



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

2010/2011

Armando Augusto Fernandes Peixoto

Abordagem Diagnóstica e Terapêutica das Sinéquias Intra-uterinas

Abril, 2011

FMUP



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

Armando Augusto Fernandes Peixoto
Abordagem Diagnóstica e Terapêuticas das Sinéquias Intra-uterinas

Mestrado Integrado em Medicina

Área: Ginecologia-Obstetrícia

Trabalho efectuado sob a Orientação de:

Dra. Margarida Martinho

Abril, 2011

FMUP

**ABORDAGEM DIAGNÓSTICA E TERAPÊUTICA
DAS SINÉQUIAS INTRA-UTERINAS**

DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC APPROACH OF INTRAUTERINE SYNECHIAE

Armando Peixoto¹

¹Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Resumo

A síndrome de Asherman é uma condição rara, caracterizada pela obliteração total ou parcial da cavidade uterina e/ou do canal cervical por sinéquias, e clinicamente manifestada por distúrbios menstruais (amenorreia secundária ou hipomenorreia), infertilidade, abortamentos repetidos e, eventualmente, dor pélvica crónica. Actualmente, o método de eleição para diagnóstico e tratamento das sinéquias intra-uterinas é a histeroscopia. No entanto, nos casos mais graves, a abordagem histeroscópica continua a ser difícil e as taxas de recorrência são elevadas pelo que, a utilização de métodos adjuvantes (farmacológicos e/ou mecânicos) e uma boa monitorização das doentes no período pós-cirúrgico são de crucial importância para resultados satisfatórios, nomeadamente no que concerne à fertilidade. O objectivo desta monografia é realizar uma revisão bibliográfica sobre as sinéquias intra-uterinas, focando a prevalência, a etiologia, a clínica, a classificação, o diagnóstico, o tratamento e os respectivos resultados.

Palavras-chave: síndrome de Asherman, sinéquias intra-uterinas, diagnóstico, tratamento, fertilidade

Abstract

Asherman's syndrome is a rare condition characterized by total or partial obliteration of the uterine cavity and/or cervical canal by adhesions, resulting in menstrual disorders

(amenorrhea or secondary hypomenorrhea), infertility, repeated miscarriages and eventually chronic pelvic pain. Currently, hysteroscopy is considered the "gold standard" method for diagnosis and treatment of intrauterine adhesions. However, in severe cases, hysteroscopic approach remains difficult and recurrence rates are high and therefore, the use of adjuvant methods (pharmacological and / or mechanical) and a good monitoring of patients in the postoperative period are crucial to the outcome, particularly regarding fertility. The purpose of this monograph is to achieve a comprehensive approach to intra-uterine adhesions, focusing on the prevalence, etiology, clinical classification, diagnosis, treatment and outcomes.

Key words: Asherman's syndrome, intrauterine synechiae, diagnoses, treatment, fertility

Índice

Introdução	3
Metodologia	3
Epidemiologia	4
Etiologia	4
Manifestações Clínicas.....	8
Classificação	9
Diagnóstico	11
Tratamento	13
Prevenção da recorrência	17
Conclusão	20
Agradecimentos.....	20
Referências	21
Apêndice	25

Introdução

As sinéquias intra-uterinas foram descritas pela primeira vez por Heinrich Fritsch em 1894, em mulheres que desenvolveram amenorreia secundária na sequência de curetagem pós-parto¹. No entanto, só em 1948 Joseph Asherman descreveu a frequência, etiologia, sintomas e características imagiológicas desta doença que passou a designar-se coma síndrome de Asherman².

A síndrome de Asherman é uma condição rara, caracterizada pela obliteração total ou parcial da cavidade uterina e/ou do canal cervical por sinéquias, e que se manifesta clinicamente por distúrbios menstruais (amenorreia secundária ou hipomenorreia), infertilidade, abortamentos repetidos e, eventualmente, dor pélvica crónica³. Sinéquias intra-uterinas que cursam sem causar qualquer sintomatologia não são consideradas uma doença e designam-se por “sinéquias intra-uterinas assintomáticas”².

As causas para o aparecimento de sinéquias intra-uterinas são várias mas apresentam um denominador comum, o traumatismo intra-uterino com lesão do endométrio. São constituídas essencialmente por tecido fibroso e podem condicionar uma distorção variável da cavidade uterina. A histeroscopia, com os desenvolvimentos técnicos registados recentemente, é o método de eleição para diagnóstico e tratamento das sinéquias intra-uterinas. No entanto, os casos mais graves, mesmo com a abordagem histeroscópica, continuam a ter um prognóstico mau em termos de fertilidade e apresentam taxas de recorrência elevadas.

O objectivo desta monografia é o de realizar uma revisão da literatura sobre as sinéquias intra-uterinas, realçando aspectos da prevalência, etiologia, clínica, classificação, diagnóstico, tratamento e respectivos resultados.

Metodologia

Realizou-se uma pesquisa na MEDLINE, através da PubMed, utilizando os termos MeSH “*intrauterine adhesions*” OR “*intrauterine synechiae*” OR “*Asherman’s Syndrome*”,

limitando os resultados aos termos presentes no título e/ou no resumo, às línguas inglesa ou portuguesa e aos artigos publicados nos últimos dez anos. Obtiveram-se 88 artigos. Considerando os critérios de inclusão (referência ao diagnóstico, ao tratamento das sinéquias intra-uterinas e seus resultados) e revendo os resumos, foram seleccionados 31 resumos, dos quais se obtiveram 26 artigos integrais. Através da revisão manual das suas referências acrescentaram-se 9 artigos.

Epidemiologia

A prevalência exacta da síndrome de Asherman é desconhecida, variando com a população em estudo e com o método utilizado para o diagnóstico. Além disso, com frequência são detectadas sinéquias intra-uterinas em mulheres totalmente assintomáticas².

A síndrome de Asherman é diagnosticada em cerca de 1,5 a 13% das mulheres submetidas a estudo por alterações da fertilidade. Este número aumenta até 40% em mulheres submetidas a curetagens pós-parto ou pós-abortamento^{3,4}. A frequência tem aumentado na última década, possivelmente pelo aumento de procedimentos intra-uterinos como as curetagens, mas também pelo facto de ser, hoje, mais simples e preciso o diagnóstico com recurso à ecografia transvaginal/histerossonografia e à histeroscopia^{1,5}.

Em termos geográficos, parece haver uma incidência especialmente elevada em Israel, Grécia e América do Sul, que pode dever-se a vários factores como o grau de suspeição diagnóstica e critérios de diagnóstico utilizados, taxa de abortamentos terapêuticos e ilegais, tipo de curetagem utilizada nas evacuações pós-parto ou pós-abortamento, incidência de infecções puerperais e de tuberculose genital².

Etiologia

O mecanismo fisiopatológico mais importante para o aparecimento das sinéquias é o trauma do endométrio, especialmente se associado a infecção e hipoestrogenismo. Assim, as

sinéquias intra-uterinas podem surgir no contexto de trauma em útero gravídico ou não gravídico e, factores como a infecção, presença de anomalias congénitas e predisposição genética, parecem associar-se a um pior prognóstico. Todas as etiologias levam, de forma directa ou indirecta, a lesão da camada basal do endométrio, com consequente incapacidade de regeneração do epitélio e desenvolvimento de fibrose. A presença de sinéquias condiciona uma diminuição da actividade muscular da parede uterina com redução da perfusão de hormonas sexuais a nível endometrial, o que contribui para a atrofia do epitélio⁶.

Trauma em útero gravídico

Aproximadamente 90% dos casos de sinéquias intra-uterinas estão relacionadas com curetagens por complicações associadas à gravidez (abortamento espontâneo incompleto ou retenção de ovo desvitalizado, hemorragia pós-parto, retenção de restos placentários e mola hidatiforme) ou à cesariana.

Como tal, a gravidez é o principal factor predisponente para as sinéquias intra-uterinas, provavelmente pelo facto de o ambiente hormonal durante e após a gravidez se caracterizar por hipoestrogenismo. Os estrogénios são fundamentais para a regeneração do endométrio e, no contexto de lesão da camada basal do endométrio, o hipoestrogenismo dificulta essa regeneração. Outra explicação atribui a responsabilidade às alterações uterinas fisiológicas da gravidez, que podem tornar este órgão mais susceptível a lesão da camada basal em situações de trauma². As várias revisões existentes apontam para uma vulnerabilidade máxima nas primeiras 4 semanas pós-abortamento ou pós-parto. Além disso, as sinéquias que surgem neste período tendem a ser mais graves^{5,6}.

Neste contexto, as curetagens pós-abortamento e pós-parto são, sem dúvida, as situações que mais frequentemente se associam ao desenvolvimento de sinéquias intra-uterinas (67% e 22%, respectivamente)^{1,2}. As cesarianas e as evacuações de molas hidatiformes estão associadas, apenas, a 2-2.8% e 0.6% dos casos, respectivamente⁵.

A utilização crescente de métodos conservadores para resolução de situações de retenção de ovo desvitalizado, tem contribuído para uma diminuição significativa da incidência de sinéquias intra-uterinas devidas a curetagem. Nas situações de fracasso destas abordagens, as curetagens uterinas realizadas para resolução destes casos associam-se, mais frequentemente, ao desenvolvimento de sinéquias intra-uterinas quando comparadas com os casos de abortamento incompleto⁵.

O risco de desenvolvimento de sinéquias intra-uterinas após abortamentos aumenta com frequência dos mesmos, sobretudo quando existe necessidade de curetagem. Assim, a incidência de sinéquias intra-uterinas após um abortamento é de 8 a 16.3%, sendo geralmente ligeiras, finas e limitadas a menos de um quarto da cavidade. Se o número de abortamentos é igual ou superior a três, a incidência de sinéquias intra-uterinas é de 32 a 40% e, em 58% destes casos a doença é grave e extensa⁶.

Trauma em útero não gravídico

O aparecimento de sinéquias intra-uterinas e até mesmo da síndrome de Asherman, fora do contexto de gravidez, é muito mais raro, surgindo quase exclusivamente após traumatismo da cavidade uterina, nomeadamente após curetagens diagnósticas (1.6%), miomectomia abdominal (1.3%), biopsia cervical ou polipectomia (0.5%), inserção de dispositivo intra-uterino (0.2%) e radiação (0.05%)².

Também a cirurgia histeroscópica pode estar associada ao desenvolvimento de sinéquias intra-uterinas⁴. Os casos mais frequentes envolvem a ressecção de septos (6.7%) e a miomectomia (31.3% se mioma único; 45.5% se múltiplos)². A utilização prévia de análogos da GnRH, ao induzirem um estado de hipoprogesteronismo, surge como um factor favorecedor do aparecimento de sinéquias¹.

A ablação endometrial, por métodos histeroscópicos ou recorrendo a dispositivos de destruição endometrial global, associa-se, com frequência, à formação de sinéquias intra-uterinas devido ao elevado potencial de lesão da camada basal do endométrio¹.

No caso particular das malformações congénitas, existe alguma controvérsia sobre se o aumento da frequência de sinéquias intra-uterinas associadas a algumas destas, nomeadamente às malformações Mullerianas e, em particular, aos septos intra-uterinos (16% dos casos), será uma consequência directa da própria malformação ou se se deverá a factores iatrogénicos associados aos de procedimentos cirúrgicos uterinos realizados neste contexto².

Infecção

O papel da infecção intra-uterina na formação de sinéquias, tanto no pós-parto como no pós-abortamento é controverso, e a informação disponível à data, limitada. Diversos autores acreditam que as infecções desempenham um papel primário no desenvolvimento de sinéquias intra-uterinas, nomeadamente a endometrite subaguda ou crónica. No entanto, um estudo que avaliou, por histeroscopia, 28 mulheres com endometrite grave após cesariana reportou uma incidência de formação de sinéquias intra-uterinas similar à dos casos controlo⁶. Outro estudo reportou um aumento não significativo de sinéquias intra-uterinas quando se realizaram dilatações e curetagens em presença de infecção activa².

A excepção a esta controvérsia em relação às infecções como causa primária da síndrome de Asherman é a endometrite crónica secundária a tuberculose genital, que se mantém como uma causa significativa de sinéquias intra-uterinas nos países em desenvolvimento, como a Índia⁷. Em mais de metade destes casos, as sinéquias são graves, com completa obliteração da cavidade uterina, podendo mesmo atingir as regiões cornuárias que geralmente não são acometidas pelo trauma uterino^{5,8}.

Predisposição genética

Parece haver uma predisposição individual para a formação de sinéquias intra-uterinas em algumas mulheres, uma vez que se verifica que após procedimentos traumáticos semelhantes, algumas doentes desenvolvem sinéquias intra-uterinas graves enquanto outras não. Estes elementos constitucionais podem também explicar as diferentes respostas ao tratamento e o facto de algumas mulheres estarem mais predispostas à recorrência das lesões⁶.

Manifestações Clínicas

As sinéquias intra-uterinas ligeiras e limitadas na sua extensão são geralmente assintomáticas, não interferindo na vida das mulheres. Ao contrário, aquelas afectadas por sinéquias intra-uterinas mais graves apresentam manifestações clínicas como irregularidades menstruais, dor pélvica crónica, infertilidade, abortamentos de repetição e outras complicações obstétricas, que têm um impacto considerável na sua qualidade de vida^{1,3}.

Irregularidades menstruais

As irregularidades menstruais, nomeadamente a hipomenorreia e a amenorreia constituem a sintomatologia mais prevalente no contexto das sinéquias intra-uterinas (68% dos casos)². No entanto, não são a razão mais frequente para o recurso aos serviços médicos.

A amenorreia pode surgir por obliteração total do canal cervical e conseqüente interrupção do fluxo menstrual ou quando ocorre destruição total do endométrio, incluindo a camada basal, seguida de fibrose extensa e obliteração de toda a cavidade uterina². Nesta última situação, o sucesso do tratamento está severamente comprometido.

Habitualmente, há uma relação entre o padrão menstrual e a extensão da doença, mas nem sempre se verifica esta relação directa¹, provavelmente porque o impacto da doença, na perfusão e no efeito hormonal no endométrio não afectado, é variável⁵. Estima-se que cerca de 40% das doentes com sinéquias intra-uterinas identificadas por histeroscopia são assintomáticas.

A dismenorreia é o único sintoma referido em 3.5%².

Dor pélvica crónica

A síndrome de Asherman está relacionada com a obliteração física da cavidade uterina por sinéquias. Se o canal cervical estiver obliterado ou houver bolsas de endométrio residual, e não for possível a exteriorização do sangue menstrual, pode surgir dor pélvica crónica⁵.

Infertilidade

A infertilidade é o principal motivo que leva estas doentes á consulta médica⁵ e parece existir uma relação directa entre a gravidade da doença e a infertilidade¹.

As sinéquias condicionam a fertilidade ao impedir a migração dos espermatozóides ou ao interferir com a implantação do embrião e com o crescimento fetal, aumentando o risco de abortamentos de repetição e de outras complicações obstétricas².

Mesmo as sinéquias de menor gravidade estão frequentemente associadas a abortamentos de repetição e 40% destas mulheres têm pelo menos um abortamento espontâneo⁸. Este facto pode dever-se às alterações da morfologia e amplitude da cavidade uterina e, sobretudo, às anomalias na implantação e placentação condicionadas pela insuficiente quantidade de endométrio normal ou à sua deficiente vascularização, por fibrose².

A complicação obstétrica mais frequente no contexto da síndrome de Asherman é o abortamento, mas podem ocorrer outras complicações obstétricas como parto pré-termo (23%), placenta acreta (13%) e gravidez ectópica (12%)^{2,8}.

No caso das gravidezes que surgem após procedimentos de ablação endometrial existe, um risco acrescido de malformações fetais tais como deformações do pescoço, tórax assimétrico, escoliose grave e anormalidades dos membros².

Classificação

A existência de uma classificação capaz de determinar a gravidade é, no caso das sinéquias intra-uterinas, fundamental para definir uma estratégia terapêutica e estabelecer o prognóstico na resolução dos sintomas e no impacto da capacidade reprodutiva da mulher. No entanto, este ponto não é consensual na literatura e, até à data, nenhum sistema de classificação foi universalmente aceite.

Ao longo do tempo, foram propostos diversos sistemas de classificação baseados nos achados de diferentes ferramentas diagnósticas, inicialmente utilizando a histerossalpingografia e mais tarde a histeroscopia². Das classificações mais antigas, a mais importante foi publicada em 1978 por March *et al*, que classificaram as sinéquias intra-uterinas como mínimas, moderadas ou graves, baseando-se em achados histeroscópicos⁹. No entanto, nenhuma destas classificações tinha em conta o impacto da doença em termos clínicos, nomeadamente no que concerne às alterações menstruais.

Posteriormente, em 1988, a American Society for Reproductive Medicine (ASRM), desenvolveu um novo sistema de classificação em que as sinéquias intra-uterinas se dividem em três estádios de acordo com a sua gravidade e que inclui não só as características histeroscópicas e radiológicas das mesmas e a extensão da obliteração da cavidade uterina, mas também a gravidade das alterações menstruais associadas (quadro I)¹⁰. Apesar de mais complexa, esta classificação inclui a avaliação da quantidade de tecido endometrial funcional presente e, como tal, pode ter valor prognóstico no que diz respeito à fertilidade futura^{5,6}.

Na Europa, a European Society of Hysteroscopy (ESH) e a European Society of Gynecological Endoscopy (ESGE) adoptaram uma classificação baseada exclusivamente nos achados histeroscópicos, hierarquizando a doença em cinco estádios (quadro II)¹¹. Embora esta classificação aparente ser mais precisa e ter maior impacto na definição do prognóstico, diferenciar os 2 sub-tipos de casos de grau III (IIIa e IIIb) é difícil⁶.

Mais recentemente, um outro sistema de classificação foi proposto por Nasr *et al*¹². Este sistema incorpora os critérios avaliados pela classificação da ASRM, incluindo ainda a história obstétrica da doente, nomeadamente as gravidezes com ou sem abortamentos associados. Esta classificação parece ter um valor prognóstico adicional. No entanto, não foi ainda validada por se basear num estudo com um número insuficiente de casos⁵.

Diagnóstico

Em relação aos métodos utilizados na abordagem diagnóstica das sinéquias intra-uterinas e que incluem a histerossalpingografia (HSG), a ecografia transvaginal (ETV) convencional e a histerossonografia (SIS) e finalmente a observação directa da cavidade uterina através da histeroscopia (HC), as revisões mais recentes são consensuais e consideram esta última, como método de eleição para o diagnóstico das sinéquias intra-uterinas

Histerossalpingografia

A HSG continua a ser um exame importante no estudo inicial da infertilidade pela sua capacidade de também avaliar a permeabilidade tubária^{1,6}. É neste contexto que a HSG se realiza como exame inicial nas situações de suspeita de sinéquias. Tem uma sensibilidade e especificidade relativamente elevadas (82.1% e 80.4%, respectivamente), mas uma elevada taxa de falsos positivos pois não permite a distinção entre sinéquias e outras patologias responsáveis por defeitos de preenchimento ou ainda situações de acumulação de muco ou presença de bolhas gasosas. O diagnóstico de sinéquias finas e pouco extensas é outra limitação da HSG, condicionando taxas de falsos negativos de 25%, em termos globais^{3,6}.

Ecografia Transvaginal

A impossibilidade de aceder á cavidade uterina por oclusão total da cavidade uterina ou do orifício cervical interno constitui uma limitação á HSG e HC e, nesse contexto, o recurso á ETV, que permite o estudo de toda a cavidade uterina, independentemente da extensão e gravidade da doença, surgiu como uma alternativa viável. No entanto, apesar de relativamente sensível, a ETV apresenta uma baixa especificidade (13.5%) para o diagnóstico de sinéquias em mulheres avaliadas por infertilidade primária ou secundária ou com falência de três tentativas de fertilização *in vitro*⁸, mesmo utilizando técnicas de imagem tridimensional (43% de especificidade)³. A ETV no entanto, pode ser útil na identificação de áreas de endométrio funcional residuais e a avaliação ecográfica pré-operatória da espessura endometrial parece valor prognóstico nos casos graves de síndrome de Asherman¹³.

Histerossonografia/histerosonosalpingografia

Este exame usa a ultrasonografia para estudar a cavidade uterina após a injeção de 20 a 30ml de solução salina isotónica, ou produto de contraste específico (no caso de se pretender estudar também a permeabilidade tubária), através de um cateter colocado na cavidade uterina e mostrou ter uma acuidade diagnóstica sobreponível à HSG e superior à ETV², detectando a presença de sinéquias em 0.3% das mulheres em estudo por infertilidade⁸. Mais recentemente, utilizando imagens tridimensionais, para além de detectar a presença de sinéquias intra-uterinas, pode estimar-se o volume da cavidade uterina⁵. A SIS, como a HSG, tem uma taxa elevada de falsos positivos².

Ressonância Magnética (RMN)

É escassa a literatura relativamente a este meio complementar de diagnóstico e o seu papel continua a ser secundário na avaliação das sinéquias intra-uterinas³. Discute-se a importância da RMN no diagnóstico das sinéquias intra-uterinas nos casos em que há obliteração total da cavidade uterina ou do canal cervical^{2,6}.

Histeroscopia

A HC, quando comparada com os exames radiológicos, tem maior acuidade para confirmar a presença, a extensão e o grau das sinéquias intra-uterinas, bem como avaliar a qualidade do endométrio restante, uma vez que este exame permite uma visualização directa da cavidade uterina. Em termos globais, a histeroscopia detecta a presença de sinéquias intra-uterinas em 3 a 16% das mulheres após uma tentativa falhada de fertilização *in vitro* e em 7 a 21.8% das mulheres com abortamentos de repetição⁸. Nos casos em que não é possível realizar uma HC satisfatória, por obliteração total da cavidade uterina ou do canal cervical, o recurso à ecografia para controlar a progressão do histeroscópio e a secção do tecido cicatricial, é cada vez mais recomendado.⁶

Tratamento

O tratamento de mulheres com sinéquias intra-uterinas tem como objectivos fundamentais restaurar o tamanho e forma da cavidade uterina, a normal função do endométrio e a fertilidade, e tratar outros sintomas¹⁴. O tratamento só se justifica nas situações sintomáticas, nomeadamente no contexto de infertilidade e de dores pélvicas crónicas, sendo importante explicar à paciente o carácter benigno da situação¹⁴.

Existem referências a múltiplas abordagens terapêuticas, dependendo da localização e da extensão da lesão. A histeroscopia, permitindo a visualização directa da cavidade uterina e a realização de procedimentos cirúrgicos intra-uterinos sob controlo visual, tem vindo a assumir um papel privilegiado na abordagem terapêutica, sendo mesmo considerada, actualmente, por muitos autores, o método de eleição no tratamento desta condição. Esta escolha, apesar de lógica e racional, não é, no entanto, substanciada em ensaios clínicos randomizados e baseia-se sobretudo na experiência pessoal, em pequenas séries de casos e casos clínicos¹⁵. No entanto, estes estudos parecem demonstrar que esta abordagem é segura e tem reais benefícios¹⁶. É neste contexto que se abordam e discutem a diversas possibilidades terapêuticas:

Atitude expectante

Um estudo realizado em 1982, e citado pela maioria das revisões, acompanhou mulheres com síndrome de Asherman não submetidas a tratamento. Segundo Yu *et al*², nesse estudo, 78% das mulheres voltaram a ter ciclos menstruais regulares após um período que variou entre um e sete anos e 45.5% conceberam espontaneamente. No entanto, mais nenhum estudo foi realizado entretanto para confirmar estes resultados.

Dilatação e Curetagem

Antes do advento da histeroscopia, a dilatação e curetagem cega da cavidade uterina era uma das poucas alternativas terapêuticas existentes. Com uma alta incidência de perfuração e uma eficácia reduzida, é, actualmente, considerada obsoleta².

Laparotomia/Histerotomia

Neste momento, as indicações para a realização de laparotomia com histerotomia, no tratamento das sinéquias intra-uterinas, são muito limitadas e até controversas. Em doentes seleccionadas, motivadas e dispostas a submeter-se a qualquer abordagem terapêutica, pode ser ponderada como opção terapêutica, após três ou quatro histeroscopias falhadas⁵.

Histeroscopia

A histeroscopia é, neste momento, e apesar da potencial dificuldade, o método terapêutico de escolha para a síndrome de Asherman. A dificuldade é maior nos casos em que as sinéquias são extensas e muito densas, pelo risco elevado de falsos trajectos e de perfuração, sendo geralmente necessários vários procedimentos cirúrgicos. O procedimento histeroscópico consiste na secção das sinéquias sob visualização directa e, nas situações mais complexas, orientada por meios de imagem complementar. A visualização directa é extremamente importante uma vez que permite ao cirurgião distinguir as áreas em que persiste endométrio intacto das zonas de sinéquias e, assim, definir o melhor trajecto para a secção. De forma a otimizar a visualização, é essencial assegurar a distensão da cavidade uterina e programar sempre que possível, o procedimento para a fase proliferativa do ciclo menstrual¹. É também importante informar a doente dos riscos e da eventual necessidade de múltiplos procedimentos⁵.

A lise das sinéquias deve iniciar-se pelas lesões proximais e progredir cefalicamente, procurando limitar a secção ao tecido cicatricial. No caso das sinéquias finas, a simples pressão aplicada pela extremidade do histeroscópio pode ser suficiente para as separar. Porém, na maioria dos casos, as sinéquias são mais densas e extensas, sendo necessária a sua secção recorrendo a instrumentos mecânicos (tesouras) ou a energia (eléctrica ou laser, Nd:YAG ou KTP)^{1,2}. O uso de tesouras histeroscópicas tem a vantagem de permitir a dissecação evitando complicações relacionadas com fontes de energia e a destruição do endométrio que em teoria, neste contexto, pode ser mais extensa e grave. Por outro lado, o uso de energia permite uma hemóstase mais eficiente e assegura uma visibilidade mais adequada durante todo o procedimento. O risco de lesão do endométrio parece depender da quantidade de energia

aplicada, pelo que se recomenda a utilização do mínimo de energia necessária ao tratamento². Cararach *et al*¹⁷ não demonstraram diferenças nos resultados obtidos quando compararam a utilização de tesouras com o ressectoscópio, no tratamento da síndrome de Asherman. A electrocirurgia tem dois tipos de corrente, a monopolar e a bipolar. O sistema monopolar requer uma solução sem electrólitos para distender a cavidade uterina e, habitualmente, o recurso de ressectoscópio, enquanto o sistema bipolar usa soro fisiológico, condicionando menor risco de sobrecarga de volume, bem como diminuição dos riscos de uma possível perfuração uterina, permitindo também a utilização de eléctrodos de 5Fr. Os sistemas de corrente bipolar são mais caros e não se demonstrou até ao momento, vantagem significativa de um dos sistemas sobre o outro⁵.

Apesar da universalidade da histeroscopia no tratamento das sinéquias intra-uterinas, existem diferentes metodologias propostas, sobretudo para os casos graves. McComb e Wagner¹⁸, propõem uma abordagem que envolve a inserção guiada por laparoscopia, do dilatador cervical de Pratt até cada um dos cornos uterinos, convertendo a cavidade obliterada num septo uterino, posteriormente seccionado com tesoura, sob controlo histeroscópio. Protopapas *et al*¹⁹, descreveram uma técnica inovadora, o “myometrial scoring”, que consiste na criação de 6 a 8 incisões miometriais longitudinais, com 4mm de profundidade, desde o fundo até ao istmo, usando o ressectoscópio. Estas incisões permitem expandir significativamente a cavidade uterina e promovem o crescimento endometrial. Uma versão modificada desta técnica foi descrita por Capella-Allouc *et al*²⁰ envolvendo incisões transversas no fundo uterino.

Métodos de controlo do tratamento cirúrgico

O tratamento histeroscópico das sinéquias intra-uterinas pode ser tecnicamente muito difícil, condicionando um risco elevado de perfuração, especialmente se estas foram densas e extensas. A execução dos procedimentos sob controlo imagiológico assume, neste contexto, particular importância. Os métodos disponíveis actualmente para guiar a cirurgia histeroscópica

são a laparoscopia, a fluoroscopia, a ressecção uterina ginecorradiológica (RUG) e a ecografia transabdominal.

Nos casos particularmente graves, o recurso à laparoscopia complementada pela ecografia laparoscópica, é defendida para reduzir a risco de perfuração do fundo uterino e, caso esta ocorra, reduzir os riscos de lesão dos órgãos pélvicos, com a vantagem adicional de permitir a inspeção da cavidade pélvica e o diagnóstico e tratamento de patologias coexistentes^{1,2}. Um estudo recente, demonstrou a utilidade da conjugação da ecografia laparoscópica com a introdução de um dispositivo intra-uterino e administração prévia de estrogénios na facilitação do tratamento das sinéquias intra-uterinas por via histeroscópica, sobretudo nos casos mais graves²¹.

Também já foi sugerida a utilização da fluoroscopia após injeção de contraste radiológico como meio para guiar o tratamento histeroscópico da síndrome de Asherman, existindo estudos relatando resultados satisfatórios^{22,23}. Outro estudo²⁴, embora limitado pelo tamanho da amostra, reportou a utilização da RUG para guiar o histeroscópio na cavidade uterina, conseguindo-se a lise das sinéquias em 81.2% dos casos. A desvantagem destas técnicas é a utilização de grande quantidade de radiação²⁵.

Nos últimos anos, a ecografia transabdominal tem substituído a laparoscopia como método de controlo no tratamento histeroscópico das sinéquias intra-uterinas. Segundo DanYu *et al*², esta técnica permite uma monitorização eficiente do procedimento histeroscópico nas situações em que a cavidade uterina se encontra totalmente obliterada, ou quase, diminuindo significativamente o risco de perfuração do útero, especialmente durante a dilatação do canal cervical. Além disso, é um método não traumático e facilmente disponível.

Complicações do tratamento histeroscópico

As complicações deste procedimento incluem a perfuração uterina, a hemorragia e a infecção pélvica. A perfuração uterina é a mais frequente e ocorre em cerca de 2% de todos os

casos reportados, mas pode atingir os 9% nos casos de doença grave². A ocorrência de hemorragia é uma complicação menos citada, não se sabendo se porque é rara ou omitida².

Prevenção da recorrência

A formação pós-operatória de sinéquias ocorre em 41,9 a 50% dos casos mais graves, em 16,7 a 21,6% dos casos moderados e é rara nos casos mais ligeiros⁵. Estas sinéquias tendem a ter características histológicas diferentes caso a recorrência seja precoce ou tardia, ressaltando a importância da vigilância histeroscópica pós-operatória e recomendando-se a avaliação da cavidade uterina 2-3 meses após o procedimento²⁶. As estratégias descritas com o objectivo de prevenir a recorrência de sinéquias intra-uterinas incluem a terapêutica farmacológica sistémica ou local e a colocação de dispositivos mecânicos intra-uterinos. No entanto, a evidência científica é, neste aspecto, bastante limitada e baseada nos poucos estudos existentes.

Tratamento farmacológico

Os protocolos de actuação mais recentes incluem a administração de estrogénios isolados ou associando progestagénios nos últimos 5 a 10 dias de terapêutica estrogénica, com o objectivo, teórico, de promover a re-epitelização das superfícies lesadas. As doses variam de 2.5mg de estrogénio equino conjugado durante 28-30 dias até 4mg de valerato de estradiol durante um período de 22 dias a 2 meses^{2,3,5}. A profilaxia antibiótica intra-operatória é uma prática generalizada, no entanto, não há evidência de qualquer benefício da sua utilização sistemática no período pós-operatório³.

Apesar dos resultados promissores na estimulação do crescimento endometrial com a utilização do citrato de sildenafil por via vaginal reportados em 2 casos²⁷, este método ainda não foi validado, sendo necessários mais estudos.

Dispositivos intra-uterinos (DIU)

A inserção de um DIU após o procedimento cirúrgico, por um período que varia de 1 a 3 meses segundo os estudos, tem sido proposto com o objectivo de manter separadas as paredes uterinas lesadas, durante a fase inicial de regeneração do endométrio^{1,2,3,5,6}.

No entanto, não há qualquer estudo randomizado que confirme a utilidade dos DIU na prevenção da formação de novas sinéquias intra-uterinas², e alguns autores sugerem mesmo um efeito adverso pelo aumento do risco de infecção e da recorrência da doença em função da sua capacidade de induzir uma resposta inflamatória⁶. Finalmente, quando se comparou o uso da hormonoterapia associada ao DIU com a hormonoterapia isolada, não se encontrou uma diferença estatisticamente relevante⁵. Os DIU medicados com levonorgestrel não estão recomendados, podendo causar mais prejuízo que benefício³.

Cateter de Foley

O uso de cateteres com balão com o objectivo de manter a cavidade endometrial foi sugerido em 1950 por Joseph Asherman. Actualmente, o cateter de Foley é o mais utilizado em vários centros pela sua forma triangular que parece adaptar-se melhor à cavidade uterina. O efeito da colocação do cateter de Foley na prevenção da recorrência de doença foi avaliado em 2 estudos^{2,28} e parece associar-se a melhores resultados, embora sem significado estatístico. Num desses estudos, que comparou o uso de um cateter pediátrico de Foley insuflado na cavidade uterina durante 10 dias com a aplicação de um DIU durante 3 meses, o uso do cateter associou-se também a melhores taxas de eumenorreia (81.4% *versus* 62.7%) e de concepção (33.9% *versus* 22.5%)².

Mais recentemente, foi publicado um estudo piloto que avaliou a utilização de *enxerto de membrana amniótica* na prevenção da recorrência de sinéquias intra-uterinas com resultados promissores, embora insuficientes para demonstrar a sua validade²⁹.

Ácido Hialurónico

O ácido hialurónico (AH) tem vindo a ser estudado como possível método de barreira à formação de novas sinéquias intra-uterinas após evacuação de produtos de concepção retidos, cirurgia histeroscópica e pélvica³. Em ambientes aquosos, o AH forma uma substância viscosa que adere às superfícies envolventes, impedindo que estas contactem entre si, facilitando o processo de regeneração³⁰. Os estudos realizados neste contexto^{31,32}, revelaram resultados promissores, mas são ambos apresentam amostras de representatividade limitada, sendo necessários estudos mais alargados para validar estas novas abordagens.

Factores de prognóstico e resultados do tratamento

O principal factor prognóstico do tratamento, em termos de recorrência e de alívio sintomático, é a gravidade das sinéquias^{1,2,3,5}. Os melhores índices de avaliação do tratamento são a correcção anatómica da cavidade uterina, o restabelecimento da menstruação e da fertilidade. Assim, as taxas de sucesso em relação ao restauro da anatomia uterina e de resolução das alterações menstruais variam na literatura entre 57.8% e 97.5% e 75% e 100% respectivamente² e a fertilidade após tratamento é mais reduzida nos casos mais graves em comparação com os menos graves (31.9% *versus* 81.3%)⁸. Em 1988, num estudo envolvendo cerca de 800 mulheres com síndrome de Asherman tratadas por histeroscopia, a taxa de gravidez após o procedimento foi de 60% e a taxa de nados-vivos de 38.9%. Os resultados de estudos mais recentes mostram resultados similares, com taxas de concepção entre 40 a 45%^{33,34} e de nados-vivos de 65% após dois anos⁵. A idade da mulher é, também, um factor de prognóstico do tratamento e dois estudos demonstraram a existência de piores resultados nas mulheres com mais de 35 anos quando comparadas com mulheres abaixo dessa faixa etária (16.6 – 23.5% *versus* 62.5 – 66.6%, respectivamente)^{1,5}.

Finalmente, mesmo após tratamento, as mulheres com sinéquias intra-uterinas apresentam, em relação á população em geral, uma incidência superior de complicações obstétricas, como incompetência cervical, anomalias da placentação, restrição de crescimento intra-uterino e parto pré-termo^{1,3}.

Conclusão

As sinéquias intra-uterinas causam graus variáveis de obliteração da cavidade uterina em mulheres com queixas de distúrbios menstruais e subfertilidade. Surgem habitualmente no contexto de complicações obstétricas e o traumatismo endometrial, a infecção e o hipostrogenismo são factores preponderantes na sua fisiopatologia. A histeroscopia é o método com maior acuidade para o seu diagnóstico e o método de eleição para o tratamento. No contexto de infertilidade, a histerossalpingografia e cada vez mais a histerossonografia, podem ter um papel relevante na sua suspeição. O tratamento recomendado consiste na lise histeroscópica das sinéquias o que, nas situações graves, pode revelar-se complexo, exigindo por vezes múltiplos procedimentos. Deve ponderar-se o recurso a terapêuticas adjuvantes como a hormonoterapia e colocação intra-uterina de um cateter de Foley apesar da escassa evidência científica. A gravidade da doença é o principal factor de prognóstico mas, quando adequado, o tratamento produz globalmente bons resultados, em termos de restabelecimento da função menstrual e da fertilidade. Recomenda-se, por rotina, a avaliação da cavidade uterina 3 meses após o tratamento. Mais estudos são necessários para que alguns dos aspectos relevantes desta patologia sejam padronizados. Neste contexto, seria particularmente relevante a uniformização das classificações da gravidade da doença, para que a comparação entre futuros estudos seja mais eficaz a determinar o tratamento mais adequado e a avaliar o real impacto das terapêuticas adjuvantes na prevenção da recorrência.

Agradecimentos

Agradeço à Dra. Margarida Martinho pelo auxílio e disponibilidade prestadas.

Referências

1. Fedele L, Bianchi S, Frontino G. Septums and synechiae: approaches to surgical correction. *Clin Obstet Gynecol.* 2006; 49(4):767-88.
2. Yu D, Wong YM, Cheong Y, Xia E, Li TC. Asherman syndrome--one century later. *Fertil Steril.* 2008; 89(4):759-79.
3. Thomson AJ, Abbott JA, Deans R, Kingston A, Vancaillie TG. The management of intrauterine synechiae. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2009; 21(4):335-41.
4. Bakour SH, Jones SE, O'Donovan P. Ambulatory hysteroscopy: evidence-based guide to diagnosis and therapy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2006; 20(6):953-75.
5. Kodaman PH, Arici A. Intra-uterine adhesions and fertility outcome: how to optimize success? *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2007; 19(3):207-14.
6. Al-Inany H. Intrauterine adhesions. An update. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2001; 80(11):986-93.
7. Sharma JB, Roy KK, Pushparaj M, Gupta N, Jain SK, Malhotra N, Mittal S. Genital tuberculosis: an important cause of Asherman's syndrome in India. *Arch Gynecol Obstet.* 2008; 277(1):37-41.
8. Taylor E, Gomel V. The uterus and fertility. *Fertil Steril.* 2008; 89(1):1-16.
9. March CM, Israel R, March AD. Hysteroscopic management of intrauterine adhesions. *Am J Obstet Gynecol.* 1978; 130(6):653-7.
10. The American Fertility Society classifications of adnexal adhesions, distal tubal occlusion, tubal occlusion secondary to tubal ligation, tubal pregnancies, mullerian anomalies and intrauterine adhesions. *Fertil Steril.* 1988; 49(6):944-55.

11. Wamsteker K, De Blok S. Diagnostic hysteroscopy: technique and documentation in: Endoscopic surgery for gynaecologists. Sutton C, Diamond M. (eds). Saunders, London, UK, pp. 263–276.
12. Nasr AL, Al-Inany HG, Thabet SM, Aboulghar M. A clinicohysteroscopic scoring system of intrauterine adhesions. *Gynecol Obstet Invest.* 2000; 50(3):178-81.
13. Lo ST, Ramsay P, Pierson R, Manconi F, Munro MG, Fraser IS. Endometrial thickness measured by ultrasound scan in women with uterine outlet obstruction due to intrauterine or upper cervical adhesions. *Hum Reprod.* 2008; 23(2):306-9.
14. Magos A. Hysteroscopic treatment of Asherman's syndrome. *Reprod Biomed Online.* 2002;4 Suppl 3:46-51.
15. Bosteels J, Weyers S, Puttemans P, Panayotidis C, Van Herendael B, Gomel V, Mol BW, Mathieu C, D'Hooghe T. The effectiveness of hysteroscopy in improving pregnancy rates in subfertile women without other gynaecological symptoms: a systematic review. *Hum Reprod Update.* 2010; 16(1):1-11.
16. Diamond MP, Freeman ML. Clinical implications of postsurgical adhesions. *Hum Reprod Update.* 2001; 7(6):567-76.
17. Cararach M, Penella J, Ubeda A, Labastida R. Hysteroscopic incision of the septate uterus: scissors versus resectoscope. *Hum Reprod.* 1994; 9(1):87-9.
18. McComb PF, Wagner BL. Simplified therapy for Asherman's syndrome. *Fertil Steril.* 1997; 68(6):1047-50.
19. Protopapas A, Shushan A, Magos A. Myometrial scoring: a new technique for the management of severe Asherman's syndrome. *Fertil Steril.* 1998; 69(5):860-4.

20. Capella-Allouc S, Morsad F, Rongièrès-Bertrand C, Taylor S, Fernandez H. Hysteroscopic treatment of severe Asherman's syndrome and subsequent fertility. *Hum Reprod.* 1999; 14(5):1230-3.
21. Pabuccu R, Onalan G, Kaya C, Selam B, Ceyhan T, Ornek T, Kuzudisli E. Efficiency and pregnancy outcome of serial intrauterine device-guided hysteroscopic adhesiolysis of intrauterine synechiae. *Fertil Steril.* 2008; 90(5):1973-7.
22. Broome JD, Vancaillie TG. Fluoroscopically guided hysteroscopic division of adhesions in severe Asherman syndrome. *Obstet Gynecol.* 1999; 93(6):1041-3.
23. Chason RJ, Levens ED, Yauger BJ, Payson MD, Cho K, Larsen FW. Balloon fluoroscopy as treatment for intrauterine adhesions: a novel approach. *Fertil Steril.* 2008; 90(5):2005.e15-7.
24. Karande V, Levrant S, Hoxsey R, Rinehart J, Gleicher N. Lysis of intrauterine adhesions using gynecoradiologic techniques. *Fertil Steril.* 1997; 68(4):658-62.
25. Karande VC, Pratt DE, Balin MS, Levrant SG, Morris RS, Gleicher N. What is the radiation exposure to patients during a gynecoradiologic procedure? *Fertil Steril.* 1997; 67(2):401-3.
26. Shokeir TA, Fawzy M, Tatongy M. The nature of intrauterine adhesions following reproductive hysteroscopic surgery as determined by early and late follow-up hysteroscopy: clinical implications. *Arch Gynecol Obstet.* 2008; 277(5):423-7.
27. Zinger M, Liu JH, Thomas MA. Successful use of vaginal sildenafil citrate in two infertility patients with Asherman's syndrome. *J Womens Health (Larchmt).* 2006; 15(4):442-4.
28. Orhue AA, Aziken ME, Igbefoh JO. A comparison of two adjunctive treatments for intrauterine adhesions following lysis. *Int J Gynaecol Obstet.* 2003; 82(1):49-56.

29. Amer MI, Abd-El-Maeboud KH. Amnion graft following hysteroscopic lysis of intrauterine adhesions. *J Obstet Gynaecol Res.* 2006; 32(6):559-66.
30. Tulandi T, Al-Shahrani A. Adhesion prevention in gynecologic surgery. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2005; 17(4):395-8.
31. Tsapanos VS, Stathopoulou LP, Papathanassopoulou VS, Tzingounis VA. The role of Seprafilm bioresorbable membrane in the prevention and therapy of endometrial synechiae. *J Biomed Mater Res.* 2002; 63(1):10-4.
32. Acunzo G. et al. Effectiveness of auto-cross-linked hyaluronic acid gel in the prevention of intrauterine adhesions after hysteroscopic adhesiolysis: a prospective, randomized, controlled study. *Hum Reprod.* 2003; 18(9):1918-21.
33. Yu D, Li TC, Xia E, Huang X, Liu Y, Peng X. Factors affecting reproductive outcome of hysteroscopic adhesiolysis for Asherman's syndrome. *Fertil Steril.* 2008; 89(3):715-22.
34. Roy KK, Baruah J, Sharma JB, Kumar S, Kachawa G, Singh N. Reproductive outcome following hysteroscopic adhesiolysis in patients with infertility due to Asherman's syndrome. *Arch Gynecol Obstet.* 2010; 281(2):355-61.
35. Khopkar U, Williams RM, Selinger M. Morbid adhesion of the placenta after hysteroscopic lysis of intrauterine adhesions. *Fertil Steril.* 2006; 86(5):1513.e1-3

Apêndice

Quadro I - Classificação das sinéquias intra-uterinas

Adaptado de:

¹⁰American Fertility Society, 1988

<u>Extensão da cavidade envolvida</u>	<u>< 1/3</u>	<u>1/3 - 2/3</u>	<u>> 2/3</u>
	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>4</u>
<u>Tipo de sinéquias</u>	<u>Finas</u>	<u>Finas e densas</u>	<u>Densas</u>
	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>4</u>
<u>Padrão menstrual</u>	<u>Normal</u>	<u>Hipomenorreia</u>	<u>Amenorreia</u>
	<u>0</u>	<u>2</u>	<u>4</u>
<u>Classificação prognóstica</u>	<u>Score da HSG</u>	<u>Score da histeroscopia</u>	
<u>Estádio I (ligeira)</u>	<u>1-4</u>	<u>---</u>	<u>---</u>
<u>Estádio II (Moderada)</u>	<u>5-8</u>	<u>---</u>	<u>---</u>
<u>Estádio III (grave)</u>	<u>9-12</u>	<u>---</u>	<u>---</u>

Quadro II - Classificação das sinéquias intra-uterinas

Adaptado de:

¹¹European Society for Hysteroscopy (ESH), 1989

<u>Grau</u>	<u>Extensão das sinéquias intra-uterinas</u>
I	Sinéquias finas, facilmente rompidas pela bainha do histeroscópio. Áreas cornuárias normais.
II	Sinéquias firmes singulares, ligando partes separadas da cavidade uterina. Possível visualização dos óstios tubários. Não podem ser rompidas pela bainha do histeroscópio.
IIa	Sinéquias que ocluem somente o óstio cervical interno. Restante cavidade uterina normal.
III	Múltiplas sinéquias firmes ligando partes separadas da cavidade uterina. Obliteração unilateral dos orifícios das trompas uterinas.
IIIa	Cicatriz extensa da parede da cavidade uterina com amenorreia ou hipomenorreia.
IIIb	Combinação de III e IIIa
IV	Sinéquias extensas e firmes, com aglutinação das paredes uterinas. Pelo menos ambas os orifícios tubários ocluídos.