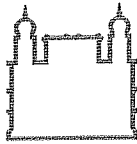


LI 49295

T-IPF
618.142
S618p
ex.2

INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA
Biblioteca



Ministério da Saúde
FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz
Instituto Fernandes Figueira



I NSTITUTO
F ERNANDES
F IGUEIRA

**“PREVALÊNCIA DE LESÕES PRÉ-INVASIVAS E MALIGNAS NOS PÓLIPOS
ENDOMETRIAIS DIAGNOSTICADOS PELA HISTEROSCOPIA”**

**AUTOR: VIRGÍNIA FERREIRA SIQUEIRA
ORIENTADOR: Dra.LIZANKA MARINHEIRO
CO-ORIENTADOR: FÁBIO BASTOS RUSSOMANO**

Rio de Janeiro, fevereiro, 2003.

**T/IFF
618.142
S618p/ex.2**

**“PREVALÊNCIA DE LESÕES PRÉ-INVASIVAS E MALIGNAS NOS PÓLIPOS
ENDOMETRIAIS DIAGNOSTICADOS PELA HISTEROSCOPIA”**

VIRGÍNIA FERREIRA SIQUEIRA

**CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO
EM SAÚDE DA CRIANÇA E DA
MULHER – INSTITUTO FERNANDES
FIGUEIRA / FIOCRUZ**

ORIENTADOR:

DRA. LIZANKA MARINHEIRO

CO-ORIENTADOR:

FÁBIO RUSSOMANO

Rio de Janeiro, fevereiro, 2003.

**“PREVALÊNCIA DE LESÕES PRÉ-INVASIVAS E MALIGNAS NOS PÓLIPOS
ENDOMETRIAIS DIAGNOSTICADOS PELA HISTEROSCOPIA”**

VIRGÍNIA FERREIRA SIQUEIRA

Dissertação apresentada à Coordenação de Pós-Graduação em Saúde da Mulher e da Criança do Instituto Fernandes Figueira / FIOCRUZ – como parte dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em Saúde da Mulher.

Aprovada por:

Dra. Lizanka Marinheiro - Orientador

Prof. José Carlos Conceição

Dra. Maria José Camargo

Rio de Janeiro, fevereiro, 2003.

**FICHA CATALOGRÁFICA NA FONTE
CENTRO DE INFORMAÇÃO CIENTÍFICA E TECNOLÓGICA
BIBLIOTECA DO INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA**

S618p Siqueira, Virgínia Ferreira
Prevalência de lesões pré-invasivas e malignas nos pólipos endometriais diagnosticados pela histeroscopia / Virgínia Ferreira Siqueira. – Rio de Janeiro, 2003.
xi, 80 p.

Dissertação (mestrado) - Instituto Fernandes Figueira, 2003.
Orientador: Marinheiro, Lizanka, Russomano, Fábio Bastos

1. Neoplasias do endométrio. 2. Pólipos. 3. Histeroscopia. I . Título.

CDD – 20^a ed. 618.142

A Ciência deve ser compreendida como um processo de renovação permanente pela a via do questionamento sistemático, crítico e criativo, com vistas a uma forma tanto mais competente de intervenção. (DEMO, 1997)

Dedicatória,

Ao André,
Pela compreensão e apoio em todas
as horas;
À Nina, nossa primeira filha,
a caminho...;
Aos meus pais,
Pelo amor e educação que me
proporcionaram e pelo exemplo e
incentivo à pesquisa.

Agradecimentos:

À Lizanka, orientadora e amiga,
que acreditou e aceitou o desafio de orientar essa pesquisa.

Ao Fábio, co-orientador e amigo,
pelos ensinamentos em todas as etapas, imprescindíveis.

Aos Doutores que qualificaram o projeto e muito contribuíram para o desenvolvimento desse trabalho:

Prof. Dr. José Carlos Conceição e Dra. Maria José de Camargo.

À Dra. Aparecida Tristão, patologista responsável, pela revisão das lâminas.

À Dra. Maria Virgínia Peixoto Dutra, pela contribuição em Epidemiologia e Estatística.

Ao Dr. Affonso Loyola, por ter incentivado e guiado meus primeiros passos em Histeroscopia.

Ao Dr. Márcio Lamblet, chefe do Departamento de Ginecologia do Instituto Fernandes Figueira, por ter viabilizado a realização desse trabalho.

À Dra. Maria Albina Catellani, pela rica convivência e ensinamentos em Histeroscopia.

Às minhas amigas de trabalho, Eneida, Rosângela e Lílian, pela compreensão da minha ausência.

À Lourdes, secretária do Departamento de Ginecologia.

Aos funcionários do Arquivo Médico, em especial ao Mauro e Divina, pela busca dos prontuários.

À Mara e Janaína, bibliotecárias da Maternidade-Escola /UFRJ, pelo empenho e atenção em obter os artigos necessários.

RESUMO:

Objetivos: Estimar a prevalência de lesões pré-invasivas e malignas nos pólipos endometriais diagnosticados pela histeroscopia. Descrever os possíveis fatores de risco associados ao desenvolvimento dessas lesões. Estabelecer uma correlação entre o aspecto morfológico do pólipo à histeroscopia e o diagnóstico histopatológico final.

Desenho do estudo: Corte transversal.

Material e métodos: Foram estudadas 99 pacientes com diagnóstico histeroscópico de pólipo endometrial independente da idade. Todos os exames histeroscópicos foram realizados no ambulatório de Ginecologia do Instituto Fernandes Figueira, pelo mesmo observador. Os pólipos foram retirados por histeroscopia cirúrgica, curetagem uterina ou as pacientes foram submetidas à hysterectomia, de acordo com as características clínicas de cada paciente. Os espécimes retirados foram submetidos à exame histopatológico no Departamento de Patologia do mesmo hospital. Os possíveis fatores de risco pesquisados foram: idade, fase do climatério, tempo de menopausa, história de hipertensão arterial, *diabetes mellitus*, uso de terapia de reposição hormonal, uso de tamoxifen, uso de propranolol e tipo do pólipo.

Resultados: A estimativa da prevalência de lesões pré-invasivas e malignas nos pólipos endometriais foi de 4,4%(IC 95%: 0,2-8,6). Oitenta e sete pólipos foram benignos, 95,6% do total (IC 95%: 91,4-99,8). Entre os possíveis fatores de risco encontramos significância estatística para a idade maior ou igual a 60 anos ($p=0,000268$) e tempo de menopausa maior ou igual a 10 anos ($p=0,006134$). A classificação histeroscópica vigente para os pólipos endometriais não foi capaz de prever o resultado histopatológico. Obtivemos uma boa concordância entre uma nova classificação histeroscópica dividida em duas categorias, pólipos suspeitos ou não e o resultado histológico final (Kappa=64,4%).

Conclusões: A prevalência estimada de lesões pré-malignas e malignas nos pólipos endometriais foi de 4,4%(IC 95%: 0,2-8,6). A idade maior ou igual a 60 anos e o tempo de menopausa maior ou igual a 10 anos foram os fatores de risco observados. Encontramos boa concordância entre a nova classificação histeroscópica proposta e o resultado histopatológico.

Palavras-chave: pólipos endometriais; neoplasia endometrial; histeroscopia.

ABSTRACT:

Objectives: To estimate the prevalence of pre-malignant and malignant lesions in endometrial polyps hysteroscopically diagnosed. To evaluate the significance of possible risk factors associated to these lesions and to establish a correlation between polyps hysteroscopic morphological aspect and histopathological analysis.

Study design: Cross sectional.

Material and methods: Ninety-nine patients, at any age, were studied in Gynecology Outpatient Unit at Instituto Fernandes Figueira / Fiocruz. Endometrial polyps were diagnosed using outpatient hysteroscopy performed by the same observer. The polyps were removed by performing inpatient hysteroscopic polypectomia, uterine curettage or hysterectomy, depending on each patient clinical features. Specimens were submitted to histopathological analysis at the Pathology Department of the same hospital. The possible risk factors evaluated were: age, menopausal status, time of menopause, hypertension, *diabetes mellitus*, hormonal replacement therapy, tamoxifen treatment, propranolol use and polyp type.

Results: The estimated prevalence of pre-malignant and malignant lesions in endometrial polyps were 4,4%(CI 95%: 0,2-8,6). Eighty-seven polyps were benign, 95,6%(CI 95%: 91,4-99,8). Among the risk factors studied, we found statistic significance of age equal or greater than 60 ($p=0,000268$) and time of menopause equal or greater than ten years ($p=0,006134$). The actual hysteroscopic classification used for polyps was not capable of predicting the histopathologic result. Good agreement was obtained between a new hysteroscopic classification (suspicious polyp or not suspicious polyp) and histopathologic result ($\kappa=64,4\%$).

Conclusions: The estimated prevalence of pre-malignant and malignant lesions in endometrial polyps were 4,4%(CI 95%: 0,2-8,6). Age equal or greater than 60 and time of menopause equal or greater than 10 years were the risk factors observed. We found good agreement between the new hysteroscopic classification proposal and histopathologic result.

Key words: endometrial polyps; endometrial neoplasms; hysteroscopy.

LISTA DE TABELAS:

	Página
Tabela 1: Número de casos de neoplasias malignas por 100.000 habitantes, segundo localização - sexo feminino-1999	05
Tabela 2: Taxas de mortalidade brutas e padronizadas pelas populações mundial e brasileira por 100.000 mulheres com câncer de endométrio	06
Tabela 3: Óbitos por câncer de corpo uterino.....	07
Tabela 4: Características pessoais, fisiológicas e clínicas, além de motivo de realização da histeroscopia, achados ultrassonográficos, resultados de biópsias e tratamento realizado em 99 pacientes incluídas no estudo	43
Tabela 5: Prevalência de lesões malignas e pré-invasivas em 91 das 99 pacientes incluídas no estudo	45
Tabela 6: Classificação Histeroscópica dos Pólipos em 99 pacientes incluídas no estudo	45
Tabela 7: Classificação histopatológica dos pólipos em 91 pacientes incluídas no estudo	46
Tabela 8: Correlação entre a classificação histeroscópica e a classificação histopatológica em 91 pacientes incluídas no estudo	47
Tabela 9: Correlação entre as conclusões histeroscópica e histopatológica, re-categorizadas em 91 pacientes incluídas no estudo	48
Tabela 10: Análise de sensibilidade do cálculo da prevalência considerando as perdas	48
Tabela 11: Correlação entre o diagnóstico ultrassonográfico e o resultado histopatológico em 91 das 99 pacientes incluídas no estudo	49
Tabela 12: Indicação da Histeroscopia <i>versus</i> Classificação Histopatológica em 89 das 99 pacientes incluídas no estudo.....	50
Tabela 13: Análise Histopatológica da Biópsia <i>versus</i> Classificação Histopatológica dos pólipos em 14 das 99 pacientes incluídas no estudo.....	51

	Página
Tabela 14: Distribuição de diagnósticos de lesões malignas e pré-invasivas por categorias de idade em 99 pacientes incluídas no estudo.....	52
Tabela 15: Correlação de categorias de idade e diagnóstico de lesões malignas e pré-invasivas em 91 pacientes incluídas no estudo.....	53
Tabela 16: Média de idade <i>versus</i> diagnóstico histopatológico final em 91 das 99 pacientes incluídas no estudo	53
Tabela 17: Fase do climatério <i>versus</i> diagnóstico histopatológico final em 72 das 99 pacientes incluídas no estudo	54
Tabela 18: Tempo de Menopausa <i>versus</i> diagnóstico histopatológico final em 46 das 99 pacientes incluídas no estudo	55
Tabela 19: História de Hipertensão arterial <i>versus</i> diagnóstico histopatológico final em 91 de 99 pacientes incluídas no estudo.....	55
Tabela 20: História de <i>Diabetes mellitus</i> <i>versus</i> diagnóstico histopatológico final em 91 de 99 pacientes incluídas no estudo.....	55
Tabela 21: Uso de Tamoxifen <i>versus</i> diagnóstico histopatológico final em 91 de 99 pacientes incluídas no estudo	56
Tabela 22: Uso de Terapia de Reposição Hormonal <i>versus</i> diagnóstico histopatológico final em 91 de 99 pacientes incluídas no estudo.....	56
Tabela 23: Propranolol <i>versus</i> diagnóstico histopatológico final em 91 de 99 pacientes incluídas no estudo.....	57
Tabela 24: Tipo do Pólipo <i>versus</i> diagnóstico histopatológico final em 91 de 99 pacientes incluídas no estudo	57

LISTA DE ILUSTRAÇÕES:	Página
Figura 1: Distribuição proporcional das principais causas de morte no Brasil	01
Figura 2: Pólipo endometrial funcional.....	21
Figura 3: Pólipo endometrial glandular.....	21
Figura 4: Pólipo endometrial fibroso ocupando toda a cavidade	22
Figura 5: Pedículo de inserção do pólipo da figura 4. Notar vasos de calibre aumentado	22
Figura 6: Pólipo endometrial fibroso em paciente usuária de tamoxifen	23
Figura 7: Câncer de endométrio	23
Figura 8: Pólipo funcional.....	24
Figura 9: Pólipo funcional.....	24
Figura 10: Pólipo atrófico com áreas císticas.....	24
Figura 11: Pólipo atrófico.....	24
Figura 12: Pólipo adenomatoso.....	24
Figura 13: Pólipo adenomatoso.....	24
Figura 14: Pólipo hiperplásico.....	25
Figura 15: Pólipo hiperplásico com atipias celulares.....	25
Figura 16: Pólipo com carcinoma.....	25
Figura 17: Pólipo com carcinoma.....	25
Figura 18: Fórmulas para o cálculo do intervalo de confiança de 95% da prevalência e do tamanho amostral.....	40
Figura 19: Histograma da idade, categorizada por faixa etária, em 99 pacientes incluídas no estudo	52

LISTA DE ANEXOS:

	Página
Anexo 1: Formulário utilizado para a coleta de dados nos prontuários das pacientes incluídas no estudo	78
Anexo 2: Termo de consentimento entregue as pacientes que participaram da pesquisa	79

SUMÁRIO:

	Página
1) INTRODUÇÃO	01
2) FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	03
2.1) O câncer de endométrio	03
2.2) O pólipos endometrial	11
2.2.1) Definição	11
2.2.2) Aspectos clínicos	11
2.2.3) Os métodos diagnósticos das patologias endometriais	12
2.2.4) Classificação morfológica (histeroscópica) dos pólipos endometriais	18
2.2.5) Classificação histopatológica dos pólipos endometriais	26
2.3) O potencial maligno dos pólipos endometriais	27
2.4) O Tamoxifen e a patologia endometrial	30
3) JUSTIFICATIVA	35
4) OBJETIVO	35
4.1) Principal	35
4.2) Secundários	35
5) MATERIAL E MÉTODOS	36
5.1) Do desenho do estudo	36
5.2) Da metodologia aplicada	37
5.3) Da seleção das pacientes	38
5.4) Da análise dos resultados	39
5.5) Do cálculo da amostra	39

	Página
6) CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	41
7) RESULTADOS	42
1) Da descrição da população	42
2) Objetivo principal: conhecer a prevalência de lesões pré-invasivas e malignas nos pólipos endometriais	44
3) Objetivo secundário: classificação histeroscópica x classificação histopatológica	45
4) Análise de Sensibilidade da estimativa da prevalência considerando as perdas	48
5) Análises complementares	49
6) Possíveis fatores de risco associados ao diagnóstico de lesão pré-invasiva ou maligna	51
6.1) Idade	51
6.2) Fase do climatério	54
6.3) Tempo de menopausa	54
6.4) Hipertensão Arterial	55
6.5) Diabetes mellitus	55
6.6) Uso de Tamoxifen	56
6.7) Uso de Terapia de Reposição Hormonal	56
6.8) Uso de Propranolol e metildopa	56
6.9) Tipo do pólipo	57
8) DISCUSSÃO	58
8.1) A prevalência de lesões pré-invasivas e malignas nos pólipos endometriais	60
8.2) Os possíveis fatores de risco associados	62
8.3) A Classificação histeroscópica dos pólipos	64

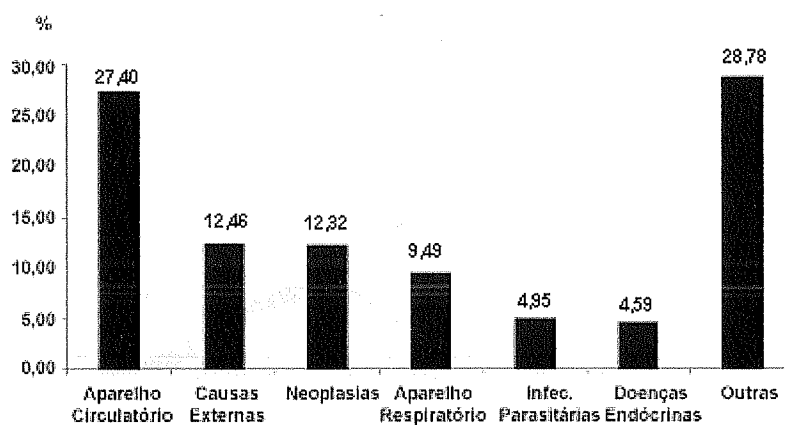
8.4) Os achados ultrassonográficos nos casos de pólipos endometrial	64
8.5) A indicação para o exame histeroscópico	65
8.6) Validade da biópsia do pólipo endometrial no momento da realização da histeroscopia diagnóstica	66
8.7) Conduta adotada para os pólipos endometriais	66
8.8) Limitações do estudo	68
9) CONCLUSÕES	70
10) BIBLIOGRAFIA	73

1) INTRODUÇÃO

Analisando-se as taxas de mortalidade das regiões do Brasil, o câncer é encontrado em diferentes posições, mas sempre incluído entre as primeiras causas de morte, ao lado das doenças do aparelho circulatório, causas externas, doenças do aparelho respiratório e doenças infecciosas e parasitárias (Tabela 1). Atualmente o câncer é a segunda causa de morte por doença no Brasil. Somente na região nordeste o câncer constitui a terceira causa de mortalidade, ficando 0,02 pontos percentuais atrás das doenças infecto-parasitárias. Nas demais regiões, as neoplasias seguem-se às doenças cardio-vasculares como causa de morte e sua proporcionalidade aumenta a medida que se desloca para o sul (INCA, 2001).

Figura 1

Distribuição proporcional das principais causas de morte no Brasil - 1999.



Fonte: Ministério da Saúde - DataSus, SIM.

O câncer se configura como um problema de saúde pública de dimensões nacionais. O Ministério da Saúde junto com o INCA - Instituto Nacional do Câncer - formulou a Política Nacional de Prevenção e Controle do Câncer, PNPCC e vem concentrando esforços, junto com as Secretarias Estaduais e Municipais de Saúde, no

sentido de implementar programas que incluem desde a melhoria e expansão da rede especializada de assistência médico-hospitalar e das atividades de detecção precoce, até ações de promoção da saúde inclusive pela intervenção sobre os fatores de risco para o câncer (INCA, 2002).

Em 1997, foi lançado o Programa Nacional de Controle do Câncer do Colo do Útero e de Mama - Viva Mulher -, que tem como objetivo principal reduzir o número de mortes causadas por essas duas neoplasias, as mais incidentes em nosso país. No entanto cabe alertar a população em geral, quanto à importância da prevenção e diagnóstico precoce também da neoplasia de ovário e corpo uterino (endométrio), que embora menos incidentes, tem alta taxa de mortalidade.

Dentro da perspectiva, de redução no número de óbitos causados pelas neoplasias ginecológicas, o diagnóstico precoce da doença tem um papel fundamental. No caso do câncer de endométrio, a expectativa de sobrevida em cinco anos no estágio I da doença é de 76,3%, caindo para 59,2% no estágio II, 29,4% no estágio III e apenas 10,3% no estágio IV (SILVEIRA & PESSINI, 2000, pág.1314).

Visando a detecção precoce das neoplasias ginecológicas, além do exame clínico da paciente, a Medicina conta hoje com uma série de exames complementares que, quando utilizados de forma adequada, auxiliam no rastreamento e detecção precoce dos tumores. É o caso da mamografia e ultrassonografia para detecção do câncer de mama, papanicolau e colposcopia para o câncer de colo, ultrassonografia e histeroscopia para o câncer de endométrio e ultrassonografia para os tumores ovarianos.

2) FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1) O Câncer de Endométrio

Nos Estados Unidos o câncer de endométrio é a neoplasia ginecológica mais incidente, sendo a quarta doença maligna mais comum na mulher, depois do câncer de mama, pulmão e de cólon. Cerca de 36.100 novos casos e 6.500 mortes ocorrem por ano nos Estados Unidos. Aproximadamente 18% das mulheres com câncer de endométrio morrem da doença. Comparações de dados internacionais revelam que a incidência do câncer de endométrio varia amplamente nos diversos países, com taxas mais elevadas observadas na América do Norte e Norte Europeu, taxas intermediárias na Europa Oriental e América Latina e taxas mais baixas na África e Ásia. A variação internacional nas taxas de incidência do câncer de endométrio pode representar diferenças na distribuição dos fatores de risco conhecidos para o desenvolvimento dessa patologia (AKHMEDKHANOV, JACQUOTTE & TONIOLO, 2001).

A média de idade para o adenocarcinoma de endométrio é 61 anos, o pico de incidência situado entre 50 e 59 anos. Apenas 5% dos casos ocorre antes de 40 anos e 20 a 25% dos casos antes da menopausa (DISAIA E CREASMAN *apud* SILVEIRA & PESSINI, 1993).

Segundo AKHMEDKHANOV, JACQUOTTE & TONIOLO 2001, a maioria (86%) dos casos de câncer de endométrio nos Estados Unidos ocorre após os 50 anos de idade e o pico de incidência por idade ocorre entre 75-79 anos. Apesar da taxa de incidência da doença ser maior na raça branca, a taxa de mortalidade na raça negra é duas vezes maior (SCHOTTENFELD, 1995).

O cenário americano, no entanto, é diferente do brasileiro, onde o câncer de endométrio é a terceira neoplasia ginecológica mais incidente, precedido pelo câncer de mama e colo, nessa ordem (Tabela 2).

Analisando a taxa de mortalidade por câncer de corpo uterino ou endométrio no Brasil nos últimos vinte anos (tabela 3), podemos notar que a taxa se mantém inferior à da população mundial, havendo crescimento nos últimos quatro anos. Observando o número de óbitos por faixa etária podemos constatar que a maioria dos casos se encontra na faixa entre 60 e 79 anos, sendo portanto uma doença mais prevalente na população idosa, composta por mulheres na pós-menopausa (Tabela 4) ¹.

¹ Estas são as estatísticas brasileiras mais recentes, sobre incidência e mortalidade do câncer de endométrio, disponibilizadas pelo Ministério da Saúde e Inca, obtidas após contato com estes órgãos.

Tabela 1: número de casos de neoplasias malignas por 100.000 habitantes, segundo localização - sexo feminino - 1999.

Região	Mama	Colo do útero	Pele não melanoma	Cólon e Reto	Estômago	Corpo do útero	Pulmao, Traquéia, Brônquios	Boca	Pele melanoma	Esôfago
Total	39,58	26,28	20,65	12,54	8,55	6,89	6,04	2,64	2,50	2,14
Norte	20,57	43,86	15,82	6,46	9,79	1,86	4,18	3,43	0,57	0,75
Nordeste	35,39	33,14	17,22	6,13	9,95	5,16	4,02	2,88	0,60	1,94
Sudeste	36,75	18,23	9,50	14,21	7,49	9,01	4,33	2,50	4,06	0,97
Sul	66,83	26,72	30,33	23,24	8,75	8,02	15,77	2,47	2,72	6,76
Centro-Oeste	34,06	30,34	90,74	10,69	7,78	3,09	5,58	2,10	1,85	2,10

Fonte: Ministério da Saúde - datasus

Tabela 2: Taxas de mortalidade brutas e padronizadas pelas populações mundial e brasileira, por 100.000 mulheres, por câncer do Corpo do Útero, Brasil, entre 1979 e 1999.

Anos	Taxa	Taxa Padronizada(1)	Taxa Padronizada(2)
	Bruta	População Mundial	População Brasil
1979	0,44	0,68	0,53
1980	0,42	0,67	0,51
1981	0,45	0,70	0,54
1982	0,44	0,68	0,52
1983	0,45	0,67	0,51
1984	0,42	0,63	0,48
1985	0,45	0,65	0,50
1986	0,50	0,72	0,54
1987	0,47	0,67	0,51
1988	0,48	0,67	0,50
1989	0,48	0,68	0,51
1990	0,47	0,64	0,49
1991	0,58	0,78	0,59
1992	0,57	0,74	0,57
1993	0,55	0,71	0,54
1994	0,68	0,87	0,65
1995	0,55	0,69	0,52
1996	0,72	0,88	0,67
1997	0,70	0,88	0,67
1998	0,69	0,84	0,65
1999	0,73	0,90	0,69
2000			

(1) População Padrão Mundial, modificada por Doll et al.(1966)

(2) A população padrão tomada como base foi a População Brasileira da Recontagem Populacional de 1996 - IBGE

Fontes: Sistema de Informações sobre Mortalidade - SIM/DATASUS/MS

Fundação Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE

Divisão de Epidemiologia e Avaliação - CONPREV/INCA/MS

Tabela 3: Óbitos câncer corpo uterino / endométrio (mulheres)

Faixa Etária	1979	1980	1981	1982	1983	1984	1985	1986	1987	1988	1989	1990
0-4 anos	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5-9 anos	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
10-14 anos	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
15-19 anos	0	1	2	1	0	0	1	1	0	0	1	0
20-29 anos	5	1	2	1	0	1	3	3	4	3	2	1
30-39 anos	14	6	11	5	5	4	10	6	8	5	7	9
40-49 anos	23	21	31	30	29	21	19	22	22	21	25	18
50-59 anos	63	70	64	56	63	54	74	64	71	71	57	62
60-69 anos	77	83	84	88	91	91	87	111	105	114	136	119
70-79 anos	60	54	54	71	68	70	77	95	87	87	93	95
80 e+ anos	19	17	27	25	25	33	26	35	30	32	25	38
Idade ign	1	0	0	0	2	0	2	0	1	1	0	3
TOTAL	262	253	275	277	284	274	299	337	328	335	346	345

Faixa Etária	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999
0-4 anos	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5-9 anos	0	0	0	0	0	0	0	0	0
10-14 anos	0	0	0	0	0	0	0	0	0
15-19 anos	0	0	1	0	0	1	0	0	0
20-29 anos	2	1	3	1	2	0	2	5	4
30-39 anos	11	10	4	8	7	14	16	12	9
40-49 anos	29	26	19	33	29	48	41	35	26
50-59 anos	73	77	58	90	68	101	91	101	94
60-69 anos	160	132	142	179	152	173	184	168	187
70-79 anos	107	124	134	147	116	153	158	153	204
80 e+ anos	44	62	62	70	59	79	79	89	81
Idade ign	2	0	1	0	1	1	2	1	1
TOTAL	428	432	424	528	434	570	573	564	606

Fonte: SIMM/DATASUS

O câncer de endométrio é mais frequente nas mulheres na pós-menopausa, da raça branca, que são obesas e que têm baixa paridade. A hipertensão arterial, o diabetes mellitus, idade da menarca precoce (<12 anos) e menopausa tardia (> 52 anos) também são considerados fatores de risco para o câncer de endométrio. Além de fatores constitucionais, qualquer condição na qual ocorra exposição ao estrogênio sem oposição da progesterona aumenta o risco de desenvolver o câncer de endométrio, como o uso de terapia de reposição hormonal sem progesterona, uso de medicamentos com ação estrogênica sobre o endométrio, como o tamoxifen, a presença de tumores secretores de estrogênio e a anovulação crônica. O uso de anticoncepcionais hormonais orais, o tabagismo, e a prática de atividade física regular parecem diminuir o risco. (CANAVAN & DOSHI, 1997; AKHMEDKHANOV, JACQUOTTE & TONIOLO, 2001). BRINTON e col. ,1993, estudaram a relação entre o tabagismo e o risco de desenvolver carcinoma de endométrio, num estudo caso-controle envolvendo 405 mulheres. As mulheres na pós-menopausa que fumavam regularmente apresentaram menor risco de desenvolver carcinoma endometrial (RR=0,6; IC=0,4-0,9).

Pacientes com lesões endometriais atípicas tem cerca de 25% de probabilidade de progressão para carcinoma, comparadas com menos de 2% nas pacientes sem lesões atípicas (CANAVAN & DOSHI, 1997).

A maioria dos fatores de risco para o desenvolvimento do câncer de endométrio podem ser explicados pela hipótese da exposição ao estrogênio sem oposição da progesterona, que levaria a um aumento da atividade mitótica das células endometriais, aumentando o número de erros de replicação do DNA e mutações somáticas, resultando num fenótipo maligno (AKHMEDKHANOV, JACQUOTTE & TONIOLO, 2001). No entanto 35% das mulheres com câncer de endométrio não apresentam sinais de hiperestrogenismo (CANAVAN & DOSHI, 1997).

Nos Estados Unidos o pico de incidência por idade do câncer de endométrio, atingiu seu máximo em 1975, coincidindo com o pico nas vendas de estrogênio para reposição hormonal pós-menopausa. Comprovada a relação entre o estrogênio e o câncer de endométrio, a partir dos anos 80, assim como a proteção conferida pelo progestogênio, a incidência caiu substancialmente. Em 1997 era cerca de 30% menor que na década de 70 (AKHMEDKHANOV, JACQUOTTE & TONIOLO, 2001). A partir de 1980 ficou estabelecida a obrigatoriedade de associar à terapia de reposição hormonal do climatério, a progesterona, nas mulheres com útero (SILVEIRA & PESSINI, 2000, pág 1307).

Outros fatores são responsabilizados pela maior prevalência deste tipo de tumor: o aumento da população feminina, a maior expectativa de vida, já que se trata de patologia comum na mulher idosa, mudanças nutricionais, com maior ingesta de gorduras e maior incidência de obesidade e diminuição do número de filhos (*Op. cit.*).

Vem sendo reconhecida uma síndrome de associação de adenocarcinomas como o de mama, de ovário, de endométrio e cólon, chamada síndrome de Lynch II. Uma vez ocorrido um caso na paciente ou na sua família, maior será a chance de ocorrer simultânea ou sucessivamente, outro tumor em um destes órgãos. Essa associação está ligada à proto-oncogenes e a genes supressores (*Op.cit.*).

O adenocarcinoma é o tipo histológico mais freqüente. Recentemente vem sendo enfatizada a identificação de dois tipos de adenocarcinoma de endométrio: um dependente de estrogênio e o outro, desvinculado de estímulo hormonal. O primeiro, ocorre mais comumente em mulheres mais jovens, é bem diferenciado, associado à hiperplasia de endométrio, rico em receptores de estrogênio, tendo melhor prognóstico. O último, é próprio de mulheres mais idosas, em geral indiferenciado, pobre em receptores para o estrogênio e apresentando pior prognóstico (*Op.cit.*, pág 1308).

Cerca de 90% das pacientes com câncer de endométrio apresentam sangramento uterino anormal. Este normalmente se apresenta como metrorragia, sangramento intermenstrual ou hipermenorréia, na mulher na perimenopausa; ou sangramento semelhante ao menstrual nas mulheres na pós-menopausa (CANAVAN & DOSHI, 1997). O principal objetivo na investigação do sangramento uterino anormal é excluir condições patológicas graves como o câncer de endométrio e a hiperplasia (CLARK, *et.al.*, 2002).

Toda mulher com mais de 45 anos que apresente sangramento uterino anormal, deve-se submeter à investigação da cavidade endometrial, ainda que tenha diagnóstico de mioma uterino. Devemos ressaltar que em 10 a 20% das pacientes com câncer de endométrio, o sintoma de sangramento uterino anormal pode não existir (SILVEIRA & PESSINI, 2000, pág 1309).

A disseminação do câncer de endométrio se dá por continuidade, por via linfática e hemática. Por via direta, pode crescer em direção ao canal cervical, mudando o estadiamento e alterando o prognóstico de sobrevida em 5 anos de 72,3% no estágio I, para 56,4%, no estágio II. Invadindo o miométrio, há uma marcada mudança na incidência de metástases em linfonodos pélvicos, passando de 2%, na ausência de invasão miometrial para 31,8%, com invasão acima de dois terços da espessura miometrial, e em linfonodos lombo-aórticos de 1,1%, passando para 21,8% na invasão profunda. Também as metástases vaginais se alteram, nas mesmas condições, passando de 4% para 10% e as metástases à distância, de 4,3% para 39,4% (*Op.cit*, pág.1313).

2.2) O Pólipo Endometrial

2.2.1) Definição

Os pólipos endometriais são tumorações sésseis ou pediculadas que nascem do endométrio e se projetam para o interior da cavidade uterina, podendo variar em número, forma, volume, localização e tipo (LOYOLA, 1998). Se originam de hiperplasia focal da camada basal do endométrio, que se desenvolve em crescimento localizado do tecido endometrial revestido por epitélio e contendo uma quantidade variável de glândulas, estroma e vasos (KURMAN, 1994).

2.2.2) Aspectos clínicos

A prevalência dos pólipos endometriais na população geral é cerca de 24% (KURMAN, 1994).

A apresentação clínica mais frequentemente encontrada é o sangramento uterino anormal, mas também podem ser assintomáticos. Num estudo realizado por ARMENIA, 1967, com 482 pacientes apresentando pólipo endometrial diagnosticado por curetagem uterina, 90% das mulheres no menacme e pré-menopausa apresentavam alguma forma de sangramento uterino anormal manifestada como alterações no intervalo dos ciclos, fluxo menstrual excessivo ou sangramento intermenstrual. Apenas 6% eram assintomáticas. No grupo de pacientes pós-menopausa, 80% das pacientes com pólipos endometriais apresentavam sangramento e 14% eram assintomáticas. Nesse mesmo estudo, o pico de incidência dos pólipos endometriais ocorreu entre 46 e 50 anos.

Outro estudo com 245 casos de pólipos endometriais diagnosticados por histeroscopia e confirmados por exame histológico evidenciou que os pólipos endometriais ocorrem frequentemente entre mulheres de 40 e 50 anos, sendo mais

comuns na pós-menopausa (pico de idade de 51 a 70 anos). A hipertensão arterial estava presente em 12% das pacientes na pré-menopausa e 36% das pacientes na pós-menopausa com pólipos endometriais. 8% das pacientes com pólipos endometrial faziam uso de tamoxifen para o tratamento do câncer de mama (RESLOVÁ *et.al.*, 1999).

Os pólipos endometriais são suspeitados pelo ultra-som transvaginal, aparecendo, na maioria das vezes, como espessamento endometrial difuso. Somente com a distensão da cavidade uterina pela histeroscopia, podem ser visualizados (LOYOLA, 1998).

Vários estudos demonstraram que os pólipos endometriais constituem a patologia mais freqüentemente encontrada nas pacientes pós-menopausa com espessamento endometrial ao ultra-som transvaginal (LOIZZZI, *et.al.*, 2000 e MAIA Jr., *et.al.*, 2000).

2.2.3) Os métodos diagnósticos das patologias endometriais

O sangramento uterino anormal em suas várias formas (hipermenorréia, polimenorréia, metrorragia, sinusiorragia, sangramento intermenstrual) é uma queixa bastante freqüente nos consultórios de ginecologia e também, como já foi descrito anteriormente, o sintoma mais freqüente do câncer de endométrio. Tradicionalmente, as mulheres com sangramento uterino anormal eram submetidas à curetagem uterina, tanto como método diagnóstico para excluir malignidade, como método terapêutico. No entanto, inúmeros estudos tem demonstrado não ser esse um método adequado para o diagnóstico das patologias endometriais.

Um estudo publicado em 2001, comparando os resultados histopatológicos de material obtido em curetagens uterinas com os da histerectomia, considerada como padrão ouro, mostrou que a curetagem falhou em detectar patologias intra-uterinas em

248 de 397 pacientes (62,5%). A sensibilidade da curetagem uterina para o diagnóstico de patologias endometriais foi de 46%, especificidade 100%, valor preditivo positivo de 100% e valor preditivo negativo de 7,1%. Nesse estudo foram incluídas pacientes apresentando sangramento uterino anormal, submetidas à curetagem uterina por esse motivo e submetidas à histerectomia até dois meses após a curetagem devido aos achados da curetagem ou por persistência dos sintomas (BETTOCCHI, *et.al.*, 2001).

Num outro estudo observacional a histeroscopia foi realizada antes e imediatamente após a curetagem uterina, por duas equipes médicas diferentes que desconheciam os resultados obtidos no outro procedimento. A histeroscopia revelou pólipos endometriais em 51 pacientes. Estes só foram diagnosticados pela curetagem uterina em 22 (43%) casos (GEBAUER, *et.al.*, 2001).

Desta forma a curetagem uterina não é um método adequado para o diagnóstico e exérese dos pólipos endometriais. Além disso a realização da curetagem requer internação hospitalar e anestesia, implicando num custo elevado e maior taxa de complicações incluindo perfuração uterina (6 a 13 por 1000 pacientes) e infecção (3 a 5 por 1000 pacientes) (BETTOCCHI, *et.al.*, 2001).

Atualmente há uma tendência a realizar procedimentos minimamente invasivos como o ultra-som transvaginal e a histeroscopia com biópsia dirigida para o diagnóstico das patologias endometriais (CLARK, *et.al.*, 2002).

A histeroscopia é a técnica endoscópica aplicada à ginecologia que permite o exame direto da cavidade uterina, através de equipamento óptico acoplado a uma fonte de iluminação e de um meio distensor, o gás carbônico, que possibilita o afastamento das paredes uterinas musculares e a visualização do seu interior.

Como técnica especializada a histeroscopia surgiu no final do século XIX, quando o médico italiano Diomedes Pantaleoni publicou, em 1869, um trabalho

relatando o diagnóstico de polipose endometrial numa paciente de 60 anos que apresentava metrorragia sem causa definida. Isso foi possível com a adaptação de um aparelho já denominado Endoscópio, idealizado em 1853 pelo francês Desormeaux, com o objetivo de inspeção uretral. A histeroscopia, nessa época, não conseguiu muitos seguidores, porque os endoscópios eram considerados instrumentos complicados de manusear e pela dificuldade que havia de examinar a cavidade uterina, virtual, fechada pelo contato de suas paredes (LOYOLA, 1998)

Vários progressos tecnológicos viabilizaram a realização da histeroscopia como o desenvolvimento do sistema óptico, conseguido pela introdução de lentes de aproximação no interior dos endoscópios, realizada por Nitze em 1879, aperfeiçoadas por Hopkins em 1960. Em 1980, o francês Jacques Hamou desenvolveu o microcolpo-histeroscópio, que além de histeroscopia panorâmica, permite o exame citológico através de aumento de 150 vezes, em técnica de contato. Ocorreu paralelamente, o desenvolvimento de um sistema de iluminação adequado que se iniciou em 1879 com a invenção da lâmpada elétrica, diminuindo os inconvenientes do calor produzido pela luz incandescente que ficava próxima a face do observador. Em 1952, Vulmière, Gladú e Fourestier conseguiram a transmissão da luz produzida em fonte geradora distante do endoscópio, por intermédio de um bastão de quartzo. Finalmente ocorreu o desenvolvimento de um sistema de distensão da cavidade uterina. Em 1950, Norment e Silander dilatavam a cavidade uterina com balão de borracha transparente, inflado com água pura ou ar atmosférico. Mencken, em 1968, preconizou o uso de líquidos de alta densidade como meio distensor, por não se misturarem com o sangue. Em 1970, Lindemann, de Hamburgo, construiu um aparelho insuflador de gás carbônico para uso em histeroscopia. Foi a partir daí que a histeroscopia conquistou lugar de destaque

entre os métodos mais eficientes à investigação clínica de rotina em Ginecologia (*Op.cit*, 1998).

“O desenvolvimento da histeroscopia permitiu ao clínico a avaliação de uma parte do corpo que antes só era acessível através da dilatação e curetagem uterina. A capacidade de realizar um diagnóstico adequado e a realização de procedimentos histeroscópicos cirúrgicos para tratar várias condições patológicas tem sido úteis na redução no número de hysterectomias realizadas”(SERDEN, 2000, pág. 277).

A histeroscopia tem se mostrado muito útil na avaliação da causa de sangramento uterino anormal, entre outras indicações. Cerca de 60% das histeroscopias ambulatoriais são realizadas por sangramento uterino anormal (*Op.cit.*, 2000).

Inúmeros trabalhos foram realizados comparando o desempenho diagnóstico do ultra-som e da histeroscopia. Um estudo realizado com 81 mulheres apresentando sangramento pós-menopausa, comparando a espessura endometrial determinada pelo ultra-som transvaginal e os achados histeroscópicos, com os resultados histológicos obtidos por curetagem uterina mostrou que o ultra-som transvaginal detectou condições patológicas em 46 dos 48 casos em que estas estavam presentes, quando a espessura endometrial era $\geq 5\text{mm}$ (sensibilidade de 95,8% e especificidade de 45,5%, valor preditivo positivo de 71,9% e valor preditivo negativo de 88,2%), sugerindo ser esse um bom ponto de corte para o espessamento endometrial. A histeroscopia também detectou 46 dos 48 casos de condições patológicas, mas com maior especificidade (sensibilidade

de 95,3% e especificidade de 93,9%, valor preditivo positivo de 95,3% e valor preditivo negativo de 93,9%) (HALLER, *et.al.*, 1996).

Outro estudo não encontrou casos de câncer de endométrio em pacientes com espessura endometrial ao ultra-som ≤ 5 mm mostrando ser esse um bom ponto de corte para a classificação de espessamento endometrial em pacientes na pós-menopausa que não fazem uso de terapia de reposição hormonal. A histeroscopia mostrou sensibilidade de 97,5% e especificidade de 100% para o diagnóstico de câncer endometrial (LOVERRO, *et.al.*, 1999).

A maioria dos estudos observacionais, como os acima descritos, para aferir o desempenho diagnóstico da histeroscopia foram realizados utilizando para comparação, resultados de análises histopatológicas como padrão ouro. Muitos apresentaram amostras pequenas e não havia descrição quanto ao cegamento. Além disso, alguns estudos foram realizados com população de pacientes internadas em algum centro de referência e outros utilizaram a população não hospitalar. Esses fatores podem explicar as variações nos resultados encontrados e influenciar a análise do desempenho do teste.

Em 2002 foi publicada uma revisão sistemática focalizada nos estudos observacionais nos quais os resultados da histeroscopia foram comparados com resultados de um padrão ouro, no caso a obtenção de estudo histopatológico. Nesse estudo os desfechos considerados foram o desempenho da histeroscopia para o diagnóstico do câncer de endométrio, patologia endometrial e achados normais. Desfechos secundários considerados foram o índice de falhas e de complicações do teste em questão. Foram calculadas a sensibilidade, especificidade e razões de probabilidade para cada estudo incluído com intervalo de confiança de 95% (I.C. 95%). As razões de probabilidade indicam o quanto um achado de um exame histeroscópico aumenta ou diminui a probabilidade de ter câncer de endométrio ou patologia endometrial. A

sensibilidade da histeroscopia foi de 86,4% (IC 95%, 84,0% - 88,6%) e a especificidade de 99,2% (IC 95%, 99,1% - 99,3%) de acordo com 56 estudos para câncer de endométrio. A probabilidade pré-teste (prevalência da doença na população) aumentou de 3,9% (IC 95%, 3,7% - 4,2%) para 71,8% (IC 95%, 67,0% - 76,6%) em caso de histeroscopia positiva para câncer e diminuiu para 0,6% (IC 95%, 0,5% - 0,8%) quando o exame era negativo. A acurácia diagnóstica foi menor para patologia endometrial que para o câncer. A sensibilidade foi de 78% (IC 95%, 76,3% - 79,6%) e a especificidade foi de 95,8% (IC 95%, 95,6% - 96,1%). A probabilidade pré-teste aumentou de 10,6% (IC 95%: 10,2 - 11,0%) para 55,2% (IC 95%: 52,4%-57,8%) com um resultado positivo e caiu para 2,8% (IC 95%: 2,4%-3,0%) em caso de resultado negativo (CLARK, *et.al.*, 2002).

As taxas de falhas foram claramente descritas em 36 dos 65 estudos. A taxa total de falhas foi de 937 em 19.323 exames (4,9%, IC 95%: 4,6%-5,2%). As falhas ocorreram por estenose cervical, fatores anatômicos e estruturais e intolerância da paciente. Oito casos de complicações foram relatados e 25.409 procedimentos foram bem sucedidos (3,1%). As complicações foram: um caso de infecção pélvica; quatro casos de perfuração uterina; um caso de perfuração vesical; um caso de precipitação de crise hipocalcêmica e um episódio de angina (*Op.cit.*).

Esse estudo mostrou que a histeroscopia é um procedimento seguro, com baixa incidência de complicações graves e baixa taxa de falhas. Quando a cavidade endometrial é visualizada adequadamente, a histeroscopia apresenta elevada acurácia e é um teste clinicamente útil no diagnóstico do câncer de endométrio e das patologias endometriais. Outro aspecto importante é que a realização do teste influencia a conduta adotada para cada paciente.

Segundo CECI, 1999, a avaliação endometrial pelo ultra-som transvaginal é um bom método de rastreio para patologias endometriais, por ter alta sensibilidade, podendo sugerir a realização de outros procedimentos diagnósticos de maior especificidade como a histeroscopia, que permite ao observador identificar o tipo de lesão e obter biópsia dirigida.

Nos casos de câncer de endométrio, a histeroscopia é útil na avaliação de dois fatores prognósticos: a localização do tumor e as suas dimensões. A localização ístmica se associa a uma maior incidência de metástase ganglionar se comparada com lesão fúndica. Tumores de grandes dimensões, ocupando mais de um terço da cavidade, se associam a maior incidência de comprometimento linfático, e, dos que ocupam toda a cavidade, 58% invadem mais de um terço do miométrio. Além disso a histeroscopia permite distinguir o tumor de origem na cavidade uterina que atinge o canal cervical, do tumor infiltrado no canal (SILVEIRA, 2000, pág. 1310).

2.2.4) Classificação morfológica (histeroscópica) dos pólipos endometriais

A histeroscopia permite analisar a forma, volume, consistência e aspecto morfológico dos pólipos endometriais. Estes podem variar de tamanho, desde 1,0mm até uma massa que preenche toda a cavidade endometrial. Pólipos volumosos podem ultrapassar o orifício interno do colo, se estender pelo canal cervical e através do orifício externo do colo alcançar a vagina, sendo visíveis pelo exame especular. A superfície do pólipo é avermelhada e brilhante, podendo ser pálida nos pólipos atróficos. Ocasionalmente a ponta é hemorrágica, relacionada à irritação ou infarto. Geralmente são solitários, mas cerca de 20% são múltiplos. Eles podem se originar em qualquer parte da cavidade uterina, mais comumente no fundo e cornos. Pólipos endocervicais

localizados no terço distal do canal cervical podem ser mistos, contendo epitélio glandular endometrial e endocervical (KURMAN, 1994).

Em histeroscopia são classificados em funcionais, glandulares, fibrosos ou fibrocísticos (LOYOLA, 1998).

- **Funcionais:** formados por simples hipertrofia focal da camada funcional do endométrio, tem o mesmo aspecto do endométrio adjacente, costumam ser sésseis e se desfazem facilmente.
- **Glandulares:** quando adquirem estrutura pedicular constituída de tecido conjuntivo e feixe vascular próprio.
- **Fibrosos ou fibrocísticos:** com o desenvolvimento de massa de tecido conjuntivo, os pólipos adquirem consistência mais rígida tornando-se menos suscetíveis à deformação pela compressão das paredes uterinas, sendo denominados de pólipos fibrosos, fibrocísticos ou vesiculares. São comumente encontrados em pacientes na pós-menopausa que utilizam a longo prazo, medicações com efeito similar ao do estrogênio no endométrio, como o tamoxifen, alfa-metildopa, benzodiazepínicos, etc. Inicialmente essas medicações provocam múltiplos focos de proliferação das células do estroma, situadas sob a camada basal do endométrio atrófico que aparecem em relevo como pontos esbranquiçados dispersos. Em histeroscopia são denominadas “imagens em pingo de vela”. Com a continuidade do processo estimulador, estes focos de hiperplasia sub-basal crescem e sofrem liquefação por degeneração das camadas celulares mais altas, originando microvesículas que são vistas durante histeroscopias. Quando grupos de microvesículas crescem, aglomeram-se e sofrem fusão sob a camada basal, esta é

distendida e inflada pelo acúmulo de líquido, havendo primeiro a formação de estrutura semelhante a uma bolha baixa e larga, de superfície perolácea, como se o endométrio atrófico sofresse um enfisema sub-basal. Havendo crescimento pelo acúmulo de líquido mucóide, proveniente da degeneração celular, ocorrerá a formação do pólipó vesicular do endométrio atrófico, cuja cápsula é a camada basal inerte, que pode atingir grandes dimensões. Os vasos dessa camada ramificam-se e aumentam de volume, sendo visíveis em toda a superfície basal transformada em cápsula. É comum encontrarmos, durante histeroscopias na pós-menopausa, um mesmo endométrio com todas as formas evolutivas desses pólipos, o que nos faz pensar em defasagem de resposta a um único estímulo. Esses pólipos têm características benignas, mas podem cursar paralelamente com o câncer de endométrio, pela possibilidade de haver outro tipo de transformação pelo mesmo fator estimulante que originou a formação dos pólipos (*Op.cit*, página 72).

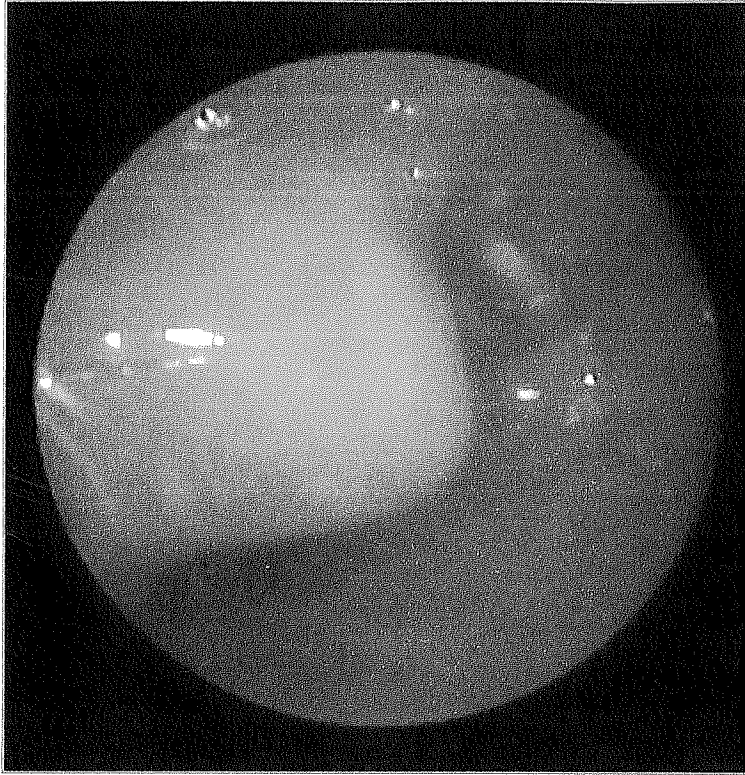


Figura 2: Pólipo endometrial funcional.

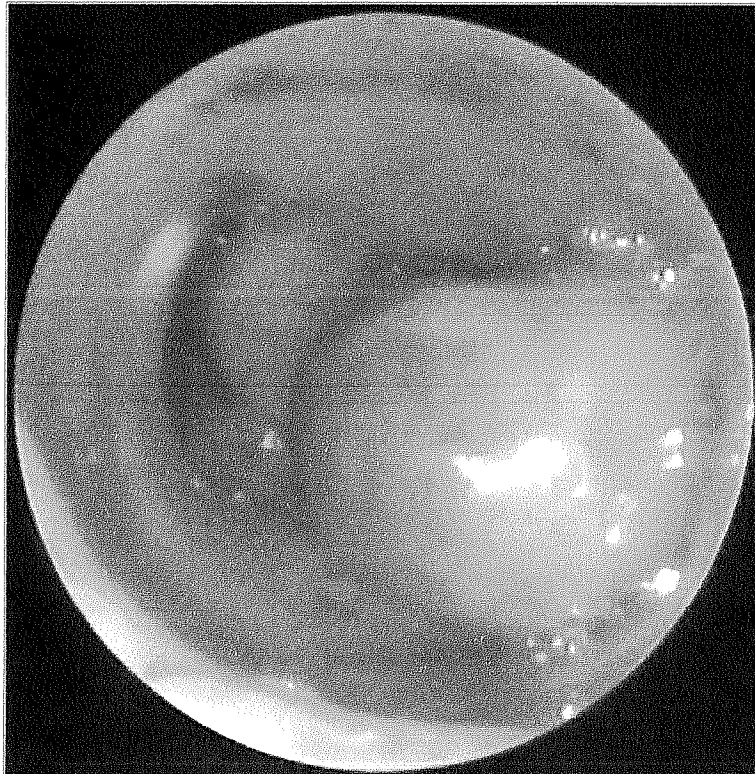


Figura 3: Pólipo endometrial glandular.

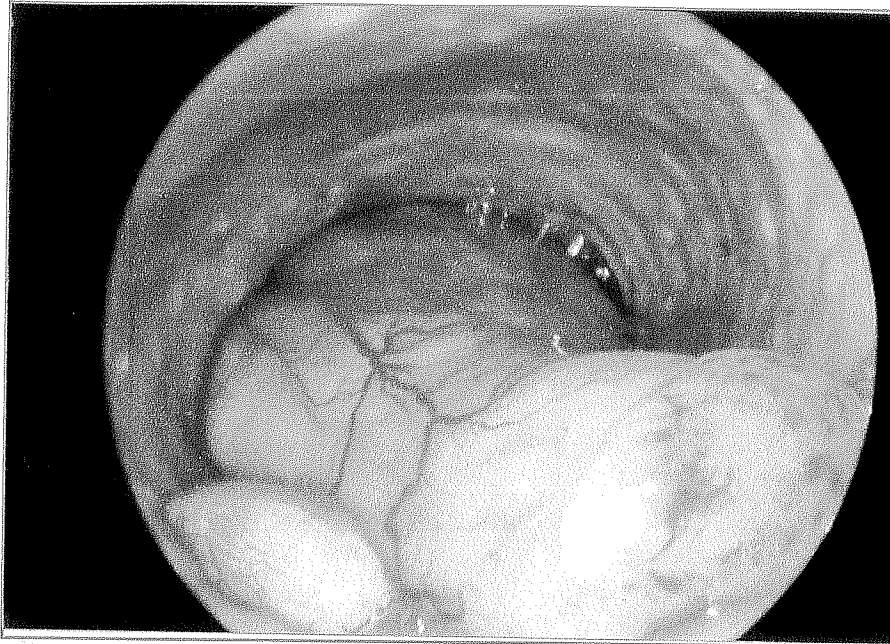


Figura 4: Pólipo endometrial fibroso ocupando toda a cavidade.²

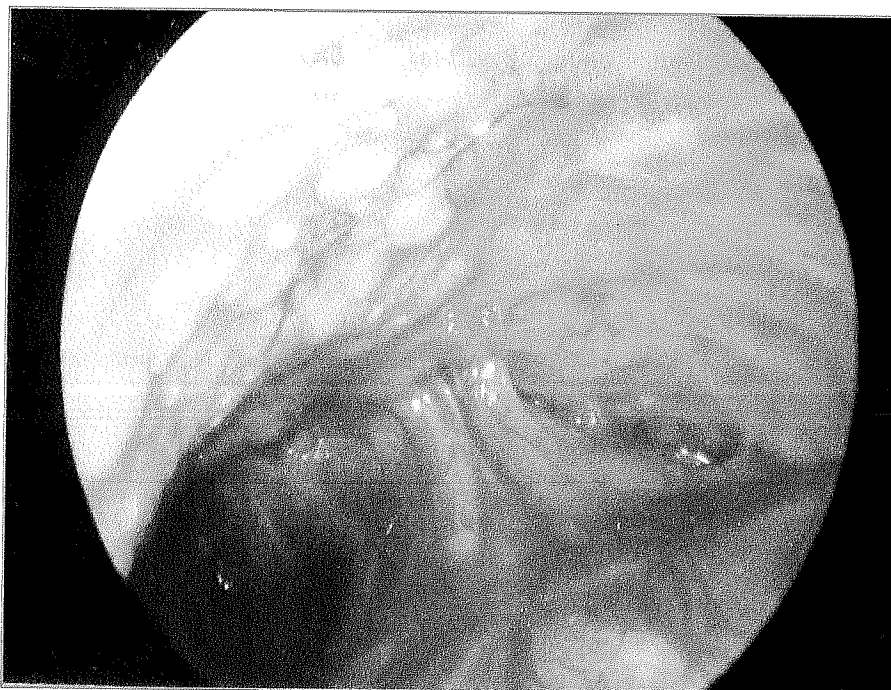


Figura 5: Pedículo de inserção do pólipo da figura 4.
Notar vasos de calibre aumentado.²

² Fotos cedidas pelo Dr. Affonso Loyola.



Figura 6: Pólipo endometrial fibroso em paciente usuária de Tamoxifen.

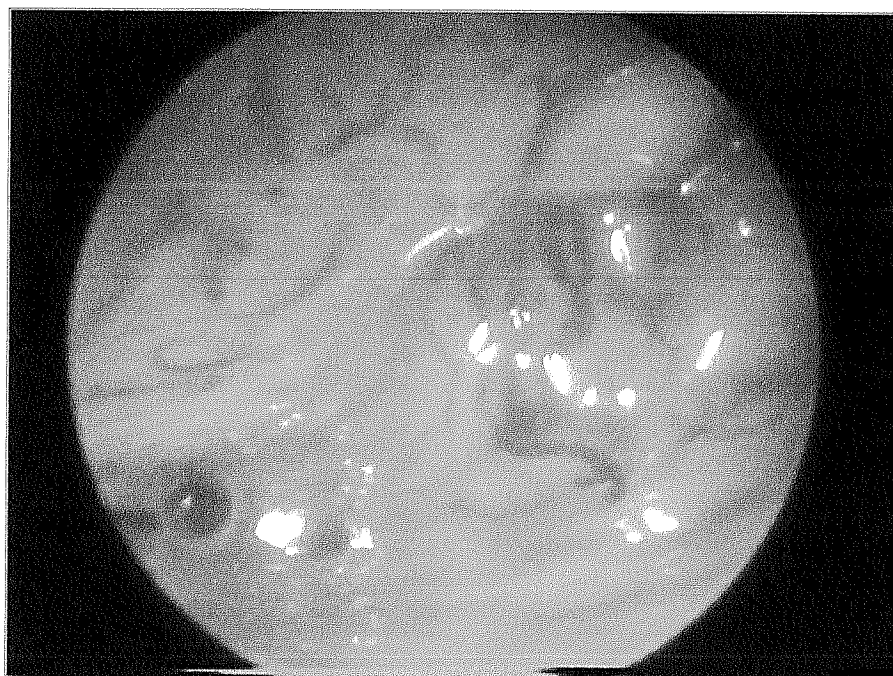


Figura 7: Câncer de Endométrio.

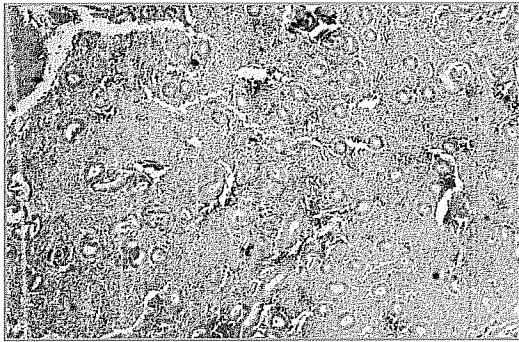


Figura 8: Pólipo funcional

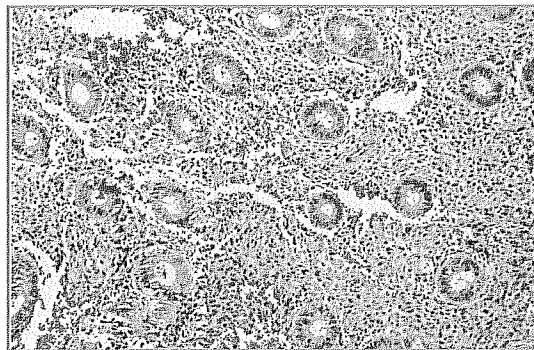


Figura 9: Pólipo funcional



Figura 10: Pólipo atrófico com áreas císticas



Figura 11: Pólipo atrófico

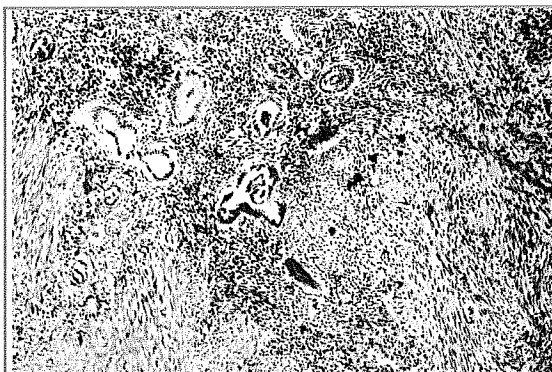


Figura 12 : Pólipo adenomatoso

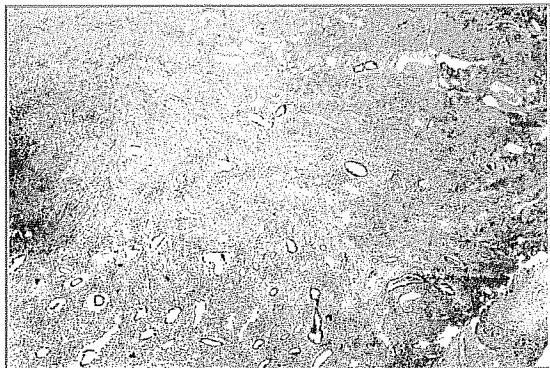


Figura 13 - Pólipo adenomatoso

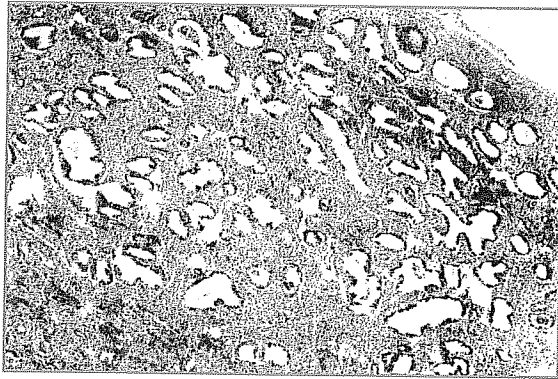


Figura14: Pólipo hiperplásico

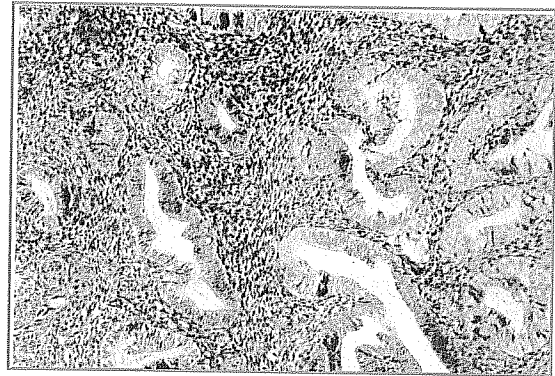


Figura 15: Pólipo hiperplásico com atipias

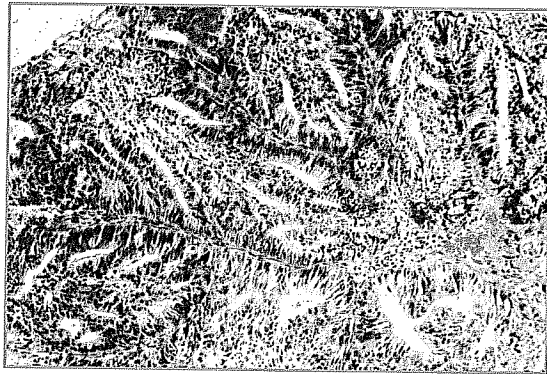


Figura 16: Pólipo com carcinoma

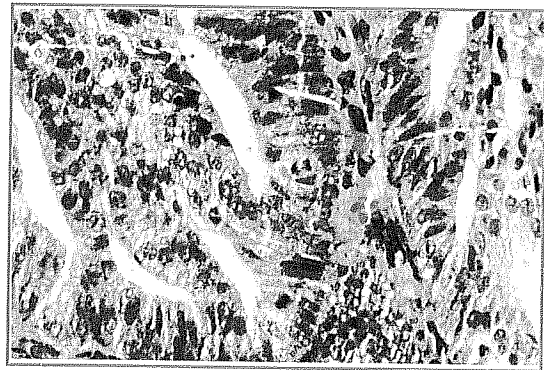


Figura 17: Pólipo com carcinoma

2.2.5) Classificação histopatológica dos pólipos endometriais

Caracteristicamente, uma porção variável das glândulas dos pólipos estão em fase diferente da do endométrio. Frequentemente as glândulas são irregulares e raramente são encontradas alterações secretoras. Vários tipos de metaplasia, mais comumente a escamosa, podem ocorrer nos pólipos, assim como hiperplasia e ocasionalmente carcinoma. (KURMAN, 1994)

Devido a sua diversidade morfológica, os pólipos foram subclassificados em grande extensão. A maioria pode ser classificado em um dos quatro grupos:

- **Hiperplásico:** as glândulas se assemelham as encontradas na hiperplasia difusa do endométrio, mostrando crescimento ativo e tamanhos e formas irregulares. É um tipo comum de pólipo que deriva da camada basal do endométrio, que é sensível ao estrogênio e pouco sensível à progesterona. Conseqüentemente, os vários graus de alterações proliferativas e hiperplásicas que ocorrem nos pólipos resultam do estímulo estrogênico.
- **Atróficos:** mostram epitélio glandular atrófico, colunar baixo a cubóide. As glândulas são aumentadas e podem apresentar dilatação cística. Esse tipo de pólipo é mais encontrado nas mulheres na pós-menopausa e provavelmente representa alterações regressivas de um pólipo funcional ou hiperplásico.
- **Funcionais:** mostram alterações semelhantes ao endométrio adjacente porque seguem as variações do ciclo menstrual.
- **Adenomiomatoso:** apresentam quantidades variáveis de músculo liso e tecido fibroso (KURMAN, 1994).

2.3) O potencial maligno dos pólipos endometriais

Há cerca de 40 anos acreditava-se que as pacientes portadoras de pólipos endometriais apresentavam maior risco de desenvolver carcinoma de endométrio. Essa conclusão era baseada em duas observações: primeiro na associação frequente dos pólipos endometriais com o carcinoma; e, segundo, pela frequência de carcinoma encontrado concomitantemente a pólipos endometriais ser superior a frequência de carcinoma encontrada em pólipos endocervicais (ARMENIA,1967). Nesse estudo, a associação dos pólipos endometriais com o carcinoma foi observada através de exame anátomo-patológico de material retirado em procedimentos cirúrgicos como a curetagem uterina ou histerectomia. Desta forma muitos casos de pólipo deixavam de ser diagnosticados, uma vez que pacientes assintomáticas não eram submetidas à esses procedimentos. Além disso, como já foi descrito a curetagem uterina nem sempre remove todos os pólipos endometriais. Quatrocentos e oitenta e duas pacientes com diagnóstico de pólipo endometrial realizado por curetagem uterina foram acompanhadas por um período médio de 12,6 anos. Destas, 17 pacientes desenvolveram carcinoma de endométrio (op.cit). Nesse estudo não havia grupo controle adequado (pacientes sem pólipo endometrial), no qual tenha sido aplicado a mesma metodologia, para que pudéssemos comparar a incidência da doença (carcinoma de endométrio) no grupo de pacientes com o fator de exposição (pólipo endometrial) e nas pacientes sem esse fator. O tipo de desenho do estudo em questão não nos permite concluir que a incidência de câncer de endométrio é maior nas pacientes com pólipo endometrial que na população geral, uma vez que não é um estudo de risco. Além disso, outros fatores considerados de risco para o desenvolvimento do câncer de endométrio (como a presença de hipertensão arterial, *diabetes mellitus* e obesidade) não foram avaliados. O fato de não avaliar outros fatores de risco induz à possibilidade de existir um viés de confundimento.

PETTERSON, 1985, realizou um estudo caso-controle com 98 pacientes apresentando diagnóstico de carcinoma de endométrio e 81 controles pareados pela idade e país de residência. Todas as pacientes, casos e controles, foram submetidas à curetagem uterina. No grupo de pacientes com câncer de endométrio a média do intervalo entre a última curetagem e o diagnóstico do câncer foi de 18,9 anos. Nenhuma paciente do grupo controle apresentava história de câncer de endométrio, nem havia sido submetida à histerectomia. Analizando-se os laudos histopatológicos do material obtido nas curetagens prévias observamos que os pólipos endometriais estavam presentes, de forma estatisticamente significativa, com maior frequência nos casos, 20%, que nos controles, 10%, (odds ratio = 3,4; I.C. 95% = 1,3 – 9,3). A hiperplasia de endométrio foi encontrada em 27% dos casos e 13% dos controles, (odds ratio = 3,6; I.C. 95% = 1,5 – 8,8), sugerindo que essas duas patologias são fatores de risco para o desenvolvimento do câncer de endométrio.

A ocorrência de carcinoma em pólipos endometriais foi descrita como sendo inferior à 0,5% (KURMAN, 1994). Na literatura poucos estudos foram encontrados relatando a prevalência de carcinoma em pólipos endometriais. Encontramos um estudo relatando a ocorrência de câncer no interior de pólipos endometriais em quatro pacientes na pós-menopausa em uso de terapia de reposição hormonal (MAIA Jr. *et.al.*, 1998). Também foi relatado a ocorrência de adenocarcinoma de células claras do endométrio confinado ao interior de um pólipo endometrial. O adenocarcinoma de células claras é um tipo raro de malignidade, respondendo por apenas 5% de todos os carcinomas endometriais (PASTNER, 1998). Esses estudos alertam para a ocorrência do carcinoma em pólipos endometriais mas são relatos de caso e desta forma não definem com que frequência isso ocorre na população.

Em 2000 foi publicado um estudo por BAKOUR, KHAN & GUPTA com 62 pacientes apresentando sangramento uterino anormal e pólipos endometriais diagnosticados por histeroscopia e removidos posteriormente para exame histopatológico. Nessa análise, 85,5% dos pólipos eram benignos (I.C. 95%: 76,72 a 94,25)³; 11,3% apresentavam hiperplasia (I.C. 95%: 3,41 a 19,17)² e 3,2% dos pólipos apresentavam malignidade (I.C. 95%: -1,18 a 7,58)².

Os intervalos de confiança amplos indicam que o tamanho da amostra é pequeno e os valores poderiam ser diferentes se a amostra fosse maior. Além disso, no caso da prevalência de malignidade os limites do intervalo de confiança incluem números negativos, indicando que a prevalência pode variar de um número negativo, valor que implica em prevalência muito baixa, até 7,58, prevalência elevada, o que para o clínico assumem significados bastante distintos. Outra limitação encontrada nesse estudo se refere ao fato de todas as pacientes incluídas apresentarem sangramento uterino anormal, frequentemente presente nas pacientes com câncer de endométrio. O autor não estudou pacientes assintomáticas portadoras de pólipos endometriais. Há, portanto, um viés de seleção, que pode estar superestimando a prevalência da doença nas pacientes com pólipos endometriais.

Segundo ANASTASIADIS, *et.al.*, 2000, a prevalência de pólipos endometriais nas pacientes com sangramento uterino anormal foi de 8,9%. Em 126 pólipos diagnosticados por curetagem uterina, 23,8% apresentavam alterações pré-invasivas (hiperplasia complexa e atípica) e 1,5% apresentavam degeneração maligna. Esse estudo não utilizou a histeroscopia como método diagnóstico para os pólipos endometriais. Estes foram diagnosticados por curetagem uterina, que deixa de retirar cerca de 43% dos pólipos como já foi descrito anteriormente (GEBAUER, *et.al.*, 2001).

³ Os intervalos de confiança foram calculados por nós.

Assim, a prevalência de pólipos encontrada pode estar subestimada, assim como a prevalência de alterações pré-invasivas e malignas nos pólipos. Outro problema identificado nesse estudo é que, semelhante ao estudo publicado por BAKOUR, KHAN & GUPTA, 2000, todas as pacientes apresentavam sangramento uterino anormal, não sendo incluídas no estudo as pacientes assintomáticas.

Segundo MAIA Jr., *et.al.*, 1998, o uso de estrogênios sem oposição pela progesterona eleva o risco de desenvolver carcinoma de endométrio nas mulheres na pós-menopausa. Esse risco é diminuído mas não completamente suprimido quando a progesterona é associada para prevenir a ocorrência de hiperplasia induzida pelos estrogênios. No entanto, a progesterona não reverte todas as formas de hiperplasia incluindo aquelas encontradas nos pólipos endometriais. Isso se deve à reduzida expressão de receptores de progesterona nas glândulas e estroma dos pólipos endometriais (MITTAL, *et.al.*, 1996). Assim, segundo MAIA Jr., *et.al.*, 1998, nas pacientes em uso de terapia de reposição hormonal, os pólipos respondem apenas aos efeitos proliferativos do estrogênio, o que contribui para a persistência de diferentes graus de hiperplasia em seu interior, favorecendo o aparecimento de carcinomas nos pólipos endometriais.

2.4) O Tamoxifen e a patologia endometrial

O tamoxifen é o tratamento hormonal de escolha para todos os estágios de câncer de mama, há cerca de 15 anos. Revisões em todo o mundo demonstraram os efeitos benéficos do tamoxifen em prolongar o tempo livre de doença e a sobrevivência das pacientes com tumores que apresentam receptores positivos para estrogênio e promoveram evidência indireta de que a terapia a longo prazo (maior que dois anos) é melhor que a terapia a curto prazo (menor que dois anos) (ASSIKIS, *et.al.*, 1996).

O tamoxifen é um não-esteroide de ação anti-estrogênica que bloqueia os efeitos promotores de crescimento estimulados pelo estrogênio no tecido mamário, principalmente por inibição competitiva dos receptores para esse hormônio. Essa ação interrompe uma série de vias autócrinas e parácrinas envolvidas na proliferação celular. Apesar do tamoxifen ser um inibidor do crescimento celular na mama, seus efeitos no restante do organismo variam, sendo caracterizados por efeitos mistos de ação anti-estrogênica e estrogênica. Um efeito estrogênico sem oposição progestagênica no útero, pode ter várias conseqüências (*Op.cit*, 1996).

Na literatura há inúmeras evidências de que o uso prolongado (maior que dois anos) do tamoxifen, promove alterações proliferativas no endométrio. Essas alterações tem um amplo espectro, variando das hiperplasias endometriais simples, às malignas, dos pólipos endometriais hiperplásicos, aos pólipos com alterações malignas (NOMIKOS, ELEMENOGLOU & PAPTATHEOPHANIS, 1998)

A patologia endometrial mais freqüentemente encontrada nas pacientes em uso de tamoxifen são os pólipos, principalmente se houver espessamento endometrial ao ultra-som transvaginal (endométrio ≥ 5 mm) (Mc GONIGLE, *et.al.*, 1998).

Os pólipos endometriais nas pacientes que usam tamoxifen podem alcançar grandes volumes, medindo até 4,0/5,0cm, muitas vezes ocupando toda a cavidade uterina. O exame histopatológico demonstra que o pólipo é composto por glândulas endometriais e estroma e contém múltiplos pequenos cistos em seu interior. A vascularização superficial é aumentada e podem ser encontradas alterações metaplásicas, áreas de hiperplasia, de atipia celular severa e malignidade (NOMIKOS, ELEMENOGLOU & PAPTATHEOPHANIS, 1998; TIMMERMAN & VERGOTE, 1996).

Vários estudos têm mostrado uma prevalência aumentada de pólipos endometriais nas pacientes que usam tamoxifen, enquanto em alguns casos, o crescimento neoplásico parece ocorrer nos pólipos. Uma explicação possível é que o tamoxifen favoreça o desenvolvimento de malignidade no pólipo. O fato desses pólipos se desenvolverem de atrofia cística do endométrio sugere um mecanismo diferente do encontrado com estrogênios convencionais (ASSIKIS, *et.al.*, 1996). Os efeitos típicos do tamoxifen no pólipo endometrial são: condensação estromal periglandular, metaplasia epitelial e diferentes graus de atipia (ISMAIL, 1994).

Na literatura há poucos estudos, com número pequeno de pacientes, relatando a ocorrência de carcinoma em pólipos endometriais em pacientes usuárias de tamoxifen. Em 1999, COHEN, *et.al.*, publicaram um estudo cujo objetivo era determinar a taxa de alterações malignas nos pólipos endometriais em pacientes tratadas com tamoxifen. Sessenta e sete pacientes portadoras de pólipos endometriais foram estudadas, após estarem usando tamoxifen por no mínimo seis meses. Os pólipos foram ressecados por cirurgia histeroscópica e foram submetidos à análise histopatológica. Dois dos sessenta e sete pólipos estudados, ou seja 3,0%, apresentavam alterações malignas. No grupo controle, formado por 1034 pacientes, cinco pólipos eram malignos, o equivalente a 0,48%. Nenhuma das variáveis testadas, incluindo fatores de risco para o câncer de endométrio, foi significativamente diferente entre os grupos. Desta forma a exposição ao tamoxifen pode ter contribuído para aumentar a taxa de malignidade nos pólipos e, segundo os autores, devem ser sempre ressecados.

Outro estudo, do mesmo autor, procurou identificar fatores de risco para o desenvolvimento de pólipos endometriais nas mulheres tratadas com tamoxifen para câncer de mama. Foram estudadas 54 pacientes que apresentaram pólipo endometrial após o mínimo de 6 meses de tratamento com tamoxifen, cujos pólipos foram

ressecados por histeroscopia. Esse grupo de pacientes foi comparado com um grupo controle formado por 210 pacientes usuárias de tamoxifen que não apresentavam patologia endometrial à histeroscopia. Os fatores de risco testados foram: características demográficas como idade, paridade, número de gestações e tabagismo; fatores de risco para o câncer de endométrio como idade da menarca e menopausa, idade no primeiro parto, peso, *diabetes mellitus*, hipertensão arterial, uso de terapia de reposição hormonal prévia e sangramento pós-menopausa; fatores associados ao câncer de mama como a duração da doença, duração do tratamento com tamoxifen, quimioterapia, radioterapia e espessamento endometrial ao ultra-som. Foram encontradas diferenças na idade da menopausa, média de 50,4 anos no grupo com pólipos e 48,7 anos no grupo controle ($p=0,0162$); peso, média de 72,8 kg no grupo com pólipos e 67,9 kg no grupo controle ($p=0,0364$); duração da doença (câncer de mama), média de 55,5 meses no grupo com pólipos e 35,5 meses no grupo controle ($p=0,0026$) e espessamento endometrial, média de 16,3 mm no grupo com pólipos e 11,8 mm no grupo controle ($p=0,0001$) (COHEN, *et.al.*, 2001).

Esse estudo apresenta uma limitação, podendo haver significância em outros fatores que não foi encontrada devido ao pequeno tamanho amostral. Outra limitação se refere à aferição do peso, quando não foi calculado o índice de massa corporal (I.M.C.), apenas considerada a média de peso nos dois grupos. Desta forma, o peso não pode ser considerado fator de risco, podendo as pacientes do grupo com pólipos apresentarem maior estatura que as do grupo controle e por isso a média de peso ser maior nesse grupo.

Certamente o tratamento com tamoxifen não é o único fator importante envolvido, já que a maioria das mulheres em uso de tamoxifen apresentam endométrio

atrófico. Outros fatores como o genético e os fatores de risco para o câncer de endométrio precisam ser melhor estudados.

3) JUSTIFICATIVA

Em virtude do pólipo endometrial ser uma patologia bastante incidente nas mulheres no climatério (período que sucede a última menstruação na mulher, ou menopausa); da escassez de dados bibliográficos a respeito da prevalência e incidência de alterações pré-invasivas e malignas em pólipos endometriais e dos fatores possivelmente associados; e em virtude da controvérsia existente em relação a conduta a ser adotada nesses casos, foi realizado esse estudo.

Esse estudo foi realizado para sugerir estudos de conduta clínica e ressaltar a possibilidade de coexistência dessas patologias, o seu aspecto à histeroscopia e os fatores associados, orientando o observador.

4) OBJETIVO

4.1) Principal

Conhecer a frequência de câncer em pacientes com pólipos endometriais e os possíveis fatores associados.

4.2) Secundários

Como objetivos secundários, destacamos:

4.2.1) Descrever a prevalência de lesões pré-invasivas e malignas em pólipos endometriais diagnosticados pela histeroscopia, nas pacientes acompanhadas no serviço de ginecologia do Instituto Fernandes Figueira IFF/ FIOCRUZ.

4.2.2) Correlacionar a prevalência de alterações pré-invasivas e malignas em pólipos endometriais, bem como a sua classificação histopatológica, com o aspecto macroscópico do pólipo, visualizado na histeroscopia..

4.2.3) Descrever a frequência de fatores que possam influenciar essa prevalência, como o uso de terapia de reposição hormonal e tamoxifen e aspectos clínicos da paciente portadora de pólipo endometrial, como idade, tempo de menopausa, hipertensão arterial, diabetes mellitus, uso de propranolol e de metildopa.

5) MATERIAL E MÉTODOS

5.1) Do desenho do estudo

Foi realizado um estudo descritivo tipo corte transversal, com pacientes atendidas no ambulatório de histeroscopia do Instituto Fernandes Figueira.

“Os estudos de interesse descritivo, são *a priori*, ou seja, sem planejamento e execução não tem por objetivo a validação de hipóteses causais, sendo programados para a observação e descrição de eventos epidemiológicos em uma comunidade, para fins de planejamento de seus serviços de saúde.”
(ROUQUAYROL, 1994).

O Instituto Fernandes Figueira, unidade pertencente à Fundação Oswaldo Cruz é uma instituição de assistência à mulher e à criança que ocupa importante papel no

cenário das instituições públicas do Rio de Janeiro. Dentre as várias atividades desempenhadas pelo Instituto, ressaltam-se aquelas exercidas pelo Departamento de Ginecologia. Este é constituído basicamente por duas frentes de assistência: Unidade de Pacientes Externos (assistência ambulatorial e realização de exames complementares de alta complexidade para diagnóstico em ginecologia como histeroscopia, colposcopia e urodinâmica) e Unidade de Pacientes Internos (enfermaria de ginecologia).

5.2) Da metodologia aplicada

Todas as pacientes foram submetidas à exame histeroscópico à nível ambulatorial, no Instituto Fernandes Figueira, exame realizado com óptica modelo Hamou 1, de 5mm, fonte de luz de Xenon, sob distensão gasosa (CO₂). Todos os exames foram realizados por apenas um examinador (Dra. Virgínia Siqueira) e os pólipos foram classificados de acordo com a classificação histeroscópica, em pólipos funcionais, glandulares e fibrosos ou fibrocísticos. Quando evidenciamos alterações suspeitas da presença de atipia ou malignidade nos pólipos, estes foram classificados como atípicos. Os critérios de suspeição considerados foram: a presença de vascularização aumentada com vasos atípicos, isto é, com cruzamento arterio-venosos e/ou vasos sinuosos de aspecto cerebróide, aspecto irregular e a presença de necrose. Desta forma os pólipos foram classificados em quatro categorias.

Testamos uma nova classificação histeroscópica para os pólipos, de acordo com a suspeita de alterações pré-invasivas e invasivas, dividindo a classificação acima descrita em duas categorias: pólipos suspeitos de apresentar atipia ou malignidade e pólipos de aspecto benigno.

As variáveis estudadas foram: a idade; tempo de menopausa; uso de terapia de reposição hormonal e tamoxifen, levando-se em consideração a dose e o tempo de

tratamento, assim como o tipo e droga utilizada na terapia de reposição hormonal; a presença de diabetes mellitus e hipertensão arterial; o uso de propranolol e metildopa, dose e tempo de uso dessas medicações; a indicação do exame e os achados ultrassonográficos, nas pacientes submetidas ao ultra-som. Os dados foram coletados de forma retrospectiva, através do preenchimento de formulário próprio padronizado⁵, mediante consulta nos registros médicos das pacientes.

Foram enviados às pacientes termos de consentimento para participação na pesquisa mesmo após a realização da cirurgia.

Como já é rotina do serviço de Ginecologia do Instituto Fernandes Figueira, os pólipos endometriais foram retirados por histeroscopia cirúrgica, curetagem uterina ou histerectomia, dependendo do volume do pólipo e das características clínicas de cada paciente. O material foi submetido à análise histopatológica no Departamento de Patologia do Instituto Fernandes Figueira, sob supervisão da patologista responsável (Dra. Aparecida Tristão), que desconhecia o resultado da histeroscopia. Foi utilizada a classificação histopatológica descrita para classificar os pólipos retirados.

5.3) Da seleção das pacientes

Foram considerados critérios de inclusão no estudo as mulheres que apresentaram pólipo endometrial diagnosticado pela histeroscopia, independente da idade, tipo ou aspecto do pólipo.

As pacientes que não puderam ser operadas no Instituto Fernandes Figueira foram encaminhadas à outras instituições. Buscamos nesses hospitais as informações sobre essas pacientes.

⁵ Vide anexo 1

Foram excluídas do estudo as pacientes com diagnóstico histeroscópico de pólipos endometriais que ainda não foram submetidas à exérese do pólipo.

5.4) Da análise dos resultados

Após a exérese dos pólipos endometriais e conhecendo-se os dados do exame histopatológico foi verificada a prevalência de lesões pré-invasivas e malignas nos pólipos endometriais e a frequência dos fatores citados.

Foi utilizado o programa Epiinfo 6.04 para os cálculos estatísticos. Utilizamos nível de significância de 5%. Para o cálculo da diferença de proporções foi utilizado o teste do qui-quadrado. Quando o valor de uma das frequências esperadas foi menor que 5, aplicamos o teste exato de Fisher. Para o cálculo de diferença de médias foi utilizado o teste de Kruskal-Wallis. Este teste não paramétrico é utilizado para observações provenientes de amostras pequenas, de distribuições não normais, ou quando as variâncias não são homogêneas. (DAWSON-SAUNDERS & TRAPP, 1994)

Para avaliar o grau de concordância entre as classificações histeroscópica e histopatológica calculamos o coeficiente Kappa. Este é o teste estatístico mais comumente utilizado para medir a concordância entre duas observações e pode ser definido como o grau de concordância além do esperado ocorrer simplesmente pelo acaso (Op.cit., pág. 115).

5.5) Do cálculo da amostra

Foi realizado o cálculo do tamanho amostral para a prevalência com intervalo de confiança de 95% e chegamos ao número de 92 pacientes.

Figura 18: Fórmulas para o cálculo do intervalo de confiança de 95% da prevalência e do tamanho amostral:

Fórmula para cálculo do intervalo de confiança de 95% da prevalência

$$\text{I.C. 95\%} = z \pm 1,96 \frac{\sqrt{p(1-p)}}{N}$$

Onde: P = prevalência; N = tamanho amostral; Z = 1,96

Fórmula para cálculo do tamanho amostral:

$$N = \frac{z^2 \times P(1-P)}{D^2}$$

Onde: N = tamanho amostral; Z = 1,96; P = prevalência esperada
D = distância entre o limite superior e inferior da prevalência esperada

Fonte: Larson, 1982

6) CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Todas as pacientes foram submetidas à histeroscopia diagnóstica por apresentarem indicação clínica de realizar o exame. As principais indicações são: sangramento uterino anormal e/ou espessamento endometrial ao ultra-som (espessura endometrial maior ou igual a 5 mm nas mulheres que não usam terapia de reposição hormonal e maior ou igual a 10mm nas mulheres que usam). As pacientes que são atendidas no ambulatório de ginecologia do IFF que apresentam sangramento uterino anormal e/ou espessamento endometrial ao ultra-som são rotineiramente encaminhadas para realização de histeroscopia diagnóstica no mesmo serviço.

No Departamento de Ginecologia do Instituto Fernandes Figueira a conduta adotada é a exérese de todos os pólipos endometriais. Os pólipos são diagnosticados por histeroscopia e retirados pelo mesmo método ou por histerectomia, dependendo de critérios clínicos de cada paciente e o material retirado é enviado para exame histopatológico.

Solicitamos parecer do Comitê de Ética do hospital que foi favorável à realização desse estudo.

7) RESULTADOS

1) Descrição da população

Noventa e nove pacientes preencheram os critérios de inclusão e suas características pessoais e em termos das variáveis estudadas encontram-se na tabela abaixo (Tabela 4).

Todas as pacientes em uso de terapia de reposição hormonal (10,1%), usavam 0,625mg de estrogênios conjugados e 2,5mg de acetato de medroxiprogesterona em esquema contínuo, administrado por via oral.

As quatro pacientes em tratamento com tamoxifen para câncer de mama estavam em uso da droga no momento do diagnóstico histeroscópico do pólipó endometrial. Três usavam o tamoxifen por um período de dois anos e uma paciente por um ano.

Das oito pacientes usuárias de propranolol obtivemos informação quanto à dose do medicamento utilizada em seis pacientes: quatro pacientes em uso de 40mg/dia de propranolol e duas pacientes em uso de 80mg/dia. Em relação ao tempo de uso do propranolol, a informação estava disponível em três pacientes, uma usando propranolol há um ano, outra há três anos e terceira há sete anos.

Nenhuma paciente fazia uso de metildopa. Esta informação estava disponível em 96 das 99 pacientes.

O tipo de procedimento mais frequentemente utilizado para a exérese dos pólipos endometriais foi a cirurgia histeroscópica, em 66 das 93 pacientes que realizaram tratamento. Destas, duas pacientes não necessitaram de intervenção cirúrgica com anestesia, sendo a exérese do pólipó realizada à nível ambulatorial pela histeroscopia e o material enviado para estudo histopatológico. Ambas foram

submetidas à exame histeroscópico no seguimento, cerca de um mês após a retirada do pólipó e apresentavam exame normal, sem qualquer evidência residual do pólipó.

Tabela 4: Características pessoais, fisiológicas e clínicas, além de motivo de realização da histeroscopia, achados ultrassonográficos, resultados de biópsias e tratamento realizado em 99 pacientes incluídas no estudo (IFF, 2003)

Variável	M (DP, IC 95%)	N (%; IC 95%*)
Idade	48 (10; 46,0-50,0)	-
Idade por faixa		
20 - 29	-	3 (3,0)
30 - 39	-	16 (16,2)
40 - 49	-	26 (26,3)
50 - 59	-	35 (35,4)
60 - 69	-	12 (12,1)
70 - 79	-	5 (5,1)
80 - 89	-	2 (2,0)
Fase do climatério		
Menopausa	-	53 (53,5; 43,5-63,1)
Pre-menopausa	-	26 (26,3; 17,6-35,0)
Desconhecido**	-	20 (20,2)
Anos menopausa	8,1 (7,7; 6,0-10,2)	-
Uso TRH	-	9 (9,0; 6,9-27,1)
Uso Tamoxifen	-	4 (4,0; 0,1-7,8)
Hipertensão	-	27 (27,6; 18,7-36,4)
Desconhecido**	-	1 (1,0)
Diabetes	-	9 (9,2; 3,5-14,9)
Desconhecido**	-	1 (1,0)
Uso Propranolol	-	8 (8,3; 2,8-13,8)
Desconhecido**	-	3 (3,1)
Uso Metildopa	-	0 (0,0)
Indicação para Histeroscopia		
Sangramento uterino anormal	-	62 (64,6; 55,2-74,0)
Ultra-som anormal	-	29 (30,2; 21,1-39,2)
Esterilidade	-	3 (3,1; -0,3-6,5)
Outros***	-	2 (2,1; -0,7-4,9)
Achados ultrassonográficos		
Espessamento endometrial	-	37 (37,8; 28,2-47,4)
Sugere pólipó endometrial	-	31 (31,6; 22,4-40,8)
Miomatose uterina	-	7 (7,1; 7,0-12,8)
Exame normal	-	2 (2,0; -0,7-4,7)
Outros****	-	2 (2,0; -0,7-4,7)
Exame não realizado	-	19 (19,4; 11,6-27,2)
Desconhecido**	-	1 (1,0)
Biópsia de endométrio	-	16 (16,2; 8,9-23,4)
Tratamento realizado		
Cirurgia histeroscópica	-	66 (70,9; 61,6-80,1)
Histerectomia	-	19 (20,4; 12,2-28,6)
Curetagem uterina	-	8 (8,6; 2,9-14,3)

* Os intervalos de confiança foram calculados para médias e proporções.

** Desconhecido: informação não disponível.

*** Outras indicações: anomalia uterina, avaliação pré-miomectomia, avaliação de DIU, puerpério.

****Outros achados ultrassonográficos: útero bicorno, DIU deslocado, restos ovulares, metaplasia óssea, adenomiose.

Dez pacientes foram encaminhadas à hospitais terciários por apresentar alto risco cirúrgico (ASA III/IV) para a realização do procedimento terapêutico proposto no IFF. As instituições para as quais foram encaminhadas foram as seguintes: INCA, Hospital Geral de Bonsucesso, Hospital de Ipanema, Hospital dos Servidores do Estado e Hospital Cardoso Fontes. Buscamos nesses hospitais as informações sobre essas pacientes, obtendo sucesso em apenas quatro. Estas haviam sido tratadas no Hospital de Ipanema (duas), no INCA e no Hospital Cardoso Fontes.

Destas pacientes, duas foram submetidas à curetagem uterina na qual não foi retirado o pólipó, conforme laudo histopatológico da curetagem. As duas pacientes, operadas no INCA e no Hospital Cardoso Fontes, apresentavam pólipó endometrial do tipo fibroso à histeroscopia, e por não apresentarem resultado histopatológico do pólipó foram excluídas da análise histopatológica final. Cinco pacientes não foram localizadas em seus endereços e desta forma não obtivemos a informação sobre o tratamento realizado ou em que unidade hospitalar. Uma paciente faleceu e não chegou a ser submetida à cirurgia. Essas oito pacientes foram consideradas como perdas, sendo realizada uma análise de sensibilidade para estimativa de pior e melhor resultados).

2) Objetivo principal: conhecer a prevalência de lesões pré-invasivas e malignas nos pólipos endometriais

A prevalência de lesões malignas e pré-invasivas encontrada nos pólipos endometriais é mostrada na Tabela 5. Os pólipos foram classificados de acordo com a classificação histopatológica descrita na fundamentação teórica. No entanto, para essa análise agrupamos os pólipos em três categorias: benigno, que inclui os tipos hiperplásico, adenomiosmatoso e atrófico; pré-maligno ou com atipia celular; e maligno, com células cancerígenas encontradas no pólipó.

Tivemos acesso ao resultado do exame histopatológico em 91 das 99 pacientes, uma vez que tivemos oito perdas.

Tabela 5: Prevalência de lesões malignas e pré-invasivas em 91 das 99 pacientes incluídas no estudo (IFF, 2003)

Histopatológico	N	%	% Cum.*	IC 95%**
Pré-maligno	2	2,2	2,2	-0,8-5,2
Maligno	2	2,2	4,4	-0,8-5,2
Benigno	87	95,6	100,0	91,4-99,8
Total	91	100	100,0	

* Percentual cumulativo.

** Intervalo de confiança de 95% para as proporções.

3) Objetivo secundário: classificação histeroscópica x classificação histopatológica

Na Tabela 6 está demonstrada a frequência dos tipos de pólipos de acordo com o seu aspecto morfológico à histeroscopia. Foi utilizada a classificação histeroscópica descrita na fundamentação teórica.

Os pólipos fibrosos classificados como atípicos apresentavam vascularização aumentada com vasos atípicos, isto é, com cruzamento arterio-venosos e/ou vasos sinuosos de aspecto cerebróide.

Tabela 6: Classificação Histeroscópica dos Pólipos em 99 pacientes incluídas no estudo (IFF, 2003)

CLASSIFICAÇÃO HISTEROSCÓPICA	N	%	IC 95%
Funcional	2	2,0	-0,8 a 4,8
Glandular	31	31,3	22,2 a 40,4
Fibroso	56	56,6	46,8 a 66,3
Fibroso atípico	10	10,1	4,2 a 16,0
Total	99	100,0	

A Tabela 7 mostra a frequência dos tipos de pólipos de acordo com a classificação histopatológica.

Tabela 7: Classificação histopatológica dos pólipos em 91 pacientes incluídas no estudo (IFF, 2003)

CLASSIFICAÇÃO HISTOPATOLÓGICA	N	%	I.C. 95%
Hiperplásico	33	36,3	26,4-46,1
Atrófico	26	28,6	19,3-37,8
Funcional	17	18,7	10,7-26,7
Adenomiomatoso	7	7,7	2,2-3,2
Não classificado	4	4,4	0,2-8,6
Pré-maligno	2	2,2	-0,8-5,2
Maligno	2	2,2	-0,8-5,2
Total	91	100	

Alguns pólipos hiperplásicos e atróficos apresentavam dilatação cística dos orifícios glandulares de aspecto benigno, característica que pode ser observada nesses tipos de pólipo, segundo KURMAN, 1994. Eles foram classificados conforme seu aspecto dominante.

Quatro pólipos não foram classificados por motivos diversos: um não foi analisado no Instituto Fernandes Figueira; dois apresentavam características de duas categorias distintas, não havendo um aspecto dominante; e o quarto, de aspecto misto, endometrial e endocervical que na histeroscopia foi observado como um pólipo endometrial volumoso que ultrapassava o orifício interno do colo e ocupava o terço distal do canal cervical.

As Tabelas 8 e 9 mostram a correlação entre as duas classificações.

Tabela 8: Correlação entre a classificação histeroscópica e a classificação histopatológica em 91 pacientes incluídas no estudo (IFF, 2003)

Classificação Histeroscópica	Classificação Histopatológica							Total
	Hiperplásico	Atrófico	Funcional	Adenomatoso	Não classificado	Pré-maligno	Maligno	
Funcional	0	0	2	0	0	0	0	2
Glandular	11	4	11	3	2	0	0	31
Fibroso	20	20	4	4	2	0	0	50
Fib. Atípico	2	2	0	0	0	2	2	8
Total	33	26	17	7	4	2	2	91

Podemos notar, observando a distribuição dos casos pelas categorias (Tabela 8), que a classificação histeroscópica não permite predizer, com razoável acurácia, o resultado histopatológico. Vale ressaltar que, ao analisar esses dados, os quatro casos de pólipos com alterações malignas e pré-invasivas apresentaram-se à histeroscopia como pólipos fibrosos com vasos atípicos.

Procuramos analisar a concordância entre uma nova categorização da classificação histeroscópica e histopatológica como mostra a Tabela 9. Nesta análise, agrupamos os pólipos pré-malignos e malignos numa só categoria. O coeficiente kappa obtido, de 64,6%, mostra boa correlação entre estas categorias e o resultado histopatológico final.

Tabela 9: Correlação entre as conclusões histeroscópica e histopatológica, re-categorizadas em 91 pacientes incluídas no estudo (IFF, 2003)

Classificação Histeroscópica	Classificação Histopatológica		
	Benigno	Pré-maligno + Maligno	Total
Benigno	83	0	83
Suspeito	4	4	8
Total	87	4	91

- Concordância observada: 95,6%
- Concordância esperada ao acaso: 87,5%
- Coeficiente Kappa: 64,6%
- $P < 0,0000001$

4) Análise de Sensibilidade da estimativa da prevalência considerando as perdas

As perdas constituem uma limitação do estudo. Com o objetivo de estimar a real estimativa caso não houvessem perdas, realizamos uma análise de sensibilidade considerando duas hipóteses:

- 1) a de que em todas as pacientes perdidas os pólipos apresentavam alterações pré-invasivas e malignas e;
- 2) a de que em todas as pacientes perdidas os pólipos eram benignos, como mostra a Tabela 10.

Tabela 10: Análise de sensibilidade do cálculo da prevalência considerando as perdas

Hipóteses	Total de casos	Total de pré-malignos e malignos	Prevalência % (IC 95%)
Caso todas as perdas fossem pólipos benignos	99	4	4,0 (0,1-7,9)
Caso todas as perdas fossem pólipos pré-malignos e malignos	99	11	11,1 (4,9-17,3)

5) Análises complementares

Com o objetivo de verificar a correlação entre os achados ultrassonográficos e os diagnósticos finais em nossa amostra confrontamos os achados ultrassonográficos nas 72 pacientes que realizaram este exame com a análise histopatológica dos pólipos (Tabela 11).

Tabela 11: Correlação entre o diagnóstico ultrassonográfico e o resultado histopatológico em 91 das 99 pacientes incluídas no estudo (IFF, 2003)

Ultra-som	Classificação Histopatológica			Total
	Benigno	Pré-maligno	Maligno	
Espessamento endometrial	31	0	2	33
Sugere pólipo endometrial	28	0	0	28
Miomatose uterina	7	0	0	7
Outros *	2	0	0	2
Normal	2	0	0	2
Não Realizado	17	2	0	19
Total	87	2	2	91

*Outros: anomalia uterina, DIU deslocado, sugestivo de restos ovulares, sugestivo de metaplasia óssea, sugestivo de adenomiose.

O achado ultrassonográfico mais frequente foi o espessamento endometrial, verificado em 43% das pacientes, seguido da imagem sugestiva de pólipo endometrial, em 38,9%. Podemos notar que o ultra-som foi normal em 2,7% dos casos que apresentavam pólipo endometrial. Demonstrou miomatose uterina e outros achados em 12,5% das pacientes. Nos dois casos em que havia malignidade, o ultra-som evidenciou espessamento endometrial. O exame não foi realizado em duas pacientes com alterações pré-invasivas nos pólipos.

A tabela 12 mostra a correlação da indicação do exame histeroscópico com os dados histopatológicos dos pólipos.

Tabela 12: Indicação da Histeroscopia versus Classificação Histopatológica em 89 das 99 pacientes incluídas no estudo (IFF, 2003)

Indicação	Classificação Histopatológica				
	Benigno	Pré-maligno	Maligno	Total	%
S.U.A.*	53	2	2	57	64,0
U.S.A.**	27	0	0	27	30,3
Esterilidade	3	0	0	3	3,8
Outros***	2	0	0	2	2,2
Total	85	2	2	89	100

* Sangramento uterino anormal

** Ultra-som anormal

*** Outros: anomalia uterina, avaliação pré-miomectomia, avaliação de DIU, puerpério, abortamento habitual.

A informação quanto à indicação para o exame histeroscópico estava disponível em 89 das 91 pacientes. Em dois casos, o preenchimento inadequado dos registros médicos foi o motivo pelo qual não obtivemos a informação. Nas pacientes assintomáticas a indicação para a histeroscopia foi o ultra-som anormal. Algumas pacientes dos outros grupos de indicação também apresentavam anormalidade em seus exames ultrassonográficos, no entanto, sempre que havia sintomatologia, esta foi considerada como a indicação principal para o exame. Notamos que 57 das 89 pacientes com pólipos endometriais (64,0%) apresentavam alguma forma de sangramento anormal e 27 pacientes (30,3%) eram assintomáticas. Nos quatro casos em que os pólipos mostravam alterações malignas e pré-invasivas, as pacientes apresentavam sangramento uterino anormal.

Dezesseis pacientes foram submetidas à biópsia de endométrio imediatamente após a histeroscopia. A concordância do resultado dessas biópsias com a classificação histopatológica dos pólipos é mostrada na Tabela 13. Duas pacientes que realizaram a biópsia não foram incluídas nessa tabela por se tratarem de perdas, e assim sendo não dispomos do resultado histopatológico do pólipo para comparação.

Tabela 13: Análise Histopatológica da Biópsia versus Classificação Histopatológica dos pólipos em 14 das 99 pacientes incluídas no estudo (IFF, 2003)

Análise histopatológica Biópsia	Classificação Histopatológica dos Pólipos				
	Benigno	Pré-maligno	Maligno	Total	%
Benigno	8	1	1	10	71,4
Pré-maligno	0	1	0	1	7,2
Maligno	0	0	1	1	7,2
Inconclusivo*	2	0	0	2	14,2
Total	10	2	2	14	100

* Inconclusivo: material escasso, insuficiente para análise histopatológica.

A biópsia endometrial evidenciou malignidade em um caso que havia alteração maligna no pólipo, situação semelhante observamos nas pacientes com alterações pré-invasivas. Nos outros casos de alterações pré-invasivas e malignas nos pólipos, a biópsia mostrou resultado benigno. Em ambos os casos as alterações pré-invasivas e malignas estavam confinadas ao interior do pólipo, sendo provavelmente este o motivo pelo qual não foram detectados na biópsia.

6) Possíveis fatores de risco associados ao diagnóstico de lesão pré-invasiva ou maligna.

6.1) Idade

A Figura 5 mostra o histograma da distribuição da idade por faixa etária. Podemos notar que esta variável não se distribui de forma normal.

A distribuição por faixa etária foi correlacionada com a prevalência na Tabela 14.

Figura 19: Histograma da idade, categorizada por faixa etária, em 99 pacientes incluídas no estudo (IFF, 2003).

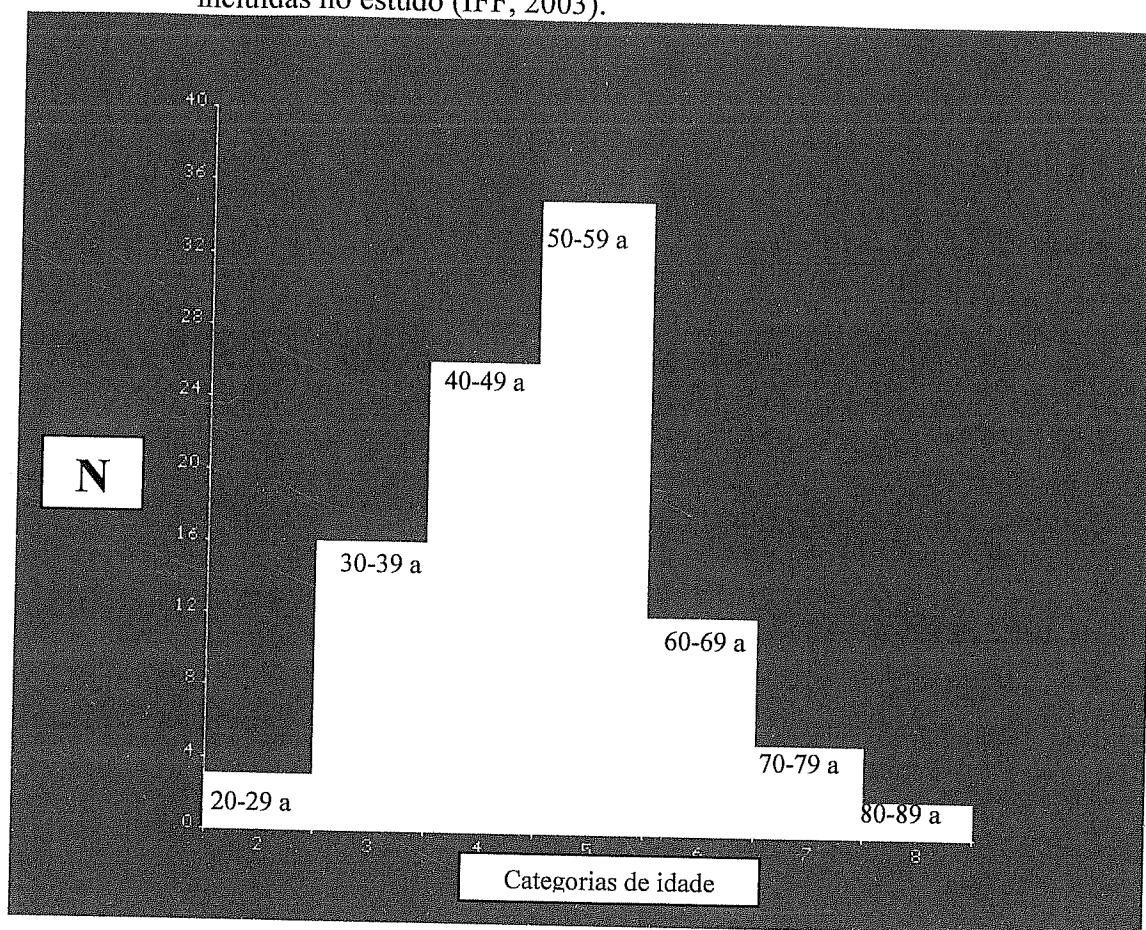


Tabela 14: Distribuição de diagnósticos de lesões malignas e pré-malignas por categorias de idade em 99 pacientes incluídas no estudo (IFF, 2003)

Idade por Faixa	Classificação Histopatológica			Total
	Benigno	Pré-maligno	Maligno	
20 – 29	3	0	0	3
30 – 39	16	0	0	16
40 – 49	25	0	0	25
50 – 59	34	0	0	34
60 – 69	7	1	2	10
70 – 79	1	0	0	1
80 – 89	1	1	0	2
Total	87	2	2	91

Analisando os dados da Tabela 14, observamos que as quatro pacientes com alterações malignas e pré-invasivas nos pólipos apresentam mais que 60 anos, o que nos levou a criar duas novas categorias para a distribuição da idade: menor que 60 anos e maior ou igual a sessenta anos. A Tabela 15 mostra a correlação dessa nova distribuição categórica com o diagnóstico histológico final, aqui agrupadas numa só categoria.

Tabela 15: Correlação de categorias de idade e diagnóstico de lesões malignas e pré-invasivas em 91 pacientes incluídas no estudo (IFF, 2003)

Idade	Benigno	Pré-maligno + Maligno	Total
< 60 N (%; IC 95%)	78 (100,0; 100,0-100,0)	0 (0,0; 0,0-0,0)	78 (100,0)
≥ 60 N (%; IC 95%)	9 (69,2; 44,1-94,3)	4 (30,7; 5,6-55,7)	13 (100,0)
Total N(%)	87(100,0)	3(100,00)	91(200,00)

Teste de Fisher: $p = 0,000268$

Foi realizado o Teste Exato de Fisher, cujo resultado mostra que há diferença estatisticamente significativa entre as proporções de lesão maligna ou pré-invasiva entre os grupos com idade menor ou maior que 60 anos.

Na Tabela 16 correlacionamos a média de idade das pacientes com as categorias de análise histopatológica.

Tabela 16: Média de idade versus diagnóstico histopatológico final Em 91 das 99 pacientes incluídas no estudo (IFF, 2003)

Histopatológico	N	Média	Variância	Desvio Padrão
Benigno	87	47,9	99,739	9,987
Maligno	2	66,5	12,500	3,536
Pre-maligno	2	70,0	200,000	14,142

Kruskal-Wallis $H = 9,500$; Graus de liberdade = 2; $p = 0.008653$.

Foi aplicado o teste não paramétrico de Kruskal-Wallis para a diferença das médias nos três grupos. Evidenciamos, também por essa análise, que a média de idade foi estatisticamente diferente entre os grupos.

6.2) Fase do Climatério

Os dados sobre a fase do climatério correlacionados com o diagnóstico histológico final nos pólipos endometriais estão na Tabela 17. Esta informação estava disponível em 72 das 91 pacientes.

Tabela 17: Fase do climatério versus diagnóstico histopatológico final em 72 das 99 pacientes incluídas no estudo (IFF, 2003)

Fase do Climatério	Benigno	Pré-maligno + Maligno	Total
Menopausa N (%; I.C. 95%)	42 (91,3; 83,1-99,4)	4 (8,7; 0,5-16,8)	46 (100,0)
Pre-menopausa N (%; I.C. 95%)	26 (100,0;100,0- 100,0)	0 (0,0; 0,0-0,0)	26 (100,0)
Total N (%)	68 (100,0)	4 (100,0)	72 (200,0)

Teste exato de Fisher: $p = 0,289403$

6.3) Tempo de menopausa

Analisando os dados sobre o tempo de menopausa em anos nas pacientes menopausadas, notamos que todas as pacientes com alterações pré-invasivas e malignas nos pólipos apresentavam tempo de menopausa igual ou maior que 10 anos. Por isso criamos uma nova variável categorizada para tempo de menopausa e correlacionamos com o diagnóstico histológico final, como mostra a Tabela 18.

Tabela 18: Tempo de Menopausa *versus* diagnóstico histopatológico final em 46 das 99 pacientes incluídas no estudo (IFF, 2003)

Anos pós-menopausa	Benigno	Maligno	Total
< 10	32	0	32
≥ 10	10	4	14
Total	42	4	46

Teste de Fisher: $p = 0,006134$

6.4) Hipertensão Arterial

Os dados sobre a história de hipertensão arterial correlacionados ao diagnóstico histológico final estão apresentados na Tabela 19.

Tabela 19: História de Hipertensão arterial *versus* diagnóstico histopatológico final em 91 de 99 pacientes incluídas no estudo (IFF, 2003)

Hipertensão Arterial	Benigno	Maligno	Total
Sim	20	2	22
Não	67	2	69
Total	87	4	91

Teste de Fisher: $p = 0,2452607$

6.5) Diabetes Mellitus

A Tabela 20 mostra a distribuição dos casos entre a presença de diabetes mellitus o diagnóstico histológico final.

Tabela 20: História de *Diabetes mellitus versus* diagnóstico histopatológico final em 91 de 99 pacientes incluídas no estudo (IFF, 2003)

Diabetes Mellitus	Benigno	Maligno	Total
Sim	6	1	7
Não	81	3	84
Total	87	4	91

Teste de Fisher: $p = 0,2780624$

6.6) Uso de Tamoxifen

Apenas duas das noventa e uma pacientes com resultado histopatológico conhecido usavam tamoxifen. A correlação do relato do uso do tamoxifen com o diagnóstico histológico final está demonstrada na Tabela 21.

Tabela 21: Uso de Tamoxifen *versus* diagnóstico histopatológico final em 91 de 99 pacientes incluídas no estudo (IFF, 2003)

Tamoxifen	Benigno	Maligno	Total
Sim	2	0	2
Não	85	4	89
Total	87	4	91

Teste de Fisher: $P = 1,0000000$

6.7) Uso de Terapia de Reposição Hormonal

Outro possível fator de risco estudado foi o uso de terapia de reposição hormonal pelas pacientes menopausadas. A Tabela 22 verifica a associação dessa variável com o diagnóstico histológico final.

Tabela 22: Uso de Terapia de Reposição Hormonal *versus* diagnóstico histopatológico final em 91 de 99 pacientes incluídas no estudo (IFF, 2003)

Uso de TRH	Benigno	Maligno	Total
Sim	10	0	10
Não	77	4	81
Total	87	4	91

Teste de Fisher: $p = 1,0000000$

6.8) Uso de Propranolol e Metildopa

Pesquisamos nas pacientes o uso de propranolol e metildopa. Nenhuma paciente fazia uso de metildopa. Seis pacientes usavam propranolol. Os dados sobre o uso de propranolol comparados com o diagnóstico histológico final estão na Tabela 23.

Tabela 23: Propranolol *versus* diagnóstico histopatológico final em 91 de 99 pacientes incluídas no estudo (IFF, 2003)

Propranolol	Benigno	Maligno	Total
Sim	5	1	6
Não	81	2	83
Total	87	3	89

Teste de Fisher: $p = 0,1909320$

6.9) Tipo de Pólipo

Analisando os dados da Tabela 9 que compara a classificação histeroscópica com a histopatológica observamos que os quatro pólipos com alterações pré-invasivas e malignas eram do tipo fibroso, o que nos levou a criar uma nova categoria para o tipo de pólipo e correlacioná-la com a prevalência, como pode ser visto na Tabela 24.

Tabela 24: Tipo do Pólipo *versus* diagnóstico histopatológico final em 91 de 99 pacientes incluídas no estudo (IFF, 2003)

Tipo do Pólipo (Histopatológico)	Benigno	Maligno	Total
Fibroso	54	4	58
Não Fibroso	33	0	33
Total	87	4	91

Teste de Fisher: $p = 0,292456$

8) DISCUSSÃO

Após uma ampla busca na literatura, MEDLINE, EMBASE, livros textos e endereços eletrônicos, encontramos muitos artigos do tipo relato de caso e poucas publicações sobre a frequência de alterações pré-invasivas e malignas nos pólipos endometriais, fatores de risco associados e sobre a capacidade da histeroscopia de evidenciar alterações morfológicas que sugiram a presença dessas lesões nos pólipos.. Este fato, juntamente com a observação clínica da ocorrência de malignidade nos pólipos, nos motivou a estudar essa questão. Podemos constatar que a grande maioria dos artigos encontrados são de origem européia, confirmando a tradição deste continente em pesquisas na área de Endoscopia, uma vez que todos os equipamentos utilizados para a realização do exame histeroscópico foram desenvolvidos por europeus.

Sendo o pólipo endometrial uma patologia bastante incidente nas mulheres na peri e pós-menopausa, período de maior incidência também para o câncer de endométrio e considerando fatores como a qualidade de vida após a menopausa, a maior expectativa de vida e o uso de terapia de reposição hormonal com segurança, entendemos ser essa questão importante no que se refere à prevenção e diagnóstico precoce do câncer de endométrio. Com esse enfoque, o uso dos métodos diagnósticos como a histeroscopia tem papel fundamental.

Nos Estados Unidos, assim como em outros países desenvolvidos, o câncer de endométrio é a neoplasia ginecológica mais incidente e cerca de 18% das mulheres por ela acometidas morrem da doença. (AKHMEDKHANOV, JACQUOTTE & TONIOLO, 2001). No Brasil constitui a terceira neoplasia ginecológica mais incidente. O Ministério da Saúde em parceria com o INCA formulou a Política Nacional de Prevenção e Controle do Câncer, PNPCC e vem trabalhando no sentido de implementar

programas que incluem desde a melhoria e expansão da rede especializada de assistência médico-hospitalar e das atividades de detecção precoce, até ações de promoção da saúde inclusive pela intervenção sobre os fatores de risco para o câncer (INCA, 2002). Para fins de planejamento de serviços de saúde é fundamental que se conheçam os dados epidemiológicos das doenças na população, bem como os fatores de risco associados.

Ainda são poucos os serviços de Ginecologia no nosso Estado que realizam histeroscopia diagnóstica e cirúrgica. O papel da histeroscopia no diagnóstico precoce do câncer de endométrio, bem como de outras patologias endometriais, já está bem estabelecido como foi demonstrado por vários estudos (SERDEN, 2000; CLARK, *et.al.*, 2002; SILVEIRA & PESSINI, 2000). CLARK, *et.al.*, 2002, ao publicar uma revisão sistemática sobre o desempenho diagnóstico da histeroscopia, demonstrou que a probabilidade pré-teste (prevalência de câncer de endométrio na população) aumentou de 3,9% (IC 95%: 3,7% -4,2%) para 71,8% (IC 95%: 67,0%-76,6%) em caso de histeroscopia positiva para o câncer e diminuiu para 0,6% (IC 95%: 0,5%-0,8%) quando o exame era negativo. Nesse mesmo estudo foi demonstrada a baixa taxa de complicações e falhas do método, concluindo que a histeroscopia é um procedimento seguro, simples, com elevada sensibilidade e especificidade e que modifica a probabilidade pré-teste da doença.

A prevalência do pólipso endometrial na população geral de mulheres foi descrita por KURMAN (1994) como sendo de 24%. Os pólipso de endométrio acometem com maior frequência mulheres na pós-menopausa entre 50 e 70 anos, embora ocorram também no menacme e perimenopausa (RESLOVÁ, *et.al.*, 1999). O pico de incidência do câncer de endométrio ocorre entre 50 e 59 anos, sendo como o pólipso endometrial, mais freqüente nas mulheres na pós-menopausa (DISAIA E CREASMAN *apud*

SILVEIRA, 1993). O pólipo endometrial foi considerado como um possível fator de risco para o desenvolvimento do câncer de endométrio em alguns estudos (ARMENIA, 1967; PETERSON, *et.al.*, 1985). Como foi descrito na fundamentação teórica, esses estudos apresentam limitações. Quando foram realizados a histeroscopia ainda não era amplamente utilizada e não foi realizada para o diagnóstico dos pólipos. Estes foram diagnosticados por curetagem uterina, método com baixa sensibilidade para este fim (BETTOCCHI, *et.al.*, 2001; GEBAUER, *et.al.*, 2001). Desta forma, muitos casos de pólipo endometrial deixavam de ser diagnosticados. No nosso estudo, duas pacientes que foram encaminhadas para outros hospitais para a exérese do pólipo por apresentarem elevado risco cirúrgico (ASA III/IV), foram submetidas à curetagem uterina como tratamento. Analisando o resultado histopatológico do material obtido dessas curetagens, verificamos que o pólipo endometrial não foi removido. Em ambos os casos haviam células endometriais escassas, atróficas, sem malignidade. Essas pacientes foram consideradas como perdas, já que não obtivemos o resultado histológico do pólipo.

8.1) A prevalência de lesões pré-invasivas e invasivas nos pólipos endometriais

Atendendo ao nosso objetivo principal, a estimativa da prevalência de lesões pré-invasivas e invasivas nos pólipos endometriais encontrada foi de 4,4%(IC 95%: 0,2-8,6). Oitenta e sete dos 91 casos de pólipo estudados, ou seja, 95,6% (IC 95%=91,4-99,8), eram benignos. Dois pólipos apresentaram alterações pré-invasivas (2,2% [IC 95%: -0,8-5,2]) e dois apresentaram malignidade, (2,2% [IC 95%: -0,8-5,2]). Como tivemos oito perdas, realizamos uma análise de sensibilidade para a estimativa da prevalência caso estas não tivessem ocorrido. Caso todas as perdas tivessem sido de casos de pólipos sem malignidade a prevalência estimada seria de 4,0% (IC 95%: 0,1-

7,9). Ao contrário, caso os casos perdidos tivessem alterações pré-invasivas e malignas nos pólipos, a prevalência estimada seria de 11,1% (IC 95%: 4,9-17,3), como podemos observar na tabela 10. Com essa análise podemos concluir que a prevalência estimada na nossa amostra estaria melhor estimada numa faixa entre 4,0 e 11,1%.

Nossos resultados não diferem muito dos encontrados nos poucos trabalhos publicados na literatura, com exceção dos dados publicados por KURMAN, 1994, que descreveu uma prevalência de cerca de 0,5%. BAKOUR, KHAN & GUPTA, 2000, encontraram uma prevalência de malignidade de 3,2% em 62 pólipos endometriais. Destes, 85,5% eram benignos e 11,3% apresentavam hiperplasia. Já ANASTASIADIS, *et.al.*, 2000, estudaram 126 pólipos endometriais e encontraram uma proporção elevada de alterações pré-invasivas nos pólipos, presentes em 23,8%. A degeneração maligna estava presente em 1,5% dos casos. Como foi mencionado na fundamentação teórica, ambos os trabalhos apresentavam limitação, já que só foram avaliadas pacientes com sangramento uterino anormal. Trata-se de um viés de seleção que pode estar superestimando a prevalência encontrada, uma vez que o sangramento uterino anormal está presente em cerca de 80 a 90% dos casos de câncer de endométrio (CANAVAN & DOSHI, 1997; SILVEIRA & PESSINI, 2000). Além disso, no estudo publicado por BAKOUR, KHAN & GUPTA, 2000 o tamanho amostral era muito pequeno, apenas 62 pólipos estudados.

Observando os dados da tabela 8, verificamos a presença de hiperplasia em 36,3% dos pólipos endometriais. Alguns autores também relataram essa ocorrência e uma provável hipótese para este fato é de que os pólipos sejam uma forma organizada de hiperplasia (KURMAN, 1994; BAKOUR, KHAN & GUPTA, 2000; MAIA Jr., *et. al.*, 1998).

8.2) Os possíveis fatores de risco associados

Analisamos a possível relação entre os possíveis fatores de risco pesquisados ao resultado histopatológico final de lesões pré-invasivas ou invasivas, como está demonstrado nas Tabelas 16 a 25. Encontramos significância estatística em relação a idade maior ou igual a 60 anos ($p=0,0023542$), o que pode ser observado na tabela 16, uma vez que todas as pacientes com alterações pré-invasivas e malignas nos pólipos se encontravam nessa categoria.

Também foi estatisticamente significativo o tempo de menopausa maior ou igual a 10 anos ($p = 0,0239789$) (Tabela 19).

Apesar de ter sido possível atender ao nosso objetivo principal, outras questões referentes aos possíveis fatores de risco associados com o desenvolvimento de lesões pré-invasivas e malignas nos pólipos requerem avaliação em estudos posteriores, que envolvam maior tamanho amostral. Nas outras variáveis testadas que incluem hipertensão arterial, *diabetes mellitus*, uso de tamoxifen, uso de propranolol e tipo do pólipo não foi encontrada significância estatística. Todavia, este fato não assegura que essas variáveis não sejam possíveis fatores de risco para o desenvolvimento de malignidade nos pólipos. A significância estatística pode não ter sido encontrada por falta de poder do estudo. O poder do estudo é definido como a capacidade de um teste detectar uma diferença especificada previamente. Esta medida determina o tamanho da amostra a ser estudada. Caso a amostra seja menor que a necessária para determinar a diferença esperada, os resultados do estudo podem não ser significativos. Isso pode gerar uma conclusão errônea denominada “erro tipo II” ou “erro beta”, no qual afirmar-se não existir diferença quando ela pode existir na realidade (DAWSON-SAUNDERS & TRAPP, 1994). O risco de um erro beta ocorrer é particularmente grande em estudos com poucas pacientes (FLETCHER, FLETCHER & WAGNER, 1996). Para conhecer

os verdadeiros fatores de risco associados será necessário um outro desenho de estudo, coorte ou caso-controle, estudos que contemplam a questão do risco e têm maior poder de inferência.

No caso do tratamento com tamoxifen por exemplo, há vários estudos descrevendo as alterações proliferativas promovidas por essa droga no endométrio. (NOMIKOS, ELEMENOGLOU & PAPTATHEOPHANIS, 1998; ISMAIL, 1994). O pólipó endometrial é a patologia endometrial mais frequentemente encontrada nas pacientes em uso de tamoxifen (Mc GONIGLE, *et.al.*, 1998). Nessas pacientes, o pólipó costuma atingir grandes volumes e seu exame histopatológico revela múltiplos pequenos cistos em seu interior. A vascularização superficial é aumentada e podem ser encontradas alterações metaplásticas, áreas de hiperplasia, de atipia celular severa e malignidade (NOMIKOS, ELEMENOGLOU & PAPTATHEOPHANIS, 1998; TIMMERMAN & VERGOTE, 1996).

Na nossa amostra, apenas duas das noventa e uma pacientes com resultado histopatológico conhecido estavam sendo tratadas com tamoxifen. A partir desses dados não foi possível concluir que o uso do tamoxifen é um possível fator de risco associado ao desenvolvimento de alterações pré-invasivas e malignas nos pólipos. Como foi citado, há evidências na literatura dos efeitos dessa droga nos pólipos endometriais. Estudos envolvendo um número maior de pacientes em uso de tamoxifen precisam ser realizados.

Em relação à hipertensão arterial, RESLOVÁ, *et.al.*, 1999, estudaram 245 pacientes com pólipó endometrial e este fator estava presente em 12% das pacientes na pré-menopausa e 36% das pacientes na pós-menopausa. Na nossa amostra, 24% das pacientes eram hipertensas e este fator estava presente em duas das quatro pacientes com alterações pré-invasivas e malinas nos pólipos.

8.3) A Classificação histeroscópica dos pólipos

Apesar do nosso estudo não ter sido elaborado com o objetivo principal de modificar a classificação histeroscópica vigente para os pólipos endometriais, foi possível constatar que a classificação histeroscópica atual para os pólipos não permite prever, com razoável acurácia, o resultado histopatológico, como foi demonstrado nas tabelas 9 e 10 dos resultados. Em todos os casos em que encontramos alterações pré-invasivas e malignas nos pólipos, havia suspeita de atipia pelo aspecto morfológico à histeroscopia. Os critérios de suspeição foram: superfície irregular, presença de necrose, presença de vascularização aumentada e atípica. Podemos desta forma, classificar os pólipos em dois tipos, de acordo com seu aspecto à histeroscopia: pólipos suspeitos ou não. Avaliamos o grau de concordância entre essa nova classificação e a classificação histopatológica, como mostra a tabela 10. A concordância observada de 95,6% é maior que a esperada ao acaso, de 87,5%. O valor do coeficiente Kappa igual a 64,6%, (entre 61 e 80%) indica que há boa concordância entre as classificações (DAWSON-SAUNDERS & TRAPP, 1994). Desta forma, talvez possamos propor o uso dessa nova classificação que é mais simples e permite boa correlação clínica.

8.4) Os achados ultrassonográficos nos casos de pólipo endometrial

Entre os achados ultrassonográficos mais freqüentemente encontrados nas pacientes com pólipo no nosso estudo estão o espessamento endometrial, presente em 33% dos casos, seguido pela imagem sugestiva de pólipo, presente em 28% dos casos. Concluímos que diante desses achados devemos suspeitar da presença de pólipo endometrial e o exame histeroscópico deve ser indicado.

Nossos dados estão de acordo com o que foi publicado por LOYOLA, em 1998, que descreveu que os pólipos endometriais são suspeitados pelo ultra-som transvaginal,

aparecendo, na maioria das vezes, como espessamento endometrial difuso. Somente com a distensão da cavidade uterina pela histeroscopia, podem ser visualizados. Além disso, vários estudos demonstraram que os pólipos endometriais constituem a patologia mais freqüentemente encontrada nas pacientes na pós-menopausa com espessamento endometrial ao ultra-som transvaginal (LOIZZI, *et.al.*,2000; MAIA Jr., *et.al.*,2000).

8.5) A indicação para o exame histeroscópico

No nosso estudo a indicação para a histeroscopia diagnóstica mais freqüente foi o sangramento uterino anormal, como podemos observar na tabela 13. Nossos dados se assemelham aos publicados por SERDEN, 2000, que descreve que cerca de 60% das histeroscopias diagnósticas realizadas tem essa indicação. Na nossa amostra o sangramento uterino anormal estava presente em 64% das pacientes, diferente do que foi relatado por ARMENIA, 1967, que descreveu a presença deste sintoma em 90% das pacientes no menacme e perimenopausa e 80% das pacientes na pós-menopausa com pólipos endometrial. Nesse estudo, os pólipos foram diagnosticados por curetagem uterina, procedimento indicado nas pacientes sintomáticas, o que pode explicar essa diferença.

Como descrito na fundamentação teórica, o principal objetivo na investigação do sangramento uterino anormal é excluir condições patológicas graves como o câncer de endométrio e a hiperplasia (CLARK, *et.al.*, 2002). Toda mulher com mais de 45 anos que apresente sangramento uterino anormal, deve-se submeter à investigação da cavidade endometrial, ainda que tenha diagnóstico de mioma uterino. Devemos ressaltar que em 10 a 20% das pacientes com câncer de endométrio, o sintoma de sangramento uterino anormal pode não existir (SILVEIRA & PESSINI, 2000, pág 1309).

8.6) Validade da biópsia do pólipo endometrial no momento da realização da histeroscopia diagnóstica

A biópsia do pólipo endometrial realizada no momento da histeroscopia diagnóstica detectou dois dos quatro casos de alterações pré-invasivas e malignas nos pólipos, como mostra a tabela 14. Concluímos que a biópsia deve ser realizada sempre que houver suspeita da presença dessas alterações. Diante de um resultado da biópsia positivo para malignidade, o tratamento cirúrgico indicado será para a doença maligna, que envolve a retirada do útero e não apenas do pólipo.

No entanto, devemos estar atentos que da mesma forma que um resultado positivo para malignidade pode contribuir muito para a decisão terapêutica, um resultado de biópsia negativo para malignidade não exclui sua presença, sendo necessária a exérese do pólipo para confirmação diagnóstica.

8.7) Conduta adotada para os pólipos endometriais

Apesar da prevalência de lesões pré-invasivas e malignas encontrada nos pólipos endometriais ser baixa, há vários aspectos que precisam ser considerados para uma decisão terapêutica diante de uma paciente com diagnóstico histeroscópico de pólipo endometrial. Um aspecto importante é que no nosso estudo, assim como descrito em outros estudos relatos de caso (MAIA Jr., *et.al.*, 1998 e COLAFRANCHESCHI, *et.al.*, 1996), a lesão pré-invasiva e maligna em três dos quatro casos onde estava presente, encontrava-se confinada ao interior do pólipo, sendo diagnosticada somente após exérese total deste, não aparecendo na biópsia. Outro aspecto já citado, é o fato do pólipo de endométrio ser um possível fator de risco para o desenvolvimento câncer de endométrio (PETTERSON, *et.al.*, 1985).

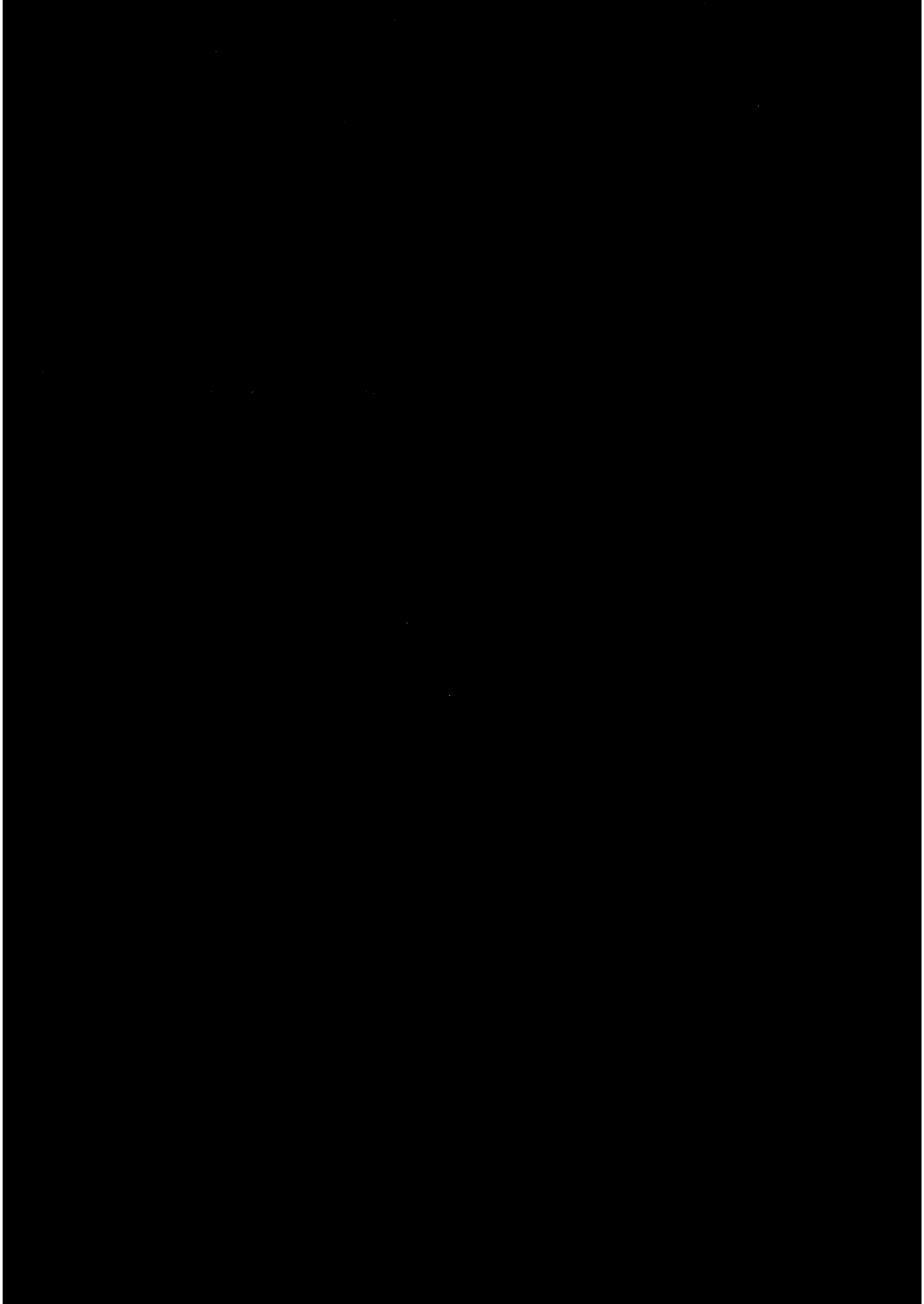
Além disso, o procedimento de escolha para retirada dos pólipos endometriais é a histeroscopia cirúrgica, que permite a exérese sob visão direta, sem destruição do

endométrio adjacente. É um procedimento minimamente invasivo, que apresenta baixa morbidade, que requer um curto período de internação hospitalar e menor custo em relação à histerectomia. Nos serviços onde a histeroscopia não está disponível, deve-se considerar a maior morbidade da cirurgia frente à baixa prevalência das lesões pré-invasivas ou invasivas. Nesta situação, pode-se tentar a exérese do pólipo por curetagem uterina. Todavia, quando o resultado histopatológico do material obtido pela curetagem não evidenciar a presença do pólipo, deve-se considerar que este não foi removido. Segundo GEBAUER, *et.al.*, 2001, cerca de 43% dos pólipos não são removidos por curetagem uterina.

Apesar de, em nossa amostra, o risco de alterações pré-invasivas e malignas nos pólipos ter sido maior nas pacientes com mais de sessenta anos, tempo de menopausa igual ou maior que dez anos e que apresentem pólipo de aspecto morfológico suspeito à histeroscopia diagnóstica, devemos considerar que as outras pacientes também podem apresentar essas alterações e, assim, pensamos que todos os pólipos devem ser retirados.

No que concerne à decisão terapêutica, devemos ainda considerar os aspectos clínicos e pessoais de cada paciente, como a presença de sintomatologia, idade, fase do climatério, a presença de história familiar de neoplasia ginecológica, o tratamento com tamoxifen e o desejo pelo uso de terapia de reposição hormonal.

Em relação à terapia de reposição hormonal, nenhum estudo publicado mostrou evidência de que o seu uso possa promover alterações pré-invasivas e malignas nos pólipos. Houve um aumento no número de casos de câncer de endométrio na década de 70, fato atribuído ao uso indiscriminado do estrogênio para reposição hormonal. A partir dos anos 80, ficou comprovada a relação entre o estrogênio e o câncer de endométrio, assim como a proteção conferida pela progesterona. A partir daí, ficou estabelecida a obrigatoriedade de associar a progesterona à terapia de reposição hormonal nas



mulheres com útero. Com isso ocorreu uma diminuição no aparecimento de novos casos de câncer de endométrio (SILVEIRA & PESSINI, 2000). Como já foi descrito na fundamentação teórica, o uso de estrogênio sem oposição da progesterona eleva o risco de desenvolver câncer de endométrio. Esse risco é diminuído mas não completamente suprimido quando a progesterona é associada para prevenir a ocorrência de hiperplasia induzida pelos estrogênios. No entanto, a progesterona não reverte todas as formas de hiperplasia incluindo aquelas encontradas nos pólipos endometriais. Uma possível explicação para esse fato pode ser a reduzida expressão de receptores de progesterona nas glândulas e estroma dos pólipos endometriais. Nas pacientes em uso de terapia de reposição hormonal, os pólipos responderiam apenas aos efeitos proliferativos do estrogênio, o que contribuiria para a persistência de diferentes graus de hiperplasia em seu interior, favorecendo o aparecimento de carcinomas nos pólipos endometriais (MAIA Jr., *et.al.*, 1998). Nas pacientes em uso de terapia de reposição hormonal, ou que desejem utilizá-la, o pólipo deve ser retirado.

8.8) Limitações do estudo

Nossos resultados não podem ser generalizados para toda a população, uma vez que as pacientes não constituem uma amostra representativa desta. Tratam-se de pacientes encaminhadas ao nosso serviço, que é um serviço de referência para atendimento especializado em Ginecologia no nosso Estado. Esses fatores comprometem a validade externa do estudo. Todavia, nossos resultados se aplicam à outros serviços de Ginecologia semelhantes ao nosso que realizam exame histeroscópico. Além disso, se os resultados de um estudo são válidos para a população estudada, o clínico deve decidir quando poderá extrapolar esses resultados para os seus próprios pacientes, na sua prática clínica diária. Caso sua paciente preencha os mesmos

critérios de inclusão citados nesse estudo e suas características clínicas sejam semelhantes às das pacientes que fizeram parte do estudo, é provável que os resultados desse estudo sejam aplicáveis às suas pacientes (LEVINE, *et.al.*,1994).

Uma limitação do nosso estudo foi o número de perdas ocorridas pelo encaminhamento das pacientes para outras unidades de assistência hospitalar, assim como a grande quantidade de informações desconhecidas sobre os fatores pesquisados, ocorridas pelo preenchimento inadequado dos registros médicos, aspectos não previstos quando da elaboração do projeto. As perdas ocorreram, em sua grande maioria, por perda de contato com as pacientes que foram encaminhadas para outros hospitais e que não foram localizadas nos endereços que constavam em seus registros médicos. Isso poderia ter sido evitado se tivéssemos realizado um estudo de direção prospectiva. Em assim sendo, o preenchimento do formulário elaborado para a coleta de dados seria realizado diante da paciente, evitando o grande número de informações desconhecidas sobre os fatores estudados. Também poderíamos acompanhar as pacientes, agendando consultas subsequentes até o término do seu tratamento, isto é, após a retirada do pólipó endometrial e, assim, talvez não tivéssemos perdido contato com algumas pacientes e o número de perdas seria menor.

Uma variável não estudada foi a presença de obesidade, que é considerada um fator de risco para o câncer de endométrio, conforme mencionado na fundamentação teórica. Como os dados foram coletados retrospectivamente, não foi possível avaliar a presença de sobrepeso, que é melhor aferida pelo cálculo do índice de massa corporal (I.M.C.).

9) CONCLUSÕES

- A prevalência de lesões pré-invasivas e malignas encontrada nos pólipos endometriais diagnosticados pela histeroscopia em nossa amostra foi de 4,4%(IC 95%: 0,2-8,6), mas pode estar situada entre 4,0 e 11,1% ao serem consideradas as perdas.
- Os possíveis fatores de risco associados foram, em nossa amostra, a idade maior ou igual a 60 anos e o tempo de menopausa maior ou igual a 10 anos. Os outros fatores estudados como a hipertensão arterial, *diabetes mellitus*, uso de terapia de reposição hormonal, uso de tamoxifen, uso de propranolol e tipo do pólipo necessitam de outros estudos com maior tamanho amostral, pois podem apresentar significância estatística que não foi encontrada no nosso estudo por falta de poder.
- Talvez possamos propor uma nova classificação histeroscópica para os pólipos endometriais que permite boa concordância com a classificação histopatológica. Os pólipos podem ser classificados em suspeitos de apresentar alterações pré-invasivas e malignas ou não. Essa nova classificação deve ser testada em futuros estudos.
- A biópsia do pólipo deve ser realizada no momento da histeroscopia sempre que estivermos diante de um pólipo suspeito, o que já indicaria um procedimento terapêutico para a doença maligna e evitando a exérese cirúrgica do pólipo. No entanto, um resultado negativo para malignidade não exclui esta possibilidade e o pólipo deve ser retirado.

- Os achados ultrassonográficos mais frequentemente encontrados nas pacientes com pólipos endometriais foram o espessamento endometrial, presente em 43% dos casos e a imagem sugestiva de pólipo endometrial, em 38,9%. Diante desses achados ultrassonográficos a histeroscopia deve ser indicada.
- A indicação mais frequente para a histeroscopia foi o sangramento uterino anormal, assim como descrito na literatura. Este sintoma estava presente em 64% das pacientes com pólipo.
- Apesar da baixa prevalência de lesões pré-invasivas e malignas nos pólipos, a melhor opção terapêutica é sua exérese por histeroscopia cirúrgica, procedimento minimamente invasivo, com baixa morbidade e menor custo se comparado à histerectomia. Esse procedimento deve ser proposto para todas as pacientes com diagnóstico histeroscópico de pólipo endometrial. Devemos considerar, para a decisão terapêutica, que os pólipos constituem possíveis fatores de risco para o desenvolvimento do câncer de endométrio e que podem apresentar alterações pré-invasivas e malignas confinadas ao seu interior. Além disso, aspectos clínicos de cada paciente como a idade, fase do climatério, presença de sintomatologia, presença de história familiar para o câncer de endométrio, desejo pelo uso de terapia de reposição hormonal, uso de tamoxifen e qualidade e expectativa de vida também devem ser considerados para a decisão terapêutica. As pacientes com pólipo endometrial não devem ser submetidas à terapia de reposição hormonal, sem a retirada deste.

- Esperamos que esse estudo traga contribuições para a melhoria da assistência, diagnóstico precoce do câncer de endométrio e planejamento dos serviços de saúde.

10) BIBLIOGRAFIA

- AKHMEDKHANOV, A.; JACQUOTTE, A.Z.; TONIOLO, P. Role of Exogenous and Endogenous Hormones in Endometrial Cancer. **Annals New York Academy of Sciences**, Nova York, 943, p.296-315, set. 2001.
- ANASTASIADIS P.G.; *et.al.* Endometrial polyps: prevalence, detection, and malignant Potential in women with abnormal uterine bleeding. **European Journal Gynaecol Oncol**, v. 21, n. 2, p. 180-3, 2000.
- ARMENIA, C. S. Sequential Relationship Between Endometrial Polyps and Carcinoma of the Endometrium. **Obstetrics and Gynecology**, v. 30, n. 4, p. 524-29, 1967.
- ASSIKIS, V.J.; *et al.* A Realistic Clinical Perspective of Tamoxifen and Endometrial Carcinogenesis. **European Journal of Cancer**, Inglaterra, v. 32A, n. 9, p. 1464-76, 1996.
- BAKOUR, S.H.; KHAN, K.S.; GUPTA, J.K. The risk of premalignant and malignant pathology in endometrial polyps. **Acta Obstet Gynecol Scand**, v. 79, n. 4, p. 317-320, abril, 2000.
- BETTOCCHI, S.; *et.al.* Diagnostic inadequacy of dilatation and curettage. **Fertility and Sterility**, v. 75, n. 4, p. 803-805, abril, 2001.
- BRINTON, L.A.; *et.al.* Cigarette Smoking and the Risk of Endometrial Cancer. **American Journal of Epidemiology**, v. 137, n.3, p. 281-91, 1993.
- CANAVAN, T.P.; DOSHI, N.R. Endometrial Cancer. **American Family Physician**, v. 59, n. 11, p. 3069-76, 1999.
- CECI, O.; *et.al.* Hysteroscopic Evaluation of the Endometrium in Postmenopausal Women Taking Tamoxifen. **J. Am Assoc Gynecol Laparosc**, v. 7, n. 2, p.185-189, 2000.

- CLARK, T.J.; *et.al.* Accuracy of Hysteroscopy in the Diagnosis of Endometrial Cancer and Hyperplasia: A Systematic Quantitative Review. **JAMA: The Journal of the American Medical Association**, Chicago, v. 288, n.13, p. 1610-1621, outubro, 2002.
- COHEN, I.; *et.al.* Malignant Endometrial Polyps in Postmenopausal Breast Cancer Tamoxifen-Treated Patients. **Gynecologic Oncology**, v. 75, p. 136-141, 1999.
- _____. Risk Factors of Endometrial Polyps Resected from Postmenopausal Patients with Breast Carcinoma Treated with Tamoxifen. **Cancer**, v. 92, n. 5, p.151-1155, setembro, 2001.
- CRUZ, A. M. C.; PEROTA, M.L.L.R. & MENDES, M.T.R. **Elaboração de referências (NBR 6023/2000)**, Rio de Janeiro, editora Interciência, 2000.
- DAWSON-SAUNDERS, B.; TRAPP, R.G. **Basic and Clinical Biostatistics**, New York: McGraw- Hill, p. 179, 1994.
- DEMO P. **Pesquisa e Construção do Conhecimento**. Rio de Janeiro, editora Tempo Brasileiro, p. 15, 1997.
- FLETCHER, R.H.; FLETCHER, S.W.; WAGNER, E.H. **Epidemiologia Clínica: Elementos Essenciais**, 3^o edição, Porto Alegre: Artes Médicas, p. 201-204, 1996.
- GEBAUER, G.; *et.al.* Role of hysteroscopy in detection and extraction of endometrial polyps: Results of a prospective study. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 184, n. 2, p. 59-63, janeiro, 2001.
- HALLER, H.; *et.al.* Transvaginal sonography and Hysteroscopy in women with postmenopausal bleeding. **International Journal of Gynecology & Obstetrics**, v. 54, p. 155-59, Março, 1996.

- INCA (INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER). **Dados sobre mortalidade por tipo de neoplasia no Brasil**. Disponível em: <<http://www.inca.org.br>>. Acesso em janeiro de 2003.
- ISMAIL, S. Pathology of endometrium treated with tamoxifen. **J. Clin Pathol**, v. 47, p. 827-833, 1994.
- KURMAN, R.J. **Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract**. 4^o edição, Springer-Verlag: New York, 1993.
- LARSON, H.J. **Introduction to Probability Theory and Statistical Inference**. New York: John Wiley & Sons, 1982.
- LEVINE, M.; *et.al.* Users's Guides to the Medical Literature. IV. How to Use an Article About Harm? **JAMA: The Journal of the American Medical Association**, Chicago, v. 271, n. 20, p. 1615-19, maio, 1994.
- LOIZZI, V.; *et.al.* Hysteroscopic Evaluation of Menopausal Women with Endometrial Thickness of 4mm or More. **J. Am Assoc Gynecol Laparosc**, v. 7, n. 2, p.191-195, 2000.
- LOYOLA, A. **Manual e Atlas de Histeroscopia e Micro-histeroscopia**. Rio de Janeiro: Revinter, 1998.
- LOVERRO, G.; *et.al.* Transvaginal sonography and hysteroscopy in postmenopausal uterine bleeding. **Maturitas: The European Menopause Journal**, v. 33, p. 139-144, 1999.
- MAIA JR, H.; *et.al.* Endometrial carcinoma in postmenopausal patients using hormone replacement therapy: a report on four cases. **Gynaecological Endoscopy**, v. 8, p. 235-41, 1999.

- McGONIGLE, K.F.; *et.al.* Abnormalities detected on transvaginal ultrasonography in tamoxifen-treated postmenopausal breast cancer patients may represent endometrial cystic atrophy. **American Journal Obstet Gynecol**, v. 178, n. 6, p. 1145-1150, junho, 1998.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. Datasus. **Dados sobre mortalidade no Brasil**. Disponível em: < <http://www.datasus.org.br>>. Acesso em janeiro, 2003.
- NOMIKOS, I. N.; ELEMENOGLOU, J.; PAPTATHEOPHANIS, J. Tamoxifen-induced endometrial polyp. A case report and review of the literature. **Eur. Journal Gynaec. Oncol**, v. 5, p. 476-78, 1998.
- PATSNER, B. Late recurrence of a uterine clear cell adenocarcinoma confined to an endometrial polyp: case report. **European Journal Gynaec. Oncol.**, v.19 n. 6, p. 522-23, 1998.
- PETTERSON, B.; *et.al.* Endometrial polyps and hyperplasia as risk factors for endometrial carcinoma. **Acta Obstet Gynecol Scand**, v. 64, p. 653-59, 1985.
- RESLOVÁ, T.; *et.al.* Endometrial polyps. A clinical study of 245 cases. **Archives of Gynecology Obstetrics**, v. 262, p. 133-39, 1999.
- ROUQUAYROL, M.Z. **Epidemiologia e Saúde**, Rio de Janeiro, editora Medsi, 1994.
- RUSSO, M.; *et.al.* Manual para elaboração e normalização de dissertações e teses. **UFRJ, Sistema de Bibliotecas e Informação-SIBI**, Rio de Janeiro, 1997.
- SCHOTTENFELD, D. Epidemiology of endometrial neoplasia. **J Cell Biochem Supply**, v. 23, p. 151-15, 1995.
- SERDEN, S.P. Diagnostic Hysteroscopy to Evaluate The Cause Of Abnormal Uterine Bleeding. In: Contemporary Management of Abnormal Uterine Bleeding. **Obstetrics and Gynecology Clinics of North America**, Los Angeles, v. 27, n. 2, p. 277-87, junho, 2000.

TIMMERMAN, D.; VERGOTE, I.; Tamoxifen-Induced Endometrial Polyp. **The New England Journal of Medicine**, Inglaterra, v. 335, n. 22, p. 1650, novembro, 1996.

SILVEIRA, G.P.G.; PESSINI, S.A. Carcinoma de Endométrio. In: Comissão de Educação Continuada da Febrasgo. **Tratato de Ginecologia da Febrasgo**, Rio de Janeiro: Revinter, v. II, p. 1307-1316, 2000.

ANEXO 1

Formulário utilizado para a coleta de dados nos prontuários das pacientes incluídas no estudo.

IFF – GINECOLOGIA – HISTEROSCOPIA – SUMARIO DE EXAME

Prontuário

Nome

Idade **Data de Nascimento**

Data do Exame

Dia do Ciclo **ou Menopausa há** **anos**

Uso de T.R.H 1-Não 2- Sequencial 3- Contínua - Esquema

Uso de Tamoxifen 1-Não 2- Sim, eu uso há anos
 3- Sim, no passado, por anos

Hipertensão 1-Não 2- Sim **Diabetes** 1- Não 2- Sim

Uso de Propranolol 1-Não 2- Sim Dose: _____, há anos

Uso de Metildopa 1-Não 2- Sim Dose: _____, há anos

Indicação _____ **Ultra-som**

Diagnóstico Histeroscópico: Canal **Cavidade** **Endométrio**

Biópsia 1-Não 2- Sim **Diagnóstico Histopatológico**

Tratamento realizado 1-Cirurgia vídeo-histeroscópica 2- CUF 3- HTA 4-NSA

Diagnóstico Histopatológico Final

Exame de Follow Up 1-Não 2- Sim

Data de Exame

Diagnóstico Histeroscópico: Canal **Cavidade** **Endométrio**

ANEXO 2

Termo de consentimento entregue as pacientes que participaram da pesquisa.

Este termo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa – IFF/FIOCRUZ.

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Projeto de pesquisa: **Prevalência de lesões pré-invasivas e malignas nos pólipos endometriais diagnosticados pela histeroscopia.**

Pesquisadora Responsável: *Virgínia Ferreira Siqueira*

Orientadores: *Prof. Dra. Lizanka Paola Figueiredo Marinheiro*
Dr. Fábio Bastos Russomano

Instituição Responsável: **INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA-IFF**

Departamento de Ensino

Pós-graduação em Saúde da Criança e da Mulher-PGSCM

Av. Rui Barbosa, 716 – 22.250-02 – Flamengo/ Rio de Janeiro

Tel.: 2553-0052

NOME DO PACIENTE: _____

PRONTUÁRIO: _____

CÓDIGO: _____

A senhora está sendo convidada a participar de uma pesquisa científica com objetivo de ajudar a conhecer mais sobre pólipos (tumores) endometriais e lesões pré-cancerígenas, assim como- os fatores que estão relacionados ao desenvolvimento desses pólipos e lesões.

A senhora nos foi encaminhada porque apresentava um pólipo endometrial, diagnosticado (detectado, encontrado) através de um exame conhecido por histeroscopia (exame que permite ao médico olhar o útero por dentro), realizado no Ambulatório de Ginecologia do Instituto Fernandes Figueira. O pólipo encontrado foi removido (retirado) em cirurgia realizada nesse Instituto, e o material enviado para biópsia (retirada de um fragmento, com finalidade de se verificar a natureza das alterações nele existentes).

Mesmo com a retirada do pólipo, este pode reaparecer, exceto nos casos em que o útero é retirado. Por isso, é necessário que a senhora seja acompanhada no IFF, ou em um Posto de Saúde, indicado pelo médico que assiste a senhora aqui no IFF. Com essa medida, a senhora estará evitando o aparecimento de câncer do corpo do útero. As informações dadas pela senhora serão utilizadas único e exclusivamente para fins dessa pesquisa, preservando sempre o anonimato da senhora.

Esse tipo de pesquisa não trará nenhum prejuízo ou desconforto a senhora. Anualmente, como medida de controle, a senhora será submetida a ultrassonografia transvaginal e exame ginecológico.

O sigilo e confidencialidade das informações coletadas serão preservados, assim como a sua identidade não será revelada. Os resultados dessa pesquisa só serão utilizados com fins científicos podendo ser publicados em revistas científicas.

A senhora é uma voluntária, e poderá fazer quaisquer perguntas antes, durante e depois da pesquisa; inclusive tem o direito de se recusar a participar, sem que sofra qualquer tipo de penalidade ou constrangimento ao atendimento prestado a senhora nessa Instituição.

Caso, decida participar, livre e espontaneamente, por favor, assine este documento e guarde com a senhora uma cópia do mesmo.

Rio de Janeiro, _____ de _____ de _____.

Assinatura da voluntária: _____

Assinatura do pesquisador e carimbo: _____