptomatic women. *Human Pathology*; 2013,44(10), 2293–301.

55. Hill J, Carroll W, Matthews C.: Unanticipated uterine pathologic finding after morcellation during robotic-assisted supracervical hysterectomy and cervicosacropexy for uterine prolapse. *Female Pelvic Medicine & Reconstructive Surgery*, 2014 20(2), 113–5.
56. Minagawa Y, Sato S, Ito M, Onohara Y, Nakamoto S, Kigawa, J.: Transvaginal ultrasonography and endometrial cytology as a diagnostic schema for endometrial cancer. *Gynecologic and Obstetric Investigation*; 2005, 59(3), 149–54.
57. Kaaks R, Lukanova A, Kurzer MS. Obesity, endogenous hormones, and endometrial cancer risk: a synthetic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2002;11:1531-43
58. Terakawa N, Kigawa J, Taketani Y, Yoshikawa H, Yajima A, Noda K et al. The behavior of endometrial hyperplasia: a prospective study. Endometrial Hyperplasia Study Group. *J Obstet Gynaecol Res* 1997;23: 223–230.
59. Argenta P, Svendsen C, Elishaev E, Gloyeske N, Geller M, Edwards P, et al.: Hormone receptor expression patterns in the endometrium of asymptomatic morbidly obese women before and after bariatric surgery. *Gynecologic Oncology*, 2004 133(1), 78–82.
60. Amaral N, Robalo R, Fatela A, Alfredo M. Artigo de Revisão: Tamoxifeno e espessamento endometrial assintomático. *Acta Obs e Ginecol Port*. 2008;
61. Creasmam W, Sims J: Endometrial carcinoma, retirado de [www.emedicine.com/](http://www.emedicine.com/) em 25 de Janeiro de 2007.
62. Ismail S: Pathology of endometrium treated with tamoxifen. *Journal of Clinical Pathology* 1994; 47:827-833.
63. Mourits M, De Vries E, Willemsse P, Hoor K, Hollema H, Van der Zee A: Tamoxifen treatment and gynaecologic side effects: a review. *Obstetrics & Gynecology* 2001; 97(5): 855-66.

64. ACOG Committee on gynaecologic practice: Committee Opinion number 336 - Tamoxifen and Uterine Cancer. *Obstetrics and Gynecology* 2006; 107(6):1475-1478.
65. National Cancer Institute: Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) program: SEER database: Incidence – SEER 9 regs public-Use, 2003. Retirado de [http://seer.cancer.gov/faststats/html/inc\\_corp.html](http://seer.cancer.gov/faststats/html/inc_corp.html), em Janeiro de 2007.
66. Bernstein L, Deapen D, Cerhan J: Tamoxifen therapy for breast cancer and endometrial cancer risk. *Journal of National Cancer Institute* 1999; 91: 1654-62.
67. Fisher B, Constantino J, Redmond C, Fisher E, Wickerham D, Cronin W: Endometrial cancer in tamoxifen-treated breast cancer patients: findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-14 Study. *Journal of National Cancer Institute* 1994; 86:527-37.
68. World Health Organization. Reproductive, Maternal and Child Health European Regional Office. Definitions and indicators in family planning maternal & child health and reproductive health used in the Who regional office for Europe 2001;1-14.
69. Coughlan C, Ledger W, Wang Q, Liu F, Demiroglu A, Gurgan T, et al Recurrent implantation failure: definition and management. *Reproductive Biomedicine Online*, 2014 28(1), 14–38.
70. Demiroglu A, Gurgan T: Effect of treatment of intrauterine pathologies with office hysteroscopy in patients with recurrent IVF failure. *Reprod. Biomed. Online*; 2004 590–594.
71. Rama Raju A, Shashi Kumari G, Krishna K.M, Prakash G.J, Madan K: Assessment of uterine cavity by hysteroscopy in assisted reproduction programme and its influence on pregnancy outcome. *Arch. Gynecol. Obstet.*;2006 160–164.
72. Makrakis E, Pantos K: The outcomes of hysteroscopy in women with implantation failures after in-vitro fertilization: findings and effect on subsequent pregnancy rates. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2010 22, 339–343.

73. Coughlan C, Yuan Xi, Demirel A, Ledger W, Li C: Factors affecting the outcome of 'Endometrial Scratch' in women with recurrent implantation failure. *J. Reprod. Med.*, in press. 2014, 59(1-2):39-43
74. Carvalho M, Aguiar N, Tomioka R, Oliveira M, Frantz N, Ueno J: Functional endometrial polyps in infertile asymptomatic patients: a possible evolution of vascular changes secondary to endometritis. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology*; 2013, 170(1), 152–6.
75. Maybin A, Critchley O, Jabbour N: Inflammatory pathways in endometrial disorders. *Mol Cell Endocrinol* 2011;335:42–51.
76. Blank M, Shoenfeld Y: Antiphospholipid antibody-mediated reproductive failure in antiphospholipid syndrome. *Clin Rev Allergy Immunol* 2010;38:141–7.
77. Cicinelli E, Matteo M, Tinelli R, Lepera A, Alfonso R, Indraccolo U, et al: Prevalence of chronic endometritis in repeated unexplained implantation failure and the IVF success rate after antibiotic therapy *Hum Reprod.* 2015 Feb;30(2):323-30.
78. Polisseni F, Bambirra EA, Camargos AF: Detection of chronic endometritis by diagnostic hysteroscopy in asymptomatic infertile patients. *Gynecol Obstet Invest* 2003;55:205–210.
79. Adegboyega PA, Pei Y, McLarty J: Relationship between eosinophils and chronic endometritis. *Hum Pathol* 2010;41:33–37.
80. Dechaud H, Maudelonde T, Daures JP, Rossi JF, Hedon B: Evaluation of endometrial inflammation by quantification of macrophages, T lymphocytes, and interleukin-1 and -6 in human endometrium. *J Assist Reprod Genet* 1998;15:612–618.
81. Greenwood SM, Moran JJ: Chronic endometritis: morphologic and clinical observations. *Obstet Gynecol* 1981;58:176–184.

82. Matteo M, Cicinelli E, Greco P, Massenzio F, Baldini D, Falagario T, et al: Abnormal pattern of lymphocyte subpopulations in the endometrium of infertile women with chronic endometritis. *Am J Reprod Immunol* 2009; 61:322–329.
83. Bayer-Garner B, Nickell A, Korourian S: Routine syndecan-1immunohistochemistry aids in the diagnosis of chronic endometritis. *Arch Pathol Lab Med* 2004;128:1000–1003.
84. Crum CP, Egawa K, Fenoglio CM, Richart RM: Chronic endometritis: the role of immunohistochemistry in the detection of plasma cells. *Am J Obstet Gynecol* 1983;147:812–815.
85. Kasius C, Broekmans M, Sie-Go S, Bourgain C, Eijkemans C, Fauser C, et al: The reliability of the histological diagnosis of endometritis in asymptomatic IVF cases: a multicenter observer study. *Human Reproduction (Oxford, England)*, 2012 27(1), 153–8.
86. Yanaihara A, Yorimitsu T, Motoyama H, Iwasaki D, Kawamura T: Location of endometrial polyp and pregnancy rate in infertility patients. *Fertil Steril* 2008;90:180-182.
87. Mollo A, Stile A, Alviggi C, Granata M, Placido G, Perrella A, et al: Endometrial polyps in infertile patients: do high concentrations of interferon-gamma play a role. *Fertil Steril* 2011;96:1209–12
88. Pérez-Medina T, Bajo-Arenas J, Salazar F, Redondo T, Sanfrutos L, Alvarez P, et al. Endometrial polyps and their implication in the pregnancy rates of patients undergoing intrauterine insemination: a prospective, randomized study. *Hum Reprod* 2005;20:1632–5.
89. Stamatellos I, Apostolides A, Stamatopoulos P, Bontis J. Pregnancy rates after hysteroscopic polypectomy depending on the size or number of the polyps. *Arch Gynecol Obstet* 2008;277:395–9.
90. Lieng M, Istre O, Qvigstad E: Treatment of endometrial polyps: a systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2010;89:992–1002

91. Bosteels J, Weyers S, Puttemans P: The effectiveness of hysteroscopy in improving pregnancy rates in subfertile women without other gynaecological symptoms: a systematic review. *Hum Reprod Update* 2010;16:1–11.
92. Isikoglu M, Berkkanoglu M, Senturk Z Endometrial polyps smaller than 1.5cm do not affect ICSI outcome. *Reprod Biomed Online* 2006;12:199-204.
93. Lass A, Williams G, Abusheikha N: The effect os endometrial polyps on outcome in vitro fertilization (IVF) cycles. *J Assist Reprod Genet* 1999;16:410-415.
94. Desai P, Patel P. Fibroids, Infertility and Laparoscopic Myomectomy. *Journal of Gynecological Endoscopy and Surgery* 2011;2(1):36-42. doi:10.4103/0974-1216.85280.
95. Jayakrishnan K, Menon V, Nambiar D. Submucous fibroids and infertility: Effect of hysteroscopic myomectomy and factors influencing outcome. *Journal of Human Reproductive Sciences* 2013;6(1):35-39. doi:10.4103/0974-1208.112379.
96. Shokeir T, El-Shafei M, Yousef H, Allam F, Sadek E: Submucous myomas and their implications in the pregnancy rates of patients with otherwise unexplained primary infertility undergoing hysteroscopic myomectomy: a randomized matched control study. *Fertil.Steril.* 2010,94, 724-729
97. Apter D, Vihko R: Early menarche, a risk factor for breast cancer, indicates early onset of ovulatory cycles. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;57:82-86.
98. Treloar AE, Boynton RE, Behn BG, et al. Variation of the human menstrual cycle through reproductive life. *Int J Fertil* 1967;12(Pt2):77-126.
99. Sherman B, Korenman S: Hormonal characteristics of the human menstrual cycle throughout reproductive life. *J Clin Invest* 1975, 55: 699
100. ACOG Practice Bulletin. Management of anovulatory bleeding. *Int J Gynaecol Obstet* 2001;72:263-271.

101. Heliovaara-Peippo S, Halmesmaki K, Hurskainen R. The effect of hysterectomy or levonorgestrel-releasing intrauterine system on lower abdominal pain and back pain among women treated for menorrhagia: a five-year randomized controlled trial. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2009;88:1389-1396.
102. Carmina E, Oberfield SE, Lobo RA. The diagnosis of polycystic ovary syndrome in adolescents. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 203:201e1-e5