

**CECILIA AMELIA FAZZIO ESCANHOELA**

**ALTERAÇÕES MORFOLÓGICAS ENDOMETRIAIS  
ASSOCIADAS AO USO DO DISPOSITIVO INTRA-  
UTERINO (DIU) INERTE E LIBERADOR DE COBRE.**

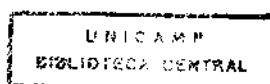
*Estudo de 40 casos com grupo controle pareado  
pela datação morfológica.*

Tese de Doutorado apresentada à  
Faculdade de Ciências Médicas da  
Universidade Estadual de Campinas  
Área de Concentração: Anatomia Patológica

**Orientadora: Profa. Dra. Lílilana Aparecida Lucci De Angelo Andrade**

**Campinas**

**1994**



|                                                                  |           |
|------------------------------------------------------------------|-----------|
| UNIDADE                                                          | BC        |
| N.º CHAMADA:                                                     | 7/UNICAMP |
| Es14a                                                            |           |
| V. Ex.                                                           |           |
| TOMBO BC                                                         | 17476     |
| PROC.                                                            | 286/94    |
| C <input type="checkbox"/> D <input checked="" type="checkbox"/> |           |
| PREÇO                                                            | R\$ 11,00 |
| DATA                                                             | 17/08/94  |
| N.º CPD                                                          |           |

Es14a

CM-00059920-2

FICHA CATALOGRAFICA ELABORADA PELA  
BIBLIOTECA CENTRAL - UNICAMP

Escanhoela, Cecilia Amelia Fazzio

Alteracoes morfologicas endometriais associadas ao uso do dispositivo intra-uterino (DIU) inerte e liberador de cobre. Estudo de 48 casos com grupo controle pareado pela datacao morfologica / Cecilia Amelia Fazzio Escanhoela. - - Campinas, SP : [s.n.], 1994.

Orientador : Lilliana Aparecida Lucci De Angelo Andrade.

Tese (doutorado) - Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciencias Medicas.

1. Dispositivos intra-uterinos. 2. Endometrio. 3. Patologia.  
I. Andrade, Lilliana Aparecida Lucci De Angelo. II. Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciencias Medicas. III. Titulo.

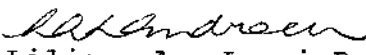
20. CDD -613.943 5 -618.1  
-616.07

Indices para catalogo sistematico:

1. Dispositivos intra-uterinos 613.943 5
2. Endometrio 618.1
3. Patologia 616.07

Este exemplar corresponde à versão final da Tese de Doutorado apresentado a Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, para obtenção do título de Doutor em Anatomia Patológica da aluna Cecília Amelia Fazzio Escanhoela.

Campinas, 24 de junho de 1994

  
Prof a. Dra. Lillian Ap. Lucci De Andrade  
Orientadora

Ao Tadeu, Mariana e Marília,  
para quem espero poder estar crescendo  
e ao meu pai,  
para quem gostaria de ter crescido.

## **AGRADECIMENTOS**

À Dra. Liliana Aparecida Lucci de Angelo Andrade, pela sua orientação segura e colaboração em todas as etapas deste trabalho, e sobretudo pela sua disponibilidade extremada.

Ao Dr. Luiz Guilherme Bahamondes, pela colaboração na colheita de biópsias ambulatoriais, pelo apoio na revisão dos prontuários, pelo incentivo no início do trabalho e por suas sugestões ao final.

Ao Dr. Antonio Ricardo Amarante, por sua inestimável colaboração na realização da análise estatística e por suas sugestões na interpretação dos dados.

À Dra. Denise Yvonne Janovitz Norato, pela análise estatística de alguns resultados finais.

À Dra. Míriam Aparecida da Silva Trevisan, pela cessão de 16 casos utilizados como controles e por suas valiosas sugestões na apresentação final deste trabalho.

Às Dra. Prescilla Chow Lindsey e Dra. Filomena Marino de Carvalho, pelas sugestões apresentadas.

Ao Dr. José Vassallo, meu querido amigo e companheiro de trabalho, pelo incentivo, não só durante a realização desta tese, mas durante toda a minha formação profissional.

À Dra. Maria Cristina Santoro Biazotti, minha grande amiga, pelo apoio e por sua colaboração na impressão deste trabalho.

Aos Dr. Aarão Mendes Pinto Neto e Dra. Diana Elici Engelman, pela colaboração na realização da 1<sup>a</sup> parte deste trabalho.

À Dra. Renata de Almeida Cowdry, pelo levantamento de casos antigos, quando residente do Departamento de Anatomia Patológica.

À Dra. Angelina Tereza Sampaio Fazzio, minha mãe, pelo estímulo constante, pela leitura final e correções gramaticais.

Aos meus sogros Sra. Jenny e Sr. Edson Cucolicchio, pela ajuda inestimável, sem a qual este trabalho jamais seria realizado.

À Sra. Cecília de Paula Martins, minha avó mais que querida, por ter me ensinado que dinamismo é fundamental.

A Valquíria, Fátima e Oziel, funcionários do Ambulatório de Planejamento Familiar, pela colaboração no levantamento dos prontuários das pacientes.

Ao Sr. Marco Gôngora, fotógrafo do Departamento de Anatomia Patológica, pela excelente qualidade do trabalho realizado.

Ao Sr. Luiz Aparecido Fontana, funcionário do Departamento de Anatomia Patológica, por sua colaboração na documentação fotográfica.

À Sra. Sueli Chaves, coordenadora da Assessoria Técnica do CAISM, por sua colaboração na revisão catalográfica e ortográfica das referências bibliográficas.

Ao Sr. Sérgio Ando, por sua participação fundamental na edição desta tese .

À Sra. Léa de Magalhães Simões, histo-técnica do Departamento de Anatomia Patológica, por sua colaboração no recorte de vários blocos e realização de coloração especial.

Ao Sr. Francisco Carlos Oliveira, desenhista do setor de Recursos Áudio-Visuais da FCM, por sua colaboração na parte gráfica deste trabalho.

À Sra. Maria Aparecida Francisco, secretária do Departamento de Anatomia Patológica, pela digitação inicial deste trabalho.

A todos os membros do Departamento de Anatomia Patológica: docentes, médicos, residentes e funcionários, pelo estímulo e apoio constantes e pela confiança em mim depositada.

A todos aqueles (amigos ou familiares) que, em muitos momentos durante a realização deste trabalho, souberam me escutar ou simplesmente tiveram paciência comigo.

## SUMÁRIO

Lista de abreviaturas, siglas e símbolos

Resumo

|                                                                               |     |
|-------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 1. INTRODUÇÃO                                                                 | 01  |
| 2. CASUÍSTICA E MÉTODOS                                                       | 33  |
| 2.1. Casuística                                                               | 33  |
| 2.2. Métodos                                                                  | 38  |
| 2.2.1. Maturação Endometrial                                                  | 38  |
| 2.2.2. Quadros Patológicos                                                    | 39  |
| 2.2.3. Variáveis Histopatológicas                                             | 39  |
| 2.2.4. Correlação entre Variáveis Histopatológicas<br>e Maturação Endometrial | 45  |
| 2.2.5. Análise Estatística                                                    | 45  |
| 3. RESULTADOS                                                                 | 46  |
| 3.1. Maturação Endometrial                                                    | 46  |
| 3.2. Quadros Patológicos                                                      | 51  |
| 3.3. Variáveis Histopatológicas                                               | 57  |
| 3.4. Correlação entre Variáveis Histopatológicas<br>e Maturação Endometrial   | 96  |
| 4. DISCUSSÃO                                                                  | 104 |
| 5. CONCLUSÕES                                                                 | 135 |
| 6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS                                                 | 138 |

Abstract

## LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

|        |                                              |
|--------|----------------------------------------------|
| Ag     | Prata                                        |
| AL     | Alça de Lippes                               |
| AMPc   | Adenosina-3',5'-monofosfato cíclico          |
| ATPase | Adenosinatrifosfatase                        |
| CAISM  | Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher |
| cm     | centímetros                                  |
| DIE    | Descamação Irregular do Endométrio           |
| DIU(s) | Dispositivo(s) Intra-uterino(s)              |
| DM     | Dismenorréia Membranácea                     |
| et al. | e colaboradores                              |
| F      | Análise de variância                         |
| GC     | Grupo Controle                               |
| GEP    | Grupo Estudo Parcial                         |
| GET    | Grupo Estudo Total                           |
| gl     | graus de liberdade                           |
| HCSAF  | Hiperplasia Complexa sem atipias, focal      |
| HS     | Hiperplasia Simples                          |
| hCG    | Gonadotrofina Coriônica humana               |
| IL     | Insuficiência Lútea                          |
| LH     | Hormônio Luteinizante                        |
| LNG    | Levonorgestrel                               |
| M      | Molar                                        |



|                   |                                   |
|-------------------|-----------------------------------|
| M.B.              | Membrana Basal                    |
| M.E.              | Microscopia Eletrônica            |
| mg                | miligramas                        |
| mm <sup>(2)</sup> | milímetros (quadrados)            |
| P.A.S.            | Ácido Periódico de Schiff         |
| ppm               | partes por milhão                 |
| SD                | Desvio Padrão                     |
| 7 Cu              | DIU em 7, com carga de cobre      |
| T Cu              | DIU em T, com carga de cobre      |
| UNICAMP           | Universidade Estadual de Campinas |
| WHO               | World Health Organization         |
| x <sup>2</sup>    | qui-quadrado                      |
| µg                | micrograma                        |
| %                 | porcentagem                       |

## **RESUMO**

Curetagens e biópsias endometriais de 40 usuárias de DIUs (28 TCu e 12 alça de Lippes) foram examinadas, juntamente com grupo controle de 44 casos, pareado pela datação morfológica. A idade variou de 21 a 52 anos, e o tempo de inserção do DIU, de 1,5 a 240 meses. Foram diagnosticados 11 casos com quadros patológicos, sendo 3 hiperplasias endometriais e 6 decorrentes de corpo lúteo persistente. Entre as 27 pacientes nas quais se pode realizar a datação da mucosa, 55,6% exibiram assincronismo endometrial, representado tanto por avanço como retardo de maturação. Foram pesquisadas 18 variáveis morfológicas, sendo que erosões e/ou ulcerações superficiais, atipias epiteliais superficiais regenerativas, aplainamento da mucosa, infiltrado eosinofílico, metaplasia do tipo "hobnail" e aumento do número de luzes vasculares superficiais, mostraram-se significativamente associadas ao uso do DIU, sem relação com o tempo de uso.

## 1. INTRODUÇÃO

O planejamento familiar continua sendo, nos dias de hoje, ponto de controvérsia entre os diversos setores da sociedade. Vários são os métodos de contracepção conhecidos e utilizados, todos com vantagens e desvantagens. A busca de um método eficaz, inócuo e bem aceito pelos diversos setores continua sendo tema de pesquisa entre a comunidade científica.

Acredita-se que os Dispositivos Intra - Uterinos (DIUs) sejam utilizados hoje por cerca de 80 milhões de mulheres, igualando-se em número, ao nível mundial, aos contraceptivos orais hormonais. Apresentam-se como um método altamente eficaz, prático e, principalmente, reversível. No entanto, podem cursar com alguns efeitos colaterais, tais como aumento do fluxo menstrual, sangramentos intermenstruais, dores pélvicas ou abdominais e maior incidência de doença inflamatória pélvica (principalmente na vigência de multiplicidade de parceiros sexuais). Alguns destes estão relacionados a seus mecanismos de ação, que são extremamente complexos, intrigantes e ainda não totalmente elucidados, apesar do grande número de pesquisas até hoje realizadas.

## REVISÃO DA LITERATURA

O conceito de contracepção intra-genital é muito antigo. Durante muitos séculos, turcos e árabes utilizaram-se de pedras pequenas e arredondadas, as quais eram colocadas no útero das camelas, durante as travessias pelo deserto (GUTTMACHER, 1965; TATUM, 1972). É atribuída a MENSINGA (1882) a primeira publicação sobre o uso de um pessário vaginal em humanos, sendo feito de borracha macia, com a borda elástica (apud OPPENHEIMER, 1959). Nos anos seguintes algumas variantes foram desenvolvidas, de diferentes formas e materiais, sempre de localização vaginal. Em 1963, JESSEN et al., num breve histórico sobre essa época, atribuíram a seu uso indiscriminado uma série de complicações, por vezes fatais.

O primeiro dispositivo de localização intra-uterina foi descrito em 1909, por RICHTER. Este se constituía de fibras de seda retorcidas, dispostas em forma de anel e recobertas por espiral de bronze, com fixação no "portio vaginalis".

Em 1928, GRÄEFENBERG descreveu pela primeira vez um dispositivo de localização exclusivamente intra-cavitária (apud FUCHS et al., 1964), já que ele acreditava que a porção externa do dispositivo (que se fixava no "portio vaginalis") não só era desnecessária, como aumentava o risco de infecção. O anel de Gräefenberg, como foi chamado, era constituído internamente por fibras de seda retorcidas, com revestimento de prata alemã (liga de cobre, níquel e zinco). A maioria dos autores atribui a GRÄEFENBERG, portanto, a primeira descrição de um DIU.

Em 1933, OTA descreveu um tipo semelhante de dispositivo intra-uterino, só que constituído por ouro ou prata banhada de ouro (apud ISHIHAMA, 1959).

Ambos os anéis de Gräefenberg e de Ota causaram grande impacto na época, com opiniões variadas de diversos autores. E enquanto o método se expandia muito na Europa e no oriente, nos Estados Unidos, talvez por descrença ou condenação, muito pouco se publicou a respeito. Segundo MARGULIES (1964), durante o período de 1934 a 1958 houve uma única publicação americana favorável ao método: HALTON et al., 1948 apud MARGULIES, 1964.

Em 1959, OPPENHEIMER relatou a inserção de 866 anéis de Gräefenberg. Inicialmente utilizando-se do anel de prata (como descrito originalmente), tendo-o substituído posteriormente pelo anel de seda, com eliminação do revestimento externo. O autor relatou taxa de falha de 2,4%, equivalendo a uma gestação/515 ciclos, num total de 10.309 ciclos, não tendo observado anormalidades nas gestações e nos partos que ocorreram. Em 9 casos o anel foi expulso e em 21 ocorreu expulsão parcial.

Ainda em 1959, ISHIHAMA relatou sua experiência com o anel de Ota. Seus resultados foram descritos em três séries separadas. Série A: 623 casos pessoalmente supervisionados, com utilização do anel metálico, para os quais obteve taxa de 1,3% de falha. Série B: 350 casos também pessoalmente supervisionados, com uso de anel modificado (aro de metal, com disco central e hastes de polietileno); a taxa de falha foi de 1,7% . Série C: coletânea de 18.954 casos de vários hospitais do Japão, com vários tipos de anéis de Ota; taxa de 2,3% de falha.

Em 1962, HALL & STONE descreveram uma nova variante do anel de Gräefenberg, feito de aço inoxidável, que marcou o início da assim

chamada 2<sup>a</sup> geração dos DIUs. Este foi inserido em 128 pacientes, durante o período de 1949 a 1960, medindo 22 mm de diâmetro e inserido com o auxílio de instrumento, após dilatação do canal cervical. O tempo de permanência variou de 1 a 11 anos, com taxa de falha de 6/527 mulheres-ano. Os autores concluíram que o sangramento menstrual excessivo, geralmente observado com o uso dos anéis intra-uterinos, diminuía sensivelmente com o uso do aço inoxidável. Mesmo assim, observaram 5 casos de menometrorragia, à qual atribuíram uma provável necrose ou hiperplasia focal (local de contato do anel com a mucosa).

Ainda em 1962, é descrito o Perma-Espiral ou Espiral Margulies, distribuído com o nome de Gynekoil (MARGULIES, 1964), feito inteiramente de material plástico, com 20-30 mm de diâmetro e radiopaco, devido à adição de sulfato de bário. Devido à flexibilidade do polietileno, este podia ser inserido sem dilatação do canal cervical, um procedimento incômodo e, por vezes doloroso, que a inserção dos outros anéis necessitava. Em 1964, MARGULIES relatou sua experiência com dois tamanhos de espirais, inseridas em 2.100 mulheres. A ambos ele adaptou uma cauda longa, contendo sete pequenas contas. Após a inserção, a ponta da cauda contendo as últimas contas protraía através da cérvix, e o autor cortava o excesso. O autor relatou 13 gestações em 2.100 pacientes, num período de 2 anos, sendo a expulsão a causa mais freqüente de gestação. Esta ocorreu em 12% com as espirais regulares e em 25% com as espirais pequenas.

A alta taxa de expulsão observada com o uso das espirais fez com que vários pesquisadores desenvolvessem outras formas de dispositivos.

Durante a "1<sup>a</sup> Conferência Internacional sobre a Contracepção através de Dispositivos Intra - Uterinos", realizada em New York em 1962, LIPPEs descreveu um dispositivo em forma de serpente, que ficou conhecido

como alça de Lippes. A alça, também de polietileno, tinha a forma de dois "S" sequenciais, sendo maior o superior. A densidade era de 0,920, com adição de sulfato de bário para observação ao Raio X. Um fio, também de polietileno, foi colocado na porção inferior do dispositivo, estendendo-se até a vagina, facilitando o acompanhamento pelo médico e pela própria paciente. LIPPES descreveu 4 tipos de alças, com discretas variações entre si. Tipo A (tamanho 1): 290 mg, com 22,5 mm em seu maior eixo horizontal; Tipo B (tamanho 4): 526 mg, com 27,5 mm em seu maior eixo horizontal; Tipo C (tamanho 3): 615 mg, com 30 mm seu maior eixo horizontal; Tipo D (tamanho 2): 709 mg, também com 30 mm em seu maior eixo horizontal, porém com curvaturas menos acentuadas (apud LIPPES, 1965). Em 1965, LIPPES descreveu 2.179 inserções com as alças A e D (656 com o tipo A e 1.523 com o D). A taxa de falha total foi de 2,2/100 mulheres-ano.

Em 1964, BIRNBERG & BURNHILL descreveram um terceiro dispositivo totalmente plástico ("arco de Birnberg"), com o formato de dois triângulos assimétricos, dispostos ápice com ápice. A concepção bitriangular do dispositivo visava uma melhor adaptação à forma uterina, além de ser muito resistente à expulsão, já que a força produzida pela contração uterina seria feita sobre um triângulo de cada vez. Este, contendo seis lados, não deixaria também áreas livres da mucosa, desfavorecendo a implantação. A sua inserção era feita através de ejeter automático, sem necessidade de manipulações. O autor descreveu 88 inserções em 617 meses de permanência total; ocorrência de 2 gestações.

Além destes, vários outros dispositivos de material plástico foram descritos nessa década: "Ortho-Coil", "Saf-T-Coil", "Reid Spiral", "Dana", "Dana Super" e "Polygon" (DALLENBACH-HELLWEG, 1985; MILLS, 1967; TOŠOVSKÁ & ZRŮSTOVÁ, 1971).

A partir de 1964, com a avaliação do Programa Estatístico Cooperativo coordenado pelo "Population Council", ficou estabelecido que os DIUs representavam um método contraceptivo seguro e eficaz. Após a sua aprovação pela Organização Mundial de Saúde (1966), vimos surgir uma quantidade enorme de publicações, com pesquisas visando seu aprimoramento, maior segurança, menor taxa de expulsão e diminuição dos efeitos indesejáveis.

Em 1968, no VI Congresso Nordestino de Obstetrícia e Ginecologia (Salvador-BA), TATUM & ZIPPER apresentaram um dispositivo em forma de T, também de polietileno, revestido por bário, ao qual chamaram de "Tatum T". A este, inseriram carga de cobre no braço vertical, ocupando área de 33 mm (TCu 30) (apud ZIPPER et al., 1969b).

Logo em seguida, ZIPPER et al., num importante trabalho experimental publicado em 1969, tentaram comprovar a ação contraceptiva de alguns metais, quando colocados no interior da cavidade uterina. Foram inseridas hastes de cobre, cobre/prata, zinco, prata, estanho e magnésio em um dos cornos uterinos de coelhas; foi demonstrada grande diminuição na taxa de implantação, com uso de hastes de cobre e zinco em baixa concentração. Já a prata, o estanho e o zinco não se mostraram eficazes, com implantação ocorrendo inclusive sobre a haste de prata. A concentração do cobre na zona imediatamente superior à haste foi indetectável (inferior, portanto, a 0,006 ppm). Como ocorreram implantações no corno contralateral (que serviu como controle), os autores concluíram não haver efeito sistêmico do cobre, principalmente a nível hipotalâmico (ZIPPER et al., 1969a).

Ainda em 1969, ZIPPER et al. descreveram sua experiência com 1.392 pacientes usuárias de vários tipos de DIUs em forma de T. Relataram as taxas de gestação acidental e expulsão, bem como as de remoção,



relacionando-as às causas (sangramento, doença inflamatória pélvica, dor, outras causas médicas, opcional e planejamento de gestação) em cada um dos tipos de DIU, comparando ainda seus dados com os de outro autor sobre a alça de Lippes D. Concluíram que os DIUs com cobre apresentaram taxas menores de remoção e expulsão do que os DIUs sem cobre, ao final de 1 ou 2 anos de uso. Observaram, conseqüentemente, taxas menores de sangramento, dor e doença inflamatória pélvica nas pacientes usuárias de DIU de cobre, já que estas seriam as maiores causas de remoção. No entanto, os autores relataram maior taxa de gestações acidentais com DIUs de cobre, atribuindo a isto o fato destas pacientes terem permanecido maior tempo com o DIU (ZIPPER et al., 1969b).

Em 1971, ZIPPER et al. propuseram o uso de dispositivos T com cargas variáveis de cobre, sendo o braço vertical constituído pelo cobre puro. Este foi elaborado em dois tamanhos: um, com área de 120 mm<sup>2</sup> (TCu 120) e o outro, com área de 200 mm<sup>2</sup> (TCu 200). O TCu 120 foi inserido em 364 pacientes e o TCu 200 em 233. Os resultados obtidos foram comparados com o T sem carga de cobre, TCu 30, TCu 120 e TCu 200. Houve queda gradual da taxa cumulativa de gestações, com valores tendendo a zero, com uso do TCu 200.

Também nesta época, alguns outros dispositivos de aço inoxidável foram descritos. Entre estes, o Majzlin spring, descrito por SOLISH & MAJZLIN em 1968 (apud TAYLOR et al., 1973), constituído por uma liga inoxidável de níquel e cromo. No entanto, o seu formato em sanfona acabou levando a fortes complicações, sendo a mais grave a penetração através da parede uterina (HASSON, 1982; TAYLOR et al., 1973). TAYLOR et al., em 1973, propuseram o seu abandono.

O controverso DIU de polietileno chamado Dalkon shield foi desenvolvido por DAVIS (1970), que publicou sua experiência após 1 ano de uso em 640 mulheres. A sua forma em escudo foi elaborada através de moldes da cavidade uterina, tentando ser a mais anatômica possível. Seus pequenos "dentes" (projeções laterais) promoveriam ainda maior retenção e acomodação frente às contrações uterinas. DAVIS (1970) descreveu taxas de gestação e de expulsão da ordem de 1,1% e 2,3%, respectivamente. No entanto, nos anos seguintes, vários casos de abortos sépticos de 1<sup>o</sup> trimestre, evoluindo para óbito materno em 10 vezes (MARSHALL et al., 1973), e todos relacionados ao Dalkon shield, fizeram com que este deixasse de ser comercializado em 1975 (Anônimo, 1975). TATUM et al. (1975) relataram o crescimento de grandes quantidades de colônias de E. coli em meio de cultura, quando pedaços da cauda do Dalkon shield eram semeados. Em relação aos DIUs da época, sua cauda era a única do tipo multifilamentoso e este foi um dos fatores relacionados à maior ascensão de bactérias (TATUM, 1983; TATUM et al., 1975).

Após os trabalhos iniciais de ZIPPER et al. (1969a; 1969b; 1971), grande número de dispositivos contendo cargas variáveis de cobre foi desenvolvido: 7Cu (Gravidard), Shangai V Cu 200, TCu com cargas de 200, 300 e 380 (TCu 200, TCu 300 e TCu 380A), a variante TCu 220C (TATUM, 1974), os T com carga adicional de prata sobre o braço vertical (TCu 380Ag e Nova T, este último com o braço horizontal flexível e com discretas angulações, tornando-o ligeiramente côncavo, facilitando a inserção e adaptação à cavidade uterina), além dos Multiload ML Cu 250 e ML Cu 375 (estes últimos constituídos por haste vertical contendo cobre, com duas hastes arredondadas e côncavas, cada uma contendo quatro pequenos "dentes" na sua face convexa) (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1987).

Com a introdução do cobre aos DIUs, estes tiveram seu tamanho reduzido, com diminuição da taxa de expulsão e das perdas sangüíneas menstruais associadas a seu uso.

Em 1970, SCOMMEGNA et al. descreveram, pela primeira vez em humanos, um dispositivo intra-uterino liberador de hormônio. Este era constituído por uma alça de Lippes, contendo uma cápsula de dimetil - polisiloxane (silástica) medindo 30 - 32 mm e contendo 30 - 32 mg de progesterona, atrelada à sua porção superior. A alça funcionaria como um veículo, para manter a cápsula no interior da cavidade. Este dispositivo foi testado em três grupos, separadamente: Grupo 1 - 4 macacas Rhesus adultas. Grupo 2 - 13 mulheres voluntárias, em idade reprodutiva, que seriam submetidas a histerectomia por leiomioma ou carcinoma in situ do colo uterino. O dispositivo foi inserido na cavidade uterina 18 h a 7 dias antes da cirurgia, com o objetivo de se avaliar seu efeito num breve espaço de tempo. Grupo 3 - 23 mulheres, também voluntárias, usaram o dispositivo por período de 3 meses ou mais, com o objetivo de se avaliar seu efeito num maior período de tempo. Nos grupos 2 e 3 foi realizada dosagem semanal de pregnandirol na urina de 24h e, em todos os grupos, realizadas biópsias endometriais. Estas evidenciaram marcada atrofia glandular, com reação confluyente pré-decidual ou decidual do estroma. Os autores concluíram que a dose de progesterona liberada pela cápsula era insuficiente para bloquear a ovulação, que foi observada em todos os casos e confirmada pelo aumento do pregnandirol urinário na 2ª metade do ciclo.

Em 1976 foi descrito o Progestasert, um dispositivo semelhante ao T de cobre, com adição de 38 mg de progesterona sintética no braço vertical. Através de uma membrana permeável, havia liberação de progesterona em

dose controlada: 65 mg/24h (também chamado de Biograviplan) (GRIMES, 1989).

Houve grande entusiasmo com a criação dos dispositivos liberadores de hormônio, já que com estes houve grande redução nas perdas sangüíneas menstruais. Estes exibiam, no entanto, dois grandes problemas: a necessidade de substituição em intervalos de 1 ano e seu alto custo monetário. Neste sentido, foram desenvolvidos dispositivos contendo grandes quantidades de progesterona, porém com baixa taxa de liberação. Esperava-se que estes pudessem permanecer ativos por período de 3 a 5 anos. No entanto, testes realizados com grande número de mulheres revelaram que sua atividade não ultrapassava 1,5 a 2 anos (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1987).

Em 1982 foi descrito um dispositivo com a forma do Nova T, contendo 60 mg de levonorgestrel, com liberação de 20 µg / dia (SMAJDA et al., 1989). Este exibiu taxa de falha de 0,3/100 mulheres, com significativa redução da perda sangüínea menstrual e diminuição da dismenorréia. No entanto, o uso prolongado levou à amenorréia, certamente por efeito endometrial local, e não por gravidez acidental. A este deu-se o nome de Levonorgestrel 20 (LNG) (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1987).

Inúmeros trabalhos de pesquisa multicêntrica foram realizados na década de 70 e início da década de 80, sempre relatando os valores correspondentes às taxas de gestação, expulsão e remoção. De acordo com SIVIN & SCHMIDT (1987), durante os anos de 1970 a 1986, estes grandes estudos multicêntricos chegaram a abranger mais de 50.000 mulheres-ano, com seguimento de pelo menos 2 anos, estando o índice de fracasso do método fortemente relacionado à baixa idade das pacientes, sendo muito mais alto entre aquelas com menos de 25 anos. Os autores relataram que os anéis de aço e as alças de Lippes D teriam taxa de gestação superior a 2/100 mulheres-ano,

semelhante aos primeiros DIUs liberadores de cobre (7Cu, TCu 200). Já o Nova T, o ML Cu 250, o ML Cu 375, o TCu 220C e os TCu 380A e 380Ag, teriam taxas de gestação menores, chegando, segundo alguns trabalhos, a valores inferiores a 1/100 mulheres-ano. Estes teriam também taxa de gestação inferior aos DIUs liberadores de progesterona (25 µg/dia) ou LNG (2 µg/dia). Esta taxa só se compararia aos DIUs liberadores de 20 µg/dia de LNG. Em relação à taxa cumulativa de gestação em 4 anos, esta não ultrapassou 10/100 mulheres para os DIUs comuns de cobre ou plástico, sendo, no entanto, inferior a 5/100 mulheres para os TCu 220C, Nova T, TCu 380A e MLCu 375. Estes grandes estudos multicêntricos foram extremamente importantes, na medida em que vários tipos de DIUs puderam ser testados e comparados.

TATUM (1972), num trabalho de revisão histórica, propôs interessante classificação para o desenvolvimento dos DIUs, desde a sua concepção. Ele chamou de "estágio embrionário" o período que precedeu a publicação de GRÄEFENBERG, compreendendo, portanto, o pessário vaginal de Mensinga e o anel de Richter. O autor o considerou de pouca comprovação científica. A seguir, chamou de "estágio de 1ª infância" o período entre 1929 e 1959, quando foram testados os anéis de Gräefenberg e Ota pelos próprios autores ou por outros poucos pesquisadores. A seguir teria início o "estágio de 2ª infância", com os trabalhos iniciais de HALL & STONE, MARGULIES, LIPPES, BIRNBERG & BURNHILL e outros: uma fase de muito maior desenvolvimento científico. Neste estágio, DIUs de várias constituições e formas foram concebidos e testados. Em 1962, teve início um grande programa de investigação pelo "Population Council", onde grande número de mulheres usuárias de várias formas de DIU foram acompanhadas em várias partes do mundo. Os dados deste ensaio multicêntrico foram avaliados pelo "Cooperative Statistical Program" (C.S.P.), sob a direção de TIEZTE, em

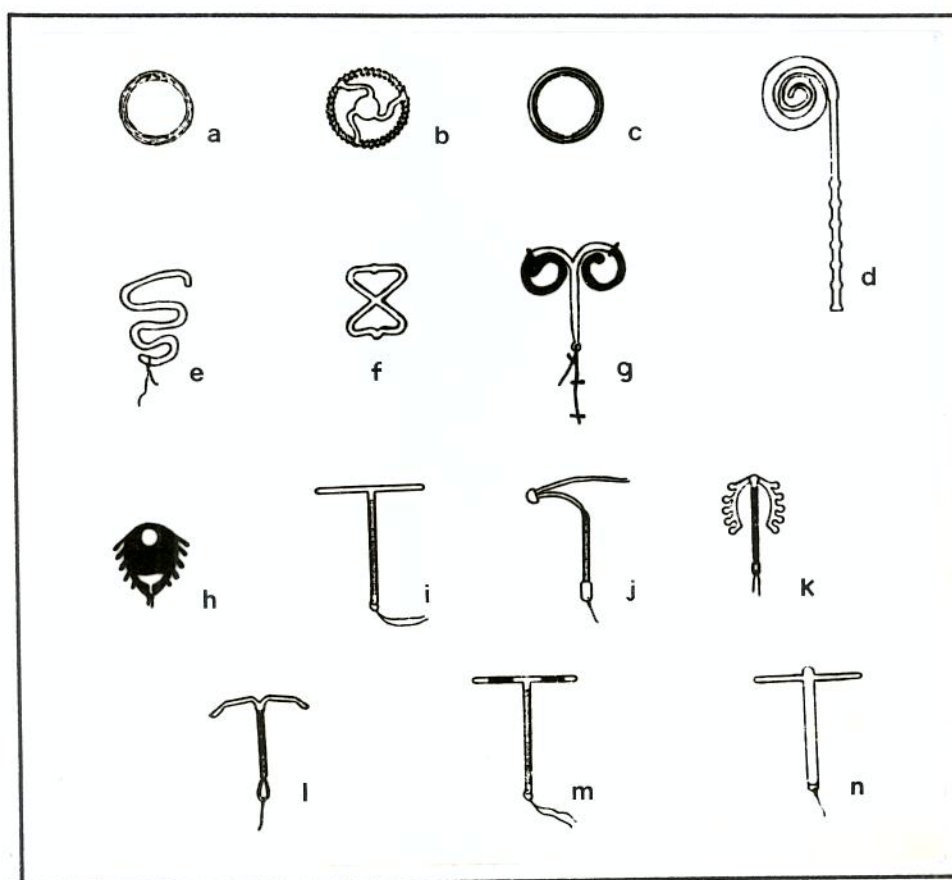
1968: aproximadamente 32.200 mulheres, num total de 547.000 meses de uso, haviam sido avaliadas, sendo a alça de Lippes o DIU mais utilizado neste programa. Após esta experiência, os DIUs teriam atingido seu "estágio de adolescência". O "estágio de puberdade" no desenvolvimento dos DIUs, teria se iniciado com a preocupação dos pesquisadores da época em se chegar a um modelo ideal, o mais anatômico possível à cavidade uterina, não distendendo-a e, portanto, não gerando alterações contráteis ao nível miometrial, nem tampouco cursando com sangramentos e/ou expulsões. Neste estágio situariam-se os DIUs em forma de T e o Dalkon shield, principalmente. Posteriormente os DIUs atingiriam seu "estágio de maturidade", quando passaram a veicular substâncias potencializadoras de anticoncepção. Este estágio seria marcado pelos trabalhos de ZIPPER et al., a partir de 1969, com a incorporação do cobre e zinco ao DIU em forma de T. Neste estágio de evolução estariam também os DIUs liberadores de hormônio.

Embora tenham sido realizados inúmeros estudos sobre o formato dos DIUs (DAVIS & LESINSKI, 1974; GOLDSTUCK, 1982; HASSON, 1982; WHEELER et al., 1974), pouco foi alterado a partir da década de 80. Exceção feita aos mini-dispositivos liberadores de progesterona sintética de localização intracervical, como o mini T liberador de 10 µg/dia de LNG (EL MAHGOUB, 1982) e o mini Nova T liberador de ST-1435 (16-metileno-17 $\alpha$ -acetoxi-19-nor-4-pregnene-3,20-diona) (KURUNMÄKI, 1984).

Atualmente, os DIUs mais utilizados em todo o mundo são os liberadores de cobre, tanto o 7 (Gravigard), como o T 200, o T 220C, o T 380A e os Multi-load ML 250 e ML 375. São também muito utilizados os DIUs de cobre com carga adicional de prata: TCu 380Ag e Nova T, além dos DIUs liberadores de progesterona sintética: Progestasert (liberação de

65  $\mu\text{g}/\text{dia}$ ) e LNG (liberação de 20  $\mu\text{g}/\text{dia}$ ). Devido a maiores taxas de sangramento intermenstrual, bem como aumento do fluxo menstrual, os DIUs constituídos exclusivamente de material plástico (alça de Lippes e Saf-T-Coil) tiveram seu uso reduzido nos dias de hoje.

Alguns dos DIUs relatados estão esquematizados na **Figura 1**:



**Fig. 1** - a. Anel de Gräefenberg b. Anel de Ota c. Anel de aço inoxidável d. Espiral de Margulies e. Alça de Lippes f. Arco de Birnberg g. Saf-T-Coil h. Dalkon shield i. T Cu 200 j. 7 Cu k. Multiload Cu 250 l. Nova T m. T Cu 380 n. Progestasert

Em relação aos **mecanismos de ação** dos DIUs, durante muito tempo, o princípio mais postulado foi o da reação difusa do endométrio frente a um corpo estranho, tornando-o desfavorável à implantação do ovo

fertilizado. Atualmente tem se demonstrado, no entanto, que os DIUs agem em várias etapas do processo reprodutivo, muitas destas anteriores à fecundação, podendo ser setorizadas da seguinte maneira :

**a. Muco cervical :** DIUs inertes no interior da cavidade uterina levam ao aparecimento de resposta inflamatória exacerbada, com acúmulo de macrófagos, os quais agem também ao nível do muco cervical, impedindo a penetração de espermatozóides (SAĞIROĞLU & SAĞIROĞLU, 1970). Esta barreira à penetração dos espermatozóides também ocorreria pela alteração da composição do muco, com diminuição da concentração de mucina (JONSSON et al., 1991). Já os íons cobre liberados por DIUs bioativos, ao se acumularem no muco cervical, alterariam mais profundamente a sua composição, com aumento da concentração de imunoglobulina G, albumina e mucina (JONSSON et al., 1991), com ação deletéria sobre os espermatozóides, diminuindo sua capacidade de migração (HAGENFELDT, 1972a; OSTER, 1972; RANDIĆ, 1980). De acordo com EISSA et al. (1985), o aumento da concentração de imunoglobulinas no muco cervical seria decorrente da reação inflamatória gerada pela presença da cauda do DIU.

**b. Cavidade uterina :** De acordo com OPPENHEIMER (1959), a literatura mais antiga sugeria que a presença do DIU na cavidade uterina alterasse seu pH. HAIRE (1931 apud OPPENHEIMER, 1959) sugeriu que a alcalinidade destruísse os espermatozóides. KAR et al. (1965), estudando a ação de espirais de Margulies em macacas Rhesus, detectaram aumento do consumo de oxigênio ao nível endometrial, gerando um meio persistentemente aeróbico, com diminuição da sobrevivência e capacidade fertilizante dos espermatozóides. Estas alterações seriam também produzidas por íons cobre



acumulados no interior da cavidade endometrial, com ação direta sobre os espermatozóides (HAGENFELDT, 1972c), ou através da liberação de elastase e ativadores de plasminogênio pelos polimorfonucleares neutrófilos e macrófagos aderidos aos DIUs de cobre, os quais promoveriam a inibição de proteinases essenciais para a migração e maturação dos espermatozóides (CASSLÉN et al., 1982; JOHANNISSON, 1987). A pressão mecânica exercida pelo DIU sobre a mucosa, seria também fator contraceptivo, na medida em que diminuiria a área total para a implantação (ISHIHAMA, 1959; FUCHS et al., 1964; HAGENFELDT, 1972a). O conceito, no entanto, que os DIUs no interior da cavidade uterina funcionem como corpos estranhos, gerando uma resposta inflamatória difusa, com promoção de um meio hostil ao processo reprodutivo é, de longe, o mais postulado e aceito pelos diversos autores. DOYLE & MARGOLIS (1964) e GUTTMACHER (1965), em estudos experimentais com ratas, concluíram que o DIU promoveria a destruição do ovo, o que foi também sugerido por CORFMAN & SEGAL (1968) para humanos. Para as coelhas, GUTTMACHER (1965) e ECKSTEIN (1967) propuseram a destruição do blastocisto ou embrião, o que também foi sugerido por KELLY & MARSTON (1967) para macacas Rhesus e por HAGENFELDT (1972c) para humanos. A reação inflamatória gerada pela presença do DIU poderia também criar um desbalanço hormonal local, com aumento da sensibilidade endometrial ao estrógeno, como proposto por KAR et al. (1964) e AEDO & ZIPPER (1973) para as ratas, e por VORYS et al. (1965 apud KAR & CHANDRA, 1967) e HAGENFELDT (1972a), para os humanos. PSYCHOYOS (1966 apud ECKSTEIN, 1970) sugeriu haver uma alteração da resposta endometrial à progesterona. De acordo com MARGOLIS & DOYLE (1964), o desbalanço hormonal local, entre as ratas, seria determinado por alterações na permeabilidade celular, vascularização e

processos enzimáticos, todos decorrentes do processo inflamatório local. Para NICOLAISEN et al. (1973), a presença do DIU na cavidade uterina promoveria um assincronismo endometrial, cujo retardo de maturação maior que 2 dias interferiria na nidação. Para CUADROS & HIRSCH (1972) e EL SAHWI & MOYER (1971), a presença do DIU na cavidade uterina, levaria à produção de fatores quimiotáticos para neutrófilos, os quais, de acordo com PARR & SHIRLEY (1976), produziram um aumento na concentração da  $\beta$ -galactosidase, letal para embriões de camundongos. Os macrófagos presentes na reação inflamatória, teriam importante papel contraceptivo, o qual, para SAĞIROĞLU & SAĞIROĞLU (1970), seria determinado pela liberação de uma protease, que promoveria a dissolução precoce da zona pelúcida do ovo, com exposição de fator antigênico (representado pela carga genética paterna), levando a uma reação hostil da mucosa ao ovo. HOLUB et al. (1971) e GUMP et al. (1973), também propuseram a ocorrência de perda da tolerância imunológica ao blastocisto, na medida em que detectaram aumento da concentração sérica de imunoglobulinas. MYATT (1975) observou grande quantidade de macrófagos aderidos a DIUs de cobre, com maior concentração de prostaglandinas em meios de cultura, tendo atribuído a estas, provável fator contraceptivo. OSTER & SALGO (1975) imputaram às prostaglandinas liberadas pelos macrófagos, ação principalmente ao nível vascular, com promoção de vasoconstrição arteriolar difusa. A liberação de elastase e ativadores do plasminogênio pelos macrófagos e neutrófilos aderidos aos DIUs de cobre, alterariam o processo de inibição das proteinases, dificultando a implantação (CASSLÉN et al., 1982; JOHANNISSON, 1987). A implantação seria também dificultada através de um aumento (ou não bloqueio) da atividade fibrinolítica (LIEDHOLM & ÅSTEDT, 1976), ou por uma diminuição da atividade do sistema plasminogênio-plasmina (ZHU et al.,

1991). Haveria ainda uma diminuição na síntese e/ou na atividade de várias enzimas participantes do processo de implantação (fosfatase alcalina, anidrase carbônica,  $\beta$ -glucuronidase,  $\alpha$ -amilase, etc.) (HAGENFELDT, 1972b; JOHANNISSON, 1987; ORLANS, 1974; OSTER & SALGO, 1975; ROBLES et al., 1972). ECKSTEIN (1967) e GUTTMACHER (1965) demonstraram haver uma supressão da transformação decidual endometrial em ratas e camundongas. Alguns autores, no entanto, são da opinião que ocorra implantação, mesmo que transitória, na medida em que detectaram positividade para uma gonadotrofina urinária semelhante à coriônica ("hCG-like") (HODGEN et al., 1978), ou mesmo para o hCG e PSBG ("Pregnancy Specific  $\beta$ 1- Glycoprotein") (KORT & VAN DER WALT, 1978; NILSSON et al., 1979; SEPPÄLÄ et al., 1978). Tais dados sugerem a ocorrência de abortamentos sub-clínicos, o que foi contestado por DATTATREYAMURTY et al. (1979), que os interpretaram como o resultado de reações cruzadas entre o  $\beta$ -hCG e o LH. Para AUBERT et al. (1977) e SEGAL et al. (1985), no entanto, a pesquisa do hCG foi negativa entre usuárias de DIU. Outro mecanismo de ação seria pela alteração da composição do fluido luminal. A reação inflamatória gerada promoveria um aumento da síntese proteica (HAGENFELDT, 1972a), com aumento da concentração de aminoácidos (CHAUDHURY & CHAUDHURY, 1976) e aumento da pressão osmótica do fluido luminal; tal fator promoveria a dissolução do blastocisto em ratas (KAR et al., 1964). RANDIĆ et al. (1990) propuseram ainda a participação de células imunologicamente competentes no processo inflamatório, ao detectarem um aumento da concentração de linfócitos maduros (CD3), com relação  $CD4/CD8=0,9\pm0,1$ . OSTER & SALGO (1975) imputaram ao óxido cuproso e radicais livres produzidos na superfície do metal, a ação

contraceptiva, enquanto que LINDSEY (1989) e SHAARAWY et al. (1981) propuseram a ocorrência de reação de hipersensibilidade induzida pelo cobre.

**c. Trompas uterinas :** TIETZE & LEWIT (1962 apud HALL et al., 1965) sugeriram que a infecção uterina crônica gerada pela presença do DIU pudesse determinar uma obstrução tubária permanente. O conceito mais importante, no entanto, é que os DIUs promovam um aumento do peristaltismo tubário, com chegada precoce do ovo à cavidade (ainda não preparada para a nidificação) (ALVAREZ et al., 1988; CORFMAN & SEGAL, 1968; MARGULIES, 1964). Para ORTIZ & CROXATTO (1987) somente os DIUs de cobre teriam a capacidade de acelerar o transporte do ovo através das trompas, por acúmulo de íons cobre no fluido tubário. Para MASTROIANNI & ROSSEAU (1965) e GUTTMACHER (1965), entre as macacas Rhesus ocorreria ainda um bloqueio (ou diminuição) da taxa normal de fertilização, o que foi também sugerido por ALVAREZ et al. (1988), CORFMAN & SEGAL (1968) e ORTIZ & CROXATTO (1987) para as mulheres.

**d. Parede uterina :** Alguns autores defendem a hipótese que os DIUs promovam um aumento também da motilidade uterina (CORFMAN & SEGAL, 1968) associado ou não ao aumento da motilidade tubária (ECKSTEIN, 1967). GUTTMACHER (1965) relatou aumento da motilidade uterina entre roedores, coelhas, furões e primatas. BENGTSSON & MOAWAD (1967) relataram a presença de contrações uterinas semelhantes às que antecedem o trabalho de parto, durante a 2ª fase do ciclo menstrual entre usuárias de alça de Lippes. CORFMAN & SEGAL (1968) são da opinião que o aumento da atividade miometrial seja decorrente do aumento dos níveis de oxitocina e/ou de uma hipertrofia miometrial. OSTER & SALGO (1975)

julgam que o aumento da contratilidade uterina esteja relacionado a uma série de fatores, incluindo grupos mercaptil, AMPc, ATPase sódio-potássio, peroxidação dos lípides de membrana ou ainda um aumento na síntese de prostaglandinas (PGF  $2\alpha$ ), principalmente com concentração de íons cobre inferior a  $10^{-5}$  M.

**e. Ovários e ciclo menstrual :** Devido às alterações do ciclo menstrual após a inserção do DIU, alguns autores são da opinião que este promova alguma disfunção ovariana. FAUCHER et al. (1969 apud ECKSTEIN, 1970) sugeriram haver um encurtamento da fase lútea. Para os ruminantes, GUTTMACHER (1965) e ECKSTEIN (1967) propuseram a liberação de algum fator luteolítico gerado pelo útero distendido, pois os ciclos eram muito encurtados, com queda abrupta dos níveis de progesterona logo após a ovulação; eventualmente, os ciclos seriam anovulatórios. Segundo KIRTON et al. (1970 apud ECKSTEIN, 1970), para macacas Rhesus, o efeito luteolítico se deveria a um aumento da concentração de prostaglandinas. CHIARELLI et al. (1986), ao detectarem alongamento da fase proliferativa, associada a deficiente fase lútea entre usuárias de DIU de cobre, propuseram eventual ação deste íon sobre receptores hormonais endometriais, ou mesmo sobre a secreção ovariana de LH. Para ANCLA et al. (1968) ocorreria um desbalanço do corpo lúteo, caracterizado por um atraso de sua entrada em função (com alongamento da fase folicular) e diminuição de sua vida média (com conseqüente diminuição da fase lútea). Estas variações não alterariam a duração total do ciclo menstrual, como demonstrado por FAUNDES et al. (1980). Estes autores concluíram que o sangramento menstrual entre as usuárias de DIU teria início precoce, antes do declínio hormonal ( $17\beta$  - estradiol e progesterona) a níveis habituais. A ocorrência de ciclos

anovulatórios entre usuárias de DIU tem sido pouco descrita: OBER et al. (1968, 1970) descreveram casos esporádicos entre usuárias de alça de Lippes, espiral de Margulies e arco de Birnberg, com variáveis períodos de inserção. VAN BOGAERT (1983), examinando biópsias endometriais de usuárias de DIUs inertes e liberadores de cobre, após 1 mês e 1 ano de inserção, descreveu casos anovulatórios com frequência duas vezes maior que em grupo controle.

De acordo com ECKSTEIN (1970), seria melhor atribuir aos DIUs, mecanismos de **ação multifatoriais**, caracterizados por: interferência direta ou indireta na implantação; degeneração do ovo, por efeitos tóxicos ou pela privação de fatores nutricionais/hormonais e expulsão prematura do ovo, por aumento da motilidade uterina

Em relação às **alterações morfológicas endometriais** associadas ao uso do DIU, várias são as publicações existentes. De maneira geral, poderíamos dividi-las em :

**a. Alterações inflamatórias** : Decorrentes da resposta difusa do endométrio à presença de um corpo estranho, sendo caracterizadas pela presença de células inflamatórias em quantidade e qualidade extremamente variáveis, de acordo com os diversos autores. Para BUCKLE & BARNETT (1966) e GUTTMACHER (1965) haveria infiltrado linfocitário focal, com ocasionais polimorfonucleares. ISRAEL & DAVIS (1966) e MORESE et al. (1966) decreram infiltrado de células redondas em 65% e 72% dos casos, respectivamente. GUPTA et al. (1971) descreveram abundantes macrófagos em preparados citológicos de usuárias de alça de Lippes, com atividade

fagocítica, multiplicação, transformação gigantocelular e formas fibroblastóides. Para MOYER & MISHELL (1971), o infiltrado estromal de células mononucleares constituiu a mais importante alteração histológica observada entre usuárias de alça de Lippes. Para BARON & ESTERLY (1974), o infiltrado inflamatório crônico seria ainda mais exuberante em regiões superficiais da mucosa. ROZIN et al. (1967) relataram leve, porém freqüente, infiltrado linfocitário e neutrofílico, enquanto HSU et al. (1976) descreveram micro-abscessos superficiais, associados a infiltrado de células mononucleares, mais freqüentemente observadas nos primeiros 20 dias após a inserção de DIUs de cobre. HAGENFELDT et al. (1972), ao examinarem biópsias seqüenciais de usuárias de TCu, detectaram aumento gradual do infiltrado neutrofílico no interior das glândulas, raramente acompanhado por infiltrado mononuclear estromal. OBER (1977), em trabalho de revisão, citou o infiltrado neutrofílico como um dos achados mais importantes entre usuárias de DIU. SEDLIS & REYNIK (1970) relataram significativo aumento da contagem de leucócitos, indistintamente, em preparados citológicos de usuárias de DIUs de aço inoxidável, quando comparados com grupo controle. Da mesma maneira, ZIPPER et al. (1971), descreveram infiltrado leucocitário estromal em todas as 93 biópsias endometriais provenientes de usuárias de TCu. Para alguns autores, o grau do infiltrado inflamatório dependeria também da região da mucosa, em relação à localização do DIU. Assim, MOYER & MISHELL (1971) o observaram mais freqüentemente nas áreas de contato direto com o DIU, sendo que as variações detectadas relacionaram-se ainda ao tempo de inserção do DIU: predomínio de neutrófilos, nos casos com até 100 dias de inserção; tendência em ser mais acentuado na camada basal, nos casos com maior tempo de inserção. BENAY et al. (1976) e SHAW et al. (1979a) também detectaram reação inflamatória mais acentuada nas áreas em contato

direto com o DIU, enquanto que para OCHOA (1968), este seria mais acentuado em regiões adjacentes ao DIU. CUADROS & HIRSCH (1972), SHEPPARD (1987) e SHEPPARD & BONNAR (1983, 1987) observaram infiltrado leucocitário e neutrofílico mais acentuado para os DIUs liberadores de cobre, que para os inertes. Para FOLEY & McNICOL (1978), no entanto, este foi mais exuberante para os DIUs de plástico. VIERO et al. (1986) relataram o encontro de infiltrado inflamatório misto em 50% dos casos provenientes de usuárias de DIU de cobre. Para BUCKLEY & FOX (1989), a resposta inflamatória seria constituída predominantemente por focos superficiais de polimorfonucleares, acompanhada por leve infiltrado do tipo crônico. KATSURA et al. (1969), MOYER & MISHELL (1971) e ROZIN et al. (1967) relataram também aumento dos folículos linfóides entre o infiltrado inflamatório. A presença de plasmócitos em meio ao infiltrado, configurando endometrite crônica, situa-se entre 10 - 20 % para a maioria dos autores, enquanto que para VAN BOGAERT (1983), teria a freqüência de 35,4 %. (Excluídos o Dalkon shield e o Majzlin spring - DIU de aço inoxidável em forma de sanfona - para os quais a incidência de endometrite descrita seria bem maior, culminando com a parada de comercialização de ambos). MOYER et al. (1970) detectaram a presença de plasmócitos em meio ao infiltrado inflamatório endometrial, somente 7 a 49 dias após a inserção do DIU e o interpretaram como conseqüente à endometrite prévia, decorrente da ascensão de bactérias de baixa virulência no ato da inserção, as quais haviam desaparecido nesta fase. Não significaria, portanto, infecção bacteriana ativa, e sim, processo residual. Em trabalho posterior, MOYER & MISHELL (1971) reafirmaram o aparecimento tardio do infiltrado plasmocitário (mais freqüente após 2 a 9 semanas de inserção). Para OBER (1977) a endometrite somente estaria presente naqueles casos em que as bactérias que ascendessem, durante



a inserção do DIU, não fossem destruídas. BUCKLE & BARNETT (1966), CUADROS & HIRSCH (1972), MORESE et al. (1966) e OCHOA (1968) relataram ainda a presença de esparso infiltrado eosinofílico, enquanto que para LINDSEY (1989) e SHAW et al. (1979a) este achado foi um dos mais relevantes; LINDSEY (1989) o relacionou a fenômenos imuno-alérgicos de hipersensibilidade tipo I gerados pelo cobre.

Recentemente, MARTY & LEVRIER (1992) realizaram um vultuoso estudo clínico, bacteriológico e histo-cito-patológico, abrangendo mais de 5.823 usuárias de DIU. Após a realização do estudo morfológico, que contou com mais de 20.000 exames, os autores propuseram uma classificação histológica internacional, a qual indicaria a tolerância histológica endometrial ao DIU. Tipo I - Tolerância excelente; reação inflamatória sempre inferior aos limites fisiológicos. Tipo II - Reação metaplásica endometrial associada; menos freqüente. Tipo III - Reação inflamatória além dos limites fisiológicos, geralmente sem sinais clínicos. Tipo IV - Tolerância endometrial ruim, com resposta inflamatória além dos limites fisiológicos; microcentros de endometrite histológica geralmente em áreas próximas ao DIU; sinais clínicos presentes.

Apesar de ser descrita uma alta incidência de actinomicose entre usuárias de DIUs (HAGER & MAJMUDAR, 1979; HAGER et al., 1979; LOMAX et al., 1976; McCORMICK & SCORGIE, 1977; NAYAR et al., 1985; O'BRIEN, 1975; SCHIFFER et al., 1975), muitas vezes, estruturas semelhantes observadas em preparados citológicos ou de biópsias, não correspondem ao Actinomyces israelii. Este micro-organismo exibe como propriedades tintoriais, positividade à coloração pelo Gram e pelo Grocott e negatividade ao Ziehl-Nielsen. HIGHMAN (1971) descreveu corpúsculos calcificados em preparado citológico de usuária de Saf-T-Coil, juntamente

com células gigantes tipo corpo estranho. Tais corpúsculos desapareceram após a retirada do DIU, e a autora não soube definir a sua origem. DUGUID et al. (1980) detectaram estruturas "actinomyces-like" em esfregaços de usuárias de DIU, e os interpretaram como micro-organismos. O'BRIEN et al. (1981) detectaram tais estruturas em 16 de 235 curetagens endometriais e as chamaram de pseudo-grânulos sulfurosos. Na coloração pela Hematoxilina-Eosina eram eosinofílicas, com aparência radiada, exibindo formações periféricas em forma de clavias; eram positivas à coloração pelo Gram, porém negativas ao Grocott, Ziehl-Nielsen, P.A.S. e von Kossa. Não exibiam crescimento em meio de cultura. Os autores eram da opinião que tais estruturas seriam sintéticas, representando fragmentos de desintegração do próprio DIU. O seu reconhecimento seria importante, evitando-se terapêutica desnecessária. Para BUCKLEY & FOX (1989) a reação granulomatosa tipo corpo estranho, como referida por OBER (1977), ROZIN et al. (1967), TAMADA et al. (1967) e VIERO et al. (1986), teria localização profunda na mucosa, relacionando-se, portanto, aos fragmentos de desintegração do DIU.

**b. Alterações epiteliais :** Geralmente são descritas alterações ao nível do epitélio superficial. BONNEY et al. (1966), HSU et al. (1976), ISRAEL & DAVIS (1966), MOYER & MISHELL (1971), OCHOA (1968), SHAW et al., 1979a, SHEPPARD (1987), SHEPPARD & BONNAR (1980, 1983, 1987) e ZHU et al. (1989) relataram freqüentes erosões ou ulcerações superficiais entre as usuárias de vários tipos de DIUs. Para a maioria destes autores, estas foram mais intensas nas áreas em contato direto com o DIU e mais leves em áreas distantes. KELLY et al. (1969) descreveram, para macacas Rhesus, áreas de depressão da mucosa nos pontos de contato com fios de seda, associadas a aplainamento ou erosão epitelial, com presença de faixa

de fibrose subjacente. HOHMAN et al. (1977), HSU et al. (1976), MORESE et al. (1966), MOYER & MISHELL (1971), OBER et al. (1970) e SHAW et al. (1979a) descreveram em humanos, nas áreas de contato com o DIU, achatamento de células superficiais, ou mesmo atrofia de toda a mucosa superficial, com aspecto deprimido superficial. Estas áreas freqüentemente se associaram à compressão ou fibrose do estroma subjacente (BUCKLE & BARNETT, 1966; CHIARELLI et al., 1986; MARUOTTI et al., 1987; MORESE et al., 1966; SHAW et al., 1979a; TOŠOVSKÁ & ZRŮSTOVÁ, 1971; WYNN, 1968), com depósitos locais de fibras colágenas (POTTS & PEARSON, 1967). Alguns autores valorizam muito tais áreas de compressão, pelo grau de depressão que produzem, muitas vezes referido como aspecto "franjado" (OCHOA, 1968; ROZIN et al., 1967; BUCKLEY & FOX, 1989). Para BUCKLEY & FOX (1989), tais depressões seriam menos profundas e mais numerosas para os DIUs de cobre. Outros autores admitem que tal aspecto "franjado" da mucosa se deva mais à formação de micro-pólipos superficiais (RISSE et al. 1981; CHIARELLI et al., 1986; VIERO et al., 1986). Metaplasias têm sido descritas com freqüência entre as usuárias de DIU, principalmente a do tipo escamoso (OBER et al., 1970; OBER, 1977; PETTI, 1985; TAMADA et al., 1967). Para LANE et al. (1974) esta seria transitória, desaparecendo após 3 meses a 5 anos de uso do DIU, enquanto que para BUCKLEY & FOX (1989) seria focal, e observada somente após longos períodos de inserção. CHIARELLI et al. (1986) chamaram a atenção para a presença freqüente de metaplasia do tipo "hobnail cell" entre usuárias de DIU de cobre (38,5%). Atipias de células epiteliais são também descritas (BUCKLEY & FOX, 1989; RISSE et al., 1981; SURICO et al., 1988; VIERO et al., 1986), sendo consideradas regenerativas, hiperplásicas ou mesmo displásicas. Para RISSE et al. (1981), que as consideram hiperplásicas e

decorrentes de processo irritativo crônico, gerado pela presença do DIU, haveria ainda a possibilidade de atingirem o epitélio cervical, manifestando-se como metaplasia escamosa típica ou atípica endocervical. POTTS & PEARSON (1967), em estudo de M.E., relataram a presença de deformidades glandulares, com rupturas epiteliais focais, entre usuárias de DIUs inertes. NILSSON & HAGENFELDT (1973), também através de M.E., observaram redução das protrusões apicais das células secretoras, importantes na degradação e/ou secreção de carboidratos.

**c. Alterações vasculares :** A presença de congestão ou de áreas hemorrágicas (focais ou extensas) no endométrio de usuárias de DIUs, tem sido descrita com alta frequência pelos diversos autores (BUCKLE & BARNETT, 1966; GUTTMACHER, 1965; HALL et al., 1965; HATA et al., 1969; HOHMAN et al., 1977; ISHIHAMA, 1959; ISRAEL & DAVIS, 1966; KATSURA et al., 1969; MOYER & MISHELL, 1971; OCHOA, 1968; ROZIN et al., 1967; ZHU et al. (1989). Associados a áreas extensas de hemorragia e/ou nas proximidades de ulcerações, alguns autores têm descrito depósitos intersticiais de fibrina, dissecando o estroma (MOYER & MISHELL, 1971; SHAW et al., 1979a). Devido ao aumento do fluxo menstrual e eventuais episódios hemorrágicos entre usuárias de DIU, os vasos sanguíneos endometriais têm sido objeto de vários estudos. WILLSON et al. (1965), na 1ª publicação detalhada sobre as alterações morfológicas endometriais produzidas pela presença de DIUs, já referiram a presença de vascularização superficial aumentada em 80% dos casos, com proliferação de vasos de parede delgada. Tal achado foi também referido por BUCKLE & BARNETT (1966), CHIARELLI et al. (1986), GUTTMACHER (1965), KELLY et al. (1969) (para macacas Rhesus) e MORESE et al. (1966), tendo

sido confirmado por estudos morfométricos realizados por LINDSEY (1989) e SHAW et al. (1979b). OBER et al. (1970); referem aumento da vascularização estromal, sem predomínio de localização. Para BENNAY et al. (1976) os capilares periglandulares seriam os predominantemente dilatados, com a parede muito delgada, enquanto que as arteríolas espiraladas seriam pouco desenvolvidas. HATA et al. (1969) e SAMMOUR et al. (1967) referem a dilatação vascular como achado principal. LINDSEY (1989) e PETTI (1985) referem moderado espessamento da parede vascular, enquanto que para TOŠOVSKÁ & ZRŮSTOVÁ (1971), além do espessamento da parede capilar, haveria ainda hipertrofia endotelial. BUCKEY & FOX (1989) referem o aparecimento de espessamento fibroso da parede de vasos, somente após longos períodos de inserção do DIU. Para OCHOA (1968) as alterações vasculares seriam variáveis, de acordo com a localização do DIU: em áreas de maior pressão, os vasos sanguíneos seriam pequenos e escassos, enquanto que em zonas intermediárias haveria proliferação e dilatação capilar superficial, com presença, inclusive, de flebectasias ou "varizes". SHAW et al. (1979a) também preferem classificar as alterações, de acordo com a localização do DIU: nas áreas de contato direto haveria aumento da vascularização, principalmente na camada funcional, associado a pequenas rupturas da parede vascular, porém sem hemorragia detectável; em áreas adjacentes, áreas de hemorragia limitadas à camada funcional, com presença de intensa proliferação vascular. Os autores atribuíram a ausência de hemorragia em áreas de contato direto, ao efeito compressivo gerado pelo DIU. OCHOA (1968), SHAW et al. (1979a), SHEPPARD (1987), SHEPPARD & BONNAR (1980, 1983, 1987) e ZHU et al. (1989) relataram freqüentes microtromboses entre usuárias de vários tipos de DIUs. Os trabalhos de SHEPPARD & BONNAR (1980, 1983) enfatizam ainda que as alterações microvasculares

associaram-se muito mais à localização do DIU, que à presença ou ausência de cobre. VIERO et al. (1986) relataram o encontro de microtromboses superficiais em apenas 4% dos casos. CHRISTIAENS et al. (1981) observaram diminuição de trombos arteriolares, venulares e capilares no endométrio menstrual de usuárias de DIUs; concluíram que a hemorragia entre estas estaria associada à diminuição da reação hemostática endometrial. Alguns trabalhos de M.E. têm demonstrado ainda alterações vasculares ultraestruturais. Para ANCLA et al. (1967, 1968) a presença de microaneurismas parietais, ao lado de trombos freqüentes, erosões endoteliais e necrose, seriam característicos das usuárias de DIU, ocorrendo principalmente na fase proliferativa e somente em capilares superficiais. HOHMAN et al. (1977) detectaram, ao nível de vasos lesados, fendas formadas por células endoteliais degeneradas, em meio às quais havia eritrócitos; aventaram a hipótese de ser este o caminho de extravasamento de sangue para o interstício, já que não foram observadas áreas de comunicação entre os vasos e a superfície. SHAW & MACAULAY (1979) relataram o encontro de hemácias atravessando o epitélio endometrial superficial (que era íntegro), em áreas adjacentes ao DIU: este aspecto foi denominado "transmigração de células vermelhas". Os autores chamaram de "áreas de explosão" àquelas onde havia rupturas da M.B., com passagem de grande quantidade de hemácias para a cavidade.

**d. Distúrbios de maturação endometrial (Assincronismo endometrial) :** WILLSON et al. (1965) chamaram a atenção para o assincronismo entre a datação cronológica e a morfológica, presente em 18,5% dos casos, com predomínio de atraso no desenvolvimento do endométrio. Posteriormente, vários autores passaram a relatar distúrbios de maturação entre

usuárias de DIU, porém com frequência muito variável. Entre os 205 casos estudados por TOŠOVSKÁ & ZRŮSTOVÁ (1971), foram observados distúrbios de maturação em apenas 10 (4,9%), enquanto que para LEE et al. (1967), estes ocorreram em 196 de 292 casos (67%). A maioria dos autores refere predomínio de retardo de maturação do endométrio (ANCLA et al., 1968; BENAY et al., 1976; BONNEY et al., 1966; CHIARELLI et al., 1986; CZERNOBILSKY et al., 1975; HAGENFELDT et al., 1972; LEE et al., 1967; NICOLAISEN, et al., 1973; OBER et al., 1968, 1970; SAMMOUR et al., 1967; TAMADA et al., 1967; TOŠOVSKÁ & ZRŮSTOVÁ, 1971) enquanto que outros poucos autores referem predomínio de avanço na maturação endometrial (WYNN, 1968; WYNN & SAWARAGI, 1969; PETTI, 1985). Para BUCKLEY & FOX (1989) e LINDSEY (1989) não haveria predominância entre retardo ou avanço. Para BONNEY et al. (1966), CZERNOBILSKY et al. (1975), HAGENFELDT et al. (1972), KATSURA et al. (1969) e LEE et al. (1967) os distúrbios de maturação observados ocorreriam predominantemente na fase secretora. ANCLA et al. (1968); BENAY et al. (1976) e SAMMOUR et al. (1967) detectaram um prolongamento da fase proliferativa, com atraso no aparecimento de fenômenos secretores. Para CHIARELLI et al. (1986) haveria um alongamento da fase proliferativa, associado à deficiência da fase lútea. SURICO et al. (1988) referem somente deficiência da fase secretora. VIERO et al. (1986), embora tenham estudado somente casos provenientes da fase menstrual (1º ao 3º dia), relataram a presença de 11 morfologicamente proliferativos, além de outros 9, morfologicamente secretores.

**e. Outras:** Algumas alterações são descritas como achados isolados entre usuárias de DIU. Restos deciduais ou placentários têm sido relatados por

alguns autores (JESSEN et al., 1963; OBER et al., 1968; ROZIN et al., 1967; TOŠOVSKÁ & ZRÚSTOVÁ, 1971); HALL et al. (1965) os interpretaram como remanescentes de gestação anterior à inserção do DIU. OBER et al. (1970) observaram endometrite pós-aborto entre usuárias de alça de Lippes. LIPPES (1965) descreveu reação decidual exuberante em 2 usuárias de alças de Lippes. LOEB (1907), entre ratas e cobaias, e EICHER (1951), para humanos, decreveram a formação de deciduoma (grande reação decidual difusa), com o uso de anéis de seda (apud OPPENHEIMER, 1959). KELLY et al. (1969) relataram a presença de reação decidual, traumática, entre macacas Rhesus portando fios de seda; este termo teria sido proposto por ROSSMAN (1940 apud KELLY et al., 1969), significando proliferação epitelial anômala (e não estromal), própria das macacas.

f. **Quadros patológicos** : Também descritos como achados ocasionais. SAKURABAYASHI (1966) descreveu 1 caso de hiperplasia adenomatosa com atividade secretora, em usuária de anel de nylon por 10 anos. Descreveu também alguns casos de hiperplasia endometrial (entre pacientes com algum tipo de sangramento) entre usuárias de anéis de polietileno. TAMADA et al. (1967) relataram 1 caso de hiperplasia adenomatosa cística leve a moderada, em usuária de anel de Ota. ROZIN et al. (1967) relataram 6 casos de hiperplasia glandular leve entre usuárias de anéis de seda. LEE et al. (1967), examinando o endométrio de usuárias de alça de Lippes ou espiral de Margulies, diagnosticaram hiperplasia endometrial leve em 2,6% dos casos e descamação irregular em 0,7%; o tempo de uso do DIU havia sido de 1 a 24 meses. OBER et al. (1968) descreveram, entre usuárias de DIUs inertes, 1 caso de hiperplasia endometrial atípica e 1 caso de adenocarcinoma endometrial (usuária de espiral de Margulies por 57 meses).



ZIPPER et al. (1969a) descreveram, para as coelhas, hipertrofia estromal ou glandular, relacionado-as ao efeito gerado pela presença de hastes de metal no interior da cavidade: o cobre teria ação do tipo "estrogênica", enquanto que a prata teria ação do tipo "progestacional". TOŠOVSKÁ & ZRÚSTOVÁ (1971) referem hiper-proliferação e 4 casos de hiperplasia entre usuárias de DIUs plásticos Dana e Dana Super. MARUOTTI et al. (1987) descreveram 1 caso de hiperplasia endometrial simples em usuária de DIU de cobre por período maior que 6 anos. SURICO et al. (1988) relataram o encontro de displasia epitelial em 38,5% de 950 casos examinados, todos provenientes de usuárias de DIU de cobre por 1 ano. SHEPPARD (1987) e SHEPPARD & BONNAR (1987), em trabalhos de revisão, relataram ser extremamente raros os fenômenos displásicos, com incidência de hiperplasia endometrial inferior a 5%.

Apesar da vasta literatura sobre as alterações morfológicas endometriais associadas à presença do DIU, alguns aspectos nos chamaram a atenção: a) Notamos que determinadas alterações acabam sendo muito valorizadas pelo autor que as descreve, tentando demonstrar sua originalidade, em detrimento de outros aspectos, muitas vezes até mais importantes, do ponto de vista de frequência. b) Como os aspectos histológicos endometriais estão diretamente relacionados ao dia ou fase do ciclo menstrual, estudos morfológicos deste devem sempre ser acompanhados de grupos controles bem estabelecidos das diferentes fases. No entanto, na maioria das vezes, a vasta literatura compilada mostrou-se falha neste aspecto. c) Grande parte das pesquisas é experimental, sendo, portanto, reservadas as comparações entre as diversas espécies. d) No nosso meio, apesar de numerosas as usuárias de DIU, são raros os trabalhos sobre as alterações morfológicas endometriais associadas a seu uso.

Neste sentido, foram assim definidos os nossos principais objetivos, com a realização deste trabalho:

1. Exame morfológico detalhado do endométrio de usuárias de DIU, com datação e detecção de eventuais desvios de maturação. Nos casos não passíveis de datação, classificação do padrão patológico predominante e correlação deste com eventual sintomatologia da paciente.
2. Seleção de Grupo Controle pareado com cada fase ou dia do ciclo menstrual dos casos estudados, para melhor comparação e interpretação das alterações observadas.
3. Comparação de diversas variáveis histológicas (alterações morfológicas mais freqüentemente descritas na literatura) entre os casos e controles, com avaliação semi-quantitativa de cada uma delas. Em relação à vascularização superficial da mucosa endometrial, avaliação quantitativa, utilizando-se de coloração especial para fibras reticulínicas, para melhor caracterização dos vasos.
4. Correlação entre as alterações morfológicas observadas e o tipo de DIU utilizado.
5. Correlação entre as alterações morfológicas observadas e o tempo de uso do DIU.

## **2. CASUÍSTICA E MÉTODOS**

### **2.1. CASUÍSTICA**

A casuística do presente trabalho está constituída por curetagens uterinas e biópsias endometriais múltiplas, divididas em dois grupos: Grupo Estudo (GE) e Grupo Controle (GC).

#### **2.1.1. CARACTERIZAÇÃO DO GRUPO ESTUDO**

Este compreende 40 amostras de curetagens uterinas ou biópsias endometriais obtidas de pacientes portadoras de DIUs não hormonais, as quais foram selecionadas do material de arquivo do Departamento de Anatomia Patológica da FCM da UNICAMP, no período compreendido entre 1983 e 1990. Foi levantada a data da última menstruação das pacientes, com o que pudemos ter conhecimento do dia do ciclo menstrual (data cronológica referida) em que a biópsia ou curetagem foi feita.

Dos 40 casos, 27 foram provenientes de curetagens e 13 de biópsias múltiplas da mucosa endometrial.

As curetagens uterinas (27 casos) foram realizadas para a retirada do DIU por "perda da cauda", ou seja, por impossibilidade da retirada a nível ambulatorial: 14 casos; para avaliação da mucosa endometrial, quando havia história de sangramento ou dor pélvica importantes: 10 casos; ou quando a colpocitologia oncótica esteve alterada (Classe III de Papanicolaou): 2 casos. Em apenas 1 caso foi realizada curetagem uterina durante laqueadura.

As biópsias endometriais (13 casos) foram realizadas no Setor de Planejamento Familiar do Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher (CAISM), durante o acompanhamento ambulatorial após a inserção de DIUs. Foram obtidas através de "Pipelle de Cornier", sendo colhidos fragmentos de pontos diversos da mucosa endometrial. Entre estas, 11 pacientes eram assintomáticas, uma referia sangramento uterino e em uma foi observado discreto aumento da consistência uterina.

A idade das pacientes variou de 21 a 52 anos, com mediana de 27 e média de 30,2 (SD = 7,8). Entre estas, 39 referiam pelo menos um parto prévio (Tabela 1).

Os DIUs utilizados foram o **T de Cobre**: TCu 200 B - 24 casos e TCu 380 - 4 casos e **Alça de Lippes (AL)** - 12 casos. Total: 28 casos com T de cobre e 12 casos com Alça de Lippes. O tempo de permanência com o DIU variou de 1 a 240 meses (Tabela 1).

As pacientes foram inicialmente divididas em 3 grupos, de acordo com seu tempo de uso: 1º Grupo (Curto) - tempo de uso de até 12 meses: 8 casos; 2º Grupo (Médio) - tempo de uso de 13 a 36 meses: 13 casos; 3º Grupo (Longo) - tempo de uso maior que 36 meses: 9 casos. Dentro de cada grupo, foram reagrupadas de acordo com o tipo de DIU utilizado (liberador de Cobre - TCu 200 e TCu 380 ou inerte - alça de Lippes) (Tabela 2).

**Tab. 1** - Distribuição das 40 usuárias de DIU, de acordo com a idade, nº de gestações, paridade, nº de abortos, tipo de DIU, tempo de uso e data cronológica menstrual referida para o dia da biópsia ou curetagem

| Caso | Idade | Gesta | Para | Abortos | Tipo DIU | T uso | Data cron.      |
|------|-------|-------|------|---------|----------|-------|-----------------|
| 1    | 40    | 4     | 4    | 0       | TCu 200  | 6 M   | 13 <sup>o</sup> |
| 2    | 22    | 1     | 1    | 0       | TCu 200  | 5 M   | 35 <sup>o</sup> |
| 3    | 34    | 3     | 2    | 1       | TCu 200  | 12 M  | 23 <sup>o</sup> |
| 4    | 24    | 5     | 1    | 4       | TCu 200  | 9 M   | Sg/o.           |
| 5    | 22    | 3     | 2    | 1       | TCu 200  | 6 M   | 16 <sup>o</sup> |
| 6    | 21    | 0     | 0    | 0       | TCu 380  | 1,5M  | 3 <sup>o</sup>  |
| 7    | 26    | 1     | 1    | 0       | AL       | 12 M  | 4 <sup>o</sup>  |
| 8    | 21    | 2     | 1    | 1       | AL       | 8 M   | 12 <sup>o</sup> |
| 9    | 29    | 4     | 2    | 2       | TCu 200  | 27 M  | 3 <sup>o</sup>  |
| 10   | 25    | 1     | 1    | 0       | TCu 200  | 35 M  | 9 <sup>o</sup>  |
| 11   | 22    | 1     | 1    | 0       | TCu 200  | 15 M  | 2 <sup>o</sup>  |
| 12   | 27    | 4     | 3    | 1       | TCu 200  | 28 M  | 3 <sup>o</sup>  |
| 13   | 23    | 2     | 2    | 0       | TCu 200  | 16 M  | 2 <sup>o</sup>  |
| 14   | 36    | 8     | 8    | 0       | TCu 200  | 33 M  | 8 <sup>o</sup>  |
| 15   | 27    | 3     | 3    | 0       | TCu 200  | 14 M  | 10 <sup>o</sup> |
| 16   | 24    | 2     | 2    | 0       | TCu 200  | 31 M  | 18 <sup>o</sup> |
| 17   | 34    | 11    | 9    | 2       | TCu 200  | 20 M  | 28 <sup>o</sup> |
| 18   | 27    | 2     | 2    | 0       | TCu 200  | 29 M  | 9 <sup>o</sup>  |
| 19   | 26    | 3     | 3    | 0       | TCu 200  | 25 M  | Sg/o.           |
| 20   | 29    | 2     | 2    | 0       | TCu 380  | 24 M  | 12 <sup>o</sup> |
| 21   | 27    | 2     | 2    | 0       | AL       | 29 M  | 12 <sup>o</sup> |
| 22   | 26    | 3     | 3    | 0       | TCu 200  | 42 M  | 2 <sup>o</sup>  |
| 23   | 26    | 2     | 2    | 0       | TCu 200  | 42 M  | 29 <sup>o</sup> |
| 24   | 40    | 6     | 6    | 0       | TCu 200  | 60 M  | 18 <sup>o</sup> |
| 25   | 31    | 5     | 4    | 1       | TCu 200  | 57 M  | 14 <sup>o</sup> |
| 26   | 32    | 3     | 3    | 0       | TCu 200  | 50 M  | 2 <sup>o</sup>  |
| 27   | 26    | 2     | 2    | 0       | TCu 200  | 72 M  | 4 <sup>o</sup>  |
| 28   | 24    | 1     | 1    | 0       | TCu 200  | 59 M  | 8 <sup>o</sup>  |
| 29   | 33    | 1     | 1    | 0       | TCu 200  | 51 M  | 4 <sup>o</sup>  |
| 30   | 29    | 2     | 2    | 0       | TCu 200  | 60 M  | 23 <sup>o</sup> |
| 31   | 39    | 5     | 5    | 0       | TCu 380  | 47 M  | 3 <sup>o</sup>  |
| 32   | 50    | 5     | 4    | 1       | AL       | 240 M | Sg/o.           |
| 33   | 49    | 6     | 6    | 0       | AL       | 228 M | Sg/o.           |
| 34   | 37    | 5     | 5    | 0       | AL       | 132 M | 4 <sup>o</sup>  |
| 35   | 35    | 3     | 3    | 0       | AL       | 60 M  | 19 <sup>o</sup> |
| 36   | 30    | 2     | 1    | 1       | AL       | 72 M  | 3 <sup>o</sup>  |
| 37   | 26    | 2     | 2    | 0       | AL       | 53 M  | 5 <sup>o</sup>  |
| 38   | 26    | 2     | 2    | 0       | AL       | 38 M  | 13 <sup>o</sup> |
| 39   | 52    | 6     | 5    | 1       | AL       | 180 M | 9 <sup>o</sup>  |
| 40   | 32    | 2     | 2    | 0       | AL       | 75 M  | 8 <sup>o</sup>  |

Gesta = nº de Gestações; Para = Paridade; Data cron. = Data cronológica referida; Sg/o. = Sangramento; M = meses.

**Tab. 2** - Distribuição das pacientes de acordo com o tipo de DIU e tempo de uso.

| <b>Curto<br/>até 12 M</b> |       | <b>Médio<br/>13 a 36 M</b> |       | <b>Longo<br/>&gt; 36 M</b> |       |
|---------------------------|-------|----------------------------|-------|----------------------------|-------|
| TCu(n)                    | AL(n) | TCu(n)                     | AL(n) | TCu(n)                     | AL(n) |
| 6                         | 2     | 12                         | 1     | 10                         | 9     |

### **2.1.2. CARACTERIZAÇÃO DO GRUPO CONTROLE**

Esteve constituído por 44 casos, obtidos através de curetagens ou biópsias endometriais. Em 16 casos, o material provinha de pacientes assintomáticas e com ciclos menstruais regulares (biópsias realizadas com a finalidade específica de servirem como controles; cedidas pela Dra. Miriam A. S. Trevisan, utilizadas anteriormente por ela em trabalho de tese de Doutorado, 1983). Os outros 28 casos foram provenientes de biópsias endometriais de pacientes acompanhadas pelo Ambulatório de Esterilidade do CAISM, nas quais se afastou o fator ovulatório. Estes foram criteriosamente selecionados, tomando-se como referência 2 menstruações consecutivas. Somente foram aceitos aqueles em que havia um máximo de 24 h de diferença entre o dia do ciclo menstrual referido e o observado morfológicamente. A sua seleção foi definida após a realização da datação morfológica dos casos do grupo estudo, que seguiu os critérios de NOYES et al. (1950) e DALLENBACH-HELLWEG (1985). Para cada uma das subdivisões da fase

proliferativa (inicial: do 4<sup>o</sup> ao 7<sup>o</sup> dia, média: do 8<sup>o</sup> ao 10<sup>o</sup> dia e final: do 11<sup>o</sup> ao 14<sup>o</sup> dia) ou dia morfológico observado entre a fase secretora e fase menstrual, foram selecionados pelo menos dois casos controles. Obtivemos, desta maneira, um grupo pareado dia a dia ou fase a fase, com o grupo estudo (Tabela 3).

**Tab. 3** - Caracterização do Grupo Controle, conforme sua datação morfológica e quantidade de casos.

| <b>Fase ou dia do ciclo menstrual</b>                  | <b>N<sup>o</sup> de casos</b> |
|--------------------------------------------------------|-------------------------------|
| Menstrual                                              | 4                             |
| Fase proliferativa inicial                             | 4                             |
| Fase proliferativa média                               | 4                             |
| Fase proliferativa final                               | 2                             |
| 16 <sup>o</sup> dia (2 <sup>o</sup> dia pós-ovulação)  | 4                             |
| 17 <sup>o</sup> dia (3 <sup>o</sup> dia pós-ovulação)  | 4                             |
| 18 <sup>o</sup> dia (4 <sup>o</sup> dia pós-ovulação)  | 4                             |
| 23 <sup>o</sup> dia (9 <sup>o</sup> dia pós-ovulação)  | 4                             |
| 24 <sup>o</sup> dia (10 <sup>o</sup> dia pós-ovulação) | 4                             |
| 26 <sup>o</sup> dia (12 <sup>o</sup> dia pós-ovulação) | 4                             |
| 27 <sup>o</sup> dia (13 <sup>o</sup> dia pós-ovulação) | 4                             |
| 28 <sup>o</sup> dia (14 <sup>o</sup> dia pós-ovulação) | 2                             |
| <b>Total</b>                                           | <b>44</b>                     |

## 2.2. MÉTODOS

Todas as 84 amostras de tecido endometrial, obtidas entre as usuárias de DIU e o Grupo Controle, foram fixadas em formalina 10%, incluídas em parafina, cortadas e coradas pela Hematoxilina-Eosina e pela técnica de Gomori para fibras reticulínicas. A avaliação histopatológica foi realizada pelo autor e orientador, com laudo final de consenso.

### 2.2.1. MATURAÇÃO ENDOMETRIAL

Esta foi inicialmente avaliada, realizando-se a datação morfológica da mucosa endometrial entre as usuárias de DIU, de acordo com os critérios de NOYES et al. (1950). Consideramos o período menstrual do 1º ao 3º dia e a fase proliferativa do 4º ao 14º, sendo esta subdividida em inicial (4º ao 7º dia), média (8º ao 10º dia) e final (11º ao 14º dia), de acordo com DALLENBACH-HELLWEG (1985). Foram considerados assíncronicos\* (com atraso ou avanço) os casos que, na 1ª fase do ciclo, exibiam padrão morfológico distinto daquele esperado cronologicamente, para o período menstrual, ou às subdivisões estabelecidas; já na 2ª fase, de acordo com NICOLAISEN et al.

---

\* Definiu-se assincronismo como distúrbio de maturação global (estrômato-glandular) entre a datação morfológica e a cronológica, conforme critérios pré-estabelecidos.



(1973), foram considerados assíncronicos os casos que exibiam diferença de 2 ou mais dias entre a data cronológica e a morfológica. O Grupo Controle foi selecionado nesta fase do trabalho, com obtenção de casos pareados com o dia ou fase do ciclo menstrual observado entre as usuárias de DIU.

### **2.2.2. QUADROS PATOLÓGICOS**

Nos casos em que a datação morfológica não pode ser realizada, por vigência de algum quadro patológico, este foi diagnosticado e correlacionado à sintomatologia da paciente.

### **2.2.3. VARIÁVEIS HISTOPATOLÓGICAS**

Em todos os casos, as 18 seguintes variáveis histopatológicas foram analisadas:

- 2.2.3.1. Infiltrado estromal linfo-histiocitário
- 2.2.3.2. Formação de folículos linfóides
- 2.2.3.3. Infiltrado estromal plasmocitário
- 2.2.3.4. Erosões e/ou ulcerações superficiais
- 2.2.3.5. Infiltrado neutrofilico
- 2.2.3.6. Infiltrado eosinofilico
- 2.2.3.7. Reação inflamatória tipo corpo estranho
- 2.2.3.8. Projeções superficiais estrômato-epiteliais do tipo micropapilíferas

- 2.2.3.9. Atipias\* epiteliais superficiais
- 2.2.3.10. Atipias\* epiteliais glandulares
- 2.2.3.11. Depósitos intersticiais de fibrina
- 2.2.3.12. Microtromboses superficiais
- 2.2.3.13. Atrofia ou hipotrofia glandular
- 2.2.3.14. Fibrose estromal
- 2.2.3.15. Reação decidual e deciduomal
- 2.2.3.16. Pseudo-grânulos sulfurosos
- 2.2.3.17. Metaplasias
- 2.2.3.18. Contagem de luzes vasculares superficiais

As 16 primeiras foram classificadas em Ausente ou Presente e semi-quantificadas em Leve, Moderada e Intensa. A variável 2.2.3.17. foi qualitativa, com classificação morfológica. A variável 2.2.3.18 foi quantitativa, com contagem de luzes vasculares. Os resultados foram comparados entre o Grupo Estudo Total (GET: 40 casos) e o Grupo Controle (GC), relacionados aos 2 tipos de DIU estudados e ao tempo de inserção de cada um. Paralelamente, foram comparados somente entre o Grupo Estudo sem quadros patológicos: Grupo Estudo Parcial (GEP) e o Grupo Controle (GC), sendo também relacionados ao tipo de DIU e ao tempo de inserção.

### **2.2.3.1. INFILTRADO ESTROMAL LINFO-HISTIOCITÁRIO**

Determinação de células redondas no estroma endometrial, excluindo-se as células estromais endometriais. Devido à grande dificuldade

---

\* Optou-se pela nomenclatura atipia por ser a utilizada na literatura, não significando, necessariamente, processo maligno.

de distinção puramente morfológica entre linfócitos e histiócitos, optamos por avaliá-los conjuntamente.

#### **2.2.3.2. FORMAÇÃO DE FOLÍCULOS LINFÓIDES**

Avaliação de aglomerados densos de células linfóides e histiocitárias, não exibindo, necessariamente, centros germinativos.

#### **2.2.3.3. INFILTRADO ESTROMAL PLASMOCITÁRIO**

Presença de plasmócitos entre o infiltrado de células redondas.

#### **2.2.3.4. EROSÕES E/OU ULCERAÇÕES SUPERFICIAIS**

Como são freqüentes os desprendimentos epiteliais superficiais pelo ato da biópsia e/ou curetagem, somente foram considerados positivos casos nos quais havia ao menos um mínimo depósito de exsudato fibrinoso superficial.

#### **2.2.3.5. INFILTRADO NEUTROFÍLICO**

Foram considerados positivos casos com exsudato neutrofílico superficial, estromal ou no interior de glândulas.

#### **2.2.3.6. INFILTRADO EOSINOFÍLICO**

Pesquisa de polimorfonucleares eosinófilos ao nível glandular e estromal.

#### **2.2.3.7. REAÇÃO INFLAMATÓRIA TIPO CORPO ESTRANHO**

Pesquisa de granulomas bem formados, com células gigantes tipo corpo-estranho ou somente agrupamentos de células epitelióides.

#### **2.2.3.8. PROJEÇÕES SUPERFICIAIS ESTRÔMATO - EPITELIAIS, DO TIPO MICROPAPILÍFERAS**

Determinação de irregularidades na superfície do endométrio, caracterizadas por projeções micropapilíferas epiteliais, com eixo estromal subjacente.

#### **2.2.3.9. ATIPIAS EPITELIAIS SUPERFICIAIS**

Caracterização de células epiteliais superficiais com aumento do volume ou irregularidades do contorno nuclear; geralmente com alteração da relação núcleo-citoplasmática.

#### **2.2.3.10. ATIPIAS EPITELIAIS GLANDULARES**

Determinação de glândulas com pseudo-estratificação, exibindo núcleos aumentados de volume e vesiculosos ou com mitoses evidentes.

#### **2.2.3.11. DEPÓSITOS INTERSTICIAIS DE FIBRINA**

Presença de material fibrinoso entre as glândulas, dissecando o estroma endometrial.

#### **2.2.3.12. MICROTROMBOSES SUPERFICIAIS**

Caracterização de pequenos vasos com a luz ocluída por trombo de fibrina; pesquisadas principalmente nas adjacências de áreas hemorrágicas.

#### **2.2.3.13. ATROFIA OU HIPOTROFIA GLANDULAR**

Avaliação do volume e contornos das glândulas endometriais, levando-se em consideração as variações habituais nas diferentes fases do ciclo menstrual.

#### **2.2.3.14. FIBROSE ESTROMAL**

Avaliada com o auxílio da coloração de Gomori para fibras reticulínicas.

#### **2.2.3.15. REAÇÃO DECIDUAL E DECIDUOMAL**

Pesquisa de células deciduais dispostas focalmente no estroma (reação traumática) ou em topografia epitelial. Não foram considerados positivos casos com reação pré-decidual precoce e difusa, significando avanço de maturação.

#### **2.2.3.16. PSEUDO-GRÂNULOS SULFUROSOS**

Caracterização de estruturas amorfas (basofílicas ou eosinofílicas) no estroma endometrial, produtos de desintegração dos DIUs.

### 2.2.3.17. METAPLASIAS

Pesquisadas e classificadas em escamosa, tubária (ou ciliada), papilífera, eosinofílica, "hobnail", de células claras e mucinosa (de acordo com HENDRICKSON & KEMPSON, 1987 e PRAT\*, 1993); foram denominadas puras quando isoladas e associadas quando da presença de mais de um tipo por caso.

### 2.2.3.18. CONTAGEM DE LUZES VASCULARES SUPERFICIAIS

Realizado estudo morfológico, com contagem das luzes vasculares situadas logo abaixo do epitélio superficial, mantendo-se a membrana basal visível num dos cantos do campo examinado. A coloração de Gomori para fibras reticulínicas permitiu a caracterização mesmo de pequenos capilares. Em cada caso, foram analisados 10 campos de maior aumento (400X), não necessariamente contíguos, com cálculo final das médias das luzes vasculares, para comparação dos dados. Nos casos com pouca amostragem tecidual, foram examinados todos os campos disponíveis. Não fizemos distinção entre vênulas, arteríolas e capilares: todas as luzes vasculares foram contadas indistintamente, tanto nos casos com DIU, como nos casos controles. Devido à grande variação numérica fisiológica habitual, optamos pela análise comparativa dos dados entre GE e GC separadamente, em cada uma das fases do ciclo menstrual, bem como optamos pela não inclusão dos casos com quadros patológicos na análise desta variável. Foi realizado, portanto, estudo comparativo somente entre GEP e GC.

---

\* PRAT, J. (Departamento de Patologia - Universidade de Barcelona). Endometrial metaplasia and carcinoma: diagnostic problems. [Curso Pré-Congresso "Patologia do Endométrio". XIX Congresso Brasileiro de Patologia, Santos, 1993]

#### **2.2.4. CORRELAÇÃO ENTRE VARIÁVEIS HISTOPATOLÓGICAS E MATURAÇÃO ENDOMETRIAL**

Os casos do Grupo Estudo datados morfologicamente e avaliados quanto à maturação endometrial foram subdivididos posteriormente em sincrônicos e assincrônicos. Na tentativa de se detectar algum fator relacionado ao assincronismo, numa segunda etapa, comparamos as mesmas variáveis histopatológicas com os casos com e sem assincronismo.

#### **2.2.5. ANÁLISE ESTATÍSTICA**

Os dados foram analisados em microcomputador compatível com IBM PC, utilizando-se o sistema SAS, versão 6.08. Os testes empregados foram o Qui-quadrado ( $\chi^2$ ), Teste Exato de Fisher (nas análises de tabelas 2 X 2 com pequena quantidade de casos ou contendo zero em alguma das caselas) e Análise de Variância (F), para comparação de médias. Considerou-se o resultado estatisticamente significativo quando  $p < 0,05$ ; quando  $0,10 \geq p \geq 0,05$ , considerou-se haver tendência estatística em estarem correlacionadas as variáveis estudadas (BEIGUELMAN, 1988).

### 3. RESULTADOS

#### 3.1. MATURAÇÃO ENDOMETRIAL

Das 40 pacientes do Grupo Estudo, 4 referiam sangramento uterino há pelo menos 1 mês, não havendo, portanto, a data cronológica do ciclo, para se estabelecer o grau de avanço ou atraso em relação à data morfológica.

Entre as 36 pacientes restantes, 9 referiam estar em período menstrual (1º ao 3º dia do ciclo menstrual), 18 em fase proliferativa, sendo 5 em fase proliferativa inicial (4º ao 7º dia), 7 em fase proliferativa média (8º ao 10º dia), 6 em fase proliferativa final (11º ao 14º dia) e 9 em fase secretora. Destas, uma no 16º dia, 2 no 18º, uma no 19º, 2 no 23º, uma no 28º, uma no 29º e uma no 35º.

Entre as 9 pacientes que referiam estar em período menstrual, 4 exibiam algum quadro patológico, tendo sido datadas somente 5. Destas, apenas 2 tinham padrão morfológico menstrual; 2 exibiam já padrão proliferativo inicial, denotando avanço de maturação e uma exibiu endométrio secretor avançado, no 27º dia do ciclo, com discutível interpretação (caso 31).

Entre as 5 pacientes que referiam estar na fase proliferativa inicial, 2 exibiam quadros patológicos, com datação realizada em 3. Destas, nenhuma



tinha padrão morfológico compatível. Uma mostrava retardo de maturação, estando ainda em fase menstrual, outra mostrava avanço de maturação, estando em fase proliferativa média e a outra estava já no 17º dia do ciclo, com avanço importante e interpretação também discutível (caso 27).

Entre as 7 pacientes que referiam estar em fase proliferativa média, nenhuma exibiu quadro patológico. Quatro tinham padrão morfológico compatível, uma exibia retardo de maturação, estando em fase proliferativa inicial e 2 exibiam avanço de maturação: uma em fase proliferativa final e outra já no 17º dia.

Entre as 6 pacientes que referiam estar em fase proliferativa final, 3 tinham padrão morfológico compatível, uma exibia retardo de maturação, estando ainda em fase proliferativa média, e 2 exibiam avanço de maturação: uma estava no 16º dia do ciclo e outra já no 26º dia, com interpretação discutível (caso 21).

Não havia casos com data cronológica de 15º, 17º, 20º, 21º, 22º, 24º, 25º, 26º e 27º dias.

Em relação às pacientes que referiam estar na 2ª metade do ciclo menstrual, a que referia estar no 16º dia do ciclo exibia atraso de maturação, com padrão morfológico de fase proliferativa final. Entre as 2 pacientes que referiam estar no 18º dia do ciclo, uma exibiu quadro patológico e a outra mostrou atraso de maturação, com padrão morfológico de fase proliferativa média. A paciente que referia estar no 19º dia do ciclo menstrual foi datada em 18º, com desvio de maturação de 24 h, não caracterizando, no entanto, assincronismo, já que o conceituamos como diferença maior que 2 dias. Entre as pacientes que referiam estar no 23º dia, uma exibia quadro patológico e a outra tinha padrão morfológico compatível. A paciente que referia estar no 28º dia, tinha padrão morfológico compatível. A paciente que referia estar no 29º

dia, exibiu padrão patológico. Uma paciente referia estar no 35<sup>o</sup> dia do ciclo, porém seus ciclos eram habitualmente mais prolongados; seu padrão morfológico foi aquele de 24<sup>o</sup> dia.

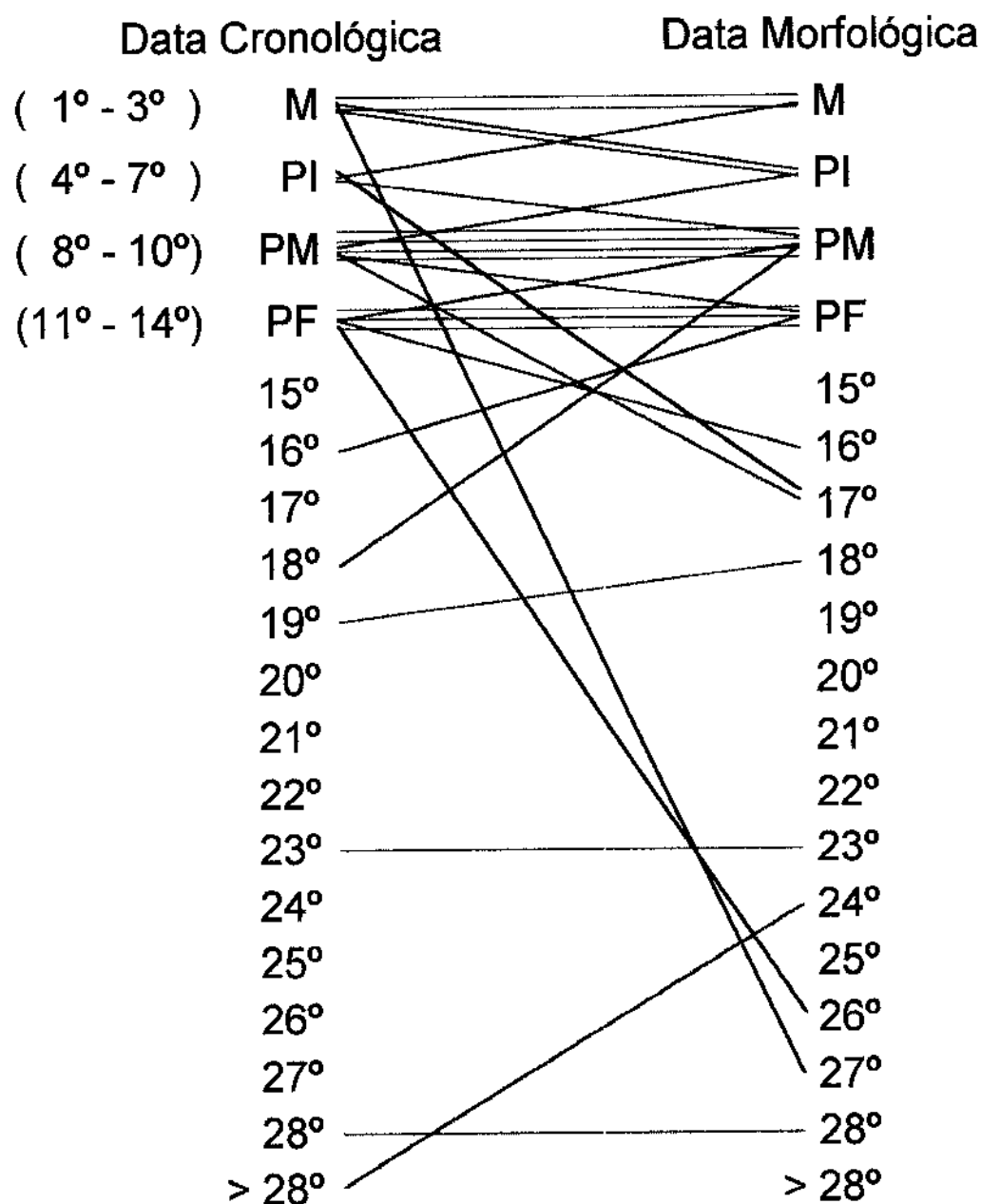
Desta maneira, a maturação endometrial pôde ser avaliada em somente 27 casos: por ausência de data cronológica em 4 casos e detecção de quadros patológicos em outros 9. Obtivemos concordância entre a data cronológica e a morfológica em 12 casos (44,4%). Em 15 casos foi verificado assincronismo (55,5%), sendo retardo de maturação em 6 casos (22,2%) e avanço em outros 6 (22,2%); em 3 casos (11,1%) houve avanço extremamente anômalo, passível de discussão. A idade das pacientes com assincronismo variou de 21 a 39 anos, com mediana de 27 e média de 27,5 anos (SD = 5,1). Entre os 15 casos, 10 eram provenientes de usuárias de TCu e 5 de alça de Lippes, com  $\chi^2 = 0,22$  e  $p = 0,65$ . Em relação ao tempo de uso do DIU nestes casos, tivemos 3 casos com tempo curto, 6 com tempo médio e 6 com tempo longo, com  $\chi^2 = 0,49$  e  $p = 0,73$ . Não houve, portanto, diferença estatisticamente significativa tanto entre tipo de DIU, como entre tempo de uso, com assincronismo. Os dados encontram-se na Tabela 4 e na Figura 2:

**Tab. 4** - Distribuição das 27 pacientes com maturação endometrial avaliada, de acordo com a idade, tipo e tempo de uso do DIU, data cronológica e data morfológica. (Com asterisco, casos com assincronismo).

| Caso | Idade | Tipo DIU | T de uso | Data cron.           | Data morf.      |
|------|-------|----------|----------|----------------------|-----------------|
| 1    | 40    | TCu      | 6 M      | 13 <sup>o</sup> (PF) | PF              |
| * 2  | 22    | TCu      | 5 M      | 35 <sup>o</sup>      | 24 <sup>o</sup> |
| 3    | 34    | TCu      | 12 M     | 23 <sup>o</sup>      | 23 <sup>o</sup> |
| * 5  | 22    | TCu      | 6 M      | 16 <sup>o</sup>      | PF              |
| 6    | 21    | TCu      | 1,5M     | 3 <sup>o</sup> (M)   | M               |
| * 8  | 21    | AL       | 8 M      | 12 <sup>o</sup> (PF) | PM              |
| 10   | 25    | TCu      | 35 M     | 9 <sup>o</sup> (PM)  | PM              |
| 11   | 22    | TCu      | 15 M     | 2 <sup>o</sup> (M)   | M               |
| * 12 | 27    | TCu      | 28 M     | 3 <sup>o</sup> (M)   | PI              |
| * 14 | 36    | TCu      | 33 M     | 8 <sup>o</sup> (PM)  | PF              |
| * 15 | 27    | TCu      | 14 M     | 10 <sup>o</sup> (PM) | 17 <sup>o</sup> |
| * 16 | 24    | TCu      | 31 M     | 18 <sup>o</sup>      | PM              |
| 17   | 34    | TCu      | 20 M     | 28 <sup>o</sup>      | 28 <sup>o</sup> |
| * 18 | 27    | TCu      | 29 M     | 9 <sup>o</sup> (PM)  | PI              |
| 20   | 29    | TCu      | 24 M     | 12 <sup>o</sup> (PF) | PF              |
| * 21 | 27    | AL       | 29 M     | 12 <sup>o</sup> (PF) | 26 <sup>o</sup> |
| 25   | 31    | TCu      | 57 M     | 14 <sup>o</sup> (PF) | PF              |
| * 27 | 26    | TCu      | 72 M     | 4 <sup>o</sup> (PI)  | 17 <sup>o</sup> |
| 28   | 24    | TCu      | 59 M     | 8 <sup>o</sup> (PM)  | PM              |
| * 29 | 33    | TCu      | 51 M     | 4 <sup>o</sup> (PI)  | PM              |
| * 31 | 39    | TCu      | 47 M     | 3 <sup>o</sup> (M)   | 27 <sup>o</sup> |
| 35   | 35    | AL       | 60 M     | 19 <sup>o</sup>      | 18 <sup>o</sup> |
| * 36 | 30    | AL       | 72 M     | 3 <sup>o</sup> (M)   | PI              |
| * 37 | 26    | AL       | 53 M     | 5 <sup>o</sup> (PI)  | PM              |
| * 38 | 26    | AL       | 38 M     | 13 <sup>o</sup> (PF) | 16 <sup>o</sup> |
| 39   | 52    | AL       | 180 M    | 9 <sup>o</sup> (PM)  | PM              |
| 40   | 32    | AL       | 75 M     | 8 <sup>o</sup> (PM)  | PM              |

Data cron. = Data cronológica; Data morf. = Data morfológica; M = menstrual; PI = fase proliferativa inicial; PM = fase proliferativa média; PF = fase proliferativa final.

**Fig. 2** - Relação entre Data cronológica / Data morfológica entre as 27 pacientes datadas morfológicamente



**LEGENDA :**

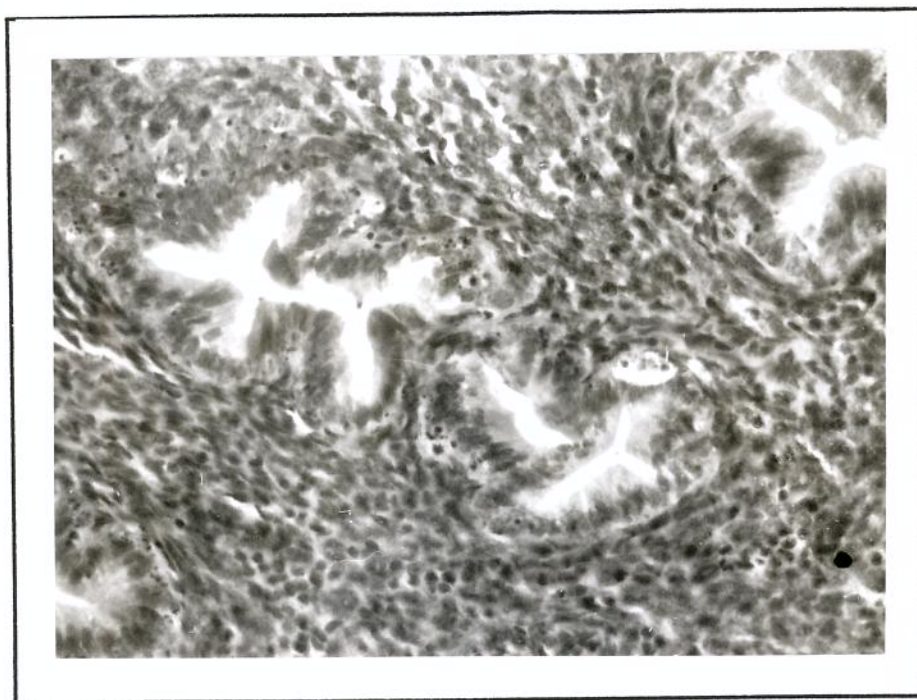
|                             |                    |
|-----------------------------|--------------------|
| —— Sincronismo              | - 12 casos : 44,4% |
| —— Retardo de Maturação     | - 6 casos : 22,2%  |
| —— Avanço de Maturação      | - 6 casos : 22,2%  |
| —— Interpretação Discutível | - 3 casos : 11,1%  |

### 3.2. QUADROS PATOLÓGICOS

A mucosa endometrial de 11 pacientes não se apresentava com aspecto histológico normal, não podendo, portanto, ser feita a datação morfológica. Neste grupo, encontramos diferentes quadros anátomo-patológicos, assim distribuídos: 5 casos de Descamação Irregular do Endométrio, 2 casos de Hiperplasia Simples do Endométrio, 1 caso de Hiperplasia Complexa sem Atipias, Focal, 1 caso de Dismenorréia Membranácea, 1 caso de Insuficiência de Corpo Lúteo e 1 caso de Endometrite Crônica Purulenta. Destas, 9 referiam a data da última menstruação e 2 referiam sangramento há pelo menos 1 mês.

O diagnóstico de Descamação Irregular do Endométrio (DIE) baseou-se na observação de glândulas de padrão secretor final, em graus variados de involução (algumas pouco involuídas, ao lado de outras fortemente comprimidas pelo estroma, assumindo aspecto estrelado, muitas vezes com detritos celulares em sua porção basal), em meio a estroma denso, com freqüentes granulócitos endometriais (de acordo com DALLENBACH-HELLWEG, 1985 e TREVISAN, 1993). Entre as 5 pacientes com DIE (Fig. 3) a idade variou de 26 a 32 anos (mediana de 29 e média de 27,2 com  $SD = 3,42$ ). Em relação à sintomatologia, uma referia dores pélvicas, uma metrorragia e outra aumento do fluxo menstrual; 2 eram assintomáticas.

Quatro delas referiam estar em período menstrual e usavam DIU TCu 200 por período de 16 a 50 meses. Uma referia estar em fase proliferativa inicial (4<sup>o</sup> dia) e usava alça de Lippes há 12 meses.



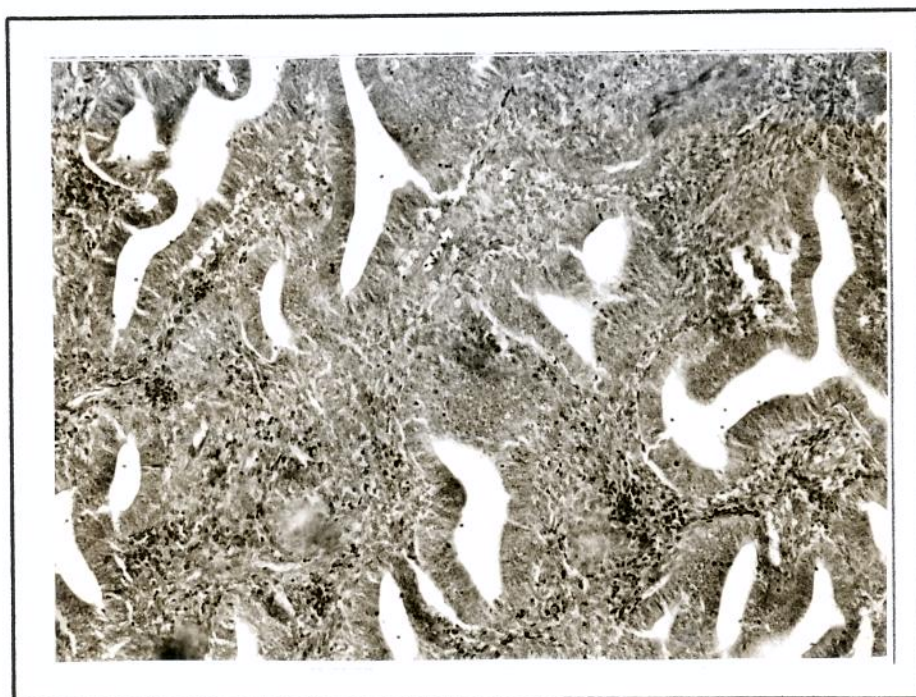
**Fig. 3** - Padrão histológico da Descamação Irregular do Endométrio : glândulas de padrão secretor, em forma de "estrela", comprimidas por estroma denso. Notar detritos celulares na porção basal do epitélio. Caso 13 (H-E 330X.)

O diagnóstico de Hiperplasia Simples (HS) do Endométrio foi feito na vigência de glândulas anormalmente proliferadas: cisticamente dilatadas ou tubulares, porém muito ramificadas, revestidas por epitélio pseudo-estratificado, com raras mitoses, ao lado de estroma abundante e muito celular (de acordo com HENDRICKSON & KEMPSON, 1987). As duas pacientes com HS referiam metrorragia, uma com 40 e a outra com 49 anos (mediana e média de 44,5). Uma usava TCu 200 há 60 meses e estava em vigência de



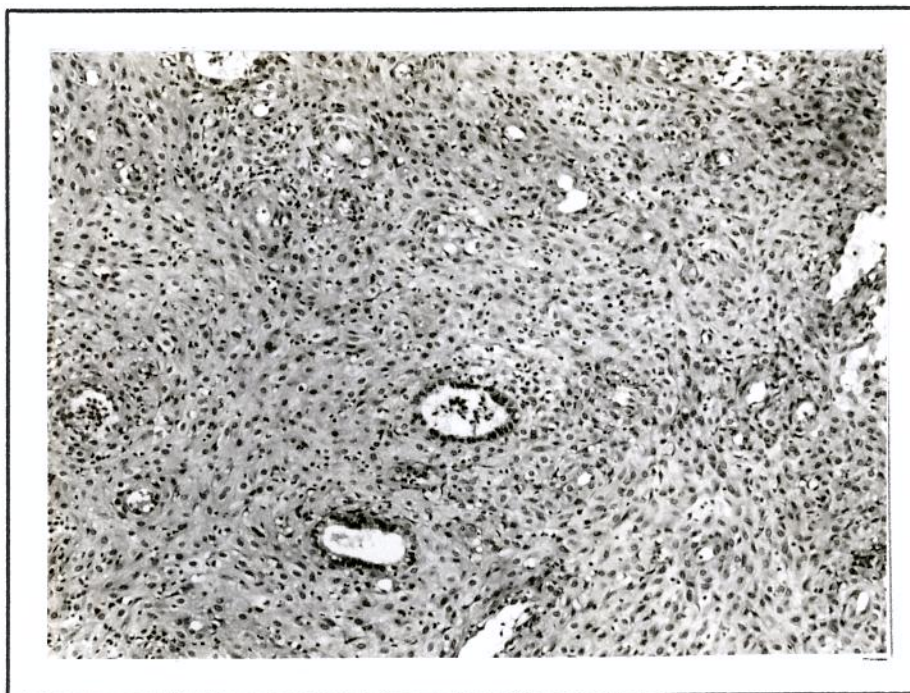
sangramento há mais de 1 mês; a outra usava alça de Lippes há 228 meses e referia estar no 18º dia do ciclo menstrual.

Quando da ocorrência de desarranjo arquitetural marcado, com proliferação glandular se sobrepondo à proliferação estromal, foi feito o diagnóstico de Hiperplasia Complexa, podendo ser difusa ou focal, com ou sem atipias citológicas epiteliais, graduadas em leves, moderadas e intensas (HENDRICKSON & KEMPSON, 1987). A paciente com Hiperplasia Complexa sem Atipias, Focal (**Fig. 4**) tinha 26 anos, usava TCu 200 há 42 meses, com vários episódios de metrorragia. No presente ciclo, referia estar no 29º dia. Exibia ainda áreas extensas de Hiperplasia Endometrial Simples.



**Fig. 4** - Área focal de Hiperplasia Endometrial Complexa, sem atipias, constituída por glândulas densamente agrupadas e com contornos irregulares. Caso 23 (H-E 132X)

O diagnóstico de Dismenorréia Membranácea (DM) (ou Metropatia Deciduiforme) foi feito na presença de difusa reação pré-decidual estromal, com alterações regressivas marcadas, áreas focais de necrose hemorrágica e infiltração por polimorfonucleares, ao lado de abundantes granulócitos endometriais e glândulas pequenas, revestidas por epitélio baixo (de acordo com DALLENBACH-HELLWEG, 1985). A paciente com DM (**Fig. 5**) tinha 37 anos, referia episódios de metrorragia, bem como referia estar no 4<sup>o</sup> dia do ciclo menstrual; usava alça de Lippes há 122 meses.



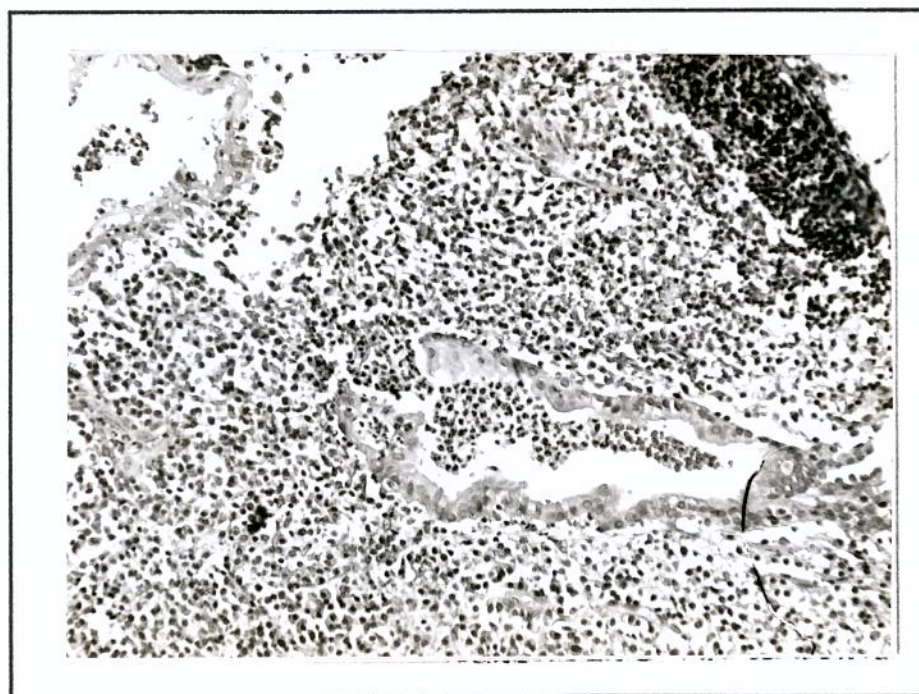
**Fig. 5** - Padrão histológico da Dismenorréia Membranácea : glândulas atróficas com difusa reação pré-decidual estromal; freqüentes granulócitos endometriais. Caso 34 (H-E 132X)

Nos casos de padrão morfológico secretor, exibindo datação morfológica estromal compatível com a datação cronológica, porém com atraso no desenvolvimento glandular maior que 2 dias em relação ao estroma,



foi feito o diagnóstico de Insuficiência de Corpo Lúteo (ou simplesmente Insuficiência Lútea) (de acordo com BRUX, 1982). Este foi observado uma única vez. Tratava-se de paciente com 29 anos, assintomática, usuária de TCu 200 há 60 meses, cronologicamente no 23<sup>o</sup> dia do ciclo.

O diagnóstico de Endometrite Crônica Purulenta (ECP) baseou-se na observação de reação inflamatória exuberante, constituída por células redondas, com abundantes plasmócitos, polimorfonucleares neutrófilos e piócitos, com permeação e destruição de glândulas. A paciente com ECP (Fig. 6) exibia endométrio de padrão secretor, porém não foi possível datá-lo devido às fortes alterações inflamatórias. Tinha 50 anos, com história de metrorragia e em vigência de sangramento há mais de 1 mês; usava alça de Lippes há 240 meses.



**Fig. 6 - Endometrite Crônica Purulenta :** denso infiltrado inflamatório estromal rico em polimorfonucleares neutrófilos, agredindo glândula endometrial. Caso 32 (H-E 132X)

Visto serem a Descamação Irregular do Endométrio e a Dismenorréia Membranácea decorrentes de corpos lúteos persistentes, este tipo de alteração ocorreu, portanto, num total de 6 casos (15%). A Hiperplasia Simples do endométrio foi observada em 2 casos (5%) e os demais quadros patológicos na frequência de 2,5% cada (Tab. 5):

**Tab. 5** - Distribuição dos 11 casos com padrões morfológicos patológicos, de acordo com a idade, história clínica, data cronológica, tipo e tempo de uso do DIU.

| Caso | Q.Patol. | Idade | História clínica  | Data cron.      | Tipo de DIU | Tempo uso (M) |
|------|----------|-------|-------------------|-----------------|-------------|---------------|
| 7    | DIE      | 26    | assintomática     | 4 <sup>o</sup>  | AL          | 12            |
| 9    | DIE      | 29    | dores pélvicas    | 3 <sup>o</sup>  | TCu 200     | 27            |
| 13   | DIE      | 23    | metrorragia       | 2 <sup>o</sup>  | TCu 200     | 16            |
| 22   | DIE      | 26    | assintomática     | 2 <sup>o</sup>  | TCu 200     | 42            |
| 26   | DIE      | 32    | ↑ fluxo menstrual | 2 <sup>o</sup>  | TCu 200     | 50            |
| 24   | HS       | 40    | metrorragia       | 18 <sup>o</sup> | TCu 200     | 60            |
| 33   | HS       | 49    | metrorragia       | sg/o.           | AL          | 228           |
| 23   | HCSAF    | 26    | metrorragia       | 29 <sup>o</sup> | TCu 200     | 42            |
| 34   | DM       | 37    | metrorragia       | 4 <sup>o</sup>  | AL          | 122           |
| 30   | IL       | 29    | assintomática     | 23 <sup>o</sup> | TCu 200     | 60            |
| 32   | ECP      | 50    | metrorragia       | sg/o.           | AL          | 240           |

Q.Patol. = Quadro Patológico; DIE = Descamação Irregular do Endométrio; HS = Hiperplasia Simples; HCSAF = Hiperplasia Complexa sem atipias, focal; DM = Dismenorréia Membranácea; IL = Insuficiência Lútea; ECP = Endometrite Crônica Purulenta; sg/o. = sangramento; M = meses.

### **3.3. VARIÁVEIS HISTOPATOLÓGICAS**

Devido ao pequeno número de casos, realizamos análise estatística agrupando ausência (A) da variável histopatológica, com presença de intensidade leve (L) = A/L, e presença de intensidade moderada (M) com intensa (I) = M/I, sempre que possível. Em algumas variáveis, a análise estatística foi realizada somente entre ausência (A) ou presença (P).

Todas as variáveis foram avaliadas em duas tabelas que correlacionam os dados do Grupo Controle (GC = 44 casos) com os do Grupo Estudo Total (GET = 40 casos) e do Grupo Estudo Parcial (GEP = 29 casos), de onde foram retirados os casos patológicos. Correlacionam ainda o tipo de DIU e o tempo de uso entre GET e o GEP, separadamente. Tentamos com isso evitar possíveis erros de interpretação na análise estatística.

#### **3.3.1. INFILTRADO ESTROMAL LINFO-HISTIOCITÁRIO**

A. Correlação do infiltrado linfo-histiocitário entre Grupo Estudo (GET e GEP) e Grupo Controle (Tabs. 6 e 7):

**Tabs. 6 e 7 - Análise do infiltrado linfo-histiocitário.**

| <b>GET X GC:</b> |     |     |       | <b>GEP X GC</b> |     |     |       |
|------------------|-----|-----|-------|-----------------|-----|-----|-------|
|                  | A/L | M/I | Total |                 | A/L | M/I | Total |
| GET              | 34  | 6   | 40    | GEP             | 26  | 3   | 29    |
| GC               | 41  | 3   | 44    | GC              | 41  | 3   | 44    |
| Total            | 75  | 9   | 84    | Total           | 67  | 6   | 73    |

$gl = 1 \quad x^2 = 1,40 \quad p = 0,24$ 
 $gl = 1 \quad x^2 = 0,28 \quad p = 0,59$

Não houve diferença estatisticamente significativa entre a presença de infiltrado inflamatório linfo-histiocitário estromal e o uso de DIU, tanto entre o Grupo de Estudo Total, como entre o Grupo de Estudo Parcial. ( $p > 0,10$  em ambas as análises).

B. Correlação entre infiltrado linfo-histiocitário e tipos de DIU (Tabs. 8 e 9):

**Tabs. 8 e 9 - Análise do infiltrado linfo-histiocitário.**

| <b>DIU TCu X Alça de Lippes<br/>GET:</b> |     |     |       | <b>DIU TCu X Alça de Lippes<br/>GEP:</b> |     |     |       |
|------------------------------------------|-----|-----|-------|------------------------------------------|-----|-----|-------|
|                                          | A/L | M/I | Total |                                          | A/L | M/I | Total |
| TCu                                      | 26  | 2   | 28    | TCu                                      | 20  | 1   | 21    |
| AL                                       | 8   | 4   | 12    | AL                                       | 6   | 2   | 8     |
| Total                                    | 34  | 6   | 40    | Total                                    | 26  | 3   | 29    |

$gl = 1 \quad x^2 = 3,84 \quad p = 0,05$ 
 $gl = 1 \quad x^2 = 2,10 \quad p = 0,15$

No Grupo Estudo Total, os casos com DIU alça de Lippes exibiram certa tendência estatística em apresentarem infiltrado inflamatório estromal linfo-histiocitário moderado e intenso mais freqüente que os DIU TCu ( $0,05 \leq p \leq 0,10$ ). No entanto, quando retiramos os casos com quadros patológicos e analisamos somente o GEP, notamos não haver diferença estatisticamente significativa entre esta variável e os 2 tipos de DIU ( $p > 0,10$ ).

C. Correlação entre infiltrado linfo-histiocitário e tempo de uso do DIU (Tabs. 10 e 11), onde C = Curto (até 12 meses), M = Médio (12 a 36 meses) e L = Longo (maior que 36 meses):

**Tab. 10 e 11 - Análise do infiltrado linfo-histiocitário.**

| <b>Tempo de uso C X M X L<br/>GET:</b> |     |     |       | <b>Tempo de uso C X M X L<br/>GEP:</b> |     |     |       |
|----------------------------------------|-----|-----|-------|----------------------------------------|-----|-----|-------|
|                                        | A/L | M/I | Total |                                        | A/L | M/I | Total |
| C                                      | 4   | 5   | 9     | C                                      | 4   | 3   | 7     |
| M                                      | 5   | 8   | 13    | M                                      | 4   | 7   | 11    |
| L                                      | 4   | 14  | 18    | L                                      | 4   | 7   | 11    |
| Total                                  | 13  | 27  | 40    | Total                                  | 12  | 17  | 29    |
| gl = 2 $\chi^2 = 1,62$ p = 0,44        |     |     |       | gl = 2 $\chi^2 = 0,92$ p = 0,63        |     |     |       |

Não houve diferença estatisticamente significativa na ocorrência de infiltrado linfo-histiocitário em pacientes usuárias de DIU, em relação ao tempo de uso, tanto entre o Grupo Estudo Total como entre o Grupo Estudo Parcial ( $p > 0,10$  em ambas as análises).

### 3.3.2. FORMAÇÃO DE FOLÍCULOS LINFÓIDES

A. Correlação dos folículos linfóides entre Grupo Estudo (GET e GEP) e Grupo Controle (Tabs. 12 e 13):

**Tabs. 12 e 13 - Análise da formação de folículos linfóides.**

| GET X GC:                       |    |    |       | GEP X GC:                       |    |   |       |
|---------------------------------|----|----|-------|---------------------------------|----|---|-------|
|                                 | A  | P  | Total |                                 | A  | P | Total |
| GET                             | 31 | 9  | 40    | GEP                             | 23 | 6 | 29    |
| GC                              | 41 | 3  | 44    | GC                              | 41 | 3 | 44    |
| Total                           | 72 | 12 | 84    | Total                           | 64 | 9 | 73    |
| gl = 1 $\chi^2 = 3,79$ p = 0,05 |    |    |       | gl = 1 $\chi^2 = 2,85$ p = 0,09 |    |   |       |

Como  $0,05 \leq p \leq 0,10$ , houve certa tendência estatística em serem os folículos linfóides mais frequentes entre as usuárias de DIU (tanto no Grupo Estudo Total como no Grupo Estudo Parcial) que no Grupo Controle.

B. Correlação entre folículos linfóides e tipos de DIU (Tabs. 14 e 15):

**Tabs. 14 e 15 - Análise da formação de folículos linfóides.**

| DIU TCu X Alça de Lippes<br>GET: |    |   |       | DIU TCu X Alça de Lippes<br>GEP: |    |   |       |
|----------------------------------|----|---|-------|----------------------------------|----|---|-------|
|                                  | A  | P | Total |                                  | A  | P | Total |
| TCu                              | 24 | 4 | 28    | TCu                              | 19 | 2 | 21    |
| AL                               | 7  | 5 | 12    | AL                               | 4  | 4 | 8     |
| Total                            | 31 | 9 | 40    | Total                            | 23 | 6 | 29    |
| gl = 1 $\chi^2 = 3,34$ p = 0,07  |    |   |       | gl = 1 $\chi^2 = 4,81$ p = 0,02  |    |   |       |

Entre o Grupo Estudo Total houve certa tendência estatística em serem os folículos linfóides mais freqüentes entre as usuárias de alça de Lippes, quando comparadas às usuárias de TCu ( $0,05 \leq p \leq 0,10$ ). Já entre o Grupo Estudo Parcial, a diferença foi estatisticamente significativa, sendo estes, portanto, mais freqüentes entre as usuárias de alça de Lippes ( $p < 0,05$ ).

C. Correlação entre folículos linfóides e tempo de uso do DIU (Tabs. 16 e 17):

**Tabs. 16 e 17 - Análise da formação de folículos linfóides.**

| <b>Tempo de uso C X M X L<br/>GET:</b> |    |   |       | <b>Tempo de uso C X M X L<br/>GEP:</b> |    |   |       |
|----------------------------------------|----|---|-------|----------------------------------------|----|---|-------|
|                                        | A  | P | Total |                                        | A  | P | Total |
| C                                      | 9  | 0 | 9     | C                                      | 7  | 0 | 7     |
| M                                      | 11 | 2 | 13    | M                                      | 9  | 2 | 11    |
| L                                      | 11 | 7 | 18    | L                                      | 7  | 4 | 11    |
| Total                                  | 31 | 9 | 40    | Total                                  | 23 | 6 | 29    |

Como não existiram folículos linfóides durante curto tempo de inserção do DIU, tanto entre o Grupo Estudo Total como no Grupo Estudo Parcial, não foi possível realizar-se o teste do  $\chi^2$  para esta variável, nem tampouco o Teste Exato de Fisher, por tratar-se de tabela 3 x 2. Notamos, entretanto, que a maioria dos casos com folículos linfóides presentes situa-se em tempo longo de inserção ( $> 36$  meses), tanto no Grupo Estudo Total como no Grupo Estudo Parcial.

### 3.3.3. INFILTRADO ESTROMAL PLASMOCITÁRIO

A. Correlação do infiltrado plasmocitário entre Grupo Estudo (GET e GEP) e Grupo Controle - Esta correlação não foi efetuada, visto não existirem casos positivos no Grupo Controle. No Grupo Estudo Total, apenas 5 casos exibiram infiltrado plasmocitário, sendo de intensidade leve em 3 e intensa em apenas 2 casos (5%), provenientes de usuárias de alça de Lippes por mais de 36 meses. No Grupo Estudo Parcial, não se observou infiltrado plasmocitário de intensidade moderada ou intensa em nenhum caso; este foi de leve intensidade em 2 casos, estando ausente em 27.

B. Correlação entre infiltrado plasmocitário e tipos de DIU (Tabs. 18 e 19):

**Tab.18 e 19-** Análise do infiltrado estromal plasmocitário.

| DIU TCu X Alça de Lippes<br>GET: |    |   |       | DIU TCu X Alça de Lippes<br>GEP: |    |   |       |
|----------------------------------|----|---|-------|----------------------------------|----|---|-------|
|                                  | A  | P | Total |                                  | A  | P | Total |
| TCu                              | 26 | 2 | 28    | TCu                              | 20 | 1 | 21    |
| AL                               | 9  | 3 | 12    | AL                               | 7  | 1 | 8     |
| Total                            | 35 | 5 | 40    | Total                            | 27 | 2 | 29    |

$$gl = 1 \quad x^2 = 2,45 \quad p = 0,12$$

$$gl = 1 \quad x^2 = 0,54 \quad p = 0,46$$

Não houve diferença estatisticamente significativa entre a presença de infiltrado estromal plasmocitário e o tipo de DIU utilizado, tanto no Grupo Estudo Total como no Grupo Estudo Parcial ( $p > 0,10$  em ambas as análises).



C. Correlação entre infiltrado plasmocitário e tempo de uso do DIU (Tabs. 20 e 21):

**Tabs. 20 e 21**-Análise do infiltrado estromal plasmocitário.

| Tempo de uso C X M X L<br>GET: |    |   |       | Tempo de uso C X M X L<br>GEP: |    |   |       |
|--------------------------------|----|---|-------|--------------------------------|----|---|-------|
|                                | A  | P | Total |                                | A  | P | Total |
| C                              | 9  | 0 | 9     | C                              | 7  | 0 | 7     |
| M                              | 12 | 1 | 13    | M                              | 10 | 1 | 11    |
| L                              | 14 | 4 | 18    | L                              | 10 | 1 | 11    |
| Total                          | 35 | 5 | 40    | Total                          | 27 | 2 | 29    |

Devido à inexistência de casos com infiltrado plasmocitário em tempo curto de uso, a análise estatística pelo  $\chi^2$  não pode ser realizada, nem tampouco o Teste Exato de Fisher (tabela 3 x 2). Entretanto, a análise descritiva da tabela mostra que os plasmócitos só foram observados em período de inserção maior que 12 meses, sendo ainda, para o Grupo Estudo Total, mais frequentes após longo tempo de inserção (4 casos).

### 3.3.4. EROSÕES E/OU ULCERAÇÕES SUPERFICIAIS

A. Correlação das erosões superficiais entre Grupo Estudo (GET e GEP) e Grupo Controle (Tabs. 22 e 23):

**Tabs. 22 e 23 - Análise das erosões e/ou ulcerações superficiais:**

| <b>GET X GC:</b>                |     |     |       | <b>GEP X GC:</b>                |     |     |       |
|---------------------------------|-----|-----|-------|---------------------------------|-----|-----|-------|
|                                 | A/L | M/I | Total |                                 | A/L | M/I | Total |
| GET                             | 33  | 7   | 40    | GEP                             | 24  | 5   | 29    |
| GC                              | 43  | 1   | 44    | GC                              | 43  | 1   | 44    |
| Total                           | 76  | 8   | 84    | Total                           | 67  | 6   | 73    |
| gl = 1 $\chi^2 = 4,08$ p = 0,04 |     |     |       | gl = 1 $\chi^2 = 3,80$ p = 0,05 |     |     |       |

A análise estatística revelou que as erosões e/ou ulcerações superficiais de intensidade moderada e intensa foram mais freqüentes entre as usuárias de DIU do Grupo Estudo Total que no Grupo Controle ( $p < 0,05$ ), com tendência estatística a serem também mais freqüentes entre as usuárias do Grupo Estudo Parcial ( $0,05 \leq p \leq 0,10$ ).

**B. Correlação entre erosões superficiais e tipos de DIU (Tabs. 24 e 25):**

**Tabs. 24 e 25 - Análise das erosões e/ou ulcerações superficiais:**

| <b>DIU TCu X Alça de Lippes<br/>GET:</b> |     |     |       | <b>DIU TCu X Alça de Lippes<br/>GEP:</b> |     |     |       |
|------------------------------------------|-----|-----|-------|------------------------------------------|-----|-----|-------|
|                                          | A/L | M/I | Total |                                          | A/L | M/I | Total |
| TCu                                      | 26  | 2   | 28    | TCu                                      | 19  | 2   | 21    |
| AL                                       | 7   | 5   | 12    | AL                                       | 5   | 3   | 8     |
| Total                                    | 33  | 7   | 40    | Total                                    | 24  | 5   | 29    |
| gl = 1 $\chi^2 = 5,63$ p = 0,02          |     |     |       | gl = 1 $\chi^2 = 2,79$ p = 0,09          |     |     |       |

A análise estatística revelou que as erosões e/ou ulcerações superficiais de intensidade moderada ou intensa foram significativamente mais

freqüentes entre as usuárias de alça de Lippes do que entre as usuárias de TCu do Grupo Estudo Total ( $p < 0,05$ ). Para o Grupo Estudo Parcial, houve certa tendência estatística em ser esta variável mais freqüente também entre as usuárias de alça de Lippes ( $0,05 \leq p \leq 0,10$ ).

C. Correlação entre erosões superficiais e tempo de uso do DIU (Tabs. 26 e 27):

**Tab. 26 e 27 - Análise das erosões e/ou ulcerações superficiais:**

| Tempo de uso C X M X L<br>GET:  |     |     |       | Tempo de uso C X M X L<br>GEP:  |     |     |       |
|---------------------------------|-----|-----|-------|---------------------------------|-----|-----|-------|
|                                 | A/L | M/I | Total |                                 | A/L | M/I | Total |
| C                               | 8   | 1   | 9     | C                               | 6   | 1   | 7     |
| M                               | 11  | 2   | 13    | M                               | 9   | 2   | 11    |
| L                               | 14  | 4   | 18    | L                               | 9   | 2   | 11    |
| Total                           | 33  | 7   | 40    | Total                           | 24  | 5   | 29    |
| gl = 2 $\chi^2 = 0,56$ p = 0,75 |     |     |       | gl = 2 $\chi^2 = 0,06$ p = 0,97 |     |     |       |

A análise estatística não revelou diferença significativa entre a intensidade das erosões e/ou ulcerações superficiais e o tempo de uso do DIU, tanto para o Grupo Estudo Total como para o Grupo Estudo Parcial ( $p > 0,10$  em ambas as análises).

### 3.3.5. INFILTRADO NEUTROFÍLICO

A. Correlação do infiltrado neutrofílico entre Grupo Estudo (GET e GEP) e Grupo Controle (Tabs. 28 e 29):

**Tabs. 28 e 29 - Análise do infiltrado neutrofilico.**

| <b>GET X GC:</b>                |    |    |       | <b>GEP X GC:</b>                |    |    |       |
|---------------------------------|----|----|-------|---------------------------------|----|----|-------|
|                                 | A  | P  | Total |                                 | A  | P  | Total |
| GET                             | 24 | 16 | 40    | GEP                             | 16 | 13 | 29    |
| GC                              | 34 | 10 | 44    | GC                              | 34 | 10 | 44    |
| Total                           | 58 | 26 | 84    | Total                           | 50 | 23 | 73    |
| gl = 1 $\chi^2 = 2,87$ p = 0,09 |    |    |       | gl = 1 $\chi^2 = 3,84$ p = 0,05 |    |    |       |

Houve certa tendência estatística em ser mais freqüente o infiltrado neutrofilico entre usuárias de DIU (tanto no Grupo Estudo Total como no Grupo Estudo Parcial) que no Grupo Controle ( $0,10 \geq p \geq 0,05$  em ambas as análises).

**B. Correlação entre infiltrado neutrofilico e tipos de DIU (Tabs. 30 e 31):**

**Tabs. 30 e 31 - Análise do infiltrado neutrofilico.**

| <b>DIU TCu X Alça de Lippes</b> |    |    |       | <b>DIU TCu X Alça de Lippes</b> |    |    |       |
|---------------------------------|----|----|-------|---------------------------------|----|----|-------|
| <b>GET:</b>                     |    |    |       | <b>GEP:</b>                     |    |    |       |
|                                 | A  | P  | Total |                                 | A  | P  | Total |
| TCu                             | 18 | 10 | 28    | TCu                             | 11 | 10 | 21    |
| AL                              | 6  | 6  | 12    | AL                              | 5  | 3  | 8     |
| Total                           | 24 | 16 | 40    | Total                           | 26 | 13 | 29    |
| gl = 1 $\chi^2 = 0,71$ p = 0,40 |    |    |       | gl = 1 $\chi^2 = 0,24$ p = 0,47 |    |    |       |

A análise estatística revelou não haver diferença significativa entre a presença de infiltrado neutrofílico e o tipo de DIU, tanto no Grupo Estudo Total como no Grupo Estudo Parcial ( $p > 0,10$  em ambas as análises).

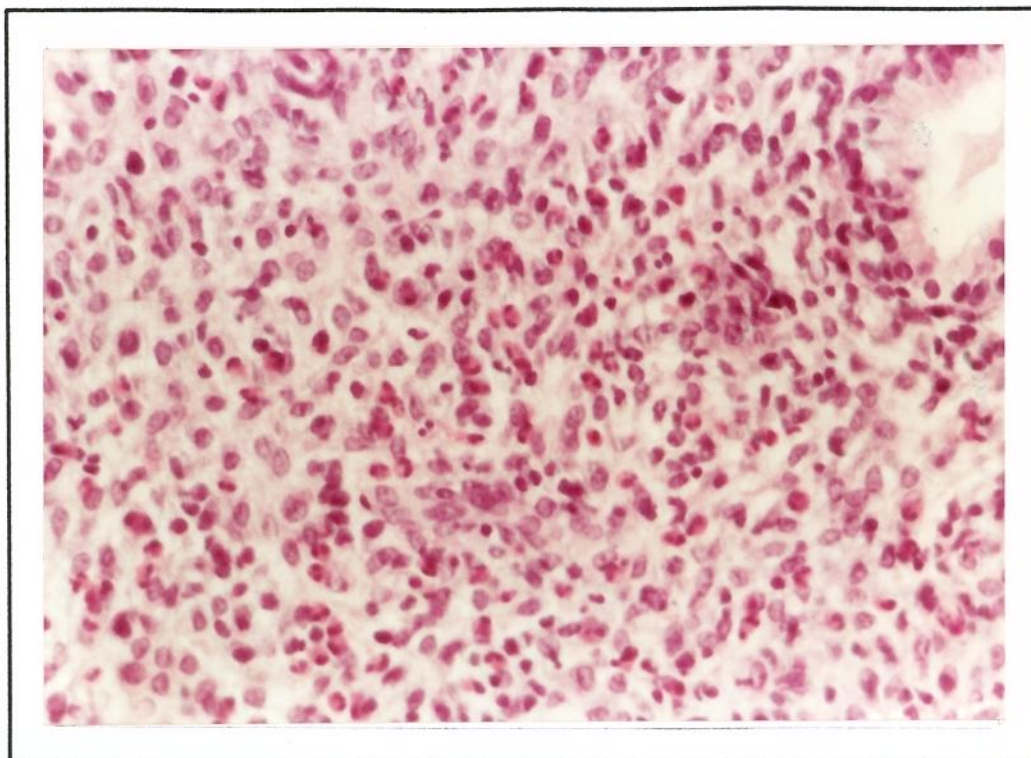
C. Correlação entre infiltrado neutrofílico e tempo de uso do DIU (Tabs. 32 e 33):

Tab. 32 e 33 - Análise do infiltrado neutrofílico.

| Tempo de uso C X M X L<br>GET:           |    |    |       | Tempo de uso C X M X L<br>GEP:           |    |    |       |
|------------------------------------------|----|----|-------|------------------------------------------|----|----|-------|
|                                          | A  | P  | Total |                                          | A  | P  | Total |
| C                                        | 5  | 4  | 9     | C                                        | 4  | 3  | 7     |
| M                                        | 7  | 6  | 13    | M                                        | 5  | 6  | 11    |
| L                                        | 12 | 6  | 18    | L                                        | 7  | 4  | 11    |
| Total                                    | 24 | 16 | 40    | Total                                    | 16 | 13 | 29    |
| $gl = 2 \quad x^2 = 0,61 \quad p = 0,73$ |    |    |       | $gl = 2 \quad x^2 = 0,74 \quad p = 0,56$ |    |    |       |

A análise estatística revelou não haver diferença significativa entre a presença de infiltrado neutrofílico e tempo de uso do DIU, tanto para o Grupo Estudo Total como para o Grupo Estudo Parcial ( $p > 0,10$  em ambas as análises).

### 3.3.6. INFILTRADO EOSINOFÍLICO (Fig. 7)



**Fig. 7** - Moderada quantidade de polimorfonucleares eosinófilos infiltrando o estroma endometrial. Caso 31. (H-E 132X)

A. Correlação do infiltrado eosinofílico entre Grupo Estudo (GET e GEP) e Grupo Controle (Tabs. 34 e 35):

**Tabs. 34 e 35** - Análise do infiltrado eosinofílico.

| GET X GC: |    |    |       |
|-----------|----|----|-------|
|           | A  | P  | Total |
| GET       | 26 | 14 | 40    |
| GC        | 42 | 2  | 44    |
| Total     | 68 | 16 | 84    |

$$gl = 1 \quad x^2 = 9,28 \quad p = 0,002$$

| GEP X GC: |    |    |       |
|-----------|----|----|-------|
|           | A  | P  | Total |
| GEP       | 19 | 10 | 29    |
| GC        | 42 | 2  | 44    |
| Total     | 61 | 12 | 73    |

$$gl = 1 \quad x^2 = 8,53 \quad p = 0,003$$

A análise estatística revelou ser o infiltrado eosinofílico muito mais freqüente entre as usuárias de DIU (tanto no Grupo Estudo Total como no Grupo Estudo Parcial) que no Grupo Controle ( $p \ll 0,05$  em ambas as análises).

**B. Correlação entre infiltrado eosinofílico e tipos de DIU (Tabs. 36 e 37):**

**Tab. 36 e 37 - Análise do infiltrado eosinofílico**

| <b>DIU TCu X Alça de Lippes<br/>GET:</b> |    |    |       | <b>DIU TCu X Alça de Lippes<br/>GEP:</b> |    |    |       |
|------------------------------------------|----|----|-------|------------------------------------------|----|----|-------|
|                                          | A  | P  | Total |                                          | A  | P  | Total |
| TCu                                      | 19 | 9  | 28    | TCu                                      | 13 | 8  | 21    |
| AL                                       | 7  | 5  | 12    | AL                                       | 6  | 2  | 8     |
| Total                                    | 26 | 14 | 40    | Total                                    | 19 | 10 | 29    |
| $gl = 1 \quad x^2 = 0,33 \quad p = 0,56$ |    |    |       | $gl = 1 \quad x^2 = 0,43 \quad p = 0,51$ |    |    |       |

A análise estatística mostrou não haver diferença significativa entre a presença de infiltrado eosinofílico e o tipo de DIU, tanto para o Grupo Estudo Total como para o Grupo Estudo Parcial ( $p > 0,10$ , em ambas as análises).

**C. Correlação entre infiltrado eosinofílico e tempo de uso do DIU (Tabs. 38 e 39):**

**Tabs. 38 e 39 - Análise do infiltrado eosinofílico.**

| <b>Tempo de uso C X M X L<br/>GET:</b> |    |    |       | <b>Tempo de uso C X M X L<br/>GEP:</b> |    |    |       |
|----------------------------------------|----|----|-------|----------------------------------------|----|----|-------|
|                                        | A  | P  | Total |                                        | A  | P  | Total |
| C                                      | 6  | 3  | 9     | C                                      | 5  | 2  | 7     |
| M                                      | 10 | 3  | 13    | M                                      | 8  | 3  | 11    |
| L                                      | 10 | 8  | 18    | L                                      | 6  | 5  | 11    |
| Total                                  | 26 | 14 | 40    | Total                                  | 19 | 10 | 29    |
| gl = 2 $\chi^2 = 1,49$ p = 0,47        |    |    |       | gl = 2 $\chi^2 = 0,93$ p = 0,63        |    |    |       |

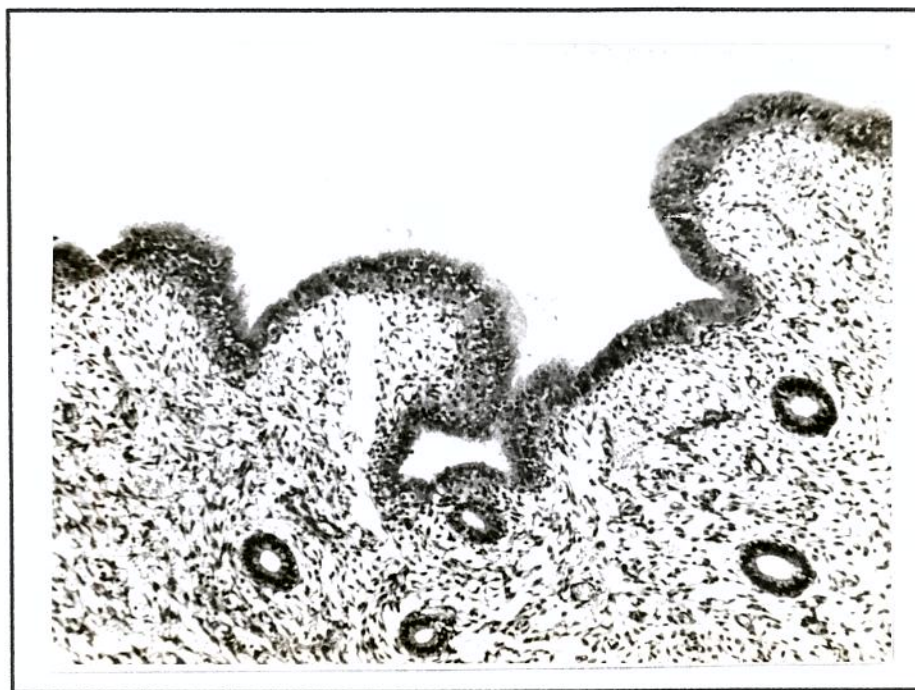
Não houve diferença estatisticamente significativa entre a presença de infiltrado eosinofílico e o tempo de uso de DIU, tanto para o Grupo Estudo Total como para o Grupo Estudo Parcial ( $p > 0,10$  em ambas as análises).

### **3.3.7. REAÇÃO INFLAMATÓRIA TIPO CORPO ESTRANHO**

Esta não foi observada em nenhum caso do Grupo Estudo nem tampouco do Grupo Controle.



### 3.3.8. PROJEÇÕES SUPERFICIAIS ESTRÔMATO - EPITELIAIS, DO TIPO MICROPAPILÍFERAS (Fig. 8)



**Fig. 8** - Superfície da mucosa endometrial com projeções estrômato-epiteliais do tipo micropapilíferas. Controle de PM. (H-E 83X)

A. Correlação das projeções entre Grupo Estudo (GET e GEP) e Grupo Controle (Tabs. 40 e 41):

**Tab. 40 e 41** - Análise das projeções micropapilíferas.

| GET X GG |    |    |       |
|----------|----|----|-------|
|          | A  | P  | Total |
| GET      | 29 | 11 | 40    |
| GC       | 18 | 26 | 44    |
| Total    | 47 | 37 | 84    |

$$gl = 1 \quad x^2 = 8,15 \quad p = 0,004$$

| GEP X GC: |    |    |       |
|-----------|----|----|-------|
|           | A  | P  | Total |
| GEP       | 20 | 9  | 29    |
| GC        | 18 | 26 | 44    |
| Total     | 38 | 35 | 73    |

$$gl = 1 \quad x^2 = 5,33 \quad p = 0,02$$

Houve diferença estatisticamente significativa na presença de projeções micropapilíferas entre os dois grupos, tendo sido estas muito mais freqüentes no Grupo Controle, quando comparadas tanto com o Grupo Estudo Total como com o Grupo Estudo Parcial ( $p \ll 0,05$  para o GET e  $p < 0,05$  para o GEP).

**B. Correlação entre projeções e tipos de DIU (Tabs. 42 e 43):**

**Tabs. 42 e 43 - Análise das projeções micropapilíferas.**

| <b>DIU TCu X Alça de Lippes<br/>GET:</b> |    |    |       | <b>DIU TCu X Alça de Lippes<br/>GEP:</b> |    |   |       |
|------------------------------------------|----|----|-------|------------------------------------------|----|---|-------|
|                                          | A  | P  | Total |                                          | A  | P | Total |
| TCu                                      | 19 | 9  | 28    | TCu                                      | 14 | 7 | 21    |
| AL                                       | 10 | 2  | 12    | AL                                       | 6  | 2 | 8     |
| Total                                    | 29 | 11 | 40    | Total                                    | 20 | 9 | 29    |
| $gl = 1 \quad x^2 = 0,97 \quad p = 0,32$ |    |    |       | $gl = 1 \quad x^2 = 0,19 \quad p = 0,66$ |    |   |       |

Não houve diferença estatisticamente significativa entre a presença de projeções micropapilíferas e o tipo de DIU, tanto para o Grupo Estudo Total como para o Grupo Estudo Parcial ( $p > 0,10$  em ambas as análises).

**C. Correlação entre projeções e tempo de uso do DIU (Tabs. 44 e 45):**

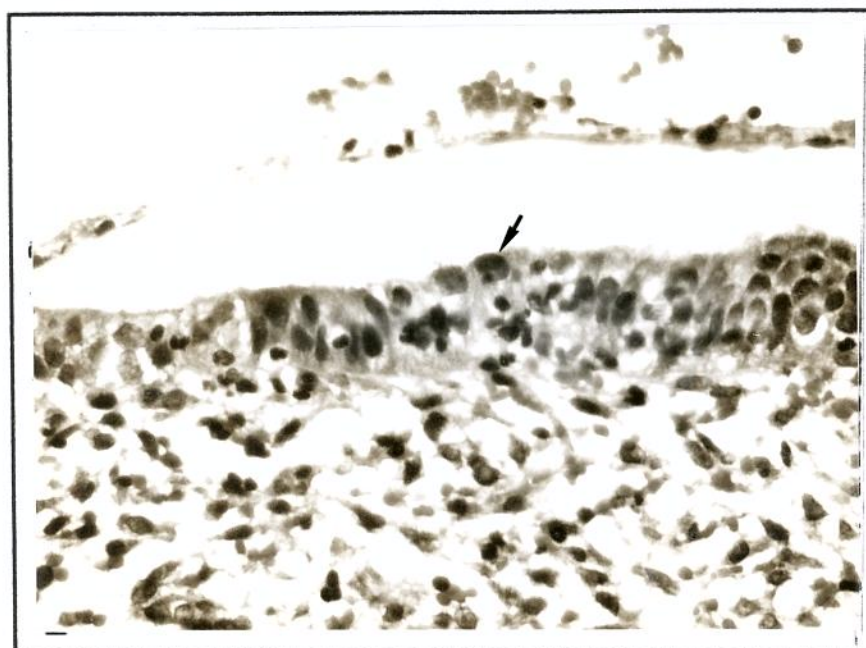
**Tabs. 44 e 45 - Análise das projeções micropapilíferas.**

| Tempo de uso C X M X L<br>GET: |    |    |       | Tempo de uso C X M X L<br>GEP: |    |   |       |
|--------------------------------|----|----|-------|--------------------------------|----|---|-------|
|                                | A  | P  | Total |                                | A  | P | Total |
| C                              | 6  | 3  | 9     | C                              | 4  | 3 | 7     |
| M                              | 11 | 2  | 13    | M                              | 9  | 2 | 11    |
| L                              | 12 | 6  | 18    | L                              | 7  | 4 | 11    |
| Total                          | 29 | 11 | 40    | Total                          | 20 | 9 | 29    |

gl = 2    $\chi^2 = 1,35$    p = 0,50                      gl = 2    $\chi^2 = 1,39$    p = 0,49

A análise estatística mostrou não haver diferença significativa entre a presença de projeções micropapilíferas e o tempo de uso do DIU, tanto para o Grupo Estudo Total como para o Grupo Estudo Parcial ( $p > 0,10$  em ambas as análises).

### 3.3.9. ATIPIAS EPITELIAIS SUPERFICIAIS (Fig. 9)



**Fig. 9** - Mucosa de revestimento endometrial com pseudo-estratificação, apresentando atipias celulares isoladas (Seta). Caso 10. (H-E 330X)

A. Correlação das atipias superficiais entre Grupo Estudo (GET e GEP) e Grupo Controle (Tabs. 46 e 47):

**Tabs. 46 e 47-Análise das atipias epiteliais superficiais.**

| <b>GET X GC:</b>                          |    |    |       | <b>GEP X GC:</b>                          |    |    |       |
|-------------------------------------------|----|----|-------|-------------------------------------------|----|----|-------|
|                                           | A  | P  | Total |                                           | A  | P  | Total |
| GET                                       | 15 | 25 | 40    | GEP                                       | 10 | 19 | 29    |
| GC                                        | 40 | 4  | 44    | GC                                        | 40 | 4  | 44    |
| Total                                     | 55 | 29 | 84    | Total                                     | 50 | 23 | 73    |
| gl = 1 $\chi^2 = 20,74$ $p \rightarrow 0$ |    |    |       | gl = 1 $\chi^2 = 20,27$ $p \rightarrow 0$ |    |    |       |

A análise estatística revelou diferença fortemente significativa entre os dois grupos, sendo as atipias epiteliais superficiais muito mais freqüentes entre as usuárias de DIU, tanto entre o Grupo Estudo Total como no Grupo Estudo Parcial ( $p \lll 0,05$  em ambas as análises).

B. Correlação entre atipias superficiais e tipos de DIU (Tabs. 48 e 49):

**Tabs. 48 e 49-Análise das atipias epiteliais superficiais.**

| <b>DIU TCu X Alça de Lippes<br/>GET:</b> |    |    |       | <b>DIU TCu x Alça de Lippes<br/>GEP:</b> |    |    |       |
|------------------------------------------|----|----|-------|------------------------------------------|----|----|-------|
|                                          | A  | P  | Total |                                          | A  | P  | Total |
| TCu                                      | 12 | 16 | 28    | TCu                                      | 8  | 13 | 21    |
| AL                                       | 3  | 9  | 12    | AL                                       | 2  | 6  | 8     |
| Total                                    | 15 | 25 | 40    | Total                                    | 10 | 19 | 29    |
| gl = 1 $\chi^2 = 1,11$ $p = 0,29$        |    |    |       | gl = 1 $\chi^2 = 0,43$ $p = 0,51$        |    |    |       |

Não houve diferença estatisticamente significativa entre a presença de atipias epiteliais superficiais e o tipo de DIU, tanto para o Grupo Estudo Total como para o Grupo Estudo Parcial ( $p > 0,10$  em ambas as análises).

C. Correlação entre atipias superficiais e tempo de uso do DIU (Tabs. 50 e 51):

**Tabs. 50 e 51-Análise das atipias epiteliais superficiais.**

| Tempo de uso C X M X L<br>GET: |    |    |       |
|--------------------------------|----|----|-------|
|                                | A  | P  | Total |
| C                              | 4  | 5  | 9     |
| M                              | 7  | 6  | 13    |
| L                              | 4  | 14 | 18    |
| Total                          | 15 | 25 | 40    |

$$gl = 2 \quad \chi^2 = 1,58 \quad p = 0,21$$

| Tempo de uso C X M X L<br>GEP: |    |    |       |
|--------------------------------|----|----|-------|
|                                | A  | P  | Total |
| C                              | 3  | 4  | 7     |
| M                              | 6  | 5  | 11    |
| L                              | 1  | 10 | 11    |
| Total                          | 10 | 19 | 29    |

$$gl = 2 \quad \chi^2 = 4,24 \quad p = 0,12$$

Não houve diferença estatisticamente significativa entre a presença de atipias epiteliais superficiais e o tempo de uso do DIU, tanto para o Grupo Estudo Total como para o Grupo Estudo Parcial ( $p > 0,10$  em ambas as análises).



### 3.3.10. ATIPIAS EPITELIAIS GLANDULARES (Fig. 10)



**Fig. 10** - Detalhe de glândula endometrial com moderada atipia celular. Caso 4. (H-E 500X)

A. Correlação das atipias glandulares entre Grupo Estudo (GET e GEP) e Grupo Controle (Tabs. 52 e 53):

**Tabs. 52 e 53** - Análise das atipias epiteliais glandulares.

| GET X GC: |    |   |       |
|-----------|----|---|-------|
|           | A  | P | Total |
| GET       | 34 | 6 | 40    |
| GC        | 41 | 3 | 44    |
| Total     | 75 | 9 | 84    |

$$gl = 1 \quad x^2 = 1,40 \quad p = 0,24$$

| GEP X GC: |    |   |       |
|-----------|----|---|-------|
|           | A  | P | Total |
| GEP       | 24 | 5 | 29    |
| GC        | 41 | 3 | 44    |
| Total     | 65 | 8 | 73    |

$$gl = 1 \quad x^2 = 1,83 \quad p = 0,17$$

Não houve diferença estatisticamente significativa entre a presença de atipias epiteliais glandulares e o uso de DIU, tanto no Grupo Estudo Total como no Grupo Estudo Parcial ( $p > 0,10$  em ambas as análises).

**B. Correlação entre atipias glandulares e tipos de DIU (Tabs. 54 e 55):**

**Tabs. 54 e 55 - Análise das atipias epiteliais glandulares.**

| <b>DIU TCu X Alça de Lippes<br/>GET:</b> |    |   |       | <b>DIU TCu X Alça de Lippes<br/>GEP:</b> |    |   |       |
|------------------------------------------|----|---|-------|------------------------------------------|----|---|-------|
|                                          | A  | P | Total |                                          | A  | P | Total |
| TCu                                      | 23 | 5 | 28    | TCu                                      | 17 | 4 | 21    |
| AL                                       | 11 | 1 | 12    | AL                                       | 7  | 1 | 8     |
| Total                                    | 34 | 6 | 40    | Total                                    | 24 | 5 | 29    |
| gl = 1 $\chi^2 = 0,57$ $p = 0,45$        |    |   |       | gl = 1 $\chi^2 = 0,17$ $p = 0,67$        |    |   |       |

Não houve diferença estatisticamente significativa entre a presença de atipias epiteliais glandulares e o tipo de DIU utilizado, tanto entre o Grupo Estudo Total como entre o Grupo Estudo Parcial ( $p > 0,10$  em ambas as análises).

**C. Correlação entre atipias glandulares e tempo de uso do DIU (Tabs. 56 e 57):**

**Tabs. 56 e 57 - Análise das atipias epiteliais glandulares.**

| <b>Tempo de uso C X M X L<br/>GET:</b> |    |   |       | <b>Tempo de uso C X M X L<br/>GEP:</b> |    |   |       |
|----------------------------------------|----|---|-------|----------------------------------------|----|---|-------|
|                                        | A  | P | Total |                                        | A  | P | Total |
| C                                      | 6  | 3 | 9     | C                                      | 4  | 3 | 7     |
| M                                      | 12 | 1 | 13    | M                                      | 10 | 1 | 11    |
| L                                      | 16 | 2 | 18    | L                                      | 10 | 1 | 11    |
| Total                                  | 34 | 6 | 40    | Total                                  | 24 | 5 | 29    |

gl = 2  $\chi^2 = 2,77$  p = 0,25      gl = 2  $\chi^2 = 3,58$  p = 0,16

A análise estatística revelou não haver diferença significativa entre a presença de atipias epiteliais glandulares e o tempo de uso do DIU, tanto entre o Grupo Estudo Total como entre o Grupo Estudo Parcial (p > 0,10 em ambas as análises).

### 3.3.11. DEPÓSITOS INTERSTICIAIS DE FIBRINA

A. Correlação dos depósitos de fibrina entre Grupo Estudo (GET e GEP) e Grupo Controle (Tabs. 58 e 59):

**Tabs. 58 e 59 - Análise dos depósitos intersticiais de fibrina.**

| <b>GET X GC:</b> |    |    |       | <b>GEP X GC:</b> |    |    |       |
|------------------|----|----|-------|------------------|----|----|-------|
|                  | A  | P  | Total |                  | A  | P  | Total |
| GET              | 25 | 15 | 40    | GEP              | 21 | 8  | 29    |
| GC               | 28 | 16 | 44    | GC               | 28 | 16 | 44    |
| Total            | 53 | 31 | 84    | Total            | 49 | 24 | 73    |

gl = 1  $\chi^2 = 0,01$  p = 0,91      gl = 1  $\chi^2 = 0,61$  p = 0,43



Não houve diferença estatisticamente significativa entre a presença de depósitos intersticiais de fibrina e o uso de DIU, tanto para o Grupo Estudo Total como para o Grupo Estudo Parcial ( $p > 0,10$  em ambas as análises).

**B. Correlação entre depósitos de fibrina e tipos de DIU (Tabs. 60 e 61):**

**Tabs. 60 e 61 - Análise dos depósitos intersticiais de fibrina.**

| <b>DIU TCu X Alça de Lippes<br/>GET:</b> |    |    |       | <b>DIU TCu X Alça de Lippes<br/>GEP:</b> |    |   |       |
|------------------------------------------|----|----|-------|------------------------------------------|----|---|-------|
|                                          | A  | P  | Total |                                          | A  | P | Total |
| TCu                                      | 18 | 10 | 28    | TCu                                      | 16 | 5 | 21    |
| AL                                       | 7  | 5  | 12    | AL                                       | 5  | 3 | 8     |
| Total                                    | 25 | 15 | 40    | Total                                    | 21 | 8 | 29    |
| gl = 1 $\chi^2 = 0,13$ $p = 0,72$        |    |    |       | gl = 1 $\chi^2 = 0,53$ $p = 0,46$        |    |   |       |

Não houve diferença estatisticamente significativa entre a presença de depósitos intersticiais de fibrina e o tipo de DIU, tanto entre o Grupo Estudo Total como no Grupo Estudo Parcial ( $p > 0,10$  em ambas as análises).

**C. Correlação entre depósitos de fibrina e tempo de uso do DIU (Tabs. 62 e 63):**

**Tabs. 62 e 63 - Análise dos depósitos intersticiais de fibrina**

| <b>Tempo de uso C X M X L<br/>GET:</b> |    |    |       | <b>Tempo de uso C X M X L<br/>GEP:</b> |    |   |       |
|----------------------------------------|----|----|-------|----------------------------------------|----|---|-------|
|                                        | A  | P  | Total |                                        | A  | P | Total |
| C                                      | 5  | 4  | 9     | C                                      | 5  | 2 | 7     |
| M                                      | 10 | 3  | 13    | M                                      | 9  | 2 | 11    |
| L                                      | 10 | 8  | 18    | L                                      | 7  | 4 | 11    |
| Total                                  | 25 | 15 | 40    | Total                                  | 21 | 8 | 29    |
| gl = 2 $\chi^2 = 1,65$ p = 0,43        |    |    |       | gl = 2 $\chi^2 = 0,89$ p = 0,64        |    |   |       |

A análise estatística mostrou não haver diferença significativa entre a presença de depósitos de fibrina e o tempo de uso do DIU, tanto entre o Grupo Estudo Total como no Grupo Estudo Parcial ( $p > 0,10$  em ambas as análises).

### 3.3.12. MICROTROMBOSES SUPERFICIAIS

A. Correlação das microtromboses entre Grupo Estudo (GET e GEP) e Controle (Tabs. 64 e 65):

**Tabs. 64 e 65 - Análise das microtromboses superficiais.**

| <b>GET X GC:</b>                |    |    |       | <b>GEP X GC:</b>                |    |    |       |
|---------------------------------|----|----|-------|---------------------------------|----|----|-------|
|                                 | A  | P  | Total |                                 | A  | P  | Total |
| GET                             | 29 | 11 | 40    | GEP                             | 24 | 5  | 29    |
| GC                              | 3  | 13 | 44    | GC                              | 31 | 13 | 44    |
| Total                           | 60 | 24 | 84    | Total                           | 55 | 18 | 73    |
| gl = 1 $\chi^2 = 0,04$ p = 0,83 |    |    |       | gl = 1 $\chi^2 = 1,39$ p = 0,23 |    |    |       |

Não houve diferença estatisticamente significativa entre a presença de microtromboses superficiais e o uso de DIU, tanto para o Grupo Estudo Total como para o Grupo Estudo Parcial ( $p > 0,10$  em ambas as análises).

**B. Correlação entre microtromboses e tipos de DIU (Tabs. 66 e 67):**

**Tabs. 66 e 67 - Análise das microtromboses superficiais.**

| <b>DIU TCu X Alça de Lippes<br/>GET:</b> |    |    |       | <b>DIU TCu X Alça de Lippes<br/>GEP:</b> |    |   |       |
|------------------------------------------|----|----|-------|------------------------------------------|----|---|-------|
|                                          | A  | P  | Total |                                          | A  | P | Total |
| TCu                                      | 21 | 7  | 28    | TCu                                      | 17 | 4 | 21    |
| AL                                       | 8  | 4  | 12    | AL                                       | 7  | 1 | 8     |
| Total                                    | 29 | 11 | 40    | Total                                    | 24 | 5 | 29    |
| $gl = 1 \quad x^2 = 0,29 \quad p = 0,59$ |    |    |       | $gl = 1 \quad x^2 = 0,17 \quad p = 0,67$ |    |   |       |

Não houve diferença estatisticamente significativa entre a presença de microtromboses superficiais e o tipo de DIU, tanto entre o Grupo Estudo Total como entre o Grupo Estudo Parcial ( $p > 0,10$  em ambas as análises).

**C. Correlação entre microtromboses e tempo de uso do DIU (Tabs. 68 e 69):**

**Tabs. 68 e 69 - Análise das microtromboses superficiais.**

| <b>Tempo de uso C X M X L<br/>GET:</b> |    |    |       | <b>Tempo de uso C X M X L<br/>GEP:</b> |    |   |       |
|----------------------------------------|----|----|-------|----------------------------------------|----|---|-------|
|                                        | A  | P  | Total |                                        | A  | P | Total |
| C                                      | 5  | 4  | 9     | C                                      | 5  | 2 | 7     |
| M                                      | 12 | 1  | 13    | M                                      | 10 | 1 | 11    |
| L                                      | 12 | 6  | 18    | L                                      | 9  | 2 | 11    |
| Total                                  | 29 | 11 | 40    | Total                                  | 24 | 5 | 29    |
| gl = 2 x <sup>2</sup> = 3,26 p = 0,18  |    |    |       | gl = 2 x <sup>2</sup> = 1,07 p = 0,58  |    |   |       |

Não houve diferença estatisticamente significativa entre a presença de microtromboses superficiais e o tempo de uso do DIU, tanto para o Grupo Estudo Total como para o Grupo Estudo Parcial ( $p > 0,10$  em ambas as análises).

### **3.3.13. ATROFIA OU HIPOTROFIA GLANDULAR e**

### **3.3.14. FIBROSE ESTROMAL**

Não foram observados casos com estas alterações no Grupo Estudo ou no Grupo Controle.

### **3.3.15. REAÇÃO DECIDUAL E DECIDUOMAL**

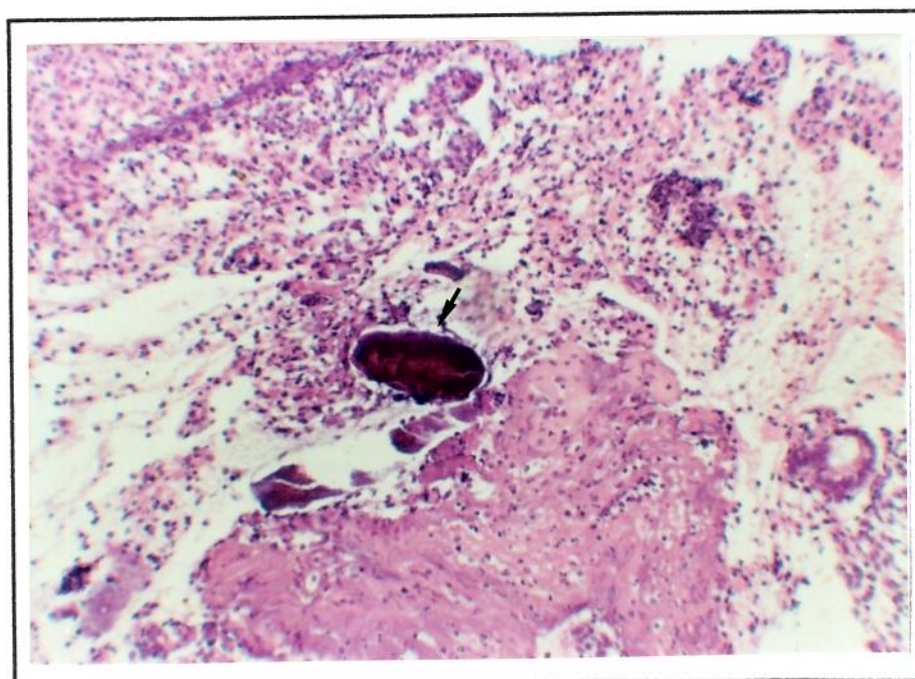
Foi observado um caso entre o Grupo Estudo (caso 37), com intensa proliferação de células grandes, poliédricas e eosinofílicas, semelhantes às decíduais, revestindo grande extensão da mucosa (**Fig. 11**). Foi interpretado como reação decíduomal. Tratava-se de usuária de alça de Lippes há 53 meses. Nenhum caso foi observado no Grupo Controle.



**Fig. 11** - Glândula endometrial revestida por células de citoplasma amplo e eosinofílico, semelhantes às decíduais e interpretadas como reação decíduomal. Caso 37 (H-E 83X)

### 3.3.16. PSEUDO-GRÂNULOS SULFUROSOS

Estes foram detectados em três casos do Grupo Estudo. Uma paciente era portadora de TCu 200 há 27 meses e as demais usavam alça de Lippes há 53 e 180 meses (casos 9, 37 e 39, respectivamente). (**Fig. 12**)



**Fig. 12** - Material amorfo e fragmentado em meio a fibrina e detritos celulares, correspondente a pseudo-grânulo sulfuroso. Caso 37. (H-E 83X)

### 3.3.17. METAPLASIAS

Distribuição dos casos com metaplasia presente (e classificação efetuada) e ausente entre Grupo Estudo (GET e GEP) e Grupo Controle (Tabs. 70 e 71):

**Tab. 70** - Distribuição dos casos do GET e GC, em relação às metaplasias.

|       | <b>Ausente</b> | <b>Presente</b> |             |              |              |              |                  | <b>Total</b> |
|-------|----------------|-----------------|-------------|--------------|--------------|--------------|------------------|--------------|
|       |                | <b>Pura</b>     |             |              |              |              | <b>Associada</b> |              |
|       |                | <b>Tub.</b>     | <b>Hob.</b> | <b>Eosi.</b> | <b>Esca.</b> | <b>Muci.</b> |                  |              |
| GET   | 17             | 6               | 7           | 2            | 1            | 2            | 5*               | 40           |
| GC    | 19             | 20              | 0           | 1            | 0            | 1            | 3*               | 44           |
| Total | 36             | 26              | 7           | 3            | 1            | 3            | 8                | 84           |

**Tab. 71** - Distribuição dos casos do GEP e GC, em relação às metaplasias.

|       | <b>Ausente</b> | <b>Presente</b> |             |              |              |              |                  | <b>Total</b> |
|-------|----------------|-----------------|-------------|--------------|--------------|--------------|------------------|--------------|
|       |                | <b>Pura</b>     |             |              |              |              | <b>Associada</b> |              |
|       |                | <b>Tub.</b>     | <b>Hob.</b> | <b>Eosi.</b> | <b>Esca.</b> | <b>Muci.</b> |                  |              |
| GEP   | 12             | 2               | 6           | 1            | 1            | 2            | 5*               | 29           |
| GC    | 19             | 20              | 0           | 1            | 0            | 1            | 3*               | 44           |
| Total | 31             | 22              | 6           | 2            | 1            | 3            | 8                | 73           |

Tub. = metaplasia tubária; Hob. = metaplasia "hobnail"; Eosi. = metaplasia eosinofílica; Esca. = metaplasia escamosa; Muci. = metaplasia mucinosa.

\* Para o GET: 3 casos com "hobnail" + tubária; 1 com "hobnail" + papilífera; 1 com tubária + mucinosa.

\* Para o GC: 1 caso com tubária + mucinosa; 1 com tubária + papilífera; 1 com escamosa + papilífera.

Devido ao pequeno número de casos com metaplasias eosinofílica, escamosa e mucinosa, estas foram agrupadas como "outras"; critério semelhante foi utilizado para as metaplasias associadas, as quais foram agrupadas em função da presença ou ausência de metaplasia "hobnail": com "hobnail" e sem "hobnail" associada.

A. Correlação das metaplasias entre Grupo Estudo (GET e GEP) e Grupo Controle (Tabs. 72 e 73):

**Tab. 72 e 73 - Análise das metaplasias.**

| <b>GET X GC:</b>                 |    |    |       | <b>GEP X GC:</b>                |    |    |       |
|----------------------------------|----|----|-------|---------------------------------|----|----|-------|
|                                  | A  | P  | Total |                                 | A  | P  | Total |
| GET                              | 17 | 23 | 40    | GEP                             | 12 | 17 | 29    |
| GC                               | 19 | 25 | 44    | GC                              | 19 | 25 | 44    |
| Total                            | 36 | 48 | 84    | Total                           | 31 | 42 | 73    |
| gl = 1 $\chi^2 = 0,004$ p = 0,95 |    |    |       | gl = 1 $\chi^2 = 0,02$ p = 0,87 |    |    |       |

Não houve diferença estatisticamente significativa entre a presença de metaplasia e o uso de DIU, tanto entre o Grupo Estudo Total como entre o Grupo Estudo Parcial ( $p > 0,10$  em ambas as análises). Entretanto, ao efetuarmos sua classificação, notamos que os padrões divergiram sobremaneira (Tabs. 74 e 75).

**Tabs. 74 e 75 - Distribuição dos casos com metaplasia presente.**

| GET X GC: |      |       |           |        |   | Total |
|-----------|------|-------|-----------|--------|---|-------|
| Pura      |      |       | Associada |        |   |       |
| Hob.      | Tub. | Outra | c/Hob.    | s/Hob. |   |       |
| GET       | 7    | 6     | 5         | 4      | 1 | 23    |
| GC        | 0    | 20    | 2         | 0      | 3 | 25    |
| Total     | 7    | 26    | 7         | 4      | 4 | 48    |

| GEP X GC: |      |      |           |        |        | Total |
|-----------|------|------|-----------|--------|--------|-------|
| Pura      |      |      | Associada |        |        |       |
|           | Hob. | Tub. | Outra     | c/Hob. | s/Hob. |       |
| GEP       | 6    | 2    | 4         | 4      | 1      | 17    |
| GC        | 0    | 20   | 2         | 0      | 3      | 25    |
| Total     | 6    | 22   | 6         | 4      | 4      | 42    |

Hob. = metaplasia tipo "hobnail"; Tub. = metaplasia tubária; c/Hob. = com metaplasia tipo "hobnail" associada; s/Hob. = sem metaplasia tipo "hobnail" associada.

Tais valores estão resumidos nas **Tabelas 76 e 77:**

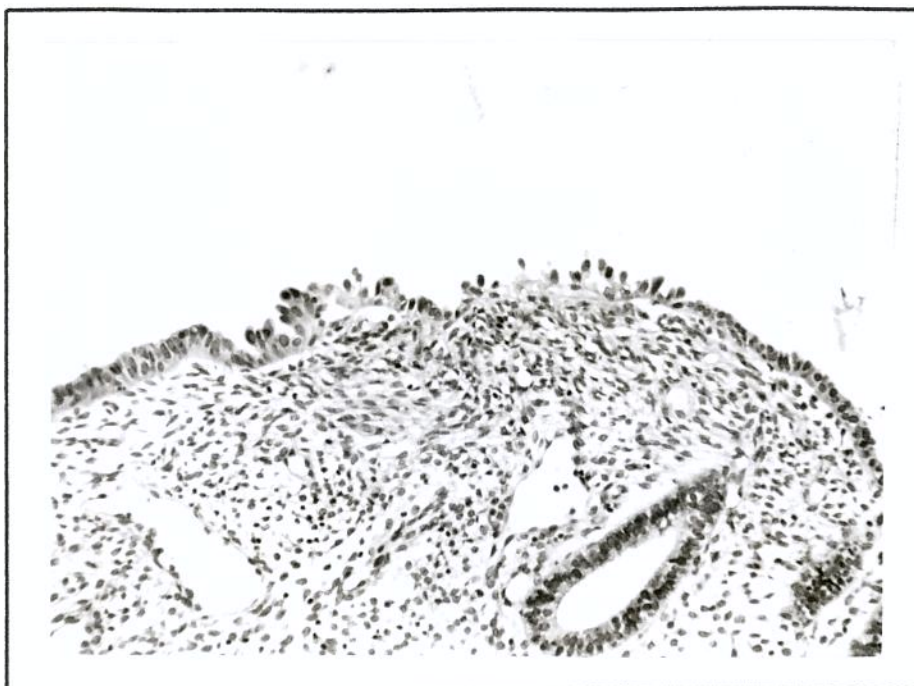


**Tabs. 76 e 77 - Análise dos casos com metaplasia presente.**

| GET X GC: |                      |                  |       | GEP X GC: |                      |                  |       |
|-----------|----------------------|------------------|-------|-----------|----------------------|------------------|-------|
|           | "Hobnail<br>(p/ass)" | Outra<br>(p/ass) | Total |           | "Hobnail<br>(p/ass)" | Outra<br>(p/ass) | Total |
| GET       | 11                   | 12               | 23    | GEP       | 10                   | 7                | 17    |
| GC        | 0                    | 25               | 25    | GC        | 0                    | 25               | 25    |
| Total     | 11                   | 37               | 48    | Total     | 10                   | 32               | 42    |

p/ass = pura ou associada

Devido à ausência de casos com metaplasia tipo "hobnail" pura ou em associação com outras no Grupo Controle, não foi possível realizar-se o teste do  $\chi^2$ . Realizando-se o Teste Exato de Fisher, obtivemos  $p = 0,0001$  para o Grupo Estudo Total e  $p \rightarrow 0$  para o Grupo Estudo Parcial, sendo, portanto, fortemente significativa a diferença estatística entre os tipos de metaplasias das usuárias de DIU (tanto do GET como do GEP), quando comparadas ao Grupo Controle. Metaplasia tipo "hobnail" (Fig. 13) correspondeu a 47,8% dos casos positivos do Grupo Estudo Total e a 58,8% dos casos positivos do Grupo Estudo Parcial. Já metaplasia tubária correspondeu a 80% dos casos positivos do Grupo Controle, contra apenas 26,1% do Grupo Estudo Total e 11,7% do Grupo Estudo Parcial. Foi observado um único caso de metaplasia escamosa pura no Grupo Estudo Total (caso 32) contra nenhum do Grupo Controle.



**Fig. 13** - Metaplasia do tipo "hobnail" no epitélio de revestimento do endométrio. Caso 10. (H-E 132X)

**B. Correlação entre metaplasias e tipos de DIU (Tabs. 78 e 79):**

**Tab. 78 e 79** - Análise das metaplasias.

| TCu X Alça de Lippes<br>GET:    |    |    |       | TCu X Alça de Lippes<br>GEP:    |    |    |       |
|---------------------------------|----|----|-------|---------------------------------|----|----|-------|
|                                 | A  | P  | Total |                                 | A  | P  | Total |
| TCu                             | 13 | 15 | 28    | TCu                             | 9  | 12 | 21    |
| AL                              | 4  | 8  | 12    | AL                              | 3  | 5  | 8     |
| Total                           | 17 | 23 | 40    | Total                           | 12 | 17 | 29    |
| gl = 1 $\chi^2 = 0,59$ p = 0,32 |    |    |       | gl = 1 $\chi^2 = 0,07$ p = 0,78 |    |    |       |

Não houve diferença estatisticamente significativa entre a presença de metaplasia e o tipo de DIU utilizado, tanto para o Grupo Estudo Total como para o Grupo Estudo Parcial ( $p > 0,10$  em ambas as análises).

**Tabs. 80 e 81 - Análise dos casos com metaplasia presente.**

| TCu X Alça de Lippes<br>GET:             |                      |                  |       | TCu X Alça de Lippes<br>GEP:              |                      |                  |       |
|------------------------------------------|----------------------|------------------|-------|-------------------------------------------|----------------------|------------------|-------|
|                                          | "Hobnail"<br>(p/ass) | Outra<br>(p/ass) | Total |                                           | "Hobnail"<br>(p/ass) | Outra<br>(p/ass) | Total |
| TCu                                      | 7                    | 8                | 15    | TCu                                       | 7                    | 5                | 12    |
| AL                                       | 4                    | 4                | 8     | AL                                        | 3                    | 2                | 5     |
| Total                                    | 11                   | 12               | 23    | Total                                     | 10                   | 7                | 17    |
| $gl = 1 \quad x^2 = 0,02 \quad p = 0,89$ |                      |                  |       | $gl = 1 \quad x^2 = 0,004 \quad p = 0,95$ |                      |                  |       |

p/ass = pura ou associada

Não houve diferença estatisticamente significativa entre o tipo de metaplasia e o tipo de DIU utilizado, tanto para o Grupo Estudo Total como para o Grupo Estudo Parcial ( $p > 0,10$  em ambas as análises).

**C. Correlação entre metaplasias e tempo de uso do DIU (Tabs. 82 e 83):**

**Tabs. 82 e 83 - Análise das metaplasias.**

| Tempo de uso C X M X L<br>GET:           |    |    |       | Tempo de uso C X M X L<br>GEP:           |    |    |       |
|------------------------------------------|----|----|-------|------------------------------------------|----|----|-------|
|                                          | A  | P  | Total |                                          | A  | P  | Total |
| C                                        | 3  | 5  | 8     | C                                        | 3  | 4  | 7     |
| M                                        | 8  | 5  | 13    | M                                        | 6  | 5  | 11    |
| L                                        | 6  | 13 | 19    | L                                        | 3  | 8  | 11    |
| Total                                    | 17 | 23 | 40    | Total                                    | 12 | 17 | 29    |
| $gl = 2 \quad x^2 = 2,94 \quad p = 0,23$ |    |    |       | $gl = 2 \quad x^2 = 1,64 \quad p = 0,44$ |    |    |       |

Não houve diferença estatisticamente significativa entre a presença de metaplasia e o tempo de uso do DIU, tanto entre o Grupo Estudo Total como entre o Grupo Estudo Parcial ( $p > 0,10$  em ambas as análises).

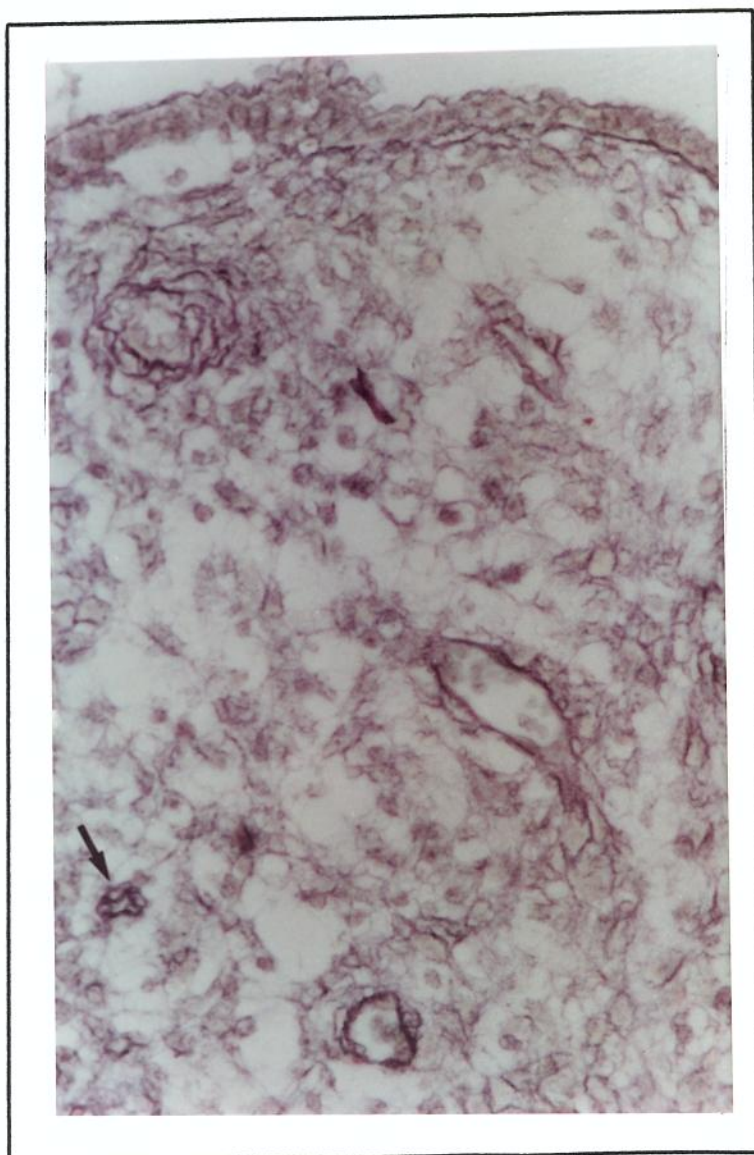
**Tabs. 84 e 85 - Análise dos casos com metaplasia presente.**

| Tempo de uso C X M X L<br>GET:           |                       |                   |       | Tempo de uso C X M X L<br>GEP:           |                       |                   |       |
|------------------------------------------|-----------------------|-------------------|-------|------------------------------------------|-----------------------|-------------------|-------|
|                                          | "Hobnail"<br>(P ou A) | Outra<br>(P ou A) | Total |                                          | "Hobnail"<br>(P ou A) | Outra<br>(P ou A) | Total |
| C                                        | 3                     | 2                 | 5     | C                                        | 2                     | 2                 | 4     |
| M                                        | 4                     | 1                 | 5     | M                                        | 4                     | 1                 | 5     |
| L                                        | 4                     | 9                 | 13    | L                                        | 4                     | 4                 | 8     |
| Total                                    | 11                    | 12                | 23    | Total                                    | 10                    | 7                 | 17    |
| $gl = 2 \quad x^2 = 3,88 \quad p = 0,15$ |                       |                   |       | $gl = 2 \quad x^2 = 1,24 \quad p = 0,54$ |                       |                   |       |

Não houve diferença estatisticamente significativa entre o tipo de metaplasia e o tempo de uso do DIU, tanto entre o Grupo Estudo Total como entre o Grupo Estudo Parcial ( $p > 0,10$  em ambas as análises).

### 3.3.18. CONTAGEM DE LUZES VASCULARES SUPERFICIAIS

(Fig. 14)



**Fig. 14** - Caracterização de vasos superficiais da mucosa endometrial, mesmo de pequeno calibre (seta). Caso 10 - fase proliferativa média (Impregnação argêntica para fibras reticulínicas 500X).

Na análise desta variável foram considerados somente os casos sem quadros patológicos, ou seja, aqueles do Grupo Estudo Parcial (29 casos).

A. Correlação Grupo Estudo Parcial X Grupo Controle, em cada uma das fases do ciclo menstrual (Tabela 86):

**Tab. 86** - Médias do número de luzes vasculares contadas em cada fase do ciclo menstrual - GEP X GC:

|     | <b>Menstrual</b> |     | <b>Proliferativa</b> |     | <b>Secretora</b> |     |
|-----|------------------|-----|----------------------|-----|------------------|-----|
|     | MV               | (n) | MV                   | (n) | MV               | (n) |
| GEP | 0,0333           | 3   | 11,9064              | 17  | 12,0888          | 9   |
| GC  | 2,9275           | 4   | 9,4380               | 10  | 10,2900          | 30  |

MV = média do número de vasos; n = n<sup>o</sup> de casos.

Na avaliação estatística, devido ao pequeno número de casos, visando melhorar a análise dos resíduos, foram tomados os logaritmos naturais das médias do número das luzes vasculares.

**A1. FASE MENSTRUAL** - Os dados encontram-se na Tabela 87:

**Tab. 87** - Análise dos logaritmos naturais das médias de luzes vasculares superficiais. Fase Menstrual - GEP X GC:

|     | n | ln MV  | SD     |
|-----|---|--------|--------|
| GEP | 3 | 2,2669 | 0,3556 |
| GC  | 4 | 1,0619 | 0,1819 |

$$F = 35,33 \text{ com } 1 \text{ e } 5 \text{ gl, } p = 0,0019$$

n = n° de casos; ln MV = logaritmo natural das médias de luzes vasculares superficiais; SD = desvio padrão; F = análise de variância.

A análise estatística revelou haver diferença fortemente significativa entre os dois grupos, sendo o número de luzes vasculares superficiais durante a fase menstrual muito maior entre as usuárias de DIU que no Grupo Controle ( $p < 0,05$ ).

#### A2. FASE PROLIFERATIVA- Os dados encontram-se na Tabela 88:

**Tab. 88** - Análise dos logaritmos naturais das médias de luzes vasculares superficiais. Fase proliferativa-GEP X GC:

|     | n  | ln MV  | SD     |
|-----|----|--------|--------|
| GEP | 17 | 2,4485 | 0,2393 |
| GC  | 10 | 2,2345 | 0,1503 |

$$F = 6,44 \text{ com } 1 \text{ e } 25 \text{ gl, } p = 0,017$$

A análise estatística revelou haver diferença significativa entre os dois grupos, sendo o número de luzes vasculares superficiais durante a fase proliferativa, maior entre as usuárias de DIU que no Grupo Controle ( $p < 0,05$ ).

A3. FASE SECRETORA - Os dados encontram-se na **Tabela 89**:

**Tab. 89** - Análise dos logaritmos naturais das médias de luzes vasculares superficiais. Fase secretora - GEP X GC:

|     | n  | ln MV  | SD     |
|-----|----|--------|--------|
| GEP | 9  | 2,4838 | 0,1365 |
| GC  | 30 | 2,3194 | 0,1522 |

$F = 8,44$  com 1 e 37 gl,  $p = 0,006$

A análise estatística revelou haver diferença fortemente significativa entre os dois grupos, sendo o número de luzes vasculares superficiais na fase secretora muito maior entre as usuárias de DIU, que no Grupo Controle ( $p < 0,05$ ).

B. Correlação entre os vasos e os tipos de DIU - Os dados encontram-se na **Tabela 90**:

**Tab 90.** - Análise do n.º médio de luzes vasculares superficiais - DIU TCu X Alça de Lippes:

|     | n  | MV      | SD     |
|-----|----|---------|--------|
| TCu | 21 | 10,8814 | 1,9204 |
| AL  | 8  | 14,1000 | 3,3286 |

$F = 6,69$  com 1 e 24 gl,  $p = 0,016$



A análise estatística revelou haver diferença significativa entre o número de luzes vasculares superficiais e o tipo de DIU, sendo os vasos mais numerosos entre as usuárias de alça de Lippes ( $p < 0,05$ ). Embora os dados tenham sido avaliados conjuntamente entre todas as fases do ciclo menstrual, ao realizarmos nova análise de variância, agora entre a contagem de vasos, o tipo de DIU e a fase do ciclo menstrual, obtivemos para 2 e 24 graus de liberdade,  $F = 1,47$ , com  $p = 0,25$ , ou seja, indicando que os valores observados foram independentes da fase do ciclo menstrual.

C. Correlação entre os vasos e o tempo de uso do DIU - Os dados encontram-se na Tabela 91:

**Tab. 91** - Análise do  $n^{\circ}$  médio de luzes vasculares superficiais - Tempo de uso C X M X L:

|   | n  | MV      | SD     |
|---|----|---------|--------|
| C | 7  | 10,8214 | 2,5367 |
| M | 11 | 11,3964 | 1,5867 |
| L | 11 | 12,7454 | 3,5951 |

$$F = 1,23 \text{ com } 2 \text{ e } 26 \text{ gl, } p = 0,31$$

A análise estatística revelou não haver diferença significativa entre a contagem de luzes vasculares superficiais e o tempo de uso do DIU ( $p > 0,10$ ), tornando-se desnecessária, portanto, nova correlação com a fase do ciclo menstrual.

### 3.4. CORRELAÇÃO ENTRE VARIÁVEIS HISTOPATOLÓGICAS E MATURAÇÃO ENDOMETRIAL

Conforme descrito em 3.1., obtivemos 12 casos com data morfológica e cronológica compatíveis, contra 15 com assincronismo (retardo ou avanço) de maturação. Devido ao pequeno número de casos neste grupo, todas as variáveis foram somente avaliadas em Ausente (A) ou Presente (P). A análise estatística baseou-se no Teste Exato de Fisher para as variáveis numeradas de 3.4.1. a 3.4.17. e na Análise de Variância para a variável 3.4.18..(Sin = sincronismo; Assin. = assincronismo).

#### 3.4.1. INFILTRADO ESTROMAL LINFO-HISTIOCITÁRIO

Tab. 92 - Correlação entre infiltrado linfo-histiocitário e sincronismo e assincronismo de maturação

|        | A  | P  | Total |
|--------|----|----|-------|
| Sin.   | 5  | 7  | 12    |
| Assin. | 6  | 9  | 15    |
| Total  | 11 | 16 | 27    |

A análise estatística resultou em  $p = 1,00$ , não havendo, portanto, correlação entre infiltrado linfo-histiocitário e assincronismo endometrial.

### 3.4.2. FORMAÇÃO DE FOLÍCULOS LINFÓIDES

**Tab. 93** - Correlação entre folículos linfóides e sincronismo e assincronismo de maturação

|        | <b>A</b> | <b>P</b> | <b>Total</b> |
|--------|----------|----------|--------------|
| Sin.   | 10       | 2        | 12           |
| Assin. | 11       | 4        | 15           |
| Total  | 21       | 6        | 27           |

A análise estatística mostrou não haver correlação desta variável com assincronismo endometrial ( $p = 0,66$ ).

### 3.4.3. INFILTRADO ESTROMAL PLASMOCITÁRIO

**Tab. 94** - Correlação entre infiltrado plasmocitário e sincronismo e assincronismo de maturação

|        | <b>A</b> | <b>P</b> | <b>Total</b> |
|--------|----------|----------|--------------|
| Sin.   | 12       | 0        | 12           |
| Assin. | 13       | 2        | 15           |
| Total  | 25       | 2        | 27           |

A análise estatística mostrou não haver correlação desta variável com assincronismo endometrial ( $p = 0,48$ ).

### 3.4.4. EROSÕES E/OU ULCERAÇÕES SUPERFICIAIS

**Tab. 95** - Correlação entre erosões e/ou ulcerações superficiais e sincronismo e assincronismo de maturação

|              | <b>A</b>  | <b>P</b>  | <b>Total</b> |
|--------------|-----------|-----------|--------------|
| Sin.         | 4         | 8         | 12           |
| Assin.       | 9         | 6         | 15           |
| <b>Total</b> | <b>13</b> | <b>14</b> | <b>27</b>    |

A análise estatística mostrou não haver correlação desta variável com assincronismo endometrial ( $p = 0,25$ ).

### 3.4.5. INFILTRADO NEUTROFÍLICO

**Tab. 96** - Correlação entre infiltrado neutrofílico e sincronismo e assincronismo de maturação

|              | <b>A</b>  | <b>P</b>  | <b>Total</b> |
|--------------|-----------|-----------|--------------|
| Sin.         | 8         | 4         | 12           |
| Assin.       | 7         | 8         | 15           |
| <b>Total</b> | <b>15</b> | <b>12</b> | <b>27</b>    |

A análise estatística mostrou não haver correlação desta variável com assincronismo endometrial, com  $p = 0,44$ .

### 3.4.6. INFILTRADO EOSINOFÍLICO

**Tab. 97-** Correlação entre infiltrado eosinofílico e sincronismo e assincronismo de maturação

|              | <b>A</b>  | <b>P</b>  | <b>Total</b> |
|--------------|-----------|-----------|--------------|
| Sin.         | 10        | 2         | 12           |
| Assin.       | 7         | 8         | 15           |
| <b>Total</b> | <b>17</b> | <b>10</b> | <b>27</b>    |

A análise estatística mostrou haver tendência em estar esta variável correlacionada à presença de assincronismo endometrial (  $p = 0,10$ ).

### 3.4.7. REAÇÃO INFLAMATÓRIA TIPO CORPO ESTRANHO

Não foram observados casos exibindo esta variável.

### 3.4.8. PROJEÇÕES SUPERFICIAIS ESTRÔMATO-EPITELIAIS, DO TIPO MICROPAPILÍFERAS

**Tab. 98-** Correlação entre projeções superficiais estrômato-epiteliais e sincronismo e assincronismo de maturação

|              | <b>A</b>  | <b>P</b> | <b>Total</b> |
|--------------|-----------|----------|--------------|
| Sin.         | 7         | 5        | 12           |
| Assin.       | 12        | 3        | 15           |
| <b>Total</b> | <b>19</b> | <b>8</b> | <b>27</b>    |

A análise estatística mostrou não haver correlação desta variável com assincronismo endometrial, com  $p = 0,39$ .

### 3.4.9. ATIPIAS EPITELIAIS SUPERFICIAIS

**Tab. 99-** Correlação entre atipias epiteliais superficiais e sincronismo e assincronismo de maturação

|        | <b>A</b> | <b>P</b> | <b>Total</b> |
|--------|----------|----------|--------------|
| Sin.   | 3        | 9        | 12           |
| Assin. | 6        | 9        | 15           |
| Total  | 9        | 18       | 27           |

A análise estatística mostrou não haver correlação desta variável com assincronismo endometrial ( $p = 0,68$ ).

### 3.4.10. ATIPIAS EPITELIAIS GLANDULARES

**Tab. 100-** Correlação entre atipias epiteliais glandulares e sincronismo e assincronismo de maturação

|        | <b>A</b> | <b>P</b> | <b>Total</b> |
|--------|----------|----------|--------------|
| Sin.   | 11       | 1        | 12           |
| Assin. | 12       | 3        | 15           |
| Total  | 23       | 4        | 27           |

Não houve correlação estatisticamente significativa entre esta variável e assincronismo endometrial ( $p = 0,60$ ).

### 3.4.11. DEPÓSITOS INTERSTICIAIS DE FIBRINA

**Tab. 101-** Correlação entre depósitos intersticiais de fibrina e sincronismo e assincronismo de maturação

|        | <b>A</b> | <b>P</b> | <b>Total</b> |
|--------|----------|----------|--------------|
| Sin.   | 11       | 1        | 12           |
| Assin. | 10       | 5        | 15           |
| Total  | 21       | 6        | 27           |

A análise estatística revelou não haver correlação entre a presença de depósitos intersticiais de fibrina e assincronismo endometrial, com  $p = 0,13$ .

### 3.4.12. MICROTROMBOSES SUPERFICIAIS

**Tab. 102-** Correlação entre microtrombozes superficiais e sincronismo e assincronismo de maturação

|        | <b>A</b> | <b>P</b> | <b>Total</b> |
|--------|----------|----------|--------------|
| Sin.   | 11       | 1        | 12           |
| Assin. | 13       | 2        | 15           |
| Total  | 24       | 3        | 27           |

Não houve correlação estatisticamente significativa entre esta variável e assincronismo endometrial ( $p = 1,00$ ).

### 3.4.13. ATROFIA OU HIPOTROFIA GLANDULAR e

### 3.4.14. FIBROSE ESTROMAL

Não foram observados casos com estas alterações.

### 3.4.15. REAÇÃO DECIDUAL E DECIDUOMAL

Reação deciduomal foi observada em uma única vez. Tratava-se de usuária de alça de Lippes há 53 meses, com assincronismo endometrial (data cronológica de 5<sup>o</sup> dia, morfollogicamente com padrão de fase proliferativa média).

### 3.4.16. PSEUDO-GRÂNULOS SULFUROSOS

Foram observados 2 casos contendo tais estruturas entre o grupo de pacientes datadas morfollogicamente: um com assincronismo endometrial (mesmo caso descrito acima, com reação deciduomal) e outro, com data cronológica e morfológica compatíveis (9<sup>o</sup> dia referido/fase proliferativa média diagnosticada).

### 3.4.17. METAPLASIAS

**Tab. 103-** Correlação entre presença de metaplasia e sincronismo e assincronismo de maturação

|        | A  | P  | Total |
|--------|----|----|-------|
| Sin.   | 4  | 8  | 12    |
| Assin. | 7  | 8  | 15    |
| Total  | 11 | 16 | 27    |



**Tab. 104** Correlação entre o tipo de metaplasia e sincronismo e assincronismo de maturação

|        | "Hobnail"<br>(P ou A) | Outra<br>(P ou A) | Total |
|--------|-----------------------|-------------------|-------|
| Sin.   | 6                     | 2                 | 8     |
| Assin. | 4                     | 4                 | 8     |
| Total  | 10                    | 6                 | 16    |

A análise estatística revelou não haver diferença estatisticamente significativa entre a presença de metaplasia e assincronismo ( $p = 0,22$ ), bem como não houve correlação entre assincronismo e o tipo desta ( $p = 0,30$ ).

#### 3.4.18. CONTAGEM DE LUZES VASCULARES SUPERFICIAIS

**Tab. 105-** Correlação entre a contagem de luzes vasculares e sincronismo e assincronismo de maturação

|        | n  | MV      | SD     |
|--------|----|---------|--------|
| Sin.   | 12 | 11,5500 | 1,5460 |
| Assin. | 15 | 12,2567 | 3,4733 |

MV = média do número de vasos; SD = desvio padrão

A análise estatística revelou não haver diferença significativa entre a contagem de luzes vasculares superficiais e a presença de assincronismo de maturação endometrial, com  $p = 0,52$ .

## 4. DISCUSSÃO

Os quadros patológicos serão discutidos inicialmente, por sua alta incidência em nosso estudo. Em seguida, as variáveis histopatológicas e, finalmente, a maturação endometrial.

### 4.1. QUADROS PATOLÓGICOS

Dos 11 quadros patológicos histologicamente diagnosticados, 5 corresponderam à **Descamação Irregular do Endométrio (12,5%)** e 1 à **Dismenorréia Membranácea (2,5%)**.

O termo **Descamação Irregular do Endométrio (DIE)** foi primeiramente empregado por DRIESSEN (1914), ao descrever um caso de menstruação prolongada, que exibia restos necróticos semelhantes a material menstrual de 1<sup>o</sup> dia, juntamente com mucosa endometrial contendo áreas já em regeneração. De acordo com DALLENBACH-HELLWEG (1985), a DIE representa um distúrbio funcional do endométrio causado por um corpo lúteo persistente (que não involui ao final do ciclo menstrual), decorrente de hiperestimulação por gonadotrofina hipofisária ou coriônica. Em algumas mulheres poderia ocorrer regularmente a cada ciclo menstrual, sendo, no entanto, mais freqüente após gestação com feto morto ou após aborto muito

recente, não diagnosticado clinicamente, provavelmente por desregulação hipofisária. Poderia ainda ocorrer nas poli-ovulações espontâneas ou após administração exógena de gestágenos, no final do ciclo menstrual.

Segundo DALLENBACH - HELLWEG (1985), Dismenorréia Membranácea (DM) ou Metropatia Deciduiforme seria uma forma especial de DIE, também gerada pela presença de corpo lúteo persistente ou pela administração de gestágenos exógenos, diferindo da primeira pela forma de apresentação clínica. Nesta última há a eliminação espontânea de um cilindro ou tecido membranoso fragmentado, correspondente ao desprendimento da mucosa de uma só vez.

Tanto na DIE como na DM, não havendo a queda habitual dos níveis de progesterona antes do início da menstruação, não ocorre a liberação de relaxina pelos granulócitos endometriais, responsável pela fragmentação do arcabouço reticulínico de sustentação. Isto ocasiona em ambas desprendimento menstrual em blocos.

Histologicamente, a DIE se caracteriza pela presença de glândulas de padrão secretor final em irregular estado de involução, contraídas, muitas vezes com o citoplasma claro e com detritos celulares em sua porção basal; são freqüentes as glândulas em forma de "estrela". O estroma é denso, com freqüentes granulócitos endometriais. Já a DM se caracteriza pela presença de difusa reação pré-decidual do estroma, semelhante à gestacional, diferindo desta pelo aspecto fortemente involutivo das células deciduais, também com freqüentes granulócitos endometriais; as glândulas são pequenas e revestidas por epitélio baixo.

O conceito de que os DIUs promovam alterações difusas na mucosa endometrial, interferindo na implantação do blastocisto e gerando abortamento, é um dos mais antigos, em relação a seu mecanismo de ação. São

freqüentes os artigos com descrição de restos decíduais ou necróticos nos preparados histológicos, apoiando esta teoria (HALL et al., 1965; JESSEN et al., 1963; OBER et al., 1968, 1970; ROZIN et al., 1967), e também relativamente freqüentes os artigos que apoiam laboratorialmente esta teoria. SEPPÄLÄ et al. (1978), KORT & VAN DER WALT (1978) e NILSSON et al. (1979), ao detectarem positividade para o hCG no soro de usuárias de DIU durante a fase lútea, posicionaram-se favoravelmente à idéia de que os DIUs promoveriam micro-abortos ou abortos sub-clínicos. Mesmo HODGEN et al. (1978), que detectaram uma gonadotrofina urinária distinta da coriônica ("hCG-like"), sugeriram a ocorrência de implantação transitória e sem sucesso durante a fase lútea, entre usuárias de DIU. Na vasta literatura compilada, no entanto, encontramos uma única citação sobre a ocorrência de DIE entre 3 usuárias de DIUs inertes (LEE et al., 1967), porém sem referência quanto à idade das pacientes, tempo de uso ou eventual sintomatologia clínica. Não encontramos nenhuma referência sobre DM entre usuárias de DIU.

No nosso material, todos os 6 casos com quadro patológico devido a corpo lúteo persistente, foram oriundos de curetagem uterina, o que permitiu excelente estudo morfológico. Quatro pacientes eram usuárias de TCu 200 por 16 a 50 meses e estavam em fase menstrual (2º e 3º dia do ciclo); destas, 2 referiam distúrbios menstruais (aumento do fluxo e metrorragia), uma dores pélvicas e uma era assintomática. As outras 2 eram usuárias de alça de Lippes por 12 e 122 meses, estando ambas no 4º dia do ciclo menstrual: uma assintomática e a outra com metrorragia. A idade das pacientes com DIE variou de 26 a 32 anos, tendo a paciente com DM 37 anos; a média entre as 6 pacientes foi de 28,8, com SD = 5,04. Entre os 17 casos de DIE diagnosticados por TREVISAN (1983), a idade média foi de 40,7 anos (28 a 47), sendo que

na literatura em geral esta é de 37,5 anos (25 a 50), de acordo com DALLENBACH-HELLWEG (1985).

A alta incidência de distúrbios endometriais decorrentes de corpos lúteos persistentes em nosso estudo (15%), associada a valores etários médios mais jovens que os habitualmente descritos, fala contra uma mera associação entre DIE e DM e a presença do DIU. Embora não seja conhecida a frequência de tal aspecto morfológico endometrial na população de mulheres em geral durante sua vida fértil, este dado morfológico nos intrigou muito durante a análise do material, visto não termos encontrado na vasta literatura revista índices semelhantes entre usuárias de DIU; em trabalhos morfológicos de revisão, este distúrbio nem ao menos é citado! Julgamos, portanto, que este dado, por si só, seja já uma contribuição efetiva deste trabalho, à medida em que aponta para a discussão dos mecanismos de ação do DIU. Embora não possamos afastar definitivamente a possibilidade de poli-ovulações espontâneas, temos que considerar a possibilidade de abortos sub-clínicos entre estas pacientes, já que não houve uso de gestágenos exógenos. Para a sua confirmação, no entanto, seriam necessários estudos prospectivos com maior casuística, eventual acompanhamento ultrassonográfico ovariano, dosagens hormonais e realização de biópsias endometriais sempre em período menstrual (2º e 3º dia), pois, de acordo com os nossos resultados e os de TREVISAN (1983), o diagnóstico histológico de DIE pode ser realizado já a partir do 2º dia do ciclo menstrual.

Foram também diagnosticados 3 casos de **hiperplasia endometrial** em nosso estudo (7,5%).

Casos de hiperplasia endometrial entre usuárias de DIU têm sido descritos, porém, segundo SHEPPARD (1987) e SHEPPARD & BONNAR

(1987), a frequência desta associação seria inferior a 5%. SAKURABAYASHI (1966) descreveu 1 caso de "hiperplasia adenomatosa com atividade secretora" em usuária de anel de nylon e outros de hiperplasia não especificada em usuárias de anéis de polietileno. TAMADA et al. (1967) observaram 1 caso de "hiperplasia adenomatosa cística leve a moderada" entre usuárias de anéis de Ota. ROZIN et al. (1967) descreveram 6 casos de "hiperplasia glandular leve" entre usuárias de anéis de seda. LEE et al. (1967) relataram o encontro de "hiperplasia endometrial leve" em 2,6% das usuárias de DIUs inertes. OBER et al. (1968) relataram 1 caso de "hiperplasia endometrial atípica" entre usuárias de DIUs inertes; TOŠOVSKÁ & ZRÚSTOVÁ (1971) relataram a presença de 4 casos de hiperplasia (não especificada) entre usuárias de DIUs de polietileno. MARUOTTI et al. (1987) descreveram 1 caso de "hiperplasia endometrial simples" entre usuárias de TCu.

Devido ao fato das hiperplasias endometriais representarem um amplo espectro de alterações glandulares, arquiteturais e citológicas, sem demarcações muito nítidas entre si, várias têm sido as classificações propostas e utilizadas pelos diversos autores. A classificação por nós utilizada foi a proposta por HENDRICKSON & KEMPSON (1987), com valorização do aspecto arquitetural e presença ou ausência de atipias citológicas (mínimas, moderadas ou intensas), podendo ser ainda difusa ou focal.

Como bem demonstrado anteriormente, a falta de uniformidade na classificação, por parte dos vários autores (em nenhuma vez a nomenclatura de um autor coincidiu com a de outro), dificulta a comparação entre aqueles e os nossos resultados. Porém, como as terminologias adenomatosa e atípica são empregadas para formas de hiperplasia endometrial com maior potencial de malignidade, notamos que estas foram referidas em 3 das publicações citadas: SAKURABAYASHI (1966) fala em hiperplasia adenomatosa com atividade

secretora, TAMADA et al. (1967) em hiperplasia adenomatosa cística e OBER et al. (1968) em hiperplasia endometrial atípica. Nas outras, predominam as formas de menor potencial de malignidade. No nosso material, observamos 2 casos de Hiperplasia Simples (HS) e 1 de Hiperplasia Complexa sem atipias, focal (HCSAF). Todas as pacientes relatavam episódios de metrorragia, estando uma em vigência de sangramento há 50 dias. As pacientes com HS tinham 40 e 49 anos, uma usuária de TCu 200 há 60 meses e a outra de alça de Lippes há 228 meses. A paciente com HCSAF tinha 26 anos, usando TCu 200 há 42 meses.

Com apenas 3 casos positivos, torna-se bastante difícil assumirmos que a presença do DIU tenha gerado alterações morfológicas endometriais desta natureza, porém esta hipótese não pode ser totalmente afastada. As hiperplasias endometriais freqüentemente são estrógeno-dependentes, ou seja, decorrem de estimulação estrogênica alta e persistente, como a que ocorre nos estados de persistência folicular prolongada, ciclos continuamente anovulatórios ou na vigência de tumores produtores de estrógeno. Entre as 3 pacientes com quadros de hiperplasia, 2 tinham 40 e 49 anos, respectivamente, encontrando-se, portanto, numa faixa etária em que os ciclos anovulatórios são mais freqüentes, devido à falência ovariana. Já a 3ª-paciente tinha 26 anos, podendo a hiperplasia ter relação causal com o uso do DIU ou ser apenas uma associação casual.

Alguns autores são da opinião que os DIUs promovam alongamento da fase proliferativa (ANCLA et al., 1968; BENAY et al., 1976; CHIARELLI et al., 1986; FAUNDES et al., 1980; SAMMOUR et al., 1967) ou aumento da sensibilidade endometrial à estimulação estrogênica (AEDO & ZIPPER, 1973; HAGENFELDT, 1972a; KAR et al., 1965), gerando um estado de hiperestrogenismo (generalizado, segundo VORYS et al., 1965 apud KAR &

CHANDRA, 1967 e transitório, segundo ANCLA et al., 1968). Raros referem anovulação entre usuárias de DIU. ECKSTEIN (1967) aventou esta hipótese para os ruminantes, por haver intenso encurtamento do ciclo menstrual após a colocação do DIU. OBER et al. (1968, 1970) referem casos de anovulação entre usuárias de DIUs inertes; para VAN BOGAERT (1983), esta seria duas vezes mais freqüente entre usuárias de DIUs inertes e de cobre que em grupo controle.

Pelo exposto, torna-se impossível assumirmos uma posição quanto à casualidade ou gênese entre hiperplasia endometrial e uso de DIU. No nosso estudo, entre as 6 pacientes que referiam metrorragia, 3 exibiam quadro histológico correspondente a hiperplasia endometrial, ou seja, 50% destas. Por outro lado, todas as pacientes com hiperplasia endometrial referiam episódios de metrorragia. Desta maneira, somos da opinião que este sinal mereça investigação cuidadosa, com controles clínicos periódicos.

Outro quadro patológico observado foi o de insuficiência de corpo lúteo ou insuficiência lútea (IL). Segundo BRUX (1982), a progesterona em níveis baixos promove alterações morfológicas na mucosa endometrial, representadas por um atraso de maturação das glândulas em relação ao estroma. Como a progesterona atinge regiões peri-arteriolas mais precocemente, ou pelo fato da ligação entre esta e estes receptores ser mais forte, tais regiões, mesmo sob baixa estimulação progestacional, exibem aspecto morfológico compatível com o dia do ciclo menstrual em questão, enquanto que regiões mais distantes, incluindo as glândulas, são mais atrasadas. Como a datação morfológica realizada em regiões mais desenvolvidas está de acordo geralmente com a data cronológica, ou tem desta



pequena diferença, não chega a ocorrer, nestes casos, diferença em dias entre a data cronológica e a morfológica.

No nosso material, foi realizado o diagnóstico histológico de insuficiência de corpo lúteo em 1 caso. Tratava-se de paciente com 29 anos, portadora de TCu 200 há 60 meses, assintomática, no 23<sup>o</sup> dia do ciclo menstrual. Como havia grande diferença de maturação entre glândulas e estroma, a datação morfológica não pode ser realizada, optando-se por classificá-lo como patológico.

CHIARELLI et al. (1986) e SURICO et al. (1988) referem insuficiência de fase secretora e deficiência de fase lútea, respectivamente, em estudos histológicos do endométrio de usuárias de DIU de cobre. SAMMOUR et al. (1967) referem encurtamento da vida média do corpo lúteo também entre usuárias de alça de Lippes.

A IL não representaria somente um atraso de entrada em função do corpo lúteo, como o que ocorre com o alongamento da fase proliferativa e, sim, uma disfunção deste corpo lúteo, com produção inadequada de progesterona. O encontro de 1 só caso não nos permite concluir por coincidência ou promoção pelo uso do DIU. Ressaltamos o fato da paciente portar DIU de cobre, como nos casos de CHIARELLI et al. (1986) e SURICO et al. (1988).

Diagnosticamos ainda 1 caso de **endometrite crônica purulenta**, com extensas áreas de ulceração superficial, grande quantidade de células inflamatórias redondas (incluindo plasmócitos), abundantes neutrófilos e material necrótico.

Casos de endometrite foram muito freqüentes nos estágios iniciais de desenvolvimento dos DIUs, quando eram fixados no "portio vaginalis".

Posteriormente, com o uso do Majzlin spring e do Dalkon shield, casos graves foram descritos. De acordo com HASSON (1982) e TAYLOR et al. (1973), o Majzlin spring poderia penetrar na parede uterina, com incidência de endometrite muito maior que para os outros DIUs (KULKA et al., 1972). Os trabalhos de TATUM et al. (1975) e TATUM (1983) sugeriram ser a cauda multifilamentosa do Dalkon shield a causa da ascensão de bactérias. Ambos tiveram seu uso abandonado. Durante algum tempo, foram também freqüentes os casos de endometrite supostamente devida ao A. israelii entre usuárias de DIU, porém, tal micro-organismo era muito confundido com os pseudo-grânulos sulfurosos descritos por O'BRIEN et al. (1981).

Infiltrado inflamatório de células redondas no endométrio de portadoras de DIU é descrito com muita freqüência, permanecendo ainda hoje dúvidas quanto a ser causa ou consequência de seu efeito contraceptivo. No entanto, a incidência de endometrite real, com inflamação além dos limites do DIU e presença de sintomatologia clínica, de acordo com BUCKLEY & FOX (1989), é baixa.

Diagnosticamos endometrite crônica purulenta num único caso, o que torna muito baixa a sua incidência (2,5%) em nosso estudo. Neste caso, a paciente tinha 50 anos, era usuária de alça de Lippes há 240 meses e referia sangramento há 1 mês.

## 4.2. VARIÁVEIS HISTOPATOLÓGICAS

A maioria dos autores refere **infiltrado estromal linfo-histiocitário** endometrial entre usuárias de DIU: transitório ou persistente, focal ou difuso. No entanto, HALL & STONE (1962); HALL et al. (1965); WILLSON et al. (1965) e ZIPPER et al. (1969b) não o referem em seus resultados. ROZIN et al. (1967) e HAGENFELDT et al. (1972) acham que este seja raro ou muito leve. MARTY & LEVRIER (1992), ao classificarem a resposta morfológica endometrial à ação dos DIUs em 4 tipos, chamam de tipo I aquela cuja reação inflamatória é inferior aos limites fisiológicos.

De acordo com DALLENBACH-HELLWEG (1985), linfócitos são normalmente encontrados no endométrio e, embora não se possa diferenciá-los dos linfócitos sangüíneos, provavelmente tenham origem local. Já os histiócitos derivam diretamente de células do tecido conjuntivo reticular do estroma endometrial.

Neste sentido, julgamos ser extremamente importante o uso de grupo controle bem definido, para não se supervalorizar população celular normalmente existente no endométrio. E o nosso estudo, acompanhado de rigoroso grupo controle pareado com a datação morfológica, não mostrou diferença estatisticamente significativa entre a presença de infiltrado linfo-histiocitário e uso do DIU. Devemos considerar, no entanto, que nosso material foi proveniente somente de biópsia ou curetagem, não permitindo,

portanto, precisar os achados em relação à localização do DIU, e estes podem variar (SHAW et al.,1979a; BUCKLEY & FOX,1989). Concluimos que a presença de infiltrado linfo-histiocitário, em material de biópsia ou curetagem, não deva ser critério para se avaliar a ação do DIU sobre o endométrio.

Nossos resultados mostraram também não haver diferença estatisticamente significativa entre o infiltrado linfo-histiocitário e o tempo de uso do DIU, o que está de acordo com HATA et al. (1969), enquanto que OBER et al. (1970) observaram aumento da inflamação endometrial após 36 meses de uso do DIU. São, no entanto, pouco freqüentes os trabalhos que fazem este tipo de correlação.

Para o grupo estudo total, houve certa tendência estatística em ser o infiltrado linfo-histiocitário moderado e intenso mais freqüente entre as usuárias de alça de Lippes. Ao retirarmos os casos com quadros patológicos, dos quais fazia parte o caso de endometrite crônica purulenta, tal tendência deixou de existir. Contrariamente a SHEPPARD (1987) e SHEPPARD & BONNAR (1983, 1987), que observaram maior migração de leucócitos e macrófagos para os DIUs de cobre que para os inertes, não observamos, nos nossos casos, diferença estatisticamente significativa entre infiltrado linfo-histiocitário e o tipo de DIU utilizado.

**Folículos linfóides** em preparados histológicos endometriais de portadoras de DIU foram considerados freqüentes por KATSURA et al. (1969) e esparsos por ROZIN et al. (1967). Para MOYER & MISHELL (1971), tenderiam a ocorrer com tempo de inserção superior a 100 dias.

No nosso estudo, contrariamente a ISHIHAMA & MAKINO (1970), que não encontraram diferença estatisticamente significativa entre usuárias de DIU e controles, detectamos tendência estatística em serem os

folículos linfóides mais freqüentes nas usuárias de DIU. Em relação ao tempo de uso, embora não tenha sido possível realizar-se análise estatística, estes estiveram ausentes durante curto período de inserção, sendo que a maioria dos casos positivos tinha mais que 36 meses de uso. Em relação ao tipo de DIU, a diferença foi estatisticamente significativa, sendo os folículos linfóides mais freqüentes nos casos com alça de Lippes, fato este não referido na literatura compilada.

A presença de folículos linfóides no endométrio é considerada fisiológica por DALLENBACH-HELLWEG (1985). SEN & FOX (1967) relataram serem estes freqüentes nas mulheres que estão ciclando regularmente, independentemente de estados inflamatórios ou infecciosos endometriais. Seriam extremamente raros após a menopausa e nos estados hiperestrogênicos, como nas hiperplasias endometriais.

A tendência estatística de serem mais freqüentes nas usuárias de DIU, associada ao fato de não termos detectado folículos linfóides em período curto de uso (a maioria dos casos positivos tinha mais de 36 meses de inserção), sugere que a proliferação folicular esteja relacionada a estímulo irritativo prolongado. Como não houve correlação entre infiltrado linfocitário e presença do DIU no nosso estudo, poderíamos pensar como SEN & FOX (1967): que os folículos linfóides independam da reação inflamatória endometrial. Para estes autores, tais estruturas sofreriam algum tipo de regulação hormonal, facilitando a adaptação imunológica materna à implantação do ovo. No entanto, esta hipótese não justificaria sua maior incidência entre usuárias de alça de Lippes ou após períodos maiores de inserção, que foram dados obtidos no nosso trabalho. Para tentar explicar a discordância encontrada entre a significância desta 2 variáveis (infiltrado linfocitário e folículos linfóides), ponderamos que a avaliação morfológica

dos folículos seja mais facilmente executada e reproduzível, enquanto que a graduação do infiltrado linfo-histiocitário difuso seja mais difícil e subjetiva, podendo comprometer a análise dos resultados em amostras pequenas. Portanto, somos da opinião que, apesar de existentes na mucosa endometrial normal, os folículos linfóides tendem a ser mais freqüentes nas usuárias de DIU, principalmente depois de longos períodos de uso, embora o seu papel, tanto fisiológico quanto secundário ao uso do DIU, necessite de maiores esclarecimentos, com outros tipos de estudo.

**Plasmócitos** em meio a infiltrado inflamatório endometrial são considerados elementos citológicos seguros para o diagnóstico de endometrite na população em geral, a qual pode ser assintomática em 15% dos casos. Da mesma maneira, tais elementos celulares são freqüentemente relacionados à endometrite entre usuárias de DIU, independentemente de haver sintomatologia clínica ou não.

No nosso estudo, estes foram observados em somente 5 casos, não havendo diferença estatística quanto ao tipo de DIU utilizado. Em 3 vezes faziam parte de quadros patológicos já descritos (hiperplasia endometrial simples, dismenorréia membranácea e endometrite crônica purulenta) e apenas em 2 casos eram o dado morfológico principal, sempre de leve intensidade, sem sintomatologia clínica, exibindo, porém, avanço de maturação endometrial.

Concordamos com MOYER et al. (1970), que julgam não serem os plasmócitos critério definitivo de infecção na vigência de DIU, já que a sua inserção poderia promover a ascensão de bactérias pouco virulentas do canal cervical, permanecendo, mesmo após a eliminação destas, infiltrado

plasmocitário residual. O mais importante nestes casos seria a história clínica da paciente.

O pequeno número de casos positivos detectados no nosso estudo, está de acordo com as observações de BUCKLEY & FOX (1989), para os quais, casos com infiltrado inflamatório rico em plasmócitos seriam pouco freqüentes. Contrariam, no entanto, os resultados de LINDSEY (1989), que detectou contagem elevada de plasmócitos nas biópsias endometriais de usuárias de DIUs de cobre. MOYER & MISHELL (1971) relataram serem estes mais freqüentes entre 2 a 9 semanas de inserção, o que vai contra os nossos resultados, já que não observamos casos positivos com período de inserção menor que 12 meses.

Com apenas 2 casos positivos exibindo assincronismo endometrial, fica difícil efetuarmos uma relação causa-efeito entre a sua presença e tal alteração, no entanto, como também observado por BUCKLEY & FOX (1989), a presença de plasmócitos, associada a processo inflamatório, poderia levar à inibição da síntese de receptores hormonais, gerando distúrbios de maturação.

Áreas de erosões e/ou ulcerações superficiais epiteliais entre usuárias de DIU têm sido descritas por vários autores, atribuindo-se sua presença à pressão causada por porções do DIU que toquem diretamente a mucosa.

Em nosso estudo (constituído somente por curetagens e biópsias), embora não tenha sido possível determinarmos a sua localização, não tivemos dificuldade em visualizá-las. Observamos que formas de intensidade moderada e intensa foram mais freqüentes entre as usuárias de DIU que no grupo

controle (estatisticamente significativa para o grupo estudo total; tendência estatística para o grupo estudo parcial).

Contrariamente a SHEPPARD (1987) e SHEPPARD & BONNAR (1980, 1983, 1987), que não relataram diferenças quanto à sua intensidade entre usuárias de DIUs inertes ou liberadores de cobre, nossos resultados mostraram que formas de intensidade moderada ou intensa foram mais freqüentes entre usuárias de alça de Lippes do que de TCu, sem relação quanto ao tempo de uso. Como estas formas são mais facilmente diagnosticadas, compreendemos porque, na maioria das publicações em que erosões ou ulcerações superficiais são citadas, o DIU utilizado seja também o inerte (BONNEY et al., 1966; HALL et al., 1965; ISRAEL & DAVIS, 1966; KELLY et al., 1969; MOYER & MISHELL, 1971; OCHOA, 1968; SHAW et al., 1979a). Concluimos que a sua presença em preparados histológicos seja um bom marcador quanto à presença de DIU, principalmente do tipo inerte.

Os polimorfonucleares neutrófilos são células leucocitárias circulantes, extremamente importantes na fase aguda exsudativa de todo processo inflamatório. Segundo DALLENBACH-HELLWEG (1985), não existem normalmente no endométrio, infiltrando-o somente no início da menstruação.

De acordo com alguns autores, a ação contraceptiva dos DIUs estaria fortemente relacionada à sua presença na mucosa endometrial, principalmente pela liberação de mediadores químicos e substâncias citotóxicas e ativação de enzimas que interfeririam no processo reprodutivo (CUADROS & HIRSCH, 1972; JOHANNISSON, 1987; PARR & SHIRLEY, 1976).



No nosso estudo, houve apenas tendência estatística em serem os neutrófilos mais freqüentes entre usuárias de DIU (grupo estudo total e parcial) que no grupo controle. No entanto, contrariamente a CUADROS & HIRSCH (1972), que concluíram que DIUs de cobre teriam efeito quimiotático para neutrófilos superior aos DIUs de polietileno, no nosso estudo, tal diferença não foi detectada.

Não houve também diferença estatística em relação ao tempo de uso, o que vai contra os trabalhos de MOYER et al. (1970) e MOYER & MISHELL (1971), que detectaram maior freqüência de neutrófilos em preparados histológicos endometriais após períodos curtos de inserção. Para estes autores, o infiltrado neutrofilico acompanharia a infecção bacteriana transitória que ocorreria após a inserção do DIU. Para HAGENFELDT et al. (1972) haveria um aumento gradual de neutrófilos durante o 1<sup>o</sup> ano de uso do DIU.

Somos da opinião que a sua presença esteja mais relacionada ao processo inflamatório agudo gerado pelas erosões e ulcerações superficiais provocadas continuamente pelo DIU. Como ocorre descamação contínua da mucosa endometrial a cada ciclo menstrual, não haveria cronificação de tal processo inflamatório, ao qual poderíamos chamar de endometrite aguda superficial.

Os eosinófilos são também células leucocitárias circulantes, importantes na reação de hipersensibilidade tipo I (anafilática), sendo atraídos pelo ECF-A (fator quimiotático eosinofílico da anafilaxia): composto biologicamente ativo, produto da degranulação dos mastócitos. De acordo com DALLENBACH - HELLWEG (1985), seriam somente esporadicamente observados no endométrio normal.

No nosso estudo, tais células estiveram fortemente associadas ao uso do DIU, diferentemente do grupo controle. BUCKLE & BARNETT (1966); CUADROS & HIRSCH (1972); MORESE et al. (1966) e OCHOA (1968) fazem menção à sua presença no endométrio de usuárias de DIUs, principalmente inertes, porém os descrevem como esparsos ou pouco freqüentes. Para SHAW et al. (1979a), no entanto, a presença de eosinófilos e macrófagos representou a mais importante variação entre usuárias de DIU inerte e grupo controle. LINDSEY (1989) relatou significativo aumento de eosinófilos entre usuárias de DIU de cobre, relacionando a sua presença a provável propriedade antigênica de íons cobre liberados pelo DIU.

De acordo com ROBBINS et al. (1986), embora os eosinófilos sejam característicos de reações imunológicas mediadas por IgE, a sua presença, por muitas vezes, poderia ter "motivos obscuros". Concordamos com LINDSEY (1989), que considera a eosinofilia observada forte indício quanto à presença de fenômenos imuno-alérgicos de hipersensibilidade, porém não podemos imputar sua origem ao cobre, pois nossos resultados mostraram não haver diferença estatisticamente significativa entre a eosinofilia e o tipo de DIU utilizado.

Como bem enfatizado por LINDSEY (1989), frente à vasta literatura existente acerca de DIUs, são extremamente pouco freqüentes as publicações sobre a presença e eventual papel dos eosinófilos no seu processo contraceptivo. Esta seria, portanto, interessante linha de investigação.

Alguns autores têm descrito **reação inflamatória do tipo corpo estranho** no endométrio de usuárias de DIU (BUCKLEY & FOX, 1989; HIGHMAN, 1971; OBER, 1977; ROZIN et al., 1967; SAKURABAYASHI,

1966; TAMADA et al., 1967; VIERO et al., 1986). No nosso estudo, como também no de LINDSEY (1989), esta não foi observada em nenhum caso.

De acordo com BUCKLEY & FOX (1989), tal reação seria provocada pela penetração de pequenos fragmentos ou detritos desprendidos da superfície do DIU, já que quebras e corrosões têm sido detectadas tanto em DIUs inertes como liberadores de cobre (RIZK et al., 1990). HIGHMAN (1971), embora tenha detectado corpúsculos calcificados em meio a células gigantes de usuária de Saf-T-Coil, não soube interpretá-los. Muito provavelmente, eram fragmentos do próprio DIU. Embora tenhamos observado partículas de fragmentação do DIU (atualmente chamadas **pseudo-grânulos sulfurosos**) em 3 casos, não havia concomitante reação granulomatosa. Como salientado por LINDSEY (1989), o fato da mucosa uterina sofrer constante renovação desfavorece o desenvolvimento de granulomas e, de acordo com BUCKLEY & FOX (1989), estes seriam localizados profundamente na mucosa, dificultando sua detecção em biópsias e curetagens. Não houve relação entre os pseudo-grânulos sulfurosos e o tipo de DIU utilizado (2 alça de Lippes e 1 TCu). Apesar do pequeno número de casos, é provável que maior tempo de uso favoreça o surgimento de quebras e corrosões do DIU, com desprendimento de pequenas porções. Nos nossos 3 casos positivos, os tempos de uso foram de 27, 53 e 180 meses.

Salientamos a importância do diagnóstico diferencial entre os pseudo-grânulos sulfurosos e os verdadeiros grânulos sulfurosos da actinomicose, no que é útil a coloração pelo Grocott em preparados cito ou histológicos, embora o diagnóstico de certeza deva ser feito somente com cultura positiva para este micro-organismo, evitando-se tratamentos desnecessários. Julgamos ser esta infecção pouco freqüente entre usuárias de DIU, já que não a diagnosticamos em nenhum dos nossos casos.

RISSE et al., em 1981, descreveram micro-pólipos na superfície endometrial em contato direto com DIUs inertes e liberadores de cobre. Posteriormente, VIERO et al. (1986) descreveram formações papilíferas ou micropapilíferas na superfície endometrial, como resposta do tipo hiperplásico-reativa à presença do DIU. CHIARELLI et al. (1986) relacionaram-nas ao contato mecânico com o fio de cobre, ou a provável efeito eletroquímico gerado por íons liberados por este tipo de DIU. SURICO et al. (1988) descreveram-nas como importante resposta hiperplásica endometrial à presença do DIU. BUCKLEY & FOX (1989) são da opinião que os DIUs provoquem depressões superficiais e que, portanto, estas representariam zonas intermediárias entre os sulcos gerados pelo DIU, que seriam mais acentuados nos DIUs inertes.

Nossos resultados vão contra estas publicações, à medida em que **projeções superficiais estrômato-epiteliais, do tipo micropapilíferas**, foram estatisticamente mais freqüentes no grupo controle. A superfície endometrial do grupo estudo exibiu aspecto mais aplainado que os controles, independentemente do tipo de DIU e do tempo de uso. Esta observação acentua a necessidade do uso de grupo controle pareado pela datação morfológica, já que um aspecto franjado da superfície endometrial, simulando micropapilas, pode ser visto normalmente durante a fase secretora, sobretudo final. Com o nosso estudo, concluímos que o DIU não promova a formação de micropapilas e, sim, de achatamento da mucosa, pela pressão provocada.

Células endometriais superficiais volumosas, com aumento da relação núcleo-citoplasmática em portadoras de DIU, têm sido descritas por alguns autores. Tais **atipias epiteliais superficiais** foram consideradas

hiperplásicas por RISSE et al. (1981), reativas ao contato com o DIU, e displásicas por VIERO et al. (1986) e SURICO et al (1988).

No nosso estudo, houve correlação significativa entre sua presença e uso de DIU, independentemente do tipo de DIU e do tempo de uso, contrariamente às atipias epiteliais glandulares, que foram raramente observadas, e não se mostraram relacionadas ao uso do DIU.

Concordamos com BUCKLEY & FOX (1989), para quem as atipias epiteliais superficiais seriam regenerativas, visto serem mais freqüentes nas margens de áreas ulceradas. Discordamos de SURICO et al. (1988), que as consideram displásicas, já que nossos resultados mostraram que tais atipias epiteliais limitam-se à superfície endometrial, não se estendendo às glândulas. Salientamos a importância de seu conhecimento, no sentido de não serem confundidas com neoplasia, sobretudo em preparados citológicos.

SHAW et al. (1979a) relataram a presença de depósitos intersticiais de fibrina em regiões adjacentes ao DIU, próximos a áreas de hemorragia.

No nosso estudo, apesar de freqüentes, não houve correlação entre sua presença, uso de DIU, tipo do DIU e tempo de uso. Concluímos, portanto, que este dado não é bom marcador histológico quanto à presença de DIU na cavidade uterina.

Microtromboses superficiais no endométrio de usuárias de DIU foram relacionadas a DIUs inertes (BUCKLE & BARNETT, 1966; OCHOA, 1968; SHAW et al., 1979a). Os trabalhos posteriores de SHEPPARD (1987) e SHEPPARD & BONNAR (1980, 1983 e 1987) enfatizaram a sua presença e mostraram não haver diferença quanto ao tipo de DIU, com igual distribuição

para DIUs inertes e liberadores de cobre. Estas se relacionaram mais à localização do DIU, sendo mais freqüentes nas zonas de contato. VIERO et al. (1986) relataram incidência de 4% e SURICO et al. (1988) de 9,9%. ANCLA et al. (1967, 1968) descreveram uma peculiar associação entre trombozes superficiais e micro-aneurismas parietais entre usuárias de DIUs inertes, principalmente na fase proliferativa, considerando-a própria do uso de DIU.

Nossos resultados, no entanto, não demonstraram diferença estatisticamente significativa entre a sua presença e o uso do DIU, nem tampouco relação com o tipo de DIU ou tempo de uso. Concluimos, portanto, não serem as microtrombozes superficiais bom marcador histológico em material de biópsia e curetagem, quanto à presença de DIU.

**Hipotrofia ou atrofia glandular** são classicamente relacionadas a DIUs liberadores de progesterona ou LNG (BUCKLEY & FOX, 1989; SCOMMEGNA et al., 1970; ZHU et al., 1989). Entretanto, formas focais têm sido descritas por alguns autores, geralmente nas áreas de maior pressão, geradas pelo contato do DIU com a mucosa uterina (CHIARELLI et al., 1986; TOŠOVSKÁ & ZRÚSTOVÁ, 1971), associadas ou não a fibrose estromal (KELLY et al., 1969; MARUOTTI et al., 1987; SAKURABAYASHI, 1966; SHAW et al., 1979a).

No nosso estudo, não detectamos nenhum caso de hipotrofia ou atrofia glandular. Embora tenhamos casos com longo tempo de inserção (até 240 meses), também não havia casos com fibrose estromal, com confirmação através da impregnação argêntica, realizada em todos os casos.

**Reação decidual e deciduomal** endometriais têm sido descritas como traumáticas. A reação decidual geralmente é focal, constituída pela

proliferação de células estromais semelhantes às decíduais. O termo decíduoma refere-se à grande reação decidual difusa, produzida em ratas e cobaias por LOEB (1907), e em humanos por EICHNER et al. (1951), com o uso de anéis de seda (apud OPPENHEIMER, 1959). Para MARGOLIS & DOYLE (1964), no entanto, a presença de anéis de seda em cobaias impediu o desenvolvimento do decíduoma, após injeção intra-uterina de histamina. A reação decidual e o decíduoma são, portanto, de localização estromal. Já reação deciduomal (termo proposto por ROSSMAN, 1940 apud KELLY et al., 1969) significa proliferação celular semelhante, porém de origem epitelial, descrita em macacas.

Observamos células eosinofílicas, poliédricas e grandes, revestindo grande extensão da mucosa uterina de paciente de 26 anos, usuária de alça de Lippes há 53 meses. A interpretação foi de reação deciduomal, pela localização das células proliferadas, muito provavelmente decorrente de traumatismo mecânico, como sugerido por ROSSMAN (1940 apud KELLY et al., 1969). Embora um corpo estranho na cavidade uterina possa interferir no processo normal de decidualização (MARGOLIS & DOYLE, 1964), não encontramos, na literatura compilada, descrição de tal lesão em humanos (esta tem sido descrita somente em macacas). Interrogamos a possibilidade de se tratar de forma rara de metaplasia.

**Metaplasias epiteliais endometriais** têm sido descritas com certa frequência entre usuárias de DIU, principalmente a do tipo escamoso. No nosso estudo, relacionamos tanto a presença de metaplasia, como seu tipo, ao uso do DIU. Apesar de não ter havido diferença estatisticamente significativa entre a presença de metaplasia, uso de DIU e tipo de DIU, notamos que a

maioria dos casos com metaplasia presente tinha tempo de uso superior a 12 meses (tempo médio e longo de inserção).

A análise do tipo de metaplasia mostrou que a de tipo escamoso foi raramente observada, sem correlação com o uso de DIU, contrariamente a KATSURA et al. (1969); LANE et al. (1974); OBER (1977); OBER et al. (1970); PETTI (1985) e TAMADA et al. (1967), que a descreveram como freqüente entre usuárias de DIU. O mesmo ocorreu para as metaplasias papilífera, eosinofílica e mucinosa. A metaplasia tubária, por sua vez, foi muito mais freqüente no grupo controle, afastando-se totalmente relação desta com o uso do DIU.

O que mais chamou a atenção, no entanto, foi a presença de metaplasia do tipo "hobnail" pura ou associada entre 25% das usuárias de DIU, contra nenhum caso no grupo controle, o que foi fortemente significativo, sem relação com o tipo de DIU e tempo de uso.

CHIARELLI et al. (1986) descreveram, entre usuárias de DIU de cobre, pequenas excrescências epiteliais, constituídas por células epiteliais metaplásicas, do tipo "hobnail". Segundo PRAT \* (1993), esta pode ser encontrada como um fenômeno isolado, sem evidência de alteração hormonal, sendo porém mais comumente descrita em pacientes com gravidez intra-uterina ou ectópica. É alteração benigna, não relacionada à hiperplasia ou carcinoma e faz diagnóstico diferencial com o fenômeno de Arias-Stella, também referido como hiperplasia celular do tipo "hobnail".

Nossos resultados permitem que se conclua que a metaplasia do tipo "hobnail", apesar de muito pouco relacionada ao uso de DIU (além de CHIARELLI et al., 1986, não encontramos outra citação sobre a sua presença

---

\* PRAT, J. (Departamento de Patologia - Universidade de Barcelona). Endometrial metaplasia and carcinoma: diagnostic problems. [Curso Pré-Congresso "Patologia do Endométrio". XIX Congresso Brasileiro de Patologia, Santos, 1993]



entre usuárias de DIU), é importante marcador histológico da presença de DIU, sem relação ao seu tipo e tempo de uso.

Devido ao aumento do fluxo menstrual e eventuais episódios hemorrágicos entre usuárias de DIU, os vasos sanguíneos endometriais, de maneira geral, têm sido objeto de vários estudos. No nosso trabalho, realizamos contagem de luzes vasculares superficiais, sem distinção entre arteríolas, vênulas e capilares.

A quantidade de luzes vasculares varia normalmente durante o ciclo menstrual: são escassas durante o período menstrual, quando estão fragmentadas, aumentando progressivamente durante a fase proliferativa. Na fase secretora o aumento numérico é menor, porém, devido à transformação parietal das arteríolas, estas se tornam calibrosas e mais evidentes.

Detectamos aumento significativo no número de luzes vasculares superficiais entre as usuárias de DIU, quando comparadas ao grupo controle, durante todas as fases do ciclo menstrual, principalmente durante a fase menstrual.

O aumento da vascularização superficial entre usuárias de DIU foi relatado por CHIARELLI et al. (1986); GUTTMACHER (1965); MORESE et al. (1966); OBER et al. (1970); SHAW et al. (1979a) e WILLSON et al. (1965), porém de maneira subjetiva. LINDSEY (1989) e SHAW et al. (1979b), no entanto, através de estudo morfométrico, concluíram haver aumento real da vascularização endometrial entre usuárias de DIU. É importante, no entanto, salientarmos que o fato de haver aumento do número de luzes vasculares, não implica necessariamente em aumento no número de vasos; poderia ocorrer somente aumento no seu comprimento, com maior tortuosidade destes.

Contrariamente a SHAW et al. (1979b), que não observaram diferença na contagem de vasos entre as diversas fases do ciclo menstrual, nossos resultados mostraram haver variação muito maior entre o número de vasos do grupo estudo e controle, durante a fase menstrual. E isto havia sido percebido subjetivamente já durante a contagem dos vasos: casos menstruais do grupo controle exibiam as luzes vasculares fragmentadas, com difícil caracterização, contrariamente ao grupo estudo, onde as luzes vasculares aparentemente eram íntegras, apesar da desintegração estromal. Como já relatado por alguns autores, o DIU pode promover, além da proliferação vascular, espessamento da parede dos vasos (LINDSEY, 1989 e PETTI, 1985), sendo esta, boa explicação para sua menor fragmentação menstrual.

Nossos resultados mostraram ainda haver maior proliferação vascular endometrial superficial entre as usuárias de alça de Lippes, independentemente da fase do ciclo menstrual. Não houve, no entanto, correlação entre esta e o tempo de uso do DIU. Embora não tenha sido objeto do nosso estudo, chamou a atenção, em alguns casos, a presença de vasos dilatados e de aspecto ectasiado, próximos à superfície, como descritos por BENAY et al. (1976); HATA et al. (1969); KELLY et al. (1969); OCHOA (1968) e SAMMOUR et al (1967).

A maneira pela qual os vasos superficiais estão proliferados ou se tornam dilatados entre as usuárias de DIU ainda não está muito bem esclarecida. Nas reações orgânicas em geral, a angiogênese mantém relação direta com o processo inflamatório; a neo-vascularização tem início a partir da migração, proliferação e maturação de fibroblastos e células endoteliais, com formação do tecido de granulação em 3 ou 5 dias. Desde que cesse o estímulo desencadeante, tais vasos sofrem trombose e degeneração, com posterior

reabsorção de seus elementos celulares pelos macrófagos. Caso o estímulo seja mantido, o processo evolui para a cronificação, com cicatrização e fibrose.

Como a mucosa endometrial está em constante renovação pela descamação menstrual periódica, e o fator desencadeante, no caso o DIU, está presente constantemente, estes fenômenos muito provavelmente aconteçam de maneira incompleta e repetitiva, não evoluindo para a cura, nem tampouco para a cronificação. Haveria um constante estado de reação inflamatória do tipo agudo, de leve intensidade celular, porém com marcada angiogênese. Este fato está apoiado em nossos próprios resultados, onde houve significativo aplainamento da mucosa, muito provavelmente devido à compressão gerada pelo DIU, levando ao aparecimento de erosões e/ou ulcerações superficiais, com significativo aumento do número de atipias epiteliais regenerativas, tendência a maior infiltrado neutrofílico, sem significativo infiltrado linfocitário e/ou plasmocitário. A presença de eosinófilos fala a favor de associação com fenômenos imuno-alérgicos do tipo I, enquanto que a ocorrência de folículos linfóides deveria ser melhor investigada.

O aumento da vascularização é um fato mas, por si só, não explica a maior incidência de sangramentos observada entre as usuárias de DIU, sendo vários os trabalhos que tentam explicar tal mecanismo. Este porém, não foi objeto do nosso estudo.

### 4.3. MATURAÇÃO ENDOMETRIAL

Excetuando-se os 11 casos com quadros patológicos e os 2 outros com referência de sangramento há 1 mês, procedemos à análise da maturação entre as 27 pacientes restantes. Destas, 12 (44,4%) exibiam padrão morfológico compatível com a data cronológica, com diagnóstico de assincronismo efetuado em 15 casos (55,6%).

Distúrbios da maturação endometrial entre usuárias de DIU são freqüentemente descritos, com resultados variando entre 4,9% (TOŠOVSKÁ & ZRŮSTOVÁ, 1971) e 67% (LEE et al., 1967 e PETTI, 1985). A discrepância entre estes dados é decorrente de dois importantes fatores: primeiro, a falta de uniformidade entre os critérios adotados para se fazer este diagnóstico, ou seja, a definição de uma diferença em dias, a partir da qual seria significativa a diferença entre data cronológica e morfológica. CZERNOBILSKY et al. (1975) adotam diferença mínima de 3 dias entre estas, enquanto que OBER et al. (1968) adotam 6 dias como critério diagnóstico. Para NICOLAISEN et al. (1973), somente diferença maior que 2 dias interferiria na nidacão. Em segundo lugar, a própria datação morfológica do endométrio muitas vezes não segue os critérios morfológicos clássicos.

O elevado índice de assincronismo obtido no nosso estudo foi interpretado como decorrente dos rígidos critérios adotados, tanto para a datação morfológica como para o próprio diagnóstico de assincronismo, com subdivisão da fase proliferativa em inicial, média e final, e utilização de diferença pequena (2 ou mais dias) para o diagnóstico de assincronismo na fase secretora. Os nossos resultados aproximam-se mais dos de LEE et al. (1967), visto que estes autores procederam também à subdivisão da fase proliferativa. PETTI (1985) não efetuou datação morfológica; somente refere alterações secretoras em endométrio cronologicamente proliferativo, em 66,6% dos casos. Já TOŠOVSKÁ & ZRŮSTOVÁ (1971), que obtiveram os menores índices de assincronismo (4,9%), não especificam os critérios adotados para a datação, nem tampouco para o diagnóstico de assincronismo. CZERNOBILSKY et al. (1975) e LINDSEY (1989), embora tenham se utilizado de diferença pequena (3 dias) entre a data cronológica e morfológica como critério diagnóstico de assincronismo, obtiveram 34% e 33,5% de positividade, respectivamente. Tal fato pode ser explicado pelo pequeno número de casos em fase proliferativa estudado por ambos.

Em relação ao tipo de assincronismo observado entre as usuárias de DIU, a maioria dos autores refere retardo de maturação (ANCLA et al., 1968; BENAY et al., 1976; BONNEY et al., 1966; CHIARELLI et al., 1986; CZERNOBILSKY et al., 1975; HAGENFELDT et al., 1972; LEE et al., 1967; NICOLAISEN et al., 1973; OBER et al., 1968, 1970; SAMMOUR et al., 1967; TAMADA et al., 1967; TOŠOVSKÁ & ZRŮSTOVÁ, 1971 e WILLSON et al., 1965). PETTI (1985); WYNN (1968) e WYNN & SAWARAGI (1969) referem avanço de maturação. Para BUCKLEY & FOX

(1989) e LINDSEY (1989), retardo e avanço de maturação ocorreriam com a mesma frequência.

No nosso estudo, detectamos 6 casos com atraso de maturação (22,2%) e 9 com avanço (33,3%), sendo que, entre estes últimos, 3 casos chamaram a atenção pelo intenso grau de discrepância entre a data cronológica e a morfológica. O caso 21 (27 anos, usuária de alça de Lippes há 29 meses), cronologicamente no 12º dia do ciclo menstrual (fase proliferativa final), exibiu padrão secretor final, sendo datado como 26º dia; o caso 27 (26 anos, usuária de TCu há 72 meses), cronologicamente no 4º dia do ciclo (fase proliferativa inicial), foi datado como 17º dia. Uma provável explicação seria eventual sangramento do meio do ciclo (coincidente com a ovulação), com interpretação incorreta por parte da paciente como sangramento menstrual. Porém, seria apenas uma hipótese, já que o nosso trabalho foi retrospectivo, sem o conhecimento da duração de tal sangramento. O terceiro caso com avanço também anômalo foi o 31 (39 anos, usuária de TCu há 47 meses), cronologicamente no 3º dia (fase menstrual), datado como 27º. Para este, uma provável explicação seria mais a de um atraso no desprendimento da mucosa, permanecendo porções de padrão secretor ainda não fragmentadas na cavidade. Esta hipótese estaria de acordo com FAUNDES et al. (1980), que concluíram que o sangramento menstrual entre usuárias de DIU, teria início precoce. VIERO et al. (1986) também relataram a presença de 9 casos com características morfológicas de fase secretora entre 47 usuárias de DIUs de cobre, com colheita do material em fase menstrual (1º / 3º dia).

Excetuando-se estes 3 casos com interpretação discutível, restam 6 com avanço real de maturação, número idêntico ao obtido para retardo. Estes

dados se assemelham aos de LINDSEY (1989), que não encontrou diferença significativa entre atraso ou avanço de maturação em seu estudo. Nossos resultados mostraram também não haver diferença estatisticamente significativa entre o tipo de DIU, ou seu tempo de uso, com a presença de assincronismo.

O mecanismo pelo qual os DIUs provocam alterações de maturação na mucosa endometrial ainda não está bem elucidado. BUCKLEY & FOX (1989) sugerem que os DIUs, através de alterações inflamatórias difusas sobre a mucosa endometrial, possam alterar a produção de receptores hormonais, gerando um desbalanço hormonal local. CHIARELLI et al. (1986) sugerem que íons cobre liberados produzam alterações nos receptores, ou ainda interfiram na secreção ovariana do LH. A ocorrência de eventual absorção de íons cobre por outros órgãos ou tecidos, entre usuárias deste tipo de DIU, é tema de controvérsias. KUPFERSZTAIN et al. (1976) e PREMA et al. (1980) não observaram diferença na concentração plasmática de cobre entre usuárias de DIU e controles. Já OKEREKE et al. (1972) detectaram a presença de cobre radioativo em vários órgãos de ratas, nas quais inseriram hastes de Cu 64 e 67. Além de CHIARELLI et al. (1986), não encontramos outra referência sobre eventual interferência do DIU na secreção hormonal ovariana, seja por liberação de cobre ou por outro mecanismo.

Na tentativa de se estabelecer alguma correlação entre assincronismo e variáveis morfológicas, detectamos tendência estatística em serem os eosinófilos mais freqüentes entre os casos assincrônicos, resultado este significativo para LINDSEY (1989). Concluímos, portanto, que os fenômenos inflamatórios associados à sua presença possam determinar, por mecanismos ainda não elucidados, distúrbios na maturação endometrial.

De maneira geral, notamos grandes falhas na literatura, no que tange à utilização de grupo controle. Nas vezes em que este é utilizado, geralmente não há critério de escolha, ou esta obedece à datação cronológica. Porém, sendo freqüente o assincronismo de maturação entre usuárias de DIU, poderão ocorrer erros de interpretação dos resultados. A seleção dos controles do nosso estudo foi morfológica e extremamente rigorosa: não poderia haver diferença maior que 1 dia entre datação cronológica e morfológica. Não encontramos nenhuma referência na literatura compilada, em que isto tivesse sido realizado.



## 5. CONCLUSÕES

1. Entre as múltiplas variáveis morfológicas estudadas, foram mais freqüentes e estatisticamente significantes entre as portadoras de DIU: **aplainamento e erosões superficiais da mucosa, atipias epiteliais superficiais (interpretadas como regenerativas), presença de eosinófilos, metaplasia do tipo "hobnail" e aumento do número de vasos sangüíneos superficiais em todas as fases do ciclo menstrual, variáveis estas independentes do tempo de uso do DIU.**

2. Com exceção das erosões superficiais e do aumento do número de vasos, que ocorreram predominantemente entre usuárias de alça de Lippes, todas as outras variáveis referidas foram independentes do tipo de DIU.

3. A **metaplasia do tipo "hobnail"**, segundo este trabalho, foi um importante marcador da presença do DIU, ocorrendo exclusivamente entre as usuárias (25% destas), não sendo observada em nenhum dos casos do grupo controle.

4. Outros dados morfológicos com tendência estatística de ocorrerem mais freqüentemente entre usuárias de DIU foram: **folículos linfóides**, principalmente relacionados ao uso prolongado da alça de Lippes, e **infiltrado neutrofilico**, independente do tempo de uso ou tipo de DIU.

5. Na análise de variáveis histopatológicas endometriais, o uso de grupo controle pareado pela datação morfológica mostrou-se fundamental, já que o endométrio exibe, fisiologicamente, grande variação morfológica. Não encontramos nenhum trabalho semelhante, com seleção rigorosa de grupo controle, como o que realizamos .

6. Foi observado marcado assincronismo da mucosa (55,6% dos casos), representado tanto por retardo, como por avanço da maturação endometrial, independentemente do tipo de DIU e do tempo de uso.

7. Cerca de 26% das pacientes (11 casos) não puderam ser datadas morfológicamente por apresentarem endométrio de padrão patológico. Dentre estes casos patológicos, 54,5% foram decorrentes de **persistência de corpo lúteo**, que correspondeu a 15% do total de casos estudados (6/40). Este dado é inédito em estudos morfológicos, apontando para mecanismos patogénéticos que merecem estudos mais aprofundados.

8. A freqüência de **hiperplasia endometrial** na amostra estudada foi de 7,5% (3/40), sendo 2 casos de hiperplasia simples e 1 de hiperplasia complexa focal, sem atipias.

9. A **metrorragia** na vigência do uso do DIU é um sinal que deve ser sempre muito valorizado e investigado, visto que, em 3 dos 6 casos em que esteve presente, relacionou-se a padrões hiperplásicos do endométrio.

10. O único dado morfológico que mostrou tendência estatística a se associar ao **assincronismo** de maturação da mucosa endometrial foi a **presença de eosinófilos**, sugerindo a interferência de reações imuno-alérgicas nos mecanismos de ação.

11. As alterações inflamatórias relacionadas ao DIU foram geralmente leves, de localização superficial na mucosa, caracterizadas pelas **erosões, infiltrado neutrofílico e presença de eosinófilos**. As endometrites crônicas inespecíficas, caracterizadas pela presença de **plasmócitos**, foram raras, de intensidade leve e só ocorreram após 12 meses de uso do DIU. Não foi observada reação inflamatória crônica granulomatosa neste material.

## 6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS \*

AEDO, A.R. & ZIPPER, J. Effect of copper intrauterine devices (IUD's) on estrogen and progesterone uptake by the rat uterus. *Fertil. Steril.*, v.24, p.345-8, 1973.

ALVAREZ, F.; BRACHE, V.; FERNANDEZ, E.; GUERRERO, B.; GUILLOFF, E.; HESS, R.; SALVATIERRA, A.M.; ZACHARIAS, S. New insights on the mode of action of intrauterine contraceptive devices in women. *Fertil. Steril.*, v.49, p.768-73, 1988.

ANCLA, M.; BRUX, J.; SIMON, P. Aneurysmal microthrombosis associated with intrauterine devices in the human endometrium. An electron microscopic study. *Lab.Invest.*, v.17, p.61-70, 1967.

ANCLA, M.; BRUX, J.; SIMON, P. Les métrorragies au cours de la contraception intra-utérine. Étude anatomo-clinique et électronique. *Presse Méd.*, v.76, p.427-30, 1968.

Anônimo. Comment: The end of the Dalkon shield. *Med. J. Aust.*, v.2, p.542, 1975.

AUBERT, J.M.; BORJA, M.C.; STONE, M.L.; REYNIK, J.V. Assessment of human chorionic gonadotropin (hCG) levels during luteal phase in women using intrauterine contraception. *Contraception*, v.16, p.557-62, 1977.

BARON, D.A. & ESTERLY, J.R. Histochemical demonstration of lysosomal hydrolase activity in endometrial mononuclear cells. II. Abnormal endometrium. *Am. J. Obstet.Gynecol.*, v.123, p.797-803, 1974.

BEIGUELMAN, B. Curso prático de bioestatística. Ribeirão Preto, Revista Brasileira de Genética, 1988.

BENAY, N.; DEVIMES, F.; MINH, H.N.; LAGRUE, A. Étude corrélatrice anatomo-clinique de l'endomètre après ablation de dispositifs intra-utérins. *Rev. Franç. Gynéc.*, v.71, p.409-13, 1976.

BENGTSSON, L.P. & MOAWAD, A.H. The effect of the Lippes loop on human myometrial activity. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, v.98, p.957-65, 1967.

BIRNBERG, C.H. & BURNHILL, M.S. A new intrauterine contraceptive device. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, v.89, p.137-8, 1964.

BONNEY, W.A., Jr.; GLASSER, S.R.; CLEWE, T.H.; NOYES, R.W.; COOPER, C.L. Endometrial response to the intrauterine device. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, v.96, p.101-13, 1966.

BRUX, J. *Histopathologie Gynécologique*. 2. ed. Paris, Masson, 1982. Cap. VI, p.151-219: L'endomètre.

BUCKLE, A.E.R. & BARNETT, H.R. Uterine histo-pathology in patients fitted with plastic intrauterine contraceptive devices. *J. Obstet. Gynaecol. Br. Cwlth.*, v.73, p.993-9, 1966.

BUCKLEY, C.H. & FOX, H. Endometrial changes associated with intrauterine contraceptive devices. In: \_\_\_\_\_ ed. *Biopsy pathology of the endometrium*. London, Chapman and Hall Medical, 1989. p.93-104.

CASSLÉN, B.; OHLSSON, K.; LINDHOLM, K.; ÅSTEDT, B. Release of proteolytic enzymes from leucocytes attached to IUDs. *Contraception*, v.26, p.147-58, 1982.

CHAUDHURY, M.R. & CHAUDHURY, R.R. Effect of an intrauterine silk thread in the rat on the amino acid content of the intraluminal fluid. *J. Reprod. Fert.*, v.48, p.199-200, 1976.

CHIARELLI, S.M.; MARIN, V.T.W.; ROSSETTO, M.; MARCHETTI, M. Studio istologico e chimico su 26 casi di portatrici di I.U.D. al rame. *Pathologica*, v.78, p. 35-50, 1986.

CHRISTIAENS, G.C.M.L.; SIXMA, J.J.; HASPELS, A.A. Haemostasis in menstrual endometrium in the presence of an intrauterine device. *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, v. 88, p.825-37, 1981.

CORFMAN, P.A. & SEGAL, S.J. Biologic effects of intrauterine devices. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, v.100, p.448-59, 1968.

CUADROS, A. & HIRSCH, J.G. Copper on intrauterine devices stimulates leukocyte exudation. *Science*, v.175, p.175-6, 1972.

CZERNOBILSKY, B.; ROTENSTREICH, L.; MASS, N.; LANCET, M. Effect of intrauterine device on histology of endometrium. *Obstet. Gynecol.*, v.45, p.64-6, 1975.

DALLENBACH-HELLWEG, G. *Endometrio. Histología patológica en diagnóstico e investigación*. 2. ed. Barcelona, Salvat, 1985.

DATTATREYAMURTY, B.; JOSHI, J.; MEHTA, S.; VIRKAR, K.D.; SHETH, A.R. Presence of elevated circulating levels of LH during the pre-menstrual period in some copper IUD users and the possibility of their confusion with hCG. *Contraception*, v.19, p.213-21, 1979.

DAVIS, H.J. The shield intrauterine device. A superior modern contraceptive. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, v.106, p.455-6, 1970.

DAVIS, H.J. & LESINSKI, J. Uterine variables in IUD design. In: WHEELER, R.G.; DUNCAN, G.W.; SPEIDEL, J.J., ed. *Intrauterine devices. Development, evaluation, and program implementation*. Seattle, Academic Press, 1974. p.91-7.

DOYLE, L.L. & MARGOLIS, A.J. Intrauterine foreign body. I. Effect on reproductive process in the rat. *Fertil. Steril.*, v.15, p.597-606, 1964.

DRIESSEN, L.F. Endometritis, Folge abnormaler Menstruation, Ursache profuser Blutungen. *Zentralbl. Gynaekol.*, v.38, p.618-22, 1914.

DUGUID, H.L.D.; PARRAT, D.; TRAYNOR, R. Actinomyces-like organisms in cervical smears from women using contraceptive devices. *Br. Med. J.*, v.281, p.534-7, 1980.

ECKSTEIN, P. Intrauterine contraceptive devices: the scientific background. *Proc. R. Soc. Med.*, v.60, p.392-4 (p.12-15), 1967. [Meeting: The intrauterine contraceptive device. p.9-18, 1967].

ECKSTEIN, P. Mechanisms of action of intrauterine contraceptive devices in women and other mammals. *Br. Med. Bull.*, v.26, p.52-9, 1970.

- EICHNER, E.; GOLER, G.G.; REED, J.; GORDON, M.B. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, v.61, p.253, 1951 apud OPPENHEIMER, W., 1959, p. 452.
- EISSA, M.K.; SPARKS, R.A.; NEWTON, J.R. Immunoglobulin levels in the serum and cervical mucus of tailed copper IUD users. *Contraception*, v.32, p.87-95, 1985.
- EL MAHGOUB, S. Long-term intracervical contraception with a levonorgestrel device. *Contraception*, v.25, p.357-74, 1982.
- EL SAHWI, S. & MOYER, D.L. The leukocytic response to an intrauterine foreign body in the rabbit. *Fertil. Steril.* v.22, p.398-408, 1971.
- FAUCHER, G.L.; ELLEGOOD, J.O.; MAHESH, V.B.; GREENBLATT, R.B. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, v.104, p.502, 1969 apud ECKSTEIN, P., 1970, p.57.
- FAUNDES, A.; SEGAL, S.J.; ADEJUWON, C.A.; BRACHE, V.; LEON, P.; ALVAREZ-SANCHES, F. The menstrual cycle in women using an intrauterine device. *Fertil. Steril.*, v.34, p.427-30, 1980.
- FOLEY, M.E. & McNICOL, G.P. Production of fibrinolytic enzymes by macrophages on intrauterine contraceptive devices. *Br. J. Obstet. Gynecol.*, v.85, p.551-6, 1978.
- FUCHS, K.; GRÜNSTEIN, S.; PERETZ, A. An intrauterine silkworm-gut ring for contraception. *Fertil. Steril.*, v.15, p.338-43, 1964.
- GOLDSTUCK, N.D. The IUCD in nulliparous women: with special reference to the Multiload copper 250 'mini' and 'short' IUCDs. *Br. J. Obstet. Gynecol.*, v.89, p.54-7, 1982. Supplement 4.
- GRÄEFENBERG, E. *Geburtenregelung*. Berlin, Kurt Bendix, 1929 apud FUCHS, K.; GRÜNSTEIN, S.; PERETZ, A., 1964, p.338.
- GRIMES, D.A. Whither the intrauterine device? *Clin. Obstet. Gynecol.*, v.32, p.369-76, 1989.
- GUMP, D.W.; MEAD, P.B.; HORTON, E.L.; LAMBORN, K.R.; FORSYTH, B.R. Intrauterine contraceptive device and increased serum immunoglobulin levels. *Obstet. Gynecol.*, v.41, p.259-64, 1973.

GUPTA, P.K.; MALKANI, P.K.; BHASIN, K. Cellular response in the uterine cavity after IUD insertion and structural changes of the IUD. *Contraception*, v.4, p.375-84, 1971.

GUTTMACHER, A.F. Intrauterine contraceptive devices. *J. Reprod. Fertil.*, v.10, p.115-28, 1965.

HAGENFELDT, K. Intrauterine contraception with the copper-T device. 1. Effect on trace elements in the endometrium, cervical mucus and plasma. *Contraception*, v.6, p.37-53, 1972a.

HAGENFELDT, K. Intrauterine contraception with the copper-T device. 2. Influence on endometrial acid and alkaline phosphatase, beta-glucuronidase and lactic dehydrogenase activities. *Contraception*, v.6, p.191-206, 1972b.

HAGENFELDT, K. Intrauterine contraception with the copper-T device. 4. Influence on protein and copper concentrations and enzyme activities in uterine washings. *Contraception*, v.6, p.219-30, 1972c.

HAGENFELDT, K.; JOHANNISSON, E.; BRENNER, P. Intrauterine contraception with the copper-T device. 3. Effect upon endometrial morphology. *Contraception*, v.6, p.207-18, 1972.

HAGER, W.D.; DOUGLAS, B.; MAJMUDAR, B.; NAIB, Z.M.; WILLIAMS, O.J.; RAMSEY, C.; THOMAS, J. Pelvic colonization with *Actinomyces* in women using intrauterine contraceptive devices. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, v.135, p.680-4, 1979.

HAGER, W.D. & MAJMUDAR, B. Pelvic actinomycosis in women using intrauterine contraceptive devices. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, v.133, p.60-3, 1979.

HAIRE, N. Lecture. In: CONGRESS DEUTSCHE GES GYNÄK., Frankfurt, 1931 apud OPPENHEIMER, W., 1959, p.452.

HALL, H.H.; SEDLIS, A.; CHABON, I.; STONE, M.L. Effect of intrauterine stainless steel ring on endometrial structure and function. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, v.93, p.1031-41, 1965.

HALL, H.H. & STONE, M.L. Observations on the use of the intrauterine pessary, with special reference to the Grafenberg ring. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, v.83, p.683-8, 1962.



HALTON, M.; DICKINSON, R.L.; TIETZE, C. Contraception with an intrauterine silk coil. *Human. Fertil.*, v.13, p.10, 1948 apud MARGULIES, L.C., 1964, p. 515.

HASSON, H.M. Uterine geometry and IUCD design. *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, v.89, p.1-10, 1982. Supplement 4.

HATA, Y.; ISHIHAMA, A.; KUDO, N.; NAKAMURA, Y.; MIYAI, T.; MAKINO, T.; KAGABU, T. The effect of long-term use of intrauterine devices. *Int. J. Fertil.*, v.14, p.246-54, 1969.

HENDRICKSON, M.R. & KEMPSON, R.L. Endometrial hyperplasia, metaplasia and carcinoma. In: FOX, H., ed. *Obstetrical and Gynaecological Pathology*. New York, Churchill Livingstone, 1987. p.354-404.

HIGHMAN, W.J. Calcified bodies and the intrauterine device. *Acta Cytol.*, v.15, p.473-5, 1971.

HODGEN, G.D.; CHEN, H-C; DUFAU, M.L.; KLEIN, T.A.; MISHELL, D.R. Transitory hCG-like activity in the urine of some IUD users. *J. Clin. Endocr. Metab.*, v.46, p. 698-701, 1978.

HOHMAN, W.R.; SHAW, S.T.; MACAULAY, L.; MOYER, D.L. Vascular defects in human endometrium caused by intrauterine contraceptive devices. An electron microscope study. *Contraception*, v.16, p.507-22, 1977.

HOLUB, W.R.; REYNER, F.C.; FORMAN, G.H. Increased levels of serum immunoglobulins G and M in women using intrauterine contraceptive devices. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, v.110, p.362-5, 1971.

HSU, C.; FERENCZY, A.; RICHART, R.M.; DARABI, K. Endometrial morphology with copper-bearing intrauterine devices. *Contraception*, v.14, p.243-60, 1976.

ISHIHAMA, A. Clinical studies on intrauterine rings especially the present state of contraception in Japan and the experiences in the use of intrauterine rings. *Yokohama Med. Bull.*, v.10, p.89-105, 1959.

ISHIHAMA, A.; MAKINO, T. Lymphoid follicles of the endometrium in women wearing an intrauterine device. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, v.107, p.535-7, 1970.

- ISRAEL, R. & DAVIS, H.J. Effect of intrauterine contraceptive devices on the endometrium. *J.A.M.A.*, v.195, p.144-8, 1966.
- JESSEN, D.A.; LANE, R.E.; GREENE, R.R. Intrauterine foreign body. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, v.85, p.1023-32, 1963.
- JOHANNISSON, E. Mechanism of action of intrauterine devices: biochemical changes. *Contraception*, v.36, p.11-22, 1987.
- JONSSON, B.; LANDGREN, B.M.; ENEROTH, P. Effects of various IUDs on the composition of cervical mucus. *Contraception*, v.43, p.447-58, 1991.
- KAR, A.B.; CHOWDHURY, S.R.; KAMBOJ, V.P.; CHANDRA, H.; CHOWDHURY, A.R. Effect of an intrauterine contraceptive device on the uterus of Rhesus monkeys. *Int. J. Fertil.*, v.10, p.321-6, 1965.
- KAR, A.B.; GOSWAMI, A.; KAMBOJ, V.P.; CHOWDHURY, S.R. Effect of a foreign body on the response of uterus of ovariectomized rats to estrogen. *Steroids*, v.4, p.159-74, 1964.
- KATSURA, S.; SATODADE, R.; MAKINO, T. Histological study of endometrium of 459 intrauterine contraceptive device (IUD) users. *Yokohama Med. Bull.*, v.20, p.137-43, 1969.
- KELLY, W.A. & MARSTON, J.H. Contraceptive action of intra-uterine devices in the Rhesus monkey. *Nature*, v.214, p.735-7, 1967.
- KELLY, W.A.; MARSTON, J.H.; ECKSTEIN, P. Effect of an intrauterine device on endometrial morphology and the deciduomal reaction in the Rhesus monkey. *J. Reprod. Fert.*, v.19, p.331-40, 1969.
- KIRTON, K.T.; PHARRISS, B.B.; FORBES, A.D. Luteolytic effects of prostaglandin F<sub>2a</sub> in primates. *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, v.133, 314-6, 1970 apud ECKSTEIN, P., 1970, p.57.
- KORT, H. & VAN DER WALT, L.A. The intrauterine contraceptive device- Contraceptive or abortifacient? *South. Afr. Med. J.*, v.53, p.864-6, 1978.
- KULKA, E.W.; LEHFELDT, H.; GETMANOV-VON DER MOSEL, V. Adverse experience with stainless steel spring intrauterine device. *New. Y. Stat. J. Med.*, v.72, p.694-7, 1972.

- KUPFERSZTAIN, C.C.; MENACHE, R.; RUBINSTEIN, J.; HALBRECHT, I. Concentración de cobre en plasma y endometrio después del uso prolongado de contraceptivos uterinos. *Reproduccion*, v.3, p.27-32, 1976.
- KURUNMÄKI, H.; TOIVONEN, J.; LÄHTEENMÄKI, P.L.A.; LUUKKAINEN, T. Intracervical release of ST-1435 for contraception. *Contraception*, v.29, p.411-21, 1984.
- LANE, M.E.; DACALOS, E.; SOBRERO, A.J.; OBER, W.B. Squamous metaplasia of the endometrium in women with an intrauterine contraceptive device: follow-up study. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, v.119, p.693-7, 1974.
- LEE, C.H.; CHOW, L.P.; CHENG, T.Y.; WEI, P.Y. Histologic study of the endometrium of intrauterine contraceptive device users. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, v.98, p.808-10, 1967.
- LIEDHOLM, P.; ÅSTEDT, B. Intrauterine device increases the fibrinolytic activity of the rat endometrium at decidualization, a new aspect of its contraceptive effect. *Experientia*, v.32, p.226-7, 1976.
- LINDSEY, P.C. **Dispositivo intra-uterino: avaliação das alterações morfológicas das glândulas e do estroma endometrial.** São Paulo, 1989. 131p. Tese (Doutorado) - Escola Paulista de Medicina.
- LIPPES, J. FIRST CONFERENCE ON INTRAUTERINE CONTRACEPTIVE DEVICES, New York, 1962. **Proceedings.** [The Excerpta Medica Foundation, International Congress Series, n° 54, New York, 1962, p.69] apud LIPPES, J., 1965, p.1024.
- LIPPES, J. Contraception with intrauterine plastic loops. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, v.93, p.1024-30, 1965.
- LOEB, L. *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, v.4, p.93, 1907 apud OPPENHEIMER, W., 1959, p.451.
- LOMAX, C.W.; HARBERT, G.M., Jr.; THORNTON, W.N. Actinomycosis of the female genital tract. *Obstet. Gynecol.*, v.48, p.341-6, 1976.
- MARGOLIS, A.J. & DOYLE, L.L. Intrauterine foreign body. II. Inhibition of decidual response in the rat. *Fertil. Steril.*, v.15, p.607-17, 1964.
- MARGULIES, L.C. Intrauterine contraception: a new approach. *Obstet. Gynecol.*, v.24, p.515-20, 1964.

- MARSHALL, B.R.; HEPLER, J.K.; JINGUJI, M.S. Fatal streptococcus pyogenes septicemia associated with an intrauterine device. **Obstet. Gynecol.**, v.41, p.83-7, 1973.
- MARTY, R. & LEVRIER, M. Endometrial histopathology its clinical interest in the IUD tolerance. (An international classification is proposed from the histological study of endometrial fragments joined to the IUD when taken out). In: INTERNATIONAL CONGRESS OF THE INTERNATIONAL ACADEMY OF PATHOLOGY, 19., Madrid, 1992. **Abstracts I.** Madrid, 1992. p.140.
- MARUOTTI, T.; REVERBERI, L.; LOIACONO, G.; CECINATO, F.; PORPORA, M.G.; MASCELLINO, M.T.; BRÉSADOLA, M. Indagini culturali su dispositivi intrauterini. **Min. Gin.**, v.39, p.361-5, 1987.
- MASTROIANNI, L.; ROSSEAU, C.H. Influence of the intrauterine coil on ovum transport and sperm distribution in the monkey. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v.93, p.416-20, 1965.
- MCCORMICK, J.F.; SCORGIE, R.D.F. Unilateral tubo-ovarian actinomycosis in the presence of an intrauterine device. **A.J.C.P.**, v.68, p.622-6, 1977.
- MENSINGA, W.P.J. **Ueber facultative Sterilität**, Leipzig, L. Heuser, 1882 apud OPPENHEIMER, W., 1959, p.447.
- MILLS, W. Clinical experience with intrauterine contraceptive devices. **Proc. R. Soc. Med.**, v.60, p.389-92 (p.9-12), 1967. [Meeting: The intrauterine contraceptive device. p.9-18, 1966].
- MORESE, K.N.; PETERSON, W.F.; ALLEN, S.T. Endometrial effects of an intrauterine contraceptive device. **Obstet. Gynecol.**, v.28, p.323-8, 1966.
- MOYER, D.L. & MISHELL, D.R., Jr. Reactions of human endometrium to the intrauterine foreign body. II. Long-term effects on endometrial histology and cytology. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v.111, p.66-80, 1971.
- MOYER, D.L.; MISHEL, D.R., Jr.; BELL, J. Reactions of human endometrium to the intrauterine device I. Correlation of the endometrial histology with the bacterial environment of the uterus following short-term insertion of the IUD. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v.106, p.799-809, 1970.
- MYATT, L. Macrophages on intrauterine contraceptive devices produce prostaglandins. **Nature**, v.257, p.227-8, 1975.

- NAYAR, M.; CHANDRA, M.; CHITRARATHA, K.; DAS, S.K.; CHOWDHARY, G.R. Incidence of actinomycetes infection in women using intrauterine contraceptive devices. *Acta Cytol.*, v.29, p.111-6, 1985.
- NICOLAISEN, H.H.; PEDERSEN, H.; GUTTORM, E.; REBBE, H. Postovulatory endometrial development in women with I.U.D.. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, v.52, p.253-8, 1973.
- NILSSON, C.G.; LÄHTEENMÄKI, P.; LUUKKAINEN, T. Detection of beta subunit HCG in plasma of IUD users as an indication of frequency of conception. *Int. J. Fertil.*, v. 24, p.134-7, 1979.
- NILSSON, O. & HAGENFELDT, K. Scanning electron microscopy of human uterine epithelium influenced by the TCu intrauterine contraceptive device. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, v.15, p.469-72, 1973.
- NOYES, R.W.; HERTIG, A.T.; ROCK, J. Dating the endometrial biopsy. *Fertil. Steril.*, v.1, p.3-25, 1950.
- OBER, W.B. Effects of oral and intrauterine administration of contraceptives on the uterus. *Hum. Pathol.*, v.8, p.513-27, 1977.
- OBER, W.B.; SOBRERO A.J.; KURMAN, R; GOLD, S. Endometrial morphology and polyethylene intrauterine devices. *Obstet. Gynecol.* v.32, p.782-93, 1968.
- OBER, W.B.; SOBRERO, A.J.; CHABON, A.B.; GOODMAN, J. Polyethylene intrauterine contraceptive device. Endometrial changes following long-term use. *J.A.M.A.*, v.212, p.765-9, 1970.
- O'BRIEN, P.K. Abdominal and endometrial actinomycosis associated with an intrauterine device. *Can. Med. Assoc. J.*, v.112, p.596-7, 1975.
- O'BRIEN, P.K.; ROTH-MOYO, L.A.; DAVIS, B.A. Pseudo-sulfur granules associated with intrauterine contraceptive devices. *A.J.C.P.*, v.75, p.822-5, 1981.
- OCHOA, A.A. Efectos endometriales de los anticonceptivos intrauterinos. *Ginec. Obstet. Méx.*, v.24, p.443-9, 1968.
- OKEREKE, T.; STERNLIEB, I.; MORELL, A.G.; SCHEINBERG, I.H. Systemic absorption of intrauterine copper. *Science*, v.177, p.358-60, 1972.

- OPPENHEIMER, W. Prevention of pregnancy by the Graefenberg ring method. A re-evaluation after 28 years' experience. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, v.78, p.446-54, 1959.
- ORLANS, F.B. Copper IUDs: a review of the literature. *Contraception*, v.10, p.543-59, 1974.
- ORTIZ, M.E. & CROXATTO, H.B. The mode of action of IUDs. *Contraception*, v.36, p.37-53, 1987.
- OSTER, G.K. Chemical reactions of the copper intrauterine device. *Fertil. Steril.*, v. 23, p.18-23, 1972.
- OSTER, G. & SALGO, M.P. The copper intrauterine device and its mode of action. *N. Y. J. Med.*, v.293, p.432-8, 1975.
- OTA, T. A new method of temporary contraception. *Kinki Fujinka Gakkai Zasshi*, v.18, p.147-9, 1933 apud ISHIHAMA, A., 1959, p.91-2.
- PARR, E.L. & SHIRLEY, R.L. Embriotoxicity of leucocyte extracts and its relationship to intrauterine contraception in humans. *Fertil. Steril.*, v.27, p.1067-77, 1976.
- PETTI, D.A. **Contribuição ao estudo do endométrio de portadoras de dispositivo intra-uterino.** São Paulo, 1985. 64p. Tese (Livre Docência)-Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo.
- POTTS, M. & PEARSON, R.M. A light and electron microscope study of cells in contact with intrauterine contraceptive devices. *J. Obstet. Gynaecol. Br. Cwlth.*, v.74, p.129-36, 1967.
- PREMA, K.; LAKSHMI, B.A.R.; BABU, S. Serum copper in long-term users of copper intrauterine devices. *Fertil. Steril.*, v.34, p.32-5, 1980.
- PSYCHOYOS, A. Egg implantation. In: WOLSTENHOLME, G.E.W. & O'CONNOR, M., ed. *Cyba Foundation Study Group* (n° 23). Londres, Churchill, 1966. p.4 apud ECKSTEIN, P., 1970, p.56.
- RANDIĆ, L. Copper content in cervical mucus of women wearing plain and copper-bearing spring coils. *Int. J. Gynaecol. Obstet.*, v.17, p.444-9, 1980.

- RANDIĆ, L.; HALLER, H.; SUSA, M.; RUKAVINA, D. Cells adherent to copper-bearing intrauterine contraceptive devices by monoclonal antibodies. *Contraception*, v.42, p.35-43, 1990.
- RICHTER, R. Ein Mittel zur Verhütung der Konzeption. *Dtsch. Med. Wochenschr.*, v.35, p.1525-7, 1909.
- RISSE, E.K.J.; BEERTHUIZEN, R.J.C.M.; VOOLJS, G.P. Cytologic and histologic findings in women using an IUD. *Obstet. Gynecol.*, v.58, p.569-73, 1981.
- RIZK, M.; SHABAN, N.; MEDHAT, I.; EL DIEN, Y.M.; OLLO, M.A. Electron microscopic and chemical study of the deposits formed on the copper and inert IUDs. *Contraception*, v.42, p.643-53, 1990.
- ROBBINS, S.L.; COTRAN, R.S.; KUMAR, V. *Patologia estrutural e funcional*. 3. ed. Rio de Janeiro, Guanabara, 1986. Cap. 2, p.39-82: Inflamação e reparo.
- ROBLES, F.; LÓPEZ DE LA OSA, E.; LERNER, U.; JOHANNISSON, E.; BRENNER, P.; HAGENFELDT, K.; DICZFALUSY, E.  $\alpha$ -amilase, glycogen synthetase and phosphorylase in the human endometrium: influence of the cycle and of the Cu-T device. *Contraception*, v.6, p.373-84, 1972.
- ROSSMAN, I. The deciduomal reaction in the Rhesus monkey (*Macaca mulatta*). I. The epithelial proliferation. *Am. J. Anat.*, v.66, p.277, 1940 apud KELLY, W.A.; MARSTON, J.H.; ECKSTEIN, P., 1969, p.338.
- ROZIN, S.; SACKS, M.I.; SHENKER, J.G. Endometrial histology and clinical symptoms following prolonged retention of uterine contraceptive devices. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, v.97, p.197-202, 1967.
- SAGIROĞLU, N. & SAGIROĞLU, E. Biologic mode of action of the Lippes loop in intrauterine contraception. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, v.106, p.506-15, 1970.
- SAKURABAYASHI, M. Experience with polyethylene ring: 1955-1965. Part 2. *Yokohama Med. Bull.*, v.17, p.209-21, 1966.
- SAMMOUR, M.B.; ISKANDER, S.G.; RIFAI, S.F. Combined histologic and cytologic study of intrauterine contraception. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, v.98, p.946-56, 1967.

SCHIFFER, M.A.; ELGUEZABAL, A.; SULTANA, M.; ALLEN, A.C. Actinomycosis infections associated with intrauterine contraceptive devices. *Obstet. Gynecol.*, v.45, p.67-72, 1975.

SCOMMEGNA, A.; PANDYA G.N.; CHRIST, M.; LEE, A.W.; COHEN, M.R. Intrauterine administration of progesterone by a slow releasing device. *Fertil. Steril.*, v.21, p.201-10, 1970.

SEDLIS, A. & REYNIK, J.V. Endometrial leukocytes in patients using intrauterine contraceptive devices. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, v.108, p.1209-12, 1970.

SEGAL, S.J.; ALVAREZ-SANCHES, F.; ADEJUWON, C.A.; DE MEJIA, V.B.; LEON, P. FAUNDES, A. Absence of chorionic gonadotropin in sera of women who use intrauterine devices. *Fertil. Steril.*, v.44, p.214-8, 1985.

SEN, D.K. & FOX, H. The lymphoid tissue of the endometrium. *Gynaecologia*, v.163, p.371-8, 1967.

SEPPÄLÄ, M.; RUTANEN, E.-M.; JALANKO, H.; LEHTOVIRTA, P.; STENMAN, U.-H.; ENGVALL, E. Pregnancy-specific  $\beta_1$ -glycoprotein and chorionic gonadotropin-like immunoreactivity during the latter half of the cycle in women using intrauterine contraception. *J. Clin. Endocrinol. Metabol.*, v.47, p.1216-9, 1978.

SHAARAWY, M.; NAGUIB, Y.A.; EL SAFORY, L.S.M.; ABDEL KADER, M.M. Reactive protein and immunoglobulin levels in women using intrauterine devices. *Int. J. Gynaecol. Obstet.*, v.19, p.125-31, 1981.

SHAW, S.T., Jr. & MACAULAY, L.K. Morphologic studies on IUD-induced metrorrhagia. II. Surface changes of the endometrium and microscopic localization of bleeding sites. *Contraception*, v.19, p.63-81, 1979.

SHAW, S.T., Jr.; MACAULAY, L.K.; HOHMAN, W.R. Morphologic studies on IUD-induced metrorrhagia. I. Endometrial changes and clinical correlations. *Contraception*, v.19, p.47-61, 1979a.

SHAW, S.T., Jr.; MACAULAY, L.K.; HOHMAN, W.R. Vessel density in endometrium of women with and without intrauterine contraceptive devices: a morphometric evaluation. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, v.135, p.202-6, 1979b.



- SHEPPARD, B.L. Endometrial morphological changes in IUD users: a review. *Contraception*, v.36, p.1-10, 1987.
- SHEPPARD, B.L. & BONNAR, J. The response of endometrial blood vessels to intrauterine contraceptive devices: an electron microscopic study. *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, v.87, p.143-54, 1980.
- SHEPPARD, B.L. & BONNAR, J. The effects of intrauterine contraceptive devices on the ultrastructure of the endometrium in relation to bleeding complications. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, v.146, p.829-39, 1983.
- SHEPPARD, B.L. & BONNAR, J. Effet des dispositifs intra-utérins sur l'endomètre. *Contrac. Fert. Sex.*, v.15, p.1015-24, 1987.
- SIVIN, I. & SCHMIDT, F. Effectiveness of IUDs: a review. *Contraception*, v.36, p.55-84, 1987.
- SMAJDA, S.; SEDBON, E.; MADELENAT, P. Le stérilet en 1989. *T. Méd.*, v.338, p.17-24, 1989.
- SOLISH, G.I. & MAJZLIN, G. New stainless steel spring for intrauterine contraception. *Obstet. Gynecol.*, v.32, p.116-9, 1968 apud TAYLOR, W.W.; MARTIN, F.G.; PRITCHARD, S.A.; PRITCHARD, J.A., 1973, p.404.
- SURICO, N.; PORCELLI, A.; PETRELLI, P.; TAVASSOLI, K.; ANGELI, G. Esperienza con tre tipi di IUD (Gravigard, ML Cu 250, Nova T) in 950 donne sottoposte a follow-up per 24 mesi. Valutazione degli effetti collaterali, delle complicanze e studio istomorfologico delle modificazioni endometriali indotte. *Min. Gin.*, v.40, p.255-60, 1988.
- TAMADA, T.; OKAGAKI, T.; MARUYAMA, M.; MATSUMOTO, S. Endometrial histology associated with an intrauterine contraceptive device. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, v.98, p.811-7, 1967.
- TATUM, H.J. Intrauterine contraception. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, v.112, p.1000-23, 1972.
- TATUM, H.J. Copper-bearing intrauterine devices. *Clin. Obstet. Gynecol.*, v.17, p.93-119, 1974.
- TATUM, H.J. Milestones in intrauterine device development. *Fertil. Steril.*, v.39, p.141-3, 1983.

- TATUM, H.J. & ZIPPER, J.A. NORTHEAST OBSTETRICAL AND GYNÉCOLOGICAL CONGRESS OF BRAZIL, 6., Salvador, 1968. **Proceedings.** apud ZIPPER, J.A.; TATUM, H.J.; PASTENE, L.; MEDEL, M.; RIVERA, M., 1969b, p.1275.
- TATUM, H.J.; SCHMIDT, F.H.; PHILLIPS, D.; McCARTY, M.; O'LEARY, W.M. The Dalkon shield controversy. Structural and bacteriological studies of IUD tails. **J.A.M.A.**, v.231, p.711-7, 1975.
- TAYLOR, W.W.; MARTIN, F.G.; PRITCHARD, S.A.; PRITCHARD, J.A. Complications from Majzlin spring intrauterine device. **Obstet. Gynecol.**, v.41, p.404-13, 1973.
- TIETZE, C. & LEWIT, S., ed. FIRST CONFERENCE ON INTRAUTERINE CONTRACEPTIVE DEVICES, New York, 1962. **Proceedings.** [The Excerpta Medica Foundation, International Congress Series, n° 54, New York, 1962, p.1-154] apud HALL, H.H.; SEDLIS, A.; CHABON, I.; STONE, M.L.; 1965, p. 1031).
- TOŠOVSKÁ, Z. & ZRÚSTOVÁ, M. The effect of intrauterine devices on the endometrium. **Acta Univer. Car. Med.**, v.17, p.525-32, 1971.
- TREVISAN, M.A.S. **Estudo histopatológico do endométrio na menstruação normal e na menorrágia.** Campinas, 1983. 97p. Tese (Doutorado) - Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas.
- VAN BOGAERT, L.-J. A clinicopathological study of IUD users with special reference to endometrial patterns and endometritis. **Gynecol. Obstet. Invest.**, v.16, p.129-35, 1983.
- VIERO, F.; ANGELI, G.; CHINAGLIA, D.; PORCELLI, A.; SURICO, N. Modificazioni morfologiche endometriali nelle portatrici di dispositivi intrauterini. **Min. Gin.**, v.38, p.613-9, 1986.
- VORYS, N.; DE NEEF, J.; BOUTSELIS, J.G.; DELLMAN, F.G.; SCOTT, W.P.; STEVENS, V.C.; BESCH, P.K. Effect of intrauterine devices on the normal menstrual cycle. In: INTERNATIONAL CONFERENCE ON INTRAUTERINE CONTRACEPTION, 2., Amsterdam, 1965. **Proceedings.** [The Excerpta Medica Foundation, International Congress Series, n° 86, New York, 1965, p.147] apud KAR, A.B. & CHANDRA, H. Uterine bleeding in prepuberal Rhesus monkeys after intrauterine contraceptive device insertion. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v.97, p.279-81, 1967. p.279.

WHEELER, R.G.; BUSCHBOM, R.L.; MARSHALL, R.K. A rational basis for IUD design and development. In: WHEELER, R.G.; DUNCAN, G.W.; SPEIDEL, J.J., ed. **Intrauterine devices. Development, evaluation, and program implementation.** Seattle, Academic Press, 1974. p.163-84.

WILLSON, J.R.; LEDGER, W.J.; ANDROS, G.J. The effect of an intrauterine contraceptive device on the histologic pattern of the endometrium. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v.93, p.802-11, 1965.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Mechanism of action, safety and efficacy of intrauterine devices. **Report of a WHO Scientific Group.** Geneva, 1987. [WHO. Technical Reports Series, 753]

WYNN, R.M. Fine structural effects of intrauterine contraceptives on the human endometrium. **Fertil. Steril.**, v.19, p.867-82, 1968.

WYNN, R.M. & SAWARAGI, I. Effects of intrauterine and oral contraceptives on the ultrastructure of the human endometrium. **J. Reprod. Fertil.**, p.45-57, 1969. Supplement 8.

ZHU, P.D.; LUO, H.Z.; XU, R.H.; CHENG, J.; WU, S.C.; CHEN, J.H.; WU, M.Z.; WANG, X.P. The effect of intrauterine devices, the stainless steel ring, the copper T 220, and releasing levonorgestrel, on the bleeding profile and the morphological structure of the human endometrium - A comparative study of three IUDs. A morphometric study of 96 cases. **Contraception**, v.40, p.425-38, 1989.

ZHU, P.D.; LUO, H.Z.; SHI, W.L.; WANG, J.D.; CHENG, J.; XU, R.H.; GU, Z. Observation of the activity of Factor VIII in the endometrium of women pre- and post-insertion of three types of IUDs. **Contraception**, v.44, p.367-84, 1991.

ZIPPER, J.; MEDEL, M.; PRAGER, R. Suppression of fertility by intrauterine copper and zinc in rabbits. A new approach to intrauterine contraception. **Am J. Obstet. Gynecol.**, v.105, p.529-34, 1969a.

ZIPPER, J.A.; TATUM, H.J.; PASTENE, L.; MEDEL, M.; RIVERA, M. Metallic copper as an intrauterine contraceptive adjunct to the "T" device. **Am. J. Obstet. Gynec.**, v.105, p.1274-8, 1969b.

ZIPPER, J.A.; TATUM, H.J.; MEDEL, M.; PASTENE, L.; RIVERA, M.  
Contraception through the use of intrauterine metals. I. Copper as an  
adjunct to the "T" device. *Am. J. Obstet. Gynec.*, v.109, p.771-4, 1971.

\* FONTE CONSULTADA:

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO. Faculdade de Medicina. Serviço de  
Biblioteca e Documentação. *Estrutura e apresentação de dissertações e  
teses*. São Paulo, 1991.

## **ABSTRACT**

This study is based on D & C and endometrial biopsies from 40 women making use of IUDs (being 28 TCu and 12 Lippes' loop). The control group consisted of 44 cases, paired according to morphological dating. Age ranged from 21 to 52 years and duration of IUD usage from 1,5 to 240 months. There were 11 cases with pathological findings, including 3 cases of endometrial hyperplasia and 6 with persistence of corpus luteum. Among the 27 patients in whom mucosal dating was possible, 55,6% showed endometrial asynchronism with either early or late maturation. Eighteen morphological parametres were examined, of which the following were found to be significantly associated with IUD, independently of length of usage: superficial erosions and/or ulcerations, superficial regenerative epithelial atypias, mucosal flattening, eosinophilic infiltrate, hobnail metaplasia and increase in the number of superficial vascular lumina.