



**FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA**

**MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL**

**HELENA RITA PRIOR ANTUNES**

***Malformações uterinas - do diagnóstico ao tratamento***

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE GINECOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

PROFESSORA DOUTORA MARGARIDA FIGUEIREDO DIAS

DR<sup>a</sup> VERA NOBRE RAMOS

ABRIL/2016

## Índice

<b>1. Resumo</b> .....	1
<b>2. Abstract</b> .....	3
<b>3. Introdução</b> .....	5
<b>4. Materiais e Métodos</b> .....	6
<b>5. Desenvolvimento</b> .....	7
5.1. Embriologia .....	7
5.2. Etiologia .....	11
5.3. Classificação .....	13
5.4. Definições .....	24
5.4.1. Agenesia ou hipoplasia.....	24
5.4.2. Útero Unicórneo .....	25
5.4.3. Útero Didelfo .....	26
5.4.4. Útero Bicórneo .....	26
5.4.5. Útero Septado .....	27
5.4.6. Útero Arcuado .....	28
5.4.7. Útero exposto a Dietilestilbestrol (DES).....	29
5.5. Incidência .....	29
5.6. Apresentação Clínica .....	33
5.7. Métodos de Diagnóstico .....	37
5.7.1. Ecografia .....	39
5.7.1.1. Critérios de diagnóstico .....	39
5.7.1.2. Ecografia Bidimensional.....	40
5.7.1.3. Ecografia Tridimensional.....	41
5.7.1.4. Histerossonografia .....	42
5.7.2. Histerossalpingografia.....	43
5.7.2.1. Critérios de diagnóstico .....	44
5.7.3. Ressonância Magnética .....	45
5.7.3.1. Critérios de diagnóstico .....	46
5.7.4. Histeroscopia .....	46
5.7.4.1. Critérios de diagnóstico .....	47

5.8. Terapêutica .....	49
5.8.1. Útero Septado .....	49
5.8.2. Útero Arcuado .....	57
5.8.3. Útero Bicórneo e Didelfo .....	58
5.8.4. Útero Unicórneo .....	59
5.8.5. Agenesia ou hipoplasia Uterina/ Síndrome MRKH.....	60
<b>6. Conclusão.....</b>	<b>61</b>
<b>7. Agradecimentos .....</b>	<b>64</b>
<b>8. Referências Bibliográficas .....</b>	<b>65</b>

## 1. Resumo

Perturbações na embriogênese uterina normal originam diferentes malformações congênitas uterinas por aplasia ou hipoplasia, defeitos na fusão dos canais de Müller e anomalias na reabsorção do septo inter-Mülleriano. Há vários fatores etiológicos possivelmente envolvidos, mas não está completamente esclarecida a sua influência e/ou forma de atuação.

Um sistema de classificação permite a organização dos conhecimentos atuais, a uniformização da linguagem, a correta determinação da prevalência das anomalias, do seu diagnóstico, tratamento e prognóstico. Salienta-se a Classificação da ESHRE/ESGE que reúne grande consenso entre os especialistas.

A quantificação da incidência e prevalência de malformações uterinas é complexa e pouco rigorosa. Estas manifestam-se habitualmente na idade adulta por eventos reprodutivos adversos, mas também na puberdade por amenorreia primária.

A associação de histeroscopia/laparoscopia, a histerossonografia, a ecografia tridimensional e a ressonância magnética são consideradas meios complementares de diagnóstico/terapêutica com grande acuidade. De primeira linha deve ser utilizada a ecografia bidimensional muitas vezes complementada com estudos tridimensionais ou mesmo com recurso à ressonância magnética.

A necessidade de correção das malformações uterinas varia caso a caso. O útero septado é a anomalia uterina mais prevalente, com piores resultados reprodutivos e mais facilmente passível de tratamento. O útero arcuado geralmente é inocente, sem benefícios com intervenção cirúrgica. Os úteros bicórneo e didelfo, se associados a maus resultados reprodutivos, são passíveis de correção com a metroplastia de reunificação de Strassman. Deve monitorizar-se cuidadosamente a gestação no útero unicórneo, despistar e remover-se cornos uterinos rudimentares, pelo risco de complicações graves. Nos casos de agenesia ou hipoplasia do útero, podem considerar-se a maternidade de substituição e a transplantação uterina.

**Palavras-chave:** anomalias uterinas, doenças uterinas, congénitas, classificação, diagnóstico, histeroscopia, cirurgia.

## 2. Abstract

Disturbances in the normal uterine embryogenesis cause different congenital uterine anomalies by aplasia or hypoplasia, fusion defects of the Müller ducts and anomalies in the reabsorption of inter-Müllerian septum. Several etiological factors may be responsible, but it is not completely clear its influence and/or form of action.

A classification system allows the organization of current knowledge, standardization of language, accurate determination of abnormalities prevalence, its diagnosis, treatment and prognosis. The ESHRE/ESGE classification system is pointed out as it gathers broad consensus among experts.

The uterine malformations' incidence and prevalence quantification is complex and inaccurate. These usually manifest in adulthood through adverse reproductive events, or during puberty through primary amenorrhoea.

The hysteroscopy/laparoscopy association, hysterosonography, three-dimensional ultrasound and magnetic resonance imaging are considered diagnostic/therapeutic techniques with great acuity. As a first-line method two-dimensional ultrasound should be used, often complemented with three-dimensional studies or use of magnetic resonance imaging.

The need for correction of the uterine malformations varies case by case. Septate uterus is the most prevalent uterine anomaly, with the worse reproductive outcome and the easiest to treat by hysteroscopic septoplasty. Arcuate uterus is usually benign in its evolution without benefits from surgery. Bicornuate and didelphy uterus associated with poor reproductive outcomes are amenable for correction through Strassman metroplasty reunification. Unicornuate uterus should be closely monitored in pregnancy, and rudimentary uterine horns must be identified and removed, as it has risk of serious complications. In cases of agenesis or hypoplasia of the uterus, surrogate motherhood and uterine transplantation can be considered.

**Key-words:** *uterus abnormalities, uterine diseases, congenital, classification, diagnosis, hysteroscopy, surgery.*

### **3. Introdução**

As anomalias congénitas uterinas relacionam-se frequentemente com resultados reprodutivos adversos. Muitas vezes, são apenas detetadas quando estes eventos ocorrem, destacando-se a infertilidade e os maus desfechos obstétricos, como são exemplo os abortamentos de repetição e os partos pré-termo.<sup>1-5</sup>

Uma vez que se assinalam taxas de abortamento de 21–50%, e taxas de nascimentos de cerca de 55% (quase metade em relação à população geral) para a generalidade dos vários tipos de malformações uterinas, consegue perceber-se a grande relevância que estas malformações uterinas representam na prática clínica.<sup>3</sup>

Assim sendo, é essencial a compreensão dos processos de doença aqui envolvidos, desde a sua embriologia à sua apresentação fenotípica, com variadas alterações da anatomia. Além disso, é importante analisar como é que estas malformações podem ser referenciadas e organizadas, através de sistemas de classificação, de forma a facilitar a comunicação entre os médicos e investigadores que lidam com este tipo de patologias, com consequente benefício na avaliação da prevalência das diferentes anomalias. Também a avaliação dos métodos mais eficazes na sua deteção, diagnóstico e classificação será possível, assim como possibilitará a discussão das formas de tratamento mais adequadas para cada tipo de anomalias, e do seu respetivo prognóstico.

#### **4. Materiais e Métodos**

Foi realizada uma pesquisa *online*, na *Pubmed*, utilizando como palavras-chave *uterine diseases* em combinação com *congenital, classification, diagnosis, surgery, hysteroscopy, uterus* e *abnormalities*, e na base de dados *UpToDate* usando como palavras-chave *congenital uterine anomalies*.

Analisaram-se os artigos resultantes, dando primazia aos artigos de revisão, que abordavam os vários aspetos referentes às anomalias congénitas uterinas, tendo em conta a data de publicação, e à frequência e relevo da sua referência na literatura.

Foram também analisadas as referências bibliográficas dos artigos selecionados consideradas relevantes para este trabalho.

Foi ainda utilizado como instrumento de consulta o *Manual de Ginecologia*, por ter sido parte integrante da bibliografia aconselhada durante a minha frequência das aulas de Ginecologia.

## 5. Desenvolvimento

### 5.1. Embriologia

O embrião apresenta um desenvolvimento do aparelho urogenital indiferenciado entre a 3ª e a 8ª semanas de embriogênese, isto é, ocorre de forma semelhante em ambos os sexos. Os genitais originam-se a partir de dois sistemas de canais pares, os canais de Wolff, que possibilitam a diferenciação no gênero masculino, e os canais de Müller, que possibilitam a diferenciação no gênero feminino. Durante a diferenciação sexual, apenas um dos pares de canais irá persistir e desenvolver-se nos canais e glândulas respectivos, ocorrendo a degeneração em vestígios não funcionais do outro par.<sup>6</sup>

Entre a 3ª e a 5ª semanas de embriogênese, os canais de Wolff vão desenvolver-se e alongar-se desde o mesonefros (local onde se localizará a futura gônada) até à cloaca (que dará origem ao canal ano-retal e ao seio urogenital), sendo incorporados na porção média da sua face posterior à 7ª semana. É à 6ª semana que surgem os canais de Müller, através da invaginação longitudinal do epitélio celômico na face antero-externa do mesonefros, em posição paralela e externa aos canais de Wolff. Concomitantemente, ocorre o desenvolvimento embrionário do aparelho urinário: à 4ª semana dá-se a emissão do botão ureteral pelo canal de Wolff (em região adjacente à cloaca) que se diferenciará em ureter, e à 5ª semana inicia-se a embriogênese do rim a partir do sistema tubular metanefros (entre o mesonefros e o seio urogenital).<sup>6</sup> Visto que o desenvolvimento dos aparelhos genital e urinário se encontram proximamente associados, por dependerem ambos do correto desenvolvimento do sistema mesonéfrico, é de salientar que caso ocorram interferências no desenvolvimento de um dos aparelhos, o outro poderá também ser afetado.<sup>5,6</sup>

Não sendo ainda completamente conhecidos os mecanismos de diferenciação ovárica, considera-se que esta ocorre de forma passiva, dependente da inexistência de um cromossoma Y, nomeadamente do gene SRY (*sex-determining region of the Y-chromossome*), que

estimularia a diferenciação gonadal em testículos durante a 7ª semana.<sup>1,6</sup> Assim, é pela sua ausência que ocorre a diferenciação das gónadas em ovários e que não existe produção da hormona anti-Mülleriana (AMH) (a nível das células de Sertoli), tornando possível o desenvolvimento das trompas de Falópio, do útero e da porção superior da vagina a partir dos canais de Müller femininos. Com a ausência do SRY também não existe produção de androgénios (a nível das células de Leydig), sendo possível a diferenciação dos genitais externos em grandes lábios, pequenos lábios e clitóris. Com o desenvolvimento dos canais de Müller ao longo de estruturas laterais das gónadas femininas, dá-se a consequente degeneração dos canais de Wolff masculinos.<sup>1,4,6,7</sup>

Na 8ª semana de embriogénese, os canais de Müller começam a dirigir-se em direção à linha média, acabando por fundir-se no sentido crânio-caudal, na 10ª semana, para formar o canal útero-vaginal. A sua porção proximal, porém, mantém-se separada para formar as trompas de Falópio. As porções caudais que se encontram fundidas mantêm-se divididas pelo septo inter-Mülleriano, sendo depois, na 11ª semana, que ocorre a reabsorção do septo bidireccionalmente (a partir da região onde será o futuro istmo) ou na direção caudo-cefálica, aspeto ainda não completamente consensual.<sup>1,4-7</sup>

À 12ª semana, em condições normais de desenvolvimento, o septo já deverá ter desaparecido por completo. Verifica-se, no entanto, uma contínua diferenciação das estruturas até à 40ª semana, nomeadamente, diferenciação da parede uterina, do colo e perda da forma em “V” do útero. Há ainda reorganização espacial com as restantes estruturas pélvicas que se inicia a partir da 40ª semana, através da anteversão e anteflexão do útero, ganhando relações peritoneais e anatómicas semelhantes às da mulher adulta.<sup>6</sup>

A partir da fusão dos bolbos seio-vaginais (formados a partir da lâmina epitelial vaginal, ao ocupar o canal útero-vaginal) com a extremidade caudal dos dois ductos müllerianos, forma-

se a placa vaginal que, após crescimento bidirecional e degeneração central, permite a cavitação, que se completa à 20ª semana, constituindo o terço inferior da vagina.<sup>4,6</sup>

Assim, quando existem perturbações a nível de qualquer um dos passos na embriogénese uterina normal, irão obter-se diferentes anomalias uterinas. Podem considerar-se três mecanismos principais:

- aplasia ou hipoplasia;
- anomalias na fusão dos canais de Müller;
- anomalias na reabsorção do septo inter-Mülleriano.<sup>1,2,4,8</sup>

Os últimos dois mecanismos são considerados defeitos de fusão lateral, correspondendo ao tipo de defeitos mais frequentes. Já relativamente aos defeitos de fusão vertical, estes envolvem uma fusão anormal entre os canais de Müller e o seio urogenital, resultando em agenesia cervical ou septo vaginal. Estes podem resultar também de um defeito de fusão da porção caudal dos canais müllerianos com os bolbos seio-vaginais.<sup>1,4</sup>

Assim sendo, no caso de não existir desenvolvimento de nenhum dos dois canais de Müller (entre a 6ª e a 8ª semanas de embriogénese), tem-se uma situação de agenesia, enquanto se houver desenvolvimento parcial dos canais müllerianos, fala-se em hipoplasia. Estas malformações podem ser segmentares, parciais ou completas, relativas à vagina, ao colo do útero, ao fundo uterino, às trompas de Falópio, ou corresponder a combinações entre elas.<sup>1,7,9,10</sup>

Quando existe agenesia ou hipoplasia de apenas um dos canais de Müller, existe apenas hemi-útero, designando-se por útero unicórneo. Este pode estar associado, ou não, a um corno rudimentar comunicante ou não-comunicante, com ou sem cavidade.<sup>1,7,9,10</sup>

Contrariamente aos exemplos anteriores, quando existe um desenvolvimento adequado dos canais de Müller mas estes não se fundem lateralmente (entre a 8ª e a 10ª semanas de embriogénese), resultam dois hemi-corpos uterinos, dois colos uterinos e duas vaginas, tratando-se de um útero didelfo.<sup>1,7,9,10</sup>

Já nos casos em que existe uma fusão incompleta dos canais de Müller a nível do fundo uterino, com existência de um corpo com dois cornos uterinos, tem-se um útero bicórneo, completo ou incompleto, consoante o grau de fusão dos canais, que pode, ou não, ter cavidades uterinas comunicantes.<sup>1,7,9,10</sup>

Posteriormente, e no caso de existir fusão completa dos canais de Müller, podem ocorrer perturbações no momento de reabsorção do septo inter-Mülleriano (entre a 11<sup>a</sup> e a 12<sup>a</sup> semanas de embriogénese), dando origem a um septo uterino. Este, por sua vez, também pode ser incompleto ou completo, com ou sem comunicação, respetivamente, entre as duas cavidades uterinas. Quando, no entanto, a reabsorção do septo é parcialmente completa, existindo apenas uma pequena indentação a nível do fundo uterino, tem-se um útero arcuado.<sup>1,7,9,10</sup>

É essencial ter presente que todas estas malformações podem encontrar-se associadas. Isto significa que podem apresentar aspetos característicos de vários defeitos.

É legítimo deduzirmos que, no caso de um qualquer fator causar perturbações em algum momento do desenvolvimento dos canais müllerianos, as malformações serão correspondentes à semana em que houve exposição a esse fator etiológico. Contudo, como exemplo de uma malformação mais complexa, e de difícil dedução a partir das fases do desenvolvimento embriológico, provavelmente por associação de vários defeitos durante o desenvolvimento dos canais de Müller, é o caracteristicamente presente em mulheres expostas a Dietilestilbestrol (DES) *in utero*: útero com cavidade com forma em “T”, geralmente hipoplásica, com alargamento do seu segmento inferior, presença de bandas constritoras medianas e de bordos endometriais irregulares.<sup>10,11</sup>

Tendo em conta a associação do desenvolvimento mülleriano com o do trato urinário, pode perceber-se por que é comum identificarem-se anomalias müllerianas em simultâneo com anomalias urológicas, contrariamente ao que se refere ao desenvolvimento dos ovários.<sup>1,9</sup> Desta forma, na bibliografia são descritas vastas associações de anomalias renais com uterinas. Yoo

*et al.* assinalam uma coexistência de anomalias congénitas uterinas e renais em cerca de 30–50%.<sup>7</sup> No trabalho de Saravelos *et al.*, foram reunidas informações a partir de trabalhos de revisão e estudos retrospectivos, constatando-se que em cerca de 60% de mulheres com agenesias renais unilaterais existem anomalias genitais, principalmente úteros unicórneos, sendo que cerca de 40% das mulheres com útero unicórneo têm, concomitantemente, anomalias renais; por outro lado, mais de 80% de mulheres com diagnóstico de útero didelfo sofrem também de agenesia renal.<sup>9,12–15</sup> Outros exemplos de anomalias do trato urinário incluem ptose renal unilateral, duplicação uretérica e sistema calicial duplo.<sup>5</sup> Assim, é fundamental investigar a existência da associação de anomalias uterinas e urinárias.<sup>9,16</sup>

## **5.2. Etiologia**

Para que ocorram as malformações descritas anteriormente, sabe-se que é necessário que haja interferências na normal embriogénese, embora a sua etiologia exata seja ainda desconhecida. Assim, há diversas teorias sobre possíveis responsáveis e a sua forma de atuação, nomeadamente agentes teratogénicos, fatores genéticos, cromossómicos, familiares, ambientais e multifatoriais.<sup>1,3,8,17</sup>

Calcula-se que vários casos de defeitos do trato genital fetal estejam associados a história de exposição, intra e extrauterina, a determinados fatores ambientais. São exemplos as radiações ionizantes (como raios  $x$  e raios gama,  $\gamma$ ), as infeções intrauterinas (como a rubéola) ou os medicamentos com efeitos teratogénicos (como a talidomida e o DES).<sup>1,13</sup>

Em relação aos fatores cromossómicos existem dados que mantêm a dúvida sobre o seu papel, visto que em cerca de 92% das mulheres com diagnóstico de anomalias müllerianas existe um cariótipo normal, e só em 7,7% é que este é anormal.<sup>18</sup>

O facto de surgirem casos de malformações uterinas em vários elementos de uma dada família, possivelmente associadas a síndromes malformativas, apoia a hipótese de etiologia

genética, apesar de não ter sido identificada uma mutação específica.<sup>3,8</sup> Há várias síndromes genéticas complexas, em que as malformações uterinas se associam a defeitos de outros sistemas derivados da mesoderme, tais como os sistemas renal, gastrointestinal, esquelético e auditivo.<sup>3,9</sup> Um exemplo é o Síndrome de Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser (MRKH).<sup>8</sup> Num estudo de Mikkilä *et al.*, foi descrita numa dada família a sequência de lateralidade ligada ao X (*X-linked laterality sequence, XLLS*), que consiste em *situs inversus*, defeitos cardíacos complexos e alterações no desenvolvimento do baço em dois elementos do sexo masculino, enquanto nas portadoras do sexo feminino se identificou a presença de septo uterino e hipertelorismo.<sup>5,19</sup> É também de referir o chamado síndrome mão-pé-genital, em que existem vários graus de fusão incompleta dos canais müllerianos associados a hipoplasia bilateral do hálux e do polegar.<sup>4</sup>

De acordo com o trabalho de Hammoud *et al.*, um estudo retrospectivo, existe um elevado risco, cerca de 12 vezes superior, de desenvolvimento de anomalias müllerianas em familiares diretos de mulheres diagnosticadas com essas anomalias, em relação à população geral. Isto apoia a ideia de tendência familiar.<sup>17</sup> Apesar disto, estes casos de agregados familiares afetados são raros e as anomalias mais frequentemente diagnosticadas são identificadas com anomalias congénitas *de novo*.<sup>4</sup> No entanto, é frequente verificarem-se anomalias uterinas com diferentes fenótipos, o que sugere diferentes fatores etiológicos, e não apenas um gene específico. Assim, foi considerado que outros fatores poderão influenciar a predisposição genética de uma dada família, nomeadamente socioeconómicos e geográficos.<sup>9,10,17</sup>

De acordo com a revisão bibliográfica de Saravelos *et al.*<sup>9</sup>, diversos estudos têm vindo a implicar múltiplos genes como responsáveis pelo desenvolvimento de anomalias congénitas uterinas. Vários abordam a possibilidade de influência do gene BCL-2. Este encontra-se envolvido na regulação da apoptose, tendo sido sugerido que será sob a sua influência que

ocorre apoptose e, conseqüente, reabsorção do septo uterino. Assim, a sua ausência estará relacionada com a persistência do mesmo, dando origem a úteros septados.<sup>1,5</sup>

### **5.3. Classificação**

Os principais objetivos de um sistema de classificação das malformações uterinas são a organização dos conhecimentos atuais sobre o tema, para uma melhor compreensão dos processos de doença e, conseqüentemente, uma determinação mais eficaz do diagnóstico e do tratamento que possibilita melhor correção da anomalia anatómica, podendo ser utilizado internacionalmente. Com uniformização da linguagem específica desta área, facilita-se a comunicação entre os médicos e investigadores que lidam com este tipo de patologias, com conseqüente melhoria da precisão da prevalência das diferentes anomalias, do respetivo risco obstétrico e prognóstico após tratamento cirúrgico.<sup>2,13,20</sup>

Um sistema de classificação ideal deve incluir uma descrição muito clara das classes e subclasses, de forma a permitir que se reconheça facilmente, e de forma mais objetiva, as variações anatómicas de determinado caso, admitindo que a partir dos diagnósticos diferenciados se determine qual o diagnóstico final. Deve também permitir que sejam incorporadas novas classes se, com a melhoria dos métodos de diagnóstico, for possível detetar novas variações anatómicas. É, ainda, fundamental que possibilite correlacionar as diversas classes e subclasses de anomalias congénitas com as respetivas apresentações clínicas, opções de tratamento e prognóstico. Assim, permitiria determinar os impactos obstétricos mais comumente inerentes a cada anomalia e as estratégias terapêuticas que permitiriam melhorá-los. Desta forma, esta abordagem tornaria praticável a avaliação da segurança, eficácia e efetividade do procedimento para restaurar anatomia e função normais.<sup>2,3</sup> Também se revela essencial a elaboração de um protocolo de avaliação/estudo anatómico da anomalia congénita, principalmente em termos de estudos imagiológicos, para que a anatomia do aparelho genital

possa ser definida o mais concretamente possível, e conseqüentemente, adaptar a sua classificação e restante raciocínio terapêutico, o melhor possível, a cada caso. Apesar de todas as “condições” referidas, para que possa ser usado na prática clínica diária, o sistema de classificação deve ser o mais simples possível.<sup>2</sup>

As controvérsias existentes em torno de um sistema de classificação originam dificuldades de diagnóstico, orientação e terapêutica.<sup>20</sup>

A primeira classificação das anomalias congênitas uterinas foi apresentada em 1907 por Strassmann. Seguiram-se outras classificações baseadas em múltiplos aspetos das anomalias congênitas uterinas, nomeadamente:

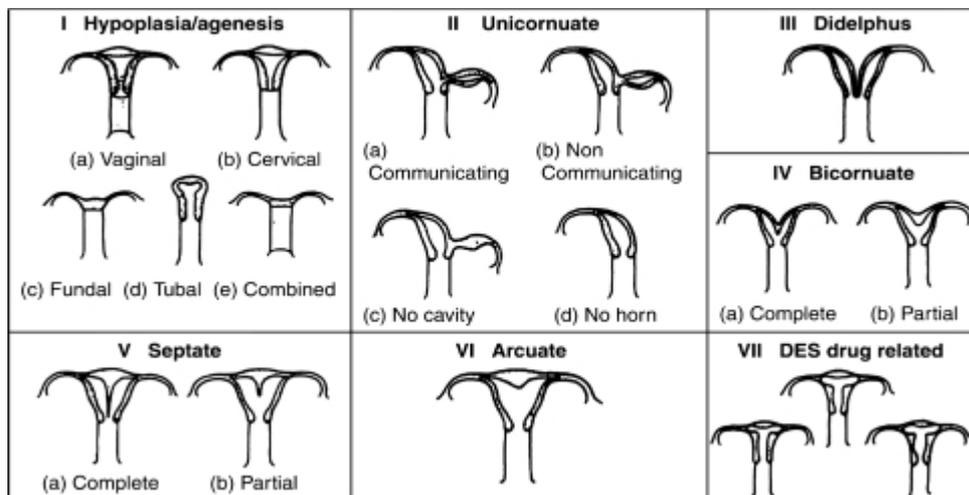
- no grau de ausência/paragem no desenvolvimento e fusão dos canais de Müller;
- nos defeitos na fusão vertical e lateral que originam anomalias simétricas ou assimétricas e obstrutivas ou não obstrutivas;
- na presença de comunicação, ou não, em casos de septo uterino ou útero bicórneo;
- na origem embriológica dos diversos elementos do trato genito-urinário;
- nas estruturas anatómicas dos órgãos genitais femininos.<sup>1</sup>

Apesar de ainda não existir uma classificação de malformações congênitas do aparelho genital feminino aceite universalmente, a que obteve maior aceitação/reconhecimento, sendo a mais utilizada globalmente, foi a elaborada pela Sociedade Americana de Medicina de Reprodução (*American Society of Reproductive Medicine, ASRM*), anteriormente nomeada Sociedade de Fertilidade Americana (*American Fertility Society, AFS*), em 1988. Foi baseada na classificação elaborada por Buttram e Gibbons, em 1979, e assenta no grau de defeito no desenvolvimento e fusão dos canais de Müller, dividindo as anomalias em grupos com manifestações clínicas, requisitos de atuação e prognóstico semelhantes.<sup>21</sup> (Tabela 1; Figura 1)

**Classificação da Sociedade de Fertilidade Americana** (*American Fertility Society, AFS*)

<i>Classe I</i>	<b>Agenesia ou hipoplasia Mülleriana</b> (segmentar, parcial ou completa)	(a) vaginal (b) cervical (c) do fundo (d) das trompas (e) combinadas
<i>Classe II</i>	<b>Úteros unicórneos</b>	(a) corno rudimentar comunicante (b) corno rudimentar não-comunicante (c) corno rudimentar sem cavidade (d) ausência de corno rudimentar
<i>Classe III</i>	<b>Úteros didelfos</b>	
<i>Classe IV</i>	<b>Úteros bicórneos</b>	(a) completo (b) parcial
<i>Classe V</i>	<b>Úteros septados</b>	(a) completo (b) parcial
<i>Classe VI</i>	<b>Úteros arcuados</b>	
<i>Classe VII</i>	<b>Úteros expostos a Dietilestilbestrol (DES)</b>	

**Tabela 1.** Adaptado de American Fertility Society, 1988.<sup>21</sup>



**Imagem 1.** Classificação de anomalias congênitas uterinas pela AFS (1998), adaptado de American Fertility Society, 1988.<sup>21</sup>

Apesar de ser simples, claro e de fácil utilização, existem inúmeras limitações neste sistema de classificação, nomeadamente a não inclusão de anomalias combinadas/complexas, isto é, em que as anomalias uterinas se encontram combinadas com alterações cervicais, vaginais, e/ou outras. Estas limitações devem-se à subjetividade do clínico, com consequente incorreta abordagem terapêutica, à não apreciação do grau de precisão dos métodos usados na deteção da anomalia e à não discriminação dos critérios de diagnóstico para cada anomalia ou grupo de anomalias.<sup>1,2,7,9</sup>

Numa tentativa de superar as limitações descritas existem, atualmente, múltiplas sugestões de novas classificações. Troiano e McCarthy sugeriram que a Classificação da AFS deveria ser utilizada como modelo para descrição das anomalias, para que, à medida que os clínicos fossem sendo confrontados com anomalias combinadas/complexas, as descrevessem. Isto possibilitaria simplificar o sistema de classificação, sem que fossem enumeradas exhaustivamente todas as variedades de anomalias.<sup>13</sup>

Assim, em 1992, Acien publicou a Classificação clínica e embriológica de malformações do aparelho genital feminino<sup>22</sup>, onde salientou a importância de considerar a origem embriológica das diferentes estruturas do aparelho genital feminino (atualizada em 2004<sup>23</sup>). Incluiu, adicionalmente, a classificação de malformações da vagina, anexos e sistema renal. (Tabela 2)

### **Classificação clínica e embriológica de malformações do aparelho genital feminino**

- |           |  |
|-----------|--|
| <b>1.</b> | Agenesia ou hipoplasia de uma crista urogenital; útero unicórneo com agenesia uterina, tubária, ovárica e renal, no lado contralateral                             |
| <b>2.</b> | Anomalias mesonéfricas, com ausência de abertura do canal de Wolff para o seio urogenital e ausência do botão ureteral (e, portanto, com agenesia renal); a função |

“indutora” dos canais de Wolff e de Müller também falha, havendo, geralmente, duplicação útero-vaginal associada a hemi-vagina ipsilateral com agenesia renal, clinicamente apresentada como:

- (a) hematocolpos unilateral amplo
- (b) pseudoquisto de Gartner na parede antero-lateral da vagina
- (c) reabsorção parcial do septo inter-vaginal, visto como “buraco de botão” na parede antero-lateral da vagina normal, que permite o acesso aos órgãos genitais no lado da agenesia renal
- (d) agenesia unilateral vaginal ou cervico-vaginal completa:
  - (1) sem comunicação
  - (2) com comunicação entre ambos os hemi-úteros (úteros comunicantes)

3. Anomalias müllerianas isoladas, afetando:

- (a) canais de Müller: as malformações uterinas comuns, como úteros unicórneo, bicórneo, septado e didelfo
- (b) tubérculo de Müller: atresia cervico-vaginal e anomalias segmentares, como septo vaginal transverso
- (c) canais e tubérculo de Müller: (uni ou bilateral) Síndrome de Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser

4. Anomalias do seio urogenital: anomalias da cloaca e outras

5. Combinação de malformações: Wolffianas, Müllerianas e anomalias da cloaca

**Tabela 2.** Adaptado de Acién *et al.*, 2004.<sup>23</sup>

Em 2005, também Oppelt *et al.* apresentaram uma proposta, a Classificação VCUAM. Neste sistema de classificação, a sigla que o nomeia indica as classes em que se divide: (V) vagina, (C) colo do útero, (U) útero, (A) anexos e (M) malformações associadas. Desta forma,

as anomalias dos órgãos onde são identificáveis as alterações anatómicas são descritas individualmente, possibilitando a descrição de anomalias complexas de forma precisa e facilitando a terapêutica quando necessário.<sup>24</sup> (Tabela 3)

<b>Classificação VCUAM</b>	
<i>Vagina</i> (V)	0 Normal
	1 (a) atresia himenial parcial (b) atresia himenial completa
	2 (a) septo vaginal incompleto <50% (b) septo vaginal completo
	3 Estenose do introito
	4 Hipoplasia
	5 (a) atresia unilateral (b) atresia completa
	S (1) seio urogenital (confluência profunda) (2) seio urogenital (confluência média) (3) seio urogenital (confluência alta)
	C Cloaca
	+ Outras
	# Desconhecida
	<i>Colo do útero</i> (C)
1 Colo duplicado	
2 (a) atresia/aplasia unilateral (b) atresia/aplasia bilateral	
+ Outras	
# Desconhecida	
<i>Útero</i> (U)	0 Normal
	1 (a) arcuado (b) septado <50% da cavidade uterina (c) septado >50% da cavidade uterina
	2 Bicórneo
	3 Hipoplásico

	4	(a) rudimentar unilateralmente ou aplásico (b) rudimentar bilateralmente ou aplásico
	+	Outras
	#	Desconhecida
<i>Anexos</i> (A)	0	Normal
	1	(a) malformação tubária unilateral, ovários normais (b) malformação tubária bilateral, ovários normais
	2	(a) hipoplasia unilateral/faixa gonadal (b) hipoplasia bilateral/faixa gonadal
	3	(a) aplasia unilateral (b) aplasia bilateral
	+	Outras
	#	Desconhecida
	<i>Malformações associadas</i> (M)	0
R		Renal
S		Esqueleto
C		Cardíaca
N		Neurológica
+		Outras
#		Desconhecida

**Tabela 3.** Adaptado Oppelt et al., 2005.<sup>24</sup>

Segundo Grimbizis e Campo, a favor da classificação segundo uma abordagem clínica e embriológica, é referido que este sistema pode levar a uma melhor compreensão da patogénese envolvida nas anomalias do aparelho genital feminino. No entanto, a classificação com base embriológica apresenta algumas limitações, ao apresentar grandes modificações em relação ao sistema atualmente mais utilizado, e porque, sendo as malformações congénitas do aparelho genital feminino definidas como alterações da anatomia normal, seria mais coerente a sua descrição fundamentando-se nas alterações anatómicas. Além disso, apesar dos conhecimentos atuais acerca da embriogénese do sistema genital feminino serem considerados sólidos, estes podem vir a sofrer alterações no futuro e provocar alterações nas bases do sistema

de classificação. Por fim, os críticos da classificação com base na embriologia e a favor da classificação com base na anatomia consideram que os critérios de maior relevância para estabelecerem uma classificação deveriam ser as manifestações clínicas, o respetivo tratamento e prognóstico. Justificam-se, referindo que as manifestações clínicas estão relacionadas com as alterações anatómicas, e o tratamento realizado nestas anomalias será em termos de restituição ou reconstrução da anatomia normal.<sup>2</sup>

Comparativamente, referindo-se à classificação VCUAM, os mesmos autores consideram que esta abordagem permite que a classificação seja precisa, detalhada e extremamente representativa, visto que cada tipo de anomalia pode ser descrita de forma a compreender-se concretamente a anatomia do aparelho genital de cada caso individualmente. Contudo, assinalam também a grande dificuldade na sua aplicação diária, referindo a necessidade de utilização de tabelas auxiliares, por classificação das várias categorias separadamente através de números correspondentes à alteração de cada um dos órgãos em questão. Outra desvantagem é não ter em consideração a maior frequência de determinadas anomalias em relação a outras, dado que nesta classificação todas são apresentadas com a mesma importância. Já em termos das categorias de classificação de cada órgão, esta classificação também apresenta a desvantagem de, relativamente às anomalias uterinas (as mais prevalentes) não se encontrarem diferenciadas todas as alterações anatómicas, não existindo categorias independentes para úteros unicórneos e didelfos. Conclui-se que a classificação VCUAM é incompleta na separação e caracterização das anomalias uterinas.<sup>2</sup>

Em consequência das várias inadequações dos sistemas de classificação existentes pelos motivos referidos, membros da Sociedade Europeia de Reprodução Humana e Embriologia (*European Society of Human Reproduction and Embryology*, ESHRE) e da Sociedade Europeia para Endoscopia Ginecológica (*European Society for Gynaecological Endoscopy*, ESGE) uniram-se num grupo de trabalho intitulado CONUTA (*CONgenital UTerine Anomalies*), para

elaboração de um novo sistema de classificação. Foi seu objetivo que este novo sistema superasse as limitações dos anteriores e que obtivesse o consenso entre os especialistas da área. O trabalho consistiu numa pesquisa científica, avaliação de consenso e desenvolvimento de consenso. Assim, foi adotado o procedimento de DELPHI, um método que usa vários questionários, de forma a perceber qual a opinião dos vários especialistas sobre determinados pontos de um tema, dando-lhes a oportunidade de mudarem de opinião, visto ser um procedimento que inclui várias rondas.<sup>25</sup>

Um dos pontos cruciais foi a percepção de uma elevada taxa de acordo (de 82%) para a necessidade de um novo sistema de classificação. Percebeu-se também que, na generalidade, especialistas davam preferência a um novo sistema que fosse claro e rigoroso, que permitisse a correlação com a abordagem do doente e que fosse simples e de fácil utilização. Em termos das características classificativas, o consenso foi significativo na escolha da anatomia como base do sistema de categorização das malformações uterinas e do útero como órgão-chave. Quanto à embriologia, considerou-se que esta deveria ser usada apenas como característica secundária da categorização.<sup>25</sup>

Após a análise e ponderação dos resultados da primeira ronda, foi publicado uma proposta de novo sistema de classificação e organizado um segundo questionário. Pelo consenso na aceitação da proposta do novo sistema de classificação das malformações congénitas uterinas, e por este corresponder às expectativas, foi definido que se manteria a organização do sistema proposto, assim como as suas classes. No entanto, uma vez que não é habitualmente usado o termo “*dysfused*” (não-fundido), a clarificação da Classe III passou pela alteração desse termo para “*bicorporeal*” (bicorpóreo). Seguindo o mesmo raciocínio, também foi alterado o termo “*unilaterally formed uterus*” (útero formado unilateralmente) para “*hemi-uterus*” (hemi-útero). Adicionalmente, de forma a classificar anomalias com defeito simultaneamente de fusão e de absorção, foi criada a subclasse IIIc, *Dysfused septate uterus*

(útero septado não-fundido). Relativamente ao útero arcuado, este não foi diferenciado numa classe/subclasse própria, pela confusão que causava em termos de critérios de inclusão. Visto que permitia a inclusão de diferentes graus de deformidade uterina, incluindo septos parciais, foi decidido que as categorias deveriam ser claras. Assim, o útero septado foi separado numa categoria em que a indentação da linha média deveria ser superior a 50% da espessura da parede uterina. As malformações com menor grau de deformidade deveriam ser incluídas na subclasse *Others* (outras) da Classe I, *Dysmorphic uterus* (Útero dismórfico), tal como o útero arcuado. A classificação das malformações cervicais e vaginais foi criticada por ser considerada incompleta por alguns autores e outros considerarem que não deveria ser incluída no sistema, por apenas as categorias uterinas serem necessárias.<sup>25</sup>

Por fim, o sistema de classificação ESHRE/ESGE (Tabela 4 e Figura 2) ficou definido tendo em conta os seguintes aspetos<sup>25</sup>:

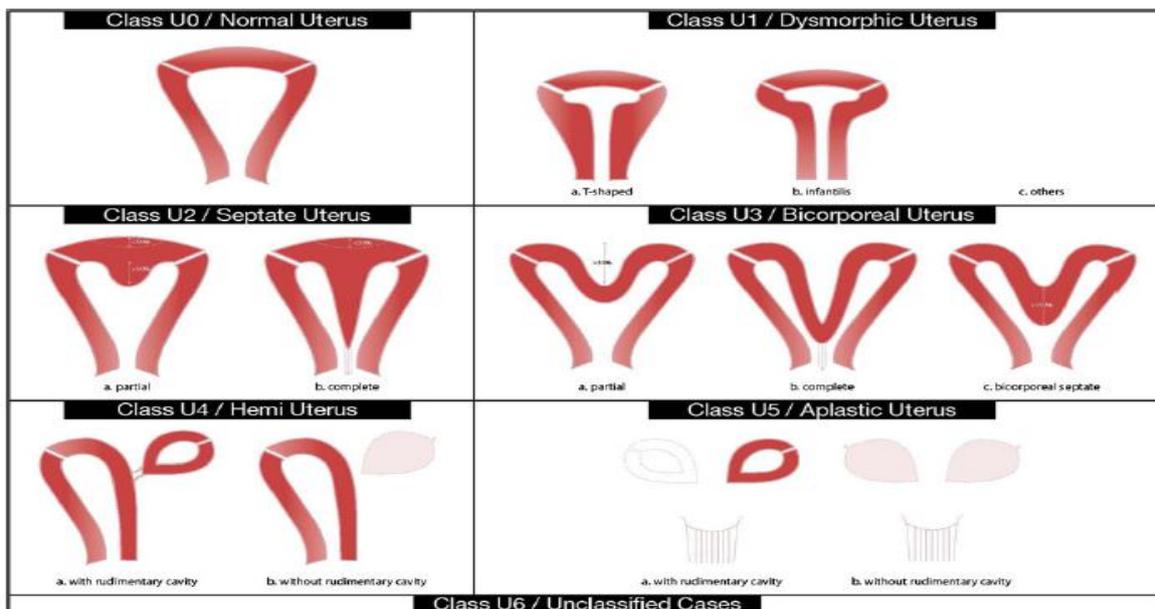
- baseia-se, principalmente, na anatomia das malformações congénitas uterinas;
- a diferenciação das classes tem por base a origem embriológica dos vários desvios anatómicos possíveis;
- as subclasses estão definidas de acordo com as variações anatómicas das classes principais, clinicamente significativas;
- de forma a simplificar as subclasses, foram agrupadas variações da anatomia uterina, cervical e vaginal, de acordo com a sua significância clínica, evitando que fossem demasiado pormenorizadas;
- as anomalias cervicais e vaginais estão classificadas, independentemente, em subclasses complementares;
- a estruturação das classes e subclasses faz-se de acordo com a crescente severidade das variações na anatomia.

Desta forma, considera-se que a partir deste sistema de classificação podem ser elaborados protocolos de diagnóstico e tratamento adequados a cada classe e subclasse de malformações congênitas uterinas, tornando a abordagem destas doentes mais eficiente.<sup>25</sup>

#### Classificação de ESHRE/ESGE

Anomalia Uterina		Anomalia Cervical/Vaginal
<i>Classe principal</i>	<i>Subclasses</i>	<i>Classes coexistentes</i>
<i>U0</i>	<b>Útero Normal</b>	
<i>U1</i>	<b>Útero Dismórfico</b> (a) Forma em “T” (b) Infantil (c) Outras	<b>Colo do útero:</b>  C0 – Normal  C1 – Septado  C2 – “Normal” duplo  C3 – Aplasia/displasia unilateral  C4 – Aplasia/displasia  <b>Vagina</b>  V0 – Vagina normal  V1 – Septo vaginal longitudinal não-obstrutivo  V2 – Septo vaginal longitudinal obstrutivo  V3 – Septo vaginal transversal/ Hímen imperfurado  V4 – Aplasia vaginal
<i>U2</i>	<b>Útero Septado</b> (a) Parcial (b) Completo	
<i>U3</i>	<b>Útero Bicorpóreo</b> (a) Parcial (b) Completo (c) Bicorpóreo septado	
<i>U4</i>	<b>Hemi-útero</b> (a) Com cavidade rudimentar (corno comunicante ou não-comunicante) (b) Sem cavidade rudimentar (corno sem cavidade/ ausência de corno)	
<i>U5</i>	<b>Aplástico</b> (a) Com cavidade rudimentar (corno bi ou unilateral) (b) Sem cavidade rudimentar (remanescentes uterinos bi ou unilaterais/aplasia)	
<i>U6</i>	<b>Malformações não-classificadas</b>	

**Tabela 4.** Adaptado de Grimbizis et al., 2013.<sup>25</sup>



**Figura 2.** Classificação ESHRE/ESGE – representação esquemática das anomalias congênitas uterinas. (Classe U2: indentação interna >50% da espessura da parede uterina e contorno externo plano ou com indentação <50%, U3: indentação externa >50% da espessura da parede uterina, Classe U3b: largura da indentação no fundo na linha média >150% da espessura da parede uterina) Adaptado de Grimbizis et al., 2013.<sup>25</sup>

## 5.4. Definições

### 5.4.1. Agenesia ou hipoplasia

Esta anomalia do aparelho genital feminino refere-se à agenesia ou hipoplasia do útero, colo do útero e dos dois terços proximais da vagina que ocorre por defeitos no desenvolvimento inicial dos canais de Müller.<sup>1,2,4,7,8</sup>

Na sua forma mais extrema, encontra-se associada ao Síndrome de Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser (MRKH). Este caracteriza-se pela inexistência ou desenvolvimento reduzido do útero e dos dois terços proximais da vagina, existindo apenas uma cúpula supra himenial (terço externo da vagina), com vestígios dos canais de Müller na forma de nódulos maciços. É uma causa importante de amenorreia primária. Verifica-se normalidade das trompas, ovários e genitais externos, sendo o cariótipo feminino normal (46, XX). Podem associar-se anomalias renais em cerca de 15% dos casos. Alguns trabalhos referem que a incidência desta síndrome

se encontra entre 1 em 4000–10000 mulheres.<sup>4,7,8</sup> Esta síndrome pode ser classificada no tipo I, a forma isolada, e no tipo II, a forma associada a anomalias não ginecológicas (do trato urinário, do ouvido médio, do esqueleto – síndrome Klippel-Feil – e do sistema cardíaco).<sup>7</sup> Por vezes, pode existir um útero rudimentar com endométrio funcional (cerca de 7–10%), e outras vezes existem remanescentes müllerianos cavitados (até cerca de 25%).<sup>4</sup>

#### **5.4.2. Útero Unicórneo**

Nesta anomalia, o útero é originado a partir do desenvolvimento de um dos canais de Müller, e da ausência, ou interrupção, do desenvolvimento do canal contralateral.<sup>4,7,9</sup> Trata-se de um defeito de fusão lateral, ainda que assimétrico. Caracteriza-se pela normalidade de uma das cavidades, da respetiva trompa de Falópio e do respetivo colo uterino, e, contralateralmente, por diferentes estádios de desenvolvimento incompleto.<sup>4,7</sup>

O útero unicórneo pode surgir isolado, ou associado a vários tipos de cornos uterinos rudimentares, podendo considerar-se quatro variantes principais, tal como descrito na classificação da AFS. A primeira surge como um útero unicórneo isolado, sem presença de estrutura contralateral, isto é, com agenesia completa de um dos ductos müllerianos (cerca de 30% dos casos). A segunda surge como um corno uterino rudimentar sem cavidade uterina (cerca de 35% dos casos), a terceira como um corno uterino rudimentar com uma cavidade com endométrio funcionante que é comunicante com a cavidade do útero unicórneo contralateral (cerca de 20% dos casos), e a quarta variante, em que existe um corno uterino rudimentar com uma cavidade com endométrio funcionante não comunicante com a cavidade do útero unicórneo contralateral (cerca de 15% dos casos).<sup>3,4,7</sup>

A presença, ou não, de cavidade com endométrio funcionante num corno uterino rudimentar é importante em termos de manifestações clínicas e abordagem terapêutica.<sup>3</sup>

Esta anomalia uterina ocorre em cerca de 0,3–4% do total das anomalias uterinas.<sup>3</sup>

### **5.4.3. Útero Didelfo**

Nesta anomalia verifica-se um defeito completo da fusão dos dois canais müllerianos, com o contínuo desenvolvimento dos canais, individualmente.<sup>4,7,9</sup> Obtém-se, assim, duplicação do útero, do colo do útero e dos dois terços proximais da vagina. Por vezes, pode existir duplicação de outras estruturas, como a vulva, bexiga, vagina e ânus.<sup>4,7</sup>

Em alguns casos, existe um septo vaginal transversal que obstrui um dos lados da vagina proximal, causando sintomatologia por fluxo menstrual retrógrado, como dismenorreia secundária a endometriose, infeções e adesões pélvicas. Estes casos estão frequentemente associados a agenesia renal ipsilateral que caracteriza o Síndrome Herlyn-Werner-Wunderlich (HWW).<sup>4,7</sup>

À histerossalpingografia, são visíveis dois cornos uterinos separados, entre eles uma depressão acentuada, maior do que 1 cm, com forma em “Y” típica – característica imagiológica comum às anomalias uterinas em que existe defeito da fusão lateral –, e dois colos também separados.<sup>5,7</sup> Na presença do Síndrome HWW, pode identificar-se alguma distensão do corno uterino e da vagina que se encontram obstruídos pelo septo.<sup>7</sup>

### **5.4.4. Útero Bicórneo**

O útero bicórneo tem origem na fusão incompleta ou parcial dos dois canais de Müller.<sup>4,7,9</sup> Esta anomalia pode ter algumas variações, consoante o nível do processo de fusão em que o fator etiológico o interrompe.<sup>4</sup>

Um útero bicórneo completo apresenta dois cornos uterinos divididos até ao orifício interno do colo, não havendo comunicação entre as duas cavidades.<sup>4</sup>

Há uma variante intermédia desta anomalia uterina, o útero bicórneo parcial, em que existe uma indentação profunda entre os dois cornos uterinos, com uma cavidade central acima

do nível do orifício interno do colo, evidenciando algum grau de fusão lateral, ainda que incompleto.<sup>4,13</sup>

Nas formas mais ligeiras existe uma pequena indentação na cavidade fúndica que se pode definir se for igual ou superior a 1 cm.<sup>4</sup>

Em alguns casos pode ter associado um septo vaginal longitudinal, dificultando o diagnóstico, por difícil diferenciação de um útero didelfo.<sup>13</sup>

Cada uma das cavidades uterinas apresenta anatomia local normal, com presença de tecido laxo entre os dois cornos uterinos. À histerossalpingografia, e à semelhança do útero didelfo, apresenta forma em “Y” típica.<sup>5</sup> O útero bicórneo corresponde a cerca de 10% das anomalias müllerianas.<sup>7</sup>

#### **5.4.5. Útero Septado**

Esta malformação uterina origina-se por anomalia na reabsorção do septo que separa as duas cavidades criadas pelos canais müllerianos, após a fusão destes. Isto é, contrariamente aos casos anteriormente referidos, como o útero bicórneo e o útero didelfo, esta malformação não se trata de um defeito de fusão lateral dos canais müllerianos, mas sim de um defeito na reabsorção do septo remanescente após a sua fusão, pelo que o contorno externo do útero tem aparência normal.<sup>4,7,9</sup>

Como referido anteriormente, dependendo do momento de interferência no processo de reabsorção do septo, podem originar-se diferentes formas anatómicas de malformação. Caso não exista qualquer reabsorção origina-se um útero com septo completo, ficando as duas cavidades separadas por uma divisão fibromuscular que é contínua com o fundo e com o orifício interno do colo uterino, sem presença de qualquer comunicação entre as duas. Caso a reabsorção do septo se inicie mas seja interrompida a dado momento, vai formar-se um útero com septo de extensão variável e comunicação entre as suas duas cavidades.<sup>4,7</sup> Tal como na sua extensão,

também na sua composição o septo apresenta variações, podendo exibir diferentes proporções de miométrio e tecido fibroso.<sup>7</sup>

À imagiologia por ecografia, esta anomalia uterina apresenta-se com um útero de dimensões e contorno externo normais, sem presença de indentação, convexo e com presença de endométrio a nível do fundo, permitindo distinguir esta anomalia das originadas por defeitos da fusão lateral. É também possível a visualização do septo uterino, que surge como uma massa ecogénica que divide a cavidade uterina, progredindo para uma textura hipocogénica à medida que o tecido miometrial vai sendo substituído por tecido fibroso.<sup>5</sup> Na ressonância magnética, dependendo da intensidade de sinal, pode ser avaliada a constituição do septo, visto que um septo fundamentalmente constituído por tecido fibroso surge hipointenso relativamente ao miométrio, enquanto um septo muscular, constituído por tecido miometrial, surge como isoíntenso. Isto é especialmente útil no planeamento da abordagem terapêutica, dado que o septo fibroso pode ser corrigido de forma mais simples e menos invasiva, contrariamente ao septo muscular, que necessita de um planeamento cirúrgico mais cuidado.<sup>7</sup>

É a malformação uterina mais frequente, correspondendo a cerca de 55% do total, e é a que está associada a piores resultados reprodutivos.<sup>7</sup>

#### **5.4.6. Útero Arcuado**

Esta malformação é a forma mais suave de septo uterino,<sup>3,7</sup> resultando de anomalias no final da reabsorção do septo inter-Mülleriano.<sup>7,9</sup> Por esta ser uma pequena variação da anatomia normal, e por não lhe serem geralmente atribuídos resultados reprodutivos significativamente divergentes em relação às mulheres com úteros normais, alguns autores argumentam que esta malformação deveria ser considerada apenas uma variante do normal.<sup>4</sup>

À imagiologia surge como uma proeminência miometrial mínima, a nível do fundo.<sup>7</sup>

#### **5.4.7. Útero exposto a Dietilestilbestrol (DES)**

O útero exposto a DES *in utero* sofre diversas alterações no seu desenvolvimento, com aquisição de um aspeto característico: útero com cavidade com forma em “T”, geralmente hipoplásica, com alargamento do seu segmento inferior, presença de bandas constritoras medianas e de bordos endometriais irregulares. Verifica-se uma correlação de 42% a 69% entre a ingestão de DES na gravidez e a presença destas anomalias nas filhas.<sup>9-11</sup>

O DES foi utilizado por várias mulheres durante vários anos, por se pensar que poderia diminuir o risco de abortamentos espontâneos. Porém, foi descontinuado em 1971, após percepção de aumento do risco de desenvolvimento de carcinomas vaginais nas mulheres expostas *in utero*. Assim, estas malformações müllerianas deixarão de ocorrer à medida que as filhas de mulheres que ingeriram este composto tiverem terminado a sua vida reprodutiva.<sup>10,11</sup>

#### **5.5. Incidência**

A quantificação da incidência e prevalência das anomalias congénitas uterinas é uma tarefa muito complexa, sujeita a múltiplos vieses, podendo variar bastante entre diferentes séries.<sup>5,9,26-29</sup> Ainda assim, a sua incidência e prevalência na população geral é relativamente reduzida, mas significativa na população com história reprodutiva adversa.

As quantificações distintas devem-se ao uso de diferentes métodos de diagnóstico, cuja sensibilidade e/ou especificidade pode ser bastante variável.<sup>3,5,9</sup> Contudo, tem-se verificado que os estudos que realizam estudos combinando o uso de histeroscopia e laparoscopia, histerossonografia e ecografia tridimensional têm os resultados mais fiáveis.<sup>1,5</sup>

Geralmente o diagnóstico é apenas decorrente da realização de exames imagiológicos em resposta a sinais ou sintomas apresentados pelas mulheres.<sup>4</sup> No entanto, estas podem existir sem manifestações clínicas, com evolução benigna e sucesso reprodutivo, permanecendo assintomáticas. Assim, não chega a ser feito diagnóstico ou este é feito “acidentalmente”, pelo

que se calcula que a prevalência destas anomalias seja um pouco superior ao que está reportado.<sup>3,4,9,30</sup> Neste contexto, algumas séries têm reunido dados de diagnósticos em mulheres assintomáticas (em que o motivo de avaliação imagiológica ou intervenção cirúrgica não foi relacionada com sintomatologia) com o objetivo de aumentar a sua detecção.<sup>26,28</sup>

Na tabela 5 podem analisar-se diferentes dados para incidência e prevalência de malformações congénitas uterinas, e na tabela 6 a prevalência dos seus vários tipos na população geral, fértil ou assintomática, infértil e com abortamentos recorrentes. Pode verificar-se que os valores são significativamente superiores nas mulheres sintomáticas, quando comparadas com as mulheres assintomáticas.

População	Geral		Fértil ou assintomática		Infértil		Abortamentos recorrentes	
	I	P	I	P	I	P	I	P
Saravelos <i>et al.</i> (2008) <sup>9</sup>	–	–	–	4,6%	–	8,1%	–	–
Homer <i>et al.</i> (2000) <sup>5</sup>	–	–	–	≈1%	–	≈1%	–	3,3%
Nahum (1998) <sup>26</sup>	–	0,5%	–	0,2%	–	3,5%	–	–
Ación (1997) <sup>27</sup>	0,1–2%	–	–	–	4%	–	5-25%	–
Simón <i>et al.</i> (1991) <sup>28</sup>	–	–	3,2%	–	–	–	–	–
Sanfilippo <i>et al.</i> (1986) <sup>29</sup>	2–3%	–	–	–	–	–	–	–

**Tabela 5.** Resumo dos dados referentes à Incidência (I) e Prevalência (P) das malformações congénitas uterinas.

	MCU totais	Hipoplásicos	Unicórneos	Didelfo	Bicórneo	Septado	Arcuado	Forma em “T”	
Estudo	Prevalência								População
Nahum (1998) <sup>26</sup>	0,5%	4%	5%	11%	39%	34%	7%	–	Geral
Saravels <i>et al.</i> (2008) <sup>9</sup>	4,6%	0,1%	0,1%	0,1%	0,3%	1,3%	2,4%	0,03%	Fértil/ Assintomática
	8,1%	0,6%	0,4%	0,2%	0,8%	3,9%	2,1%	–	Infértil
	18,2%	–	0,3%	0,1%	0,7%	6,4%	12,0%	0,4%	Abortamentos recorrentes

**Tabela 6.** Resumo dos dados referentes à prevalência das malformações congênitas uterinas (MCU) e das suas classes, em diversas populações (geral; fértil ou assintomática; infértil; com abortamentos recorrentes).

Tal como os dados indicam, são os septos uterinos que surgem mais frequentemente e que se encontram associados a piores resultados reprodutivos e são os úteros hipoplásicos e os associados à exposição de DES (forma em “T”) que surgem mais raramente.

Saravels *et al.*<sup>9</sup> tentaram ultrapassar o obstáculo que muitas vezes se impõe no cálculo da prevalência das malformações müllerianas na população fértil, classificando os exames de diagnóstico/classificação de acordo com o seu rigor (tabela 7). Estes autores referem-se a rigor (“accuracy”), como sendo o valor correspondente ao total de predições corretas, obtido através do cálculo: 
$$rigor = \frac{\text{positivos verdadeiros} + \text{negativos verdadeiros}}{\text{positivos verdadeiros} + \text{falsos positivos} + \text{falsos negativos} + \text{negativos verdadeiros}}$$

Para cada uma dessas classes, foi determinada a prevalência de anomalias congénitas uterinas para as populações fértil, infértil, e com história de abortamentos recorrentes (de número igual ou superior a três) e para cada tipo de malformação. Aqui pode concluir-se que a prevalência é significativamente superior nas mulheres que manifestem abortamentos recorrentes.<sup>9</sup>

Classificação dos métodos imagiológicos de acordo com o seu rigor diagnóstico			Prevalência nas populações		
			Fértil	Infértil	Abort. recor.
Classe I	(a) Investigações capazes de identificar com rigor as anomalias congénitas uterinas e de as classificar nos subtipos adequados (rigor > 90%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- histeroscopia e laparoscopia</li> <li>- histerossonografia</li> <li>- ecografia tridimensional</li> </ul>	6,7%	7,3%	16,1%
	(b) Investigações capazes de identificar com rigor as anomalias congénitas uterinas (rigor > 90%), mas não de as classificar nos subtipos adequados	<ul style="list-style-type: none"> <li>- histeroscopia isoladamente</li> </ul>	6,2%	6,4%	19,9%
Classe II	Investigações capazes de identificar as anomalias congénitas uterinas com um rigor < 90%	<ul style="list-style-type: none"> <li>- histerossalpingografia</li> <li>- ecografia bidimensional</li> </ul>	2,4%	10,8%	23,3%
Classe III	Investigações em que a precisão no diagnóstico das anomalias congénitas uterinas é incerto	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ressonância magnética</li> <li>- exame físico durante a gravidez ou no parto</li> </ul>	–	–	–
<i>Total</i>			4,6%	8,1%	18,2%

**Tabela 7.** Classificação dos métodos imagiológicos de acordo com o seu rigor diagnóstico e respetiva prevalência de malformações congénitas uterinas. Adaptado de Saravelos et al., 2008.<sup>9</sup>

Tem-se verificado que, com a crescente acessibilidade e realização mais frequente de estudos imagiológicos, tem sido possível diagnosticar mais anomalias congénitas do aparelho genital feminino. Neste contexto, Letterie coloca uma questão pertinente: «O que será clinicamente significativo e que necessite de intervenção *versus* o que poderá ser ignorado como subtil e variante do normal?». <sup>3</sup>

## 5.6. Apresentação Clínica

As anomalias congênitas uterinas relacionam-se frequentemente com resultados reprodutivos adversos, sendo muitas vezes detetadas apenas quando estes ocorrem. Destacam-se, assim, a infertilidade e os maus desfechos obstétricos, como abortamentos no primeiro ou início do segundo trimestre de repetição, e partos pré-termo.<sup>1-5</sup> Atualmente, encontra-se estabelecida a ideia de que os diferentes tipos de malformações congênitas uterinas se associam a diferentes resultados reprodutivos.<sup>5</sup> A associação de sinais e sintomas ginecológicos ou obstétricos à possibilidade de existência de um caso de anomalias congênitas uterinas pode ser desafiante.<sup>2</sup>

A maioria dos casos descritos são detetados na idade adulta, aquando das manifestações e/ou intercorrências reprodutivas e/ou obstétricas.<sup>4</sup> No entanto, certos grupos de malformações estão associados a amenorreia primária sem impuberismo, sendo possível o diagnóstico na adolescência, como é exemplo o síndrome de MRKH.<sup>4,7</sup>

A infertilidade é considerada, atualmente, uma manifestação relevante, apesar de inicialmente a relação ter sido considerada controversa.<sup>3,5</sup> Contudo, como os casos de infertilidade estão geralmente associados a outros fatores etiológicos, estes devem ser excluídos antes de se proceder ao tratamento das malformações uterinas.<sup>1,30</sup>

Potencialmente menos frequentes são casos em que num abortamento ocorra um esvaziamento uterino incompleto, com deteção da malformação uterina e consequente diagnóstico.<sup>30</sup>

As taxas de abortamento resultantes de todas as causas situam-se entre 21–50%, verificando-se que a diminuição das taxas de nascimentos é para cerca de metade em relação à população geral.<sup>3</sup> Estes resultados devem-se a abortamentos de repetição do primeiro e segundo trimestres. Em idades gestacionais mais avançadas, devem-se a outras intercorrências obstétricas, como anomalias placentárias, restrição de crescimento intra-uterino (RCIU),

apresentação fetal anômala no parto, rotura prematura de membranas, trabalho de parto pré-termo e parto pré-termo efetivo.<sup>3,4</sup>

As manifestações das anomalias congênitas uterinas podem estar associadas a condições de saúde severas ou ter consequências graves que colocam em risco a vida da mulher. São exemplo disso as anomalias obstrutivas, em que o útero tem um endométrio funcionante que não tem comunicação, ou está associado a aplasia ou displasia do colo do útero e/ou da vagina.<sup>2</sup> Estes casos apresentam geralmente dor cíclica – devido a retenção da menstruação (hematometra e hematocolpos) –, endometriose com presença de endometriomas ováricos, incapacidade em estabelecer uma vida sexual, dificuldades reprodutivas (mesmo sob tratamentos de procriação medicamente assistida) e rotura e hemorragia de um corno uterino rudimentar não-comunicante em que exista gravidez, que corresponde a um dos casos mais extremos.<sup>2-4,7</sup> A gestação pode ocorrer em cornos uterinos rudimentares não-comunicantes por transmigração do esperma e, segundo Savarelos *et al.*, isto poderá acontecer em cerca de 13% dos casos.<sup>9</sup> O tratamento nestes casos é urgente. No entanto, pode ser aconselhado o tratamento profilático com a remoção do corno uterino rudimentar em mulheres assintomáticas.<sup>2,4</sup>

Já relativamente a anomalias não obstrutivas, pode ser possível a sua identificação com o exame ginecológico de rotina. A dispareunia, ou mesmo a evidência de sangramento, apesar de colocação de um tampão, podem permitir a deteção de casos em que existem septos vaginais longitudinais.<sup>3,4</sup>

Os fatores que influenciam negativamente a fertilidade, em relação com as malformações, passam pelas alterações da morfologia, volume, espessura, organização e função do endométrio e miométrio, e/ou por incompetência cervical e/ou por alterações da vascularização uterina, de acordo com a anomalia em questão.<sup>1,3,30</sup>

As alterações na morfologia e a diminuição do volume do útero, como no útero unicórneo, são fatores que podem causar diminuição da capacidade uterina e do componente

miometrial, o que, ao longo de uma gestação, vai progressivamente causar uma diminuição da espessura mural, e, conseqüentemente, ser a causa de inúmeros desequilíbrios da sua função. Esses apresentam-se como intercorrências na gestação, desde abortamentos de repetição, RCIU, apresentação anômala do feto no parto, partos pré-termo por incompetência cervical e aumento do número de partos por cesarianas, sendo também de referir a possibilidade de rotura uterina intraparto sem história de cirurgias uterinas anteriores.<sup>4</sup>

A insuficiência cervical parece ser uma importante causa de maus resultados reprodutivos nos casos de anomalias müllerianas, não pela existência de malformações do próprio colo mas, de acordo com vários investigadores, pelo desequilíbrio entre a quantidade de fibras musculares e de tecido conjuntivo, que existe em menor quantidade. Além desta diferente composição, também as forças exercidas pelo conteúdo uterino durante a gravidez são distintas, sendo assimétricas e estando aumentadas na presença de malformações uterinas, o que causa um relaxamento prematuro do colo hiper muscular. Assim, uma forma de melhorar os resultados reprodutivos em casos de anomalias congénitas uterinas poderá passar por realização de *cerclage* cervical profilática, como foi testado com sucesso por diversos investigadores, em estudos não-randomizados.<sup>4</sup>

Quanto à vascularização, considera-se que esta poderá ser deficitária em algumas malformações uterinas, pela sua ausência ou pela presença de vasos uterinos ou ováricos anormais. Este mecanismo poderá explicar a presença de RCIU ou mesmo dos abortamentos espontâneos.<sup>3,4</sup> Há também evidências de diminuição de fatores de crescimento, nomeadamente de fatores de crescimento endotelial vascular, essenciais ao crescimento da rede vascular de suporte adequado à nutrição e crescimento do embrião/feto.<sup>30</sup>

Por exemplo, enquanto nos úteros unicórneos a presença de uma única artéria uterina condiciona importantes défices na vascularização do útero, também nos úteros bicórneos/didelfos se verifica uma pobre vascularização do endométrio medial, que é partilhada

entre as duas semi-cavidades, dado ser realizada simplesmente por artérias radiais pequenas, e não comunicantes.<sup>3</sup>

O útero septado também parece ter repercussões dependentes das anomalias da vascularização, na medida em que o septo é composto por tecido fibroelástico com vascularização inadequada e conseqüente desequilíbrio da sua relação entre o miométrio e endométrio. Este desequilíbrio causa perturbações na implantação do embrião e na resposta da mucosa endometrial do septo ao estrogênio, com escassa proliferação e maturação estrogénica. Aqui identifica-se um mecanismo adicional, o crescimento inadequado da decídua. Assim, as manifestações típicas incluem abortamentos de repetição, entre a 8ª e a 16ª semanas de gestação. Também são frequentes o parto pré-termo, apresentação fetal anómala, RCIU e infertilidade.<sup>1,4,5,30</sup> O útero septado é a anomalia mais comum e com piores resultados reprodutivos, pelos motivos assinalados, apesar de se verificarem variações nas taxas de complicações reprodutivas entre os diversos estudos.<sup>1,4,5,7</sup> As taxas de abortamentos espontâneos correspondem a 60%, ou mais, dos casos diagnosticados de útero septados, sendo as taxas de sobrevivência fetais correspondentes a cerca de 30%, de acordo com vários estudos.<sup>4,5,7</sup> Apesar dos dados desanimadores, e de não haver correlação direta entre a extensão do septo uterino e os resultados obstétricos<sup>7</sup>, considera-se que a excisão do septo contribui para a melhoria dos resultados reprodutivos. Trata-se, na maioria dos casos, de um procedimento simples realizado por via histeroscópica.<sup>1,4</sup>

Comparativamente, o útero bicórneo apresenta-se com resultados reprodutivos variados, e genericamente de menor gravidade relativamente aos restantes tipos de malformações uterinas. Isto depende das variações possíveis na anatomia uterina, com os úteros bicórneos parciais apresentando melhores resultados do que os úteros bicórneos completos.<sup>4,7,13</sup>

O útero didelfo parece estar associado a melhores resultados obstétricos com abortamentos em cerca de 33% dos casos, partos-pré-termo em 29%, infertilidade em 13% e

com 56,6% de nascidos vivos totais. Além destas, também podem surgir as manifestações de um corno uterino obstruído.<sup>4,7</sup>

Nas mulheres que foram expostas a DES, segundo alguns estudos de revisão, apesar de a fertilidade não estar afetada, verifica-se que tendem a apresentar um risco aumentado de gravidezes ectópicas, abortamentos e, pela sua associação a incompetência cervical, maior taxa de partos pré-termo e menor de gravidezes de termo. Inversamente, quando existe gravidez de termo, geralmente, não há outras intercorrências na gravidez, nomeadamente durante o parto, não se verificando maior incidência de cesarianas.<sup>10,11</sup>

A necessidade de tratamento de correção das malformações uterinas varia caso a caso e depende dos sinais e sintomas presentes, do grau de alteração da anatomia do útero, da história da mulher, sobretudo em termos de complicações obstétricas, da sua idade e dos seus planos reprodutivos, não sendo obrigatória a intervenção apenas pelo diagnóstico da anomalia congénita uterina.

É importante compreender o impacto psicológico negativo e na qualidade de vida que este tipo de anomalias pode ter, sendo necessária persistência para chegar a um diagnóstico e objetivar a abordagem terapêutica adequada aos planos reprodutivos.

Por último, uma ideia a reter, é a possibilidade dos resultados obstétricos apresentados serem tendenciosos, e corresponderem a '*worst-case scenarios*', pela seleção dos casos sintomáticos. Calcula-se que exista um importante número de casos sem diagnóstico, por serem assintomáticos e apresentarem sucesso reprodutivo.

## **5.7. Métodos de Diagnóstico**

Na investigação diagnóstica das anomalias congénitas uterinas deve existir um elevado nível de suspeição. Isto porque, contrariamente a outros tipos de patologias, os genitais externos

são normais e as anomalias não podem ser diagnosticadas exclusivamente através da clínica.<sup>4,30,31</sup>

Tal como é prática corrente na avaliação de exames complementares de diagnóstico, também os diversos estudos e investigadores trabalham no sentido de avaliar e comparar os diferentes métodos, de forma a esclarecer a sua sensibilidade e especificidade na deteção, diagnóstico e classificação das malformações müllerianas. Esta avaliação é pertinente por permitir chegar a um consenso para a introdução de critérios de diagnóstico e de classificação de malformações congénitas uterinas, adequados e universalmente aceites. Além disso, seria proveitoso para se conseguir maior homogeneidade de diagnósticos e, conseqüentemente, maior precisão relativamente à incidência e prevalência dos vários tipos de malformações, e também com importantes repercussões na decisão sobre a abordagem terapêutica.<sup>1</sup>

Os exames imagiológicos mais utilizados na pesquisa e avaliação deste tipo de patologias malformativas incluem ecografia bidimensional e tridimensional, histerossonografia, histerossalpingografia, ressonância magnética e histeroscopia. Além do seu uso de forma individual, pode estar aconselhado a associação de alguns deles, ou também a associação com outras abordagens, nomeadamente a laparoscopia.<sup>1,20</sup>

Após a ponderação, para cada um destes métodos, do grau de precisão e adequação à investigação, diagnóstico e/ou classificação das anomalias congénitas uterinas, resta refletir sobre os critérios de inclusão ou exclusão diagnósticos a ter em consideração. No entanto, estes continuam a ser controversos e as opiniões tendem a variar um pouco entre os investigadores da área, sendo evidente a necessidade de mais estudos para obtenção de consenso da população médica.<sup>1,9</sup>

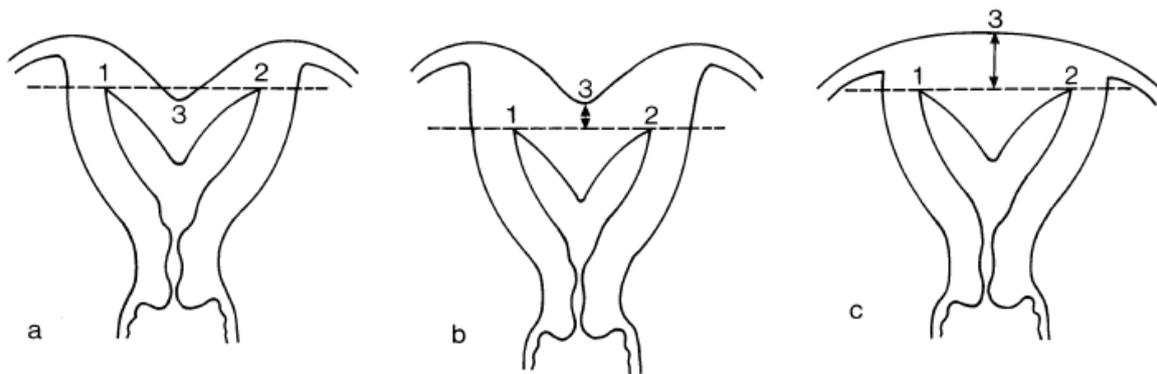
### **5.7.1. Ecografia**

A ecografia é o método de imagem não-invasivo mais acessível, simples e rápido, que, podendo ser feito por via transabdominal, transvaginal ou transperineal, permite a obtenção de imagens relativas tanto ao contorno externo como interno. Pode ainda, tendo em conta a elevada associação das anomalias uterinas com outro tipo de anomalias, permitir a avaliação dos anexos e/ou confirmação da presença dos rins. Apresenta-se muito sensível e específica no diagnóstico de cornos uterinos rudimentares, na deteção de uma cavidade e/ou deteção de endométrio funcionante, quando existente, nos mesmos. Por este motivo, tende a ser considerado como o método diagnóstico de primeira linha.<sup>4,5,30,31</sup> O seu agendamento deve coincidir com a fase secretora, para melhor visualização do endométrio e da interface endométrio/miométrio.<sup>4,13</sup>

#### **5.7.1.1. Critérios de diagnóstico**

No uso da ecografia, pela possibilidade de realizar medições, vários especialistas têm vindo a utilizar critérios de diagnóstico, principalmente de forma a diferenciar úteros septados de úteros bicórneos.

Alguns destes critérios incluem ponderação sobre a indentação do contorno externo do fundo uterino e a ponderação do ângulo existente entre as duas margens mediais da indentação no fundo do útero. Assim, considera-se o diagnóstico de útero bicórneo ou didelfo se o fundo do útero ou uma indentação se encontrar abaixo da linha imaginária desenhada entre os ostia tubários (Figura 3a), ou se estiver menos do que 5 mm acima dessa linha (Figura 3b), e considera tratar-se de um útero septado se essa indentação estiver acima da linha interostial em mais do que 5 mm (Figura 3c), ou que 10 mm, consoante os autores. Além disso, se o ângulo for menor que 60°, permite diagnosticar um útero septado distinguindo-o de um útero bicórneo.<sup>1,5,9,13</sup>



**Figura 3.** Critérios de diagnóstico utilizados, em imagens obtidas por ecografia, para distinção entre úteros septados e bicórneos/didelfos. Adaptado de Homer et al., 2000.<sup>5</sup>

Estes critérios têm-se mostrado promissores, com bons graus de precisão, associando-se a sensibilidade de 92% e a especificidade de 100% para o diagnóstico de úteros bicórneos.<sup>32</sup>

A medição da espessura serosa-endométrio na margem do fundo uterino em cortes longitudinais também pode ser um dado auxiliar no diagnóstico, considerando tratar-se de um útero septado se houver aumento da espessura ao atingir a linha média, local onde se identifica a presença do septo. No entanto, estes dados não permitirão diferenciar concretamente entre um útero arcuado e um útero com um septo parcial. Existe insuficiente documentação na literatura sobre a adoção e utilidade destes critérios.<sup>1,9</sup>

### 5.7.1.2. Ecografia Bidimensional

Tem-se verificado que a ecografia bidimensional é uma técnica que, quando usada no estudo das malformações uterinas, apresenta baixa sensibilidade.<sup>1,9,33</sup>

Adicionalmente, verificou-se que a associação à histerossalpingografia consegue aumentar a precisão diagnóstica da ecografia bidimensional, sendo uma combinação potencialmente útil.<sup>1,9,33</sup>

Entre os estudos analisados existe grande discrepância nos dados referentes ao seu valor diagnóstico, como pode ser analisado na tabela 8.

<b>Estudo</b>	<b>S</b>	<b>E</b>	<b>VPP</b>	<b>VPN</b>	<b>R</b>
Saravelos <i>et al.</i> (2008) <sup>9</sup>	56%	99%	96%	87%	84%
Attaran <i>et al.</i> (2009) <sup>11</sup>	100%	80%	–	–	–
Saravelos <i>et al.</i> (2010) <sup>33</sup>	27%	–	–	–	–
Valle e Ekpo (2013) <sup>30</sup>	88–93%	94–99%	50–55%	88–100%	–

**Tabela 8.** *Resumo dos dados referentes à Sensibilidade (S), Especificidade (E), valor preditivo positivo (VPP), valor preditivo negativo (VPN) e Rigor (R) da Ecografia Bidimensional.*

### **5.7.1.3. Ecografia Tridimensional**

A ecografia tridimensional é obtida através da integração, em computador, da imagem bidimensional com secções transversais, obtidas por via transvaginal, sendo, então, possível a visualização simultânea das imagens correspondentes aos três planos obtidos, criando a imagem tridimensional.<sup>9,30</sup> Apresenta elevado rigor no diagnóstico das anomalias congénitas uterinas, com valores de 100% para sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo (tabela 9). Também permite a correta classificação destas anomalias, com identificação e diferenciação das diversas características anatómicas, a nível do útero e de estruturas adjacentes, que possibilitam distinguir uma dada anomalia de todas as outras.<sup>5,9</sup> Esta última característica é especialmente importante para a diferenciação entre úteros septados e bicórneos, visto que a nível do contorno interno podem apresentar-se relativamente semelhantes, mas a análise do seu contorno externo permite diferenciar esses dois tipos de malformações.<sup>4,5,30</sup>

Além disso, a ecografia tridimensional tem a vantagem de permitir uma grande reprodutibilidade, ou seja, capacidade de repetição do exame, por operadores diferentes, com obtenção das mesmas conclusões, sem variações significativas na avaliação inerentes à mudança de operador – verificou-se variabilidade interobservador de apenas 1%, ou

concordância de 99% entre dois observadores.<sup>1,9</sup> Uma desvantagem a ter em consideração sobre esta técnica de diagnóstico é a baixa disponibilidade.<sup>5</sup>

<b>Estudo</b>	<b>S</b>	<b>E</b>	<b>VPP</b>	<b>VPN</b>	<b>R</b>
Homer <i>et al.</i> (2000) <sup>5</sup>	100%	100%	–	–	–
Saravelos <i>et al.</i> (2008) <sup>9</sup>	100%	100%	100%	100%	100%
Attaran <i>et al.</i> (2009) <sup>11</sup>	100%	100%	–	–	–

**Tabela 9.** Resumo dos dados referentes à Sensibilidade (S), Especificidade (E), valor preditivo positivo (VPP), valor preditivo negativo (VPN) e Rigor (R) da Ecografia Tridimensional.

#### 5.7.1.4. Histerossonografia

A histerossonografia caracteriza-se por realização de uma ecografia com instilação de uma solução salina na cavidade uterina, que permite realçar as imagens obtidas por ecografia. Apresenta-se vantajosa, com a melhoria da obtenção do contorno da cavidade uterina, e apresenta elevado rigor tanto no diagnóstico como na classificação das anomalias uterinas.<sup>1,5,9,13,30</sup> (Tabela 10) Parece, também, fornecer mais informações sobre as malformações uterinas do que a histerossalpingografia ou a ecografia individualmente, apesar de, em relação à ecografia tridimensional, a diferença não ser tão significativa – há, contudo, a hipótese de ser utilizada para obtenção de imagem tridimensional, com todas as vantagens inerentes. Por fim, este método também apresenta a vantagem de ser um procedimento seguro e não muito doloroso.<sup>5,9,11</sup>

<b>Estudo</b>	<b>S</b>	<b>E</b>	<b>VPP</b>	<b>VPN</b>	<b>R</b>
Saravelos <i>et al.</i> (2008) <sup>9</sup>	93%	99%	97%	98%	97%
Valle e Ekpo (2013) <sup>30</sup>	98%	100%	–	–	–

**Tabela 10.** Resumo dos dados referentes à Sensibilidade (S), Especificidade (E), valor preditivo positivo (VPP), valor preditivo negativo (VPN) e Rigor (R) da Histerossonografia.

### 5.7.2. Histerossalpingografia

A histerossalpingografia é uma excelente técnica de avaliação das malformações müllerianas, especialmente útil no fornecimento de informações relativas à cavidade uterina e ao lúmen das trompas de Falópio.<sup>11,13,30,31</sup> Atualmente está principalmente indicada no estudo de infertilidade.<sup>34</sup> Está descrito o elevado rigor no diagnóstico de uma estrutura que divida a cavidade uterina (quer em caso de útero septado como de útero bicórneo) e de anomalias uterinas ligadas ao DES.<sup>30</sup> Contudo, apresenta falhas no diagnóstico de algumas malformações em que existam septos uterinos de pequenas dimensões.<sup>1,5</sup>

Os dados referentes ao seu valor diagnóstico podem ser analisados na tabela 11.

Estudo	S	E	VPP	VPN	R
Saravelos <i>et al.</i> (2008) <sup>9</sup>	78%	90%	83%	91%	86%
Attaran <i>et al.</i> (2009) <sup>11</sup>	80,3%	70,1%	–	–	–
Saravelos <i>et al.</i> (2010) <sup>33</sup>	84%	–	–	–	–

**Tabela 11.** Resumo dos dados referentes à Sensibilidade (S), Especificidade (E), valor preditivo positivo (VPP), valor preditivo negativo (VPN) e Rigor (R) da Histerossalpingografia.

Esta não permite a avaliação adequada do contorno externo do útero, sendo por isso, insuficiente para diferenciar corretamente o útero septado do bicórneo.<sup>4,5,9,13</sup> O diagnóstico destas duas anomalias parece ser correto em apenas 55% dos casos.<sup>35</sup> Assim, aconselha-se a associação com outros métodos de imagem, nomeadamente a ecografia, com aumento da capacidade de diagnóstico para 90%.<sup>4</sup>

Outro aspeto a considerar, é, no caso de se estar perante um útero unicórneo, ser possível existir outra abertura no colo do útero, tornando necessária injeção adicional de contraste, porque pode permitir o diagnóstico de um útero didelfo ou de um útero com septo completo. No entanto, ainda considerando um caso de útero unicórneo, na possibilidade de

haver um corno uterino rudimentar não-comunicante ou bloqueado, este pode não ver ser visível por este método.<sup>9</sup>

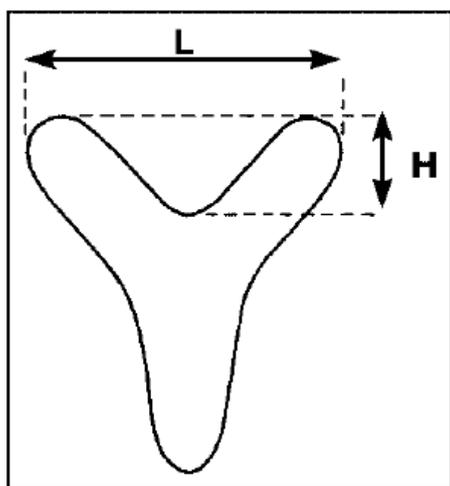
Além destes inconvenientes, é também importante referir que a histerossalpingografia é um procedimento desconfortável, com dor associada, se realizado sem anestesia<sup>4</sup>, e com complicações decorrentes, nomeadamente a doença inflamatória pélvica, a hemorragia, e mais raramente situações de reação ao contraste iodado ou perfuração uterina. Além destas complicações, podem também considerar-se como desvantagens a exposição a radiação e a produto de contraste iodado – apesar dos níveis de exposição se encontram dentro de limites seguros.<sup>5,9,11,13,30</sup>

Há ainda referência a uma variação deste procedimento, a histerossalpingografia virtual, que consiste na associação de tomografia computadorizada com multidetetores. Permite, à semelhança da ecografia tridimensional, diferentes reconstruções das imagens adquiridas, com obtenção de uma imagens tridimensionais e de imagens de endoscopia virtual (visualização do colo uterino, cavidade uterina e trompas). Ainda possibilita a distinção entre útero septado e bicórneo, por delimitação do contorno externo do útero. Este apresenta inúmeras vantagens em relação à anterior, desde maior tolerância ao procedimento por menor desconforto associado, menor exposição a radiação, e menor tempo para execução do procedimento. Isto é possível pelo uso de contraste solúvel em água diluído, que parece diminuir os efeitos de irritação peritoneal e de toxicidade celular.<sup>30,34</sup>

#### **5.7.2.1. Critérios de diagnóstico**

Com a histerossalpingografia, alguns critérios consideram o ângulo presente entre os cornos uterinos. Se este for menor que 75° associa-se a um diagnóstico de útero septado, enquanto se for maior que 105°, associa-se a um diagnóstico de útero bicórneo. Contudo, apesar da adoção arbitrária destes limites por alguns clínicos, verifica-se que existem muitos casos

cujas medidas dos ângulos se localizam neste intervalo, invalidando esta distinção.<sup>5,7,9,13</sup> Adicionalmente, alguns especialistas também referem a ponderação, com base neste exame imagiológico, da relação entre a altura da indentação no fundo uterino (H) e a distância entre os ápices laterais dos cornos uterinos (L). Se esta for inferior a 10%, não é de suspeitar que daí possam vir a decorrer resultados reprodutivos adversos.<sup>13</sup> (Figura 4)



**Figura 4.** Cálculo da relação entre a altura da indentação no fundo uterino (H) e a distância entre os ápices laterais dos cornos uterinos (L). Adaptado de Troiano e McCarthy, 2004.<sup>13</sup>

### 5.7.3. Ressonância Magnética

A ressonância magnética apresenta potencial para a avaliação das anomalias uterinas, com boa apreciação dos contornos interno e externo do útero, com delineação do endométrio, detecção de cornos uterinos rudimentares e avaliação das estruturas adjacentes. Tem ainda a grande vantagem de ser um método não-invasivo, sem utilização de radiação ionizante, sensível e específico na avaliação e diagnóstico das várias malformações uterinas (tabela 12), podendo substituir outros métodos mais invasivos.<sup>4,7,9,31</sup>

Estudo	S	E	VPP	VPN	R
Saravelos <i>et al.</i> (2008) <sup>9</sup>	–	–	–	–	100%
Fedele <i>et al.</i> (1989) <sup>36</sup>	100%	78,6%	–	–	–

**Tabela 12.** Resumo dos dados referentes à Sensibilidade (S), Especificidade (E), valor preditivo positivo (VPP), valor preditivo negativo (VPN) e Rigor (R) da Ressonância magnética.

Julga-se que poderá ser útil, no caso de diferenciação entre útero septado e útero bicórneo, na apreciação da constituição do septo, isto é, da proporção entre tecido fibroso e miometrial, importante na decisão da abordagem cirúrgica apropriada. Caso esteja presente um corno uterino rudimentar, este método de avaliação é especialmente útil na investigação de presença ou ausência de endométrio na sua constituição.<sup>5,7,13,30</sup>

Ainda assim, com a contínua evolução tecnológica e a tendência para a diminuição dos custos poderá vir a constituir o método de diagnóstico de eleição.<sup>1,31,36</sup>

#### **5.7.3.1. Critérios de diagnóstico**

Os critérios de diagnóstico usados na distinção dos úteros septados e bicórneos, quando avaliados através de ressonância magnética, incluem a ponderação da indentação do contorno externo do fundo uterino, da distância entre os cornos uterinos e do ângulo que fazem entre eles. Para o primeiro critério, definiu-se um limiar nos 10 mm, à semelhança do que é usado na ecografia. (Figura 3) Para o segundo e terceiro, definiu-se que, se a distância for maior que 4cm e o ângulo maior que 60°, deve considerar-se o diagnóstico de útero bicórneo, enquanto para uma distância menor que 2 cm e um ângulo inferior a 60° deve considerar-se o diagnóstico de útero septado – nos casos em que essa distância tem 2–4 cm, considera-se indeterminado.<sup>1,9,13,31</sup>

#### **5.7.4. Histeroscopia**

A histeroscopia permite uma visualização direta da cavidade uterina e dos ostia. Este revelou-se um método com elevada precisão, tanto na identificação como no diagnóstico de malformações uterinas, sendo utilizado para obtenção de um diagnóstico definitivo após deteção de alterações à histerossalpingografia, por exemplo.<sup>1,9</sup>

Contudo, apesar destas vantagens, apresenta o inconveniente de não permitir a avaliação do contorno uterino externo.<sup>1,9,11</sup> Também nos casos em que um septo tem extensão cervical,

caso se introduza o histeroscópio por apenas um dos lados, em alguns casos, poderá ser feito um diagnóstico incorreto de útero unicórneo.<sup>5</sup>

Isto implica, portanto, que se associem outros métodos de avaliação externa do útero, como a laparoscopia diagnóstica. Esta última permite a avaliação da cavidade pélvica e das estruturas adjacentes, com possível detecção de aderências pélvicas, distorções anexiais e endometriose, assim como o tratamento dessas anomalias, quando passíveis de correção cirúrgica, e a monitorização da ressecção do septo uterino por histeroscopia (após a confirmação de normalidade do contorno externo uterino).<sup>5,11,30</sup> Assim, a associação de histeroscopia com laparoscopia tem sido considerada *gold standard* no diagnóstico definitivo das anomalias uterinas congênitas<sup>1,5,9,11</sup>, tendo sido descrito um rigor de cerca de 100%<sup>30</sup>. Porém, começa a ser ultrapassada por outros métodos menos invasivos, como a ressonância magnética.<sup>31</sup>

Como complicações da histeroscopia destacam-se a dor na execução do procedimento, o risco de doença inflamatória pélvica, hemorragia, e mais raramente casos de perfuração uterina.<sup>9</sup>

#### **5.7.4.1. Critérios de diagnóstico**

Já relativamente à histeroscopia, os critérios de diagnóstico de útero septado/bicórneo podem basear-se na presença de tecido vascularizado, na avaliação da enervação dos tecidos (de acordo com a sensibilidade da mulher durante o procedimento sem uso de anestesia) e no seu aspeto aquando da incisão. Estes critérios, aplicados por Bettocchi *et al.*<sup>37</sup>, permitiram a realização de septoplastias/metoplastias por histeroscopia de consultório bem sucedidas em cerca de 93,1% dos casos; além disso, dos casos diagnosticados como úteros bicórneos, 83% foram confirmados por laparoscopia.

No uso associado de laparoscopia, à semelhança da ecografia e ressonância magnética, também é utilizado por alguns clínicos o limiar de 10 mm (sobre a indentação do contorno

externo do fundo uterino) como critério de diferenciação entre útero septado e útero bicórneo.<sup>1,9,13</sup> (Figura 3)

Saravelos *et al.*, na análise anteriormente referida dos vários exames complementares de diagnóstico, relativamente ao seu rigor no diagnóstico de anomalias congénitas uterinas (Tabela 7), concluem que os elementos da classe Ia (histeroscopia com laparoscopia, a histerossonografia e a ecografia tridimensional) são os métodos mais precisos na avaliação e classificação das anomalias uterinas congénitas, sendo, portanto, adequado o seu uso como técnicas de diagnóstico.<sup>1,9</sup> Esta classificação poderá ser de grande utilidade na escolha dos procedimentos a usar na abordagem das malformações müllerianas.

A ecografia bidimensional foi considerada a técnica menos rigorosa na avaliação das malformações müllerianas, mas mostra-se de grande utilidade, visto que, além da sua fácil execução e acessibilidade, usada como primeira linha, serve muitas vezes de catapulta para a realização de outros exames imagiológicos mais rigorosos ou invasivos. Apesar de bastante útil como adjuvante na deteção e no estudo das anomalias congénitas uterinas, individualmente o seu uso é inapropriado para o diagnóstico destas.<sup>9,33</sup>

Relativamente à histerossonografia, apesar de ser de fácil execução, esta apresenta-se como uma técnica ainda associada a algum desconforto para a utente. É aconselhável a sua utilização em detrimento da histerossalpingografia, quando não for necessária avaliação das trompas.<sup>31</sup>

Quanto à ressonância magnética, apesar dos seus custos elevados e de ainda não ser plenamente conhecido o seu rigor diagnóstico, apresenta grande potencial para avaliação das anomalias müllerianas. É superior à ecografia bidimensional e à histerossonografia individualmente e, portanto, de importante consideração na prática clínica.<sup>9,30</sup>

Assim, por não serem invasivas e apresentarem valor diagnóstico comparável à histeroscopia, a ecografia tridimensional e a ressonância magnética parecem ser técnicas de diagnóstico extremamente promissoras. Por sua vez, apesar da histeroscopia e da laparoscopia serem invasivas, têm a grande vantagem de permitir o tratamento concomitante das malformações diagnosticadas nesse momento.<sup>1,9,11,31</sup>

Assim, conclui-se que a histeroscopia com a laparoscopia, a histerossonografia, a ecografia tridimensional e a ressonância magnética são considerados os métodos com maior sensibilidade e especificidade para proceder à avaliação das anomalias uterinas congênitas, podendo ser consideradas boas técnicas de diagnóstico.<sup>1,5,9,31</sup>

## **5.8. Terapêutica**

Na abordagem das malformações uterinas, quando há manifestação de maus resultados obstétricos torna-se pertinente ponderar sobre os procedimentos terapêuticos disponíveis. Estes devem ter em conta o tipo de malformação presente, as suas manifestações clínicas e a mulher em que essas existem, desde as suas características individuais (como por exemplo, as anatómicas), aos seus planos reprodutivos.<sup>3,5</sup>

O principal objetivo do tratamento das malformações uterinas prende-se com a restauração da arquitetura uterina normal para possibilitar normal fertilidade.<sup>4,5,13,38</sup>

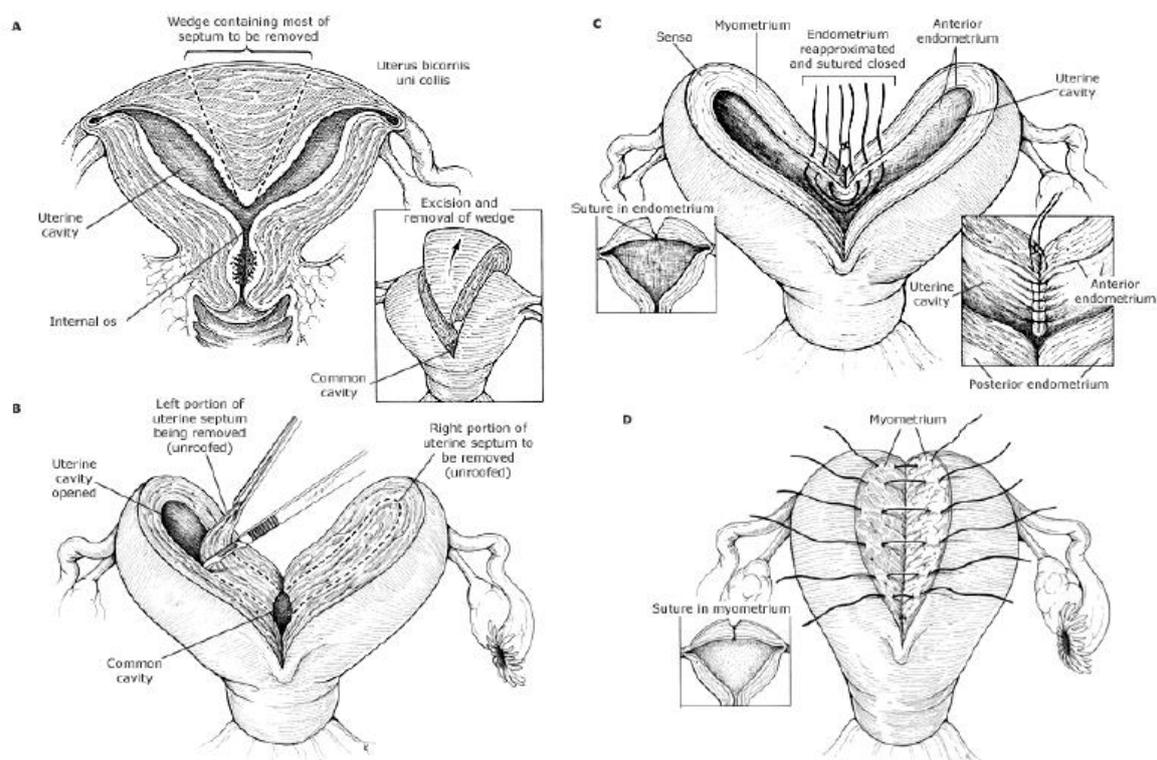
### **5.8.1. Útero Septado**

O útero septado é a anomalia uterina que, além de mais prevalente e com piores resultados reprodutivos, é mais facilmente passível de tratamento.<sup>4,5,13</sup>

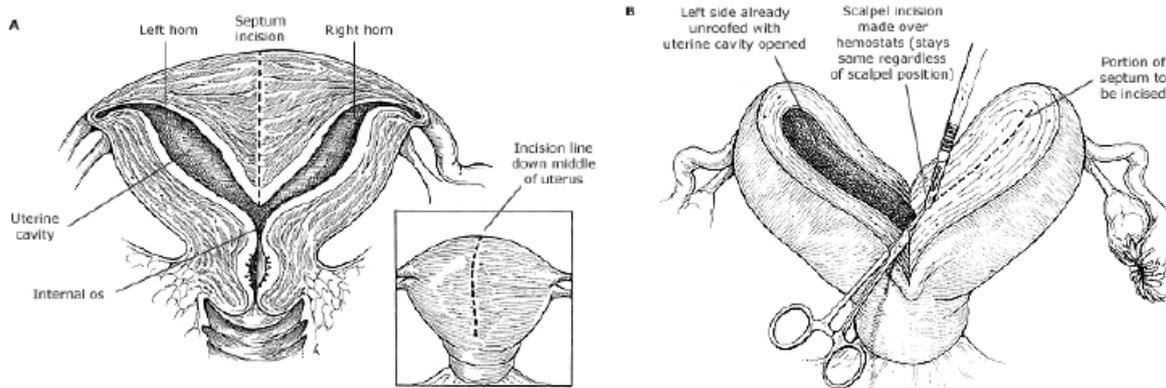
Historicamente, a sua correção cirúrgica consistia na realização de metroplastia por laparotomia. Esta incluía diversas complicações, como a redução pós-operatória do volume intra-uterino, risco de rotura uterina (durante a gestação ou o parto), e a formação de aderências

intrauterinas e intraperitoneais. Como desvantagens, assinalam-se as inerentes à própria incisão, envolvendo internamento hospitalar mais prolongado, maior necessidade de analgesia e maior tempo de recuperação, com implicações também de um maior intervalo até ser possível uma concepção (entre 3 a 6 meses).<sup>3,4,38</sup>

Os procedimentos cirúrgicos incluíam a metroplastia de Jones e a de Tompkins. A metroplastia de Jones consiste na ressecção de um segmento triangular (um dos cantos correspondendo ao ápex do septo) do fundo uterino que contém o septo (Figura 5A), procedendo-se, depois, ao encerramento das paredes anterior e posterior do útero (Figuras 5C e D). Já a metroplastia de Tompkins, que é semelhante à anterior, não implica excisão de tecido, baseando-se na incisão da linha média antero-posterior até atingir a cavidade uterina (Figura 6A). Depois, procede-se à excisão da porção do septo que encerra cada uma das hemicavidades uterinas (Figura 6B), encerrando-se, finalmente, como no método anterior (Figuras 5C e D).<sup>3,4,38</sup>



**Figura 5. Metroplastia de Jones. Adaptado de Iverson et al., 2014.**



**Figura 6.** *Metroplastia de Tompkins. Adaptado de Iverson et al., 2014.*

Atualmente este procedimento é obsoleto, tendo dado lugar à septoplastia ou metroplastia por histeroscopia, o tratamento de eleição. Este consiste num procedimento relativamente simples e seguro, com reduzida morbidade pós-operatória e menores complicações obstétricas. Assim, com a septoplastia/metroplastia por histeroscopia, vários estudos têm vindo a comprovar a melhoria nos resultados reprodutivos, nomeadamente através do aumento da taxa de nados vivos (34,1% em contraste com 18,9%) e do aumento da probabilidade de conceção (38,6% em contraste com 20,4%).<sup>4</sup> É de salientar que não há, geralmente, razões que justifiquem outra abordagem além da histeroscopia – aliás, mesmo na realização de laparotomia por outra indicação, é preferível fazer a incisão do septo por histeroscopia.<sup>5,11,20,30,38</sup>

No procedimento em si, para realização da incisão e resseção do septo, podem utilizar-se instrumentos variados, nomeadamente microtesouras, ressetoscópio, ansas unipolares, elétrodos bipolares, ou energia LASER. Envolve a incisão do septo num ponto equidistante das paredes anterior e posterior do útero com extensão até ao fundo (mas sem atingir o miométrio fúndico), o que causa a retração, quase instantânea, dos seus bordos em direção ao endométrio.<sup>3,5,11,30,38</sup> Há, ainda, duas técnicas disponíveis: a técnica de “encurtamento” – que é usada nos septos mais delgados e consiste na incisão do septo a nível do ápex, causando o seu encurtamento progressivo – e a técnica de “adelgaçamento” – que é usada nos septos mais

largos e consiste em incisões ao longo de cada lado do septo, alternadamente, causando um adelgaçamento progressivo, até que exista apenas um entalhe curto e amplo, que é depois ressecado.<sup>5</sup> De qualquer forma, a ressecção do septo está completa quando o histeroscópio pode ser movimentado livremente de um corno ao outro, sem obstruções, podendo visualizar-se ambos os ostia em simultâneo.<sup>3,5,11,13,38</sup> Ainda assim, no caso de resultar deste procedimento um septo residual, este parece não representar obstáculo à vida reprodutiva se for inferior a 1cm. Inclusive, pode ser aconselhável deixar um septo residual propositadamente, perante o risco de danificar o miométrio fúndico, com conseqüente risco de perfuração rotura uterina.<sup>3,5,13,38</sup>

A laparoscopia está principalmente indicada nos casos em que se pretende:

- distinguir úteros septados de bicórneos;
- monitorizar a cirurgia histeroscópica;
- completar o estudo diagnóstico de infertilidade;
- tratamento concomitante de patologias pélvicas;
- aspiração do fluido intra-abdominal, usado na distensão.

A monitorização do procedimento é de grande importância, porque permite desviar as estruturas adjacentes, determinar quando se concluiu do procedimento (verifica-se que todo o útero brilha uniformemente perante a luz do histeroscópio), e reduzir o risco de perfuração uterina (com a melhor percepção da proximidade a que o ressetoscópio se encontra da parede uterina). Caso isto ocorra facilita a sua rápida identificação e correção. Contudo, como também pode estar associado aos seus próprios riscos, há quem sugira que a monitorização da histeroscopia deva ser reservada para casos mais complexos ou em casos de mulheres inférteis.<sup>3,5,11,30</sup>

Durante o procedimento histeroscópico podem ocorrer diversas complicações traumáticas, como lacerações cervicais causadas pelos instrumentos cirúrgicos, perfuração

uterina e eventualmente hemorragia. Esta, no entanto, raramente é significativa quando da incisão do septo, ocorrendo mais frequentemente quando é lesado miométrio normal, ou nos casos em que o septo é largo. Felizmente, contudo, pela pressão exercida pelos meios de distensão uterina consegue superar-se a hemorragia. Podem, também, considerar-se complicações inerentes ao meio de distensão utilizado (nomeadamente sobrecarga de fluidos, por excesso de absorção, causando expansão de volume intravascular e efeitos dilucionais), mais ou menos significativos consoante o meio utilizado. No entanto, são bastante raras, graças ao tempo limitado em que é realizado o procedimento e ao controlo cuidadoso do balanço hídrico. As infeções (endometrite), que são mais prevalentes após longos procedimentos, podem ser reduzidas com antibioterapia profilática, que está especialmente aconselhada em mulheres com história de doença inflamatória pélvica prévia. Apesar de serem raras, podem formar-se aderências intrauterinas pós-cirúrgicas. A rotura uterina em gravidez subsequente é outra importante complicação dos procedimentos cirúrgicos a nível uterino, visto que, mesmo quando não se detetaram complicações intraoperatórias, foram descritos alguns casos. Contudo, é recomendada a tentativa de parto vaginal quando não existirem outras indicações para cesariana.<sup>3,5,11,30,38</sup> Por último, verifica-se que também existe risco aumentado de retenção de placenta quando existem septos uterinos incompletos, o que, com efeito, deve alertar os clínicos cujas utentes tenham sido submetidas a estes procedimentos.<sup>5</sup>

Na preparação pré-operatória, pode considerar-se a preparação do endométrio, com o seu adelgaçamento. Esta pode ser útil nos casos em que se tenha um septo largo, para se reduzir a hemorragia e melhorar a visualização, e também nos casos de septos completos, com envolvimento do terço inferior da cavidade e/ou do canal cervical. No entanto, além de aumentar os riscos de perfuração, a maioria dos autores não considera que seja essencial a realização de preparação pré-operatória do endométrio por rotina. Assim, caso não seja realizada, deve agendar-se a intervenção para o início da fase proliferativa.<sup>3,5,30,38</sup>

Em termos de cuidados pós-cirúrgicos, podem considerar-se alguns aspetos que, ainda, parecem não ser muito consensuais. São de referir propostas de introdução de um dispositivo intra-uterino (DIU), *stents*, balões ou agentes anti adesivos. Pensa-se que poderão contribuir para reduzir a formação de aderências e promover uma rápida epitelização, no entanto, para além de não parecer indispensável para um resultado favorável, pode, inversamente, ter um efeito inflamatório local com formação de sinéquias, assim como aumentar o risco de infeção endometrial e tubária ascendentes. Concluiu-se, portanto, que não tem indicação o seu uso como rotina pós-operatória. Relativamente à implementação de antibioterapia profilática, ainda não foi estabelecido o seu benefício na aplicação pós-operatória como rotina. Outra consideração é a terapêutica hormonal, que seria aconselhada para promoção de rápida epitelização, contudo, parece não ter um papel relevante após a incisão histeroscópica do septo uterino.<sup>3,5,30,38</sup>

Apesar das incertezas referidas anteriormente, o seguimento deve ser feito com a avaliação da cavidade uterina, cerca de 1 a 2 meses após a intervenção cirúrgica, tanto por histeroscopia como por ecografia. Considera-se que este momento poderá ser o adequado à monitorização do processo de cicatrização, à prevenção de sinequias e à identificação de perfurações no procedimento cirúrgico. Encontrando-se tudo normal nesta avaliação, a mulher pode começar a iniciar tentativas para engravidar. Também deve aproveitar-se o seguimento, para se proceder à avaliação da presença de septo residual. No caso de a resseção ter sido incompleta poderá haver a necessidade de ser abordada num segundo procedimento.<sup>3,5,30,38</sup>

Quando não é possível realizar-se a resseção do septo por via histeroscópica, pode proceder-se a uma resseção por via abdominal, tanto com uma abordagem por laparotomia como por laparoscopia (metroplastias de Jones e de Tompkins).<sup>38</sup>

Apesar da facilidade aparente de tratamento, este geralmente só está indicado nos casos em que exista história reprodutiva desfavorável, como abortamentos de repetição ou parto pré-termo, visto ser nestes que se verificam, geralmente, resultados favoráveis.<sup>3,5,11,20,38</sup>

São vários os autores<sup>5,30,39</sup> que mostram evidências de melhorias nos resultados reprodutivos após a remoção do septo uterino por histeroscopia (Tabela 13). Concluiu-se que é oportuno considerar este procedimento nos casos de mulheres com abortamentos de repetição.<sup>5</sup>

Estudo	TAb		TNv	TCG
	Antes MH	Após MH		
Valle e Ekpo (2013) <sup>30</sup>	–	–	50,2%	63,5%
Homer <i>et al.</i> (2000) <sup>5</sup>	88%	5,9%	–	–
Fedele <i>et al.</i> (1993) <sup>40</sup>	–	15%	62%	80–89%
Ayhan <i>et al.</i> (1992) <sup>39</sup>	90%	17%	–	–

**Tabela 13.** Resumo dos dados referentes às mulheres com história de abortamentos recorrentes: Taxas de Abortamentos (TAb), Taxas de Nados-vivos (TNv) antes e após a metroplastia histeroscópica (MH), e Taxas cumulativas de gravidez (TCG) após a MH.

Na meta-análise descritiva realizada por Valle e Ekpo (tabela 13), foi evidenciada uma taxa de gravidezes viáveis superior a 80%. Além disso, alertaram para a heterogeneidade clínica existente entre os estudos analisados, refletindo a controvérsia em termos de indicações para realização da metroplastia histeroscópica (desde história com apenas um episódio de parto pré-termo, passando por casos de infertilidade inexplicada, e incluindo também casos em que foi detetado um septo uterino sem associação com história reprodutiva adversa).<sup>30</sup>

Quando se tenham verificado apenas dois abortamentos, apesar de ainda não se considerarem “de repetição/recorrentes”, sem presença de outras causas identificáveis, também é aconselhável considerar-se o tratamento endoscópico. Em casos de apenas um abortamento, mantém-se controversa a decisão terapêutica, devendo optar-se por uma abordagem conservadora. Dado que na grande maioria dos casos (80–90%), com apenas um caso de abortamento, é mais provável seguir-se uma gestação sem intercorrências e resultar num nascimento vivo, do que o contrário.<sup>5</sup>

Também nos casos de parto pré-termo, deve ser considerada e oferecida a abordagem cirúrgica. Na revisão de Homer *et al.* assinala-se uma redução da sua incidência de 9% para 3%, pelo que foi aconselhado o tratamento, de forma a diminuir-se a probabilidade de recorrência.<sup>5</sup> Apesar disto, há também estudos que indicam que gravidezes consecutivas num útero malformado, geralmente vão aumentando o tempo de gestação e, eventualmente, acabam por ter partos de termo (ao mais próximos de termo), sem necessidade de cirurgia.<sup>38</sup>

Como indicações formais à resseção do septo, de acordo com a revisão de Homer *et al.*<sup>5</sup>, podem considerar-se as mulheres:

- com infertilidade inexplicável de longa duração;
- com mais de 35 anos;
- em que sejam realizadas laparoscopias ou histeroscopias por outras razões, e seja oportuno, e pareça lógico, proceder à incisão do septo no mesmo momento;
- em quem se contemple tratamentos de procriação medicamente assistida.

É, ainda, polémica a adoção de procedimentos terapêuticos profiláticos, com excisão do septo uterino, nos casos em que este seja detetado antes da existência de gestação e de manifestações reprodutivas adversas. A maior controvérsia existe, principalmente, nos casos de mulheres férteis, sendo essencial que haja uma reflexão/discussão entre a mulher e o seu médico, considerando os riscos e benefícios que poderá ter a intervenção antes de uma gravidez.<sup>3,5,11,20,38</sup>

A septoplastia/metroplastia histeroscópica, na abordagem das mulheres com infertilidade primária, pode ainda ser um motivo de debate. Ainda assim, há relatos de inúmeros estudos em que se observam melhorias nos resultados reprodutivos (nomeadamente, melhoria das taxas de gravidez) com realização desse procedimento em mulheres com útero septado e infertilidade inexplicada. No entanto, como referido na revisão de Homer *et al.*, a maioria dos estudos não utiliza dados randomizados ou controlados, baseando-se em estudos

observacionais. Assim, existem vários defensores de que o tratamento deve ser considerado e proposto às mulheres com estas anomalias uterinas, visto que existe um possível efeito benéfico na fecundação através destes procedimentos, e também porque existem benefícios potenciais na redução das taxas de abortamentos e de partos pré-termo.<sup>5,30,38</sup>

Nos casos de infertilidade, contudo, na presença de septo uterino, sem outra causa aparente, em que se planeie iniciar tratamentos de procriação medicamente assistida, é recomendado o tratamento. É também aconselhável que seja realizado cerca de 2 a 3 meses antes, tendo em conta o tempo de cicatrização que geralmente é necessário.<sup>3,4,9,30,41</sup>

Também existem dúvidas se, aquando da resseção completa do septo uterino, incluindo a sua porção cervical, poderá haver implicações na incompetência cervical em caso de gravidez. Assim, seria aconselhado poupar-se a porção cervical do septo completo, limitando-se a resseção do mesmo ao nível do orifício cervical interno.<sup>11</sup> No entanto, como foi analisado na revisão de Homer *et al.*<sup>5</sup>, a incidência de incompetência cervical do septo, após a excisão integral de um septo completo, é rara (apenas um caso de entre quarenta e três reportados, o que corresponde a 2,3%). Estes autores concluíram, ainda, que a conservação da porção cervical do septo completo não teria benefícios, podendo tornar-se uma desvantagem, por complicar a cirurgia histeroscópica e, possivelmente, também o parto por via vaginal. De acordo com os autores Reichman e Laufer<sup>4</sup>, dada a crescente facilidade com que se pode realizar a remoção do septo atualmente, e dado não existirem evidências concretas de incompetência cervical resultante do procedimento, é aconselhável a resseção do septo cervical.

### **5.8.2. Útero Arcuado**

O útero arcuado apresenta manifestações clínicas reduzidas e diferente abordagem terapêutica. Por não haver benefícios evidentes da intervenção cirúrgica, considera-se que é desnecessária quando na ausência de outras anomalias, sendo elevada a probabilidade de haver

gestações sem qualquer intercorrência.<sup>3,4,13,31</sup> Não deixa de ser possível considerar-se, contudo, em casos de abortamentos de repetição e infertilidade não explicadas por outros fatores, com presença de septos proeminentes ou largos, a realização de septoplastia histeroscópica.<sup>13</sup>

### **5.8.3. Útero Bicórneo e Didelfo**

Os úteros bicórneo e didelfo apresentam melhores resultados reprodutivos. Assim, Reichman e Laufer não recomendam tratamento cirúrgico logo aquando do diagnóstico em mulheres com infertilidade primária, por não existirem evidências de diminuição significativa da fertilidade em relação à população geral, com existência de casos comuns de gestação sem intervenções nesse sentido. Ainda assim, é aconselhada vigilância adequada, designadamente, o despiste de RCIU e de sinais precoces de trabalho de parto pré-termo, como o encurtamento cervical. Contrariamente, nos casos de úteros bicórneos em que se verifique história de abortamentos de repetição ou partos pré-termo, com exclusão de outras causas, pode realizar-se tratamento cirúrgico, com metroplastia de reunificação de Strassman. Este procedimento é mais frequentemente executado por laparotomia (apesar de haver alguns relatos de abordagem laparoscópica) e consiste numa incisão transversal sobre o fundo uterino, de corno a corno através da incisura mediana (evitando a junção útero-tubária), com abertura do útero (separando as paredes anterior e posterior), remoção do septo central e, finalmente, aproximação com conversão das duas cavidades uterinas numa só. Adicionalmente, é fulcral realizar uma cuidadosa avaliação, sobretudo para a exclusão ou confirmação de existência de um septo vaginal, devendo nesse caso, proceder-se à secção.<sup>3,13,30,38,42</sup> Relativamente a melhorias nos resultados reprodutivos após metroplastia de Strassman, por diagnóstico de útero bicórneo, Letterie relata taxas de sucesso, isto é, de partos de termo após o procedimento de 70–80%.<sup>3</sup>

Nas correções estruturais do útero, deve optar-se, sempre que for possível, por uma abordagem laparoscópica em detrimento da abordagem por laparotomia por ter menor morbidade e menos complicações obstétricas subsequentes.<sup>3,4,38</sup>

#### **5.8.4. Útero Unicórneo**

Relativamente ao útero unicórneo, não existe intervenção efetiva ou abordagem cirúrgica que permitam melhorar os resultados reprodutivos desta anomalia uterina, sendo aconselhável uma abordagem expectante. Nestes casos, porém, deve haver especial cuidado no decorrer da gestação, sendo aconselhável o acompanhamento por uma equipa obstétrica experiente. Deve, ainda, ser feita uma monitorização cuidadosa e precoce da gestação, para que possam ser adequadamente detetados sinais de RCIU ou de encurtamento cervical, visto este último ser sugestivo de parto pré-termo, podendo considerar-se a execução de uma *cerclage* cervical.<sup>3</sup>

Os casos de útero unicórneo que se manifestarem por infertilidade inexplicada podem beneficiar de tratamentos de procriação medicamente assistida.<sup>3</sup> Dadas as manifestações de um corno uterino rudimentar não-comunicante, deve ponderar-se a adoção de uma abordagem cirúrgica. Assim, quando for detetado endométrio funcionante nos cornos rudimentares, a correção aconselhada inclui a excisão cirúrgica, por via laparoscópica, do corno uterino, mesmo se assintomático até ao momento – a exceção pode ser colocada em raros casos de cornos uterinos rudimentares comunicantes com o colo ou com a cavidade uterina.<sup>3,4,9,13,38</sup> Já relativamente aos casos mais complexos, particularmente quando há grande distorção da anatomia, com dilatação dos cornos uterinos e espessamento do miométrio localizado na junção do corno uterino com o hemi-útero contralateral normal (com maior risco de hemorragia), pode ser necessária a abordagem por laparotomia. Nos casos em que não se verifica a presença de

endométrio funcionante, geralmente não é necessário considerar-se a sua excisão cirúrgica. O principal objetivo destas correções cirúrgicas é preservar a arquitetura do lado não afetado.<sup>3</sup>

#### **5.8.5. Agenesia ou hipoplasia Uterina/ Síndrome MRKH**

Por fim, em relação aos casos de agenesia ou hipoplasia uterina, as opções disponíveis para possibilitar descendência não são simples e podem não ser concretizáveis. Disto são exemplo a maternidade de substituição, com transferência dos embriões para outra mulher. Há também a possibilidade de transplantação uterina. Porém, ainda é necessário analisar as várias implicações, que abarcam o risco cirúrgico para a recipiente e para a doadora, a necessidade de terapêutica imunossupressora e os riscos potencialmente envolvidos, mas ainda desconhecidos, que a exposição *in utero* do embrião/feto a essa terapêutica pode representar. Apesar dos poucos relatos de transplantação uterina, estes foram bem sucedidos, tendo ocorrido o primeiro nascimento vivo após transplantação uterina em 2014, às 32 semanas (por pré-eclâmpsia), com adequado crescimento fetal para a idade gestacional.<sup>4,38,43-45</sup>

## 6. Conclusão

Quando existem perturbações na embriogénese uterina normal, podem ocorrer diferentes malformações congénitas uterinas. Podem considerar-se três mecanismos principais: aplasia ou hipoplasia – por desenvolvimento ausente ou incompleto, respetivamente, de um ou dos dois canais de Müller (entre a 6<sup>a</sup> e a 8<sup>a</sup> semanas de embriogénese) –, defeitos na fusão dos canais de Müller (entre a 8<sup>a</sup> e a 10<sup>a</sup> semanas de embriogénese) e anomalias na reabsorção do septo inter-Mülleriano (entre a 11<sup>a</sup> e a 12<sup>a</sup> semanas de embriogénese). Pela próxima associação do desenvolvimento do trato urinário com o do aparelho genital feminino é fundamental que, na deteção de um dos dois tipos de anomalias, uterina ou renal, seja investigada a existência do outro.

Consideram-se vários fatores etiológicos possivelmente responsáveis, nomeadamente agentes teratogénicos, fatores genéticos, cromossómicos, familiares, ambientais e multifatoriais. Porém, ainda não está completamente esclarecida qual a sua influência e/ou forma de atuação.

Pela diversidade de malformações do aparelho genital feminino revelou-se fundamental a sua organização num sistema de classificação. Atualmente encontram-se disponíveis vários sistemas válidos, salientando-se a Classificação da ESHRE/ESGE por ser a mais recente e reunir grande consenso entre vários especialistas. Considera-se que a partir de um adequado sistema de classificação possam elaborar-se protocolos de diagnóstico e tratamento adequados a cada tipo de malformações congénitas uterinas, tornando a sua abordagem mais eficiente.

A quantificação da incidência de anomalias congénitas é de grande complexidade e de pouco rigor, variando nos diferentes trabalhos de investigação. Muitas mulheres com anomalias congénitas uterinas não são diagnosticadas por terem sucesso reprodutivo, sendo as prevalências descritas inferiores à prevalência real. A adoção de diferentes métodos de estudo

e critérios de diagnóstico, e a interpretação irregular dos sistemas de classificação pelos diferentes investigadores, também contribui para a inconsistência destes dados.

As anomalias congénitas uterinas manifestam-se frequentemente na idade adulta através de eventos reprodutivos adversos, destacando-se a infertilidade e os maus desfechos obstétricos. Alguns casos, no entanto, podem ser diagnosticados na puberdade através de amenorreia primária. Parece existir maior dificuldade em manter uma gravidez sem intercorrências, do que a conceção, visto que os casos de infertilidade geralmente estão associados a outros fatores etiológicos.

No estudo imagiológico, a associação de histeroscopia com laparoscopia, a histerossonografia, a ecografia tridimensional e a ressonância magnética são considerados os métodos com maior sensibilidade e especificidade para proceder à avaliação das anomalias uterinas congénitas, podendo ser consideradas boas técnicas de diagnóstico. A ecografia bidimensional deve ser usada em primeira linha e complementada com estudos tridimensionais ou com recurso à ressonância magnética. A ecografia tridimensional e a ressonância magnética, não sendo invasivas e por terem valor diagnóstico comparável à histeroscopia, parecem ser técnicas de diagnóstico extremamente promissoras. Por sua vez, apesar da histeroscopia e da laparoscopia serem invasivas, possibilitam o tratamento concomitante das malformações diagnosticadas.

A necessidade de correção das malformações uterinas varia caso a caso e depende dos sinais e sintomas presentes, do grau de alteração da anatomia do útero, da história da mulher, sobretudo em termos de complicações obstétricas, da sua idade e dos seus planos reprodutivos, não sendo obrigatória a intervenção apenas pelo diagnóstico da anomalia congénita uterina.

O útero septado é a anomalia uterina que, além de mais prevalente e com piores resultados reprodutivos, é mais facilmente passível de tratamento, nomeadamente por metroplastia/septoplastia histeroscópica. Verificam-se melhorias significativas nos resultados

reprodutivos. O útero arcuado, malformação uterina geralmente inocente, não apresenta benefícios evidentes com intervenção cirúrgica, sendo esta desnecessária quando não existam outras anomalias. Os úteros bicórneo e didelfo têm, geralmente, melhores resultados reprodutivos. Contudo, se associados a maus resultados reprodutivos, pode ser considerada a correção cirúrgica, como a metroplastia de reunificação de Strassman. Não existindo uma abordagem cirúrgica efetiva na melhoria dos resultados reprodutivos nos casos de útero unicórneo, deve ser feita uma monitorização cuidadosa e precoce da gestação. Além disso, é fulcral despistar e remover profilaticamente a presença de um corno uterino rudimentar, pelo risco de complicações graves que lhe estão associadas. Nos casos de agenesia ou hipoplasia do útero (síndrome MRKH), para que haja descendência, podem considerar-se a maternidade de substituição ou a transplantação uterina, que já têm relatos de resultados favoráveis.

Geralmente as anomalias congénitas uterinas não são a única causa destes resultados reprodutivos, devendo ser excluídas outras. Contudo, em casos de infertilidade não explicável por outras causas além da presença das anomalias, pode mostrar-se vantajosa a associação de procedimentos de reprodução medicamente assistida.

Quando é detetado um qualquer tipo de malformação uterina, é fundamental o bom senso e adequação na escolha dos métodos de avaliação, diagnóstico, classificação e tratamento. Em cada caso deverá agir-se de acordo com as apresentações clínicas e vantagens para a mulher, de acordo com os seus planos reprodutivos.

## **7. Agradecimentos**

À Professora Doutora Margarida Figueiredo Dias, a minha orientadora, e à Dr.<sup>a</sup> Vera Nobre Ramos, a minha coorientadora, que prontamente se disponibilizaram a orientar o meu trabalho, prestando um apoio inestimável na sua elaboração. Por todos os conselhos, esclarecimento de dúvidas, acesso a materiais de consulta, e enquadramento do trabalho à prática clínica de Ginecologia, o meu muito obrigada.

À minha família, em especial à minha mãe, por ser incansável no seu apoio, por me compreender melhor que ninguém, e por, apesar de longe, estar sempre tão perto.

Ao André, o meu irmão, por me fazer sentir “gigante”, seguindo os meus passos, aperfeiçoando-os, e tornando-se cada vez “maior”.

Ao Miguel, que nunca me deixa esquecer do quanto eu sou capaz, me faz sempre acreditar que consigo ainda mais e melhor, e que todos os meus (nossos) sonhos são possíveis.

Às minhas amigas e colegas, por todo o apoio, motivação, conselhos e partilhas.

Por fim, a todos que, mesmo não estando individualmente nomeados, foram importantes para a realização deste trabalho.

## 8. Referências Bibliográficas

1. Hassan M-AM, Lavery SA, Trew GH. Congenital uterine anomalies and their impact on fertility. *Womens. Health (Lond. Engl)*. 2010;6(3):443-61. doi:10.2217/whe.10.19.
2. Grimbizis GF, Campo R. Congenital malformations of the female genital tract: the need for a new classification system. *Fertil. Steril*. 2010;94(2):401-407. doi:10.1016/j.fertnstert.2010.02.030.
3. Letterie GS. Management of congenital uterine abnormalities. *Reprod. Biomed. Online* 2011;23(1):40-52. doi:10.1016/j.rbmo.2011.02.008.
4. Reichman DE, Laufer MR. Congenital uterine anomalies affecting reproduction. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol*. 2010;24(2):193-208. doi:10.1016/j.bpobgyn.2009.09.006.
5. Homer H a., Li TC, Cooke ID. The septate uterus: A review of management and reproductive outcome. *Fertil. Steril*. 2000;73(1):1-14. doi:10.1016/S0015-0282(99)00480-X.
6. Torgal I, Carvalho MJ. 02. Embriologia do Aparelho Genital Feminino. In: *Manual de Ginecologia - Volume I*; 2009.
7. Yoo R-E, Cho JY, Kim SY, Kim SH. A systematic approach to the magnetic resonance imaging-based differential diagnosis of congenital Müllerian duct anomalies and their mimics. *Abdom. Imaging* 2014;40(1):192-206. doi:10.1007/s00261-014-0195-9.
8. Torgal I, Carvalho MJ. 06. Malformações do aparelho genital feminino. In: *Manual de Ginecologia - Volume I*; 2009.
9. Saravelos SH, Cocksedge KA, Li TC. Prevalence and diagnosis of congenital uterine anomalies in women with reproductive failure: A critical appraisal. *Hum. Reprod. Update* 2008;14(5):415-429. doi:10.1093/humupd/dmn018.
10. Lin PC, Bhatnagar KP, Nettleton GS, Nakajima ST. Female genital anomalies affecting

- reproduction. *Fertil. Steril.* 2002;78(5):899-915. doi:10.1016/S0015-0282(02)03368-X.
11. Attaran M, Goldberg JM, Falcone T. The Role of Hysteroscopy in Infertility. In: *Hysteroscopy: Office Evaluation and Management of the Uterine Cavity*. First Edit. Elsevier Inc.; 2009:149-155. doi:10.1016/B978-032304101-0.50019-9.
  12. Barakat AJ. Association of unilateral renal agenesis and genital anomalies. *Case Reports Clin. Pract. Rev.* 2002;3(2):57-60. Available at:  
[http://www.gfmer.ch/International\\_activities\\_En/PDF/Renal\\_agenesis.pdf](http://www.gfmer.ch/International_activities_En/PDF/Renal_agenesis.pdf).
  13. Troiano RN, McCarthy SM. Mullerian duct anomalies: imaging and clinical issues. *Radiology* 2004;233(1):19-34. doi:10.1148/radiol.2331020777.
  14. Fedele L, Bianchi S, Agnoli B, Tozzi L, Vignali M. Urinary tract anomalies associated with unicornuate uterus. *J. Urol.* 1996;155(3):847-8. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8583590>.
  15. Li S, Qayyum A, Coakley F V, Hricak H. Association of renal agenesis and mullerian duct anomalies. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 2000;24(6):829-34. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11105695>.
  16. Oppelt P, Have M von, Paulsen M, et al. Female genital malformations and their associated abnormalities. *Fertil. Steril.* 2007;87(2):335-342. Available at:  
[http://apps.elsevier.es/watermark/ctl\\_servlet?\\_f=10&pident\\_articulo=90014611&pident\\_usuario=0&pcontactid=&pident\\_revista=605&ty=40&accion=L&origen=zonadelectura&web=www.elsevier.es&lan=en&fichero=605v87n02a90014611pdf001.pdf](http://apps.elsevier.es/watermark/ctl_servlet?_f=10&pident_articulo=90014611&pident_usuario=0&pcontactid=&pident_revista=605&ty=40&accion=L&origen=zonadelectura&web=www.elsevier.es&lan=en&fichero=605v87n02a90014611pdf001.pdf).
  17. Hammoud AO, Gibson M, Peterson CM, Kerber RA, Mineau GP, Hatasaka H. Quantification of the Familial Contribution to Mullerian Anomalies. *Obstet. Gynecol.* 2008;111(2):378-384. Available at:  
<http://content.lib.utah.edu/utis/getfile/collection/uspace/id/1508/filename/image>.
  18. Harger JH, Archer DF, Marchese SG, Muracca-Clemens M, Garver KL. Etiology of

- recurrent pregnancy losses and outcome of subsequent pregnancies. *Obstet. Gynecol.* 1983;62(5):574-81. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6604890>.
19. Mikkilä SP, Janas M, Karikoski R, Tarkkila T, Simola KO. X-linked laterality sequence in a family with carrier manifestations. *Am. J. Med. Genet.* 1994;49(4):435-8. doi:10.1002/ajmg.1320490417.
  20. Patton PE, Novy MJ, Lee DM, Hickok LR. The diagnosis and reproductive outcome after surgical treatment of the complete septate uterus, duplicated cervix and vaginal septum. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2004;190(6):1669-1678. doi:10.1016/j.ajog.2004.02.046.
  21. American Fertility Society. The American Fertility Society classifications of adnexal adhesions, distal tubal occlusion, tubal occlusion secondary to tubal ligation, tubal pregnancies, müllerian anomalies and intrauterine adhesions. *Fertil. Steril.* 1988;49(6):944-55. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3371491>.
  22. Acien P. Embryological observations on the female genital tract. *Hum. Reprod.* 1992;7(4):437-45. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1522183>.
  23. Acien P, Acien M, Sánchez-Ferrer M. Complex malformations of the female genital tract. New types and revision of classification. *Hum. Reprod.* 2004;19(10):2377-84. doi:10.1093/humrep/deh423.
  24. Oppelt P, Renner SP, Brucker S, et al. The VCUAM (Vagina Cervix Uterus Adnex-associated Malformation) classification: a new classification for genital malformations. *Fertil. Steril.* 2005;84(5):1493-7. doi:10.1016/j.fertnstert.2005.05.036.
  25. Grimbizis GF, Gordts S, Di Spiezio Sardo A, et al. The ESHRE-ESGE consensus on the classification of female genital tract congenital anomalies. *Gynecol. Surg.* 2013;10(3):199-212. doi:10.1007/s10397-013-0800-x.
  26. Nahum GG. Uterine anomalies. How common are they, and what is their distribution

- among subtypes? *J. Reprod. Med.* 1998;43(10):877-87. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9800671>.
27. Acién P. Incidence of Müllerian defects in fertile and infertile women. *Hum. Reprod.* 1997;12(7):1372-6. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9262259>.
  28. Simón C, Martínez L, Pardo F, Tortajada M, Pellicer A. Müllerian defects in women with normal reproductive outcome. *Fertil. Steril.* 1991;56(6):1192-3. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1743344>.
  29. Sanfilippo JS, Wakim NG, Schikler KN, Yussman MA. Endometriosis in association with uterine anomaly. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1986;154(1):39-43. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3946502>.
  30. Valle RF, Ekpo GE. Hysteroscopic Metroplasty for the Septate Uterus: Review and Meta-Analysis. *J. Minim. Invasive Gynecol.* 2013;20(1):22-42.  
doi:10.1016/j.jmig.2012.09.010.
  31. Iverson REJ, DeCherney AH, Laufer MR. Clinical manifestations and diagnosis of congenital anomalies of the uterus. *Wolters Kluwer Heal. UpToDate* 2013. Available at: <http://www.uptodate.com.ezp.imu.edu.my/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-congenital-anomalies-of-the-uterus>.
  32. Nicolini U, Bellotti M, Bonazzi B, Zamberletti D, Candiani GB. Can ultrasound be used to screen uterine malformations? *Fertil. Steril.* 1987;47(1):89-93. Available at:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3539645>.
  33. Saravelos SH, Cocksedge KA, Li TC. The pattern of pregnancy loss in women with congenital uterine anomalies and recurrent miscarriage. *Reprod. Biomed. Online* 2010;20(3):416-422. doi:10.1016/j.rbmo.2009.11.021.
  34. Carrascosa PM, Capuñay C, Vallejos J, Martín López EB, Baronio M, Carrascosa JM. Virtual hysterosalpingography: a new multidetector CT technique for evaluating the

- female reproductive system. *Radiographics* 2010;30(3):643-661.  
doi:10.1148/rg.303095732.
35. Reuter KL, Daly DC, Cohen SM. Septate versus bicornuate uteri: errors in imaging diagnosis. *Radiology* 1989;172(3):749-52. doi:10.1148/radiology.172.3.2528160.
  36. Fedele L, Dorta M, Brioschi D, Massari C, Candiani GB. Magnetic resonance evaluation of double uteri. *Obstet. Gynecol.* 1989;74(6):844-7. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2586948>.
  37. Bettocchi S, Ceci O, Nappi L, Pontrelli G, Pinto L, Vicino M. Office hysteroscopic metroplasty: three “diagnostic criteria” to differentiate between septate and bicornuate uteri. *J. Minim. Invasive Gynecol.* 2007;14(3):324-8. doi:10.1016/j.jmig.2006.11.010.
  38. Iverson RE, Decherney AH, Laufer MR, et al. Surgical management of congenital uterine anomalies. *UpToDate* 2014:9-12.
  39. Ayhan A, Yücel I, Tuncer ZS, Kişnişçi HA. Reproductive performance after conventional metroplasty: an evaluation of 102 cases. *Fertil. Steril.* 1992;57(6):1194-6. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1601139>.
  40. Fedele L, Arcaini L, Parazzini F, Vercellini P, Di Nola G. Reproductive prognosis after hysteroscopic metroplasty in 102 women: life-table analysis. *Fertil. Steril.* 1993;59(4):768-72. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8458494>.
  41. Kirsop R, Porter R, Torode H, Smith D, Saunders D. The Role of Hysteroscopy in Patients Having Failed IVF/GIFT Transfer Cycles. *Aust. New Zeal. J. Obstet. Gynaecol.* 1991;31(3):263-264. doi:10.1111/j.1479-828X.1991.tb02795.x.
  42. Lolis DE, Paschopoulos M, Makrydimas G, Zikopoulos K, Sotiriadis A, Paraskevaïdis E. Reproductive outcome after strassman metroplasty in women with a bicornuate uterus. *J. Reprod. Med.* 2005;50(5):297-301. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15971476>.

43. Erman Akar M, Ozkan O, Aydinuraz B, et al. Clinical pregnancy after uterus transplantation. *Fertil. Steril.* 2013;100(5):1358-63.  
doi:10.1016/j.fertnstert.2013.06.027.
44. Ozkan O, Akar ME, Ozkan O, et al. Preliminary results of the first human uterus transplantation from a multiorgan donor. *Fertil. Steril.* 2013;99(2):470-6.  
doi:10.1016/j.fertnstert.2012.09.035.
45. Brännström M, Johannesson L, Bokström H, et al. Livebirth after uterus transplantation. *Lancet (London, England)* 2015;385(9968):607-16.  
doi:10.1016/S0140-6736(14)61728-1.