

Histeroscopia na menopausa: análise das técnicas e acurácia do método

*Hysteroscopy in menopause: analysis of the techniques
and accuracy of the method*

Revisão

Palavras-chave

Histeroscopia/métodos
Biopsia
Menopausa
Ultra-sonografia
Neoplasias do endométrio/diagnóstico

Keywords

Hysteroscopy/methods
Biopsy
Menopause
Ultrasonography
Endometrial neoplasms/diagnosis

Resumo

O rastreamento do câncer do endométrio em mulheres assintomáticas não tem se mostrado custo-efetivo. Os estudos sobre o tema mostram que a ultra-sonografia como método de rastreio apresenta alta taxa de resultados falsos-positivos e efeito desprezível sobre a mortalidade. Desta forma, a estratégia para assistência deve se basear no diagnóstico precoce e tratamento oportuno em mulheres que apresentam sangramento pós-menopausa. A ultra-sonografia transvaginal, por ser método não-invasivo, amplamente disponível e com elevada sensibilidade, deve ser o método propedêutico inicial. Embora não haja consenso acerca do ponto de corte da espessura endometrial ecográfica acima da qual se deva prosseguir a investigação, a histeroscopia diagnóstica com biópsia deve ser o próximo passo. O risco de neoplasia em endométrios com espessura menor ou igual a 3 mm é reduzido o suficiente para limitar a histeroscopia, nesses casos, à situações excepcionais. A biópsia deve ser parte obrigatória da histeroscopia, porque o diagnóstico em bases puramente visuais pode fornecer falsos resultados. A histeroscopia pode ser realizada em regime ambulatorial em mais de 95% dos casos, mesmo em mulheres menopausadas, com raras complicações graves. A adoção de técnicas de exame “sem contato” e a redução progressiva do diâmetro dos histeroscópios tem reduzido o desconforto associado à histeroscopia, enquanto que a utilização de novos instrumentais tem permitido a realização de pequenos procedimentos em nível ambulatorial.

Abstract

Detection of endometrial cancer in asymptomatic women has not proved to be a cost-effective procedure. Studies on this matter have shown that ultrasonography as a detecting method presents a high ratio of false-positive results and a negligible effect on the mortality rate. This way, the assistance strategy should be based on earlier diagnosis and appropriate treatment in women who present postmenopause bleeding. Being a non-invasive method, largely available and with high sensitivity, the transvaginal ultrasonography should be the initial investigative method. Though there is no consensus about the echographical endometrial thickness, above which the investigation is to proceed, diagnostic hysteroscopy should be the next step. The risk of neoplasia in endometriums with thickness under or equal to 3 mm is low enough to limit hysteroscopy to exceptional cases. Biopsy must be a necessary part of the hysteroscopy, because the diagnosis, made on visual basis, alone may lead to false results. Outpatient hysteroscopy can be done in more than 95% of the cases, even in menopausal women, rarely with severe complications. The adoption of “non-contact” examination techniques and the progressive reduction of the hysteroscope diameter have decreased the discomfort associated to small outpatient procedures.

Correspondência:

Hélio de Lima Ferreira Fernandes Costa
Rua Bruno Maia, 217/1001 – Graças
CEP 52011-110 – Recife/PE
E-mail: hlcosta@hotmail.com.br

Recebido

6/10/08

Aceito com modificações

20/10/08

Disciplina de Tocoginecologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Pernambuco – UPE – Recife (PE), Brasil.

¹ Professores Adjunto da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Pernambuco – UPE – Recife (PE), Brasil.

Introdução

O câncer do endométrio é a neoplasia genital mais freqüente entre as mulheres nos países desenvolvidos e a segunda mais freqüente no Brasil, sendo superada apenas pelo câncer da cérvix. Estatísticas nacionais estimam sua incidência em torno de 11 a 13 por 100.000 mulheres por ano¹. Cerca de dois terços dos casos ocorrem após a menopausa, com um pico de incidência entre 65 e 69 anos. Considera-se a neoplasia endometrial como de relativo bom prognóstico porque a maioria dos casos se apresenta nos estádios iniciais, sendo a primeira manifestação, na grande maioria dos casos, o sangramento pós-menopausa. A histeroscopia com biópsia tem sido considerada o padrão-ouro no diagnóstico da patologia da cavidade uterina. Seu papel na propedêutica do câncer endometrial ainda não está bem definido.

Métodos

A presente revisão pretende compilar as melhores evidências da literatura acerca das indicações, acurácia e técnica da histeroscopia diagnóstica no rastreamento e diagnóstico precoce do câncer endometrial e suas lesões precursoras na menopausa. Para tanto, foi realizada uma busca no portal PubMed com a estratégia de busca: "(menopause OR post-menopause OR climateri*) AND bleed* AND hysteroscop* (Limit 1988 a 2008)" e Scielo com a estratégia de busca: "histeroscopia". Inicialmente 253 artigos foram resgatados do PubMed e 40 artigos do Scielo. Após a leitura dos abstracts dos artigos foram selecionados 87 artigos do PubMed e 19 artigos do Scielo. Foi resgatado, na íntegra, o texto dos artigos considerados como relevantes pelo autor. Após a consulta às referências bibliográficas, 23 novos artigos do PubMed foram incluídos, perfazendo um total de 129 artigos consultados. Foram consultadas ainda as diretrizes (guidelines) em ginecologia e obstetrícia e medicina reprodutiva disponibilizadas na página da Geneva Foundation for Medical Education and Research WHO Collaborating Centre in Education and Research in Human Reproduction (http://www.gfmer.ch/Guidelines/Obstetrics_gynecology_guidelines.php). A seleção e a compilação das informações contidas nos artigos foram realizadas a critério dos autores.

Rastreamento do carcinoma de endométrio

O rastreamento do câncer do endométrio em mulheres assintomáticas não tem se mostrado custo-efetivo. Os estudos que propuseram a utilização da ultra-sonografia como método de rastreio têm em comum uma elevada taxa de resultados falsos-positivos, valor preditivo

positivo em torno de 2% e um efeito desprezível sobre a mortalidade². Uma possível exceção são mulheres com risco muito elevado para neoplasia endometrial, tais como as portadoras da síndrome do câncer colo-retal não-polipóide familiar (Síndrome de Lynch II), que talvez se beneficiem do rastreamento³. Desta forma, as diretrizes clínicas norte-americanas recomendam que a estratégia de prevenção do câncer de endométrio se baseie no diagnóstico precoce, a partir do sintoma de sangramento genital⁴. Não é necessário enfatizar a impropriedade das recomendações de realização de histeroscopia diagnóstica de rotina em mulheres assintomáticas na pós-menopausa.

O sangramento genital pós-menopausa ocorre preferencialmente durante a sexta década de vida. O avançar da idade reduz a incidência de sangramento, embora aumente a probabilidade de câncer associado. O diagnóstico histopatológico mais freqüente é a atrofia endometrial (50 a 54%), sendo também encontrados os pólipos endometriais (9 a 25%); as hiperplasias (3 a 10%) e o câncer (4 a 10%), dentre outros achados⁵. Durante a terapia hormonal combinada cíclica, o sangramento esperado deverá ocorrer durante o período de supressão progesterônica, enquanto que no esquema combinado contínuo os episódios devem cessar após o prazo máximo de 12 meses. O sangramento inesperado durante a terapia hormonal (TH) tem probabilidade dez vezes menor de estar associado ao câncer quando comparado com sangramento que ocorre na não-usuária, enquanto que a freqüência de pólipos e miomas é a mesma da não-usuária⁶.

A abordagem da paciente com sangramento genital pós-menopausa empregando-se a curetagem uterina fracionada deve ser abandonada, por ser um método invasivo, dispendioso e de reduzida acurácia. Além de exigir internamento hospitalar e anestesia geral, a concordância do resultado da curetagem uterina com a peça da histerectomia é de 94%, quando as lesões são difusas e de apenas 58% quando focais⁷. De fato, a maioria das curetagens remove menos da metade da superfície endometrial, além de não ser capaz de diagnosticar, nem de remover, de forma eficaz, os pólipos endometriais⁸.

A biópsia endometrial às cegas pode ser realizada no sangramento pós-menopausa com uma série de dispositivos, como a cureta de Novak e a Pipelle®. Metanálise de estudos utilizando a histerectomia como padrão-ouro revelou que a sensibilidade da biópsia para diagnóstico do câncer ou hiperplasia endometrial é de apenas 68%, com cerca de 11% de falha na obtenção do material⁹. Para lesões focais, a acurácia da biópsia às cegas é ainda mais reduzida, estimada em 11% para os pólipos, 13% para os miomas e 25% para as

hiperplasias focais¹⁰. Esses resultados desaconselham seu uso para o diagnóstico das causas do sangramento pós-menopausa.

A ultra-sonografia transvaginal tem sido amplamente recomendada como exame inicial na paciente com sangramento pós-menopausa ou como método acessível, pouco invasivo e de baixo custo, capaz de selecionar as pacientes com risco de neoplasia, que seriam encaminhadas para histeroscopia diagnóstica. Seriam elegíveis para prosseguir a investigação às pacientes com espessura do eco endometrial acima de determinado ponto de corte, aquelas com heterogeneidade do eco endometrial, imagens focais na cavidade ou perda da nitidez da junção endo-miometrial. A presença de líquido na cavidade, desde que os folhetos endometriais sejam finos e regulares, é considerada um resultado normal.

A questão a ser respondida é: existe um ponto de corte na espessura ecográfica endometrial abaixo do qual a incidência de neoplasia é reduzida o suficiente para dispensar a realização de métodos invasivos de diagnóstico? Duas metanálises se propuseram a responder esta pergunta. Smith-Bindman et al.¹¹, em 1998, revisando 35 estudos com 5892 pacientes, encontraram uma sensibilidade de 96 e 92%, respectivamente, para câncer e doenças endometriais em geral, em mulheres com espessura endometrial maior que 5 mm. A probabilidade de câncer pós-teste positivo foi de 57% em não-usuárias de TH e 31% em usuárias. O resultado mais importante do ponto de vista clínico foi que a probabilidade de câncer em mulheres com endométrio com espessura igual ou menor que 5 mm (probabilidade pós-teste negativo) foi de 1%, reduzindo-se para 0% se a espessura fosse ≤ 3 mm.

Gupta et al.¹², em 2002, revisando 57 estudos envolvendo 9.031 mulheres encontraram uma probabilidade de câncer após ultra-sonografia negativa de 0,7, 1,2 e 2,5% nos pontos de corte de 3, 4 e 5 mm, respectivamente. Ressalte-se que o ponto de corte significa espessura menor ou igual ao valor referido. A probabilidade de qualquer doença endometrial foi de 5% para o ponto de corte de 5 mm, reduzindo-se para 2, 4 e 1% nos pontos de corte de 4 e 3 mm, respectivamente. A probabilidade de qualquer doença endometrial acima dos pontos de corte citados varia entre 43 e 48%, enquanto que a probabilidade de câncer foi de 25%, sem variação entre os pontos de corte. A maioria dos clínicos parece aceitar que um risco de neoplasia de 0,7% não justifica a realização de métodos invasivos como a histeroscopia. Não obstante, inquérito com limitado número de participantes indica que cerca de 60% das mulheres preferem submeter-se a métodos invasivos, para minimizar as chances de

neoplasia não-diagnosticada, mesmo cientes dos riscos de complicações envolvidos¹³. Há que se considerar, entretanto, os elevados custos envolvidos numa estratégia de realização de histeroscopia de rotina, bem como a subjetividade de inquéritos dessa natureza.

A TH estroprogestativa da menopausa aumenta a espessura endometrial em 2 a 3 mm, entretanto, a sensibilidade do rastreamento ecográfico não se altera, embora sejam mais frequentes os resultados falsos-positivos. Desta forma, o ponto de corte da espessura endometrial na usuária de TH não deve ser diferente da não-usuária. Recomenda-se, entretanto, que nas usuárias de esquema cíclico a ecografia seja realizada após a descamação endometrial¹⁴.

Não há unanimidade acerca do ponto de corte da espessura endometrial acima do qual as pacientes devam ser encaminhadas à histeroscopia. Essa decisão deve levar em consideração a avaliação dos fatores de risco para a neoplasia endometrial, além das expectativas, riscos e possibilidade de custeio individual e coletivo de exames invasivos. Em todo caso, o risco de neoplasia em um endométrio de aspecto normal e espessura ecográfica igual ou inferior a 3 mm é reduzido o suficiente para limitar a histeroscopia, nesses casos, a situações excepcionais. Ademais, essas pacientes não parecem apresentar elevação do risco de malignidade nos anos que se seguem, conforme revelam estudos prospectivos de longo prazo¹⁵. O risco de recorrência do sangramento num período de três anos em pacientes com espessura endometrial ≤ 4 mm é de cerca de 10%, sendo o risco de malignidade semelhante ao observado no episódio inicial, demandando, portanto, nova propedêutica endometrial¹⁶.

Os parâmetros da acurácia da ultra-sonografia na triagem da neoplasia endometrial, em pacientes com sangramento pós-menopausa, acima descritos, não são aplicáveis para mulheres sem sangramento que são submetidas à ecografia por outros motivos. Na ausência de sangramento, a probabilidade pré-teste de neoplasia é bastante reduzida, assim como a probabilidade pós-teste positivo em cada um dos pontos de corte referidos. Não há consenso acerca de um ponto de corte para a espessura endometrial que justifique a histeroscopia em mulheres sem sangramento. Da mesma forma, os parâmetros descritos não se aplicam a mulheres na pré-menopausa, cuja avaliação não é objetivo desta revisão.

Alguns autores sugerem que pacientes com espessamento do eco endometrial sejam submetidas à histero-sonografia (ecografia transvaginal com injeção de meio líquido na cavidade endometrial para realce das estruturas intracavitárias) ao invés da histeroscopia, por ser um método menos doloroso, menos dispendioso e

com acurácia comparável¹⁷. Metanálise sobre a acurácia da histero-sonografia revela uma sensibilidade para alterações da cavidade endometrial de 95% e, especificamente de 86% para os pólipos, tendo como padrão-ouro a biópsia histeroscópica ou a histerectomia, com uma taxa de falha de 13,5% na pós-menopausa¹⁸. Os estudos que comparam a acurácia da histero-sonografia com a histeroscopia levam em conta apenas o diagnóstico da visualização histeroscópica. Na prática, essa comparação não é útil, porque a histeroscopia deve ser considerada como a combinação da visualização com a biópsia guiada, sendo esta última parte obrigatória do exame. Portanto, a histero-sonografia não dispensa a realização da histeroscopia na maioria dos casos, tendo em vista que não permite a realização da biópsia. Os relatos de biópsia guiada por histero-sonografia revelam baixa acurácia¹⁹ ou são bastante limitados. Portanto, a histero-sonografia não pode competir com a histeroscopia como método de diagnóstico definitivo do câncer endometrial, porque esta última permite vários métodos de biópsia e ressecções ambulatoriais. E, como método de refinamento diagnóstico após a ultra-sonografia e antes da histeroscopia, parece desnecessário, particularmente em um grupo de mulheres que, após triagem ecográfica, apresenta um risco de doença entre 43 e 57%^{11,12}. Talvez a histero-sonografia possa ser utilizada quando o eco endometrial não é identificado à ultra-sonografia por causa de posição uterina em medioversão ou calcificações arteriolares, ou em mulheres com sangramentos de repetição e espessura endometrial abaixo do ponto de corte. Essas recomendações ainda carecem de evidências que as suportem.

■ Acurácia da histeroscopia

A histeroscopia diagnóstica, realizada após triagem ecográfica, deve ser rotineiramente acompanhada de biópsia em todos os casos de distorção do relevo ou alteração do aspecto endometrial, dado que a visualização histeroscópica não pode substituir a histopatologia. Aplicando critérios visuais de diagnóstico histeroscópico, a sensibilidade no diagnóstico da hiperplasia endometrial é de apenas 65% na pré-menopausa e de 61% na pós-menopausa, com valor preditivo positivo maior na pós-menopausa (79,4 *versus* 50,5%)²⁰. Metanálise de estudos de validação de métodos diagnósticos envolvendo mais de 26.000 exames revelou que a sensibilidade dos critérios visuais é de 86,4% para o diagnóstico do câncer e de apenas 78% para a hiperplasia endometrial, com probabilidade pós-teste negativa de 0,6 e 2,8%, respectivamente²¹. Outra metanálise, mais recente, identificou uma sensibilidade de 96% no diagnóstico de afecções endometriais em geral, 94% para os pólipos e 87% para os miomas²². Mesmo quando o aspecto do endométrio é de atrofia,

existe um risco de 0,7% de neoplasia²³. Não obstante, por vezes o grau de atrofia é tal que a quantidade de material que se consegue obter pelos diversos métodos de biópsia é considerada insuficiente para o diagnóstico histopatológico. Nesses casos, o diagnóstico de atrofia pode ser assumido.

Os parâmetros da acurácia da histeroscopia com biópsia guiada, somente poderiam ser aferidos em estudos que utilizassem a histopatologia da peça da histerectomia como padrão-ouro, procedimento injustificável do ponto de vista ético, quando o diagnóstico histeroscópico é negativo.

■ Análise das técnicas

A técnica clássica da histeroscopia diagnóstica inclui a anti-sepsia da vulva e vagina; colocação de espéculo vaginal; pinçamento do colo uterino com pinça de Pozzi; introdução de histeroscópio no orifício cervical externo; progressão do mesmo através do canal cervical; visualização de toda a extensão da cavidade endometrial e, durante a retirada do histeroscópio, observação do canal cervical. Após a observação, biópsia endometrial deve ser realizada sob visão histeroscópica nas lesões focais (biópsia dirigida) ou orientada pela visualização histeroscópica prévia (biópsia orientada) nas lesões difusas ou setoriais. Na maioria dos casos, o exame pode ser realizado sem o uso de qualquer analgesia ou anestesia, embora um grau variável de dor seja referido durante o procedimento.

A histeroscopia é exequível em regime ambulatorial em cerca de 96% das oportunidades, não havendo diferença significativa na taxa de insucessos entre os exames realizados na pré ou na pós-menopausa²³. As causas mais frequentes de exames insatisfatórios são a estenose cervical, outros fatores anatômicos, dor ou intolerância da pacientes, sangramentos que obscurecem a visão histeroscópica e dificuldades técnicas²¹. Durante a pós-menopausa, a estenose cervical parece responder por parcela considerável dos exames insatisfatórios.

A taxa de complicações varia entre os diferentes levantamentos entre 0,3 e 5%, de acordo com a definição de complicação utilizada^{21,24}. É importante ressaltar que a maioria das complicações ocorre durante a dilatação cervical ou a introdução do histeroscópio através do canal cervical. As complicações mais encontradas são: dor, reação vagal, perfuração uterina, falsos-trajetos e lacerações cervicais. O receio de passagem de células neoplásicas para a cavidade peritoneal durante a histeroscopia diagnóstica, com risco de disseminação de possível neoplasia endometrial, não tem sido confirmado, independente da utilização de meio líquido ou CO₂²⁵. As complicações graves, tais como perfuração de órgão e infecção pélvica, têm sido raramente relatadas,

ao passo que a embolia gasosa tem sido observada com os histero-distensores modernos ou com a utilização de meios líquidos.

Recentes avanços na técnica da histeroscopia diagnóstica têm objetivado tornar o exame mais confortável para a paciente, melhorar a acurácia da biópsia histeroscópica e aumentar a resolatividade dos procedimentos ambulatoriais. A dor associada à histeroscopia diagnóstica parece ser mais intensa nas etapas do pinçamento do colo uterino, da dilatação cervical e da biópsia²⁶. O uso de anestésicos locais sob a forma de spray ou gel não parece reduzir o estímulo doloroso²⁷, enquanto que sua administração sob a forma de bloqueio paracervical, embora possa reduzir a dor em algumas etapas da histeroscopia, é um procedimento doloroso e pode redundar em sangramento cervical prejudicando o exame²⁶. Os antiinflamatórios não-hormonais não reduzem significativamente a dor despertada pelo procedimento, entretanto, parecem reduzir a dor referida após o procedimento. Os opiáceos, embora eficazes, elevam os riscos de depressão respiratória, exigindo monitorização e limitando a realização do exame em regime ambulatorial. A escolha de histeroscópios de menor calibre parece reduzir consideravelmente a dor do procedimento²⁶, enquanto que a escolha do meio distensor, solução salina ou CO₂, não parece alterar a intensidade da dor²⁸. A experiência e a habilidade do executor da histeroscopia, possibilitando um manuseio delicado e preciso do instrumental, são fatores difíceis de mensurar, mas parecem ter um papel relevante em relação ao conforto da paciente durante o exame.

O uso prévio do misoprostol para preparo do colo uterino, embora possa facilitar a dilatação e reduzir as lacerações do colo em mulheres na pré-menopausa, não tem apresentado o mesmo efeito nas menopausadas, com o agravante de provocar o aparecimento de sangramento, cólicas uterinas, hipertermia e diarreia²⁹. Seu uso em histeroscopia diagnóstica na pós-menopausa, não tem se popularizado.

Uma técnica alternativa de histeroscopia diagnóstica, denominada “sem contato”, dispensa a utilização de espéculo vaginal e pinçamento do colo uterino. O histeroscópio é posicionado na fúrcula vaginal e, após fechamento bidigital do intróito, realiza-se vaginoscopia sob distensão com meio líquido, visualização e penetração do orifício cervical externo³⁰. Parece estar associada a menor intensidade de dor em relação à técnica tradicional, sem prejuízo da qualidade da visualização, exequibilidade do exame ou alteração na taxa de complicações³¹. O aquecimento do meio distensor líquido à temperatura corporal tem sido proposto para reduzir ainda mais o desconforto durante o procedimento³¹. Na

pós-menopausa poderíamos antecipar uma dificuldade de penetração em colo estreitado pelo hipoestrogenismo, entretanto, a utilização de histeroscópios de menor calibre e a rigidez dos ligamentos uterinos, reduzindo a mobilidade cervical, facilitam o franqueamento do orifício cervical externo e parecem sobrepor essa dificuldade.

Avanços significativos também foram verificados na instrumentação histeroscópica, com o desenvolvimento de um conjunto de cânulas de fluxo contínuo para meio líquido, com diâmetro externo de 5,0 mm, ótica de 2,9 mm e canal de trabalho com possibilidade de introdução de instrumentos auxiliares “frios” ou eletrocirúrgicos. Esse instrumental tem permitido não apenas a histeroscopia diagnóstica sem contato, mas, particularmente, a biópsia sob visão histeroscópica e a exérese de pequenos pólipos e miomas em regime ambulatorial e sem anestesia³².

Os pólipos de pequeno diâmetro são mais facilmente retirados em regime ambulatorial. Quando volumosos, necessitam de fatiamento eletrocirúrgico, melhor realizado com o ressectoscópio sob anestesia geral ou bloqueio. A necessidade da exérese rotineira dos pólipos endometriais ainda é tema de controvérsia. A maioria dos autores concorda que os pólipos uterinos devam ser retirados de rotina pelo risco de malignidade ou hiperplasia atípica estimado entre 0,5 e 4,8%³³. Além disso, não é possível uma predição da malignidade nos pólipos previamente à sua retirada. A idade e o sangramento pós-menopausa são fatores de risco para a associação de neoplasia com os pólipos. Os pólipos, se não retirados, podem continuar a crescer, redundar em novos episódios de sangramento e confundir o seguimento endometrial pela ultra-sonografia. Na eventualidade do diagnóstico de malignidade ou hiperplasia atípica em pólipo endometrial retirado ou biopsiado por histeroscopia, a histerectomia é necessária, devido à elevada taxa de hiperplasia e câncer no endométrio restante³⁴.

Conclusões

A histeroscopia com biópsia deve, portanto, ser indicada nas mulheres com sangramento pós-menopausa nas quais a ultra-sonografia transvaginal não descarte a possibilidade de neoplasia endometrial com segurança. Ensaios clínicos controlados são necessários para comprovar os benefícios de instrumentais e técnicas de uso recente em relação às complicações e dores associadas ao exame. Finalmente, novos avanços técnicos são desejáveis para aumentar a segurança e o conforto do procedimento.

Referências

- Cará PR. Incidência das neoplasias endometriais em Caxias do Sul, Brasil, 1995 e 1996 [dissertação]. São Paulo: Universidade de São Paulo; 1999.
- Ribeiro CT, Rosa-e-Silva JC, Silva-de-Sá MF, Rosa-e-Silva AC, Poli Neto OB, Reis FJ, et al. Hysteroscopy as a standard procedure for assessing endometrial lesions among postmenopausal women. *São Paulo Med J.* 2007;125(6):338-42.
- Smith RA, Cokkinides V, Eyre HJ, American Cancer Society. American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer, 2003. *CA Cancer J Clin.* 2003;53(1):27-43.
- Paley PJ. Screening for the major malignancies affecting women: current guidelines. *Am J Obstet Gynecol.* 2001;184(5):1021-30.
- Wong SF, Luk KL, Wong AY, Tang LC. Findings in women with postmenopausal bleeding investigated with hysteroscopy. *J Obstet Gynaecol.* 2001;21(4):392-5.
- Elliott J, Connor ME, Lashen H. The value of outpatient hysteroscopy in diagnosing endometrial pathology in postmenopausal women with and without hormone replacement therapy. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2003;82(12):1112-9.
- Epstein E, Ramirez A, Skoog L, Valentin L. Dilatation and curettage fails to detect most focal lesions in the uterine cavity in women with postmenopausal bleeding. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2001;80(12):1131-6.
- Gebauer G, Hafner A, Siebzehrübl E, Lang N. Role of hysteroscopy in detection and extraction of endometrial polyps: results of a prospective study. *Am J Obstet Gynecol.* 2001;184(2):59-63.
- Dijkhuizen FP, Mol BW, Brölmann HA, Heintz AP. The accuracy of endometrial sampling in the diagnosis of patients with endometrial carcinoma and hyperplasia: a meta-analysis. *Cancer.* 2000;89(8):1765-72.
- Angioni S, Loddo A, Milano F, Piras B, Minerba L, Melis GB. Detection of benign intracavitary lesions in postmenopausal women with abnormal uterine bleeding: a prospective comparative study on outpatient hysteroscopy and blind biopsy. *J Minim Invasive Gynecol.* 2008;15(1):87-91.
- Smith-Bindman R, Kerlikowske K, Feldstein VA, Subak L, Scheidler J, Segal M, et al. Endovaginal ultrasound to exclude endometrial cancer and other endometrial abnormalities. *JAMA.* 1998;280(17):1510-7.
- Gupta JK, Chien PF, Voit D, Clark TJ, Khan KS. Ultrasonographic endometrial thickness for diagnosing endometrial pathology in women with postmenopausal bleeding: a meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2002;81(9):799-816.
- Timmermans A, Opmeer BC, Veersema S, Mol BW. Patients' preferences in the evaluation of postmenopausal bleeding. *BJOG.* 2007;114(9):1146-9.
- Runowicz CD. Can radiological procedures replace histologic examination in the evaluation of abnormal vaginal bleeding? *Obstet Gynecol.* 2002;99(4):529-30.
- Epstein E, Valentin L. Rebleeding and endometrial growth in women with postmenopausal bleeding and endometrium thickness < 5 mm managed by dilatation and curettage or ultrasound follow-up: a randomized controlled study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001;18(5):499-504.
- Van Doorn HC, Timmermans A, Opmeer BC, Kruitwagen RF, Dijkhuizen FP, Kooi GS, et al. What is the recurrence rate of postmenopausal bleeding in women who have a thin endometrium during a first episode of postmenopausal bleeding? *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2008;87(1):89-93.
- Albuquerque LGT, Hardy E, Bahamondes L. Histerosonografia: avaliação da cavidade uterina com sangramento anormal. *Rev Assoc Med Bras.* 2006;52(4):247-50.
- de Kroon CD, de Bock GH, Dieben SW, Jansen FW. Saline contrast hysterosonography in abnormal uterine bleeding: a systematic review and meta-analysis. *BJOG.* 2003;110(10):938-47.
- Metzger U, Bernard JP, Camatte S, Lelièvre L, Robin F, Lefrère-Belda MA, et al. Sono-guided endometrial biopsy: comparison with hysteroscopy biopsy. Sono-guided endometrial biopsy using the Bernard catheter had no impact on endometrial assessment by sonohysteroscopy. *Gynecol Obstet Invest.* 2004;58(1):26-31.
- Garuti G, Cellani F, Garzia D, Colonnelli M, Luerti M. Accuracy of hysteroscopic diagnosis of endometrial hyperplasia: a retrospective study of 323 patients. *J Minim Invasive Gynecol.* 2005;12(3):247-53.
- Clark TJ, Voit D, Gupta JK, Hyde C, Song F, Khan KS. Accuracy of hysteroscopy in the diagnosis of endometrial cancer and hyperplasia: a systematic quantitative review. *JAMA.* 2002;288(13):1610-21.
- van Dongen H, de Kroon C, Jacobi CE, Trimbos JB, Jansen FW. Diagnostic hysteroscopy in abnormal uterine bleeding: a systematic review and meta-analysis. *BJOG.* 2007;114(6):664-75.
- Tinelli R, Tinelli FG, Cicinelli E, Malvasi A, Tinelli A. The role of hysteroscopy with eye-directed biopsy in postmenopausal women with uterine bleeding and endometrial atrophy. *Menopause.* 2008;15(4 Pt 1):737-42.
- Di Spiezio Sardo A, Taylor A, Tsirkas P, Mastrogamvrakis G, Sharma M, Magos A. Hysteroscopy: a technique for all? Analysis of 5,000 outpatient hysteroscopies. *Fertil Steril.* 2008;89(2):438-43.
- Damião RS, Lopes RGC, Santos ES, Cardoso MRS, Ramos JFD, Debes DB, et al. Passagem de células endometriais para a cavidade peritoneal durante histeroscopia diagnóstica. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2007;29(6):285-90.
- Giorda G, Scarabelli C, Franceschi S, Campagnutta E. Feasibility and pain control in outpatient hysteroscopy in postmenopausal women: a randomized trial. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2000;79(7):593-7.
- Rosa e Silva JC, Nascimento AD, Silva ACJSR, Poli Neto OB, Barbosa HF, Reis FJC, et al. Uso do spray de lidocaína em histeroscopia diagnóstica. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2007;29(4):181-5.
- Shankar M, Davidson A, Taub N, Habiba M. Randomised comparison of distension media for outpatient hysteroscopy. *BJOG.* 2004;111(1):57-62.
- Oppegaard KS, Nesheim BI, Istre O, Qvigstad E. Comparison of self-administered vaginal misoprostol versus placebo for cervical ripening prior to operative hysteroscopy using a sequential trial design. *BJOG.* 2008;115(5):663, e1-9.
- Bettocchi S. New era of office hysteroscopy. *J Am Assoc Gynecol Laparosc.* 1996;3(4 Suppl):S4.
- Almeida ZMMC, Pontes R, Costa HLFF. Avaliação da dor na histeroscopia diagnóstica por vaginoscopia utilizando-se, como meio

- de distensão, solução salina à temperatura corporal: ensaio clínico randomizado. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2008;30(1):25-30.
32. Bettocchi S, Nappi L, Ceci O, Santoro A, Fattizzi N, Nardelli C, et al. The role of office hysteroscopy in menopause. *J Am Assoc Gynecol Laparosc.* 2004;11(1):103-6.
33. Nogueira AA. Pólipos endometriais. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2005;27(5):289-92.
34. Mittal K, Da Costa D. Endometrial hyperplasia and carcinoma in endometrial polyps: clinicopathologic and follow-up findings. *Int J Gynecol Pathol.* 2008;27(1):45-8.