

ASPECTOS HISTOLÓGICOS DO ENDOMÉTRIO EM PORTADORAS DE DISPOSITIVOS — INTRA-UTERINOS

Maria Luísa Carneiro de Moura, Madalena Botelho, Rosa Madureira

Instituto de Anatomia Patológica, Faculdade de Medicina de Lisboa, Serviço de Obstetrícia e Ginecologia. Hospital de Santa Maria. Lisboa. Portugal.

RESUMO

O uso dos DIU como método anticoncepcional é relativamente recente entre nós, particularmente através das Consultas de Planeamento Familiar. Para avaliar os efeitos que os DIU (Lips Loop, Gynet e Gravigard) determinam na morfologia do endométrio foram estudadas biópsias do endométrio realizadas antes da sua colocação e após o seu uso. São apresentados os resultados do estudo histológico feito em 471 biópsias do endométrio e do estudo citológico feito em 40 esfregaços tipo Loopal Smear. 77,4% das biópsias do endométrio apresentam padrões de endométrio de ciclo menstrual normal. Em 33,48% dos casos foram encontradas lesões de endometrite crónica e aguda. Em 11,4% dos casos foram encontrados diferentes padrões de histologia tradutores de disfunções hormonais. Não foi encontrado qualquer caso com reacção de corpo estranho. Ausência de casos com sintomatologia clínica de doença inflamatória pélvica. Nenhum caso diagnosticado de gravidez ectópica ou de perfuração uterina. Conclui-se que os DIU podem determinar modificações na morfologia do endométrio mas que estas modificações são muitas vezes subtis.

Os dispositivos intra-uterinos são reconhecidos como método anticoncepcional desde 1929, nomeadamente com o uso do Anel de Grafenberg.^{1, 2}

Desde essa data até ao momento actual, vários tipos de DIU têm sido utilizados. Quer dispositivos feitos de material plástico, quer com filete de cobre.

A bibliografia existente sobre o assunto é vasta, particularmente no que diz respeito aos aspectos morfológicos do endométrio nas portadoras de DIU.³⁻⁸

Nota-se contudo que não há ainda uma uniformidade de opiniões sobre o significado preciso das alterações mais frequentemente encontradas.^{9, 10} Há todavia um consenso de que a elucidação completa das imagens histológicas observadas resultará de um trabalho conjunto de microscopia óptica, electrónica, histoquímica, enzimologia e estudos hormonais.¹¹⁻¹⁵

Entre nós, a aplicação de DIU a larga escala populacional, através de consultas de Planeamento Familiar, é relativamente recente.

O objectivo deste trabalho é a apresentação das alterações encontradas no estudo ao microscópico óptico de biópsias do endométrio de portadoras de DIU.

MATERIAL

De Abril de 1977 a Setembro de 1979, foram por nós estudadas 471 biópsias do endométrio.

Dessas, 201 foram obtidas após uso de DIU (Tipos Lips Loop, Gynet e Gravigard). A distribuição das biópsias estudadas consta do Quadro 1.

Quadro 1

Biópsias do endométrio após uso de DIU

<i>Número de observações — 201</i>				
TIPO DE DISPOSITIVO	1977	1978	1979	TOTAL
LIPS LOOP	44	80	35	159
GYNET e GRAVIGARD	12	19	11	42
TOTAL	56	99	46	201

A idade das portadoras de DIU e o tempo de colocação destes, de acordo com o seu tipo, consta dos Quadros 2 e 3.

Quadro 2

Idade das portadoras de DIU

	ENTRE 20 e 30 ANOS n.º de casos	ENTRE 30 e 40 ANOS n.º de casos
COM LIPS LOOP	36	123
COM GYNET e GRAVIGARD	10	32

Quadro 3

Duração da colocação do DIU

<i>Meses</i>				
	Até 6 meses	7-24 meses	Até 36 meses	Até 48 meses
LIPS LOOP	9	30	118	2
GYNET GRAVIGARD	1	20	20	1

Em 40 dessas doentes foi também obtido um esfregaço do DIU — *Loopal Smear*. Foram ainda estudadas 270 biópsias do endométrio pré-colocação de DIU. No presente trabalho, estas biópsias constituem o grupo padrão. Futuramente, servirão de termo de comparação às biópsias a realizar nas mesmas doentes, atingindo o termo de validade do DIU, entretanto colocado.

A idade das doentes deste grupo estava compreendida entre os 20 e os 40 anos. Tratava-se em ambos os grupos de mulheres sem qualquer sintomatologia de órgão ou sistema.

MÉTODOS

As biópsias do endométrio foram obtidas por meio de Sonda de Novak, em dias variáveis do ciclo menstrual, entre o 5.º e o 25.º dias.

No caso de portadoras de DIU, as biópsias realizaram-se no termo de validade do DIU e em alguns casos quando o mesmo foi retirado precocemente, por desvio de posição ou desejo da doente em engravidar.

As biópsias do endométrio, fixadas em álcool absoluto, seguiram a técnica de rotina histológica e foram coradas pela Hematoxilina Eosina, Carmim de Best, Unna-Papenheimer e Graham.

Obtiveram-se os esfregaços (*Loopal Smear*) após cuidadosa extração do DIU (evitando contaminação cervico-vaginal) e por movimentos do dispositivo na superfície de uma lâmina seguidamente corada pelo método de Papanicolaou.

CRITÉRIOS DE AVALIAÇÃO DOS ACHADOS ANATOMOPATOLÓGICOS PARA TODAS AS BIÓPSIAS DO ENDOMÉTRIO ESTUDADAS

Foram consideradas inadequadas para estudo as biópsias que interessavam só a camada basal, que continham poucas glândulas e escasso estroma e as que não apresentavam amostra significativa de epitélio de superfície.

Procurou-se fazer em todas as biópsias uma apreciação da fase do ciclo menstrual segundo o esquema clássico de Noyes¹⁶ e classificar as mesmas em fase proliferativa, fase secretória, período pré-menstrual e menstrual.

Sempre que se encontraram imagens histológicas tradutoras de uma disfunção hormonal, foram classificadas de acordo com a terminologia proposta por Dallenbach-Hellweg.¹⁰

Assim, fizeram-se diagnósticos de endométrio com atraso de maturação (endométrio proliferativo persistente) e de maturação irregular associada ou não a insuficiência luteínica.

Em qualquer dessas situações de assincronismo de maturação, o diagnóstico foi dado quando havia 4 dias de diferença entre a imagem histológica presente e a esperada, de acordo com a informação clínica sobre a data do ciclo menstrual.

Na observação das biópsias de endométrio após uso de DIU, demos particular atenção a determinados aspectos que a seguir mencionamos. São precisamente os aspectos mais frequentemente descritos na literatura, em estudos da mesma natureza.^{5, 17-22}

No epitélio de superfície, procurámos especialmente lesões de atrofia, metaplasia, displasia e ulcerações (fig. 1).

Nos pequenos vasos capilares do estroma, procurámos a presença de microtrombos plaquetários, como foram descritos particularmente por Ancla e DE Brux.²³ Também demos especial significado às lacunas vasculares nas camadas superficiais do endomé-

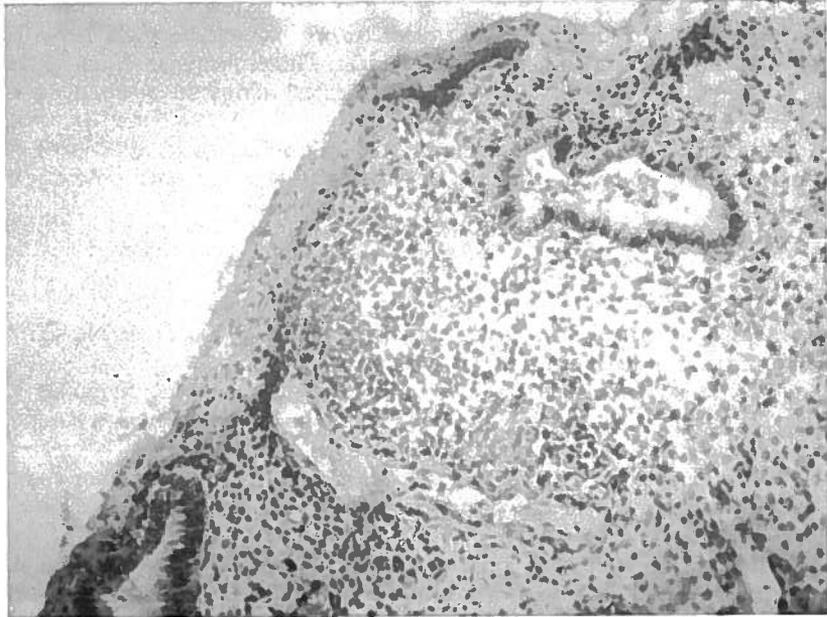


Fig. 1 (H. E.) — *Biópsia do endométrio após o uso de DIU. Erosão do epitélio de superfície*

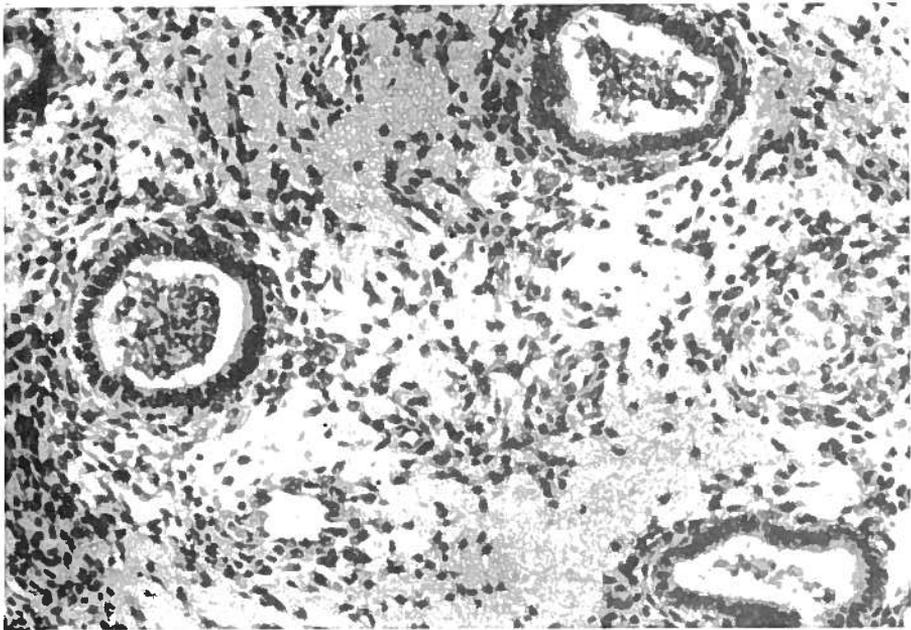


Fig. 2 (H. E.) — *Biópsia do endométrio após o uso de DIU. Granulocitos neutrófilos e detritos no lume glandular sem processo inflamatório no estroma circundante*

trio. Valorizámos os *infiltrados inflamatórios* no estroma, quando se observaram entre o 16.º e o 25.º dias, constituídos por granulocitos neutrófilos e linfócitos, plasmocitos e histiocitos.²⁴

Foi ainda critério de avaliação importante neste grupo de biópsias a correlação entre a morfologia das glândulas e o aspecto do estroma, na tentativa de caracterizar disfunções hormonais. No conteúdo das glândulas, valorizámos os aspectos de retenção intraluminal de granulocitos neutrófilos e detritos, independentes da fase do ciclo menstrual. (fig. 2)

RESULTADOS E ANÁLISE DAS OBSERVAÇÕES

No grupo de biópsias do endométrio pré-colocação de DIU, destacámos 62 casos, em que foram encontradas imagens histológicas compatíveis com as que se descrevem após o uso de anticoncepcionais orais. Foi dado em todos os casos um diagnóstico de endométrio hipoplásico: glândulas pequenas de forma redonda, com epitélio de células cubóides, de lume estreito, rodeadas por estroma laxo ou com *toalha* superficial de pré-decídua.

Todos os restantes aspectos encontrados neste grupo de estudo estão sintetizados no Quadro seguinte.

Quadro 4

Biópsias do endométrio pré-colocação de DIU

Número de observações

1978	—————	136
1979	—————	134
	TOTAL	270

Diagnósticos Histológicos: (270)

	N.º de Casos	% do total
CICLO MENSTRUAL NORMAL	173	64,07
DISFUNÇÕES HORMONAIAS	27	10
ENDOMÉTRIO DE PÍLULA	62	22,96
ENDOMETRITE	0	
HIPERPLASIA DO ENDOMÉTRIO	0	
INSUFICIENTES PARA DIAGNÓSTICO	8	

Nas biópsias do endométrio após uso de DIU, em 77,6% do total de casos estudados (201) fez-se um diagnóstico histológico de endométrio de ciclo menstrual normal. (Ver Quadro 5)

Quadro 5

*Biópsias do endométrio após uso de DIU**Diagnósticos Histológicos**Diferentes fases do ciclo menstrual normal*

	LIPS LOOP (159)		GYNET e GRAVIGARD (42)	
	N.º casos	% total	N.º casos	% total
FASE PROLIFERATIVA	73	45,9	15	35,7
FASE SECRETÓRIA (INICIAL, MÉDIA e AVANÇADA)	33	20,7	5	11,9
PERÍODO PRÉ e MENSTRUAL	24	15,09	6	14,2

Neste mesmo grupo de biópsias (após o uso de DIU), em seis casos foi dado um diagnóstico de *endometrite aguda*. Em todos, notou-se presença de extensas áreas de necrose, com acumulação de material fibrino-granulocitário e detritos e com destruição do epitélio de algumas glândulas e do epitélio de superfície (fig. 3).

Nestes casos, foi feita a coloração de Gram para bactérias, e em todos foi positiva. Tratava-se de portadoras de DIU há um ano. Em dois casos, após terapêutica adequada, a biópsia de controlo foi negativa.

O diagnóstico de *endometrite crónica* efectuou-se em dois casos, correspondentes a portadoras, respectivamente, de Lips Loop e Gynet há mais de dois anos. A imagem histológica mostrava denso infiltrado inflamatório no estroma, constituído por linfócitos, plasmócitos e histiocitos (fig. 4).

Os quatro casos de endométrio atrofico apresentados, foram diagnosticados em portadoras de DIU, todas há mais de dois anos.

Diagnosticaram-se, num total de 201, dez casos de endométrio proliferativo persistente (Ver Quadro seguinte).

Na biópsia destas doentes, feita numa 2.^a fase do ciclo menstrual, as imagens histológicas encontradas denotaram um atraso de maturação do endométrio em relação à data do ciclo menstrual. Glândulas e estroma de morfologia proliferativa e particular riqueza em lacunas vasculares nas camadas superficiais (fig. 5). Imagens histológicas de maturação irregular do endométrio foram observadas em 13 casos (Quadro 6).

Nestas biópsias identificaram-se, ora glândulas de contorno irregular e aspecto correspondente a um período secretório avançado, rodeadas por estroma em atraso de maturação só com edema, ora glândulas de morfologia proliferativa rodeadas por estroma mais avançado, já com pré-decidualização (fig. 6).

Apenas numa portadora de Lips Loop há quatro anos foi encontrada uma histologia de endométrio compatível com o diagnóstico de hiperplasia simples: abundante estroma e marcada proliferação glandular. Glândulas dispostas lado a lado, com invaginações e projecções com epitélio alto, pseudo-estratificado, mas sem atipias (fig. 7).

Em duas portadoras de Lips Loop, também há quatro anos, observámos nas biópsias imagens de vilosidades coriárias retidas e em parte alteradas. Estas doentes não tinham tido qualquer sintomatologia e vieram à consulta para retirar o dispositivo, por este ter atingido a sua máxima validade em tempo.

Quadro 6

*Biópsias do endométrio após uso de DIU
Diagnósticos Histológicos*

	LIPS LOOP (159)		GYNET e GRAVIGARD (42)	
	N.º casos	% total	N.º casos	% total
ENDOMETRITE AGUDA	2 →	1,25	4 →	9,52
ENDOMETRITE CRÓNICA	1 →	0,62	1 →	2,38
ENDOMÉTRIO ATRÓFICO	3 →	1,8	1 →	2,3
DISFUNÇÕES HORMONAIS				
ATRASO DE MATURAÇÃO	7 →	4,4	3 →	7,14
(ENDOMÉTRIO PROLIFERATIVO PERSISTENTE)				
MATURAÇÃO IRREGULAR	7 →	4,4	6 →	14,8
HIPERPLASIA DO ENDOMÉTRIO	1 →	0,63	—	—
VILOSIDADES CORIAIS	2 →	1,25	—	—
MATERIAL INSUFICIENTE PARA DIAGNÓSTICO	6 →	3,77	1 →	2,38

No que diz respeito aos achados citológicos presentes nos 40 esfregaços estudados, eles mostraram fundamentalmente os seguintes aspectos:

Quadro 7

*Resultados do estudo citológico, nos esfregaços feitos com o dispositivo Lips Loop
LOOPAL SMEARS*

NÚMERO DE OBSERVAÇÕES — 40
<u>ACHADOS CONSTANTES :</u>
GRANDE NÚMERO DE MACROFAGOS
FIBROBLASTOS
FIBRINA
ERITROCITOS E LEUCOCITOS
ESCASSAS CÉLULAS DO ESTROMA ENDOMETRIAL



Fig. 3 (H. E.) — *Biópsia do endométrio após o uso de DIU. Endometrite aguda com erosão do epitélio de superfície*

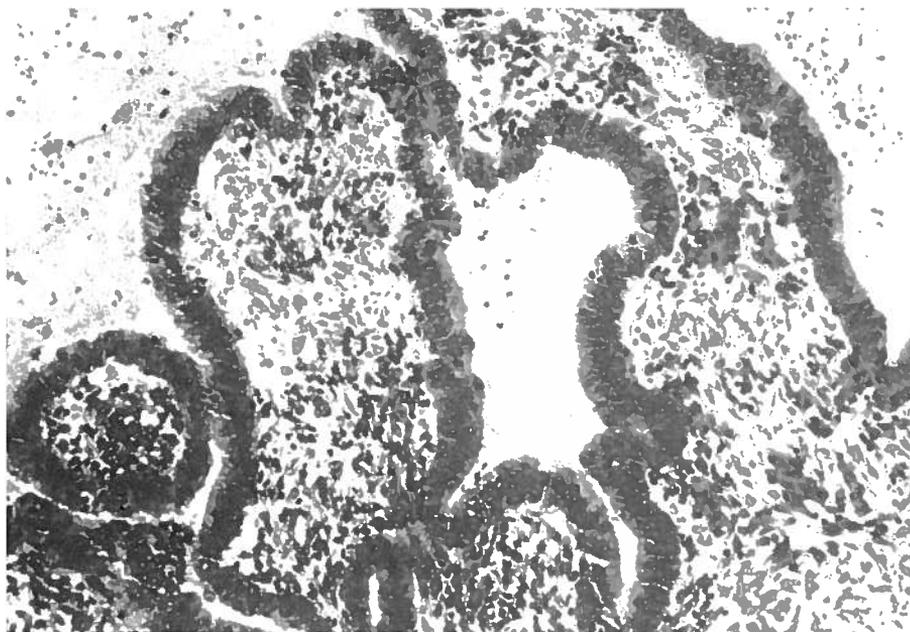


Fig. 4 (H. E.) — *Biópsia do endométrio após o uso de DIU. Endometrite crônica. Infiltrado de linfócitos, plasmócitos e histiócitos*



Fig. 5 (H. E.) — *Biópsia do endométrio após o uso de DIU. Endométrio proliferativo persistente com lacunas vasculares*

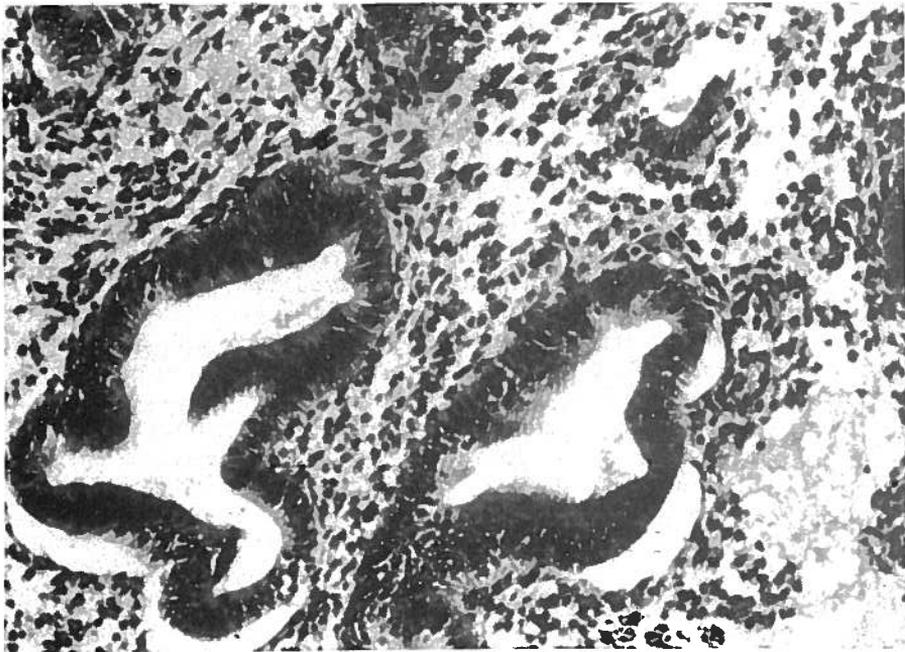


Fig 6 (H. E.) — *Biópsia do endométrio após o uso de DIU. Hiperplasia simples do endométrico. Glândulas proliferadas, encostadas lado a lado e com invaginações*

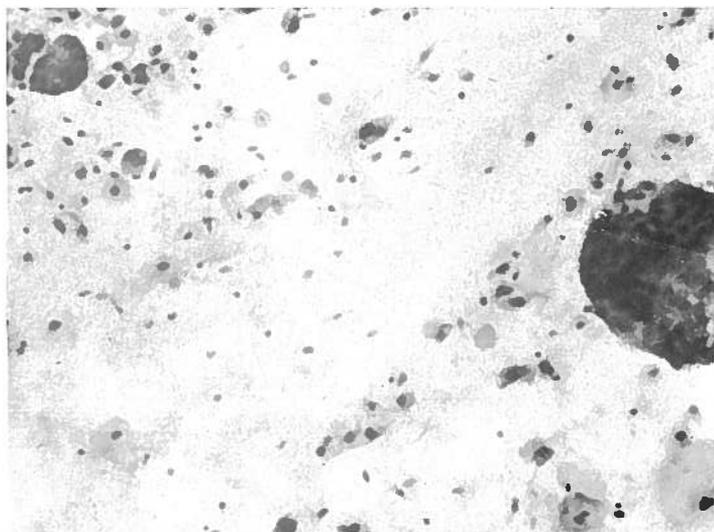


Fig. 7 — *Esfregaço — «Loopal smear». Grande macrófago e eritrocitos*

A reacção inflamatória foi sempre escassa e moderada e em nenhum dos casos estudados a biópsia correspondente proporcionou diagnósticos de endometrite aguda ou crónica.

COMENTÁRIOS

Nesta revisão de biópsias do endométrio após o uso de DIU, o número das que apresentam particularidades não foge muito aos valores mencionados na literatura.^{4, 10, 25, 26}

Concretamente, 77% do total dos casos (201) apresentavam diferentes fases de um ciclo menstrual normal. Na literatura há referência a valores percentuais do mesmo tipo achados entre 50% e 60% do número de casos estudados.¹⁹

Em 3,98% do mesmo total (201), foi feito um diagnóstico de endometrite aguda e crónica. Este valor é inferior aos apresentados por Bonnay,⁴ até 20%²⁵ e Israel, 13%.²⁶ Se atendermos ao tipo de dispositivo usado, poderemos dizer que encontramos mais casos de endometrite aguda nas portadoras de um Gynet, o que também está descrito na literatura.¹⁷ Todos os processos inflamatórios agudos se observaram em portadoras de DIU há um ano e nestas doentes não dispunhamos de biópsia pré-colocação do dispositivo. Por isso não podemos excluir a hipótese de o processo ser anterior à colocação. Quanto às endometrites crónicas, verificámos que ocorreram todas em portadoras de DIU por tempo superior a dois anos.

Podemos assim acompanhar as opiniões mais partilhadas, não atribuindo aos aspectos inflamatórios do endométrio a importância que inicialmente lhes foi dada, e pensar que há outros factores mais importantes e a esclarecer no mecanismo de acção dos DIU.¹

São nesse sentido os aspectos histológicos tradutores de dissincronia de maturação que necessitam mais de ser valorizados. Encontrámo-los em 11,5% do total de casos

estudados (201). Barwin³ reverte valores até 30% Lee,⁵ Czernobilskye²⁷ e Somogy,¹⁹ entre 10% e 15%.^{5, 19, 27} Com os dispositivos Lips Loop, observámos mais alterações desta natureza (quer atraso de maturação, quer maturação irregular). No entanto, com o Gynet, a percentagem de casos de maturação irregular é mais elevada. Partilhamos assim as opiniões de que um dos mecanismos de acção mais provável para os DIU reside no facto de o endométrio não estar em condições favoráveis à implantação do ovo, tanto por atraso de maturação, como por maturação irregular. Uma outra imagem histológica descrita frequentemente nos endométrios após o uso de DIU é a da retenção intra luminal de detritos e granulocitos neutrófilos.¹⁸ (fig. 1). Encontrámo-la com frequência, particularmente nos casos de uso de Gynet.

Não encontramos imagens histológicas de reacção de corpo estranho, de metaplasia do epitélio de superfície, de hiperplasia glandular quística ou de pré-decídua em *toalha* superficial. Fizemos referência a estes aspectos, pois eles constituem achados descritos em revisões de biópsias de endométrio nas mesmas condições.²⁸⁻³¹

Em nenhuma das doentes do presente estudo houve história clínica de perfuração uterina, gravidez ectópica ou doença inflamatória pélvica, que são as complicações mais atribuíveis aos DIU.²²

O presente estudo baseia-se num número de biópsias ainda escasso. De qualquer modo, permite-nos fazer as seguintes afirmações:

— Os DIU são um método *anticoncepcional* cuja utilização deve ser baseada numa criteriosa avaliação de cada caso.

— Apresentam algumas complicações mas escassas.

— Determinam sem dúvida alterações na morfologia do endométrio e destas alterações são as disfunções hormonais traduzidas em assincronismos de maturação do endométrio, que melhor compreendidas irão conduzir seguramente a uma melhor apreciação do valor dos DIU como método anticoncepcional.

SUMMARY

HISTOLOGICAL ASPECTS OF THE ENDOMETRIUM IN PATIENTS CARRYING INTRA-UTERINE DEVICES

The use of intrauterine devices in large scale population of our country is very recent. To evaluate the effects of IUD (Lips Loop, Gynet and Gravigard) on the histologic pattern of the endometrium we have studied endometrial biopsies before the insertion and after the removal of these devices. The results of a histological and, in some cases, cytological study, are presented covering 471 patients. 77,4% of the endometrial biopsies show patterns of normal menstrual cycle. 3,48% of the cases present chronic and acute endometritis.

Different patterns of endocrine dysfunction represent 11,4% of the remaining cases. No case of foreign body reaction was detected. No clinical symptoms of pelvic inflammatory disease. No case of ectopic pregnancy or uterine perforation.

It is concluded that the use of intra-uterine devices may produce definite changes in the endometrium but they are often subtle.

BIBLIOGRAFIA

1. TATUM HJ: Intrauterine contraception *Am J Obstet Gynecol* 1972; 112, 1000.
2. WIESE J: Factors of importance in the use-effectiveness of IUD *Dan Med Bulletin* 1977; 24, 23.
3. BARWIN BN, TURTLE S: Intrauterine contraceptive device. *Obstet. Gynecol. Survey* 1978; 33, 541.

4. BONNEY W GLASSER S, CLEWE TH, NOYES RW, COOPER CL: Endometrial response to the intrauterine device. *Amer J Obstet Gynecol* 1966; 96, 101.
5. LEE CH: histologic study of the endometrium of intrauterine device users. *Am J Obstet Gynecol* 1967; 98, 808.
6. ANCLA M, DE BRUX J: Métrorragies au cours de la contraception intra-utérine. Étude anatomo-clinique e électronique. *Presse Med* 1968; 76, 427.
7. MOYER D, MISHALL D: Reactions of human endometrium to the intra-uterine foreign body. *Am J Obstet Gynecol* 1971; 111, 66.
8. HALL H, SEDLIS A: Effect of intrauterine stainless steel ring on endometrial morphology. *Am J Obstet Gynecol* 1965; 93, 1031.
9. DAVIS HJ: Intrauterine contraceptive devices: present status and future prospects. *Am J Obstet Gynecol* 1972; 114, 134.
10. OBER W: Effects of oral and intrauterine administration of contraceptives in the uterus. *Human Path* 1977; 8, 513.
11. SAGIROGLU N: Biologic mode of action of the Lips Loop in intrauterine contraception. *Am J Obstet Gynecol* 1970; 106, 506.
12. ROSENFELD A: Oral and intrauterine contraception. *Am J Obstet Gynecol* 1978; 132, 92.
13. ROSADO A: Effect of the intrauterine device upon the biochemical composition of the human endometrium. *Am J Obstet Gynecol* 1978; 114, 88.
14. ABRAMS RY, SPRITZER T: Endometrial cytology in patients using IUD. *Acta Cyt* 1966; 10, 240.
15. BERCOVICI B: The cytology of the retained IUD with to the mechanism of action. *Acta Cyt* 1978; 22, 456.
16. NOYES RW, HERTIG A: Dating the endometrial biopsy. *Fertil Steril* 1950; 1, 3.
17. HAGENFELDT K, JOHANNISSON E: Intrauterine contraception with copper T device. Effects upon endometrial morphology. *Contraception* 1972; 6, 207.
8. TAMADA T: Endometrial histology associated with an intrauterine contraceptive device. *Am J Obstet Gynecol* 1967; 98, 811.
19. SOMOGYI I, RAMIREZ: Modificaciones endometriales en pacientes portadoras de DIU. *REV Obstet Gynecol Venez* 1977; 37, 311.
20. WILSON J R, LEDGER W: The effect of an intrauterine device on the histologic pattern of the endometrium. *Am J Obstet Gynecol* 1965; 93, 802.
21. NICOLAISEN H, PEDERSEN H: Post-ovulatory endometrial development in women with IUD. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1973; 52, 253.
22. ROZINS S, SACKS MI: Endometrial histology and clinical symptoms following *Am J Obstet Gynecol* 1967; 97, 197.
23. ANCLA M, DE BRUX J.: Aneurysmal microthrombosis associated with intrauterine devices in the human endometrium. *Lab Inv* 1967; 17, 61.
24. ISHIHAMA A: Lymphoid follicles of the endometrium in women bearing an intrauterine device. *Am J Obstet Gynecol* 1970; 107, 535.
25. BENAY N, DEVIMES F: Étude corrélatrice anatomoclinique de l'endomètre après l'ablation de DIU *Rev Franc Gynecol* 1976; 71, 409.
26. ISRAEL R, DAVIS H: Effects of intrauterine Contraceptive Devices on the Endometrium. *JAMA* 1966; 195, 764.
27. CZERNOBILSKY B, ROTENSTREICH L: Effect of intrauterine device on the histology of endometrium *Obstet and Gynecol* 1975; 45, 64.
28. LANE M: Squamous metaplasia of endometrium in woman with intrauterine device. Follow-up study. *Am J Obstet Gynecol* 1974; 119, 693.
29. DALLENBACH-HELLWEG: Histopathology of the Endometrium. Heidelberg. New York. Springer Verlag Berlin, 1971.
30. PRADOV G, FRANCE B: Epithelial atypias associated with IUD *Acta Cyt* 1978; 22, 286.
31. SAMMOUR MB: Combined histologic and cytologic study of intrauterine contraception. *Am J Obstet Gynecol* 1967; 98, 946.

Pedido de separatas: *Maria Luísa Carneiro de Moura*
 Instituto de Anatomia Patológica
 Hospital de Santa Maria
 1600 Lisboa. Portugal.