

Infertilidade por Fator Uterino



Infertilidade por Fator Uterino

Autoria: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia

Elaboração Final: 20 de junho de 2013

Participantes: Margarido PFR, Cezarino PYA, Mieli MPA, Simões R

Diagramação: Ana Paula Trevisan

O Projeto Diretrizes, iniciativa da Associação Médica Brasileira, tem por objetivo conciliar informações da área médica a fim de padronizar condutas que auxiliem o raciocínio e a tomada de decisão do médico.

As informações contidas neste projeto devem ser submetidas à avaliação e à crítica do médico, Responsável pela conduta a ser seguida, frente à realidade e ao estado clínico de cada paciente.

DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA:

A revisão bibliográfica de artigos científicos dessa diretriz foi realizada na base de dados MEDLINE, Cochrane e SciELO. A busca de evidências partiu de cenários clínicos reais, e utilizou palavras-chaves (MeSH terms) agrupadas nas seguintes sintaxes: (Infertility, Female OR Female Subfertility OR Sub-Fertility, Female) AND (Polyps OR Uterine Diseases OR Leiomyoma OR Tissue Adhesions) AND Pregnancy. Os artigos foram selecionados após avaliação crítica da força de evidência científica por especialistas em ginecologia, sendo utilizadas para as recomendações as publicações de maior força. As recomendações foram elaboradas a partir de discussão no grupo. Toda a diretriz foi revisada por grupo especializado independente em diretrizes clínicas baseadas em evidências.

GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA:

A: Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.

B: Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.

C: Relatos de casos (estudos não controlados).

D: Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

OBJETIVOS:

Apresentar as principais patologias benignas do útero e sua relação com a infertilidade.

CONFLITO DE INTERESSE:

Os conflitos de interesse declarados pelos participantes da elaboração desta diretriz estão detalhados na página 9

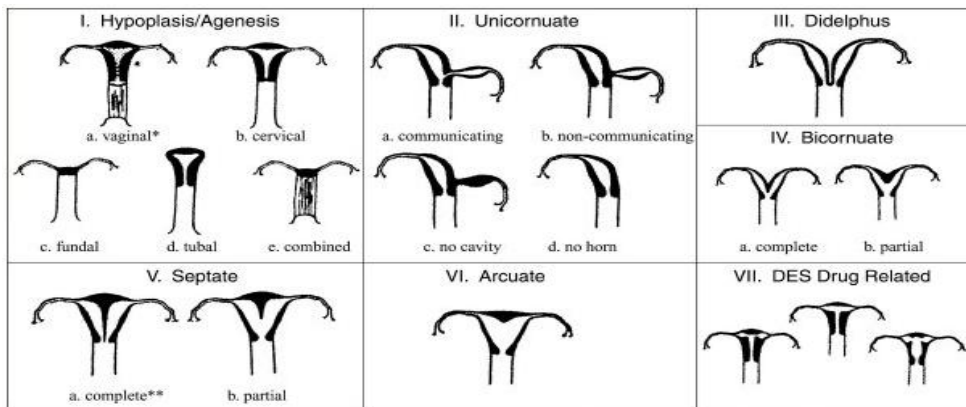
INTRODUÇÃO

O processo de implantação se inicia de seis a sete dias após a fertilização, sendo aquela dividida em três estágios conhecidos como aposição, adesão e penetração^{1(D)}. O útero apresenta importância ímpar para o sucesso de cada estágio. As falhas de implantação geralmente estão relacionadas à inadequada receptividade endometrial (presente em aproximadamente 2/3 dos casos) sendo o restante devido a anormalidades do embrião^{2(D)}. Apesar do aperfeiçoamento e melhora na qualidade embrionária obtida dentro do processo de fertilização *in vitro* nos últimos anos, não se observou aumento correspondente nas taxas de implantação. Quando a implantação não ocorre apesar da transferência de embriões de boa qualidade, outros fatores são concorrentes a esta falha tais como endometrite, anormalidades endócrinas, fatores imunológicos e fatores anatômicos tanto congênitos quanto adquiridos.

As anomalias uterinas congênitas (resultantes de defeitos Mullerianos) e adquiridas (pólipos, leiomiomas, sinéquias), podem afetar a receptividade do endométrio, resultando em falhas de implantação determinando, por conseguinte manifestação clínica expressa por infertilidade e

perdas gestacionais. A investigação da infertilidade por fator uterino busca, portanto identificar patologias benignas como endometrite crônica, adeniose, pólipos endometriais, leiomiomas e malformações uterinas (**Figura 1**).

Figura 1. Classificação das anomalias de desenvolvimento dos ductos de Muller desenvolvida pela *American Fertility Society*³(D).



1. Qual é o impacto exercido pelos leiomiomas sobre a fertilidade?

Miomas uterinos são tumores benignos comuns do útero que se desenvolvem a partir das células

musculares lisas do miométrio sob influência de fatores de crescimento local, citocinas e hormônios incluindo os estrogênios e progestagênios^{4,5}(**d**). Sua incidência durante o período reprodutivo pode variar de 5 a 77% dependendo do método utilizado para o diagnóstico, sendo que esta taxa aumenta progressivamente com o decorrer da idade. Podem ser classificados como intramurais (quando localizados na camada miometrial), submucosos (localizados na camada interna do miométrio, com projeção para a cavidade uterina), subserosos (camada serosa do útero) e pediculados (ligados ao útero por um pedículo).

A grande maioria das pacientes com miomatose uterina são assintomáticas⁶(**c**). Quando presentes, os principais sinais e sintomas encontrados são expressos por menorragia e/ou metrorragia, massa pélvica, efeitos compressivos (sintomas urinários e intestinais), dor, infertilidade e perda gestacional recorrente⁷(**d**). A associação entre miomas uterinos e infertilidade tem sido largamente reconhecida. Aproximadamente 5% a 10% das mulheres inférteis possuem mioma, sendo esse o único achado em 1% a 2,4% dos casos de infertilidade⁸(**d**). A etiologia e a patogênese dos miomas permanecem como um grande enigma, sendo vários os mecanismos propostos pelos quais esses tumores possam causar

redução da fertilidade. Dentre estes se citam a inflamação intracavitária crônica, alteração da contratilidade uterina, alteração do contorno endometrial, distorção ou obstrução do óstio tubário, anormalidades da vascularização, podendo estes interferir no processo de transporte e acesso dos espermatozoides bem como implantação do embrião⁹(d).

Estudos retrospectivos, prospectivos e de caso-controle têm demonstrado que a presença de leiomiomas tanto intramurais quanto submucosos estão associados à redução nas taxas de gestação e implantação obtidas espontaneamente ou por meio de reprodução assistida¹⁰(b)^{11,12}(c). Em estudo prospectivo, analisando-se o resultado de mulheres submetidas à fiv/icsi por causas diversas de infertilidade, observou-se que aquelas (faixa etária média de 36 anos) portadoras de leiomiomas (diâmetro $\leq 5,0$ cm) diagnosticados por meio de ultrassonografia transvaginal, histerossonografia ou histeroscopia demonstraram taxas de gestação e implantação por embrião transferido significativamente, reduzidas quando comparadas a mulheres na faixa etária média dos 34 anos sem a patologia (23,3% e 11,9% *versus* 34,1% e 20,2% respectivamente)¹³(b).

Revisão sistemática da literatura a respeito da influência exercida por leiomiomas uterinos sobre a fertilidade e em estudo de metanálise observa-se que mulheres portadoras de leiomiomas submucosos e intramurais, mesmo na ausência de comprometimento da cavidade uterina, apresentam taxas de gestação clínica e de implantação significativamente reduzidas, em comparação a mulheres inférteis sem leiomiomas. Observam-se também taxas significativamente maiores de abortamento espontâneo^{14,15(a)}. Todavia, ao se analisar mulheres portadoras de leiomiomas subserosos não se observa diferença nos desfechos gestacionais quando comparadas àquelas não portadoras^{14(a)}.

Recomendação

A associação entre leiomiomas e distúrbios reprodutivos ainda hoje permanece não totalmente esclarecida. A presença de leiomiomas de localização tanto submucosa quanto intramurais, mesmo na ausência de distorção da cavidade uterina, demonstram impacto negativo sobre a fertilidade, levando-nos a acreditar de fato que esses tumores exerçam um papel na etiologia da infertilidade. O mesmo não é observado para os leiomiomas de localização subserosa^{16(a)}.

2. A remoção dos leiomiomas submucosos melhora os resultados da fertilidade?

Como observado anteriormente, intrínseca relação existe entre a presença dos leiomiomas e redução nas taxas de gestação e implantação obtidas tanto espontaneamente quanto por meio de técnicas de reprodução assistida^{14,15}(a).

o emprego de tratamentos não cirúrgicos tais como terapia hormonal com progesterona, análogos de gnrh ou embolização das artérias uterinas, visando a melhora sintomática, redução de leiomiomas volumosos e melhora nos níveis de hemoglobina no pré-operatório, não são frequentemente utilizados em pacientes com queixa de infertilidade em virtude dos eventos adversos associados não desprezíveis¹⁷(a)¹⁸(b)¹⁹(d).

O tratamento cirúrgico definitivo na abordagem dos leiomiomas é a histerectomia. Entretanto, esta técnica não constitui uma opção no manejo de mulheres com queixa de infertilidade e sem prole constituída. Para pacientes inférteis ou sintomáticas que desejam engravidar ou conservar o útero, uma boa opção é a miomectomia, realizada tanto por laparotomia, laparoscopia ou por meio da histeroscopia. Todavia, preocupações persistem com

relação às possíveis complicações associadas como hemorragia no intraoperatório, necessidade de histerectomia de urgência, alteração do contorno da cavidade uterina, rotura do útero em gestação subsequente e formação de aderências²⁰(a). Evidências sugerem que as taxas de gravidez experimentadas por mulheres com queixa de infertilidade sem causa aparente, após realização de histeroscopia cirúrgica para remoção de leiomiomas, são significativamente aumentadas²¹(a)²²(d).

Em ensaio clínico prospectivo randomizado, mulheres com idade entre 21 e 35 anos e queixa de infertilidade primária sem causa aparente (duração ≥ 12 meses), portadoras de leiomiomas submucosos diagnosticados por meio de ultrassonografia e confirmados através de histeroscopia, observou-se que aquelas submetidas à histeroscopia cirúrgica com realização da miomectomia e seguidas por período de 12 meses apresentaram maior probabilidade de gravidez em comparação àquelas não submetidas à miomectomia histeroscópica (63,4% *versus* 28,2% respectivamente com $rr=2,1$ e $ic95\%: 1,5$ a $2,9$)²³(a). Com relação ao tipo de leiomioma, observa-se que a miomectomia de leiomiomas dos tipos 0 e i (limitado a cavidade uterina e com componente intramural parcial $< 50\%$,

respectivamente) estiveram relacionados significativamente a maiores taxas de gravidez em comparação ao grupo não submetido a miomectomia (57,9% *versus* 33,3% e 35,7% *versus* 17,2% para os leiomiomas dos tipos 0 e i submetidos e não submetidos a miomectomia histeroscópica respectivamente). O mesmo não é observado para os leiomiomas do tipo ii (com componente intramural superior a 50%), onde não se observa diferença significativa nas taxas de gestação obtidas (15,8% *versus* 13,4% para pacientes submetidas e não submetidas à miomectomia histeroscópica respectivamente)^{23(a)}.

Recomendação

A realização da miomectomia histeroscópica de leiomiomas submucosos em mulheres com queixa de infertilidade primária sem causa aparente está relacionada a melhoras nas taxas de gravidez observadas no período de 12 meses^{16,23(a)}.

3. Qual é o papel exercido pelas anomalias de desenvolvimento dos ductos de muller sobre a fertilidade?

A maioria das malformações uterinas é resultante de defeitos no desenvolvimento ou fusão dos ductos de muller durante o processo de

embriogênese. Apesar da existência de relatos de caso em familiares de primeiro grau, corroborando para a hipótese de etiologia genética, é geralmente aceita a hipótese de mecanismo de herança poligênica, multifatorial. As malformações foram separadas em grupos com apresentações clínicas, tratamento e prognóstico similares sendo em 1988 adotada classificação desenvolvida pela *american fertility society* (**figura 1**)³(**d**).

O útero septado, anomalia de reabsorção do septo intermulleriano, corresponde à malformação uterina estrutural mais comumente encontrada²⁴(**b**). Apesar da existência de relatos de caso documentando sua ocorrência familiar, muitas são consideradas anomalias isoladas²⁵(**c**). Dentre as malformações mullerianas, o útero septado encontra-se associado com maior incidência de comprometimento da função reprodutora, estando correlacionadas a infertilidade, e perdas gestacionais tanto de primeiro quanto de segundo trimestre²⁴(**b**). Em estudo de revisão da literatura, 79% de gestações em mulheres com útero septado terminaram em abortamento²⁶(**d**). O tratamento indicado consiste na realização da metroplastia por histeroscopia, sendo observado redução significativa nas taxas de abortamento (88% *versus* 14% para o período anterior e após a realização da

metroplastia, respectivamente)²⁶(d). Em virtude da falta de estudos randomizados comparando a metroplastia e o não tratamento cirúrgico de mulheres inférteis portadoras de útero septado, controvérsias existem sobre os reais benefícios desta cirurgia. Entretanto, em estudo prospectivo, observa-se que em mulheres com infertilidade primária sem causa aparente e portadoras de útero septado, quando submetidas à metroplastia, 41% tornam-se grávidas no período de 8 a 18 meses²⁷(b).

Dentre as anomalias de fusão dos ductos mullerianos, surge o útero unicorno, anomalia incomum representando apenas 4,4% das anomalias de desenvolvimento dos ductos de muller, dividido em quatro tipos: útero unicorno com corno rudimentar comunicante; sem corno rudimentar comunicante; com ou sem cavidade e útero unicorno isolado (**figura 1**)³(d)²⁸(c). Aproximadamente 40% das pacientes com útero unicorno apresentam concomitância de anomalias do trato urinário²⁹(c). Analisando-se a ocorrência de gestações em mulheres portadoras de útero unicorno, observa-se que a taxa de abortamentos, partos pré-termo e partos a termo são de 37,1%, 16,4% e 45,3% respectivamente, sendo estas intimamente dependentes dos diferentes tipos de útero unicorno. Não existem evidências sugestivas

que correlacionem a retirada do corno rudimentar com melhora nos desfechos reprodutivos³⁰(d).

O útero bicorno, também representante das anomalias de fusão dos ductos mullerianos, apresenta-se como anomalia comum (46,3% das anomalias uterinas)²⁸(c). O miométrio central pode se estender até o nível do orifício cervical interno (útero bicorno com colo único) ou se estender até o orifício externo (útero bicorno com dois colos). Este último distingue-se do útero didelfo na medida em que o útero didelfo clássico apresenta dois cornos e dois colos completamente separados (**figura 1**)³(d). Apesar de 25% das mulheres com abortamento de repetição apresentar esta anomalia, estas não demonstram dificuldade em engravidar³⁰(d).

Por último, o útero didelfo, representando 11,1% das anomalias uterinas, demonstra uma completa falha de fusão dos ductos mullerianos resultando em duplicação do corpo uterino e cérvix. O trato urinário também deve ser investigado em virtude da concomitância de anomalias incidentes neste (presente em 23% dos casos)³¹(c). Comparado a outras anomalias uterinas, o útero didelfo não demonstra prognóstico negativo sobre a fertilidade, entretanto apresenta resultados

adversos sobre a gestação em curso, como abortamentos e parto pré-termo³⁰(d).

Recomendação

As malformações dos ductos de muller são polimorfas. O útero septado é a malformação mais comum em mulheres inférteis, e a única associada à infertilidade. Para os úteros unicorno, bicorno e didelfo, não existem evidências claras que demonstrem associação com infertilidade. A associação entre malformações uterinas e desfechos negativos da gestação (como abortamento de repetição e parto pré-termo) é bem estabelecida, não sendo o mesmo observado para a infertilidade.

4. A remoção dos pólipos endometriais melhora os resultados da fertilidade?

Os pólipos endometriais acometem as mulheres durante o período reprodutivo e pós-menopausa, sendo raros antes da menarca. Originam-se como uma hiperplasia focal da camada basal do endométrio, dando origem a uma tumoração localizada, recoberta por epitélio. São constituídos por glândulas de aspecto variável, estroma fibrótico e vasos com paredes espessadas. Na dependência do componente glandular são classificados em atróficos, funcionais e hiperplásicos. Em grande

parte são assintomáticos, sendo o sintoma mais frequentemente observado o sangramento (5% dos casos), geralmente com padrão aleatório e não necessariamente correspondente a menstruação. Alguns autores têm comprovado a associação dos pólipos endometriais com infertilidade, todavia, os mecanismos relacionados a este distúrbio são desconhecidos, podendo ter correlação com interferência no transporte de espermatozoides, implantação embrionária e elevação nos níveis de fatores inibitórios como a glicodelina durante o período periovulatório^{32,33,34,35}(c)³⁶(d).

Em estudo prospectivo aleatorizado, mulheres (faixa etária média de 30,8 anos) inférteis por período superior a 24 meses e diagnóstico ultrassonográfico de pólipo endometrial (confirmado posteriormente à histeroscopia), submetidas à polipectomia histeroscópica e posteriormente à técnica de reprodução assistida (inseminação intrauterina), observa-se taxa de gestação de 63% quando comparado a 28% daquelas submetidas apenas a biópsia do pólipo (rra=-0,35 com ic95%: -0,48 a -0,22 e nnt= 3 com ic95%: 2 a 4)³⁷(a).

Estudo retrospectivo, analisando mulheres com média etária de 32,1 anos e diagnóstico de

infertilidade primária e secundária (com tempo de duração de pelo menos 12 meses) e queixa de sangramento uterino anormal, submetidas à ultrassonografia transvaginal com diagnóstico de pólipos endometriais e posteriormente sendo confirmado à histeroscopia com estudo histopatológico, foram submetidas à polipectomia histeroscópica. Observou-se no período de seguimento de três a 18 meses melhora no padrão menstrual (constatado em 91,6% das pacientes) e aumento no número de gestações obtidas espontaneamente (61,4%)^{38(c)}.

Recomendação

A associação entre pólipos endometriais e infertilidade ainda não está bem definida, sendo que apenas um ensaio clínico randomizado demonstrou aumento nas taxas de gestação obtidas em mulheres submetidas à inseminação intrauterina após realização de polipectomia histeroscópica^{16,39(a)}.

5. Qual é o impacto exercido pelas aderências intrauterinas sobre a fertilidade?

As aderências intrauterinas, ou síndrome de Asherman, são uma causa rara de infertilidade, afetando aproximadamente 1,5% das mulheres com

queira de infertilidade⁴⁰(d). Desenvolvem-se como resultado de trauma intrauterino, sendo que 90% dos casos estão relacionados a complicações na gravidez como abortamento incompleto e hemorragia pós-parto^{41,42}(d). O grau das aderências e o efeito destas sobre o contorno da cavidade uterina variam muito, sendo que em 1989 a *american fertility society* classificou as adesões em estágios baseados na extensão, tipos de adesões e padrão menstrual. A camada basal do endométrio parece ser mais suscetível a danos no pós-parto, mas as adesões podem se desenvolver no útero não gravídico como resultado de uma lesão endometrial de procedimentos como curetagem ou miomectomia⁴⁰(d).

Os resultados reprodutivos em mulheres portadoras de aderências intrauterinas são geralmente pobres, demonstrando elevadas taxas de abortamentos e partos pré-termo⁴³(d). A infertilidade em mulheres com síndrome de asherman pode ser explicada por oclusão parcial ou total do óstio tubário, cavidade uterina e canal cervical que impedem a migração dos espermatozoides e implantação do embrião.

O tratamento consiste na lise das aderências, sendo este geralmente indicado na presença de

infertilidade, perda gestacional recorrente, dor pélvica crônica e tratamento por hipomenorreia.

Ensaio clínico randomizado ou estudo controlado avaliando os desfechos da lise das aderências por histeroscopia sobre resultados reprodutivos são inexistentes.

Recomendação

Os desfechos reprodutivos em mulheres portadoras de aderências intrauterinas são pobres (infertilidade, abortamento, parto pré-termo). Ensaio clínico randomizado analisando o resultado da lise das aderências intrauterinas por via histeroscópica sobre estes são inexistentes^{39(a)}.

Conflito de interesse

Margarido prf: recebeu honorários para apresentações e palestras patrocinadas pela empresa bayer schering.

REFERÊNCIAS

1. Schlafke S, Enders AC. Cytological changes during cleavage and blastocyst formation in the rat. *J Anat* 1967;102(Pt 1):13-32.
2. Simón C, Moreno C, Remohí J, Pellicer A. Cytokines and embryo implantation. *J Reprod Immunol* 1998;39(1-2):117-31.
3. 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;49:944-55.
4. Sozen I, Arici A. Interactions of cytokines, growth factors, and the extracellular matrix in the cellular biology of uterine leiomyomata. *Fertil Steril* 2002;78:1-12.
5. Cook JD, Walker CL. Treatment strategies for uterine leiomyoma: the role of hormonal modulation. *Semin Reprod Med* 2004;22:105-11.
6. Chen CR, Buck GM, Courey NG, Perez KM, Wactawski-Wende J. Risk factors for uterine fibroids among women undergoing tubal sterilization. *Am J Epidemiol.* 2001;153:20-6.
7. Buttram VC Jr, Reiter RC. Uterine leiomyomata: etiology, symptomatology, and management. *Fertil Steril.* 1981;36:433-45.
8. Donnez J, Jadoul P. What are the implications of myomas on fertility? A need for a debate? *Hum Reprod.* 2002;17:1424-30.
9. Hunt JE, Wallach EE. Uterine factors in infertility--an overview. *Clin Obstet Gynecol.* 1974;17:44-64.
10. Narayan R, Rajat, Goswamy K. Treatment of submucous fibroids, and outcome of assisted conception. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1994;1(4 Pt 1):307-11.
11. Farhi J, Ashkenazi J, Feldberg D, Dicker D, Orvieto R, Ben Rafael Z. Effect of uterine leiomyomata on the results of in-vitro fertilization treatment. *Hum Reprod* 1995;10:2576-8.
12. Bernard G, Darai E, Poncelet C, Benifla JL, Madelenat P. Fertility after hysteroscopic myomectomy: effect of intramural myomas associated. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000;88:85-90.
13. Hart R, Khalaf Y, Yeong CT, Seed P, Taylor A, Braude P. A prospective controlled study of the effect of intramural uterine fibroids on the outcome of assisted conception. *Hum Reprod* 2001;16:2411-7.

14. Pritts EA, Parker WH, Olive DL. Fibroids and infertility: an updated systematic review of the evidence. *Fertil Steril*. 2009;91:1215-23.
15. Sunkara SK, Khairy M, El-Toukhy T, Khalaf Y, Coomarasamy A. The effect of intramural fibroids without uterine cavity involvement on the outcome of IVF treatment: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod* 2010;25:418-29.
16. Bosteels J, Kasius J, Weyers S, Broekmans FJ, Mol BW, D'Hooghe TM. Hysteroscopy for treating subfertility associated with suspected major uterine cavity abnormalities. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;1:CD009461.
17. Steinauer J, Pritts EA, Jackson R, Jacoby AF. Systematic review of mifepristone for the treatment of uterine leiomyomata. *Obstet Gynecol* 2004;103:1331-6.
18. Paoletti AM, Serra GG, Cagnacci A, Vacca AM, Guerriero S, Solla E, et al. Spontaneous reversibility of bone loss induced by gonadotropin-releasing hormone analog treatment. *Fertil Steril* 1996;65:707-10.
19. Lumsden MA. Embolization versus myomectomy versus hysterectomy: which is best, when? *Hum Reprod* 2002;17:253-9.
20. Griffiths A, D'Angelo A, Amso N. Surgical treatment of fibroids for subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(3):CD003857.
21. Bosteels J, Weyers S, Puttemans P, Panayotidis C, Van Herendael B, Gomel V, et al. The effectiveness of hysteroscopy in improving pregnancy rates in subfertile women without other gynaecological symptoms: a systematic review. *Hum Reprod Update* 2010;16:1-11.
22. Indman PD. Hysteroscopic treatment of submucous myomas. *Clin Obstet Gynecol* 2006;49:811-20.
24. Shokeir T, El-Shafei M, Yousef H, Allam AF, Sadek E. Submucous myomas and their implications in the pregnancy rates of patients with otherwise unexplained primary infertility undergoing hysteroscopic myomectomy: a randomized matched control study. *Fertil Steril* 2010;94:724-9.
24. Raga F, Bauset C, Remohi J, Bonilla-Musoles F, Simón C, Pellicer A. Reproductive impact of congenital Müllerian anomalies. *Hum Reprod* 1997;12:2277-81.

25. Ergün A, Pabuccu R, Atay V, Küçük T, Duru NK, Güngör S. Three sisters with septate uteri: another reference to bidirectional theory. *Hum Reprod.* 1997;12:140-2.
26. Homer HA, Li TC, Cooke ID. The septate uterus: a review of management and reproductive outcome. *Fertil Steril* 2000;73:1-14.
27. Pabuçcu R, Gomel V. Reproductive outcome after hysteroscopic metroplasty in women with septate uterus and otherwise unexplained infertility. *Fertil Steril* 2004;81:1675-8.
28. Acien P. Incidence of Müllerian defects in fertile and infertile women. *Hum Reprod.* 1997;12:1372-6.
29. Fedele L, Bianchi S, Agnoli B, Tozzi L, Vignali M. Urinary tract anomalies associated with unicornuate uterus. *J Urol* 1996;155:847-8.
30. Grimbizis GF, Camus M, Tarlatzis BC, Bontis JN, Devroey P. Clinical implications of uterine malformations and hysteroscopic treatment results. *Hum Reprod Update* 2001;7:161-74.
31. Heinonen PK. Clinical implications of the didelphic uterus: long-term follow-up of 49 cases. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000;91:183-90.
32. Foss BA, Horne HW Jr, Hertig AT. The endometrium and sterility. *Fertil Steril.* 1958;9:193-205.
33. Varasteh NN, Neuwirth RS, Levin B, Keltz MD. Pregnancy rates after hysteroscopic polypectomy and myomectomy in infertile women. *Obstet Gynecol* 1999;94:168-71.
34. Spiewankiewicz B, Stelmachów J, Sawicki W, Cendrowski K, Wypych P, Swiderska K. The effectiveness of hysteroscopic polypectomy in cases of female infertility. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2003;30:23-5.
35. Richlin SS, Ramachandran S, Shanti A, Murphy AA, Parthasarathy S. Glycodelin levels in uterine flushings and in plasma of patients with leiomyomas and polyps: implications for implantation. *Hum Reprod* 2002;17:2742-7.
36. Wallach EE. The uterine factor in infertility. *Fertil Steril* 1972;23:138-58.
37. Pérez-Medina T, Bajo-Arenas J, Salazar F, Redondo T, Sanfrutos L, Alvarez P, et al. Endometrial polyps and their implication in the pregnancy rates of patients undergoing intrauterine insemination: a prospective, randomized study. *Hum Reprod* 2005;20:1632-5.

38. Stamatellos I, Apostolides A, Stamatopoulos P, Bontis J. Pregnancy rates after hysteroscopic polypectomy depending on the size or number of the polyps. *Arch Gynecol Obstet* 2008;277:395-9.
39. Bosteels J, Weyers S, Puttemans P, Panayotidis C, Van Herendael B, Gomel V, et al. The effectiveness of hysteroscopy in improving pregnancy rates in subfertile women without other gynaecological symptoms: a systematic review. *Hum Reprod Update* 2010;16:1-11.
40. Al-Inany H. Intrauterine adhesions. An update. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001;80:986-93.
41. Thomson AJ, Abbott JA, Deans R, Kingston A, Vancaillie TG. The management of intrauterine synechiae. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2009;21:335-41.
42. Kodaman PH, Arici A. Intra-uterine adhesions and fertility outcome: how to optimize success? *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2007;19:207-14.
43. Schenker JG, Margalioth EJ. Intrauterine adhesions: an updated appraisal. *Fertil Steril* 1982;37:593-610.