



UNIVERSIDADE
DE LISBOA



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa

Clínica Universitária de Ginecologia-Obstetrícia

Professor Doutor Carlos Calhaz-Jorge

***A (não) pertinência da histeroscopia na detecção e
correção de anomalias intrauterinas minor em
mulheres inférteis***

Trabalho Final do Mestrado Integrado em Medicina

Ana Rita Carriço Monteiro Salgueiro, aluna nº 12894

Orientada por Dr Joaquim Nunes

2015/2016

Lisboa

ÍNDICE

A. Introdução.....	5
B. Metodologia.....	6
C. Histeroscopia	7
1. Investigação diagnóstica da infertilidade	7
2. Histeroscopia.....	8
a) Descrição do procedimento	8
b) Vantagens do procedimento	8
c) Desvantagens do procedimento	9
d) Complicações do procedimento	9
e) Contra-indicações para a realização do procedimento	9
f) Recomendações actuais para a realização de histeroscopia	9
g) Histeroscopia em contexto de falhas repetidas da implantação	10
D. Resultados e Discussão.....	13
1. Anomalias uterinas	13
a) Dados de prevalência.....	15
b) Dados de eficácia.....	16
1.1 Miomas uterinos.....	17
a) Impacto na fertilidade.....	17
b) Diagnóstico.....	17
c) Terapêutica.....	17
d) Revisão da Literatura.....	18
1.2 Anomalias uterinas congénitas.....	18
a) Impacto na fertilidade.....	18
b) Diagnóstico.....	19
c) Conclusão.....	19
1.3 Pólipos endometriais	20
a) Introdução.....	20
b) Impacto na fertilidade	20
c) Diagnóstico.....	21
d) Revisão da literatura	21
e) Conclusão	22
1.4 Sinéquias uterinas.....	22
2. Geral.....	23
E. Conclusão.....	27
F. Bibliografia	28

«Trabalha como se tudo dependesse de ti e confia como se tudo dependesse de Deus»

Santo Inácio de Loyola

Agradecimentos

Ao Dr. Joaquim Nunes, pela prontidão e entusiasmo com que me acolheu, e pela confiança, generosidade e inteligência com que me orientou,

À Dra. Ana Paula Soares, pelo nascimento deste trabalho, pela orientação dos primeiros tempos, e, sobretudo, pelo exemplo de Professora, Médica e Mulher,

Ao Serviço de Ginecologia-Obstetrícia do Hospital de Santa Maria, onde por várias mãos tenho passado e querido ficar, onde tenho sido acolhida e formada,

Ao Núcleo de Biblioteca e Informação da Faculdade de Medicina de Lisboa, em especial à Maria João Paulo, por, tão simpática, prestável e eficazmente, me ter ensinado as bases da construção de um trabalho científico,

À Biblioteca do Centro Hospitalar Universitário de Coimbra e ao Centro de Documentação e Informação do Hospital Fernando Fonseca, pela simpatia, disponibilidade e qualidade da ajuda prestada,

Aos meus queridos amigos (quase) Médicos, por esta ligação incrível, cheia de amizade e empatia, que criámos, no melhor e no pior, ao longo dos últimos 6 anos,

Às Britinhas, pela forma tão entusiasta e animada com que acompanham e enchem a minha vida,

À minha Família, por aturar, com muito amor, o mais descontraído e menos esforçado que há em mim,

Ao Tiago, pelo toque precioso nos pormenores deste trabalho, pela companhia, orgulho e paciência de sempre, pelo Bem de todos os dias, pela “equipa” que já somos e pela que queremos formar,

Aos doentes, os de hoje e os de amanhã, o Sentido do meu trabalho, da minha maravilha e do meu cuidado,

...o meu muito, muito OBRIGADA.

Resumo

O papel da histeroscopia na prática actual da Medicina da Reprodução continua em debate. Diversos estudos controlados e aleatorizados demonstram que o procedimento é seguro, bem tolerado e eficaz na abordagem da patologia intrauterina. Alguns estudos observacionais publicados nas últimas décadas sugerem o benefício da ressecção de miomas submucosos, pólipos endometriais, sinéquias uterinas e da correcção de malformações *mullerianas* sobre as taxas de gravidez; porém, falham em demonstrar a eficácia da cirurgia histeroscópica na melhoria do prognóstico das mulheres inférteis. Aguardam-se resultados de ensaios clínicos controlados e aleatorizados que substanciem, ou não, a eficácia da resolução histeroscópica de anomalias intrauterinas em mulheres com infertilidade inexplicada ou previamente à aplicação das técnicas de Procriação Medicamente Assistida.

Abstract

The role of hysteroscopy in the practice of Reproductive Medicine is under debate. Randomized controlled trials have demonstrated the procedure is safe, well tolerated and effective in tackling intrauterine pathologies. Observational studies published in the last few decades suggest the beneficial effects of the resection of submucosal fibroids, endometrial polyps and uterine adhesions, and the correction of *mullerian* malformations with positive impact in the pregnancy rates.

However, these studies fail to demonstrate the effectiveness of surgical hysteroscopy in the prognosis of infertile women. Supplementary randomized controlled trials are required, to substantiate - or not – the effectiveness of hysteroscopy in the resolution of intrauterine abnormalities in women with unexplained infertility, or prior to the application of Assisted Reproduction Techniques.

A. Introdução

A introdução da histeroscopia na prática ginecológica revolucionou o diagnóstico e o tratamento da patologia intrauterina. Os desenvolvimentos metodológicos e tecnológicos recentes têm tornado a histeroscopia diagnóstica e terapêutica um meio útil, eficiente e seguro. A indicação mais comum para a realização da histeroscopia é a hemorragia uterina anómala, sendo também de grande relevância nos âmbitos da infertilidade e das anomalias *mullerianas*.

Embora a infertilidade por factor uterino represente apenas 2-3% dos casos, a existência de lesões intrauterinas é muito mais comum neste contexto (40-50%). Estas lesões podem não só comprometer a fertilidade espontânea como também reduzir as taxas de gravidez decorrentes das técnicas de PMA.

Diversos estudos observacionais sugerem o aumento das taxas de gravidez após a resolução histeroscópica de pólipos endometriais, miomas submucosos, septos e sinéquias intrauterinas, alterações que podem ser encontradas em 10 a 15% das mulheres que procuram tratamentos de fertilidade.

A avaliação da cavidade uterina é um passo básico na investigação diagnóstica das mulheres inférteis. Embora a histerosalpingografia e a ecografia endovaginal sejam os meios classicamente utilizados neste contexto, a histeroscopia é o *gold standard* no diagnóstico de lesões intrauterinas. O benefício do uso sistemático da histeroscopia na avaliação inicial da infertilidade e previamente às técnicas de PMA permanece incerto, na medida em que, embora largamente sugerido o seu impacto favorável sobre as taxas de gravidez, a evidência científica de relevo falha em comprovar a respectiva melhoria prognóstica.

No âmbito da problemática supracitada, foi desenvolvida uma revisão da literatura disponível incidente no papel da histeroscopia na avaliação, detecção e correcção de anomalias intrauterinas *minor* em mulheres inférteis, tendo em vista os seguintes objectivos:

- Identificar e analisar, de forma fidedigna, a evidência científica relevante incidente na pertinência da realização da histeroscopia previamente à primeira tentativa de utilização das técnicas de Procriação Medicamente Assistida (PMA) (FIV e ICSI).
- Identificar e analisar, de forma fidedigna, a evidência científica relevante incidente na resolução histeroscópica das varias categorias de anomalias intrauterinas *minor*: miomas uterinos, pólipos endometriais, anomalias congénitas e sinéquias

intrauterinas. Pesquisa sistemática da literatura referente aos dados de prevalência e eficácia.

- Identificar e analisar, de forma fidedigna, as alternativas actuais à histeroscopia neste contexto, com sumária descrição das suas vantagens e desvantagens.

B. Metodologia

- Pesquisa da literatura publicada entre Janeiro de 2009 e Novembro de 2015 através da base de dados *PubMed*, *MEDLINE* e *The Cochrane Library*. Pesquisa nas colecções de revistas/periódicos electrónicos através da base de dados *b-on*.
- Todos os artigos publicados foram compilados e os artigos relevantes (identificados pelo título e *abstract*) foram revistos. A pesquisa inicial foi complementada com artigos adicionais identificados através da revisão das referências bibliográficas das publicações seleccionadas.
- Palavras-chave combinadas ou não entre si: “*hysteroscopy, infertility, intrauterine adhesions, uterine septa, fibroids, Mullerian anomalies, endometrial polyps*”.
- Os resultados foram restritos a revisões sistemáticas e metanálises, ensaios clínicos controlados e aleatorizados, estudos prospectivos controlados e não controlados, estudos retrospectivos e estudos observacionais publicados nas línguas inglesa e francesa, tendo sido dada primasia aos trabalhos de maior relevância científica.
- Excluídos artigos com menos de 100 participantes.
- *Outcome* de interesse primário: melhoria da taxa de gravidez clínica.

C. Histeroscopia

1. Investigação diagnóstica da infertilidade

A avaliação diagnóstica da infertilidade deve ser conduzida de forma sistemática, expedita e eficaz, de forma a identificar o máximo de factores relevantes através dos métodos menos invasivos, cobrindo as suas causas mais comuns. Está indicada em todos os casais incapazes de atingir uma gravidez bem sucedida após pelo menos 12 meses de relações sexuais regulares e desprotegidas. (1) É estimado que cerca de 48,5 milhões de casais sejam inférteis. (2)

Infertilidade inexplicada refere-se ao diagnóstico, ou falta deste, do casal em que todas as investigações *standard* – níveis séricos de progesterona, histerosalpingografia (HSG) e/ou laparoscopia, e análise do esperma – são normais, encontrando-se em aproximadamente 15% destes casais. (3)

São encontradas na população infértil anomalias da cavidade uterina, pelo que se torna necessário um método eficiente e seguro para avaliação e tratamento destas doentes. (4) Actualmente, estima-se que estas lesões intrauterinas possam ser encontradas em 10 a 15% das mulheres que procuram tratamentos de fertilidade. (5) (6)

O protocolo actual de avaliação da cavidade uterina prévio à utilização de técnicas de reprodução medicamente assistida (RMA) inclui a realização de uma ecografia com sonda vaginal (ESV), seguida de uma histerosalpingografia e/ou histeroscopia. (7)

A histeroscopia é o procedimento *gold standard* no acesso directo à cavidade uterina, sendo geralmente utilizada enquanto ferramenta diagnóstica definitiva e possibilidade terapêutica de anomalias identificadas durante o protocolo de investigação de mulheres inférteis. (8) (9)

A nível mundial, na maioria dos programas de infertilidade a histeroscopia está apenas recomendada quando dos exames anteriores resulta a detecção de uma lesão intrauterina, de forma a confirmar o diagnóstico e/ou remover a lesão. (10)

A ecografia com sonda vaginal, a histerosonografia e a ecografia 3D são alternativas de baixo custo, não invasivas, que se revelam excelentes ferramentas de diagnóstico de alterações intrauterinas *minor*. (3)

2. Histeroscopia

A histeroscopia é o *gold standard* no estudo da cavidade uterina, sendo um exame seguro e de grande precisão no diagnóstico de anomalias intrauterinas. (8)

a) Descrição do procedimento

Tradicionalmente, a histeroscopia requeria o recurso a anestesia geral, bem como a monitorização cuidadosa do balanço de fluidos para minimizar as complicações de hiponatremia e sobrecarga hídrica, implicando uma demorada curva de aprendizagem e um custo elevado. No entanto, actualmente, a histeroscopia ambulatoria é realizada com um histeroscópio de diâmetro reduzido (3-5mm), utilizando a técnica *no touch* (vaginoscópica), sem dilatação do colo e, conseqüentemente, sem necessidade de anestesia, com níveis de dor reduzidos durante e após o procedimento. O uso de solução salina como meio de distensão tornou-a um procedimento simples, extremamente seguro, sem necessidade de monitorização ou estudo laboratorial, com excelentes resultados cirúrgicos. (12)

b) Vantagens do procedimento

- Trata-se de um procedimento minimamente invasivo que pode ser realizado em contexto de ambulatório, sem dilatação cervical ou anestesia. Dura apenas alguns minutos, com *compliance* muito elevada.
- É um procedimento com taxa de falha técnica muito baixa.
- Fornece visualização de todo o trato genital feminino inferior, com possibilidade de detecção de anormalidades corrigíveis previamente à aplicação de técnicas de PMA, tais como: estenose ou pólipos cervicais e quisto de *Naboth* de grande dimensão.
- Fornece visualização da cavidade uterina, com possibilidade de detecção de anomalias corrigíveis previamente à aplicação de técnicas de RMA, tais como: pólipo endometrial, mioma submucoso, sinéquia intrauterina, revistos ao longo deste trabalho.
- Revela taxas de sucesso diagnóstico e terapêutico superiores a 85% no manuseio da patologia endometrial.
- A possibilidade da doente estar acordada permite a utilização da dor como salvaguarda de complicações, nomeadamente a criação de um falso trajecto ou a perfuração uterina. (12)

c) *Desvantagens do procedimento*

Embora permita a visualização directa da cavidade uterina, não fornece informação sobre o miométrio ou estruturas anexiais, e fornece informação limitada sobre a permeabilidade das trompas. (4)

d) *Complicações do procedimento*

Embora as complicações da histeroscopia sejam raras, são potencialmente ameaçadoras da vida. Um estudo multicêntrico envolvendo 13600 histeroscopias realizadas em 82 centros concluiu a existência de uma taxa de complicações de 0.28%, com a histeroscopia diagnóstica a apresentar uma taxa de complicações significativamente inferior em relação à histeroscopia terapêutica (0.13% vs 0.95%).

Enquanto a adesiólise intrauterina se associa à taxa de complicações mais alta (4.5%), todos os restantes procedimentos têm uma taxa de complicações inferior a 1%.

A complicação mais comum em ambos os tipos de histeroscopia é a perfuração uterina e aproximadamente metade das perfurações ocorrem à entrada do histeroscópio (“*entry-related*”). Se as propriedades mecânicas e antibacterianas do colo são anatómica ou funcionalmente lesadas por cirurgia ou trauma, este pode tornar-se incompetente no decorrer da gravidez. (13)

e) *Contra-indicações para a realização do procedimento*

As contra-indicações para a realização do procedimento consistem na presença de gravidez intrauterina viável, infecção pélvica activa ou neoplasia cervical ou uterina conhecida. (14)

f) *Recomendações actuais para a realização de histeroscopia*

De acordo com o RCOG (*Royal College of Obstetricians and Gynaecologists*), a ESHRE (*European Society for Human Reproduction and Embryology*) e a ASRM (*American Society for Reproductive Medicine*), a histeroscopia é uma recomendação de grau B na investigação e tratamento da infertilidade, não estando incluída no *screening* inicial pré-fertilização *in vitro* (FIV), a menos que indicada clinicamente – confirmação e terapêutica de lesões detectadas por outros exames imagiológicos. (15)

Ainda que actualmente seja sugerido o benefício no aumento da taxa de gravidez clínica da avaliação da cavidade uterina por histeroscopia em contexto de falha repetida da implantação em ciclos sucessivos de FIV (11) (15-18); pelo contrário, não há

evidência que justifique a realização sistemática de histeroscopia pré-FIV/ICSI (*Intracitoplasmic sperm injection*) em mulheres assintomáticas com achados ecográficos normais. (11) (16)

Apesar da recomendação da Organização Mundial de Saúde (OMS) passar pelo recurso à HSG isolada na investigação diagnóstica da infertilidade – pelo seu acesso à permeabilidade das trompas - muitos especialistas recorrem à histeroscopia como exame de primeira linha, contrariando as *guidelines*, e justificando a sua acção nas elevadas taxas de falsos-positivos e falsos-negativos da HSG no diagnóstico das anomalias intrauterinas. (21)

g) Histeroscopia em contexto de falhas repetidas da implantação

Apesar de terem sido propostas várias definições, a incapacidade de atingir uma gravidez evolutiva após 2-6 ciclos de FIV, nos quais tenham sido transferidos pelo menos 10 embriões de boa qualidade, é consensualmente definida como falha repetida da implantação (FRI). (19)

Mulheres com falhas repetidas da implantação têm frequentemente defeitos da receptividade endometrial. Embora as causas da ocorrência de falhas repetidas da implantação não tenham sido completamente elucidadas, a patologia uterina não detectada pode ser um factor predisponente. (20) (23)

Até à data, a HSG e a ESV são as ferramentas diagnósticas mais frequentemente utilizadas na aferição da receptividade endometrial. No entanto, a HSG apresenta baixa especificidade e elevadas taxas de falsos-negativos e falsos-positivos. A ESV, embora vantajosa por ser reprodutível e não-invasiva, apresenta baixa sensibilidade. Embora a ecografia 3D e a histerosonografia possam constituir alternativas fidedignas, permitem apenas o diagnóstico e não o tratamento. Assim, também neste contexto a histeroscopia é o *gold standard* do diagnóstico e tratamento da patologia intrauterina.

Para doentes com FRI, a incidência de anomalias intrauterinas detectada pela histeroscopia atinge valores entre os 25 e os 50%, superiores aos de mulheres com uma primeira tentativa de TE bem sucedida. (22)

Os autores do estudo prospectivo recentemente publicado pelo *The Journal of Obstetrics and Gynaecology Research* em Maio de 2015 (24) avaliaram a eficácia da histeroscopia na detecção de anomalias intrauterinas previamente à repetição do processo de transferência embrionária e na melhoria dos *outcomes* de gravidez em mulheres assintomáticas com falhas repetidas da implantação. Em 672 mulheres, a

Table 2 Types of intrauterine abnormalities detected in the HS group

Abnormality	HS group (n = 334)
Endometrial polyps or polypoid endometrium (%)	64 (19.16)
Endometrial hyperplasia (%)	20 (5.99)
Intrauterine adhesion (%)	15 (4.49)
Endometritis (%)	9 (2.69)
Endocervical polyps (%)	7 (2.10)
Cervical stenosis (%)	7 (2.10)
Septate uterus (%)	6 (1.80)
Unicornuate uterus (%)	2 (0.60)
Submucous fibroid (%)	1 (0.30)

HS, hysteroscopy.

incidência de anomalias intrauterinas nas mulheres submetidas a histeroscopia (grupo HC) foi de 37.13%. As anomalias mais frequentes incluíram pólipos endometriais (19.16%), hiperplasia endometrial (5.99%) e sinéquias uterinas (4.49%). As taxas de gravidez clínica e

implantação foram significativamente superiores no grupo HC comparativamente ao grupo que não realizou histeroscopia (grupo não-HC) (41.92% vs 32.25%, 23.82% vs 18.60%, respectivamente) ($p < 0.01$; $p < 0.05$). As taxas de gravidez clínica e implantação no grupo HC – com e sem anomalias – foram ambas superiores relativamente ao grupo não-HC (43.55% vs 32.25%, 24.56% vs 18.60%; 39.81% vs 32.25%, 23.35% vs 18.60%, respectivamente) ($p < 0.05$). Não se detectaram diferenças significativas nas taxas de aborto precoce, gravidez ectópica, aborto tardio e nados vivos ($p > 0.05$).

São colocadas duas hipóteses para a explicação da diferença observada: por um lado, a elevada incidência de anomalias intrauterinas em mulheres com FRI - lesões não previamente detectadas por HSG e ESV, que são diagnosticadas e corrigidas eficientemente pela histeroscopia, aumentando significativamente a taxa de gravidez; por outro lado, a própria histeroscopia pode oferecer uma dilatação cervical que corrige a eventual estenose cervical, facilitando o processo de transferência embrionária, e o próprio meio de distensão fluido realiza uma lavagem da cavidade uterina que estimula a expressão de factores de receptividade endometrial.

O estudo conclui, em coerência com as revisões sistemáticas existentes, que a histeroscopia pode aumentar em 1,5-2 vezes os *outcomes* de gravidez em mulheres com FRI em relação às mulheres que não foram sujeitas ao procedimento, independentemente da presença de anormalidades intrauterinas – suportando a

recomendação da realização de histeroscopia em todas estas mulheres previamente à nova transferência de embriões. (22) (24) (25) No entanto, ressalva-se a própria limitação do estudo e a necessidade de mais estudos prospectivos controlados e aleatorizados de amostras abrangentes e multicêntricas que fundamentem o papel da histeroscopia neste contexto. (24)

D. Resultados e Discussão

1. Anomalias uterinas

De acordo com os dados lançados pelo CDC (*Centre of Disease Control*) em 2015 referentes ao ano de 2012, a taxa de implantação por embrião transferido ronda os 50%, o que é concordante com os notáveis avanços nas técnicas de RMA verificados nos últimos anos. (26)

A qualidade do embrião, a receptividade endometrial, a integridade uterina e uma boa técnica laboratorial e de transferência de embriões são premissas essenciais para a obtenção de uma gravidez através de FIV. Facilmente se compreende que anomalias uterinas desconhecidas, tais como miomas submucosos, pólipos endometriais, sinéquias uterinas e anomalias congénitas, sejam consideradas potencialmente prejudiciais ao sucesso deste tipo de técnicas. O diagnóstico e tratamento destas alterações têm sido encarados como otimizadores do ambiente uterino e, portanto, da probabilidade de sucesso da técnica de FIV. No entanto, esta recomendação não advém de evidência científica de alta qualidade. (11)

À questão “as lesões endometriais exercem um efeito adverso substancial sobre a fertilidade?”, a resposta permanece controversa. Enquanto alguns estudos reportam um aumento significativo na taxa de gravidez em mulheres inférteis submetidas a técnicas de PMA após o diagnóstico e correção de anomalias por histeroscopia (12) (27), outros ensaios clínicos não demonstram a melhoria das taxas de implantação e nados vivos nas mesmas condições (28).

Bakas et al. defendem, no seu estudo intitulado “*Role of hysteroscopy prior to assisted reproduction techniques*”, o recurso sistemático à histeroscopia previamente às técnicas de RMA em todos os doentes, incluindo as mulheres com achados à ecografia e HSG normais, na medida em que uma percentagem significativa destas tem patologia uterina não diagnosticada que pode prejudicar o sucesso do tratamento de fertilidade. No seu trabalho, foram averiguadas a segurança

Hysteroscopic findings in women with and without previous ART attempts			
Variable	Previous ART trial (n = 95)	No previous ART trial (n = 122)	p value
Hysteroscopic finding, No. (%)			
Endometrial polyp	14 (14.7)	12 (9.8)	>.05
Uterine septum	13 (13.6)	15 (12.3)	>.05
Submucosal myoma	10 (10.5)	2 (1.6)	>.05
Synechiae	3 (3.2)	0	>.05
Total	40 (42)	29 (23.7)	.006

ART = assisted reproduction technique.

e o valor diagnóstico da histeroscopia. Das 217 mulheres submetidas a histeroscopia, 95 (43.7%) tinham história de tentativas prévias falhadas de RMA (grupo 1), contrariamente às restantes 122 (56.3%) (grupo 2). Em 148 mulheres (68.2%), os achados à histeroscopia foram normais, enquanto nas restantes 69 (31.8%), a histeroscopia revelou a existência de lesões intrauterinas (pólipos endometriais, septos uterinos, miomas submucosos e sinéquias intrauterinas), que motivaram a realização de histeroscopia cirúrgica. A anomalia intrauterina mais frequentemente encontrada foi o pólipo endometrial, em 26 mulheres (12%). A percentagem total de anomalias intrauterinas encontradas foi superior em mulheres com história de ciclos repetidos falhados de RMA. Não foi observada uma diferença estatisticamente significativa nos *outcomes* de FIV/ICSI entre as mulheres com achados histeroscópicos normais e as doentes com patologia endometrial corrigida histeroscopicamente. (10)

Yu HT et al. (2012) demonstram que os *outcomes* clínicos em doentes sujeitas a histeroscopia prévia ao primeiro ciclo de tratamento foram semelhantes aos das mulheres não sujeitas à mesma avaliação. Concluem que a histeroscopia diagnóstica prévia à hiperestimulação ovárica controlada nos primeiros ciclos de FIV/ICSI pode não aumentar as taxas de implantação e nados vivos, o que justifica a necessidade de reavaliação da eficácia desta rotina através de estudos apropriados. Neste estudo, foram analisados retrospectivamente dados referentes a 567 mulheres inférteis submetidas ao primeiro ciclo de tratamento de FIV. A 215 destas mulheres (37.9%) foi realizada

histeroscopia diagnóstica previamente à hiperestimulação ovárica controlada (HOC) agendada. 284 mulheres (50.1%) aceitaram realizar apenas ESV e 68 mulheres (12.0%) não receberam qualquer dos dois exames anteriores. Não existiram diferenças entre os três grupos relativamente ao número de óocitos encontrados, e às taxas de fertilização, implantação, gravidez clínica e aborto. (28)

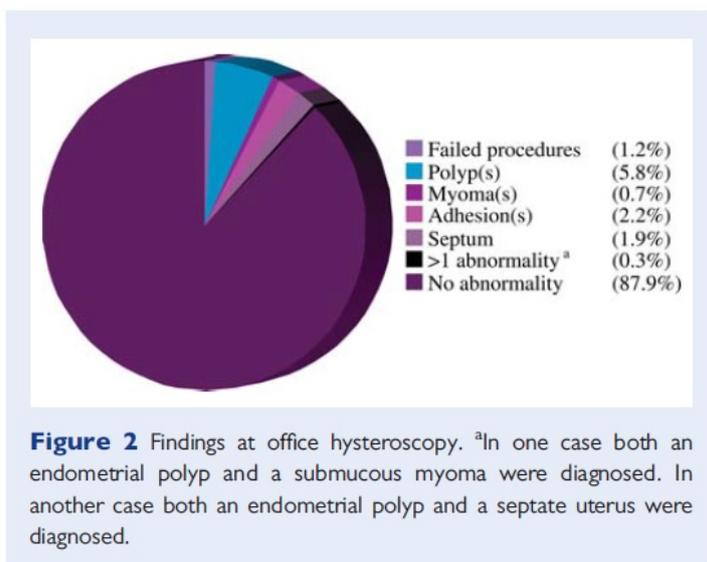
Pelo contrário, Shawki H.E. et al. (2011) revelam no seu trabalho uma ideologia pró-histeroscopia. Defendem que a histeroscopia de rotina deve ser um passo essencial pré-PMA, mesmo em doentes com ecografia e HSG normais, já que observam uma melhoria nas taxas de implantação e gravidez clínica após a realização de histeroscopia prévia à ICSI, especialmente nos casos onde foram detectadas e corrigidas anomalias. (8)

a) Dados de prevalência

A prevalência de alterações uterinas *minor* em mulheres que procuram tratamentos de fertilidade, identificadas com recurso à histeroscopia após ESV normal, tem sido actualmente estimada entre 10 a 15%, um valor inferior aos registos anteriores. (5)

Fatemi et al. (7), no seu estudo intitulado “*Prevalence of unsuspected uterine cavity abnormalities diagnosed by office hysteroscopy prior to in vitro fertilization*”, na tentativa de validar estes valores, realizaram um *screening* histeroscópico a 678 mulheres inférteis, assintomáticas, não seleccionadas, com indicação para o primeiro tratamento de FIV/ICSI.

No presente estudo, a prevalência de uma ou mais anomalias intrauterinas em mulheres assintomáticas submetidas a histeroscopia previamente ao primeiro ciclo de FIV/ICSI revelou-se como sendo de apenas 11%, dos quais: pólipos endometriais em 6% dos casos (41 casos), miomas submucosos em 1% dos casos (6 casos), sinéquias intrauterinas em 2% dos casos (15 casos) e septos uterinos em 2% dos casos (14 casos).



Os autores concluíram que a prevalência de anomalias intrauterinas *minor* em mulheres inférteis assintomáticas se revelou claramente inferior ao previamente reportado, o que poderá ter implicações na determinação da sua influência nos *outcomes* das técnicas de FIV/ICSI. No

entanto, apesar da baixa prevalência e dos elevados custos associados, admitem que a histeroscopia enquanto procedimento de rotina pré-FIV/ICSI continua a não poder ser abandonada. Consideram ainda urgente a necessidade de investigação futura sobre o valor da realização da histeroscopia de rotina nestas doentes.

b) Dados de eficácia

Na revisão sistemática publicada em 2010 e intitulada “*The effectiveness of hysteroscopy in improving pregnancy rates in subfertile women without other gynaecological symptoms: a systematic review*” (30) conclui que, ainda que a limitada evidência disponível sugira um benefício na intervenção terapêutica histeroscópica no contexto da infertilidade, serão necessários mais ensaios clínicos controlados, aleatorizados e correctamente formulados para aferir a eficácia da remoção histeroscópica de pólipos endometriais, miomas submucosos, septos uterinos e sinéquias uterinas em mulheres inférteis.

1.1 Miomas uterinos

a) Impacto na fertilidade

Aproximadamente 5-10% das mulheres inférteis têm pelo menos um mioma – tumor benigno das células musculares lisas do útero. Provocam infertilidade ao causarem distorção anatómica afectando o colo uterino, útero, trompas e ovários; ou inflamação endometrial local que leve a uma anomalia na receptividade uterina para a implantação, no transporte de espermatozoides ou na contractilidade do miométrio. (31)

O impacto dos miomas uterinos na função reprodutora permanece um tema de grande discussão, considerando-se actualmente depender do tipo e localização do mioma: miomas submucosos parecem exercer um impacto negativo nas taxas de implantação, enquanto miomas subserosos parecem não exercer qualquer impacto. O debate foca-se assim nos miomas intramurais, pois, embora encarados como possivelmente prejudiciais à reprodução, exigem estudos controlados aleatorizados que avaliem correctamente a sua verdadeira influência. (32-34)

b) Diagnóstico

A modalidade diagnóstica de eleição consiste na combinação da histeroscopia com a ESV ou a histerosonografia. A histeroscopia parece desnecessária quando o contorno da cavidade uterina está mantido. Pelo contrário, quando a HSG revela um defeito de preenchimento, a histeroscopia ou a histerosonografia podem definir com maior precisão a localização, extensão e probabilidade de ressecção eficaz da lesão. A histeroscopia revelou alta sensibilidade, especificidade e precisão no diagnóstico de miomas submucosos, assim como uma boa correlação com o diagnóstico histológico. (32)

c) Terapêutica

Em mulheres que desejam preservar a fertilidade, os miomas podem ser removidos cirurgicamente – miomectomia – por laparotomia, laparoscopia ou histeroscopia, dependendo do seu tipo, tamanho e localização. No entanto, a miomectomia é um procedimento não isento de riscos e complicações, motivo pelo qual se torna crucial aferir a sua influência nos *outcomes* de fertilidade e, assim, a sua pertinência na abordagem desta situação. (35) Apesar da extensa procura de alternativas terapêuticas (36), a miomectomia permanece o *gold standard*. (32)

A miomectomia por via histeroscópica é a abordagem cirúrgica menos invasiva, resultando em menor morbidade pós-operatória. É mais eficaz em miomas submucosos totalmente intra-cavitários (tipo 0) ou contendo pelo menos 50% do seu volume no interior da cavidade uterina (tipo 1). Das complicações que se podem seguir a uma miomectomia histeroscópica, as sinéquias intrauterinas são as mais preocupantes. (32)

d) Revisão da Literatura

Entre 2001-2010, foram publicadas seis revisões sistemáticas sobre este assunto. (33) (37-41)

Pritts et al. (2009) (33) publicaram uma revisão sistemática e meta-análise incidente no efeito de miomas na infertilidade e da miomectomia na melhoria do *outcome* reprodutivo. Concluíram que os índices de fertilidade estão diminuídos em mulheres com miomas submucosos, cuja remoção confere benefício sobre as taxas de gravidez.

A literatura recente (32) revela-se insuficiente para a recomendação sistemática da miomectomia na correcção da infertilidade, na medida em que não há ainda evidência, proveniente de estudos controlados aleatorizados, sobre o efeito da miomectomia histeroscópica nos *outcomes* de fertilidade. Assim, a questão de quando remover, segura e eficazmente, um mioma numa mulher infértil permanece um dilema na prática clínica e as conclusões retiradas da literatura actual não são ainda consensuais.

1.2 Anomalias uterinas congénitas

a) Impacto na fertilidade

As anomalias uterinas congénitas resultam da anormal formação, fusão ou reabsorção dos canais *mullerianos* durante o desenvolvimento embrionário. (42) Têm sido associadas a *outcomes* fetais adversos (aborto, parto pré-termo, entre outros) e contribuem para a infertilidade possivelmente ao interferirem com a normal implantação e placentação. (6)

A prevalência estimada destas anomalias intrauterinas tem sido variada, devido às diferentes modalidades diagnósticas adoptadas, aos diferentes sistemas de

classificação usados e às largas diferenças nas populações incidentes. (7) A análise crítica da literatura actual sugere que a prevalência de anomalias uterinas congénitas é de 5.5% na população geral (95% IC, 3.5-8.5), 8.0% na população infértil (95% IC 5-3-12), 13.3% na população com história de aborto (95% IC, 8.9 – 20.0) e 24.5% na população infértil com história de aborto (95% IC, 18.3-32.8). Enquanto o útero *arcuato* é a principal anomalia na população geral (3.9%; 95% IC, 2.1-7.1) e a sua prevalência é baixa na população de alto risco obstétrico, o útero septado é a anomalia mais comum na população de alto risco, o que sugere uma associação causal para os fracos *outcomes* reprodutivos. (42)

b) Diagnóstico

Os métodos de diagnóstico utilizados incluem a histeroscopia e laparoscopia combinadas, a histerosonografia e a ecografia 3D. O recurso à histeroscopia isoladamente permite identificar a anomalia mas não diferenciar os subtipos. (45)

A histerosonografia é um método não invasivo, eficiente e de grande precisão na identificação de anomalias uterinas, especialmente nos diagnósticos de útero septado e bicórneo. O diagnóstico de útero septado por histerosonografia elimina a necessidade de realização de laparoscopia pré-metroplastia histeroscópica. (44)

Em comparação com a histeroscopia, a literatura aponta para 100% de sensibilidade, especificidade, VPP, VPN e precisão da ecografia 3D no diagnóstico de anomalias congénitas. Mais, recentemente assinalou-se a importância do estudo Doppler na diferenciação entre útero septado e bicórneo. (46)

Particularmente quando o endométrio é fino e irregular (primeira fase do ciclo) ou na presença de patologia, por exemplo, miomatosa, considera-se benéfica a associação das duas técnicas, realizando-se histerosonografia 3D. (43)

c) Conclusão

Tendo como base a evidência disponível, apenas do foro observacional, tem sido recomendada a realização de cirurgia histeroscópica a todas as mulheres inférteis portadoras de um útero septado, independentemente do tamanho do septo – já que tem sido recentemente sugerido que mesmo um septo de pequena dimensão não pode ser encarado como inofensivo, pois está associado a *outcomes* reprodutivos negativos, semelhantes a mulheres com septos de larga dimensão. (47) (48)

O perfil de baixo risco desta técnica tem mitigado os possíveis efeitos deletérios de uma abordagem tão liberal às técnicas de PMA. (49)

Um estudo recente – (49) – confirma o benefício para a fertilidade do *screening* de detecção do septo intrauterino, previamente à aplicação de técnicas de RMA. No entanto, evidencia também o risco aumentado de perda fetal em alguns doentes submetidos a correção histeroscópica de septo intrauterino parcial, possivelmente devido à presença de factores intrauterinos não corrigíveis cirurgicamente.

A controvérsia sobre a pertinência e segurança da metroplastia histeroscópica em mulheres inférteis mantém-se (6), já que nenhum estudo controlado e aleatorizado avaliando a sua eficácia e possíveis complicações foi, até à data, publicado.

1.3 Pólipos endometriais

a) Introdução

Os pólipos endometriais são lesões benignas localizadas do endométrio, frequentemente observadas em mulheres em idade reprodutiva. São raramente diagnosticados antes da menarca, o que sugere o papel crucial da estimulação estrogénica na sua patogénese.

b) Impacto na fertilidade

Ainda que a real prevalência dos pólipos endometriais permaneça desconhecida devido à sua natureza assintomática (51) e varie consoante a população em estudo (54), sabe-se ser superior nas mulheres inférteis (51). Embora tal facto sugira uma associação entre a presença de pólipos endometriais e a infertilidade, esta foi confirmada apenas por um único estudo controlado aleatorizado. (53)

Os mecanismos putativos através dos quais os pólipos endometriais podem prejudicar a fertilidade relacionam-se com a interferência mecânica no transporte do esperma ou na implantação embrionária (6). As glândulas e estroma dos pólipos endometriais não respondem à estimulação pela progesterona, o que conduz a um defeito de implantação local. Pensa-se que produzam glicodelina, uma glicoproteína que tem sido associada à inibição da actividade das células *natural killer*, tornando o endométrio menos receptivo à implantação. Está ainda postulado que provocam um

decréscimo dos níveis de mRNA de HOXA10 e HOXA11, conhecidos marcadores de receptividade endometrial, sugerindo um mecanismo molecular na base da diminuição das taxas de gravidez. (55) Podem ainda induzir alterações inflamatórias - mediadas pelo aumento dos níveis de metaloproteínas 2 e 9 (MMP-2 e MMP-9) e do número de mastócitos na cavidade endometrial -, prejudicando os processos normais de implantação e desenvolvimento embrionário. (50)

A evidência actual sugere ser provável que miomas e pólipos endometriais afectem a receptividade do endométrio através de mecanismos semelhantes. (55)

c) Diagnóstico

Embora a ESV, a HSG e a histerosonografia sejam frequentemente utilizadas (56), a histeroscopia é o *gold standard* do diagnóstico (51) e a polipectomia histeroscópica é o *gold standard* da abordagem cirúrgica de pólipos endometriais. (50)

d) Revisão da literatura

- A evidência actual apoia a ressecção de pólipos endometriais diagnosticados **previamente** ao início dos ciclos de FIV (57) e ICSI (57) (53) ou no contexto de infertilidade inexplicada (51). O intervalo de tempo decorrido entre a ressecção histeroscópica dos pólipos e o início do ciclo de FIV subsequente não parece influenciar os níveis de sucesso do mesmo. (58)
- No entanto, o tratamento dos mesmos pólipos diagnosticados **no decorrer** da estimulação ovárica permanece controverso, devendo ser individualizado de acordo com a história reprodutiva da doente, o tamanho e a localização do pólipo, a resposta à estimulação ovárica, o número de embriões de boa qualidade e a taxa de sucesso do programa de transferência de embriões criopreservados da instituição em causa. (59) (57)
- A maioria dos pólipos endometriais detectados em mulheres inférteis tem <1cm e apenas 16% têm >2cm. (60) Desta forma, tornou-se muito útil a investigação do impacto e manuseamento de pólipos pequenos em contexto de infertilidade: tem sido sugerido que os pólipos endometriais de <20mm diagnosticados no decorrer dos ciclos de IVF-ET possam ser geridos de forma conservadora sem comprometimento das taxas de implantação, gravidez clínica e nados-vivos. (57) (60)

e) Conclusão

Na revisão de Jayaprakasan et al. não há evidência de eficácia e segurança na remoção de pólipos endometriais em mulheres inférteis que justifique a prática sistemática da intervenção cirúrgica de pólipos detectados acidentalmente no decorrer do processo de avaliação da mulher para a sua infertilidade. Os autores referem ainda não conseguir confirmar os dados externos que sugerem o “*scratching*” endometrial decorrente da histeroscopia pré-FIV como potenciador das taxas de nados-vivos. (56)

Os recentemente publicados resultados de Elias et al. (2015) são consistentes com a evidência anterior: concluem não haver diferença nas taxas de implantação, gravidez, aborto espontâneo e nados-vivos em doentes com e sem pólipos diagnosticados no decorrer do processo. (59)

Uma conclusão baseada na literatura actual não pode ser determinada por falta de dados de ensaios clínicos controlados e aleatorizados.

1.4 Sinéquias uterinas

Não há estudos aleatorizados nem comparativos, nem no modelo espontâneo nem no modelo PMA, relativamente às repercussões das sinéquias ou do seu tratamento na fertilidade. (61)

2. Geral

O debate sobre o papel da cirurgia histeroscópica no manuseio da infertilidade feminina permanece, pois os ensaios clínicos controlados e aleatorizados falham sucessivamente em alcançar um consenso sobre o seu benefício no prognóstico de mulheres inférteis. No entanto, alguns estudos observacionais sugerem o benefício da remoção de miomas submucosos, sinéquias uterinas e pólipos endometriais, traduzido no aumento das taxas de gravidez. São precisos mais estudos controlados aleatorizados para substanciar a eficácia da remoção histeroscópica de patologia intrauterina suspeita em mulheres com infertilidade inexplicada ou previamente à PMA. (11)

- *“Trophy trial”* é um estudo multicêntrico, controlado e aleatorizado que envolveu oito centros europeus de FIV entre 2010-2013. No total, foram recrutadas 760 mulheres e aleatorizadas 719. Idade inferior a 38 anos e 2-4 ciclos falhados de FIV-TE com o próximo ciclo de FIV/ICSI programado foram critérios de inclusão; enquanto IMC acima de 35, presença de miomas distorcendo a cavidade ou hidrosalpinge não tratada foram critérios de exclusão. As doentes do grupo de intervenção (367 mulheres) foram submetidas a histeroscopia ambulatoria antes do ciclo de FIV. No grupo de controlo (352 mulheres), as doentes iniciaram directamente o ciclo de FIV. No grupo de intervenção, foram detectadas anomalias pela histeroscopia em 12% das mulheres. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos quanto à idade (32.7 ± 3.1 vs 32.6 ± 3.5 anos), duração da infertilidade (4.3 ± 3.5 vs 4.2 ± 2.8 anos), número de ciclos de FIV prévios falhados (2.7 ± 0.9 vs 2.7 ± 1.0), IMC (23.4 ± 3.5 vs 23.3 ± 3.4 kg/m²), nível basal de FSH (6.1 ± 2.4 vs 6.3 ± 2.5 IU/L) e contagem de folículos antrais (15 ± 7 vs 16 ± 8).

As taxas de gravidez (37% vs 37%, P= 0.94) e gravidez clínica (34% vs 32%, P= 0.63) e implantação (28% vs 29%, P= 0.69) não foram diferentes entre os dois grupos.

Como limitações deste trabalho, há que realçar a falta dos resultados de 25 doentes aleatorizadas, bem como a ressalva de que os resultados podem não ser totalmente sobreponíveis nas populações não consideradas (doentes com menos de 2 ou mais de 4 ciclos de FIV-TE falhados).

Conclui-se que a histeroscopia ambulatoria realizada enquanto procedimento de rotina prévio ao início do tratamento de FIV em mulheres com 2-4 ciclos de FIV prévios falhados parece não melhorar significativamente o *outcome* do tratamento FIV.

É possível que o “*scratching*” endometrial e não o procedimento em si seja responsável pelo sucesso previamente relatado. Estudos futuros devem estabelecer o subgrupo de doentes que beneficiam da intervenção. (62)

- Aguarda-se (2015) o resultado do estudo “*INSIGHT: costs and effects of routine hysteroscopy prior to a first IVF treatment cycle. A randomized controlled trial*”. (29)

- Bosteels J. et al (2015) reafirmam a necessidade de mais ensaios clínicos controlados aleatorizados para substanciar a eficácia da remoção histeroscópica de pólipos endometriais, miomas submucosos, septos e sinéquias uterinas em mulheres com infertilidade inexplicada ou previamente às técnicas de PMA. (5)

- Pundir et al. (2014), na sua revisão sistemática e metanálise, defendem que o recurso sistemático à histeroscopia em mulheres assintomáticas previamente ao primeiro ciclo de FIV pode melhorar o *outcome* do tratamento: taxas de gravidez clínica (RR 1.44, CI 95% 1.08-1.92, P=0.01) e nascidos vivos (RR 1.30, CI 95% 1.00-1.67, P=0.05) significativamente superiores. No entanto, concluem ser necessária evidência científica mais robusta para confirmar estes dados. A transferência do embrião facilitada, o posicionamento mais preciso do embrião e a receptividade endometrial melhorada por estimulação têm sido consideradas explicações plausíveis para a melhoria dos resultados da FIV após histeroscopia normal. (16)

- Moffat et al. (2014) questionaram-se sobre o possível efeito deletério da dilatação cervical exercida pela histeroscopia na incidência de partos pré-termo em gravidezes subsequentes, tendo sido demonstrado que a histeroscopia em mulheres inférteis previamente nulíparas não afecta o *outcome* da gravidez subsequente. A incidência de abortos, partos pré-termo, placenta prévia, rotura prematura de membranas depois da exposição materna à histeroscopia foi semelhante à verificada nas mulheres não expostas. (63)

- Em 2013, foi realizada a análise de custo-eficácia do recurso à histeroscopia pré-FIV em mulheres inférteis. Concluiu-se que, embora a aplicação da histeroscopia como rotina pré-FIV possa ser eficiente, é necessária mais evidência que o comprove. (64)

- Surrey (2012) alerta para a dificuldade de justificar ao doente os custos físicos, emocionais e financeiros resultantes da falha dos ciclos de tratamento, evitáveis por uma avaliação completa previamente ao início das técnicas de PMA. Esta avaliação permitirá uma melhor relação médico-doente, com tomada de decisões informadas e *evidence-based*, nomeadamente quanto aos riscos e benefícios da eventual correcção das anomalias diagnosticadas. Questiona ainda se será apropriado esperar pela falha de um ou mais ciclos de tratamento para decidir oferecer a realização de um procedimento relativamente inócuo, que poderá resultar em benefício. (66)

- Merviel et al. (2010), no seu artigo intitulado “*Contre la pratique systématique d’une coelioscopie dans le bilan d’une infertilité*” defendem que a histeroscopia seja recomendada no estudo da infertilidade, comprovadamente em caso de anomalia detectada pela HSG, mas também nas seguintes circunstâncias:

- antecedentes infecciosos (sobretudo em caso de serologia positiva para Chlamydia) e cirúrgicos (risco importante de aderências) da região pélvica;
- infertilidade secundária inexplicada;
- infertilidade inexplicada após os 37-38 anos (para decidir entre a realização de IIU’s ou a passagem directa para FIV);
- falha de 3 a 4 ciclos de IIU bem conduzidos. (67)

- El-Toukhy et al. (2008), na sua revisão sistemática e meta-análise de 1691 mulheres inférteis com duas ou mais tentativas de FIV falhadas, concluem que a histeroscopia, quando realizada imediatamente antes do primeiro ciclo de FIV, pode estar associada a melhoria dos *outcomes*, embora a confirmação deste achado por evidência científica mais robusta seja necessária para guiar a prática clínica futura. Apresentam três explicações para tal, independentes da correcção da patologia intrauterina:

- a introdução do histeroscópio na cavidade uterina pode facilitar a futura transferência de embriões;
- a histeroscopia permite a detecção de alterações intrauterinas *minor* e a medição do comprimento da cavidade uterina, informação que poderá ser útil no planeamento da futura transferência de embriões;

- a instrumentação uterina derivada da histeroscopia causa um certo grau de “*scraching*” endometrial e provoca uma reacção pós-traumática que envolve libertação de citocinas e factores de crescimento, o que poderá beneficiar o fenómeno da implantação. (18)

E. Conclusão

A posição da histeroscopia na prática actual da Medicina da Reprodução continua em debate.

Diversos estudos controlados e aleatorizados demonstram que o procedimento é seguro, bem tolerado e eficaz na abordagem da patologia intrauterina. Inúmeros estudos observacionais publicados nas últimas décadas sugerem o benefício da ressecção de miomas submucosos, pólipos endometriais, sinéquias uterinas e da correcção de malformações *mullerianas* sobre as taxas de gravidez; porém, falham em demonstrar a eficácia da cirurgia histeroscópica no prognóstico das mulheres inférteis.

Embora a prática clínica tradicional da histeroscopia se tenha substanciado por várias décadas na observação e no empirismo, essa já não é a realidade nos últimos anos e muito menos dos dias de hoje. De facto, a literatura mais recente – com destaque para o “*Trophy trial*” - coloca a tónica na dispensa da realização da histeroscopia em qualquer circunstância, ou seja, tanto em contexto de falhas repetidas da implantação como previamente às técnicas de PMA.

Ainda assim, aguardam-se resultados de ensaios clínicos controlados e aleatorizados que substanciem a não pertinência da resolução histeroscópica de anomalias intrauterinas em mulheres com infertilidade inexplicada ou previamente à aplicação das técnicas de Procriação Medicamente Assistida. Estudos futuros devem ainda estabelecer os subgrupos que beneficiam da intervenção.

F. Bibliografia

1. **Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine.** *Diagnostic evaluation of the infertile female: a committee opinion.* s.l. : Fertility and Sterility 2015; 103:6.
2. **Bosteels J, Kasius J, Weyers S, Broekmans FJ, Mol BWj, D'Hooghe TM.** *Hysteroscopy for treating subfertility associated with suspected major uterine cavity abnormalities.* s.l. : The Cochrane Library 2013, Issue 1.
3. **Makled A, Farghali M, Shenouda D.** *Role of hysteroscopy and endometrial biopsy in women with unexplained infertility.* s.l. : Arch Gynecol Obstet 2014; 289:187-192.
4. **Radwan P, Radwan M, Polác I, Radoslaw Wilczynski J.** *Detection of intracavitary lesions in 820 infertile women: comparison of outpatient hysteroscopy with histopathological examination.* s.l. : Ginekologia Polska 2013; 84:857-861.
5. **Bosteels J, Kasius J, Weyers S, Broekmans FJ, Mol BWj, D'Hooghe TM.** *Hysteroscopy for treating subfertility associated with suspected major uterine cavity abnormalities (review).* s.l. : The Cochrane Library 2015, Issue 2.
6. **Taylor E, Gomel V.** *The uterus and fertility.* s.l. : Fertil Steril 2008; 89:1-16.
7. **Fatemi H.M, Kasius J.C, Timmermans A, van Disseldorp J, Fauser B.C, Devroey P, Borekmans F.J.** *Prevalence of unsuspected uterine cavity abnormalities diagnosed by office hysteroscopy prior to in vitro fertilization.* s.l. : Human Reproduction 2010; 25:8:1959-1965.
8. **Shawki H, Elmorsy M, K. Eissa M.** *Routine office hysteroscopy prior to ICSI and its impact on assisted reproduction program outcome: A randomized controlled trial.* s.l. : Middle East Fertility Society Journal 2012; 17: 14-21.
9. **Kasius JC, Broekmans FJ, Veersema S.** *Observer agreement in the evaluation of the uterine cavity by hysteroscopy prior to in vitro fertilization.* s.l. : Hum Repro 2011; 26: 801-807.
10. **Bakas P, Hassiakos D, Grigoriadis C, Vlahos N, Liapis A, Gregoriou O.** *Role of Hysteroscopy Prior to Assisted Reproduction Techniques.* s.l. : The Journal of Minimally Invasive Gynecology 2014; vol.21; 2.
11. **M, Mendonça Carneiro.** *What is the role of hysteroscopic surgery in the management of female infertility? A review of the literature.* s.l. : Surgery Research and Practice 2014.
12. **El-Mazny A, F.I.C.S., Abou-Salem N, El-Sherbiny W, Saber W.** *Outpatient hysteroscopy: a routine investigation before assisted reproductive techniques?* s.l. : Fertility and Sterility 2011; 95:1.
13. **Jansen FW, Vredevoogd CB, van Ulzen K, Hermans J, Trimbos-Kemper TC.** *Complications of hysteroscopy: a prospective, multicenter study.* s.l. : Obstetrics and Gynecology 2000; 96(2):266-70.
14. **Stefanescu A, Marinescu B.** *Diagnostic Hysteroscopy - A Retrospective Study of 1545 Cases.* s.l. : Medica - Journal of Clinical Medicine 2012; 7:4.
15. **Makrakis E, Pantos K.** *The outcomes of hysteroscopy in women with implantation failures after in-vitro fertilization: findings and effect on subsequent pregnancy rates.* s.l. : Current Opinion in Obstetrics and Gynecology 2010; 22: 339-343.
16. **Pundir J, Pundir V, Omanwa K, Khalaf Y, El-Toukhy T.** *Hysteroscopy prior to the first IVF cycle: a systematic review and meta-analysis.* s.l. : Reproductive BioMedicine Online 2014; 28: 151-161.
17. **Bosteels J, Weyers S, Puttemans P, Panayotidis C, Van Herendael B, Gomel V, Mol B.W, Mathieu C, D' Hooghe T.** *The effectiveness of hysteroscopy in improving pregnancy rates in subfertile women without other gynaecological symptoms: a systematic review.* s.l. : Hum. Reprod. 2010; Update 16: 1-11.
18. **El-Toukhy T, Sunkara S.K, Coomarasamy A, Grace J, Khalaf Y.** *Outpatient hysteroscopy and subsequent IVF cycle outcome: a systematic review and meta-analysis.* s.l. : Reprod. Biomed Online 2008; 16: 712-719.

19. **Tan BK, Vandekerckhove P, Kennedy R.** *Investigation and current management of recurrent IVF treatment failure in the UK.* s.l. : Br J Obstet Gynecol 2005; 112: 773-780.
20. **A, Revel.** *Defective endometrial receptivity.* s.l. : Fertil Steril 2012; 97:1028-1032.
21. **Zegers-Hochschild, F., Adamson G.D., Mouzon, J., Ishihara O., Mansour, R., Nygren, K., Sullivan, Poel S.** (2009). *The ICMART and the WHO revised glossary on ART terminology.* Human Reproductions, Vol. 24, N°11 pp. 2683–2687.
22. **Makrakis E, Pantos K.** *The outcomes of hysteroscopy in women with implantation failures after in-vitro fertilization: findings and effect on subsequent pregnancy rates.* s.l. : Curr Opin Obstet Gynecol 2010; 22:339-343.
23. **Bozdog G, Askan G, Esinler I, Yarali H.** *What is the role of office hysteroscopy in women with failed IVF cycles?* s.l. : Reprod Biomed online 2008; 17: 410-415.
24. **Gao M, Sun Y, Xie H, Fang S, Zhao X.** *Hysteroscopy prior to repeat embryo transfer may improve pregnancy outcomes for asymptomatic women with repeated implantation failure.* s.l. : The Journal of Obstetrics and Gynaecology Research 2015.
25. **El-Toukhy T, Sunkara SK, Coomarasamy A, Grace J, Khalaf Y.** *Outpatient hysteroscopy and subsequent IVF cycle outcome: a systematic review and meta-analysis.* s.l. : Reprod Biomed Online 2010; 20: 689-693.
26. **Centers for Disease Control and Prevention, American Society for Reproductive Medicine, Society for Assisted Reproductive Technology.** *2012 Assisted Reproductive Technology National Summary Report Atlanta (GA).* s.l. : US Dept of Health and Human Services 2014.
27. **Karayalçin R, Ozyer S, Ozcan S.** *Office hysteroscopy improves pregnancy rates following IVF.* s.l. : Reprod Biomed Online 2012; 25:261-266.
28. **Yu HT, Wang CJ, Huang HY, Chen CK, Wang HS.** *The role of diagnostic hysteroscopy before the first in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection cycle.* s.l. : Arch Gynecol Obstet 2012; 286: 1323-1328.
29. **Smit J et. al.** *The inSIGHT study: costs and effects of routine hysteroscopy prior to a first IVF treatment cycle. A randomised controlled trial.* s.l. : BMC Women's Health 2012; 12:22.
30. **Bosteels J, Weyers S, Mathieu C, Mol B.W, Hooghe TD.** *The effectiveness of reproductive surgery in the treatment of female infertility: facts, views and vision.* s.l. : ObGyn 2010; 2(4):232-252.
31. **Yoshino O, Hayashi T, Osuga Y, Orisaka M, Asada H, Okuda S.,** *Decreased pregnancy rate is linked to abnormal uterine peristalsis caused by intramural fibroids.* s.l. : Human Reproduction 2010; 25(10):2475-9.
32. **Carranza-Mamame B, Havelock J, Hemmings R.** *The management of uterine fibroids in women with otherwise unexplained infertility.* s.l. : J Obstet Gynaecol 2015;37(3):277-285.
33. **Pritts EA, Parker WH, Olive DL.** *Fibroids and infertility: an updated systematic review of the evidence.* s.l. : Fertil Steril 2009;91:1215-23.
34. **Metwally M, Farquha CM, Li TC.** *Is another meta-analysis on the effects of intramural fibroids on reproductive outcomes needed?* s.l. : Reproductive Biomedicine Online 2011; 23(1):2-14.
35. **Metwally M, Cheong YC, Horne AW.** *Surgical treatment of fibroids for subfertility (review).* s.l. : The Cochrane Library 2012, Issue 1.
36. **Berkane N, Moutafoff-Borie C.** *Impact of previous uterine artery embolization on fertility.* s.l. : Curr Opin Obstet Gynecol 2010; 22:242-7.
37. **Donnez J, Jaboul P.** *What are the implications of myomas on fertility? A need for debate?* s.l. : Hum Reprod 2002;17:1424-30.
38. **Griffiths AN, D'Angelo A, Amso NN.** *Surgical treatment of fibroids for subfertility.* s.l. : Cochrane Database Syst Rev 2006;(3):CD003857 11.
39. **Klatsky PC, Tran ND, Caughey Ab, Fujimoto VY.** *Fibroids and reproductive outcomes: a systematic review from conception to delivery.* s.l. : Am J Obstet Gynecol 2008; 198:357-66.
40. **EA, Pritts.** *Fibroids and infertility: a systematic review of the evidence.* s.l. : Obstet Gynecol Surv 2001;56:483-91.
41. **Somigliana E, Vercellini P, Daguati R, Pasin R, De Giorgi O, Crosignani PG.** *Fibroids and female reproduction: a critical analysis of the evidence.* s.l. : Hum Reprod Update 2007;13:465-76.

42. **Chan Y.Y, Jayaprakasan K, Zamora J, Thornton J.G, Raine-Fenning N, Coomarasamy A.** The prevalence of congenital uterine anomalies in unselected and high-risk populations: a systematic review. *s.l. : Human Reproduction Update* 2011;17:6:761-771.
43. **Faivre E, Fernandez H, Deffieux X, Gervaise A, Frydman R, Levailant J.** *Accuracy of three-dimensional ultrasonography in differencial diagnosis of septate and bicornuate uterus compared with office hysteroscopy and pelvic magnetic resonance imaging.* *s.l. : The Journal of minimally invasive gynecology* 2012; 19:1.
44. **Ludwin A, Ludwin I, Banas T, Knafel A, Miedzyblocki M, Basta A.** *Diagnostic accuracy of sonohysterography, hysterosalpingography and diagnostic hysteroscopy in diagnosis of arcuate, septate and bicornuate uterus.* *s.l. : The journal of obstetrics and gynaecology research* 2011; 37:3:178-186.
45. **Saravelos S, Cocksedge K, Li T.** *Prevalence and diagnosis of congenital uterine anomalies in women with reproductive failure: a critical appraisal.* *s.l. : Hum Reprod Update* 2008;14:4:415-429.
46. **Nazzaro G, Locci M, Marilena M, Salzano E, Palmieri T, De Placido G.** *Differentiating between septate and bicornuate uterus: bi-dimensional and 3-dimensional power doppler findings.* *s.l. : The Journal of Minimmally Invasive Gynecology* 2014; vol21: no.5.
47. **Tomazevic T, Ban-Frangez H, Ribic-Pucelj M, Premru-Srsen T, Verdenik I.** *Small uterine septum is an important risk variable for preterm birth.* *s.l. : Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2007; 135:154-7.
48. **Tomazevic T, Ban-Frangez H, Virant-Klun I, Verdenik I, Pozlep B, Vrtacnik-Bokal E.** *Septate, subseptate and arcuate uterus decrease pregnancy and live birth rates in IVF/ICSI.* *s.l. : Reprod BioMed Online* 2010; 21: 700-5.
49. **Ozgun K, Bulut H, Berkkanoglu M,Coetzee.** *Perinatal outcomes in singleton and twin ICSI pregnancies following hysteroscopic correction of partial intrauterine septa.* *s.l. : J Assist Reprod Genet* 2015; 32:533-541.
50. **Pereira N, Petrini A, Lekovic J, Elias R, Spandorfer S.** *Surgical Management of endometrial polyps in infertile women: a comprehensive review.* *s.l. : Hindawi Publishing Corporation Surgery Research and Practice* 2015; Article ID 914390.
51. **American Association of Gynecologic Laparoscopists.** *AAGL practice report: practice guidelines for the diagnosis and management of endometrial polyps.* *s.l. : Journal of Minimmally Invasive Gynecology* 2012; vol.19: no.1; 3-10.
52. **Lieng M, Istre O, Sandvik L, Qvigstag E.** *Prevalence, 1-year regression rate, and clinical significance of asymptomatic endometrial polyps: cross-sectional study.* *s.l. : Journal of Minimmally Invasive Gynecology* 2009; vol.16; no.4:465-471.
53. **Pérez-Medina T, Bajo-Arenas J, Salazar F, Redondo T, Sanfrutos L, Alvarez P, Engels V.** *Endometrial polyps and their implication in the pregnancy rates of patients undergoing intrauterine insemination: a prospective, randomized study.* *s.l. : Human Reproduction* 2005; vol.20; no.6: 1632-1635.
54. **Dreisler E, Stampe Sorensen S, Ibsen P.H, Lose G.** *Prevalence of endometrial polyps and abnormal uterine bleeding in a Danish population aged 20-74 years.* *s.l. : Ultrasound in obstetrics and gynecology* 2009; vol.33; no.1: 102-108.
55. **Rackow B.W., Jorgensen E, Taylor H.S.** *Endometrial Polyps affect uterine receptivity.* *s.l. : Fertil Steril* 2011; 95(8): 2690-2692.
56. **Jayaprakasan K, Polanski L, Sahu B, Thornton JG, Raine-Fenning N.** *Surgical intervention versus expectant management for endometrial polyps in subfertile women (review).* *s.l. : The Cochrane Library* 2014; issue 8.
57. **Afifi K, Anand S, Nallapeta S, Gelbaya T.A.** *Management of endometrial polyps in subfertile women: a systematic review.* *s.l. : European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology* 2010; vol.151; no.2: 117-121.
58. **Eryilmaz O.G., Gulerman C, Sarikaya E, Yesilyurt H, Karsi F, Cicek N.** *Appropriate interval between endometrial polyp resection and the proceeding IVF start.* *s.l. : Archives of Gynecology and Obstetrics* 2012; vol.285; no.6: 1753-1757.
59. **Elias R.T, Pereira N, Karipein F.S, Rosenwaks Z, Spandorfer S.D.** *Impact of newly diagnosed endometrial polyps during controlled ovarian hyperstimulation on in vitro fertilization outcomes.* *s.l. : Journal of Minimmally Invasive Gynecology* 2015; vol.22; no.4: 590-594.

60. **Isikoglu M, Berkkanoglu M, Senturk Z, Coetzee K, Ozgur K.** *Endometrial polyps smaller than 1,5 cm do not affect ICSI outcome.* s.l. : Reproductive Biomedicine online 2006; vol.12; no.2: 199-204.
61. **J. Bosteels, J. Kasius, S. Weyers, F. J. Broekmans, B. W. Mol, T. M. D'Hooghe.** *Hysteroscopy for treating subfertility associated with suspected major uterine cavity abnormalities.* s.l. : Cochrane Database of Systematic Reviews 2013: 1.
62. **El-Toukhy, Y. Khalaf, A. Coomarasamy, C. Tabanelli, S.S. Gordts, S. Gordts, G. Mestdagh, T. Mardesic, G.L. Marchino, T. Al-Shawaf, M. Gergolet, R. Campo.** *A multicentre randomised study of pre-IVF outpatient hysteroscopy in women with recurrent IVF-et failure – the Trophy trial.* Trial registration number: ISRCTN 35859078.
63. **Moffat R, Bergsma N, Sartorius G, et al.** *Does prior hysteroscopy affect pregnancy outcome in primigravid infertile women?* s.l. : American Journal of Obstetrics Gynecol 2014; 211:130.e-6.
64. **Kasius JC, Eijkemans RJ, Mol BW, Fauser BC, Fatemi HM. Brockmans FJ.** *Cost effectiveness of hysteroscopy in infertile women.* s.l. : Reprod Biomed Online 2013; 26:619-626.
65. **Fatnassi R, Kaabia O, Laadhari S, Briki R, Dimassi R, Bibi M, Hidar S, Ben Regaya L, Khairi H.** *Faut-il coelioscoper les femmes infertiles ayant une hystérosalpingographie normale.* s.l. : Gynécologie Obstétrique & Fertilité 2014; 42:20-26.
66. **SE, Surrey.** *Should diagnostic hysteroscopy be performed before in vitro fertilization-embryo transfer?* s.l. : J Minim Invasive Gynecol 2012; 19: 643-646.
67. **Merviel P, Lourdel E, Brzakowski M, Urrutiaguer S, Gagneur O, Nasreddine A.** *Contre la pratique systématique d'une coelioscopie dans le bilan d'une infertilité.* s.l. : Gynécologie Obstétrique and Fertilité 2010; 38: 420-423.
68. **Benkaddour Y, Gervaise A, Fernandez H.** *Exploration de la cavité utérine dans le bilan d'infertilité: quel examen choisir?* s.l. : Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la reproduction 2010; 39: 606-613.
69. **Szkodziak P, Wozniak S, Czuczwar P, Paszkowski T, Milart P, Wozniakowska E, Szlichtyng W.** *Usefulness of three dimensional transvaginal ultrasonography and hysterosalpingography in diagnosing uterine anomalies.* s.l. : Ginekol Pol. 2014; 85:354-359.
70. **Vaid et al.,** *Pan Endoscopic Approach "hysterosalpingoscopy" as an initial procedure in selected infertile women.* s.l. : Journal of clinical and diagnostic research 2014; 8(2): 95-98.
71. **Acholonu U, Silberzweig J, Stein D, Keltz M.** *Hysterosalpingography versus sonohysterography for intrauterine abnormalities.* s.l. : JSLS 2011; 15: 471-474.
72. **Ahmadi F, Rashidy Z, Haghghi H, Akhoond M, Niknejadi M, Hemat M, ShamsiPour M.,** *Uterine cavity assessment in infertile women: sensitivity and specificity of three-dimensional hysterosonography versus Hysteroscopy.* s.l. : Iran J Reprod Med 2013; 11:12: 977-982.
73. **Abdelazim IA, Elezz AA.** *Complementary roles of hysteroscopy and saline infusion hysterosonography: an update.* s.l. : Asian Pac J Reprod 2012; 1(1):13-16.
74. **Bosteels J, Kasius J, Weyers S, Broekmans F, Willem B.** *Treating suspected uterine cavity abnormalities by hysteroscopy to improve reproductive outcome in women with unexplained infertility or prior to IUI, IVF, or ICSI.* s.l. : Gynecol Surg 2013; 10:165-167.
75. **Taskin E, Berker B, Ozman B, et al.** *Comparison of hysterosalpingography and hysteroscopy in the evaluation of the uterine cavity in patients undergoing assisted reproductive technologies.* s.l. : Fertil Steril 2010; 94: 2720-2725.