

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

BIANCA DI PINATTI

AVALIAÇÃO DAS ANORMALIDADES UTERINAS EM MULHERES INFÉRTEIS
SUBMETIDAS À HISTEROSCOPIA CIRÚRGICA

CURITIBA

2019

BIANCA DI PINATTI

AVALIAÇÃO DAS ANORMALIDADES UTERINAS EM MULHERES INFÉRTEIS
SUBMETIDAS À HISTEROSCOPIA CIRÚRGICA

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Tocoginecologia, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Tocoginecologia.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Vivian Ferreira do Amaral

CURITIBA

2019

Di Pinatti, Bianca

Avaliação das anormalidades uterinas em mulheres inférteis submetidas à histeroscopia cirúrgica [recurso eletrônico] / Bianca Di Pinatti. – Curitiba, 2019.

Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Tocoginecologia. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Vivian Ferreira do Amaral

1. Histeroscopia. 2. Doenças uterinas. 3. Infertilidade.
4. Endometrite. I. Amaral, Vivian Ferreira do. II. Programa de Pós-Graduação em Tocoginecologia. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná. III. Título.

NLMC: WP 440

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELO SISTEMA DE BIBLIOTECAS/UFPR -
BIBLIOTECA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE, BIBLIOTECÁRIA: RAQUEL PINHEIRO COSTA JORDÃO
CRB9/991



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO TOCOGINECOLOGIA E
SAÚDE DA MULHER - 40001016084P2

TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em TOCOGINECOLOGIA E SAÚDE DA MULHER da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da Dissertação de Mestrado de **BIANCA DI PINATTI**, intitulada: **AVALIAÇÃO DAS ANORMALIDADES UTERINAS EM MULHERES INFÉRTEIS SUBMETIDAS À HISTEROSCOPIA CIRÚRGICA**, sob orientação da Profa. Dra. VIVIAN FERREIRA DO AMARAL, após terem inquirido a aluna e realizado a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua APROVAÇÃO no rito de defesa.

A outorga do título de Mestre está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

Curitiba, 13 de Setembro de 2019.

VIVIAN FERREIRA DO AMARAL
Presidente da Banca Examinadora

PLÍNIO GASPERIN JUNIOR
Avaliador Externo (DEPTO DE TOCOGINECOLOGIA)

CAMILA MARCONI
Avaliador Interno (UNIVERSIDADE FEDERAL DO
PARANÁ)

À minha mãe Wilma e aos meus irmãos, Geisa e Mauricio, pelo apoio incondicional.

Dedico

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus, que se fez presente em todos os momentos.

À Prof^ª. Dra. Vivian Ferreira do Amaral, pela dedicação nas correções e orientações neste período de aprendizado.

Ao Dr. Rafael Pazello por ter me permitido o acesso à sua clínica e aos seus pacientes.

A Dra. Rosalyn e a Eliana por terem me ensinado o início desta jornada.

Aos meus professores Dr. Newton, Dr. Renato, Dra. Maria da Graça, Dra. Camila, Dra. Rita, Dr. Almir, Dr. Bruns, Dr. Vinícius, Dr. Tristão, Dr. Denis Nascimento e todos os outros professores pelos conhecimentos repassados.

Aos meus colegas de pós-graduação por sua cumplicidade.

Ao meu bichinho Toddy que faleceu no caminho desta jornada, mas sempre me acompanhou e me alegrou nos momentos mais difíceis.

À Kiara e à Mila, que agora são parte da minha família.

“Não sabendo que era impossível, foi lá e fez.”

Jean Cocteau

RESUMO

O método ouro para avaliação da cavidade uterina é a histeroscopia. Estudos relataram que a Endometrite Crônica (EC) é responsável por um terço das falhas repetidas de Fertilização in Vitro (FIV), dois terços dos abortamentos recorrentes e aproximadamente 50% das pacientes com infertilidade sem causa aparente. Objetivos: avaliar a frequência de anormalidades uterinas em mulheres inférteis submetidas à histeroscopia cirúrgica e determinar a prevalência da EC nestas mulheres e suas correlações clínicas e histeroscópicas. Material e método: foram analisadas 1499 histeroscopias realizadas numa clínica privada em Curitiba entre janeiro de 2011 a dezembro de 2017; destas, 264 foram selecionadas por serem de mulheres em investigação de infertilidade. Os resultados anatomopatológicos foram comparados com os laudos histeroscópicos. Após término da coleta de dados, a análise estatística foi realizada através do programa computacional Stata/SE v.14.1. StataCorpLP, USA. e o teste de Fisher ou o de Qui-Quadrado foi empregado. Resultados: pólipos endometriais foram diagnosticados em 88 exames (33,3%), miomas submucosos encontrados em 75 pacientes (28,4%), adeniose em 18 (6,8%), endometrites em 19 laudos de histeroscopias confirmados com resultado anatomopatológico (7,2%). Conclusão: A histeroscopia é uma ferramenta útil na investigação da infertilidade feminina de origem uterina sendo que foram identificadas anormalidades em 86,7% das histeroscopias. A EC é um achado histeroscópico com alta prevalência em mulheres com infertilidade de causa uterina.

Descritores: Histeroscopia; Infertilidade; Doenças uterinas; Endometrite.

ABSTRACT

Hysteroscopy is the gold standar to evaluate the uterine cavity. Studies have reported that Chronic Endometritis (CE) is responsible for one third of repeated in vitro fertilization (IVF) failures, two thirds of recurrent miscarriages, and approximately 50% of infertility patients with no apparent cause. Objectives: to determine the frequency of uterine abnormalities in women with uterine infertility undergoing surgical hysteroscopy and the prevalence of CE in these women and its clinical and hysteroscopic correlations. Methods: 1499 hysteroscopies performed at a private clinic in Curitiba-PR-Brazil between January-2011 and December-2017 were analyzed; of these, 264 were selected because they were women investigating infertility. The hysteroscopic findings were compared with the anatomopathological results. Results: Endometrial polyps were diagnosed in 88 women (33,3%), submucosal fibroids found in 75 patients (28,4%), adenomyosis in 18 (6,8%) and endometritis in 19 hysteroscopies confirmed by anatomopathological (7,2%). Conclusion: Hysteroscopy is a useful tool in the investigation of female uterine infertility and abnormalities were identified in 86,7% of hysteroscopies. CE is a hysteroscopic finding with a high prevalence in women with uterine infertility.

Keywords: Hysteroscopy; Infertility; Uterine disease; Endometritis.

LISTA DE FIGURAS

FLUXOGRAMA - CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA POPULACIONAL.....	29
GRÁFICO 1- DESCRIÇÃO DO PERCENTUAL DE CADA ACHADO DA HISTEROSCOPIA (n=264).....	35
GRÁFICO 2- RELAÇÃO DA ENDOMETRITE CRÔNICA COM OS ACHADOS DA HISTEROSCOPIA (n=264).....	36
GRÁFICO 3- RELAÇÃO ENTRE ENDOMETRITE CRÔNICA E INFERTILIDADE PRIMÁRIA E SECUNDÁRIA (n=264).....	37
GRÁFICO 4- DISTRIBUIÇÃO DA ENDOMETRITE CRÔNICA SEGUNDO AS FAIXAS ETÁRIAS (n=19).....	38

LISTA DE TABELAS

TABELA 1- MEDIDAS DESCRITIVAS DA IDADE (ANOS) (n=264).....	33
TABELA 2- DISTRIBUIÇÃO SEGUNDO AS DIVERSAS FAIXAS ETÁRIAS (n=264)	33
TABELA 3- DISTRIBUIÇÃO CONFORME O HISTÓRICO OBSTÉTRICO (n=264)	34

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Art. - Artigo

CD138 - Anticorpos Anti Sindecán-1 138

EC- Endometrite Crônica

CEP - Comitê de Ética em Pesquisa

CNS - Conselho Nacional de Saúde

CO₂ - Gás Carbônico

DIU - Dispositivo Invasivo Intrauterino

ESHRE - European Society of Human Reproduction and Embryology

FIV - Fertilização IN VITRO

FSH - Hormônio Folículo Estimulante

HSCP - Histeroscopia

HSG - Histerossalpingografia

IC - Intervalo de Confiança

ICSI - Intracytoplasmatic Sperm Injection (Injeção Intracitoplasmática de Esperma)

ISCA - Infertilidade Sem Causa Aparente

LH - Hormônio Luteinizante

MALF - Malformação

MM – Milímetros

MRI - Ressonância Magnética (Magnetic Resonance Imaging)

MS - Ministério da Saúde

NICE - National Institute for Health and Clinical Excellence

OR - Odds Ratio

RA - Reprodução Assistida

RMN - Ressonância Magnética

SISEMBRIO - Sistema Nacional de Produção de Embriões

SUA - Sangramento Uterino Anormal

TC - Tomografia Computadorizada

TH - Terapia de Reposição Hormonal

TRA - Técnicas de Reprodução Assistida

TSH - Thyroid-Stimulating Hormone

UFPR - Universidade Federal do Paraná

URL - Uniform Resource Locator (Localizador Padrão de Recurso)

USA - United States of America

USG - Ultrassonografia

WHO - World Health Organization

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	14
1.1 JUSTIFICATIVA DO ESTUDO	15
1.2 OBJETIVOS	16
1.2.1 Objetivo geral	16
1.2.2 Objetivos específicos.....	16
2. REVISÃO DE LITERATURA	18
2.1 INFERTILIDADE	18
2.2 HISTEROSCOPIA.....	19
2.3 HISTEROSCOPIA NA INFERTILIDADE	20
2.4 INFERTILIDADE SEM CAUSA APARENTE (ISCA).	21
2.5 PÓLIPOS ENDOMETRIAIS	21
2.6 MIOMAS UTERINOS	22
2.7 SINÉQUIAS UTERINAS OU SÍNDROME DE ASHERMAN.....	23
2.8 MALFORMAÇÕES UTERINAS.....	23
2.9 ENDOMETRITE CRÔNICA.....	24
3 MATERIAL E MÉTODO	28
3.1 ASPECTOS ÉTICOS	28
3.2 DELINEAMENTO DO ESTUDO	28
3.3 CONSTITUIÇÃO DA AMOSTRA.....	28
3.4 DEFINIÇÕES CONCEITUAIS	29
3.5 HISTEROSCOPIA.....	30
3.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	31
4 RESULTADOS	33
4.1 DISTRIBUIÇÃO DAS MULHERES SEGUNDO A FAIXA ETÁRIA	33

4.2 DISTRIBUIÇÃO DAS MULHERES SEGUNDO A PARIDADE	34
4.3 DISTRIBUIÇÃO DOS ACHADOS DA HISTEROSCOPIA	35
4.4 AVALIAÇÃO DOS ACHADOS UTERINOS ASSOCIADOS À ENDOMETRITE CRÔNICA	36
4.5 RELAÇÃO ENTRE ENDOMETRITE CRÔNICA E INFERTILIDADE PRIMÁRIA OU SECUNDÁRIA.....	37
4.6 DISTRIBUIÇÃO DA ENDOMETRITE CRÔNICA SEGUNDO AS FAIXAS ETÁRIAS	38
5 DISCUSSÃO	40
6 CONCLUSÕES	44
6.1 Geral	44
6.2 Específicas.....	44
6.3 Perspectivas Futuras.....	44
REFERÊNCIAS.....	45
APÊNDICE 1 – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA DE PESQUISA	52

1. INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

A infertilidade é um problema global de saúde reprodutiva. Dados sobre a prevalência mundial de infertilidade indicam que 45 a 52,6 milhões de casais poderiam se beneficiar de alguma intervenção médica para conseguir uma gravidez. (MASCARENHAS et al., 2012).

A infertilidade é definida como a impossibilidade de o casal conceber após doze meses de relações sexuais sem contracepção, em mulheres com menos de 35 anos; e após seis meses em mulheres com mais de 35 anos de idade. (ZEGERS-HOCHSCHILD et al., 2009). Segundo Mascarenhas et al. (2012), em um estudo realizado em 277 países, a prevalência da infertilidade secundária atinge 10,5% da população mundial e apenas 53% destes casais procuram atendimento médico.

Nos últimos 40 anos, cerca de oito milhões de pessoas foram geradas através de Fertilização in Vitro (FIV). Estima-se que sejam feitos dois milhões de ciclos de FIV, anualmente, em todo o mundo. (ESHRE, 2015).

No Brasil, calcula-se que aproximadamente oito milhões de casais são inférteis, segundo dados fornecidos pela SISEMBRIO (2018) – instituição responsável por receber os relatórios de ciclos de FIV realizados, fornecidos pelas clínicas de Reprodução Humana Assistida a partir da publicação da Resolução de Diretoria Colegiada/ Anvisa — RDC n.º 23/2011. Houve um crescimento de 168,4% no período de 2011 a 2017 de FIV. Em 2017, foram realizados 36.307 procedimentos; em 2016, foram 33.799.

Entre as causas de infertilidade feminina está a ISCA – Infertilidade Sem Causa Aparente ou, também chamada inexplicável; esta representa de 10 a 30% das causas totais de infertilidade. (ATHAULLAH et al., 2002; MAZOUNI et al., 2008). E não possui um protocolo de investigação uniforme na prática clínica. (GUNN; BATES, 2016). Cicinelli et al. (2017) relataram que 56,8% desta porcentagem corresponde à Endometrite Crônica (EC).

A EC é uma doença com sintomatologia sutil, representada por dispareunia, leucorreia, sangramento uterino e/ou dor pélvica; com difícil diagnóstico clínico. (KITAYA; YASUO, 2011). Estudos demonstraram que a EC pode ser encontrada em até dois terços de pacientes com falhas repetidas de implantação de embriões

(CICINELLI et al., 2015) e em um terço das mulheres com abortamento de repetição (BOUET et al., 2016).

A EC pode ser causada por infecção vaginal e/ou intrauterina ocasionada pela presença de microorganismos em mulheres usuárias de DIUs, portadoras de pólipos endometriais e miomas submucosos. (GREENWOOD; MORAN, 1981).

O ultrassom transvaginal (USTV) e a histerossalpingografia (HSG) são os exames de escolha na investigação inicial da infertilidade de causa uterina. No entanto, estudos anteriores mostraram que a HSG pode não detectar de 30% a 40% das anormalidades uterinas e não possibilita o tratamento simultâneo. (WANG et al., 1996).

O método ouro para avaliação da cavidade uterina é a histeroscopia, já que possibilita a visualização direta da cavidade, permitindo realizar biópsia dirigida e o tratamento definitivo em grande parte das vezes. Como exame diagnóstico pode ser inclusive, ofertada ambulatorialmente. (PUNDIR et al., 2014).

Evidências sugerem que o papel da histeroscopia deve ser reavaliado. Uma vez que, a sua execução em etapas específicas da investigação da infertilidade pode melhorar o resultado reprodutivo de casais inférteis. (BOSTEELS et al., 2010; PUNDIR et al., 2014).

A tendência de diagnosticar e tratar todas as anomalias uterinas previamente aos tratamentos de fertilidade têm crescido. (BOSTEELS et al., 2015). O que fortalece o uso da histeroscopia como parte essencial do protocolo de investigação de infertilidade. (BOSTEELS et al., 2010).

1.1 JUSTIFICATIVA DO ESTUDO

No intuito de investigar melhor essas alterações uterinas e enfatizar a importância da histeroscopia como exame de rotina na investigação da infertilidade feminina, realizou-se este trabalho em busca da prevalência das anormalidades uterinas diagnosticada por este exame.

1.2. OBJETIVOS

1.2.1 Objetivo Geral

Avaliar a frequência de anormalidades uterinas em mulheres inférteis submetidas à histeroscopia cirúrgica.

1.2.2 Objetivos Específicos

Determinar a anormalidade uterina mais frequente em mulheres inférteis submetidas à histeroscopia cirúrgica.

Determinar a prevalência da Endometrite Crônica diagnosticada à histeroscopia e confirmada com resultado anatomopatológico originado pela biópsia.

Verificar a correlação entre a Endometrite Crônica e as demais anormalidades uterinas encontradas na histeroscopia cirúrgica.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 INFERTILIDADE

A infertilidade feminina pode ser classificada em primária e secundária. Segundo a World Health Organization (WHO), a infertilidade primária é definida pela incapacidade de a mulher gerar um filho, seja pela impossibilidade de engravidar ou de levar uma gravidez ao parto de um recém-nascido vivo. A infertilidade secundária ocorre quando uma mulher é incapaz de gerar um filho, tanto pelo impedimento de engravidar como de levar uma gravidez a um parto vivo após uma gravidez anterior bem-sucedida.

Entre as causas de infertilidade feminina estão a endometriose (40%), obstrução tubária (20 a 30%), anovulação (10 a 15%), cervical (5%), uterina (0-5%) e inexplicável (10 a 20%). (MAZOUNI et al., 2008).

A rotina inicial que avalia a infertilidade do casal contempla exames para confirmar a ovulação e a permeabilidade das trompas uterinas, assim como o espermograma. (POLISSENI et al., 2003; CICINELLI et al., 2005; REVEL, 2012).

Entre os fatores uterinos que podem originar infertilidade estão a presença de miomas, pólipos endometriais, endometriose, sinéquias, anomalias congênitas do ducto de Müller (hipoplasia ou agenesia, útero unicorno, didelfo, bicorno, septado e arquato) e Endometrite Crônica. (ROGERS, MILNE, TROUNSON, 1986; MAZOUNI et al., 2008).

Para investigar estes fatores, vale-se da ultrassonografia, histerossonografia, histerossalpingografia, ressonância magnética e da histeroscopia. A ecografia não consegue diagnosticar com segurança se a patologia em questão é causada por tumores, hiperplasias, miomas ou pólipos. A histeroscopia pode identificar esta etiologia com precisão e realizar biópsias dirigidas, encaminhando o material para exame anatomopatológico direcionando, assim, ao diagnóstico definitivo. A histeroscopia, por seu baixo custo, excelente eficácia e mínimo desconforto para as pacientes, pode propor um novo fluxograma de investigação da infertilidade. (BETTOCCHI et al., 2011).

2.2 HISTEROSCOPIA

A histeroscopia (do grego hysteros, útero, e skopia, olhar) é o procedimento minimamente invasivo que permite visualizar e manipular a cavidade uterina além do colo e da vagina. (BOSTEELS et al., 2015).

A primeira tentativa de observar a cavidade uterina foi relatada por Bozzini em 1805; embora, a primeira histeroscopia somente ter sido realizada em 1865 por Pantaleoni, utilizando-se de um cistoscópio criado por Desormaux em 1853.

Em 1879 foram acoplados meios ópticos por Nitze e Leiter e a lâmpada elétrica em 1898. Apenas em 1925, Rubin introduziu o gás carbônico (CO₂) para distender a cavidade uterina e otimizar sua inspeção. Em 1952, Fourestier, Gladau e Voulmiere agregaram a luz fria e a fibra óptica. Palmer, em 1957, desenvolveu histeroscópios com 5 mm de diâmetro.

Lindemann e Mohr, em 1976, deram início ao uso de insufladores eletrônicos que, por manterem a pressão intrauterina constante e o fluxo de gás de maneira contínua, diminuíram, em muito, os riscos de embolia. Em 1981, foi desenvolvido o microcolpohisteroscópio de Hamou considerado o Pai da histeroscopia moderna.

Bettochi diminuiu ainda mais o calibre do histeroscópio (2,9 mm), e o progresso técnico permitiu que o procedimento passasse do âmbito do centro cirúrgico para o do ambulatório. Em 1986, Mencaglia e Perino demonstraram que a histeroscopia diagnóstica ambulatorial era uma alternativa aceitável e não era necessário realizá-la sob anestesia geral. (MENCAGLIA et al., 2011).

A técnica de primeira linha recomendada é a vaginoscopia com histeroscópio rígido de diâmetro igual ou inferior a 3,5 mm, com o minirressectoscópio de Gubbini (2009) associada a distensão com solução salina à temperatura ambiente, sem qualquer preparação anestésica ou medicamentosa. A vaginoscopia consiste na inserção não traumática do histeroscópio pelo orifício uterino externo, sem o auxílio do espécuro, introduzindo-o diretamente no canal vaginal. (TANTINI et al., 2014).

2.3 HISTEROSCOPIA NA INFERTILIDADE

Atualmente, nos centros médicos avançados, o diagnóstico de alterações uterinas é realizado ambulatorialmente em uma única abordagem, incluindo ultrassonografia transvaginal, mini-histeroscopia, ultrassonografia com contraste e biópsia de tecido endometrial. (CAMPO et al., 2014).

Como não há consenso entre os especialistas sobre realizar ou não a histeroscopia como exame inicial na investigação da infertilidade, cada autor defende sua teoria: La Sala et al. (1998) sugerem a histeroscopia como um exame de rotina em mulher infértil, porque seria economicamente vantajoso, em relação aos custos da tecnologia de Reprodução Assistida. Para Ventolini et al. (2004), em pacientes com ciclos menstruais regulares, a histeroscopia inicial não se faz necessária. Koskas et al. (2010) relataram achados anormais de histeroscopia em 40% das mulheres inférteis, 75% dessas anormalidades podem estar relacionadas à infertilidade e estas pacientes poderiam beneficiar-se de um tratamento específico. Já, para Campo et al. (2014), a exploração do útero na paciente infértil deve contemplar a avaliação do endométrio, do miométrio e do canal cervical. Pois, o endométrio é considerado fundamental para a implantação do embrião e o desenvolvimento normal da placenta. (REVEL, 2012).

Estudos observacionais sugerem a elevação das taxas de gravidez após realizar a histeroscopia para remoção de pólipos endometriais, miomas submucosos, septo uterino, ou aderências intrauterinas, que podem ser encontradas em 10% a 15% das mulheres que procuram tratamento para a infertilidade feminina. (BOSTEELS et al., 2013). A existência destas alterações uterinas ocasiona uma baixa receptividade do endométrio em relação aos embriões implantados. (KLATSKY et al., 2008).

2.4 INFERTILIDADE SEM CAUSA APARENTE (ISCA).

A infertilidade sem causa aparente é um diagnóstico de exclusão, quando a investigação padrão já excluiu outras causas de infertilidade do casal. Em síntese, o

diagnóstico abrange mulheres que podem ovular, que tem trompas de Falópio pérvias e não há sinais de infertilidade do fator masculino. Isso não significa que não há causa para a infertilidade, mas que a causa é incapaz de ser identificada pela investigação de rotina naquele momento. Aproximadamente, 10 a 30% dos casais inférteis receberão o diagnóstico de infertilidade inexplicável. (ATHAULLAH et al., 2002; MAZOUNI et al., 2008). As possíveis causas são: distúrbio endocrinológico, imunológico, genético e/ou na fisiologia da reprodução. (PELLICER et al., 1998). Cicinelli et al. (2017) relataram que 56,8% desta porcentagem corresponde à Endometrite Crônica (EC).

2.5 PÓLIPOS ENDOMETRIAIS

Pólipo endometrial é o crescimento endometrial hiperplásico de glândulas e estroma, com centro vascular, para o interior da cavidade uterina. Podem ser sésseis ou pediculados. Muitas vezes são assintomáticos, mas podem estar relacionados ao Sangramento Uterino Anormal (SUA) e à Infertilidade, de 1% a 41% da população infértil. (SILBERSTEIN et al., 2006; BOSTEELS et al., 2015).

Acredita-se que o mecanismo de ação do pólipo na infertilidade seja através da interferência no deslocamento uterino do espermatozoide, implantação do embrião ou ocasionando inflamação das tubas, incrementando fatores inibitórios como a glicodelina. (SARDO et al., 2016; BETTOCCHI et al., 2011).

Os micropólipos estão sempre associados com edema estromal, espessamento endometrial e/ou hiperemia periglandular focal ou difusa; estes sinais também são encontrados em caso de Endometrite Crônica. (CRAVELLO et al., 1997). O estroma de micropólipo foi caracterizado por um acúmulo de células inflamatórias (linfócitos, plasmócitos ou granulócitos eosinofílicos) e células estromais normais em torno de pequenos vasos e estruturas glandulares.

Perez-Medin Salazar et al. (2005) chegaram à conclusão de que a remoção histeroscópica de pólipos endometriais com tamanho médio de 16 mm aumenta as chances de gravidez clínica antes da inseminação artificial nos casos de infertilidade sem causa aparente (ISCA) comparado com apenas a histeroscopia diagnóstica e biópsia do pólipo.

Shokeir et al. (2004) confirmaram a elevação de 50 a 78,3% da taxa de gravidez espontânea após realização da polipectomia.

2.6 MIOMAS UTERINOS

Leiomiomas uterinos são os tumores mais frequentes do trato genital feminino. Os miomas submucosos são os que provocam sintomas como a menorragia e a infertilidade com maior frequência.

Além disso, em mulheres inférteis, as taxas de Reprodução Assistida foram menores em pacientes com miomas submucosos mesmo sem deformação da cavidade, possivelmente devido à alteração do endométrio e o comprometimento da implantação do embrião. (DELIGDISH; LOEWENTHAL, 1970). Existem vários potenciais mecanismos pelos quais o mioma pode causar infertilidade: inflamação crônica do endométrio, vascularização anormal, aumento da contratilidade uterina e padrões endócrinos locais anormais, que interferem no transporte de espermatozoides e no implante de embriões. (DONNEZ; JADOUL, 2002).

De 8 a 15% das causas uterinas de infertilidade são atribuídas aos miomas submucosos. Segundo Somigliana et al. (2007), a taxa de fertilidade destas pacientes, depois de serem tratadas com miomectomia histeroscópica, se iguala a das pacientes sem anormalidades uterinas.

Bosteels et al. (2010) relataram o aumento da taxa de gravidez clínica após avaliação e tratamento da cavidade uterina por histeroscopia em pacientes com falha repetida da implantação de embriões em ciclos sucessivos de FIV, definida como a incapacidade de atingir uma gravidez evolutiva após dois a seis ciclos de FIV, nos quais tenham sido transferidos pelo menos dez embriões de boa qualidade. (TAN et al., 2005). Nestas pacientes, 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 transferência de embriões bem-sucedida. (MAKRAKIS; PANTOS, 2010).

2.7 SINÉQUIAS UTERINAS OU SÍNDROME DE ASHERMAN

A Síndrome de Asherman é caracterizada por aderências no útero cavidade que pode causar obliteração parcial ou completa do endométrio, levando a anormalidades menstruais e amenorreia, e até mesmo abortamento recorrente. (LOBO et al., 2017).

Segundo Lasmar et al. (2010), há correlação direta entre a presença de sinéquias uterinas e o número de abortos, isto é, a incidência de sinéquias cresce proporcionalmente ao número de abortamentos, chegando a um pouco mais de 40% nas mulheres com três ou mais perdas embrionárias. Elas são geralmente causadas por inflamação ou dano tecidual por manipulação iatrogênica, sendo mais frequentes em mulheres com história de instrumentação ginecológica ou de trauma uterino com formação de cicatrizes.

As sinéquias estão presentes em 0,3% a 14% das mulheres inférteis, de acordo com Fatemi et al. (2010). Pensa-se que podem estar associadas à infertilidade devido à obstrução dos orifícios das tubas uterinas e/ou o canal cervical, além de poder ocasionar uma área endometrial irregular, dificultando a implantação embrionária.

2.8 MALFORMAÇÕES UTERINAS

A falha na fusão completa dos ductos müllerianos durante a embriogênese pode causar várias anomalias estruturais do útero, tanto simétricas quanto assimétricas. Os distúrbios simétricos da fusão do ducto mülleriano incluem o útero didelfo e a duplicação do colo, o útero bicornu, o útero septado e o útero arqueado. (LOBO et al., 2017).

Embora a prevalência relatada na população geral é de 0,1% a 3,8%, aumenta para 6,3% em mulheres inférteis (RAGA et al., 1997). A associação entre útero septado e endometriose, pode explicar a infertilidade. (NAWROTH et al., 2006). Pacientes com suspeita de anomalia do trato mülleriano são avaliadas com ultrassonografia pélvica (US), histerossalpingografia (HSG), tomografia (TC) e ressonância magnética (MRI). Sendo a ultrassonografia o primeiro procedimento de

imagem usado devido à sua reprodutibilidade e boa sensibilidade na exploração de defeitos congênitos (BYRNE et al., 2000).

2.9 ENDOMETRITE CRÔNICA

A Endometrite Crônica (EC) é uma inflamação local caracterizada por infiltração plasmocitária no estroma endometrial e de natureza assintomática. (KITAYA; YASUO, 2011).

Devido à sua natureza sutil, a prevalência real desta afecção na população geral é desconhecida, com estimativas variando de 0,8% a 19,0%. (POLISSENI et al., 2003).

Na área de infertilidade, Féghali et al. (2003) encontraram achados patológicos em 45% das histeroscopias diagnósticas antes da fertilização in vitro; a maioria destas anormalidades foi representada pela EC (17,2%).

Ela é altamente prevalente em pacientes com ISCA (56,8%). (CICINELLI et al., 2017). Outros estudos demonstraram que a EC é encontrada em 30% a 66% dos pacientes que se apresentam com falhas repetidas de implantação de embriões (JOHNSTON-MACANANNY et al., 2010; CICINELLI et al., 2015; TERSOGLIO et al., 2015) e 9% a 27% das mulheres com abortamento de repetição (BOUET et al., 2016; MCQUEEN et al., 2014); o que sugere uma forte correlação entre EC com defeitos na implantação e desenvolvimento embrionário. (ZOLGHADRI et al., 2011).

Entre as causas aceitas de EC estão: infecção transvaginal, infecção intrauterina causada por dispositivos invasivos (DIUs), leiomioma submucoso e pólipos endometrial; praticamente, qualquer causa de irritação do endométrio pode resultar em EC. (GREENWOOD; MORAN, 1981).

O exame clínico e os achados ecográficos da EC não são específicos; podendo manifestar-se como dor pélvica, sangramento vaginal, dispareunia, leucorreia e/ou cólicas; às vezes, as pacientes se apresentam assintomáticas. (GREENWOOD; MORAN, 1981; CICINELLI et al., 2008; KITAYA; YASUO, 2011).

O diagnóstico é feito através da histeroscopia, com 92,7% de acurácia, pela visualização de alterações endometriais, micropólipos, edema estromal focal ou difuso, hiperemia e do resultado anatomopatológico e/ou imuno-histoquímico oriundo da biópsia guiada na histeroscopia. (CICINELLI et al., 2005; KUMAR; KUMAR, 2017).

A sensibilidade foi de 54%, a especificidade de 99%, valores preditivos positivos de 94% e negativos de 89%. (CICINELLI et al., 2008).

Além dos plasmócitos, outros aspectos podem alertar o patologista revisor para a possível presença de EC. Alterações no crescimento e maturação, edema estromal da mucosa superficial, ruptura do estroma e alteração característica das células fusiformes do estroma são outras alterações morfológicas que podem ser observadas no EC. (GREENWOOD; MORAN, 1981; HUANG et al., 2018).

No entanto, esta análise histológica pode ser enganosa devido à presença de leucócitos no revestimento endometrial de maneira rotineira, especialmente antes da menstruação. (ADEGBOYEGA et al., 2010).

Resta et al. (2012) formularam uma classificação histológica da EC:

- Leve (grau 1): infiltrado inflamatório leve e superficial, edema e angiectasias venulares.
- Moderado (grau 2): infiltração inflamatória difusa e glandular.
- Grave (grau 3): infiltração endoglandular maciça e difusa.

Na inspeção direta da cavidade uterina, a EC é caracterizada pela presença de áreas de endométrio vermelho corado com um ponto central branco, localizado ou disperso em toda a cavidade, descrito como aspecto de morango ou framboesa. (CRAVELLO et al., 1997). Segundo Cicinelli et al. (2005), a histeroscopia é a melhor técnica para identificar EC.

A presença do plasmócito no endométrio foi encontrada em associação com doença anexial inflamatória, em Endometrite pós-parto e pós-aborto, com produtos retidos e em infecções secundárias. (DUMOULIN; HUGHESDO, 1951). O diagnóstico é feito a partir da biópsia do endométrio com células plasmáticas guiada pela histeroscopia e confirmada por imuno-histoquímica através dos anticorpos anti-Sindecan-1 (CD138). (ZIEGLER et al., 2016).

Di Pietro et al. (2013) descobriram que em mulheres com EC possuem uma lesão endometrial com expressão alterada de alguns genes envolvidos na cascata inflamatória e na replicação celular, incluindo moléculas de adesão, citocinas, quimiocinas e proteínas apoptóticas no endométrio.

As alterações inflamatórias da mucosa do endométrio identificadas pela histeroscopia, que constituem a base para o diagnóstico de EC, estão fortemente associadas à presença de microrganismos na cavidade uterina. As culturas

endometriais são positivas em aproximadamente 60% dos casos. Cicinelli et al. (2008) confirmaram em um estudo que, na maioria das vezes, os responsáveis pela infecção foram o *Streptococcus agalactiae* (27,9%) e as bactérias da microbiota intestinal (*Enterococcus faecalis* e *Escherichia coli*) em 25,5% dos casos. *Ureaplasma urealyticum* foi detectado em 10,0% e *Chlamydia trachomatis* em apenas 2,7% dos casos. Nenhum caso de *Neisseria gonorrhoeae* foi encontrado.

A antibioticoterapia resultou em resolução de EC em 82,3% dos pacientes, enquanto em 17,6% a doença persistiu. Mulheres com EC curada apresentaram maior taxa de gravidez e taxa de nascidos vivos em comparação com mulheres com doença persistente e mulheres sem diagnóstico de EC. (CICINELLI et al., 2017).

Cicinelli et al. (2005) concluíram que encontrar micropólipo no fluido da histeroscopia está associada a uma probabilidade de 94% da presença de EC. No entanto, o contrário nem sempre é verdadeiro; em pacientes confirmados histologicamente com EC, os micropólipos foram observados apenas em 54% dos casos. Assim, a presença de micropólipo endometrial na histeroscopia pode ser considerado um sinal diagnóstico confiável de EC. Cravello et al. (1997) acreditam que estas estruturas devem ser sempre procuradas quando a histeroscopia é realizada com o objetivo de buscar as causas de infertilidade.

3 MATERIAL E MÉTODO

3 MATERIAL E MÉTODO

3.1 ASPECTOS ÉTICOS

Este estudo foi submetido, avaliado e aprovado pelo Comitê de Ética do Departamento de Tocoginecologia e pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Hospital de Clínicas do Paraná – HC/ UFPR, em oito de novembro de 2018, sob o parecer número 2.918.819 e CAAE 97798818.8.0000.0102 (APÊNDICE 1).

3.2 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo transversal descritivo de uma base de dados de histeroscopias realizadas de janeiro de 2011 a dezembro de 2017 em uma clínica privada, na cidade de Curitiba.

3.3 CONSTITUIÇÃO DA AMOSTRA

Foram avaliados 1499 casos de mulheres submetidas à histeroscopia com seus respectivos resultados anatomopatológicos. (FLUXOGRAMA)

Os critérios de inclusão foram mulheres inférteis encaminhadas dos Centros de Reprodução Assistida após avaliação clínica, histerossalpingografia para avaliação das alterações uterinas e tubárias; e investigação da reserva ovariana, através da dosagem sérica de FSH, LH, estradiol, TSH, hormônio anti-mülleriano, prolactina; e, contagem dos folículos antrais observados por ultrassonografia transvaginal.

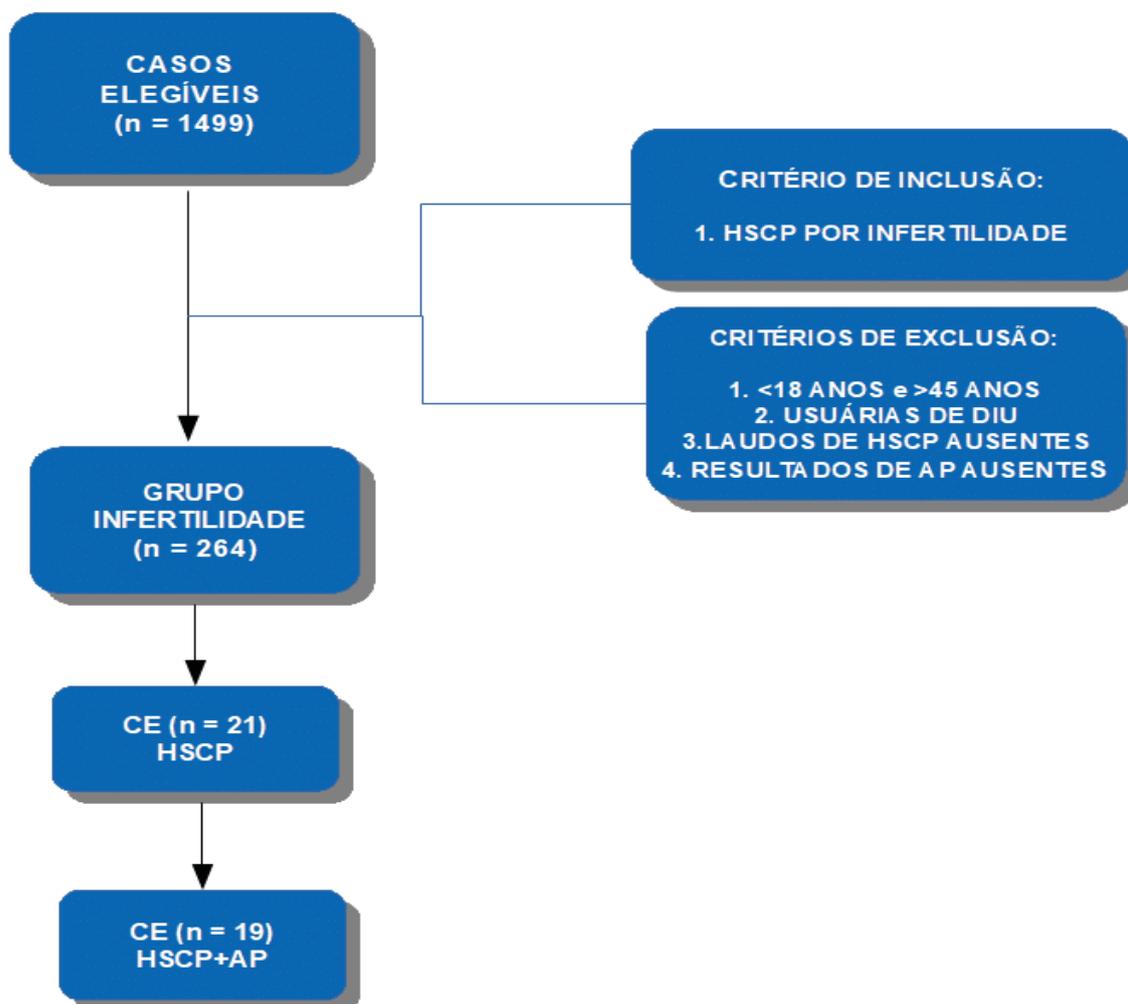
Os critérios de exclusão foram:

1. Mulheres com idade inferior a 18 anos e maiores de 45 anos.
2. Usuárias de Dispositivo Invasivo Intrauterino.
3. Laudos de histeroscopia ausentes.
4. Resultados do exame anatomopatológico ausentes.

Depois de aplicados os critérios de inclusão e exclusão, foram avaliadas 264 mulheres inférteis.

Em situações onde o laudo da histeroscopia foi discordante do resultado do anatomopatológico, apenas este foi considerado. As histeroscopias realizaram-se, preferencialmente, na primeira fase do ciclo menstrual.

FLUXOGRAMA – CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA POPULACIONAL



FONTE: O autor (2019).

3.4 DEFINIÇÕES CONCEITUAIS

Para a elaboração deste trabalho, os laudos histeroscópicos e resultados anatomopatológicos valeram-se das seguintes definições:

- Infertilidade: mulheres que não lograram a gestação após doze meses de relações sexuais sem proteção se menores de 35 anos e após seis meses se maior de 35 anos. (ZEGERS-HOCHSCHILD et al., 2009).
- Miomas uterinos: imagem arredondada ou oval originada da camada muscular do útero, tumores bem delimitados, revestidos por pseudocápsula, de consistência firme. (MENCAGLIA et al., 2011).

- Pólipos endometriais: protuberância hiperplásica focal cilíndrica da camada basal do endométrio, com eixo vascular. (KURMAN, 1994).
- Adenomiose: áreas de coloração acastanhada e diverticulose endometrial intramiometrial. (MENCAGLIA et al., 2011).
- Espessamento endometrial: até 5 mm para menopausadas sem terapia de reposição hormonal (TRH), até 10 mm para menopausadas em TRH e acima de 15 mm em pacientes na menacme (JACOBS et al., 2011).
- Sinéquias uterinas ou Síndrome de Asherman é caracterizada por aderências na cavidade uterina que pode causar obliteração parcial ou completa do endométrio. (LOBO et al., 2017).
- Malformações uterinas: as alterações simétricas da fusão do ducto mülleriano incluem o útero didelfo e a duplicação do colo, o útero bicorno, o útero septado e o útero arqueado. (LOBO et al., 2017).

Endometrite crônica: é a inflamação local caracterizada por infiltração plasmocitária no estroma endometrial. (KITAYA; YASUO, 2011). O diagnóstico histeroscópico é determinado pela presença de micropólipos, edema estromal e hiperemia, ponteados vermelhos com imagens em mosaico, hipervascularização e distrofia vascular. Após realização da biópsia guiada por histeroscopia, os fragmentos de endométrio foram fixados em formalina neutra, embebidos em parafina, corados com hematoxilina-eosina e enviados para exame anatomopatológico, que considerou Endometrite Crônica a presença de no mínimo 2-5 neutrófilos por campo (x400), plasmócitos ou outras células inflamatórias, edema estromal da mucosa superficial, ruptura do estroma e alteração característica das células fusiformes do estroma. (HUANG et al., 2018).

3.5 HISTEROSCOPIA

O procedimento com histeroscopia foi realizado usando histeroscópio da marca Karl Storz, modelo Bettocchi e óptica de 30° com diâmetro de 4 mm; sob anestesia geral, empregou-se solução com manitol a 0,54% ou solução salina para distender a cavidade uterina por pressão gerada por gravidade através de um frasco suspenso 1 metro acima da paciente. Foram utilizados: uma fonte de luz de 300 W

com uma lâmpada de Xenon (ACMI), uma câmera digital e uma tela colorida de vídeo de 21 polegadas (Panasonic).

A exploração da cavidade uterina consistiu em uma revisão panorâmica da cavidade, logo após foi realizada uma avaliação minuciosa do espaço endometrial, seguindo o seguinte protocolo: introdução de histeroscópio em colo de útero com irrigação de manitol ou solução salina (meio de distensão) até chegar a cavidade endometrial; visualização e inspeção da mesma com busca de áreas suspeitas (sinéquias, anomalias anatômicas, pólipos, miomas submucosos, endometrite, espessamentos endometriais, entre outros); biópsia com microtesoura ou cureta de Novak de 3 mm. Todos os exames foram enviados para análise anatomopatológica no laboratório Centro de Patologia de Curitiba, sempre avaliados por um patologista experiente da equipe e revisados por outro. Todas as histeroscopias foram realizadas por um mesmo especialista.

3.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Após término da coleta de dados, a análise estatística foi realizada através do programa computacional Stata/SE v.14.1. StataCorpLP, USA.

Os resultados de variáveis quantitativas foram descritos por média, desvio padrão, valor mínimo e valor máximo. Variáveis categóricas foram descritas por frequência e percentual. Para estimar os percentuais de cada achado histeroscópico foram apresentados intervalos de confiança de 95% considerando-se a abordagem de Clopper-Pearson. Variáveis categóricas foram analisadas considerando-se o teste exato de Fisher ou o teste de Qui-quadrado.

O valor p considerado com significância estatística foi menor a 0,05.

4 RESULTADOS

4 RESULTADOS

Foram avaliados os dados de 264 mulheres conforme critérios de inclusão e exclusão.

4.1 DISTRIBUIÇÃO DAS MULHERES SEGUNDO A FAIXA ETÁRIA

Em relação à faixa etária, a idade mínima foi de 21 anos e a máxima de 45 anos. A idade média destas mulheres foi $35,2 \pm 5,1$ anos (TABELA 1).

TABELA 1- MEDIDAS DESCRITIVAS DA IDADE (ANOS) (n=264)

Grupo	Idade (anos)				
	n	Média	Mínimo	Máximo	Desvio padrão
Infertilidade	264	35,2	21	45	5,1

FONTE: O autor (2019).

A faixa etária predominante foi de 35,1 a 40 anos (TABELA 2).

TABELA 2- DISTRIBUIÇÃO SEGUNDO AS DIVERSAS FAIXAS ETÁRIAS (n=264)

Idade (anos)	Grupo Infertilidade
≤ 25	11 (4,2)
25,1 a 30	40 (15,2)
30,1 a 35	72 (27,3)
35,1 a 40	107 (40,5)
40,1 a 45	34 (12,9)
Total	264

FONTE: O autor (2019).

Teste de Qui-quadrado, $p < 0,05$

4.2 DISTRIBUIÇÃO DAS MULHERES SEGUNDO A PARIDADE

Em relação à paridade, 221 (83,7%) eram nulíparas, quarenta mulheres (15,2%) tiveram uma gravidez e três (1,1%) tiveram duas gestações. História de abortamento prévio foi relatada por 63 (23,9%) mulheres (TABELA 3).

TABELA 3- DISTRIBUIÇÃO SEGUNDO O HISTÓRICO OBSTÉTRICO (n=264)

Variável	Classificação	Grupo Infertilidade (n=264)
Gestação anterior	0	169 (64)
	1	62 (23,5)
	2	24 (9,1)
	≥ 3	9 (3,4)
Abortos	0	201 (76,1)
	1	39 (14,8)
	≥ 2	24 (9,1)
Partos vaginais	0	247 (93,6)
	1	17 (6,4)
	2	0 (0)
	≥ 3	0 (0)
Cesárea	0	236 (89,4)
	1	27 (10,2)
	≥ 2	1 (0,4)
Paridade	0	221 (83,7)
	1	40 (15,2)
	2	3 (1,1)
	≥ 3	0 (0)

FONTE: O autor (2019).

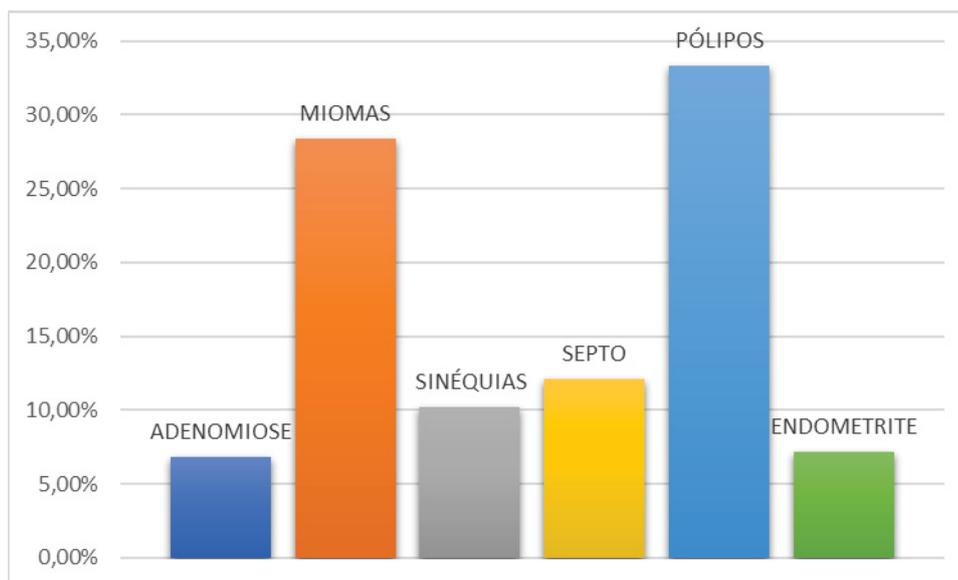
Teste de Qui-quadrado, $p < 0,05$.

4.3 DISTRIBUIÇÃO DOS ACHADOS DA HISTEROSCOPIA

No gráfico 1 são apresentados os percentuais de casos de acordo com os achados da histeroscopia.

Pólipos endometriais foram detectados em 88 exames (33,3%). Miomas submucosos foram diagnosticados em 75 (28,4%) mulheres. A adenomiose foi achada em 18 (6,8%) exames. A Endometrite crônica esteve presente em 19 (7,2%) dos laudos histeroscópicos confirmados pelo resultado anatomopatológico (GRÁFICO 1).

GRÁFICO 1- DESCRIÇÃO DO PERCENTUAL DE CADA ACHADO DA HISTEROSCOPIA (n=264)



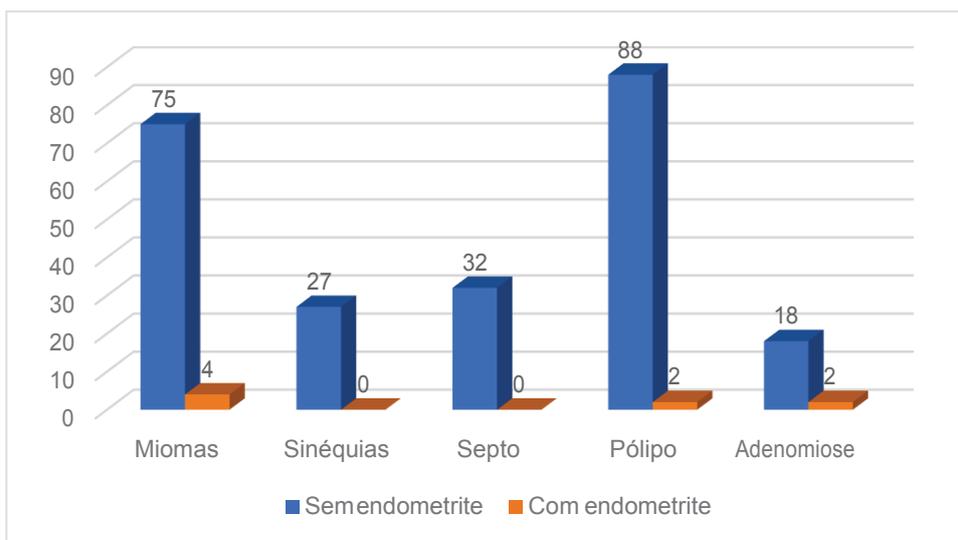
FONTE: O autor (2019).

*Teste de Qui-quadrado, $p < 0,05$

4.4 AVALIAÇÃO DOS ACHADOS UTERINOS ASSOCIADOS À ENDOMETRITE CRÔNICA

No gráfico 2, para adenomiose, miomas, sinéquias, septo e pólipos são apresentados os percentuais de pacientes com EC de acordo com a presença ou não de cada achado.

GRÁFICO 2- RELAÇÃO DA ENDOMETRITE CRÔNICA COM OS ACHADOS DA HISTEROSCOPIA (n=264)



FONTE: O autor (2019).

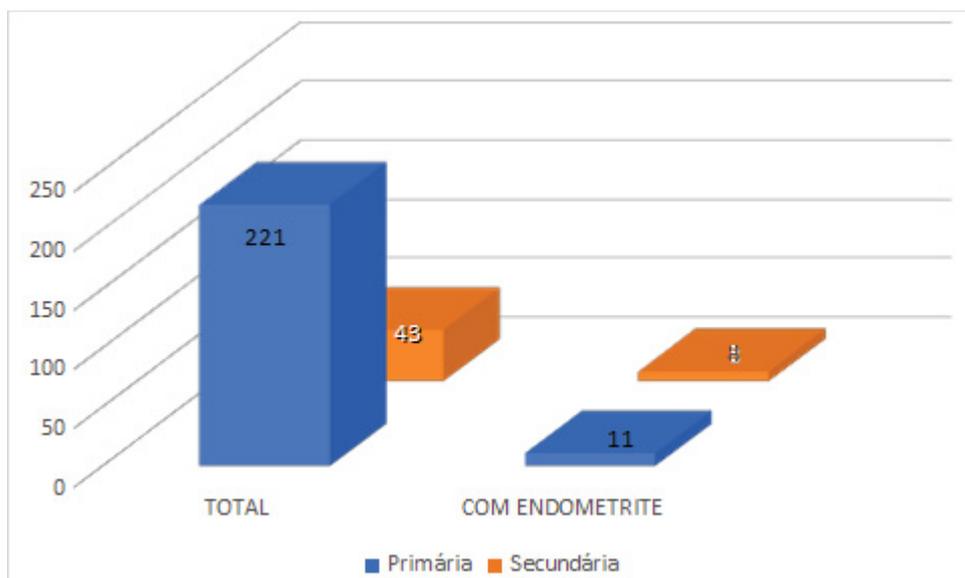
*Teste exato de Fisher, $p < 0,05$

A EC não esteve associada à presença de pólipos, representada por 2,3%, pois a existência de pólipos esteve mais associada à sua ausência, com valor de $p = 0,041$. O mesmo ocorreu em relação aos miomas (5,3%), adenomiose (12,5%) (sinéquias (0%), e às malformações uterinas (0%), porém sem significância estatística (GRÁFICO2).

4.5 RELAÇÃO ENTRE ENDOMETRITE CRÔNICA E INFERTILIDADE PRIMÁRIA OU SECUNDÁRIA

Observou-se que a EC foi mais frequente na infertilidade secundária (18,6%) em relação à infertilidade primária (5%), com significância estatística ($p= 0,005$). No gráfico 3 são apresentados os resultados obtidos.

GRÁFICO 3- RELAÇÃO ENTRE ENDOMETRITE CRÔNICA E INFERTILIDADE PRIMÁRIA E SECUNDÁRIA (n=264)



FONTE: O autor (2019).

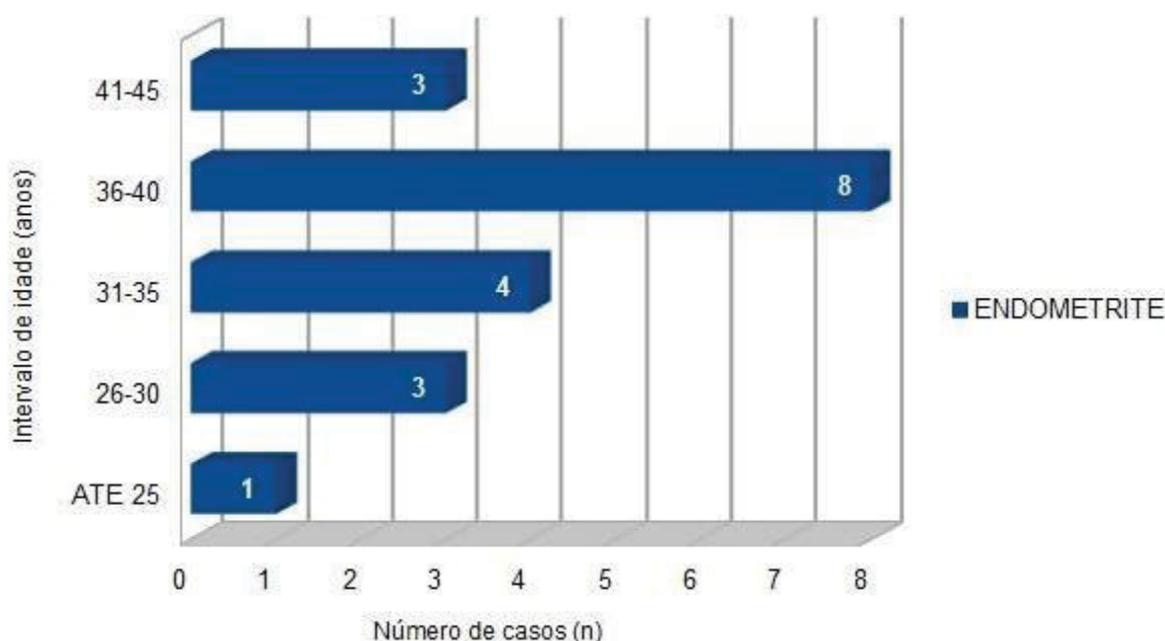
*Teste exato de Fisher, $p<0,05$

4.6 DISTRIBUIÇÃO DA ENDOMETRITE CRÔNICA SEGUNDO AS FAIXAS ETÁRIAS

Ao comparar a faixa etária das mulheres inférteis com Endometrite crônica diagnosticada por histeroscopia e anatomopatológico (n=19), foi observada maior prevalência da EC a partir dos 35 anos de idade. Sendo 63.10% acima de 30 anos. Conforme descrito no gráfico 4, valor de $p = 0,0009$.

GRÁFICO 4- DISTRIBUIÇÃO DA ENDOMETRITE CRÔNICA SEGUNDO AS FAIXAS ETÁRIAS

(n=19)



FONTE: O autor (2019).

*Teste exato de Fisher, $p < 0,05$

5 DISCUSSÃO

5 DISCUSSÃO

A avaliação da cavidade uterina na infertilidade feminina, é uma estratégia importante, seja na avaliação inicial ou prévia a tratamentos por Técnicas de Reprodução Assistida (TRA). As lesões intrauterinas são mais comuns em mulheres inférteis, comprometendo a fertilidade espontânea e reduzindo as taxas de gravidez na Reprodução Assistida. (BOSTEELS et al., 2015).

Neste estudo, a idade média das mulheres inférteis foi de 35,2 anos de idade, similar a encontrada por Oliveira et al. (2015) que foi de 34,3 anos. A maioria tinha infertilidade primária, assim como em nossa investigação, onde 221 (83,71%) mulheres foram diagnosticadas com infertilidade primária.

Alguns trabalhos relatam que a histeroscopia detecta anormalidades intrauterinas entre 38 a 59,4% das mulheres inférteis candidatas à FIV. (FÉGHALI et al., 2003; BETTOCCHI et al., 2011; ELSETOHY et al., 2015). Nesta presente pesquisa, foram diagnosticados 86,7% de anormalidades na cavidade uterina, valor bem superior aos descritos por autores nacionais, como Lasmar et al. (2010) que relataram 54,2% de alterações uterinas, possivelmente devido grande parte das pacientes já terem sido triadas anteriormente em outras clínicas e terem sido encaminhadas para um Centro Especializado de Histeroscopia prévia realização de FIV.

De acordo ao Manual da Febrasgo (2011), as malformações uterinas que, em geral, acometem cerca de 2% das mulheres; nas mulheres com infertilidade, esta taxa pode aumentar para 4%. No presente estudo, as malformações foram visualizadas em 32 pacientes correspondendo a 12,1% dos casos; valor superior ao descrito na literatura médica estrangeira, de 8-10% das mulheres (ELSETOHY et al., 2015) e inferior a nacional de 30%. (SILVA et al., 2004).

Sinéquias uterinas foram encontradas em 10,2%, porcentagem bem superior a encontrada em estudos estrangeiros, 2% em pacientes com história de infertilidade. (FEGHALI et al., 2003). No entanto, os valores ainda foram inferiores aos relatados pelo estudo nacional de Lasmar et al. (2010), de 19,4%. Confirmando a alegação de que a sinéquia uterina é mais frequente em países com maiores taxas de abortos e curetagens, como o Brasil. Em nossa pesquisa, o histórico de aborto prévio foi de quase um quarto das mulheres inférteis.

Os pólipos endometriais são as anormalidades estruturais uterinas mais comumente relatadas. Em relação à infertilidade, um estudo identificou pólipos endometriais em 32% dos pacientes (323/1000) (HINCKLEY; MILKI, 2004), valor similar ao encontrado nesta investigação que foi de 33,3% (88/264). Em pesquisas nacionais, a prevalência foi de 26,4%. (SILVA et al., 2004).

A prevalência de miomas submucosos em nosso estudo foi estatisticamente significativa (28,4%). Confirmando a teoria de que miomas podem interferir na fertilidade, seja através da falha na implantação do embrião, transporte do espermatozoide, deformidade da cavidade uterina, anormalidades da vascularização uterina, Endometrite crônica ou outros possíveis mecanismos. Bettocchi (2011) afirmou que cerca de 5 a 10% das mulheres inférteis têm, pelo menos, um mioma.

A adeniose esteve presente em 18 histeroscopias no grupo infertilidade (6,8%), quase o dobro do valor descrito por Féghali et al. (2003) que foi de 3.5%.

Em 2005, Cicinelli et al., identificaram EC por exame histológico em 90 das 96 (93,7%) mulheres com micropólipo endometrial. O mesmo não ocorreu em nosso estudo, onde houve menor prevalência de EC associada a pólipos em 2,3% dos casos ($p= 0,040$) e a de EC na ausência de pólipos foi de 9,7%. No entanto, apenas os pólipos foram considerados e não os micropólipos e/ou o endométrio polipoide, o que pode justificar a diferença.

A EC foi descrita em 17 a 47% dos pacientes submetidos à histeroscopia antes da fertilização in vitro e injeção intracitoplasmática de espermatozoides (FIV / ICSI) (FÉGHALI et al., 2003; TERSOGLIO et al., 2015) e em 27% pacientes com aborto de repetição. (BOUET et al., 2016). Nestes estudos, houve aumento significativo nas taxas de gravidez subsequente ao ciclo de fertilização in vitro após a conclusão da antibioticoterapia.

Em um estudo realizado por Cicinelli et al. (2017) com 95 mulheres inférteis, a prevalência da EC foi de 56.8%. A antibioticoterapia resultou em cura da EC em 82,3% das mulheres, enquanto em 17,6% a doença persistiu. Mulheres que foram curadas da EC apresentaram maior taxa de gestação e de nascidos vivos em comparação às mulheres em que a doença persistiu e as sem diagnóstico de EC.

No presente estudo, foi encontrada a prevalência de 7,2 % de Endometrite Crônica. Isso demonstra a importância da EC em mulheres inférteis contrariando Kasius et al. (2011) que relataram a presença de EC em apenas 2,8% dos resultados

de biópsias endometriais guiadas por histeroscopia em 606 pacientes assintomáticos com infertilidade. Possivelmente, este ocorrido deveu-se ao fato de as mulheres deste estudo terem sido manipuladas cirurgicamente antes da histeroscopia, seja por curetagem, FIV anteriores ou histeroscopias prévias. No entanto, os valores encontrados nesta pesquisa, superaram em muito a prevalência descrita por Lasmar et al. (2010) de 0,4%, em um estudo nacional referente a achados uterinos histeroscópicos em mulheres inférteis, sob circunstâncias similares. O que permite questionamentos sobre a regionalidade, clima, hábitos locais, uso rotineiro de antibióticos, já que este estudo foi realizado no Sul do país e o de Lasmar et al. (2010), na região Sudeste.

Na atualidade, os inférteis preferem identificar possíveis patologias uterinas previamente ao primeiro ciclo de FIV, permitindo assim identificar grupos de risco, que se beneficiem da realização de histeroscopia. Evitar a demora em conseguir a gravidez é uma questão crucial para as mulheres que tentam a concepção espontânea e tratamentos de reprodução humana, especialmente, mulheres acima 35 anos de idade. (SARDO et al., 2016). Na atual investigação, das 19 pacientes com EC confirmada histologicamente, doze pacientes possuíam mais que 35 anos, correspondendo a 63,1%; acima de 30 anos corresponderam a 84,2%. De acordo com essa linha de pensamento, os médicos estão avaliando como personalizar o algoritmo para o diagnóstico e tratamento para subgrupos específicos de pacientes com pior prognóstico para engravidar. (ALVIGGI et al., 2012).

6 CONCLUSÕES

6 CONCLUSÕES

6.1 Geral

A histeroscopia é uma ferramenta útil na investigação da infertilidade feminina de origem uterina sendo que foram identificadas anormalidades uterinas em 86,7% dos procedimentos.

6.2 Específicas

A anormalidade mais frequente em mulheres inférteis submetidas à histeroscopia foi a presença de pólipos endometriais.

A EC é causa relevante de infertilidade feminina de causa uterina, pois sua prevalência em pacientes inférteis foi elevada.

Não houve correlação entre a presença de EC e outras anormalidades uterinas estatisticamente significativa neste trabalho.

6.3 Perspectivas Futuras

Como projeto futuro, propõem-se a realização de estudos prospectivos relacionados a endometrite crônica, devido sua com grande prevalência neste estudo, valendo-se de exame de biologia molecular e imuno-histoquímica através dos anticorpos anti-Sindecina-1 (CD138). Assim como, pesquisar fatores associados e taxas de gravidez pós-tratamento com intuito de elucidar as várias questões que ainda estão obscuras à medicina atual em nosso país.

REFERÊNCIAS

ADEGBOYEGA, P.A.; PEI, Y.; MCLARTY, J. Relationship between eosinophils and chronic endometritis. **Human Pathology**, v.41, n.1, p.33–37, 2010.

AL-TURKI, H.A. Hysteroscopy as an investigation tool in recurrent implantation failure in vitro fertilization. **Saudi Med Journal**, v.39, n.3, p.243–246, 2018.

ATHAULLAH, N.; PROCTOR, M.; JOHNSON, N. Oral versus injectable ovulation induction agents for unexplained subfertility (Review). **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v.1, n.3, p.1–34, 2002.

BETTOCCHI, S.; ACHILARRE, M.T.; CECI, O.; LUIGI, S. Fertility-Enhancing Hysteroscopic Surgery. **Semin Reprod Med**, v.29, n.212, p.75–82, 2011.

BOSTEELS, J.; KASIUS, J.; WEYERS, S.; et al. Treating suspected uterine cavity abnormalities by hysteroscopy to improve reproductive outcome in women with unexplained infertility or prior to IUI, IVF, or ICSI. **Gynecological Surgery**, v.10, n.3, p.165–167, 2013.

BOSTEELS, J.; KASIUS, J.; WEYERS, S.; et al. Hysteroscopy for treating subfertility associated with suspected major uterine cavity abnormalities. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v.1, n.2, p.1–65, 2015.

BOSTEELS, J.; WEYERS, S.; PUTTEMANS, P.; et al. The effectiveness of hysteroscopy in improving pregnancy rates in subfertile women without other gynaecological symptoms: A systematic review. **Human Reproduction Update**, v.16, n.1, p. 1–11, 2010.

BOUET, P. E.; EL HACHEM, H.; MONCEAU, E.; et al. Chronic endometritis in women with recurrent pregnancy loss and recurrent implantation failure: Prevalence and role of office hysteroscopy and immunohistochemistry in diagnosis. **Fertility and Sterility**, v.105, n. 1, p. 106–110, 2016.

BYRNE, J.; NUSSBAUM-BLASK, A.; TAYLOR, W. S.; et al. Prevalence of Müllerian Duct Anomalies Detected at Ultrasound. **American Journal of Medical Genetics**, v. 94, n. 5, p. 9–12, 2000.

CAMPO, R.; MEIER, R.; DHONT, N.; MESTDAGH, G.; OMBELET, W. Implementation of hysteroscopy in a infertility clinic: the one-stop uterine diagnosis and treatment. **Facts, views & vision in ObGyn**, v. 6, n. 4, p. 235–239, 2014.

CICINELLI, E.; MATTEO, M.; TINELLI, R.; et al. Prevalence of chronic endometritis in repeated unexplained implantation failure and the IVF success rate after antibiotic therapy. **Human Reproduction and Embryology**, v. 30, n.2, p. 323–330, 2015.

CICINELLI, E.; MATTEO, M.; TROJANO, G.; et al. Chronic endometritis in patients with unexplained infertility: Prevalence and effects of antibiotic treatment on spontaneous conception. **American Journal of Reproductive Immunology**, v.79, n.11, p.1–6, 2017.

CICINELLI, E.; RESTA, L.; NICOLETTI, R.; et al. Endometrial micropolyps at fluid hysteroscopy suggest the existence of chronic endometritis. **Human Reproduction**, v.20, n.5, p.1386–1389, 2005.

CICINELLI, E.; ZIEGLER, D. DE; NICOLETTI, R. Chronic endometritis: correlation among hysteroscopic, histologic, and bacteriologic findings in a prospective trial with 2190 consecutive office hysteroscopies. **Fertility and Sterility**, v.89, n.3, p.677–684, 2008.

CRAVELLO, L.; PORCU, G.; D'ERCOLE, C.; ROGER, V.; BLANC, B. Identification and treatment of endometritis. **Contracept Fertil Sex**, v.25, n.7, p.585-586, 1997.

DELIGDISH, L.; LOEWENTHAL, M. Endometrial changes associated with myomata of the uterus. **Journal Clinical Pathology**, v. 23, n. 5, p. 676–680, 1970.

DI PIETRO, C.; CICINELLI, E.; GUGLIELMINO, M. R.; et al. Altered Transcriptional Regulation of Cytokines, Growth Factors, and Apoptotic Proteins in the Endometrium of Infertile Women with Chronic Endometritis. **American Journal of Reproductive**

Immunology, v.69, n.01, p.509–517, 2013.

DUMOULIN, J.; HUGHESDO, P. Chronic endometritis. **Journal of Obstetrics and Gynaecology**, v.58, p.222–235, 1951.

ELSETOHY, K.; ASKALANY, A. H.; HASSAN, M.; DAWOOD, Z. Routine office hysteroscopy prior to ICSI vs ICSI alone in patients with normal transvaginal ultrasound: a randomized controlled trial. **Arch Gynecol Obstet**, v.291, n.08, p.193–199, 2015.

ESHRE. Revised Guidelines for Good Practice in IVF Laboratories. **European Society of Human Reproduction and Embryology**, n.12, p.1-30, 2015.

FATEMI, H. M.; KASIUS, J. C.; TIMMERMANS, A.; et al. Prevalence of unsuspected uterine cavity abnormalities diagnosed by office hysteroscopy prior to in vitro fertilization. **Human Reproduction**, v.25, n.8, p.1959–1965, 2010.

FEBRASGO. Manual de Orientação Reprodução Humana. Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia. v.1, n.1, p. 1-114, 2011.

FÉGHALI, J.; BAKAR, J.; MAYENGA, J. M.; SÉGARD, L.; HAMOU, J. Hystéroskopie systématique avant fécondation in vitro Systematic hysteroscopy prior to in vitro fertilization. **Gynécologie Obstétrique & Fertilité**, v.31, n.7, p.127–131, 2003.

GREENWOOD, S.; MORAN, J. Chronic endometritis: morphologic and clinical observations. **Obstet Gynecol**, v.58, n.8, p.176–184, 1981.

GUNN, D. D.; BATES, G. W. Evidence-based approach to unexplained infertility: a systematic review. **Fertility and Sterility**, v. 105, n. 6, p. 1566- 1574.e1, 2016.

HINCKLEY, M. D.; MILKI, A. A. 1000 Office-Based Hysteroscopies Prior to In Vitro Fertilization: Feasibility and Findings. **Journal of the Society of Laparoendoscopic Surgeons**, v.1, n.8, p.103–107, 2004.

HUANG, E. C.; CRUM, C. P.; HORNSTEIN, M. D. Evaluation of the Cyclic Endometrium and Benign Endometrial Disorders. **Diagnostic Gynecologic and**

Obstetric Pathology. Third Edit ed., p.471–523, 2018.

JOHNSTON-MACANANNY, E.; HARTNETT, J.; ENGMANN, L. Chronic endometritis is a frequent finding in women with recurrent implantation failure after in vitro fertilization. **Fertility and Sterility**, v.93, n.2, p.437–441, 2010.

KITAYA, K.; YASUO, T. Immunohistochemical and Clinicopathological Characterization of Chronic Endometritis. **American Journal of Reproductive Immunology**, v.66, n.5, p.410–415, 2011.

KLATSKY, P.; TRAN, N.; CAUGHEY, A. Reviews Fibroids and reproductive outcomes: a systematic literature review from conception to delivery. **Reproductive Endocrinology and Infertility**, v. 198, n. 4, p. 357–366, 2008.

KOSKAS, M.; MERGUI, J.; YAZBECK, C.; UZAN, S.; NIZARD, J. Office Hysteroscopy for Infertility: A Series of 557 Consecutive Cases. **Obstetrics and Gynecology International**, v.1, n.2, p.1–4, 2010.

KUMAR, ALKA; KUMAR, ATUL. Hysteroscopic markers in chronic endometritis. **The Journal of Minimally Invasive Gynecology**, v.24, n.11, p.1069–1070, 2017.

KURMAN, R.J.; MAZUR, M.T. Benign diseases of the endometrium. In: Kurman RJ, editor. **Blaustein's pathology of the female genital tract**. 4th ed. New York: Springer-Verlag; 1994. p. 394-398.

LASMAR, R. B.; BARROZO, P. R. M.; PARENTE, R. C. M.; et al. Avaliação histeroscópica em pacientes com infertilidade. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v.32, n.8, p.393–397, 2010.

LOBO, R.; GERSHENSON, D.; LENTZ, G.; VALEA, F. **Comprehensive Gynecology**. 7º ed. Philadelphia: Elsevier Inc, p.471–523, 2017.

MAKRAKIS, E.; PANTOS, K. The outcomes of hysteroscopy in women with implantation failures after in-vitro fertilization: findings and effect on subsequent pregnancy rates. **Current Opinion in Obstetrics and Gynecology**, v.1, n.6, p.1–4, 2010.

MASCARENHAS, M. N.; FLAXMAN, S. R.; BOERMA, T.; VANDERPOEL, S.; STEVENS, G. A. National, Regional, and Global Trends in Infertility Prevalence Since 1990: A Systematic Analysis of 277 Health Surveys. **PLoS Medicine**, v.9, n.12, p.1–12, 2012.

MAZOUNI, C.; GIRARD, G.; DETER, R.; et al. Diagnosis of Mullerian anomalies in adults: evaluation of practice. **Fertility And Sterility**, v.89, n.1, p.219–222, 2008.

MCQUEEN, D. B.; BERNARDI, L. A.; STEPHENSON, M. D.; SC, M. Chronic endometritis in women with recurrent early pregnancy loss and / or fetal demise. **Fertility and Sterility**, v.101, n.4, p.1026–1030, 2014.

MENCAGLIA, L.; ARIAS, A.; NETO, D. A. **MANUAL OF HYSTEROSCOPY - Diagnostic, Operative and Office Hysteroscopy**. p.1-129, 2011.

NAWROTH, F.; RAHIMI, G.; NAWROTH, C.; et al. Is there an association between septate uterus and endometriosis? **Human Reproduction**, v.21, n.2, p.542–544, 2006.

OLIVEIRA, R.; MUSICH, D.; PRINCE, M.; et al. Perfil epidemiológico das pacientes inférteis com endometriose. **Reprodução & Climatério**, v.30, n.1, p.5–10, 2015.

PELLICER, A.; ALBERT, C.; PH, D.; et al. The follicular and endocrine environment in women with endometriosis: local and systemic cytokine production. **Fertility and Sterility**, v.70, n.3, p.425–431, 1998.

PEREZ-MEDIN SALAZAR, F.; REDONDO, T.; SANFRUTOS, L. Endometrial polyps and their implication in the pregnancy rates of patients undergoing intrauterine insemination: a prospective, randomized study, v. 20, n. 6, p. 1632–1635, 2005.

POLISSENI, F.; BAMBIRRA, A.; CAMARGOS, A. F. Detection of Chronic Endometritis by Diagnostic Hysteroscopy in Asymptomatic Infertile Patients. **Gynecol Obstet Invest**, v.55, n.4, p.205–210, 2003.

PUNDIR, J.; PUNDIR, V.; OMANWA, K.; KHALAF, Y. Hysteroscopy prior to the first IVF cycle: A systematic review and meta-analysis. **Reproductive BioMedicine**

Online, v.28, n.2, p.151–161, 2014.

RAGA, F.; BAUSET, C.; REMOHI, J.; et al. Reproductive impact of congenital Müllerian anomalies. **Hum Reprod.**, v.12, n.10, p.2277–81, 1997.

RESTA, L.; PALUMBO, M.; ROSSI, R.; et al. Histology of micro polyps in chronic endometritis. **Histopathology**, v.60, n.1, 653–674, 2012.

REVEL, A. Defective endometrial receptivity. **Fertility and Sterility**, v.97, n.5, p.1028–1032, 2012.

SARDO, A. D. S.; DI CARLO, C.; MINOZZI, S.; et al. Efficacy of hysteroscopy in improving reproductive outcomes of infertile couples: A systematic review and meta-analysis. **Human Reproduction Update**, v.22, n.4, p.479–496, 2016.

SHOKEIR, T. A.; SHALAN, H. M.; EL-SHAFEI, M. M. Significance of endometrial polyps detected hysteroscopically in eumenorrhic infertile women. **Obstet. Gynaecol.**, v.30, n.2, p.84–89, 2004.

SILBERSTEIN, T.; SAPHIER, O.; VOORHIS, B. J. VAN; PLOSKER, S. M. Endometrial Polyps in Reproductive-Age Fertile and Infertile Women Properly designed future randomized controlled trials are needed to test the efficacy of surgical intervention. **The Israel Medical Association Journal**, v.8, n.3, p.192–195, 2006.

SILVA, A. C. J. S. R.; SILVA, J. C. R.; REIS, F. J. C.; NOGUEIRA, A. A.; FERRIANI, R. A. Routine office hysteroscopy in the investigation of infertile couples prior to assisted reproduction. **International Congress Series**, v.1271, p.255–258, 2004.

SISEMBRIO 2018- ANVISA. 11o Relatório do Sistema Nacional de Produção de Embriões; 21/02/2018.

SOMIGLIANA, E.; VERCELLINI, P.; DAGUATI, R.; et al. Fibroids and female reproduction: a critical analysis of the evidence. **Human Reproduction Update**, v. 3, n.5, p.465–476, 2007.

TAN, B. K.; VANDEKERCKHOVE, P.; KENNEDY, R.; KEAY, D. Investigation and

current management of recurrent IVF treatment failure in the UK. **BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology**, v.112, n.6, p.773–780, 2005.

TANTINI, C.; LOPES, J. C.; PINA, H.; VIANA, A.; GUBBINI, G. Minirressectoscópio de Gubbini. **Reproducao e Climaterio**, v.29, n.1, p.32–36, 2014.

TERSOGLIO, A. E.; SALATINO, D. R.; REINCHISI, G.; GONZALEZ, A.; TERSOGLIO, S. Repeated implantation failure in oocyte donation. What to do to improve the endometrial receptivity? **JBRA Assisted Reproduction**, v.19, n.2, p.44-52, 2015.

VENTOLINI, G.; ZHANG, M.; GRUBER, J. Hysteroscopy in the evaluation of patients with recurrent pregnancy loss. A cohort study in a primary care population. **Surgical Endoscopy**, v.18, n.10, p.1782–1784, 2004.

WANG, C. W.; LEE, C. L.; LAI, Y. M.; et al. Comparison of hysterosalpingography and hysteroscopy in female infertility. **The Journal of the American Association of Gynecologic Laparoscopists**, v.3, n.4, p.581–584, 1996.

ZEGERS-HOCHSCHILD, F.; ADAMSON, G. D.; DE MOUZON, J.; et al. International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) and the World Health Organization (WHO) revised glossary of ART terminology, 2009*. **Fertility and Sterility**, v.92, n.5, p.1520–1524, 2009.

ZIEGLER, D. DE; PIRTEA, P.; GALLIANO, D.; CICINELLI, E.; MELDRUM, D. Optimal uterine anatomy and physiology necessary for normal implantation and placentation. **Fertility and Sterility**, v.105, n.2, p.844–854, 2016.

ZOLGHADRI, J.; MOMTAHAN, M.; AMINIAN, K.; GHAFFARPASAND, F.; TAVANA, Z. The value of hysteroscopy in diagnosis of chronic endometritis in patients with unexplained recurrent spontaneous abortion. **European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology**, v.155, n.2, p.217–220, 2011.

APÊNDICE 1

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA DA HISTEROSCOPIA NA INVESTIGAÇÃO DA INFERTILIDADE FEMININA DE ORIGEM UTERINA.

Pesquisador: VIVIAN FERREIRA DO AMARAL

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 97798818.8.0000.0102

Instituição Proponente: Programa de Pós Graduação em Tocoginecologia

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.007.312

Apresentação do Projeto:

TÍTULO DO PROJETO: Avaliação da eficácia da histeroscopia na investigação da infertilidade feminina de origem uterina.

PESQUISADORA PRINCIPAL: Prof. Dra. Vivian Ferreira do Amaral.

COLABORADORA: Bianca di Pinatti.

LOCAL DE REALIZAÇÃO: Clínica privada em Curitiba (Histeromed).

PERÍODO DA PESQUISA: Será iniciada após aprovação pelo Comitê de Ética e Pesquisa da UFPR com previsão de término em março de 2019.

Trata-se de um estudo observacional, transversal e retrospectivo de 1379 histeroscopias realizadas entre 2011 e 2018. Serão selecionadas histeroscopias de mulheres em idade reprodutiva com alteração ecográfica prévia ou suspeita de infertilidade por causas uterinas, realizadas numa clínica privada em Curitiba durante os anos de 2011 a 2017. Os resultados anatomopatológicos serão comparados com os laudos histeroscópicos. Após término da coleta de dados será realizada a análise estatística e avaliado o fator preditivo positivo e negativo, sensibilidade, especificidade e acurácia do método histeroscópico comparado com o resultado anatomopatológico.

Critério de Inclusão:

Mulheres em idade reprodutiva em investigação para infertilidade, com laudos histeroscópicos e resultados anatomopatológicos.

Endereço: Rua Padre Camargo, 285 - Térreo

Bairro: Alto da Glória

UF: PR

Município: CURITIBA

Telefone: (41)3360-7259

CEP: 80.060-240

E-mail: cometica.saude@ufpr.br

Continuação do Parecer: 3.007.312

Critério de Exclusão:

Prontuários com dados incompletos.

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar a eficácia da histeroscopia na investigação da infertilidade feminina de origem uterina, comparando os achados histeroscópicos com o resultado anatomopatológico.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

A realização do estudo não resultará em riscos para as pacientes ou seus fetos, uma vez que se trata de estudo retrospectivo, por meio da revisão de exames ginecológicos já realizados.

Benefícios:

Não haverá benefício imediato para a paciente, no entanto, espera-se que a realização de pesquisas traga agilidade aos diagnósticos do trato genital feminino.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisadora solicita dispensa de TCLE devido aos motivos relacionados a seguir: "Trata-se de um estudo retrospectivo, com análise de dados de prontuários, laudos de histeroscopia e anatomopatológico sem comprometer e interferir na saúde das pacientes e sem influenciar no tratamento proposto".

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos foram apresentados.

Recomendações:

Não há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

As pendências do parecer anterior foram atendidas. O projeto está aprovado.

- É obrigatório retirar na secretaria do CEP/SD uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido com carimbo onde constará data de aprovação por este CEP/SD, sendo este modelo reproduzido para aplicar junto ao participante da pesquisa.

*Em caso de projetos com Coparticipantes que possuam Comitês de Ética, seu TCLE somente será liberado após aprovação destas instituições.

O TCLE deverá conter duas vias, uma ficará com o pesquisador e uma cópia ficará com o

Endereço: Rua Padre Camargo, 285 - Térreo

Bairro: Alto da Glória

UF: PR

Município: CURITIBA

Telefone: (41)3360-7259

CEP: 80.060-240

E-mail: cometica.saude@ufpr.br

UFPR - SETOR DE CIÊNCIAS
DA SAÚDE DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DO PARANÁ -



Continuação do Parecer: 3.007.312

participante da pesquisa (Carta Circular nº. 003/2011CONEP/CNS).

Favor agendar a retirada do TCLE pelo telefone 41-3360-7259 ou por e-mail cometica.saude@ufpr.br, necessário informar o CAAE.

Considerações Finais a critério do CEP:

Solicitamos que sejam apresentados a este CEP, relatórios semestrais e final, sobre o andamento da pesquisa, bem como informações relativas às modificações do protocolo, cancelamento, encerramento e destino dos conhecimentos obtidos, através da Plataforma Brasil - no modo: NOTIFICAÇÃO. Demais alterações e prorrogação de prazo devem ser enviadas no modo EMENDA. Lembrando que o cronograma de execução da pesquisa deve ser atualizado no sistema Plataforma Brasil antes de enviar solicitação de prorrogação de prazo.

Emenda – ver modelo de carta em nossa página: www.cometica.ufpr.br (obrigatório envio)

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1178672.pdf	17/10/2018 10:49:40		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Pre_Projeto.docx	17/10/2018 10:48:58	Bianca di Pinatti	Aceito
Outros	Carta_correcao4.docx	17/10/2018 10:32:08	Bianca di Pinatti	Aceito
Outros	Acesso_informacao5.docx	05/10/2018 13:56:01	Bianca di Pinatti	Aceito
Outros	Check_list.pdf	30/08/2018 09:00:47	Bianca di Pinatti	Aceito
Outros	analise_merito.pdf	30/08/2018 08:48:27	Bianca di Pinatti	Aceito
Outros	Oficio_CEP.doc	30/08/2018 08:45:28	Bianca di Pinatti	Aceito
Outros	Tornar_Publico.docx	30/08/2018 08:38:31	Bianca di Pinatti	Aceito
Folha de Rosto	folha_rosto.pdf	30/08/2018 08:21:00	Bianca di Pinatti	Aceito
Outros	Carta_CEP.pdf	24/08/2018 14:24:22	Bianca di Pinatti	Aceito
Outros	Ata_aprovacao.pdf	24/08/2018 14:23:13	Bianca di Pinatti	Aceito
Outros	autorizacao_dados.pdf	16/08/2018	Bianca di Pinatti	Aceito

Endereço: Rua Padre Camargo, 285 - Térreo

Bairro: Alto da Glória

UF: PR

Município: CURITIBA

Telefone: (41)3360-7259

CEP: 80.060-240

E-mail: cometica.saude@ufpr.br

UFPR - SETOR DE CIÊNCIAS
DA SAÚDE DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DO PARANÁ -



Continuação do Parecer: 3.007.312

Outros	autorizacao_dados.pdf	11:45:48	Bianca di Pinatti	Aceito
Outros	termo_responsabilidade.pdf	16/08/2018 11:40:08	Bianca di Pinatti	Aceito
Outros	Co_participante.pdf	09/08/2018 12:57:23	Bianca di Pinatti	Aceito
Outros	Inicio_pesquisa.pdf	08/08/2018 19:02:52	Bianca di Pinatti	Aceito
Outros	Uso_especifico_dados.pdf	08/08/2018 18:59:39	Bianca di Pinatti	Aceito
Outros	Confidencialidade.pdf	08/08/2018 18:57:28	Bianca di Pinatti	Aceito
Outros	uso_de_dados.pdf	27/07/2018 08:01:47	Bianca di Pinatti	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Dispensa_TCLE.pdf	27/07/2018 07:49:24	Bianca di Pinatti	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CURITIBA, 08 de Novembro de 2018

Assinado por:
IDA CRISTINA GUBERT
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Padre Camargo, 285 - Térreo

Bairro: Alto da Glória

UF: PR

Município: CURITIBA

CEP: 80.060-240

Telefone: (41)3360-7259

E-mail: cometica.saude@ufpr.br