



FMUC FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DE COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

CRISTINA MARIA GOMES PAIS

INFERTILIDADE E PATOLOGIA TUBÁRIA

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE GINECOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

MESTRE SIMONE FILIPA CARRASQUEIRA SUBTIL

NOVEMBRO/2018

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Infertilidade e patologia tubária

ÁREA CIENTÍFICA DE GINECOLOGIA

Cristina Maria Gomes Pais

Trabalho realizado sob a orientação de:

MESTRE SIMONE FILIPA CARRASQUEIRA SUBTIL

Correio Eletrónico: simonefcsutil@gmail.com

Tabela de conteúdos

| | |
|--|------|
| Índice de Figuras..... | iv |
| Índice de Tabelas | vi |
| Abreviaturas | viii |
| Resumo..... | x |
| Abstract | xii |
| Introdução..... | 1 |
| Materiais e Métodos | 2 |
| As trompas de falópio e o seu papel na reprodução humana | 3 |
| Infertilidade por patologia tubária..... | 4 |
| Epidemiologia | 4 |
| Etiopatogenia | 5 |
| 1. Doença inflamatória pélvica | 7 |
| 2. Salpingite ístmica nodosa | 11 |
| 3. Endometriose..... | 12 |
| 4. Patologia endometrial e miometrial | 13 |
| 5. Apendicite aguda complicada por perfuração..... | 13 |
| 6. Antecedentes de cirurgia tubária/pélvica | 13 |
| 7. Dispositivos de contraceção intrauterinos | 14 |
| 8. Agenesia e duplicação tubária | 14 |
| Diagnóstico | 15 |
| 1. História clínica e exame físico..... | 15 |
| 2. Avaliação laboratorial..... | 16 |

| | |
|---|-----------|
| 3. Imagiologia..... | 17 |
| 1. Bloqueio tubário distal..... | 23 |
| 1.1. Bloqueio tubário completo - Hidrossalpinge..... | 24 |
| 1.2. Bloqueio tubário incompleto - Fimose / aglutinação fimbrial..... | 26 |
| 2. Bloqueio tubário proximal | 26 |
| 3. Alterações tubárias - duplicação tubária | 27 |
| Conclusão..... | 28 |
| Agradecimentos | 28 |
| Referências bibliográficas | 29 |

Índice de Figuras

| | |
|---|-----------|
| Figura 1. Causas de patologia nas trompas de Falópio consoante a sua localização anatômica. | 5 |
| Figura 2. Histerossalpingografia. | 18 |

Índice de Tabelas

| | |
|--|----|
| Tabela 1. Fatores de infertilidade por patologia tubária..... | 6 |
| Tabela 2. Vantagens e desvantagens dos exames imagiológicos..... | 20 |
| Tabela 3. Vantagens e desvantagens de cirurgia de reconstrução tubária e de fertilização <i>in vitro</i> | 22 |

Abreviaturas

| | |
|--------|---|
| ASRM | Sociedade Americana de Medicina Reprodutiva |
| DIP | Doença Inflamatória Pélvica |
| FIV | Fertilização <i>In Vitro</i> |
| FTI | Fator Tubário da Infertilidade |
| VIH | Vírus da Imunodeficiência Humana |
| HSG | Histerossalpingografia |
| HSPs | Proteínas de choque térmico |
| HyCoSy | Histerossonografia contrastada |
| MMPs | Metaloproteínases de matriz |
| MOMP | Proteína da membrana externa |
| OMS | Organização Mundial da Saúde |
| PMA | Procriação medicamente assistida |
| RM | Ressonância Magnética |
| SHO | Síndrome de Hiperestimulação Ovárica |
| SIN | Salpingite Ístmica Nodosa |
| SRS | Sociedade de Cirurgiões Reprodutivos |
| TBG | Tuberculose Genital |
| THL | Hidrolaparoscopia transvaginal |

Resumo

A infertilidade define-se como a incapacidade de obter uma gravidez após 12 meses de relações sexuais regulares e desprotegidas, sendo que a causa mais comum de infertilidade feminina é a patologia tubária. Quando uma patologia compromete o normal funcionamento das trompas provocando infertilidade, designamos este fenómeno por fator tubário da infertilidade, que é responsável por cerca de 25% a 35% de todos os casos de infertilidade feminina.

Os determinantes etiológicos do fator tubário da infertilidade podem ser adquiridos, como as infeções, endometriose, trauma cirúrgico, pólipos ou miomas, ou podem ser congénitos, como a agenesia ou duplicação tubária.

O diagnóstico de infertilidade feminina deve iniciar-se com a realização da história clínica e exame físico completo. Os métodos de diagnóstico mais utilizados atualmente são a ecografia endovaginal, a histerossalpingografia, a histerossonografia contrastada, a laparoscopia com prova de cromotubação e a salpingografia seletiva.

As abordagens terapêuticas que se têm vindo a desenvolver englobam tanto procedimentos cirúrgicos como a procriação medicamente assistida, nomeadamente a fertilização *in vitro*.

Ao longo das últimas décadas avanços científicos significativos têm sido alcançados, nomeadamente no que concerne ao fator tubário da infertilidade, embora ainda não sejam totalmente conhecidos os mecanismos subjacentes à patogenicidade de alguns fatores etiológicos. É ainda necessário apurar a eficácia de alguns procedimentos terapêuticos utilizados para tratar mulheres com fator tubário da infertilidade e as suas possíveis implicações futuras na gravidez. Desta forma, torna-se necessário compreender a sua epidemiologia, etiologia e fisiopatologia, assim como determinar quais são os métodos de diagnóstico mais adequados e quais as abordagens terapêuticas existentes atualmente.

Palavras-chave: infertilidade feminina; patologia tubária; doença inflamatória pélvica; salpingite; infeções por *chlamydia*.

Abstract

Infertility is defined as the inability of achieving a pregnancy after 12 months of regular and unprotected intercourse. The most common cause of female infertility is associated to the pathology of the fallopian tubes. When a pathology compromises the normal functioning of the tubes causing infertility, we name such phenomenon by tubal factor infertility which is responsible for about 25% to 35% of all the cases of female infertility.

The several etiologies of tubal factor infertility can be acquired, such as infections, endometriosis, surgical trauma, polyps or myomas, or they may be congenital, such as agenesis or tubal duplication.

The diagnosis of female infertility should begin with a clinical history and a complete physical examination. Currently the most common used diagnosis procedures are the endovaginal ultrasonography, hysterosalpingography, hysterosalpingo contrast sonography, laparoscopy with chromopertubation and selective salpingography.

The therapeutic approaches that have been developed include both surgical procedures such as medically assisted procreation, namely *in vitro* fertilization.

For the last decades, significant scientific advances have been achieved, namely concerning tubal factor infertility, although the mechanisms underlying the pathogenicity of some etiological factors are not yet fully understood. It is also necessary to determine the efficacy of some therapeutic procedures used to treat women with tubal factor infertility and their possible future implications in pregnancy. Therefore, it is necessary to understand its epidemiology, etiology and pathophysiology, as well as to determine the most appropriate diagnostic methods and the current therapeutic approaches.

Keywords: female infertility, fallopian tube disease, pelvic inflammatory disease, salpingitis e chlamydia infections

Introdução

A infertilidade define-se pela incapacidade de obter uma gravidez após 12 meses de relações sexuais regulares e desprotegidas¹. As causas subjacentes podem ser atribuídas a condições patológicas que afetam um ou ambos os membros do casal, sendo a infertilidade feminina mais prevalente que a masculina^{2, 3}.

As trompas de Falópio são um órgão importante na reprodução humana. Quando um fenômeno patológico compromete o normal funcionamento das trompas provocando infertilidade, designamo-lo por fator tubário da infertilidade (FTI). A patologia da trompa de Falópio é a causa mais comum de infertilidade feminina³, sendo responsável por cerca de 25% a 35% destes casos⁴. Sendo multifatorial, a infertilidade feminina pode ser causada por alterações anatómicas dos órgãos genitais, quer sejam congénitas ou adquiridas².

O FTI por alterações anatómicas congénitas inclui as agenesias ou duplicações tubárias; as causas adquiridas incluem as infeções, a endometriose, o trauma cirúrgico e a patologia estrutural endometrial, como os pólipos ou os miomas^{3, 5, 6}.

Atualmente, o FTI surge mais frequentemente como consequência de infeções³. As infeções genitais femininas são um importante problema de saúde pública devido à sua elevada incidência e às possíveis sequelas a longo prazo⁷. As infeções não complicadas do trato genital inferior, quando não tratadas, podem evoluir para uma doença inflamatória pélvica (DIP) - inflamação e infeção do trato genital superior feminino – que pode afetar o endométrio, as trompas uterinas, os ovários ou o peritoneu pélvico, provocando endometrite, salpingite, abscesso tubo-ovário ou peritonite pélvica, consoante o(s) local(ais) afetado(s)^{8, 9}. A maioria dos casos de FTI ocorre devido a salpingite - inflamação das superfícies epiteliais das trompas de Falópio – e subseqüentes aderências pélvico-peritoneais, ambas causadas principalmente por infeções prévias ou persistentes⁷.

De facto, aproximadamente 15% das mulheres com DIP desenvolvem FTI, sendo o número de episódios de DIP que uma mulher experimenta diretamente proporcional ao risco de infertilidade⁷. No entanto, a maioria das mulheres com FTI não tem uma história de DIP aguda clinicamente diagnosticada, desenvolvendo uma salpingite assintomática ou com sintomatologia ligeira como resultado da infeção do trato genital superior^{7, 9}. A DIP desencadeada por agentes etiológicos como a *Chlamydia trachomatis* e a *Neisseria gonorrhoeae* é a que mais se relaciona com o desenvolvimento do FTI^{3, 7, 9}.

A infertilidade por patologia tubária tem ganho especial destaque uma vez que é considerada uma das causas mais frequentes de infertilidade. Deste modo, este trabalho tem como objetivo reunir a evidência mais atual acerca da infertilidade de causa tubária, utilizando para esse fim a literatura dos últimos 10 anos, abordando o papel das trompas de Falópio na reprodução humana, a epidemiologia, etiologia, fisiopatologia, métodos complementares de diagnóstico e abordagem terapêutica da infertilidade feminina de etiologia tubária.

Materiais e Métodos

Foi realizada uma pesquisa *online*, na *Pubmed*, com os termos MeSH *female infertility*, *fallopian tube disease*, *pelvic inflammatory disease*, *salpingitis* e *chlamydia infections*, englobando as publicações realizadas entre 2008 e 2018 e focada na epidemiologia, etiologia, fisiopatologia, semiologia, diagnóstico e intervenções terapêuticas. Foram incluídos apenas artigos redigidos em inglês. Analisaram-se os artigos resultantes, dando primazia às revisões sistemáticas, meta-análises, ensaios clínicos controlados e randomizados, consoante o relevo da sua referência na literatura.

Utilizando os mesmos termos foram também usadas as bases de dados *ClinicalKey* e *AcessMedicine*, de onde se extraíram capítulos relevantes sobre o tema, de vários livros.

O presente trabalho incluiu 51 publicações científicas.

AS TROMPAS DE FALÓPIO E O SEU PAPEL NA REPRODUÇÃO HUMANA

As trompas de Falópio são estruturas tubulares e musculomembranasas que unem os ovários ao útero. Histologicamente contêm uma camada serosa, mais externa, seguida de uma camada muscular composta por duas camadas de músculo liso: uma interna, com feixes circulares, e outra externa, que apresenta maioritariamente feixes longitudinais. Estas, ao contraírem, permitem o transporte de produtos secretados, de gâmetas e do embrião. A camada submucosa contém nervos, vasos sanguíneos e linfáticos. A camada mucosa tem uma função secretora e o seu epitélio de revestimento é formado por células cilíndricas simples ciliadas e não ciliadas, que produzem fluidos e permitem o transporte de materiais através da sua ação ciliar¹⁰.

As trompas de Falópio dividem-se em várias regiões consoante as suas características histológicas e funções fisiológicas⁵. Ordenadas do ovário em direção ao útero temos:

- as fímbrias, que contêm maioritariamente células epiteliais ciliadas;
- a ampola, local onde ocorre a fecundação;
- o istmo, que apresenta um grande número de células epiteliais secretoras, produtoras do fluido tubário;
- a porção intramural, que promove a passagem do embrião para o útero e inibe a entrada de conteúdo uterino para a cavidade abdominal^{11, 12}.

As trompas de Falópio reagem à presença de espermatozoides e otimizam o microambiente dentro do seu lúmen, regulando a viscosidade do fluido tubário, a contração muscular e promovem o reconhecimento ovócito-espermatozoide. A viscosidade do fluido tubário varia consoante a concentração de proteínas e influencia a taxa de fluxo do fluido tubário. A concentração de proteínas no fluido é mais baixa na ovulação e mais alta durante a menstruação¹¹. Por sua vez, a contração muscular realizada pelo músculo liso das trompas é controlada pelos telócitos através da ação hormonal. Acredita-se que estas células *pacemaker*, que apresentam recetores para os estrogénios e a progesterona, estejam envolvidas na ação contrátil das trompas de Falópio, facilitando a passagem dos espermatozoides até ao local de fecundação¹³. Relativamente ao reconhecimento ovócito-espermatozoide, este é mediado por proteínas de choque térmico (HSPs) presentes no espermatozoide¹¹.

Os gâmetas reúnem-se na junção ampola-istmo, onde ocorre a fecundação. De seguida, o zigoto é transportado ao longo da trompa de Falópio, em direção ao útero, sofrendo, simultaneamente, um processo de divisão celular e de transporte. A ativação da ação ciliar, da contração muscular e do fluxo de fluido tubário são responsáveis por este mecanismo de transporte^{10, 11}. O desenvolvimento e o transporte simultâneos do embrião nas trompas são fenómenos inseparáveis sob condições fisiológicas normais¹¹.

As trompas de Falópio desempenham um papel fundamental no que diz respeito à fertilidade, garantindo a colheita e o transporte de ovócitos, espermatozoides e embriões. Além disso, permitem concluir o processo de capacitação dos espermatozoides - alterações na membrana espermática que facilitam a fecundação - através de moléculas presentes no fluido tubário. Assim, as trompas garantem a otimização das condições físicas necessárias para que ocorra o processo de fecundação e, após

este, ajustam cada um dos seus componentes para garantir a sobrevivência e um normal desenvolvimento do embrião acabado de formar^{6, 10, 11}.

INFERTILIDADE POR PATOLOGIA TUBÁRIA

Epidemiologia

Estima-se que cerca de 9% das mulheres em idade reprodutiva são inférteis⁷. A infertilidade de causa feminina representa aproximadamente 65% dos casos de infertilidade. O fator tubário é das causas mais comuns³, estando presente em cerca de 30% das mulheres inférteis¹⁴. A infertilidade por fator tubário é mais comum em mulheres de países em desenvolvimento. Estudos indicam que representa mais de 85% dos casos de infertilidade feminina em regiões da África Subsaariana, em comparação com 33% dos casos em todo o mundo⁷.

A doença inflamatória pélvica é uma das principais causas de infertilidade. Estudos indicam que 15% das mulheres com DIP desenvolvem infertilidade por fator tubário e que o número de episódios desta doença é diretamente proporcional ao risco de infertilidade⁷.

A *Chlamydia trachomatis* é responsável por cerca de 50% dos casos de DIP aguda nos países desenvolvidos⁶. Em 2012, a Organização Mundial da Saúde (OMS) estimou a prevalência global de clamídia em cerca de 4,2% das mulheres entre os 15 e os 49 anos de idade. A maioria das infecções por este agente é observada na Região do Pacífico Ocidental e nos Estados Unidos da América¹⁵. Estima-se que anualmente esta bactéria afete aproximadamente 1,5 milhão de cidadãos americanos⁷.

A *Neisseria gonorrhoeae*, embora menos prevalente que a *C. trachomatis* nos Estados Unidos, é o segundo agente etiológico de DIP mais relatado no país⁷. A sua incidência no mundo ocidental diminuiu nas últimas décadas, assim como em África, onde as infecções genitais são extremamente disseminadas².

Nos Estados Unidos, em 2007, a prevalência de *Mycoplasma genitalium*, outro agente responsável por DIP, nos adultos jovens foi de 1% e foi detetado entre 15 a 20% das mulheres sexualmente ativas com comportamentos de alto risco⁷.

Um estudo realizado na Nigéria com mulheres inférteis, em 2015, identificou que a vaginose bacteriana esteve associada ao dobro do risco de desenvolvimento de DIP em 35,3% dos casos. Já um estudo semelhante feito no Egito observou uma prevalência da doença em 36,6% dos casos de infertilidade feminina. Por outro lado, foi identificada na Holanda uma prevalência de vaginose bacteriana de 8,6%, dando credibilidade à noção de que a ocorrência desta patologia varia de acordo com a localização geográfica¹⁶.

A tuberculose genital (TBG) é uma causa significativa de infertilidade, com uma incidência de cerca de 13% em mulheres de países em desenvolvimento. Esta patologia é comum nos locais onde a exposição ao *Mycobacterium tuberculosis* é elevada⁷. Em 2015 estimou-se que cerca de 10,4 milhões de pessoas desenvolveram tuberculose, sendo que 60% dos casos foram observados no Sudeste Asiático e nas regiões do Pacífico Ocidental. Um estudo realizado pelo Conselho Indiano de Pesquisa Médica estimou que a prevalência de tuberculose genital feminina na Índia era de 19% em 2011 e aumentou para 30%

em 2015¹⁷. Esta patologia é causa comum de oclusão tubária distal para mulheres do norte da Índia e do Nepal¹⁸.

A endometriose é observada em mulheres de todos os grupos étnicos e sociais, estimando-se que afete aproximadamente 10% a 15% das mulheres em idade reprodutiva. Estudos indicam que 25% a 50% das mulheres inférteis têm endometriose e que 30% a 50% das mulheres com endometriose são inférteis, representando cerca de 176 milhões de pessoas afetadas a nível mundial^{19, 20}.

Etiopatogenia

As trompas de Falópio apresentam uma anatomia única que torna os segmentos tubários propensos a espasmos, acumulação de secreções, obstrução provocada por muco e cicatrizes por inflamação prévia. Estes fatores provocam obstrução, levando a infertilidade de causa tubária¹⁴. O bloqueio tubário pode ocorrer nas porções proximal, medial ou distal da trompa, ou envolver as porções proximal e distal da trompa simultaneamente (Figura 1)⁶.

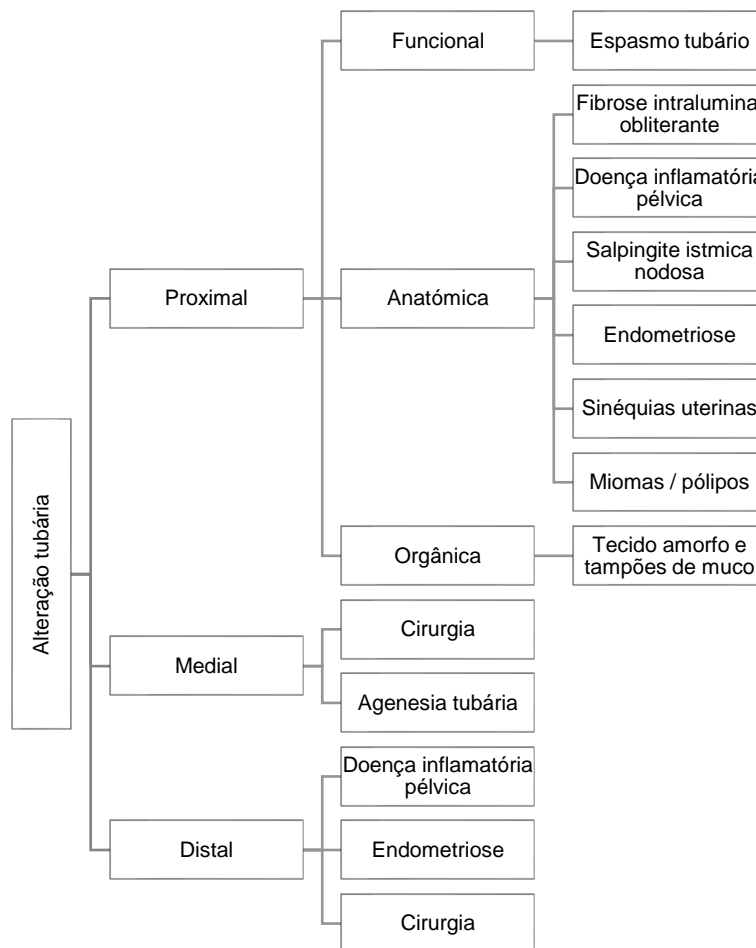


Figura 1. Causas de patologia nas trompas de Falópio consoante a sua localização anatômica.

O bloqueio proximal das trompas de Falópio impede a passagem do espermatozoide até à porção distal da trompa onde ocorre a fecundação³. Este bloqueio pode ser causado por doença inflamatória pélvica,

salpingite ístmica nodosa, material de tecido amorfo e tampões de muco, endometriose, fibrose intraluminal obliterante, sinéquias uterinas, miomas ou pólipos adjacentes aos *ostia tubae*. Já o bloqueio medial da trompa de Falópio pode ocorrer após um procedimento cirúrgico ou como consequência de uma ausência segmentar congênita⁶. As aderências pós cirurgia, a endometriose e a DIP podem causar bloqueio tubário distal, impedindo a captura do ovócito pela trompa de Falópio. Esta porção tubária pode apresentar alterações com diversos graus de gravidade: leve, quando existe aglutinação fimbrial; moderada, associada a fimose fimbrial de graus variáveis e grave, quando há obstrução completa, causando hidrossalpinge^{3, 6}.

Podemos ainda dividir os fatores responsáveis pela infertilidade por fator tubário em alterações congênitas e a adquiridas (Tabela 1).

Tabela 1. Fatores de infertilidade por patologia tubária

| ETIOLOGIA | |
|---|---|
| ALTERAÇÕES CONGÊNITAS / ANATÓMICAS | <p>Agenesia tubária</p> <p>Duplicação tubária</p> |
| ALTERAÇÕES ADQUIRIDAS | <p>DIP</p> <p style="padding-left: 40px;"><i>Chlamydia trachomatis</i></p> <p style="padding-left: 40px;"><i>Neisseria gonorrhoeae</i></p> <p style="padding-left: 40px;">Micoplasmas genitais</p> <p style="padding-left: 40px;">Microrganismos da flora vaginal</p> <p style="padding-left: 40px;"><i>Mycobacterium tuberculosis</i></p> <p>Endometriose</p> <p>Patologia endometrial (pólipos) e miometrial (miomas)</p> <p>Antecedentes de apendicite aguda complicada por perfuração</p> <p>Antecedentes de cirurgia tubária/pélvica</p> <p>Colocação de dispositivos contraceptivos intrauterinos complicada por infecção</p> |

DIP - doença inflamatória pélvica.

Serão abordados de seguida os fatores etiológicos mais frequentes de FTI, assim como a sua respetiva fisiopatologia.

1. Doença inflamatória pélvica

A doença inflamatória pélvica é uma das principais causas de dor pélvica crônica e de infertilidade por patologia tubária, estando também associada a um aumento de risco de gravidez ectópica. É a causa evitável mais comum de infertilidade tubária^{6, 9}. Caracteriza-se pela inflamação e infecção do trato genital superior feminino, podendo afetar o endométrio, as trompas uterinas, os ovários ou o peritônio pélvico, provocando endometrite, salpingite, abscesso tubo-ovárico ou peritonite pélvica, consoante o(s) local(ais) afetado(s)^{8, 9}.

A sua etiologia polimicrobiana inclui microrganismos sexualmente transmissíveis e da flora do trato genital inferior feminino. Antigamente, certos estudos indicavam que cerca de 85% das infecções eram provocadas por agentes sexualmente transmissíveis, como a *Chlamydia trachomatis* e a *Neisseria gonorrhoeae*²¹. No entanto, ao longo dos anos foram isolados frequentemente microrganismos anaeróbios e anaeróbios facultativos nas trompas de Falópio de mulheres com DIP aguda. Estes microrganismos, que estão presentes na flora genital feminina, foram encontrados isolados em simultâneo com *Chlamydia trachomatis* e *Neisseria gonorrhoeae*^{9, 21}.

A DIP pode ocorrer por via ascendente, através da ascensão espontânea de microrganismos presentes no colo do útero ou na vagina até ao trato genital feminino superior; por via linfática, como no caso da infecção dos paramétrios por dispositivos intrauterinos; ou por via hematogénica, como ocorre na tuberculose, embora esta via seja rara^{9, 22}.

A inflamação promove a destruição das células ciliadas que revestem o epitélio tubário, comprometendo a função de transporte dos gâmetas e embriões. Promove ainda a formação de lesões fibrinosas ou supurativas ao longo do epitélio tubário e da superfície peritoneal das trompas de Falópio e dos ovários, dando origem à formação de cicatrizes, aderências e até mesmo obstrução parcial ou total do lúmen tubário. Todos estes fatores comprometem o normal funcionamento das trompas de Falópio levando a infertilidade^{6, 9}.

1.1. Infecção por *Chlamydia trachomatis*

A *Chlamydia trachomatis* é uma bactéria intracelular obrigatória gram negativa, sendo que esta pode ser classificada em 15 serotipos diferentes com base na variação antigénica da principal proteína da membrana externa (MOMP). Os serotipos D-K estão mais associados a infecção urogenital, uma vez que infetam as células epiteliais cervicais^{15, 23}.

A infecção do trato genital inferior provocada por esta bactéria pode resolver-se sem deixar sequelas. No entanto, em cerca de 80% dos casos a infecção é assintomática, não sendo diagnosticada nem tratada devidamente. Destas, cerca de 10% podem disseminar para o trato genital superior feminino e dar origem a doença inflamatória pélvica, provocando danos irreversíveis nas trompas de Falópio e, conseqüentemente, infertilidade^{7, 23, 24}.

Estudos demonstram que entre os doentes com DIP, aqueles com antecedentes de infecção provocada por *C. trachomatis* apresentam maior probabilidade de desenvolver infertilidade do que aqueles sem histórico de infecção por esta bactéria⁷. Pensa-se que, após cada episódio de DIP provocado por *C. trachomatis*, a probabilidade de se desenvolver infertilidade por fator tubário duplique. Estima-se que

após o primeiro episódio, esta probabilidade seja de cerca de 8%, após o segundo seja de 19,5% e após o terceiro ou mais seja de cerca de 40%²⁵.

As sequelas provocadas pela doença são causadas pelo processo inflamatório que se instala e onde, histopatologicamente, se observa a presença de infiltrados celulares difusos constituídos essencialmente por neutrófilos polimorfonucleares e linfócitos, assim como folículos linfóides com a presença de células B, T e macrófagos. Isto é característico de uma resposta inflamatória crónica e intensa que pode seguir-se de proliferação celular epitelial local e formação de tecido cicatricial. A cicatrização pode levar à oclusão tubária e, portanto, a infertilidade²⁵.

O antigénio específico da MOMP da *C. trachomatis* desencadeia uma resposta imune adaptativa, durante a infeção primária, através da libertação de linfócitos T CD4 + e CD8 + secretores de IFN- γ (*interferon* γ), no local da infeção. Esta resposta imune perante a infeção inicial é o mecanismo protetor desenvolvido pelo sistema imunitário do hospedeiro para combater a infeção. No entanto, em casos de infeção crónica ou reinfeção, certos indivíduos desenvolvem respostas imunes que contribuem para a patogénese da doença e não apenas para o combate da mesma^{24, 25}. Atualmente ainda não estão esclarecidos quais os mecanismos patogénicos envolvidos na infeção, mas acredita-se que se baseiam nos paradigmas “imunológico e celular”²⁵.

O paradigma imunológico defende que a exposição recorrente ou crónica a este agente leve à formação de anticorpos contra as proteínas de choque térmico de 10 kDa (cHSP10) e de 57 kDa (cHSP60) da *C. trachomatis*. Estas HSPs têm grande homologia com as HSPs de 60kDa humanas (HSP60), gerando uma reação de autoimunidade devido ao seu mimetismo molecular. Assim, as células infetadas por *C. trachomatis*, ao libertarem cHSP60 para o espaço extracelular, promovem a produção de anticorpos que atacam e destroem as células do hospedeiro. Esta resposta pró-inflamatória local resulta na formação de tecido fibrótico e oclusão tubária. Os anticorpos séricos contra a cHSP60 e cHSP10 foram associados a infertilidade de causa tubária em mulheres com infeção persistente por *C. trachomatis*^{7, 23-25}.

Já o paradigma celular defende que quando as células epiteliais são infetadas pela primeira vez por *C. trachomatis*, libertam grandes quantidades de quimiocinas pró-inflamatórias, ativando determinadas células do sistema imunitário, nomeadamente linfócitos Th1 e Th17. Quando ocorre reinfeção ou infeção crónica por *C. trachomatis* as células epiteliais, ao libertar novamente quimiocinas, recrutam estes linfócitos, que induzem uma resposta inflamatória exacerbada. O aumento da produção e libertação de proteases, fatores de crescimento tecidual e fatores de coagulação por parte das células hospedeiras infetadas e das células do sistema imunitário resulta em danos tecidulares e cicatrização^{24, 25}.

Atualmente, acredita-se que existem vários fatores que influenciam tanto a infeção inicial provocada por *C. trachomatis* como a sua evolução, nomeadamente a resposta imune do hospedeiro à infeção, alterações hormonais que ocorrem ao longo do ciclo menstrual, a flora comensal do trato genital feminino, bem como coinfeções com outras infeções sexualmente transmissíveis²⁴. Uma resposta imune exagerada, por parte dos linfócitos T do hospedeiro, para combater a infeção por *C. trachomatis*, está associada a um risco mais elevado de lesões tubárias extensas. Sabe-se que durante a fase

secretora do ciclo menstrual, a produção de estradiol e/ou progesterona suprime o sistema imunitário, aumentando potencialmente o risco de infeções virais e bacterianas²⁶.

1.2. Infeção por *Neisseria gonorrhoeae*

A *Neisseria gonorrhoeae* é um diplococo Gram-negativo, responsável pela gonorreia, uma doença sexualmente transmissível exclusiva do ser humano²⁶. Na mulher, a infeção primária afeta frequentemente o endocolo uterino, que se manifesta por uma cervicite mucopurulenta². Contudo, a gonorreia é frequentemente assintomática e, se não for tratada, em cerca de 10 a 25% dos casos pode atingir o trato genital superior, dando origem a uma DIP aguda²⁶.

Quando a *N. gonorrhoeae* coloniza a mucosa das trompas de Falópio, ataca as células epiteliais não-ciliadas e, conseqüentemente, afeta as células ciliadas⁷. Acredita-se que as células epiteliais infetadas por *N. gonorrhoeae* libertam citocinas pró-inflamatórias como a IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-8 e TNF- α , que recrutam neutrófilos para o local de infeção. Níveis elevados de citocinas estão associados ao aumento das metaloproteínases de matriz (MMPs)^{2, 26}. A MMP-8 cliva a IL-8, que se torna mais ativa e aumenta a quimiotaxia dos neutrófilos e, conseqüentemente, o aumento da secreção de MMP-8. Além de atuar nas citocinas pró-inflamatórias, a MMP-8 degrada o colagénio e promove a remodelação tecidual em condições inflamatórias. Acredita-se que esteja envolvida na patogénese da infeção por *N. gonorrhoeae*, promovendo instabilidade tecidual e, eventualmente, o descolamento das células epiteliais²⁶.

Os danos tecidulares provocados pela infeção gonocócica dificultam a função de transporte das trompas de Falópio, aumentando o risco de infertilidade por fator tubário e de gravidez ectópica⁷.

1.3. Infeção por Micoplasmas genitais

Estes microrganismos estão frequentemente presentes no trato genital. Alguns deles, como o *Ureaplasma urealyticum* e o *Mycoplasma hominis*, necessitam de ser mais estudados relativamente à possibilidade de desempenharem um papel na patogénese da doença inflamatória pélvica e infertilidade. No entanto, o facto de estarem frequentemente associados a outros agentes patogénicos não permitiu ainda esclarecer se estes estão na origem da doença ou agem como meros cofatores².

Foram identificados anticorpos contra o *M. genitalium* em pacientes com infertilidade por fator tubário, nos quais se excluiu a presença de *Chlamydia trachomatis*². Tal sugere que este microrganismo é um fator de risco independente para este tipo de infertilidade⁷. Este agente encontra-se frequentemente em casos de cervicite, endometrite e de salpingite².

Estudos demonstram que o *M. genitalium* tem a capacidade de aderir aos espermatozoides e deste modo ser transportado até ao útero e às trompas de Falópio. Quando adere às células epiteliais do trato genital superior desencadeia uma resposta imune celular através da ativação dos TLR-2 e TLR-6 (*toll-like receptors 2 e 6*)^{7, 27}. A ligação do *M. genitalium* a este recetor ativa o NF- κ B (*nuclear factor κ B*) e promove um aumento da produção de quimiocinas que recrutam leucócitos para o local da infeção, sendo que a concentração de monócitos e de macrófagos se encontra muito aumentada durante a resposta inflamatória que se instala nos tecidos. Nos casos de reinfeção ou infeção crónica por *M.*

genitalium são encontrados níveis mais elevados de neutrófilos, que variam ao longo do tempo consoante a gravidade da infecção²⁷.

Outro estudo concluiu que, após a inoculação de *M. genitalium* nas trompas de Falópio humanas, este aderiu ao seu epitélio, causando edema e descamação dos cílios do epitélio tubário⁷.

Apesar de todos estes estudos, existe ainda muito a ser esclarecido sobre a patogênese molecular do *M. genitalium* e os fatores que permitem a sua interação com as células hospedeiras do trato urogenital, a sobrevivência a longo prazo *in vivo*, a evasão à resposta imune do hospedeiro e a transmissão²⁷.

1.4. Vaginose bacteriana

Na flora vaginal existe um equilíbrio entre agentes patogénicos e não patogénicos. Esse equilíbrio saudável impede o sobrecrecimento dos microrganismos patogénicos. Na maioria das mulheres em idade reprodutiva são os *Lactobacillus* que predominam no trato genital inferior. Os *Lactobacillus spp.* desempenham um papel protetor importante na flora vaginal, diminuindo o pH através da produção de ácido láctico e impedindo o crescimento de organismos patogénicos, através da produção de vários compostos bacteriostáticos e bactericidas²⁴. Quando o número de *Lactobacillus* diminui e o pH do meio aumenta, há um aumento da proliferação de bactérias patogénicas, desenvolvendo-se uma vaginose bacteriana¹⁶. Estes agentes patogénicos presentes na flora comensal incluem não só *Ureaplasma urealyticum* e *Mycoplasma hominis*, mas também *Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus spp.*, *Bacteroides spp.* (excluindo *Bacteroides fragilis*), *Escherichia coli*, estreptococos do grupo B e os anaeróbios *Peptostreptococcus*^{2, 16}.

A vaginose bacteriana caracteriza-se pela presença de um corrimento vaginal cremoso, homogéneo e aderente à parede vaginal, com cheiro característico a peixe e sem evidência de inflamação extensa¹⁶. Esta patologia, por si só, não apresenta complicações graves. No entanto, pode ocorrer disseminação dos microrganismos envolvidos para o trato genital superior². A vaginose bacteriana está associada a um risco duas vezes superior de desenvolvimento de DIP, que promove o aparecimento de distúrbios de motilidade, lesões ou bloqueios tubários^{16, 28}. Acredita-se que a disseminação ascendente destes microrganismos pode levar à infertilidade por fator tubário².

1.5. Tuberculose genital

O *Mycobacterium tuberculosis* é uma bactéria intracelular facultativa, gram positiva, e é o agente etiológico da tuberculose. A tuberculose genital representa 15% a 20% dos casos de tuberculose extrapulmonar. Esta forma localizada da doença é geralmente assintomática, dificultando desta forma o seu diagnóstico. Certos indivíduos têm a capacidade de erradicar ou limitar esta infecção; contudo, outros manifestam uma forma fulminante da doença, não sendo conhecidas as razões que determinam esta evolução²⁹.

A infecção por *Mycobacterium tuberculosis* pode propagar-se por via hematogénica, por via linfática, por disseminação direta descendente ou por transmissão sexual, sendo esta a mais rara e onde a infecção primária ocorre nos órgãos genitais¹⁷. Na maioria dos casos, a infecção primária ocorre nos pulmões e dissemina, por via hematogénica, para o aparelho genital feminino⁷. Aqui, afeta em cerca de 95 a 100%

dos casos as trompas de Falópio¹⁷. A infecção por este agente patogénico está associada a bloqueios tubários, hidrossalpinge ou abscesso tubo-ovárico²⁹.

Esta patologia provoca danos irreversíveis nas trompas de Falópio, levando a infertilidade por fator tubário em cerca de 40% dos casos^{7, 29}. Caracteriza-se pela presença em ambas as trompas de Falópio de piossalpinge caseosa e de grandes dimensões³. Clinicamente, a dispareunia, irregularidades menstruais e DIP crônica são também consequências da presença desta infecção no trato genital feminino¹⁷.

A patogenicidade e o mecanismo de resposta do hospedeiro ao *Mycobacterium tuberculosis* são muito controversos e ainda pouco claros. Sabe-se que esta bactéria desencadeia uma resposta imunitária por parte do hospedeiro, quer por uma resposta imunitária inata como adaptativa. Estudos indicam que o TLR-2, ao reconhecer a presença deste agente patogénico ou de determinados estímulos inflamatórios, aumenta a produção de IFN- γ . Este promove ações bactericidas bem como de controlo e eliminação de agentes patogénicos intracelulares. Acredita-se que o IFN- γ seja também responsável pela apresentação de antígenos aos linfócitos T *helper* do tipo 1 através do complexo major de histocompatibilidade do tipo I e II, pelas interações entre os leucócitos e o endotélio, que tenha efeitos sobre a proliferação celular e apoptose, bem como o controlo de vários genes cujo significado funcional se desconhece²⁹.

Estudos recentes indicam que existem vários fatores que influenciam a suscetibilidade do hospedeiro à infecção por *Mycobacterium tuberculosis*, nomeadamente as estirpes bacterianas, alterações de fatores genéticos do hospedeiro e fatores ambientais²⁹.

2. Salpingite ístmica nodosa

A salpingite ístmica nodosa (SIN) caracteriza-se por edema nodular do segmento ístmico da trompa de Falópio. A sua origem permanece desconhecida; contudo, as teorias que atualmente predominam incluem uma etiologia inflamatória, congénita e, mais recentemente, adquirida (mas não pós-inflamatória)³⁰.

A SIN geralmente afeta mulheres com idades compreendidas entre os 25 e 50 anos, com idade média de apresentação inicial entre os 30 e os 35 anos. Esta patologia geralmente permanece assintomática, pelo que o seu diagnóstico é, em regra geral, acidental durante investigações por queixas de dor pélvica ou infertilidade³⁰.

Geralmente é diagnosticada pela presença de um ou vários espessamentos nodulares que, em 72% dos casos, envolve a região do istmo, variando em diâmetro de vários milímetros a alguns centímetros. Em 28% dos casos o SIN afeta concomitantemente o istmo e ampola, sendo raro encontrá-lo confinado à ampola ou ao infundíbulo. Os nódulos formados podem apresentar coloração cinzenta, amarela ou castanha na superfície de corte e uma serosa de revestimento lisa. Microscopicamente, o SIN caracteriza-se por pequenos divertículos presentes numa mioossalpinge hipertrofiada irregularmente. As alterações podem envolver toda a trompa; contudo, geralmente apenas estão envolvidos os dois terços proximais da trompa de Falópio³⁰.

A esta patologia estão associadas elevadas taxas de incidência de gravidez ectópica e de infertilidade³⁰.

3. Endometriose

A endometriose é uma doença ginecológica que se caracteriza pela existência de tecido endometrial - estroma e epitélio glandular - em locais fora da cavidade uterina. Esta patologia crónica e dependente dos estrogénios é uma das principais causas de infertilidade e dor pélvica nas mulheres¹⁹. O quadro clínico caracteriza-se por dismenorreia progressiva, dispareunia e dor pélvica crónica, que pode ocorrer de forma contínua ou intermitente ao longo do ciclo menstrual³¹.

Existem várias teorias que tentam explicar a sua etiologia. A teoria da menstruação retrógrada é a mais antiga e das mais aceites atualmente. Esta defende que o desenvolvimento da endometriose está associado à exposição do peritoneu pélvico aos produtos sanguíneos e restos celulares presentes no fluido menstrual que reflui através das trompas durante a menstruação. No entanto, a esta teoria não explica completamente a origem da endometriose, visto que a menstruação retrógrada ocorre fisiologicamente em 90% das mulheres, mas apenas 10% desenvolve endometriose. A teoria da metaplasia do epitélio celómico, da disseminação hematogénica ou linfática e a teoria do repouso embrionário são outras que tentam explicar a etiologia da patologia^{19, 32}.

Acredita-se que as propriedades intrínsecas do tecido endometrial assegurem as condições de viabilidade, adesão, neovascularização, invasão e estabelecimento de lesões ectópicas em mulheres com endometriose^{19, 32}.

A endometriose moderada e grave está associada a destruição do tecido ovárico e tubário, assim como à presença de cicatrização e aderências pélvicas. As aderências distorcem a anatomia pélvica e podem provocar bloqueio tubário distal, comprometendo as funções desempenhadas pelas trompas de Falópio^{6, 19}. Torna-se fácil compreender que a presença de endometriose extensa, com cicatrizes pélvicas e aderências que distorcem a anatomia pélvica cause infertilidade secundária à deformação tubária. Contudo, a causa da infertilidade em mulheres com endometriose mínima a ligeira não é clara³³. Acredita-se que certamente envolve um mecanismo multifatorial que inclui fatores genéticos, ambientais e imunológicos, com predomínio de fator mecânico nos estados avançados da doença^{12, 19}.

O efeito combinado de vários polimorfismos presentes nas células do sistema imunitário pode levar a alterações da sua homeostasia. Considera-se que o aumento da atividade dos linfócitos B policlonais, as alterações nas funções dos linfócitos B e T e a diminuição da atividade das células NK torne o sistema imunitário incapaz de eliminar as lesões ectópicas endometriais, contribuindo assim para a sua fixação, persistência e progressão^{19, 32}.

Acredita-se que existe uma associação entre o sistema imunitário e a infertilidade associada à endometriose. Na maioria das mulheres com endometriose, o foco endometrial ectópico desencadeia pouca ou nenhuma resposta imunitária local. Contudo, noutros casos é desencadeada uma resposta inflamatória significativa através da produção de anticorpos anti-endométrio contra as lesões endometriais ectópicas. Em cerca de 60% das mulheres com endometriose, foi detetada a presença de anticorpos anti-endométrio das classes IgG e IgM, em resposta à ativação do sistema imunitário. Os antigénios endometriais de 30 e 45 kDa são os mais prevalentes em mulheres com endometriose positiva para IgG e IgM¹⁹.

Pensa-se que os anticorpos anti-endométrio estão presentes em casos de endometriose cuja infertilidade se deve a fatores tubários, uma vez que estes foram identificados em mulheres com obstruções tubárias¹⁹.

Relativamente ao diagnóstico desta patologia, a infertilidade pode, em muitos casos, ser a única queixa, e a endometriose só ser descoberta no momento da avaliação laparoscópica como parte do trabalho de investigação sobre qual a causa da infertilidade. A presença de endometriose em pacientes com infertilidade assintomática varia entre 30% e 50%³³.

4. Patologia endometrial e miometrial

Os pólipos endometriais consistem numa hiperplasia focal das glândulas endometriais e do estroma, cobertos por endométrio normal. Classicamente podem ser divididos em 3 subtipos: pólipos hiperplásicos, que apresentam glândulas semelhantes às observadas na hiperplasia endometrial; pólipos atróficos, que contêm glândulas atróficas e aparecem em mulheres na pós-menopausa; e pólipos funcionais, que acompanham o ciclo menstrual³⁴. Estas lesões são as anomalias uterinas adquiridas mais comuns e são encontradas sem cerca de 25% das mulheres inférteis³⁵.

Já os miomas são lesões benignas de músculo liso, dependentes dos estrogénios e da progesterona que ocorrem em cerca de 20% a 40% das mulheres em idade reprodutiva. Estas lesões, com origem no miométrio uterino, podem ser solitárias ou multifocais e podem surgir em qualquer parte da cavidade uterina³⁴.

A localização dos pólipos ou dos miomas sobre o *ostium* tubário podem provocar bloqueio tubário proximal e, conseqüentemente infertilidade^{3, 6}.

5. Apendicite aguda complicada por perfuração

A apendicite aguda ocorre devido à obstrução do lúmen do apêndice, resultando num processo inflamatório e distensão intraluminais. Isto provoca necrose da parede interna do apêndice que, caso não seja tratado, pode evoluir para uma perfuração. Acredita-se que esta rotura do apêndice pode causar infeção intra-abdominal e levar à formação de tecido cicatricial que, conseqüentemente, pode causar distorção anatómica de estruturas pélvicas, levando a uma obstrução tubária³¹. Estima-se que a apendicite aguda complicada por perfuração esteja associada a um risco relativo de 4,8 de desenvolver infertilidade por fator tubário³.

6. Antecedentes de cirurgia tubária/pélvica

As cirurgias abdominais ou pélvicas originam aderências em mais de 50% dos casos³⁶. Este tecido adesivo pode cobrir a superfície de uma estrutura com aderências de novo ou ligar duas estruturas normalmente separadas¹⁸.

O mecanismo de formação das aderências pós-operatórias não se encontra totalmente esclarecido. No processo de cicatrização normal, o exsudato sero-hemático presente no local da lesão cirúrgica coagula em bandas de fibrina. Após cerca de 4 dias, o sistema fibrinolítico promove a lise destas bandas de fibrina. Quando há supressão do sistema fibrinolítico, este material fibrinoso não é eliminado,

aumentado a proliferação de fibroblastos e ocorrendo angiogênese. Este fenômeno promove a organização desta matriz fibrinosa dando origem à formação de aderências¹⁸.

As aderências peri-tubárias podem criar um bloqueio mecânico das trompas de Falópio ou limitar a sua mobilidade. Quando as aderências provocam a oclusão das fímbrias, considera-se que existe um bloqueio anatómico. Quando estas causam a retração do ovário e/ou da trompa de Falópio, ocorre um bloqueio funcional. O subsequente aumento do espaço entre o ovário e o orifício da trompa de Falópio pode interferir na captação do ovócito e transporte dos gametas, levando à infertilidade por fator tubário^{6, 36}.

7. Dispositivos de contraceção intrauterinos

A utilização de dispositivos contraceptivos intrauterinos está associada a um aumento do risco de infecção nos primeiros 20 dias após a sua colocação⁵. Este risco diminui para um nível semelhante ao da população geral posteriormente³³. Pensa-se que a colocação destes dispositivos facilite a proliferação ascendente de microrganismo patogênicos presentes na vagina até ao trato genital superior feminino. A DIP que se instala compromete as funções desempenhadas pelas trompas de Falópio aumentando o risco de infertilidade por fator tubário³⁷.

8. Agenesia e duplicação tubária

A agenesia unilateral de trompa de Falópio é uma condição ginecológica rara. Estima-se que afete cerca de uma em cada 11 240 mulheres, embora se desconheça qual a sua verdadeira incidência³⁸.

Atualmente, não se sabe qual a etiologia da agenesia uni- ou bilateral da(s) trompa(s) de Falópio(s). Contudo, consideram-se 3 possibilidades: torção segmentar assintomática de um ou ambos os anexos, que resulta em necrose e autoamputação tubária; isquémia devido a acidente vascular que compromete a vascularização da trompa de Falópio ou ainda por defeito congénito no desenvolvimento do sistema mülleriano e mesonéfrico^{38, 39}.

A torção espontânea da trompa de Falópio é rara, afetando cerca de uma em 1,5 milhões de mulheres⁴⁰. Este fenômeno pode ocorrer durante a vida fetal, durante a infância ou na vida adulta. Embora o mecanismo que está na origem da torção tubária isolada não seja totalmente compreendido, conhecem-se múltiplos fatores predisponentes. Esses fatores são divididos em causas intrínsecas e extrínsecas: as causas intrínsecas estão diretamente relacionadas com a trompa de Falópio e incluem anomalias congénitas, hidrossalpinge, hematossalpinge, laqueação da trompa, neoplasias tubárias, aumento da peristalse tubária, espasmo e disfunção autonómica da trompa de Falópio; as causas extrínsecas, que são atribuíveis a alterações dos órgãos proximais à trompa de Falópio, incluem massas ováricas ou peri-tubárias, aumento uterino por gravidez ou tumores, aderências, fatores mecânicos e trauma de órgãos pélvicos⁴¹. A torção da trompa pode levar à necrose avascular, com separação dos tecidos afetados e posteriormente à reabsorção dos mesmos³⁹.

A agenesia da trompa de Falópio pode também ocorrer devido a um acidente vascular ou à má vascularização da mesma, promovendo um processo de isquémia e, conseqüentemente, uma perturbação do desenvolvimento tubário^{38, 39}.

A agenesia tubária pode ainda ser de origem congénita devido a anomalias do desenvolvimento do sistema mülleriano e mesonéfrico de um dos lados ou apenas da região da crista genital e da parte caudal do ducto de Müller^{38, 39}.

Embora a patologia tubária bilateral tenha um maior impacto na fertilidade feminina, a agenesia unilateral pode estar associada à infertilidade, especialmente em doentes com patologia da trompa contralateral³⁸⁻⁴⁰.

Os *ostia* tubários acessórios são raros, estimando-se uma incidência de cerca de 1,9%. As mulheres que possuem esta alteração apresentam duas aberturas fimbriais, isto é, um *ostium* primário e um acessório. A fimbria tubária acessória encontra-se distante da extremidade fimbrial normal. Acredita-se que a bifurcação da extremidade distal do ducto mülleriano esteja na origem desta anomalia⁴.

Esta anomalia está associada a complicações como gravidez ectópica, piossalpinge e infertilidade. Contudo, desconhece-se qual o seu papel na patogénese da infertilidade. A fuga do ovócito da trompa de Falópio através do *ostium* acessório é um dos mecanismos que se pensa estar na causa da diminuição da fertilidade feminina. O *ostium* acessório pode perturbar a função ciliar e o transporte de fluido tubário interferindo assim com os primeiros passos da fecundação. Esta anomalia está associada à endometriose que, tanto em estadios iniciais como tardios, se relaciona com infertilidade por fator tubário⁴.

Diagnóstico

1. História clínica e exame físico

A avaliação inicial de uma mulher infértil deve incluir a realização de história clínica cuidada e do exame físico.

É importante identificar fatores de risco para patologia tubária, nomeadamente antecedentes de doenças sexualmente transmissíveis, DIP, cirurgia pélvica, episódios de dor cíclica ou dispareunia⁴². A realização do exame físico é essencial, sendo que os exames abdominal e pélvico permitem avaliar alterações da sensibilidade abdominal e pélvica, pesquisa de organomegalias ou massas abdominopélvicas, pesquisa de corrimentos vaginais anormais, e ainda identificar lesões vaginais ou cervicais³.

O exame bimanual permite excluir a presença de alterações da sensibilidade álgica dos órgãos pélvicos e respetivos anexos. A presença de dor à mobilização cervical e do útero tem uma sensibilidade superior a 95% para DIP, contudo é pouco específica. A presença simultânea de sinais inflamatórios do trato genital inferior aumenta a especificidade do diagnóstico, pelo que é fundamental a sua pesquisa. Estes sinais inflamatórios incluem a existência de exsudato mucopurulento cervical, que pode ser visível exteriorizando-se através do orifício externo do colo ou através do teste de *swab* – coloca-se um cotonete no orifício cervical para identificar a presença de exsudato; friabilidade cervical, que se caracteriza por sangramento epitelial facilmente induzido; ou aumento do número de leucócitos nas secreções vaginais, observados à microscopia a fresco⁹. O exame bimanual permite ainda avaliar irregularidades do contorno uterino, que podem ser tradutoras da presença de miomas ou neoplasias³.

³³. A falta de mobilidade uterina sugere a presença de aderências por antecedentes cirúrgicos ou patológicos de DIP e endometriose^{3, 7}.

A presença de alterações da sensibilidade, nódulos ou massas nas regiões anexiais à palpação bimanual pode sugerir a presença de endometriomas, hidrossalpinge ou abscessos tubo-ováricos; a presença de nódulos dolorosos no fundo de saco vaginal posterior levanta a suspeita da presença de endometriose^{3, 42, 43}.

Durante o exame pélvico deve ser realizado exame citopatológico e culturas cervicais³. O transudado vaginal também deve ser avaliado na microscopia a fresco, não só para detetar um aumento do número de leucócitos, como também para avaliar sinais de vaginose bacteriana, através a presença de "clue cells" - células epiteliais com bactérias aderentes^{9, 17}. A vaginose bacteriana caracteriza-se por uma elevação do pH normal vaginal e por um teste de "whiff" positivo – libertação de odor de amina na adição de hidróxido de potássio⁹.

2. Avaliação laboratorial

A realização de testes laboratoriais para identificar um aumento da velocidade de sedimentação dos eritrócitos ou dos níveis de proteína C reativa pode ser útil para aumentar a especificidade de um processo infeccioso, nomeadamente a DIP⁹. Na suspeita de DIP provocada por *M. tuberculosis*, além da velocidade de sedimentação eritrocitária, é também fundamental realizar hemograma com leucograma, teste tuberculínico e radiografia do tórax para despistar a existência de tuberculose sistémica¹⁷. Em áreas com elevada prevalência de tuberculose, podemos proceder a biópsia por laparoscopia para confirmação bacteriológica, através de cultura e esfregaço para bacilos ácido-resistentes ou através de técnicas moleculares como a reação em cadeia da polimerase ou o teste de amplificação de ácidos nucleicos^{17, 18}.

Na suspeita de doença inflamatória pélvica, todos os doentes devem ser submetidos a testes de amplificação de ácidos nucleicos no exsudado vaginal⁹. Estes testes têm elevada sensibilidade e especificidade para *N. gonorrhoeae* e *C. trachomatis*⁴⁴. Se os resultados obtidos forem positivos, aumenta a probabilidade da doença inflamatória pélvica estar presente⁹. A medição dos anticorpos anti-*Chlamydia* circulantes deve também ser realizada. Este exame permite selecionar mulheres inférteis em grupos de alto e baixo risco para obstrução tubária. Estudos demonstram que mulheres inférteis com grandes quantidades de anticorpos anti-*Chlamydia* têm lesões tubárias mais severas, do que aquelas que apresentam níveis baixos ou ausentes de anticorpos. Estima-se que a taxa de lesões tubárias identificadas por laparoscopia ou HSG, seja de cerca de 15% em mulheres com níveis baixos ou ausentes de anticorpos anti-*Chlamydia*. Já para mulheres inférteis com níveis elevados de anticorpos, a taxa de lesões tubárias identificadas por laparoscopia ou HSG é de cerca de 35%. O doseamento de anticorpos anti-*Chlamydia* quando usado como teste de rastreio apresenta como limitação uma elevada taxa de falsos positivos, devido à reação cruzada com a *Chlamydia pneumonia*¹⁸. Este exame não permite localizar a lesão tubária nem avaliar a sua extensão⁶.

O teste serológico para o vírus da imunodeficiência humana (VIH) deve ser também realizado no contexto de uma infeção por *N. gonorrhoeae* e *C. trachomatis* para que se possa excluir uma possível coinfeção⁹.

3. Imagiologia

Para uma avaliação imagiológica inicial, a ecografia endovaginal é considerado o exame imagiológico de primeira linha para avaliação dos órgãos pélvicos. Este meio complementar de diagnóstico permite não só excluir a presença alterações uterinas, como pólipos ou miomas, como também permite identificar múltiplas patologias tubárias, como a DIP, gravidez ectópica ou até mesmo neoplasias tubárias. Contudo, nas fases iniciais da DIP os achados ecográficos podem ser mínimos ou inexistentes. À medida que a infeção progride um dos primeiros sinais ecográficos detetáveis é a presença de uma pequena quantidade de fluido no lúmen tubário ou rodeando as fímbrias. Nas fases mais avançadas da DIP, este exame imagiológico apresenta uma sensibilidade de 93% no que concerne à deteção de alterações tubárias, como hidrossalpinges, abscessos tubo-ováricos, salpingites ou aderências^{21, 45}.

A ecografia permite ainda visualizar o fundo de saco de Douglas para excluir a presença de derrame pélvico ou eventualmente de massas, como lesões ectópicas de endometriose^{21, 45}.

Pode também proceder-se à realização de ressonância magnética (RM) para avaliar as estruturas da cavidade pélvica, uma vez que esta apresentar maior sensibilidade que a ecografia. Contudo, este exame é caro, não estando habitualmente disponível em locais com poucos recursos e nem todos os doentes apresentam as condições necessárias para o efetuar. Desta forma, a ecografia é um método de diagnóstico mais fácil, barato, acessível e rápido de ser executado, sendo também melhor tolerado pelos doentes^{9, 45}.

3.1. Estudos para avaliar a permeabilidade tubária

Os testes de primeira linha para avaliação da permeabilidade tubária continuam a ser a histerossalpingografia (HSG) e a histerossonografia contrastada (HyCoSy)¹⁸.

A HSG é um estudo radiográfico simples, pouco invasivo e económico que permite avaliar a cavidade uterina e as trompas de Falópio. Este exame fluoroscópico é realizado através da injeção de radiocontraste na cavidade uterina e pode fornecer informações sobre a forma da cavidade uterina, lesões intrauterinas, como pólipos, ou obstruções tubárias (Figura 2)^{6, 36, 42}. Contudo, não permite obter informações sobre a presença de doenças peritoneais, como endometriose e aderências ováricas, a não ser que estas provoquem distorção da arquitetura tubária. Alguns estudos referem um aumento da fertilidade nos 12 a 24 meses após a HSG, que acreditam ser devido à desobstrução do lúmen tubário provocada pela injeção do material de contraste na cavidade uterina^{3, 18}.

A HSG, embora seja considerada segura, expõe as mulheres a radiação ionizante. Geralmente, este procedimento é realizado nos primeiros 10 dias do ciclo menstrual, para evitar o risco de exposição a radiação de uma possível gravidez em estadios iniciais. Por vezes, este exame provoca uma reação alérgica ao produto de contraste administrado e, em algumas mulheres, causa dor e desconforto durante a sua execução⁶. O risco de infeção após este procedimento é cerca de 1%¹⁸.

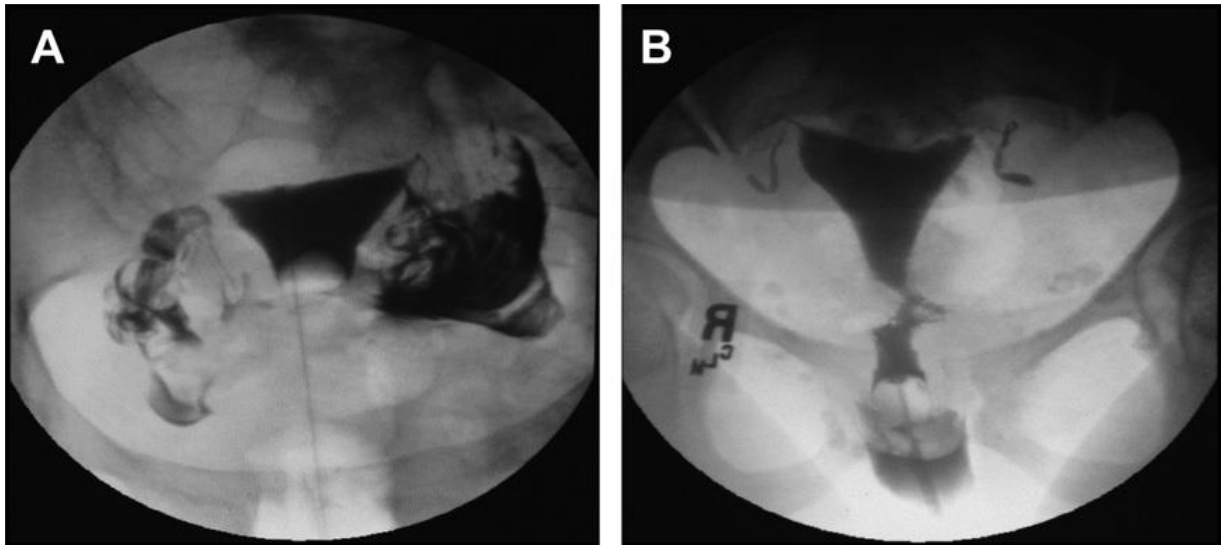


Figura 2. Histerossalpingografia. (A) HSG normal com extravasamento do radiocontraste através das trompas de Falópio e acumulação no fundo de saco de Douglas, indicando permeabilidade tubária bilateral. **(B)** HSG anormal. O contraste preenche a cavidade uterina e flui através da maioria das trompas de Falópio, mas sem extravasamento para o fundo de saco de Douglas, indicando uma oclusão tubária distal bilateral. Reproduzido de *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*, 39(4), Dun EC, Nezhath CH., *Tubal factor infertility: diagnosis and management in the era of assisted reproductive technology*, 551-66, Copyright © 2012; com permissão de Elsevier.

A HSG é um excelente teste para avaliar a permeabilidade tubária distal com poucos falsos positivos. Contudo, está associada a uma taxa de cerca de 15% de falsos positivos em relação à permeabilidade tubária proximal, devido a espasmos tubários, que resolvem espontaneamente¹⁸. Se a HSG demonstrar a existência de bloqueio tubário proximal, deve ser excluída a hipótese de espasmo tubário, através de imagens tardias, da administração de um agente espasmolítico, como escopolamina ou glucagon, ou deverá realizar-se cateterização seletiva de cada trompa ou laparoscopia, para determinar se a obstrução é permanente ou temporária^{18, 34}.

Caso se encontre disponível, a histerossonografia contrastada é uma alternativa à HSG cada vez mais utilizada. Neste procedimento, guiado por ecografia, são injetadas micropartículas de galactose e bolhas de ar na cavidade uterina para avaliar a permeabilidade das trompas. A sua precisão é comparável à da HSG, mas é mais sensível na detecção de pequenas lesões intracavitárias. A HyCoSy é menos dolorosa que a HSG, evita a exposição à radiação e permite a avaliação simultânea do útero e dos ovários. Contudo, é dependente do operador e necessita de muito treino para ser executada com sucesso^{6, 18}.

A laparoscopia com prova de cromotubação é considerada o *gold standard* para avaliação das trompas de Falópio. Este procedimento envolve a realização de laparoscopia e injeção de produto de contraste na cavidade uterina para testar a permeabilidade das trompas. Está recomendado em mulheres com alterações detetadas na HSG ou que têm maior probabilidade de patologia pélvica devido a antecedentes de DIP, cirurgia pélvica e sintomas ginecológicos como dismenorreia e dispareunia graves, compatíveis com endometriose^{6, 36, 46}. A laparoscopia tem maior sensibilidade e especificidade

para o diagnóstico de doença tubária e peritoneal em comparação com a HSG. Permite ainda diagnosticar endometriose e realizar intervenções terapêuticas incluindo lise de aderências ou ablação de lesões endometriais ectópicas^{18, 39}. Contudo, nem mesmo esta técnica permite diferenciar entre obstrução e espasmo tubário⁴⁶. Este procedimento pode não detetar algumas patologias, como endometrite ou inflamação tubária precoce. Além disso, apresenta obviamente riscos cirúrgicos e anestésicos e é menos custo-efetivo^{6, 9, 47}.

A hidrolaparoscopia transvaginal (THL) é outra abordagem que permite a visualização direta dos órgãos pélvicos e avalia a permeabilidade tubária. Caracteriza-se pela introdução de um endoscópio - para visualizar a cavidade pélvica - e uma agulha, por via transvaginal, no fundo de saco de Douglas onde é administrada uma solução salina. Este procedimento tem a vantagem de poder ser executado com anestesia local ou sedação. Contudo, apresenta riscos como perfurações intestinais e retais que podem ocorrer durante a inserção da agulha no fundo de saco de Douglas. Este exame é de difícil execução, sendo necessário muito treino por parte do operador, para que seja bem executado. O recurso a esta técnica não é muito comum, sendo necessária a realização de estudos adicionais para avaliar seu valor^{6, 48}.

Outra técnica promissora, que pode ser usada na avaliação da patologia tubária proximal, é a salpingografia seletiva, que se caracteriza pela inserção de um cateter diretamente no *ostium* tubário que permite a opacificação direta da trompa de Falópio. Este procedimento facilita a distinção entre espasmo tubário e obstrução verdadeira, assim como esclarece achados discrepantes de outros exames. Um estudo mostrou que quando combinado com canulação tubária pode ser mais preciso que a laparoscopia com prova de cromotubação no diagnóstico da obstrução tubária proximal. A salpingografia seletiva seguida por canulação tubária permite diagnosticar e tratar obstruções tubárias ligeiras, como será descrito posteriormente^{46, 48}.

Os exames anteriormente mencionados permitem avaliar a permeabilidade tubária; contudo não avaliam a função tubária. Atualmente, valorizamos a permeabilidade tubária e a extensão de aderências peritubárias, para avaliar a gravidade de lesão tubária existente, conforme indicado pelo Sistema Americano de Pontuação de Fertilidade. Contudo, exames endoscópicos como a salpingoscopia, permitem uma avaliação direta da mucosa tubária ampular, durante a laparoscopia ou laparotomia. Pode ser realizado com um salpingoscópio rígido ou flexível que permite não só obter informações importantes sobre a função das trompas como também a realização de terapêuticas em qualquer região da trompa^{6, 18, 49}. A falloscopia é um exame microendoscópico que também permite visualizar o lúmen das trompas de Falópio. Este procedimento é executado do *ostium* uterino da trompa em direção às fímbrias por uma abordagem transcervical. No entanto, não é muito utilizado na prática clínica, devido ao seu custo elevado e à má qualidade de imagem que geralmente proporciona^{6, 18}.

Todos estes exames imagiológicos (Tabela 2) mencionados auxiliam na deteção de alterações tubárias responsáveis pela causa de infertilidade.

Tabela 2. Vantagens e desvantagens dos exames imagiológicos

| | DESCRIÇÃO | VANTAGENS | DESVANTAGENS |
|--|--|---|---|
| ECOGRAFIA ENDOVAGINAL | Exame imagiológico de primeira linha para avaliação das estruturas pélvicas | Avalia estruturas da cavidade pélvica Pouco invasivo Baixo custo Elevada sensibilidade Rápido Bem tolerado pelos doentes Sem necessidade de sedação | Pouca especificidade |
| RESSONÂNCIA MAGNÉTICA | | Avalia estruturas da cavidade pélvica Maior sensibilidade que ecografia Sem necessidade de sedação | Custo elevado Pouca acessibilidade Exposição a radiação Existem contraindicações para a sua realização por parte de certos doentes |
| HISTEROSSALPINGOGRAFIA | Exame fluoroscópico realizado através da injeção de radio-contraste na cavidade uterina | Avalia cavidade uterina e permeabilidade tubária Pouco invasivo Baixo custo Sem necessidade de sedação Permite a realização de cateterização seletiva se bloqueio tubário proximal for identificado | Dor e desconforto Exposição a radiação Possível alergia ao produto de contraste Falsos positivos em relação a bloqueio tubário proximal Avaliação limitada das estruturas peri-tubárias e ovários |
| HISTEROSSONOGRRAFIA CONTRASTADA | Injeção de micropartículas de galactose e bolhas de ar na cavidade uterina, guiada por ecografia | Avalia as estruturas da cavidade pélvica Mais sensível que a HSG na deteção de pequenas lesões intracavitárias Menos dolorosa que a HSG Evita exposição a radiação | Difícil de executar |

Tabela 2 (continuação). Vantagens e desvantagens dos exames imagiológicos

| | DESCRIÇÃO | VANTAGENS | DESVANTAGENS |
|---|---|---|---|
| LAPAROSCOPIA COM PROVA DE CROMOTUBAÇÃO | Gold standard para avaliação das trompas de Falópio Realização de laparoscopia e injeção de produto de contraste na cavidade uterina | Visualização direta da cavidade pélvica Permite tratar patologias pélvicas se presentes Sensibilidade e especificidade elevadas | Invasivo Não permite diferenciar entre obstrução e espasmo tubário Sedação Riscos cirúrgicos e anestésicos Custos mais elevados |
| HIDROLAPAROSCOPIA TRANSVAGINAL | Introdução de agulha, por via transvaginal, no fundo de saco de Douglas onde é administrada solução salina. Guiado por endoscopia. | Visualização direta da cavidade pélvica Executado com anestesia local ou sedação | Invasivo Risco de perfuração visceral Difícil de executar |
| SALPINGOGRAFIA SELETIVA | Inserção de cateter diretamente no <i>ostium</i> tubário permitindo opacificar diretamente da trompa de Falópio | Permite distinção entre espasmo tubário e obstrução verdadeira Permite diagnosticar e tratar obstruções tubárias | Invasivo |
| SALPINGOSCOPIA | Avaliação direta da mucosa tubária ampular, durante a laparoscopia. Guiada por endoscopia. | Avalia função tubária | Invasivo |
| FALLOPOSCOPIA | Exame microendoscópico que permite visualizar o lúmen das trompas de Falópio | Avalia lúmen tubário | Custo elevado Má qualidade de imagem |

HSG - histerossalpingografia.

Deve ainda ser realizada uma análise do sémen do parceiro sexual da doente, no início da investigação da infertilidade, pois os resultados obtidos podem influenciar a escolha de tratamento assim como a exclusão de outras causas de infertilidade feminina, como a anovulação^{18, 50}.

Tratamento

Os tratamentos de eleição para mulheres diagnosticadas com infertilidade por fator tubário incluem a cirurgia reprodutiva e/ou a procriação medicamente assistida (PMA), nomeadamente a fertilização *in vitro* (FIV)⁵⁰.

Para se optar pelo melhor método de tratamento é necessário ter em consideração variáveis como a idade da doente, reserva ovárica, fertilidade prévia, número de filhos desejados, localização, extensão e gravidade da patologia tubária, fatores de infertilidade concomitantes, antecedentes pessoais de relevo, experiência do cirurgião e taxas de sucesso do programa de FIV^{50, 51}. A preferência do doente, crenças religiosas e o custo são também variáveis a ter em consideração na escolha do método mais adequado de tratamento⁵⁰.

A FIV é um método de tratamento pouco invasivo com boas taxas de sucesso por ciclo. Contudo, está associada a complicações como a gravidez múltipla e a síndrome de hiperestimulação ovárica (SHO), que aumentam as taxas de partos pré-termo e cesarianas. Esta técnica requer a administração frequente de injeções e monitorização durante várias semanas. A FIV tem custos elevados, especialmente se for necessário realizar vários ciclos, e a sua eficácia depende da experiência e habilidade do cirurgião^{50, 51}.

A cirurgia tem como objetivo a cura permanente da patologia subjacente conferindo a capacidade natural de conceber. Apresenta várias vantagens, como a obtenção de múltiplas gravidezes sem qualquer necessidade de terapêuticas adicionais, apresenta custos mais reduzidos para a doente e evita as complicações associadas à FIV. As taxas de natalidade pós-operatórias são elevadas^{6, 51}. Contudo, o sucesso da intervenção cirúrgica depende da experiência e habilidade do cirurgião. As complicações cirúrgicas, como hemorragias, infeções, lesões de órgãos e reações adversas à anestesia são outras desvantagens associadas a esta opção de tratamento. Embora o período de recuperação pós-operatório seja curto, está associado a desconforto por parte da doente. A cirurgia tubária apresenta um risco mais elevado de gravidez ectópica do que a FIV⁵⁰.

De acordo com o referido anteriormente, ambos os procedimentos apresentam as suas vantagens e desvantagens, sendo necessário ponderar qual o método de tratamento mais adequado mediante o doente em questão (Tabela 3).

Tabela 3. Vantagens e desvantagens de cirurgia de reconstrução tubária e de fertilização *in vitro*

| | VANTAGENS | DESVANTAGENS |
|------------|---|---|
| FIV | Pouco invasivo Boas taxas de sucesso por ciclo | Dependente da experiência e habilidade do cirurgião - Complicações associadas: gravidez múltipla e SHO - aumento das taxas de partos prematuros e cesarianas Administração frequente de injeções Monitorização prolongada Custos elevados |

Tabela 3 (continuação). Vantagens e desvantagens de cirurgia de reconstrução tubária e de fertilização *in vitro*

| | VANTAGENS | DESVANTAGENS |
|-------------------------|--|--|
| CIRURGIA TUBÁRIA | <p>Cura permanente da patologia</p> <p>Restabelece capacidade natural de conceber</p> <p>Permite múltiplas gravidezes sem terapêuticas adicionais</p> <p>Taxas de natalidade pós-operatórias elevadas</p> <p>Custos mais reduzidos</p> <p>Evita as complicações associadas à FIV</p> | <p>Invasivo</p> <p>Dependente da experiência e habilidade do cirurgião</p> <p>Complicações cirúrgicas: hemorragias, infeções, reações adversas à anestesia</p> <p>Desconforto pós-operatório</p> <p>Risco elevado de gravidez ectópica</p> |

FIV - fertilização *in vitro*; SHO - síndrome de hiperestimulação ovárica.

A cirurgia de reconstrução tubária tem evoluído de forma notória ao longo dos anos. Inicialmente recorria-se à macrocirurgia, através da laparotomia, para reparar os órgãos reprodutivos. Com o recurso mais frequente à laparoscopia para as cirurgias de reconstrução tubária, surgiu a microcirurgia⁴⁷. A lesão tecidual mínima, a possibilidade de ampliação intraoperatória, a limitada disseção dos tecidos, a boa qualidade da hemostase e a fácil recuperação de todas as estruturas peritoneais são as principais características que fizeram a microcirurgia evoluir, melhorando os resultados da cirurgia reconstrutiva⁴⁸.

A cirurgia tubária e a FIV não são procedimentos exclusivamente concorrentes, podendo ser usados de uma forma complementar para o tratamento da infertilidade por patologia tubária. As mulheres inférteis podem ser submetidas a cirurgia antes ou depois de múltiplas tentativas de concepção por FIV sem sucesso, desde que pelo menos uma trompa de Falópio esteja permeável⁵¹.

Serão esclarecidas de seguida as melhores abordagens terapêuticas adotadas para cada patologia, consoante a sua localização anatómica.

1. Bloqueio tubário distal

O bloqueio tubário distal é responsável pela maioria das oclusões tubárias e, conseqüentemente, infertilidade³. Tal como já foi referido, a patologia tubária distal inclui a hidrossalpinge e a fimose ou aglutinação fimbrial. A hidrossalpinge corresponde a um bloqueio completo das trompas de Falópio, enquanto a fimose ou aglutinação fimbrial por aderências consiste num bloqueio tubário incompleto. Ambas as condições são geralmente provocadas pela existência de aderências, resultantes de patologias como a DIP, endometriose, antecedentes cirúrgicos pélvicos ou peritonite de qualquer causa⁵⁰.

A decisão entre reparar ou remover as trompas de Falópio com doença distal geralmente é efetuada intraoperatoriamente, com base no prognóstico de uma possível gravidez intrauterina. Um bom prognóstico está associado a doentes com poucas aderências anexiais finas, trompas de Falópio

levemente dilatadas, com diâmetro inferior a 3 cm, paredes finas, maleáveis e uma mucosa luminal espessa com preservação das pregas mucosas. Mulheres inférteis com critérios de mau prognóstico podem apresentar aderências peritubárias densas e extensas, trompas muito dilatadas com paredes fibróticas e espessas e / ou mucosa luminal fina ou ausente⁵⁰.

As aderências peritubárias podem limitar a mobilidade tubária ou criar uma barreira física entre a trompa de Falópio e o ovário. A alteração da relação anatômica entre estas duas estruturas impede a captação do oócito e transporte de gâmetas pela trompa de Falópio^{6, 47, 50}. Já as aderências periováricas podem impedir a ovulação⁶.

A adesiólise pélvica envolve a lise e/ou remoção de aderências que envolvam as trompas de Falópio, ovários e/ou útero⁴⁷.

O resultado terapêutico da adesiólise depende da extensão e características das aderências (finas ou densas), assim como da presença de inflamação e extensão da patologia tubária. Em mulheres com aderências finas, a taxa de sucesso de gravidez após adesiólise pode atingir os 68% aos 24 meses. Contudo, estas percentagens diminuem significativamente, para valores inferiores a 20%, quando se trata de aderências densas. Assim sendo, o tratamento mais adequado para mulheres com aderências pélvicas densas é a FIV⁶.

Para prevenir a formação de aderências, a cirurgia ginecológica deve ter em conta vários princípios importantes. Uma abordagem cirúrgica menos invasiva, como a laparoscopia, deve ser preferida à laparotomia. Deve minimizar-se o trauma tecidual limitando o esmagamento e manipulação dos tecidos. Para evitar o risco de aderências, podem ser utilizadas barreiras de prevenção de aderências como a celulose oxidada regenerada – Interceed® - ou o politetrafluoretileno expandido - Gore-Tex®^{18, 47}. O Interceed® diminui a formação de aderências após procedimentos cirúrgicos como a laparoscopia ou laparotomia, contudo não há dados suficientes que comprovem que o seu uso aumenta as taxas de gravidez⁴⁷. Este composto transforma-se em gel após ser colocado na superfície pélvica traumatizada cirurgicamente. O gel que se forma reduz a possibilidade de se criarem pontes de fibrina entre duas estruturas opostas, diminuindo assim a formação de aderências. Este composto é reabsorvido após cerca de 1 semana. O Interceed® deve ser colocado no local com maior risco de formação de aderências. Contudo, em diversos casos são formadas aderências em locais distantes de onde este se encontra, o que é uma limitação no uso deste composto¹⁸. O Gore-Tex® embora seja mais eficaz na prevenção da formação de aderências, necessita de ser suturado no local em questão, requerendo posterior intervenção cirúrgica para ser removido⁴⁷.

1.1. Bloqueio tubário completo - Hidrossalpinge

Mulheres diagnosticadas com hidrossalpinge têm pior prognóstico do que as que são diagnosticadas com outras causas de infertilidade tubária submetidas à FIV⁶. Diversos estudos demonstram que as hidrossalpinges diminuem as taxas de gravidez e de sucesso da FIV. Uma meta-análise de casos retrospectivos mostrou que mulheres com hidrossalpinge tiveram metade das taxas de gravidez, implantação e parto, e até duas vezes maior incidência de abortos espontâneos após a FIV e transferência de embriões³.

Acredita-se que haja extravasamento do fluido embriotóxico da hidrossalpinge para a cavidade uterina, criando um ambiente endometrial hostil para a implantação e desenvolvimento embrionário. Coloca-se também em hipótese de que a implantação pode ser comprometida pela remoção do embrião da superfície endometrial devido ao extravasamento do fluido da hidrossalpinge^{3,6}. As hidrossalpinges são frequentemente o resultado de um processo infeccioso e podem, portanto, conter substâncias inflamatórias, como citocinas. A composição do fluido presente na hidrossalpinge é diferente da do fluido tubário, o que pode afetar o fornecimento de nutrientes essenciais ao embrião, como piruvato e glicose e, subsequentemente, interferir com o seu normal desenvolvimento. Coloca-se também a hipótese de que o fluido presente na hidrossalpinge possa exercer um efeito de diluição local na cavidade uterina, alterando a concentração de fatores importantes para que ocorra a implantação. Outra hipótese propôs que embora o fluido presente na hidrossalpinge tenha uma pressão baixa, pode gerar um gradiente de pressão oposto à direção fisiológica da onda endometrial no sentido crânio-caudal, que contribui para a implantação⁴⁸.

Quando estamos perante uma hidrossalpinge ligeira, em mulheres com idades mais avançadas, com fator masculino de infertilidade ou vários fatores de infertilidade concomitantes, a realização de salpingostomia previamente à FIV pode melhorar as taxas de sucesso da FIV⁵⁰. A salpingostomia consiste na criação de uma abertura na trompa de Falópio que se encontra com obstrução completa. Contudo, está associada a taxas pós-cirúrgicas de gravidez ectópica entre os 4% e 25%³.

Perante uma hidrossalpinge com mau prognóstico, a Sociedade Americana de Medicina Reprodutiva (ASRM), juntamente com a Sociedade de Cirurgiões Reprodutivos (SRS), recomendam a realização de salpingectomia laparoscópica ou oclusão tubária proximal seguido de FIV^{35,50}.

A salpingectomia consiste na remoção total da trompa de Falópio e é o método cirúrgico mais frequentemente realizado nestes casos^{33,35}. Pode ser particularmente benéfico para mulheres que sofrem de salpingite recorrente ou dor pélvica crónica, provocada pela hidrossalpinge. Contudo, foram relatados casos raros de complicações como gravidez ectópica (intersticial ou ovárica) e formação de fístulas na região intramural. Este procedimento, quando bilateral, torna a mulher totalmente dependente da FIV. O impacto psicológico perante esta cirurgia não deve, portanto, ser subestimado^{35,48}. A oclusão tubária proximal laparoscópica é mais indicada para doentes com aderências densas e graves que envolvam a parte distal da trompa ou quando o risco de danificar a vascularização ovárica ou intestinal é alta. A oclusão proximal da trompa impede a passagem do fluido da hidrossalpinge para a cavidade endometrial. Contudo, o facto desta cirurgia não tratar a hidrossalpinge pode dificultar a aspiração de ovócitos aquando da realização da FIV. Além disso, a oclusão bilateral da trompa pode levar ao aumento da inflamação e distensão tubária, podendo exacerbar a dor⁶. Portanto, durante a cirurgia deve ser considerada a fenestração da extremidade fimbrial³⁵. A oclusão tubária proximal pode também ser feita por via histeroscópica, quando não é possível usar a via laparoscópica, nomeadamente em doentes com antecedentes de múltiplas laparotomias ou cirurgias intestinais. Neste procedimento endoscópico são colocados micro implantes nas trompas de Falópio - Adiana[®] ou Essure[®] - impedindo a passagem de líquido da hidrossalpinge para a cavidade endometrial^{6,35}. O micro implante mais recente, Adiana[®], utiliza energia de radiofrequência para estimular o processo de cicatrização intersticial, inserindo-se, de seguida, uma pequena matriz de elastómero de silicone.

Contudo, existem poucos relatos de mulheres, diagnosticadas com hidrossalpinge a quem se utilizou este método antes da FIV³⁵. O micro implante Essure® tem a forma de uma espiral que, quando expandida, tem 4 cm de comprimento e 2 mm de diâmetro. As fibras de polietileno tereftalato que tem no seu interior induzem uma reação tecidual que resulta na oclusão tubária e impede o fluido da hidrossalpinge de entrar na cavidade uterina. O seu revestimento externo de níquel-titânio garante que este permanece na sua localização correta, dentro da junção útero-tubária. Este procedimento pode ser realizado em consultório sem uso de anestesia. Contudo, está associado a complicações como do risco infeccioso devido à presença de um corpo estranho num ambiente previamente inflamado e a rotura da trompa de Falópio. O Essure® não se encontra disponível em diversos países⁶. O número de casos publicados sobre estes micro implantes é muito reduzido, e os seus efeitos na gravidez necessitam de ser estudados em grandes amostras populacionais³⁵.

Um procedimento menos invasivo que pode ser considerado antes do início da FIV ou durante a colheita de ovócitos é a aspiração transvaginal do fluido da hidrossalpinge guiada por ecografia. Esta abordagem pode ser especialmente útil quando a hidrossalpinge agrava e se torna visível durante o tratamento de FIV. O risco de infeção ou de nova acumulação de fluido durante o mesmo ciclo é elevado. Para evitar recorrências pode ser realizada escleroterapia com 98% de etanol após a aspiração do fluido. Caso a escleroterapia esteja planeada, deve ser realizada antes do ciclo de FIV³⁵.

1.2. Bloqueio tubário incompleto - Fimose / aglutinação fimbrial

Existem vários graus de doença fimbrial que podem ser tratados com fimbríólise ou fimbríoplastia por via laparoscópica. A fimbríólise consiste na lise de aderências que afetem as fimbrias³. A fimbríoplastia implica a dilatação de estenoses fimbriais⁶. Posteriormente, as fimbrias são evertidas e fixadas à camada serosa da trompa, com recurso a suturas ou a eletrocirurgia⁵⁰.

2. Bloqueio tubário proximal

O bloqueio tubário proximal é responsável por cerca de 10% a 25% dos casos de infertilidade tubária⁵⁰. Esta região tubária tem um lúmen estreito e uma parede muscular espessa que juntamente com o seu mecanismo constritor fisiológico, a torna propensa a bloqueios⁶.

Quando confirmado um bloqueio tubário proximal verdadeiro pode recorrer-se a métodos cirúrgicos como a canulação tubária ou a anastomose microcirúrgica tubária. A canulação tubária é um procedimento simples e realizado com sucesso em 71% a 92% dos casos. Esta técnica é realizada com um sistema de cateter coaxial com orientação fluoroscópica - salpingografia seletiva com canulação tubária - ou por via histeroscópica - canulação tubária histeroscópica⁶. Tal como mencionado anteriormente, a salpingografia seletiva permite diferenciar o espasmo tubário da obstrução tubária verdadeira. A vantagem deste procedimento é que, se for identificada uma obstrução que não ceda à descarga do produto de contraste injetado, pode realizar-se de imediato uma canulação tubária para tratar a obstrução^{3, 6}. Esta técnica baseia-se na introdução de um pequeno cateter interno, com fio guia flexível, até à porção proximal da trompa de Falópio, sendo necessário confirmar se a anatomia tubária

distal se encontra sem alterações, antes deste procedimento ser realizado⁵⁰. Na canulação tubária proximal histeroscópica, o sistema de cateter utilizado inclui uma bainha externa, um cateter interno e um fio guia. A histeroscopia operatória permite identificar o *ostium* tubário pelo qual será introduzido o cateter interno e o fio-guia para desobstruir a trompa. Para confirmar se a canulação foi bem executada é injetado o corante azul de metileno diluído pelo cateter. Regra geral, este procedimento é realizado sob orientação laparoscópica, o que permite reduzir o risco de perfuração tubária, confirmação da permeabilidade tubária e permite ainda a inspeção simultânea dos órgãos pélvicos de forma a excluir patologia pélvica com impacto potencialmente negativo nas taxas de gravidez⁶. As complicações associadas à canulação tubária são raras e incluem perfuração tubária em 3 a 11% dos casos sem sequelas clínicas e uma taxa de gravidez ectópica de cerca de 3%, o que é comparável ao risco da população geral³.

Nos casos em que a canulação tubária não é suficiente para tratar a obstrução tubária, deve ser considerada a realização de FIV. Esta PMA é preferível à ressecção e anastomose microcirúrgica tubária³.

A anastomose microcirúrgica tubária não é muito utilizada pois está associada a taxas de sucesso muito baixas e risco de rotura tubária numa gravidez subsequente. Este procedimento só deve ser considerado se a canulação tubária não resultou e não for possível recorrer à FIV^{3, 50}. A anastomose microcirúrgica tubária só deve ser realizada por um cirurgião com experiência, treino especializado e todos os equipamentos cirúrgicos necessários disponíveis, de forma a obter resultados pós-cirúrgicos significativos^{6, 50}. A FIV deve ser o tratamento de eleição para doentes com bloqueio tubário proximal com critérios de mau prognóstico, nomeadamente, mulheres com idades avançadas ou com presença de fator de infertilidade masculino significativo⁵⁰.

Quando estamos perante um bloqueio tubário proximal provocado por pólipos ou miomas que ocluem o *ostium* tubário e a porção intersticial da trompa de Falópio, deve recorrer-se à sua excisão cirúrgica, através de polipectomia ou miomectomia, respetivamente³.

Dependendo do grau de alteração anatómica, a miomectomia pode ser difícil de executar porque a remoção do mioma pode não restaurar a permeabilidade das trompas de Falópio. No final do procedimento cirúrgico pode recorrer-se à prova de cromotubação intraoperatória para verificar se a permeabilidade tubária foi restabelecida³.

3. Alterações tubárias - duplicação tubária

O procedimento utilizado para tratar a duplicação tubária visa a eliminação cirúrgica - por via abdominal ou laparoscópica - do *ostium* tubário acessório existente. Os *ostia* acessórios da região ampular podem ser tratados através da realização de uma sutura de monofilamento em bolsa de tabaco na base do *ostium* acessório, seguida de ressecção ou eletrocoagulação da proeminência⁴.

Conclusão

São muitos os fatores responsáveis pela infertilidade por fator tubário, abrangendo desde alterações congênitas a adquiridas. As congênitas incluem a agenesia e a duplicação tubária. Quanto às alterações adquiridas estas podem ser provocadas por agentes infecciosos – *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, micoplasmas genitais, microrganismos da flora vaginal, *Mycobacterium tuberculosis* – num contexto de DIP, por endometriose, patologia endometrial e miometrial, por antecedentes de apendicite aguda complicada por perfuração ou antecedentes de cirurgia tubária/pélvica.

Ao longo das últimas décadas têm sido realizados esforços significativos na tentativa de identificar e compreender melhor todos os agentes etiológicos identificados e os seus mecanismos fisiopatológicos, no sentido de melhorar a prevenção e intervenção terapêutica. Contudo existem ainda falhas no conhecimento científico, sendo necessário mais investigação. A abordagem diagnóstica perante mulheres com FTI, embora tenha vindo a evoluir bastante ao longo dos anos, necessita de ser melhorada no que concerne aos exames imagiológicos. A existência de um exame pouco invasivo, rápido e fácil de executar, com elevada sensibilidade e especificidade para avaliação da permeabilidade tubária e sem desvantagens de relevo para o doente, é algo ainda a ser desenvolvido.

Verificou-se um desenvolvimento notório os últimos anos de novas abordagens terapêuticas. No entanto, é ainda necessário apurar a eficácia de alguns procedimentos terapêuticos utilizados para tratar mulheres com FTI, assim como as suas consequências a longo prazo e implicações numa futura gravidez.

Agradecimentos

À Dra. Simone Filipa Carrasqueira Subtil, minha orientadora, agradeço por todo o apoio, disponibilidade e dedicada orientação que desde logo demonstrou e pelo seu inestimável contributo científico para este trabalho.

À minha família e amigos, pelo apoio, conselhos e ajuda ao longo de todo o percurso.

Referências bibliográficas

1. Lindsay TJ, Vitrikas KR. Evaluation and treatment of infertility. *Am Fam Physician*. 2015;91(5):308-14.
2. Pellati D, Mylonakis I, Bertoloni G, Fiore C, Andrisani A, Ambrosini G, et al. Genital tract infections and infertility. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2008;140(1):3-11.
3. Dun EC, Nezhat CH. Tubal factor infertility: diagnosis and management in the era of assisted reproductive technology. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2012;39(4):551-66.
4. Pereira N, Kligman I. Clinical implications of accessory fallopian tube ostium in endometriosis and primary infertility. *Womens Health (Lond)*. 2016;12(4):404-6.
5. Briceag I, Costache A, Purcarea VL, Cergan R, Dumitru M, Sajin M, et al. Fallopian tubes-- literature review of anatomy and etiology in female infertility. *J Med Life*. 2015;8(2):129-31.
6. Kong GWS, Li TC. Surgical management of tubal disease and infertility. *Obstetrics, Gynaecology & Reproductive Medicine*. 2015;25(1):6-11.
7. Tsevat DG, Wiesenfeld HC, Parks C, Peipert JF. Sexually transmitted diseases and infertility. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;216(1):1-9.
8. Wiesenfeld HC, Manhart LE. *Mycoplasma genitalium* in Women: Current Knowledge and Research Priorities for This Recently Emerged Pathogen. *J Infect Dis*. 2017;216(suppl_2):S389-S95.
9. Brunham RC, Gottlieb SL, Paavonen J. Pelvic inflammatory disease. *N Engl J Med*. 2015;372(21):2039-48.
10. Maillo V, Sánchez-Calabuig MJ, Lopera-Vasquez R, Hamdi M, Gutierrez-Adan A, Lonergan P, et al. Oviductal response to gametes and early embryos in mammals. *Reproduction*. 2016;152(4):R127-41.
11. Li S, Winuthayanon W. Oviduct: roles in fertilization and early embryo development. *J Endocrinol*. 2017;232(1):R1-R26.
12. Abrao MS, Muzii L, Marana R. Anatomical causes of female infertility and their management. *Int J Gynaecol Obstet*. 2013;123 Suppl 2:S18-24.
13. Aleksandrovych V, Sajewicz M, Walocha JA, Gil K. Tubal telocytes: factor infertility reason? *Folia Med Cracov*. 2016;56(2):17-23.
14. Al-Omari MH, Obeidat N, Elheis M, Khasawneh RA, Gharaibeh MM. Factors Affecting Pregnancy Rate Following Fallopian Tube Recanalization in Women with Proximal Fallopian Tube Obstruction. *J Clin Med*. 2018;7(5).
15. O'Connell CM, Ferone ME. Genital Infections. *Microb Cell*. 2016;3(9):390-403.
16. Durugbo II, Nyengidiki TK, Basse G, Wariso KT. Bacterial vaginosis among women with tubal factor infertility in Nigeria. *Int J Gynaecol Obstet*. 2015;131(2):133-6.
17. Grace GA, Devaleenal DB, Natrajan M. Genital tuberculosis in females. *Indian J Med Res*. 2017;145(4):425-36.
18. Strauss JF, III, Barbieri RL, Yen SSC. *Yen and Jaffe's reproductive endocrinology : physiology, pathophysiology, and clinical management*. 7th ed. ed. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders; 2014.
19. Kokcu A. Possible effects of endometriosis-related immune events on reproductive function. *Arch Gynecol Obstet*. 2013;287(6):1225-33.
20. Thiruchelvam U, Wingfield M, O'Farrelly C. Natural Killer Cells: Key Players in Endometriosis. *Am J Reprod Immunol*. 2015;74(4):291-301.
21. Khouri OR, Monteagudo A, Timor-Tritsch IE. Tubal Disease and Impersonators/Masqueraders. *Clin Obstet Gynecol*. 2017;60(1):46-57.
22. Gradison M. Pelvic inflammatory disease. *Am Fam Physician*. 2012;85(8):791-6.
23. Hjelholt A, Christiansen G, Johannesson TG, Ingerslev HJ, Birkelund S. Tubal factor infertility is associated with antibodies against *Chlamydia trachomatis* heat shock protein 60 (HSP60) but not human HSP60. *Hum Reprod*. 2011;26(8):2069-76.
24. Ziklo N, Huston WM, Hocking JS, Timms P. *Chlamydia trachomatis* Genital Tract Infections: When Host Immune Response and the Microbiome Collide. *Trends Microbiol*. 2016;24(9):750-65.

25. Hafner LM. Pathogenesis of fallopian tube damage caused by Chlamydia trachomatis infections. *Contraception*. 2015;92(2):108-15.
26. Juica NE, Rodas PI, Solar P, Borda P, Vargas R, Muñoz C, et al. Challenge Increases Matrix Metalloproteinase-8 Expression in Fallopian Tube Explants. *Front Cell Infect Microbiol*. 2017;7:399.
27. McGowin CL, Totten PA. The Unique Microbiology and Molecular Pathogenesis of Mycoplasma genitalium. *J Infect Dis*. 2017;216(suppl_2):S382-S8.
28. Haggerty CL, Ness RB. Diagnosis and treatment of pelvic inflammatory disease. *Womens Health (Lond)*. 2008;4(4):383-97.
29. Bhanothu V, Lakshmi V, Theophilus JP, Rozati R, Badhini P, Vijayalaxmi B. Investigation of Toll-Like Receptor-2 (2258G/A) and Interferon Gamma (+874T/A) Gene Polymorphisms among Infertile Women with Female Genital Tuberculosis. *PLoS One*. 2015;10(6):e0130273.
30. Bolaji, II, Oktaba M, Mohee K, Sze KY. An odyssey through salpingitis isthmica nodosa. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2015;184:73-9.
31. Giudice LC. Clinical practice. Endometriosis. *N Engl J Med*. 2010;362(25):2389-98.
32. Aznaurova YB, Zhumataev MB, Roberts TK, Aliper AM, Zhavoronkov AA. Molecular aspects of development and regulation of endometriosis. *Reprod Biol Endocrinol*. 2014;12:50.
33. Casanova R, Chuang A, Goepfert AR, Hueppchen NA, Weiss PM, American College of Obstetricians and Gynecologists. Beckmann and Ling's obstetrics and gynecology. 8th edition. ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2019. xvi, 463 pages p.
34. Kaproth-Joslin K, Dogra V. Imaging of female infertility: a pictorial guide to the hysterosalpingography, ultrasonography, and magnetic resonance imaging findings of the congenital and acquired causes of female infertility. *Radiol Clin North Am*. 2013;51(6):967-81.
35. Elter K, Oral E. Surgical treatment before assisted reproductive technologies. *Semin Reprod Med*. 2014;32(4):253-61.
36. Famurewa O, Adeyemi A, Ibitoye O, Ogunsemoyin O. Association between history of abdominopelvic surgery and tubal pathology. *Afr Health Sci*. 2013;13(2):441-6.
37. Skjeldestad FE. The impact of intrauterine devices on subsequent fertility. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2008;20(3):275-80.
38. Pabuccu E, Kahraman K, Taskin S, Atabekoglu C. Unilateral absence of fallopian tube and ovary in an infertile patient. *Fertil Steril*. 2011;96(1):e55-7.
39. Uckuyu A, Ozcimen EE, Sevinc Ciftci FC. Unilateral congenital ovarian and partial tubal absence: report of four cases with review of the literature. *Fertil Steril*. 2009;91(3):936.e5-8.
40. Murphy EM, Pereira N, Melnick AP, Spandorfer SD. Spontaneous bilateral torsion of fallopian tubes presenting as primary infertility. *Womens Health (Lond)*. 2016;12(3):297-301.
41. Toyoshima M, Mori H, Kudo K, Yodogawa Y, Sato K, Kudo T, et al. Isolated torsion of the fallopian tube in a menopausal woman and a pre-pubertal girl: two case reports. *J Med Case Rep*. 2015;9:258.
42. Doherty GMe. Current diagnosis & treatment surgery. Fourteenth edition. ed.
43. Rosen M, Breitkopf D, Waud K. Tubo-ovarian abscess management options for women who desire fertility. *Obstet Gynecol Surv*. 2009;64(10):681-9.
44. Mylonas I. Female genital Chlamydia trachomatis infection: where are we heading? *Arch Gynecol Obstet*. 2012;285(5):1271-85.
45. Jeelani R, Puscheck EE. Imaging and the Infertility Evaluation. *Clin Obstet Gynecol*. 2017;60(1):93-107.
46. Anil G, Tay KH, Loh SF, Yong TT, Ong CL, Tan BS. Fluoroscopy-guided, transcervical, selective salpingography and fallopian tube recanalisation. *J Obstet Gynaecol*. 2011;31(8):746-50.
47. Adamson GD. The modern role of reproductive surgery. *Clin Obstet Gynecol*. 2011;54(4):710-9.
48. Kotrotsou M, Strandell A, Trew G. The current place of tubal surgery in the management of subfertility. *Hum Fertil (Camb)*. 2012;15(2):75-81.
49. Bolaji II, Oktaba M, Mohee K, Sze KY. An odyssey through salpingitis isthmica nodosa. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2015;184:73-9.

50. Medicine PCotASfR. Role of tubal surgery in the era of assisted reproductive technology: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2015;103(6):e37-43.
51. Schippert C, Hille U, Bassler C, Soergel P, Hollwitz B, Garcia-Rocha GJ. Organ-preserving and reconstructive microsurgery of the fallopian tubes in tubal infertility: still an alternative to in vitro fertilization (IVF). *J Reconstr Microsurg*. 2010;26(5):317-23.