

Endometrite crônica e infertilidade

Chronic endometritis and infertility

Leisa Beatriz Grando¹

Descritores

Endometrite crônica; Histeroscopia; Imuno-histoquímica; Resultados reprodutivos; Infertilidade

Keywords

Chronic endometrites; Hysteroscopy; Immunohistochemistry; Reproductive outcomes; Infertility

RESUMO

A endometrite crônica (EC) é uma doença que, apesar de ainda pouco investigada, tem sido associada a resultados reprodutivos desfavoráveis. Estudos têm mostrado que a EC pode prejudicar a receptividade endometrial, levando a falhas de implantação e perdas gestacionais recorrentes. Os métodos padronizados para diagnóstico incluem histeroscopia, histologia para pesquisa de plasmócitos e cultura endometrial para identificação de agentes bacterianos. O tratamento com antibióticos para EC parece melhorar as taxas de gestação e nascidos vivos em pacientes com falhas de implantação e perdas gestacionais recorrentes sem causa conhecida. Esta publicação tem por objetivo fazer uma revisão da etiologia, fisiopatologia, diagnóstico e tratamento da EC, seu impacto no microambiente endometrial e sua associação com infertilidade. Esta revisão narrativa da literatura atualizada sintetiza os achados encontrados em bases de dados computadorizadas.

ABSTRACT

Chronic endometritis (CE) is a poorly investigated disease, which has been related to adverse reproductive outcomes. Published studies have shown that CE can impair endometrial receptivity, which is associated with implantation failure and recurrent pregnancy loss. The standard tools for diagnosis include hysteroscopy, histology to identification of plasma cells and endometrial culture for identification of bacterial pathogens. Effective antibiotic treatment for CE seems to improve the pregnancy and live birth rates in patients with implantation failure and unexplained recurrent pregnancy loss. This paper intends to provide an overview of etiology, pathophysiology, diagnosis and treatment of CE, its impact on endometrial microenvironment and its association with infertility. This narrative review of the current literature synthesizes the findings retrieved from searches in computerized databases.

INTRODUÇÃO

O processo de implantação é complexo e está diretamente relacionado a dois fatores principais: o fator embrionário e a receptividade endometrial. Diferentes estágios estão envolvidos na implantação: decidualização endometrial, aposição embrionária, adesão, penetração e invasão trofoblástica, sendo regulados por células imunocompetentes e citocinas.⁽¹⁾ Esse processo ocorre durante a janela de implantação e qualquer condição que interrompa ou modifique algum dos fatores pode interferir negativamente na fertilidade.⁽²⁾ Um número significativo de evidências tem demonstrado que o endométrio normal é uma importante parte no processo de implantação. Quando embriões de boa qualidade falham na implantação, patologias endometriais estão frequentemente presentes.⁽³⁾

Muitos estudos têm demonstrado alta prevalência de endometrite crônica (EC) em mulheres inférteis (2,8%-56,8%), em mulheres com falhas recorrentes de implantação (14%-67,5%) e em mulheres com perdas gestacionais recorrentes (9,3%-67,6%); seu diagnóstico deve ser considerado, principalmente, nas pacientes sem causa definida e sem alteração estrutural intrauterina.^(4,5) Considerando sua alta prevalência, a EC não deve ser ignorada durante o tratamento para fertilidade.

Submetido:

08/09/2020

Aceito:

03/12/2020

1. Hospital Universitário, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, SC, Brasil.

Conflito de interesses:

Nada a declarar.

Autor correspondente:

Leisa Beatriz Grando
Avenida Rio Branco, 847/309, Centro, 88015-205, Florianópolis, SC, Brasil.
leisagrando@hotmail.com

Como citar?

Grando LB. Endometrite crônica e infertilidade. Femina 2021;49(2):109-14

Pesquisas também têm mostrado que as taxas de gravidez são inferiores nas pacientes com EC em relação às pacientes sem a patologia (7,7% vs. 31,3%, respectivamente). Isso também ocorre para as taxas de sucesso após fertilização, que são menores em relação às pacientes sem EC (15% vs. 46%, respectivamente).⁽²⁾

ETIOLOGIA

Hoje já é aceito o conceito de que a cavidade uterina não é estéril e que está continuamente exposta às bactérias do trato genital. A presença de microrganismos não significa obrigatoriamente infecção, mas a interação entre agentes infecciosos e o ambiente endometrial é vista hoje como fator crítico determinante da presença de patologia.^(1,4)

Os mecanismos de defesa do hospedeiro para restringir a proliferação e a invasão bacteriana envolvem o muco cervical, os componentes celulares imunológicos como neutrófilos, macrófagos, células *natural killers* (NK) e os elementos inatos do sistema imune, incluindo peptídeos antimicrobianos naturais presentes na mucosa endometrial. Microrganismos formam biofilmes que dificultam a ação dos mecanismos de defesa do hospedeiro, assim como a ação de antibióticos naturais e sintéticos.⁽⁵⁾

Estudos utilizando cultura de tecido endometrial de pacientes com suspeita histeroscópica de EC têm demonstrado alta prevalência de *Mycoplasma* e *Ureaplasma* sp. (24%), além da presença de bactérias comuns, como frequentes agentes etiológicos.^(6,7) As bactérias comuns mais frequentemente encontradas e que podem ser causa de EC são as mesmas encontradas na área urogenital, tais como *Streptococcus* sp., *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus* sp. e *Corynebacterium*. Outros agentes como *Chlamydia trachomatis* e *Neisseria gonorrhoeae* são pouco frequentes em pacientes com EC (2%-7% e 0%-8%, respectivamente). Não se pode excluir que microrganismos como fungos e bactérias anaeróbicas possam estar presentes.^(4,7,8) Em países em desenvolvimento, *Mycobacterium tuberculosis* é um microrganismo causador de EC granulomatosa.^(9,10)

O microrganismo causador da EC não é identificado em aproximadamente um terço das pacientes, mesmo quando realizadas culturas de tecido endometrial. Em pesquisa publicada por Cicinelli *et al.*,⁽¹¹⁾ patógenos foram encontrados em 73% das culturas de tecido endometrial de pacientes com diagnóstico histológico de EC. Observou-se também que o patógeno encontrado nas culturas de tecido endometrial e na secreção vaginal foram os mesmos em apenas 32,6% dos casos. Esses resultados sugerem que a cultura da secreção vaginal não identifica o microbioma endometrial em todas as pacientes, além do fato de que essas bactérias não necessariamente ascendem através da vagina.⁽⁸⁾

A pesquisa do agente etiológico tem sido fortemente indicada e realizada por meio da cultura de tecido en-

dometrial na maioria das pesquisas publicadas. Entretanto, nem todos os microrganismos são “culturáveis” pelos métodos tradicionais, entre eles *Ureaplasma* sp., *Mycoplasma hominis* e *Gardnerella vaginalis*. Técnicas de biologia molecular, já utilizada para a pesquisa de *Chlamydia*, têm sido propostas para a pesquisa de bactérias comuns, para melhorar resultados na identificação do agente etiológico.^(4,12)

Moreno *et al.*⁽¹²⁾ publicaram estudo utilizando *real-time polymerase chain reaction* (RT-PCR) para a pesquisa de nove patógenos associados à EC: *Chlamydia trachomatis*, *Enterococcus*, *Escherichia coli*, *Gardnerella vaginalis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Mycoplasma hominis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Staphylococcus* e *Streptococcus*. Os resultados da pesquisa dos patógenos por biologia molecular foram comparados com os três clássicos métodos diagnósticos para EC: histologia, histeroscopia e cultura microbiana. O diagnóstico por biologia molecular demonstrou 75% de sensibilidade, 100% de especificidade, valor preditivo positivo de 100% e negativo de 25%, 0% de falso-positivo e 25% de falso-negativo. Os resultados obtidos foram similares ao dos três métodos juntos, com um grau de concordância de 76,92%, demonstrando que o método pode oferecer informações adicionais para melhorar o diagnóstico e o manejo clínico da EC nas pacientes inférteis.

Com o avanço da tecnologia e a introdução de novas técnicas, a flora constituída por *Lactobacillus* tem sido relatada como predominante em mulheres saudáveis, assim como a flora vaginal normal.⁽⁴⁾ Novas pesquisas são necessárias para melhorar a identificação do microbioma endometrial.⁽¹¹⁾

FISIOPATOLOGIA

A EC é uma inflamação persistente do endométrio, caracterizada pela presença de plasmócitos no estroma endometrial, o que não é um achado comum, exceto imediatamente antes e durante a menstruação.⁽⁴⁾

O endométrio é o único tecido que sofre alterações cíclicas mensais resultando em menstruação, proliferação, secreção e decidualização, sob influência de esteroides ovarianos. Em condições fisiológicas, o endométrio contém uma grande variedade de células imunocompetentes, células NK, macrófagos, linfócitos T e neutrófilos, cuja composição e densidade flutuam periodicamente. Essas mudanças ciclo-dependentes na subpopulação de leucócitos e seus mediadores provavelmente têm papel importante na receptividade endometrial e na implantação embrionária.^(1,8)

Evidências científicas sugerem que a EC modifica o microambiente endometrial em diferentes níveis, levando a uma desestabilização na coexistência habitual entre imunidade endometrial e os microrganismos.⁽⁵⁾ Inicialmente promove mudanças na imunocompetência das células endometriais, o que afeta a produção de citocinas inflamatórias. Esse dano na função endometrial tem impacto

negativo na decidualização, modificando a expressão dos receptores de esteroides sexuais, ou seja, determina um aumento dos receptores estrogênicos e proliferação celular, diminuindo apoptose e gerando um consequente atraso na diferenciação endometrial no meio da fase secretora, o que afeta a receptividade endometrial.^(4,5,8)

A principal característica da EC é a infiltração estromal de plasmócitos na camada funcional e próximo à camada basal do endométrio e a massiva infiltração de células B, que são precursoras de plasmócitos. Os plasmócitos representam um braço da diferenciação das células B dentro do sistema imune. No útero, plasmócitos raramente estão presentes em condições normais.⁽²⁾ Além da detecção de plasmócitos, outras alterações em nível tecidual podem ser observadas, como aumento da densidade de células estromais, edema superficial estromal, dissociação de maturação entre epitélio e estroma e importante reação pré-decidual na fase secretora tardia.^(4,8)

Outra evidência tem associado EC com falha reprodutiva. Fisiologicamente, a contratilidade uterina é anterógrada na fase proliferativa, ou seja, do fundo para o istmo, e retrógrada, do istmo em direção às trompas, na fase periovulatória e secretora, para favorecer a migração dos espermatozoides. Um estudo recente mostrou que a EC pode alterar a direção e o ritmo da contratilidade uterina, modificando a motilidade e determinando sintomas como dor pélvica e dismenorreia, além de dificultar a implantação e prejudicar a fertilidade.^(1,2,4)

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico clínico de EC é um desafio para os ginecologistas, pois cerca de 25% das pacientes são assintomáticas e, quando presentes, os sintomas são geralmente de intensidade leve e inespecíficos, como desconforto pélvico, dispareunia, leucorreia e sangramento uterino anormal, esse último descrito como queixa mais frequente.^(13,14) Além disso, marcadores inflamatórios em sangue periférico, como proteína C reativa, leucocitose e interleucina 6, não predizem a presença da patologia.^(1,8)

O padrão-ouro para o diagnóstico de EC é a detecção histológica de plasmócitos no estroma endometrial.⁽¹⁵⁾ Embora plasmócitos possam ser detectados pela histologia convencional com coloração de hematoxilina-eosina (HE), sua identificação é difícil, mesmo para patologistas experientes.^(8,16) A alta variação intra e interobservadores torna o diagnóstico histológico limitado.^(15,17)

A detecção por imuno-histoquímica de Syndecan-1, também conhecido como CD138, um antígeno específico da superfície celular dos plasmócitos, é usada para complementação diagnóstica.⁽¹⁾ McQueen *et al.*⁽¹⁸⁾ encontraram taxas de diagnóstico com utilização de CD138 significativamente superiores às encontradas com histologia convencional (56% vs. 13%). É consenso atual a associação de histologia convencional (HE) e imuno-histoquímica (CD138) como critérios diagnósticos de EC.⁽¹⁵⁾ A técnica com o uso de imuno-histoquímica apresenta

muitas vantagens: elimina a interferência de células com aspecto plasmocitoide, reduz o tempo requerido para a localização de plasmócitos e diminui falso-positivos da histologia convencional, aumentando a sensibilidade do método. Além de simplificar a pesquisa, aumenta a concordância intra e interobservadores.^(2,4)

No que diz respeito à histologia, muitos critérios diagnósticos ainda precisam ser definidos, tais como aspectos técnicos de preparo para imuno-histoquímica e número de plasmócitos necessários para diagnóstico, pois não existe consenso em nível internacional.⁽⁴⁾ Alguns autores consideram que a presença de apenas um plasmócito já é suficiente para o diagnóstico,^(2,4) outros consideram um valor de corte de cinco ou mais células em 10 campos de grande aumento,^(13,19,20) e outros ainda estipulam a presença de cinco ou mais plasmócitos por cada 20 campos de grande aumento.⁽²¹⁾

Outro fator que pode dificultar o diagnóstico histológico diz respeito à quantidade mínima de material para biópsia. Algumas amostras de tecido endometrial são superficiais e insuficientes para detectar plasmócitos da camada basal do endométrio secretor. O grau de profundidade da infiltração plasmocitária pode variar de acordo com a fase do ciclo.⁽¹⁾ Da mesma forma, em muitos casos, a endometriose está restrita a áreas focais do endométrio, não abrangendo a totalidade da cavidade. Independentemente da fase, a data cronológica do ciclo deve ser precisa para diminuir as variações ciclo-dependentes.⁽²⁾

Em estudo publicado por Kitaya e Yasuo⁽¹⁶⁾ pesquisando EC em peças de histerectomia, os autores utilizaram toda a espessura do endométrio, independentemente da fase do ciclo menstrual, e observaram que a ocorrência de EC foi semelhante para as duas fases: proliferativa (10,9%) e secretora (9,3%). O que diferenciou a pesquisa de Kitaya e Yasuo⁽¹⁶⁾ foi a inclusão da camada basal nas amostras de biópsia.

A histeroscopia com a utilização de solução salina (*fluid hysteroscopy*), método diagnóstico minimamente invasivo, permite a visualização direta da cavidade uterina e a identificação de sinais visuais de inflamação, direcionando a coleta da biópsia para locais suspeitos. Considerando a dificuldade de coleta de tecido de toda a espessura endometrial durante a histeroscopia, incluindo a camada basal, o procedimento tem sido realizado preferencialmente na fase proliferativa do ciclo.^(1,13)

Cicinelli *et al.*⁽²²⁾ encontraram prevalência de EC em 20% das pacientes que realizaram histeroscopia por diferentes indicações e em 37% de mulheres inférteis. Quando comparada com o diagnóstico histológico, a histeroscopia com solução salina mostrou alta acurácia diagnóstica (93,4%).⁽²³⁾

Cicinelli *et al.*⁽¹⁷⁾ publicaram recentemente um estudo observacional randomizado controlado com o objetivo de elaborar um consenso nos critérios histeroscópicos para o diagnóstico de EC, ou seja, propor um padrão, tanto para a terminologia como para os critérios de imagem, beneficiando os campos da clínica e da pesquisa.

Na proposta final, os critérios diagnósticos, segundo a publicação de Cicinelli *et al.*,⁽¹⁷⁾ foram os seguintes: (1) *strawberry aspect*, como imagem típica de hiperemia focal ou difusa apresentando pontos brancos de permeio (Imagem 1); (2) hiperemia focal, como pequenas áreas de endométrio hiperemiado (Imagem 2); (3) pontos hemorrágicos, como áreas focais avermelhadas com bordas agudas e irregulares possivelmente em continuidade com capilares (Imagem 3); (4) micropólipos, como pequenas protruções pedunculadas e vascularizadas na superfície endometrial medindo menos de 1 mm, distribuídas em áreas focais ou em toda a cavidade (Imagens 4 e 5); e (5) aparência pálida e espessa do endométrio na fase folicular por causa de edema estromal (achado normal na fase secretora) (Imagem 6). O estudo mostrou um impacto positivo, com substancial concordância entre observadores (Figura 1).

Liu *et al.*⁽²⁴⁾ publicaram uma proposta de escore histeroscópico para diagnóstico de EC, levando em consideração os mesmos parâmetros morfológicos endometriais já descritos em diversas publicações. Na proposta dos autores, a presença de duas imagens histeroscópicas diferentes ou a presença de hiperemia endometrial difusa já definiriam como alta probabilidade diagnóstica de EC.

Segundo pesquisa publicada por Song *et al.*,⁽²⁵⁾ a ausência que sinais histeroscópicos não descarta a possibilidade de EC, pois 17,8% das pacientes com presença de plasmócitos no tecido endometrial não apresentavam sinais na histeroscopia. Eles observaram que o grau de concordância interobservadores foi maior na presença de hiperemia e micropólipos. E observaram também, como outros autores, que quanto maior a alteração histeroscópica relatada, maior o número de plasmócitos encontrados.^(11,14,23)

Além disso, pesquisas sugerem que a histeroscopia com solução salina pode remover mecanicamente o biofilme bacteriano que protege esses microrganismos dos anticorpos locais.⁽¹⁾

Yang *et al.*⁽²⁶⁾ argumentam que a histeroscopia permite a visualização de toda a cavidade uterina, o que possibilita a identificação de imagens sugestivas de EC, direcionando de forma adequada a coleta de material para biópsia. Acreditam ainda que a biópsia coletada às cegas tem valor clínico limitado, pois, além de não direcionar a coleta para áreas suspeitas, não abrangeria toda a cavidade.

A completa avaliação diagnóstica vai requerer histeroscopia e biópsia endometrial com estudo histológico.



Figura 1. Imagem 1: *strawberry aspect*, como típica imagem de hiperemia focal ou difusa apresentando pontos brancos de permeio; Imagem 2: hiperemia focal, como pequenas áreas de endométrio hiperemiado; Imagem 3: pontos hemorrágicos, como áreas focais avermelhadas com bordas agudas e irregulares possivelmente em continuidade com capilares; Imagens 4 e 5: micropólipos, como pequenas protruções pedunculadas e vascularizadas na superfície endometrial medindo menos de 1 mm, distribuídas em áreas focais ou em toda a cavidade; Imagem 6: aparência pálida e espessa do endométrio na fase folicular por causa de edema estromal (achado normal na fase secretora)

co (HE) e por imuno-histoquímica para a detecção de CD138, além da pesquisa do agente infeccioso.

TRATAMENTO E RESULTADOS

O tratamento com antibióticos restabelece a normalidade tanto do ponto de vista histeroscópico como histológico, assim como melhora as taxas de implantação e de nascidos vivos, além de diminuir as taxas de abortamentos, entretanto mais estudos são necessários para corroborar esses achados.⁽¹⁾

Segundo pesquisas publicadas, estima-se que até um terço das pacientes não tem a identificação do agente etiológico.^(11,27) Nesses casos, tratamento antimicrobiano empírico tem sido utilizado, com melhora nos sintomas e na histologia. A droga mais utilizada é a doxiciclina na dosagem de 100 mg por via oral (VO) duas vezes ao dia, por 10 a 14 dias (grau de evidência 2C). O uso da droga de forma empírica se mostrou eficaz na cura da EC.^(13,19,27)

Alternativa à doxiciclina tem sido a associação de ciprofloxacino e metronidazol na dosagem de 500 mg VO de cada droga por dia, durante 14 dias. Outra alternativa é a combinação de ofloxacino (400 mg/dia VO, por 14 dias) e metronidazol (500 mg/dia VO, por 14 dias).^(24,27) A taxa de cura descrita por Kitaya *et al.*⁽⁸⁾ para um único curso de doxiciclina foi de 92,3%, e após dois cursos usando como segunda alternativa a associação de ofloxacino e metronidazol, foi de 99,1%. McQueen *et al.*⁽²⁰⁾ obtiveram 94% de cura após um curso de tratamento e 100% após dois cursos utilizando os mesmos antibióticos já descritos.

Culturas negativas, na presença de sintomas ou achados histeroscópicos positivos, podem representar teste falso-negativo ou indicar a presença de *Chlamydia*. Nesses casos, a recomendação dos *guidelines* do *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) é o tratamento com ceftriaxona 250 mg intramuscular em dose única, associado à doxiciclina 100 mg VO e metronidazol 500 mg VO, ambos duas vezes ao dia, por 14 dias.⁽⁷⁾ Pesquisa publicada por Cicinelli *et al.*⁽⁷⁾ mostrou taxas de cura de EC superiores quando o tratamento foi baseado no antibiograma, em relação ao tratamento preconizado pelo CDC (78,4% vs. 50%).

Para pacientes alérgicas ou intolerantes à doxiciclina, tem sido sugerido também um curso de cinco dias de azitromicina, com dosagem de 500 mg VO no primeiro dia e depois 250 mg VO do segundo ao quinto dia. Esse esquema é efetivo para o tratamento de *Chlamydia*, bactérias comuns e *Mycoplasma*.⁽²⁷⁾

Os parceiros não costumam ser tratados. A repetição da histeroscopia com biópsia após o tratamento tem sido indicada, pois torna possível a avaliação da efetividade dos antibióticos na restauração da normalidade do ponto de vista histeroscópico e histológico.⁽¹³⁾

A eficácia do tratamento da EC para a melhora da fertilidade tem sido relatada em diversas pesquisas. Kitaya *et al.*⁽²⁸⁾ em estudo prospectivo de pacientes com falhas recorrentes de implantação, encontraram taxas de nas-

cidos vivos significativamente superiores nas pacientes tratadas para EC do que naquelas sem a patologia. As taxas de nascidos vivos após o primeiro ciclo de transferência embrionária foram de 32,8% e após três ciclos, de 38,8%, enquanto nas pacientes sem EC foram, respectivamente, de 22,1% e 27,9%.

Cicinelli *et al.*⁽⁶⁾ em estudo retrospectivo avaliando pacientes com falhas recorrentes de implantação, reportaram taxas de gestação clínica e nascidos vivos maiores nas pacientes curadas de EC por uso de antibióticos (65% e 61%, respectivamente) do que naquelas com EC persistente (33% e 13%, respectivamente).

McQueen *et al.*⁽¹⁸⁾ publicaram estudo prospectivo avaliando pacientes com perdas gestacionais recorrentes. A taxa de nascidos vivos foi significativamente maior nas pacientes sem EC, em comparação com pacientes com EC não tratada (87,1% vs. 67,6%). Em outro estudo prospectivo observacional, McQueen *et al.*⁽²⁰⁾ encontraram taxa de nascidos vivos por gestação significativamente maior após o tratamento de EC do que antes do tratamento (56% vs. 7%, respectivamente).

Yang *et al.*⁽²⁶⁾ publicaram estudo retrospectivo de pacientes com falha recorrente de implantação tratadas com antibióticos para EC. Essas pacientes apresentaram aumento significativo das taxas de implantação (18,6% vs. 4,9%) e das taxas de gestação (29,3% vs. 7,4%) no ciclo subsequente ao tratamento.

Vitagliano *et al.*⁽²⁹⁾ publicaram revisão sistemática e metanálise sobre o impacto da terapia antimicrobiana para EC nos resultados da fertilização *in vitro*, em pacientes com falhas recorrentes de implantação. Segundo os autores, os achados sugerem que a EC é um fator reversível de infertilidade, cujo reconhecimento e tratamento potencialmente melhoram as chances de sucesso em fertilizações subsequentes.

O melhor conhecimento do microbioma do trato reprodutivo permitirá o desenvolvimento de novas terapias com o objetivo não somente de eliminar a flora patogênica, mas também de estabelecer a flora que favorece o sucesso reprodutivo.⁽¹⁾

CONCLUSÃO

A EC tem sido frequentemente investigada em pacientes com infertilidade, e crescente número de evidências científicas tem associado a patologia com pobres resultados reprodutivos. A histeroscopia tem importante papel no diagnóstico, indicando melhores locais para biópsia. Apesar de haver grande concordância entre autores a respeito dos critérios diagnósticos histeroscópicos de EC, mais estudos são necessários para confirmar e validar sua importância e aplicabilidade. O padrão-ouro para o diagnóstico é o exame histológico endometrial com identificação de plasmócitos por imuno-histoquímica (CD138). Não existe, entretanto, consenso com relação ao mínimo volume de material de biópsia, assim como o número de plasmócitos necessários para

diagnóstico. Os dados disponíveis ainda são limitados e investigações com coortes maiores são necessárias. O tratamento com antibióticos é uma opção terapêutica efetiva para a EC, e pesquisas têm demonstrado resultados promissores na melhora das taxas de gestação e de nascidos vivos em pacientes com perdas gestacionais recorrentes sem causa definida, assim como sucesso nas pacientes com falhas recorrentes de implantação. Estudos prospectivos bem desenhados são necessários para confirmar esses dados, assim como estudos com a aplicação de novas técnicas para melhor definição da flora endometrial normal e patogênica.

REFERÊNCIAS

- Puente E, Alonso L, Laganà AS, Ghezzi F, Casarin J, Carugno J. Chronic endometritis: old problem, novel insights and future challenges. *Int J Fertil Steril.* 2020;13(4):250-6. doi: 10.22074/ijfs.2020.5779
- Xu Y, Mei J, Diao L, Li Y, Ding L. Chronic endometritis and reproductive failure: role of Syndecan-1. *Am J Reprod Immunol.* 2020;84(3):e13255. doi: 10.1111/aji.13255
- Moustafa S, Young SL. Diagnostic and therapeutic options in recurrent implantation failure. *F1000Res.* 2020;9(F1000 Faculty Rev):208. doi: 10.12688/f1000research.22403.1
- Kimura F, Takebayashi A, Ishida M, Nakamura A, Kitazawwa J, Morimune A, et al. Review: chronic endometritis and its effect on reproduction. *J Obstet Gynaecol Res.* 2019;45(5):951-60. doi: 10.1111/jog.13937
- Park HJ, Kim YS, Yoon TK, Lee WS. Chronic endometritis and infertility. *Clin Exp Reprod Med.* 2016;43(4):185-92. doi: 10.5653/cerm.2016.43.4.185
- Cicinelli E, Matteo M, Tinelli R, Lepera A, Alfonso R, Indraccolo U, et al. Prevalence of chronic endometritis in repeated unexplained implantation failure and the IVF success rate after antibiotic therapy. *Hum Reprod.* 2015;30(2):323-30. doi: 10.1093/humrep/deu292
- Cicinelli E, Matteo M, Tinelli R, Pinto V, Marinaccio M, Indraccolo U, et al. Chronic endometritis due to common bacteria is prevalent in women with recurrent miscarriage as confirmed by improved pregnancy outcome after antibiotic treatment. *Reprod Sci.* 2014;21(5):640-7. doi: 10.1177/1933719113508817
- Kitaya K, Takeuchi T, Mizuta S, Matsubayashi H, Ishikawa T. Endometritis: new time, new concepts. *Fertil Steril.* 2018;110(3):344-50. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.04.012
- Perdhana R, Sutrisno S, Sugiri YJ, Baktiyani SCW, Wiyasa A. Patients with secondary amenorrhea due to tuberculosis endometritis towards the induced anti-tuberculosis drug category 1. *Pan Afr Med J.* 2016;24:121. doi: 10.11604/pamj.2016.24.121.9709
- Khanna A, Agrawal A. Markers of genital tuberculosis in infertility. *Singapore Med J.* 2011;52(12):864-7.
- Cicinelli E, De Ziegler D, Nicoletti R, Colafoglio G, Saliani N, Resta L, et al. Chronic endometritis: correlation among hysteroscopic, histologic, and bacteriologic findings in a prospective trial with 2190 consecutive office hysteroscopies. *Fertil Steril.* 2008;89(3):677-84. doi: 10.1016/j.fertnstert.2007.03.074
- Moreno I, Cicinelli E, Garcia-Grau I, Gonzalez-Monfort M, Bau D, Vilella F, et al. The diagnosis of chronic endometritis in infertile asymptomatic women: a comparative study of histology, microbial cultures, hysteroscopy, and molecular microbiology. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218(6):602.e1-e16. doi: 10.1016/j.ajog.2018.02.012
- Bouet PE, El Hachem H, Monceau E, Gariépy G, Kadoch IJ, Sylvestre C. Chronic endometritis in women with recurrent pregnancy loss and recurrent implantation failure: prevalence and role of office hysteroscopy and immunohistochemistry in diagnosis. *Fertil Steril.* 2016;105(1):106-10. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.09.025
- Cicinelli E, Tinelli R, Lepera A, Pinto V, Fucci M, Resta L. Correspondence between hysteroscopic and histologic findings in women with chronic endometritis. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2010;89(8):1061-5. doi: 10.3109/00016349.2010.498496
- Bayer-Garner IB, Nickell JA, Korourian S. Routine Syndecan-1 immunohistochemistry aids in the diagnosis of chronic endometritis. *Arch Pathol Lab Med.* 2004;128(9):1000-3. doi: 10.1043/1543-2165(2004)128<1000:RSIAIT>2.0.CO;2
- Kitaya K, Yasuo T. Immunohistochemical and clinicopathological characterization of chronic endometritis. *Am J Reprod Immunol.* 2011;66(5):410-5. doi: 10.1111/j.1600-0897.2011.01051.x
- Cicinelli E, Vitagliano A, Kumar A, Lasmar RB, Bettocchi S, Haimovich S, et al. Unified diagnostic criteria for chronic endometritis at fluid hysteroscopy: proposal and reliability evaluation through an international randomized-controlled observer study. *Fertil Steril.* 2019;112(1):162-173.e2. doi: 10.1016/j.fertnstert.2019.03.004
- McQueen DB, Perfetto CO, Hazard FK, Lathi RB. Pregnancy outcomes in women with chronic endometritis and recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril.* 2015;104(4):927-31. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.06.044
- Johnston-MacAnanny EB, Hartnett J, Engmann LL, Nulsen JC, Sanders MM, Benadiva CA. Chronic endometritis is a frequent finding in women with recurrent implantation failure after in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 2010;93(2):437-41. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.12.131
- McQueen DB, Bernardi LA, Stephenson MD. Chronic endometritis in women with recurrent early pregnancy loss and/or fetal demise. *Fertil Steril.* 2014;101(4):1026-30. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.12.031
- Zargar M, Ghafourian M, Nikbakht R, Mir Hosseini V, Moradi Choghakabodi P. Evaluating chronic endometritis in women with recurrent implantation failure and recurrent pregnancy loss by hysteroscopy and immunohistochemistry. *J Minim Invasive Gynecol.* 2020;27(1):116-21. doi: 10.1016/j.jmig.2019.02.016
- Cicinelli E, Matteo M, Trojano G, Mitola PC, Tinelli R, Vitagliano A, et al. Chronic endometritis in patients with unexplained infertility: prevalence and effects of antibiotic treatment on spontaneous conception. *Am J Reprod Immunol.* 2018;79(1):e12782. doi: 10.1111/aji.12782
- Cicinelli E, Resta L, Nicoletti R, Zappimulso V, Tartagni M, Saliani N. Endometrial micropolyps at fluid hysteroscopy suggest the existence of chronic endometritis. *Hum Reprod.* 2005;20(5):1386-9. doi: 10.1093/humrep/deh779
- Liu HL, Song J, Zhang FF, Li JM, Kong WY, Lv SG, et al. A new hysteroscopic scoring system for diagnosing chronic endometritis. *J Minim Invasive Gynecol.* 2020;27(5):1127-32. doi: 10.1016/j.jmig.2019.08.035
- Song D, Li TC, Zhang Y, Feng X, Xia E, Huang X, et al. Correlation between hysteroscopy findings and chronic endometritis. *Fertil Steril.* 2019;111(4):772-9. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.12.007
- Yang R, Du X, Wang Y, Song X, Yang Y, Qiao J. The hysteroscopy and histological diagnosis and treatment value of chronic endometritis in recurrent implantation failure patients. *Arch Gynecol Obstet.* 2014;289(6):1363-9. doi: 10.1007/s00404-013-3131-2
- Chen KT. Endometritis unrelated to pregnancy [Internet]. 2019 [cited 2020 May 11]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/endometritis-unrelated-to-pregnancy?search=chronic%20endometritis&source=search_result&selectedTitle=1-150&usage_type=default&display_rank=1
- Kitaya K, Matsubayashi H, Takaya Y, Nishiyama R, Yamaguchi K, Takeuchi T, et al. Live birth rate following oral antibiotic treatment for chronic endometritis in infertile women with repeated implantation failure. *Am J Reprod Immunol.* 2017;78(5):e12719. doi: 10.1111/aji.12719
- Vitagliano A, Saccardi C, Noventa M, Sardo AS, Saccone G, Cicinelli E, et al. Effects of chronic endometritis therapy on in vitro fertilization outcome in women with repeated implantation failure: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.* 2018;110(1):103-12. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.03.017