



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
MESTRADO PROFISSIONAL EM SAÚDE DA MULHER E DA CRIANÇA**

ADNER NOBRE DE OLIVEIRA

**AVALIAÇÃO DA INFLUÊNCIA DOS FATORES DE RISCO, DA
PRESENÇA DE SANGRAMENTO PÓS-MENOPAUSA E DA
ESPESSURA DO ECO ENDOMETRIAL EM MULHERES COM
DIAGNÓSTICO DE CÂNCER DE ENDOMÉTRIO**

FORTALEZA - CEARÁ

2020

ADNER NOBRE DE OLIVEIRA

**AVALIAÇÃO DA INFLUÊNCIA DOS FATORES DE RISCO, DA
PRESENÇA DE SANGRAMENTO PÓS-MENOPAUSA E DA
ESPESSURA DO ECO ENDOMETRIAL EM MULHERES COM
DIAGNÓSTICO DE CÂNCER DE ENDOMÉTRIO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação Profissional da Universidade Federal do Ceará, como requisito à obtenção do título de Mestre em Saúde da Mulher e da Criança.

Área de concentração: Atenção Integrada e Multidisciplinar à Saúde da Mulher e da Criança.

Linha de Pesquisa: Epidemiologia da Saúde Materna e Infantil

Orientador: Prof. Dr. Francisco das Chagas Medeiros

FORTALEZA - CEARÁ

2020

FICHA CATALOGRÁFICA

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Biblioteca Universitária

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

- N671a Nobre de Oliveira, Adner.
Avaliação da Influência dos Fatores de Risco, da Presença de Sangramento Pós-Menopausa e da Espessura do Eco Endometrial em Mulheres com Diagnóstico de Câncer de Endométrio / Adner Nobre de Oliveira. – 2020.
58 f. : il. color.
- Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Mestrado Profissional em Saúde da Mulher e da Criança, Fortaleza, 2020.
Orientação: Prof. Dr. Francisco das Chagas medeiros.
1. Neoplasias do endométrio. 2. Sangramento pós-menopausa. 3. Hiperplasia endometrial. 4. Fatores de risco. 5. Ultrassonografia. I. Título.

CDD 610

ADNER NOBRE DE OLIVEIRA

**AVALIAÇÃO DA INFLUÊNCIA DOS FATORES DE RISCO, DA
PRESENÇA DE SANGRAMENTO PÓS-MENOPAUSA E DA
ESPESSURA DO ECO ENDOMETRIAL EM MULHERES COM
DIAGNÓSTICO DE CÂNCER DE ENDOMÉTRIO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação Profissional da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Saúde da Mulher e da Criança. Área de concentração: Atenção Integrada e Multidisciplinar à Saúde da Mulher e da Criança

Aprovada em: ___/___/___

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Francisco das Chagas Medeiros
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof. Dr. José Eleutério Júnior
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof. Dr. José Ananias Vasconcelos Neto
Universidade Federal do Ceará (UFC)

DEDICATÓRIA

Não poderia iniciar esta dedicatória sem realçar a insubstituível importância da minha família em minha vida.

À minha esposa Carligiane pelo apoio incondicional em todos os momentos, principalmente nos de incerteza, muito comuns para quem tenta trilhar novos caminhos.

Aos meus pais Wagner (in memoriam) e Adelize, que dignamente me apresentaram à importância da honestidade, do estudo e da persistência.

AGRADECIMENTOS

À Deus agradeço, por trilhar meu caminho e entregar meu destino nas mãos de pessoas tão especiais e competentes.

A meu orientador, Prof. Dr. Francisco das Chagas Medeiros, o meu reconhecimento pela oportunidade de realizar este trabalho ao lado de alguém que transpira sabedoria; meu respeito e admiração pela sua dedicação e pela sua capacidade de ensinar, inibindo sempre a vaidade em prol da eficiência.

Aos Professores Jose Eleutério e José Ananias agradeço pela imensa atenção e colaboração. Sou um admirador do trabalho e do profissionalismo que ambos executam na formação dos médicos do nosso Estado.

Aos amigos George, Elfie, Clarisse, Henry, Denise, Cinara, Karla e Iirilândia agradeço pelo apoio no desenvolvimento desse trabalho.

A todos os familiares, professores e amigos que de maneira direta ou indireta contribuíram para meu êxito.

LISTA DE ABREVIATURAS E/OU SIGLAS

ACGO	Colégio Americano de Ginecologia e Obstetrícia
AKT	Proteína Cinase B
CB1	Receptor Canabinoide 1
CB2	Receptor Canabinoide 2
COX-2	Ciclo-oxigenase 2
IMC	Índice de massa corpórea
INCA	Instituto Nacional de Câncer
K-ras	Homólogo do oncogene viral do sarcoma de rato Kirsten
MEAC	Maternidade Escola Assis Chateaubriand
MLH1	MultL Homolog 1
MSH2	MutS protein homolog 2
MSH6	MutS protein homolog 6
NAE	N-aciletanolamina
NCBI	National Center for Biotechnology Information
PI3K	fosfatidilinositol-3 quinase
PTEN	Homólogo de fosfatase e tensina mutado no cromossomo 10
SOP	Síndrome dos ovários policísticos
SUS	Sistema Único de Saúde
TRH	Terapia de reposição hormonal
UFC	Universidade Federal do Ceará
USTV	Ultrassonografia transvaginal

LISTA DE SÍMBOLOS

% Porcentagem

< Menor que

> Maior que

LISTA DE FIGURA

Figura 1 - Identificação e elegibilidade dos participantes do estudo caso controle sobre a influência dos fatores de risco, da espessura do eco endometrial e da presença de sangramento pós-menopausa, no câncer de endométrio	26
--	----

LISTA DE GRÁFICO

Gráfico 1 - Frequência de diagnósticos histopatológicos do endométrio em mulheres pós-menopausa por faixa de idade da menopausa	34
Gráfico 2 - Frequência de câncer de endométrio e alterações endometriais atípicas em mulheres pós-menopausa de acordo com a espessura endometrial	37

LISTA DE QUADRO

Quadro 1 - Comparação do risco relativo entre os diferentes fatores de risco para câncer de endométrio	17
--	----

LISTA DE TABELA

Tabela 1 - Prevalência de mulheres pós-menopausa submetidas a vídeo-histeroscopia e biopsia, por faixa de idade	30
Tabela 2 - Prevalência dos fatores de risco para câncer de endométrio, em mulheres pós-menopausa	31
Tabela 3 - Prevalência da medida da espessura do endométrio em mulheres pós-menopausa submetidas a histeroscopia e biopsia de endométrio	31
Tabela 4 - Prevalência dos diagnósticos histeroscópicos de mulheres pós-menopausa	32
Tabela 5 - Prevalência dos diagnósticos histopatológicos do endométrio de mulheres pós-menopausa	33
Tabela 6 - Frequência de diagnósticos histopatológicos do endométrio por faixa etária de idade de mulheres pós-menopausa	34
Tabela 7 - Risco Relativo e Prevalência de câncer de endométrio ou alterações endometriais atípicas por fator de risco, em mulheres pós-menopausa.	35
Tabela 8 - Risco Relativo e Prevalência do sangramento pós-menopausa para casos de atipias endometriais ou câncer de endométrio	36
Tabela 9 - Prevalência dos diagnósticos histopatológicos do endométrio de acordo com a espessura do eco endometrial, em mulheres pós-menopausa	37
Tabela 10 - Correlação entre os diagnósticos histeroscópicos e histopatológicos de mulheres pós-menopausa	38

RESUMO

INTRODUÇÃO: o câncer de endométrio é a doença maligna ginecológica mais comum nos países desenvolvidos e a segunda mais comum nos países em desenvolvimento. A incidência deste tipo de câncer está aumentando rapidamente nos últimos anos, e vários fatores de risco estão associados ao desenvolvimento deste tipo de neoplasia. **OBJETIVO:** Avaliar a influência dos fatores de risco, do espessamento do eco endometrial e da presença de sangramento pós-menopausa em mulheres com diagnóstico histológico de atipias celulares endometriais ou câncer de endométrio. **METODO:** realizou-se um estudo caso-controle com 172 mulheres pós-menopausa que foram submetidas a histeroscopia e biopsia para avaliação endometrial, entre Janeiro de 2018 e Março de 2019, em um Hospital Público Terciário da cidade de Fortaleza/CE. As mulheres foram divididas em 2 grupos: 170 no grupo das mulheres com resultados histopatológicos benignos, e 22 no grupo das mulheres com resultados histopatológicos com atipias celulares endometriais ou câncer de endométrio. **RESULTADO:** com relação a idade da mulher, a idade da menopausa, a presença de hipertensão arterial e a história pessoal de câncer de mama com uso de tamoxifeno, o presente estudo não evidenciou diferença estatística entre os 2 grupos. Mulheres portadoras de Diabetes Mellitus possuem 2,18 (1,1 – 4,7 IC95%; $p=0,04$) vezes mais chance de apresentar atipia celular endometrial ou câncer de endométrio, quando comparado com mulheres não diabéticas. A presença de sangramento uterino pós-menopausa aumenta o risco para atipia celular endometrial ou câncer de endométrio em 3,12 vezes (1,24 – 7,87 IC95%; $p=0,015$). Quanto a medida do eco endometrial, evidenciamos que quanto maior a espessura do endométrio na ultrassonografia, maior a prevalência de atipias celulares ou câncer de endométrio. Assim encontramos as seguintes prevalências: espessura endometrial de 04 a 10 mm, prevalência de 8,1%; espessura endometrial de 11 a 15 mm, prevalência de 9,1%; espessura endometrial de 16 a 20 mm, prevalência de 17,6%; espessura endometrial maior que 20 mm, prevalência de 30,0% ($p=0,031$). **CONCLUSÃO:** A presença de sangramento uterino pós-menopausa é o fator de risco para câncer de endométrio ou atipias celulares endometriais mais importante entre os casos estudados; existe uma correlação entre a espessura do eco endometrial e o risco de câncer de endométrio.

Palavra-Chave: espessamento endometrial; sangramento pós-menopausa; câncer de endométrio; hiperplasia endometrial; sangramento uterino; fatores de risco.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Endometrial cancer is the most common gynecological malignancy in developed countries and the second most common in developing countries. The incidence of this type of cancer is increasing rapidly in recent years, and several risk factors are associated with the development of this type of cancer. **OBJECTIVE:** To evaluate the influence of risk factors, thickening of endometrial echo and the presence of postmenopausal bleeding in women with histological diagnosis of endometrial cell atypia or endometrial cancer. **METHOD:** a case-control study was carried out with 172 postmenopausal women who underwent hysteroscopy and biopsy for endometrial evaluation, between January 2018 and March 2019, in a Public Tertiary Hospital in the city of Fortaleza / CE. The women were divided into 2 groups: 170 in the group of women with benign histopathological results, and 22 in the group of women with histopathological results with endometrial cell atypias or endometrial cancer. **RESULT:** regarding the woman's age, the age of menopause, the presence of arterial hypertension and the personal history of breast cancer with the use of tamoxifen, the present study showed no statistical difference between the 2 groups. Women with Diabetes Mellitus have 2.18 (1.1 - 4.7 95% CI; $p = 0.04$) times more likely to have endometrial cell atypia or endometrial cancer, when compared to non-diabetic women. The presence of postmenopausal uterine bleeding increases the risk for endometrial cell atypia or endometrial cancer by 3.12 times (1.24 - 7.87 95% CI; $p = 0.015$). As for the measurement of endometrial echo, we show that the greater the thickness of the endometrium on ultrasound, the greater the prevalence of atypical cells or endometrial cancer. Thus, we found the following prevalences: endometrial thickness from 04 to 10 mm, prevalence of 8.1%; endometrial thickness from 11 to 15 mm, prevalence of 9.1%; endometrial thickness from 16 to 20 mm, prevalence of 17.6%; endometrial thickness greater than 20 mm, prevalence of 30.0% ($p = 0.031$). **CONCLUSION:** The presence of postmenopausal uterine bleeding is the most important risk factor for endometrial cancer or endometrial cell atypia among the cases studied; there is a correlation between the thickness of the endometrial echo and the risk of endometrial cancer.

Keyword: endometrial thickening; postmenopausal bleeding; endometrial cancer; endometrial hyperplasia; uterine bleeding; risk factors.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	11
1.1.	Fatores de Risco para Câncer de endométrio	13
1.2.	Exames Complementares	18
1.3.	Modelos de Predição	21
2	JUSTIFICATIVA	22
3	OBJETIVOS	23
3.1	Objetivo Geral	23
3.2	Objetivos Específicos	23
4	MÉTODOS	24
4.1	Tipo de Estudo	24
4.2	Local de Estudo	24
4.3	População do Estudo	24
4.3.1	Critério de Inclusão	24
4.3.2	Critério de Exclusão	24
4.3.3	Amostragem	25
4.4	Operacionalização para a coleta dos dados	26
4.5	Instrumento para coleta de dados	27
4.5.1	Variáveis	27
4.6	Aspectos Éticos	28
5	RESULTADOS PRELIMINARES	30
5.1	Prevalência	30

5.2 Estudo Caso Controle	32
5.2.1 Idade	32
5.2.2 Idade da Menopausa	34
5.2.3 Fatores de Risco	34
5.2.4 Sangramento Uterino Pós-Menopausa	36
5.2.5 Espessura do Endométrio	36
5.2.6 Laudo Histopatológico	38
6. DISCUSSÃO	39
6.1 Idade	39
6.2 Fatores de risco	40
6.3 Sangramento Uterino Pós-Menopausa	40
6.4 Espessamento Endometrial	41
6.5 Laudo da Histeroscopia	41
7. CONCLUSÃO	43
REFERÊNCIAS	44
APÊNDICE – Instrumento de Coleta de Dados	49
ANEXO – Parecer do CEP.....	50

1. INTRODUÇÃO

O câncer de endométrio é a doença ginecológica maligna mais comum nos países desenvolvidos e a segunda mais comum nos países em desenvolvimento. Estima-se que 500.000 mulheres por ano no mundo são diagnosticadas com câncer de endométrio. No Brasil, são diagnosticados 4 novos casos por ano para cada 100.000 mulheres, e no Ceará, 5 novos casos para cada 100.000 mulheres por ano (INCA, 2018).

A incidência do câncer de endométrio aumenta com a idade, chegando a 14,5 casos para cada 100.000 mulheres com idade superior a 70 anos, em países desenvolvidos (LINDSEI; BRAY; REBECCA, 2015). A média da idade das mulheres na ocasião do diagnóstico de câncer de endométrio é de 62 anos, e 85% das mulheres são diagnosticadas no período pós-menopausa (NIH, 2019).

O câncer de endométrio atinge mulheres principalmente acima de 50 anos de idade, sendo raro abaixo desta idade (OLIVEIRA, 2011). A maior incidência encontra-se na faixa etária entre 55 e 64 anos, com maior mortalidade entre 65 e 74 anos (ASTON, 2014).

Durante o ciclo menstrual normal ocorrem alterações cíclicas do endométrio, na qual fisiologicamente, estão divididas em fase proliferativa e fase secretora. A fase proliferativa é caracterizada pelo aumento mitótico das células endometriais, em resposta a níveis elevados de estrogênio. A fase secretora se inicia após a ovulação com o início da produção de progesterona. Tanto o estrogênio quanto a progesterona são conhecidos por desempenhar um papel crítico na regulação do crescimento e desenvolvimento endometrial de maneira cíclica. Enquanto o estrogênio induz o crescimento e a proliferação do endométrio, a progesterona induz o endométrio a sofrer diferenciação e maturação. Esta progesterona apresenta efeitos antagônicos ao estrogênio, e a consequência desses efeitos é uma redução da síntese de DNA e da mitose celular (BEREK, 2008). Foi demonstrado que a exposição por longo período ao estrogênio, sem oposição ao efeito antagônico da progesterona, leva ao aumento da atividade mitótica das células endometriais, aumento do número de erros de replicação do DNA e, conseqüentemente, a mutações somáticas que resultam em endométrios com atipias celulares ou malignos (PURI, 2003).

Apesar de controverso, o estrogênio parece afetar a expressão dos genes, levando a uma regulação alterada da divisão celular, mutações, e ao desenvolvimento de hiperplasia endometrial. A mutação do gene PTEN é um evento precoce nessa progressão, e está presente

em 50% dos casos de adenocarcinoma. Mutações do gene K-ras está presente em 20% dos casos de câncer de endométrio (HEMMINKI; GRANSTROM, 2004). As mutações das linhas germinativas nos genes de reparo de erro de pareamento MLH1, MSH2, MSH6 e PMS2 levam ao desenvolvimento da síndrome de Lynch, conferindo uma grande suscetibilidade ao câncer de endométrio (LU *et al.*, 2007).

O gene p53 regula várias funções celulares, incluindo regulação do ciclo celular, reparação de DNA, inibição de mutações espontâneas, e apoptose. A perda da função do p53, através de mutação genética ou interação com proteínas virais, desempenha um papel no desenvolvimento de muitos tipos de tumores malignos. Mutação do gene p53 é encontrada em mais de 90% dos tumores serosos do endométrio, estrogênio-independentes, que surgem do endométrio atrófico, e não do hiperplásico (SHERMAN; BUR; KURMAN, 1995).

A hiperplasia endometrial é caracterizada por alterações morfológicas das glândulas endometriais, resultando em uma proporção glândula/estroma maior que a observada no endométrio normal. Normalmente resulta da estimulação estrogênica crônica sem oposição pelos efeitos antagônicos da progesterona. Existem quatro tipos diferentes de hiperplasia, com graus variados de potencial de malignidade. Elas podem ser simples ou complexas, com base na ausência ou presença de alterações arquiteturais; e podem ser típicas ou atípicas quando apresentam atipias nucleares (HORN, 2007).

Um estudo prospectivo multicêntrico com 170 mulheres com diagnóstico de hiperplasia endometrial, acompanhou as mulheres por um período de 1 a 27 anos, e estimou que o risco de uma hiperplasia progredir para câncer de endométrio apresenta relação com o tipo histológico da hiperplasia: hiperplasia simples sem atipia, risco de 1%; hiperplasia complexa sem atipia, risco de 3%; hiperplasia simples com atipia, risco de 8%; hiperplasia complexa com atipia, risco de 29% (KURMAN; KAMINSKI; NORRIS, 1985). Lacey *et al.* (2008), após avaliar os prontuários de 379 mulheres por 34 anos, em um estudo caso-controle, encontrou os riscos relativos de hiperplasia endometrial desenvolver câncer de 1,9, 2,8 e 14,6 para hiperplasia simples sem atipia, hiperplasia complexa sem atipia e hiperplasia com atipia, respectivamente (LACEY *et al.*, 2008).

Os cânceres de endométrio são divididos em 2 tipos, de acordo com a causa e o prognóstico:

•**Tipo 1:** mais frequente entre as mulheres na perimenopausa, e está relacionado com alguns fatores de risco como hiperestrogenismo, obesidade, hipertensão arterial e diabetes mellitus.

Geralmente, os cânceres tipo 1 são pouco agressivos e apresentam bom prognóstico. Os tipos histológicos mais comuns são os adenocarcinomas de baixo grau ou muito diferenciados.

•**Tipo 2:** a fisiopatologia deste tipo de câncer ainda é incerta, no entanto, ele não parece ser causado pelo excesso de estrogênio. Os cânceres tipo 2 incluem todos os carcinomas endometriais que não são do tipo 1, como o carcinoma papilar seroso, carcinoma de células claras, carcinoma indiferenciado e o carcinoma endometrial de alto grau. São tumores mais agressivos e com piores prognósticos (MALHONE, 2019).

O câncer de endométrio apresenta uma taxa de mortalidade que varia de 1,7 a 2,4 para cada 100.000 mulheres (REBECCA, 2017). Nos Estados Unidos, menos de 20% das mulheres acometidas com a doença evoluem com óbito relacionado ao câncer de endométrio. A taxa de sobrevivência em 5 anos é maior que 90%, visto que a maioria das mulheres são diagnosticadas em estágio inicial da doença, quando o tumor se restringe ao útero (HOFFMAN, 2014).

1.1. Fatores de Risco para Câncer de endométrio

Os fatores de risco relacionados ao câncer de endométrio são:

- **Obesidade**

30 a 40% dos casos de câncer de endométrio são atribuíveis à obesidade, tornando-o o maior fator de risco para a doença. Isto é devido aos efeitos estrogênicos do tecido adiposo, que por sua vez causa a proliferação do endométrio (BROWN *et al.*, 2018). Dessa forma, a obesidade está mais fortemente associada aos cânceres do tipo I. Mulheres com IMC entre 25 e 29,9 kg/m² tem 1,43 vezes mais risco de câncer de endométrio do que mulheres com IMC entre 18,5 e 24,9 kg/m². Esse risco relativo aumenta para 3,33 vezes, para mulheres com IMC maior que 30 kg/m² (JENABI & POOROLAJAL, 2015).

- **Uso de tamoxifeno**

O tamoxifeno é um modulador seletivo do receptor de estrogênio, por apresentar atividade variável em cada parte do corpo. Na mama, é um antagonista do receptor de estrogênio, e por esse efeito, é utilizado no tratamento de câncer de mama, em mulheres com tumor estrogênio dependente. Em outros tecidos, como o endométrio, é agonista do receptor de estrogênio, estimulando a proliferação endometrial.

Aumenta em 2 e 3 vezes, o risco de câncer de endométrio. O risco relativo é maior em mulheres submetidas ao tratamento por mais de 5 anos (ACOG, 2017).

- **Síndrome dos ovários policísticos (SOP)**

Embora muitos estudos tenham relatado que a síndrome dos ovários policísticos aumenta o risco de câncer de endométrio em até 3 vezes, a maioria dos estudos não se ajustou a outros fatores de risco, como o IMC. Os estudos que ajustaram o risco ao IMC, não encontraram significância estatística no aumento do risco de câncer de endométrio para mulheres com SOP (Harris & TERRY, 2016).

- **Diabetes Mellitus**

O risco relativo de câncer de endométrio em mulheres diabéticas é de 1,4 vezes, quando comparado com as não diabéticas. Esse risco aumenta para 1,8 vezes em mulheres diabética e com obesidade (ZHANG *et al.*, 2013).

- **Hipertensão arterial sistêmica**

Apesar da história de hipertensão arterial está associado ao aumento do risco de câncer de endométrio, os resultados dos estudos são inconsistentes. Uma metanálise realizada em 2016 mostrou um risco relativo de 1,61, porém sugere estudos adicionais com ajustes para fatores de confusão, como tabagismo, obesidade, uso de contraceptivos hormonais e paridade (AUNE; SEN; VATTEN, 2018).

- **Infertilidade**

Mulheres com infertilidade associada a síndrome dos ovários policísticos são mais propensas a ter câncer de endométrio. A infertilidade causada por anovulação crônica, parece estar associada ao desenvolvimento de câncer de endométrio em idades mais precoces, provavelmente, pela exposição prolongada do endométrio ao estrogênio, sem a contra regulação da progesterona (ALI, 2013).

O citrato de clomifeno, droga utilizada na indução de ovulação em mulheres inférteis, foi estudada como um possível fator de risco para câncer de endométrio, e os resultados foram

discordantes. Evidências limitadas sugerem que altas doses ou muitos ciclos de citrato de clomifeno podem aumentar o risco de câncer endometrial, entretanto, nem sempre foram considerados os fatores de confusão, como síndrome dos ovários policísticos e obesidade. Dessa forma, a maioria dos estudos mostrou que o uso do citrato de clomifeno não está associado a um aumento do risco de câncer de endométrio (DEL PUP *et al.*, 2018).

- **Nuliparidade, menopausa tardia, menarca precoce**

Todos os fatores que aumentam o tempo de exposição endógena aos estrogênios aumentam o risco de câncer de endométrio. Esses perfis de mulheres possuem, isoladamente, um risco relativo de 1,4 vezes maior para câncer de endométrio quando comparado com multíparas ou menarca e menopausa adequadas. Quando a menopausa ocorre após os 47 anos de idade, o risco relativo de câncer de endométrio aumenta, com o aumento da idade. (SCHONFELD *et al.*, 2013; WU *et al.*, 2019).

- **Sangramento Uterino**

O carcinoma endometrial é mais comum em mulheres na pós-menopausa. O sangramento uterino é o sintoma inicial mais frequente, e está presente em aproximadamente 87 a 93% das mulheres com este tipo de câncer (SEEBACHER *et al.*, 2009).

Apesar de ser frequentemente encontrado em mulheres com câncer de endométrio, o sangramento uterino pós-menopausa não é um sinal exclusivo deste tipo de neoplasia. Cerca de 91% das mulheres com sangramento uterino pós-menopausa não apresentam câncer de endométrio, entretanto, estratégias para detecção precoce deste tipo de neoplasia focadas em sangramento pós-menopausa, potencializam a detecção de casos (CLARKE *et al.*, 2018).

- **Reposição hormonal estrogênica**

A reposição hormonal estrogênica é um tratamento frequentemente utilizado em mulheres sem útero. Mulheres com útero que fazem uso de reposição hormonal estrogênica apresentam um risco 2,3 vezes maior de câncer de endométrio, subindo para 9,5 vezes se tomadas por mais de 10 anos. Esse risco persistiu vários anos após a descontinuação. A reposição hormonal combinada atenua os efeitos proliferativos do estrogênio no endométrio e,

portanto, não aumenta o risco de câncer de endométrio, levando até a uma redução de 29% neste risco para aquelas que fazem uso dessa terapia continuamente (FURNESS *et al.*, 2012).

• Síndrome de Lynch

A síndrome de Lynch é uma doença autossômica dominante rara, em que ocorrem mutações genéticas que prejudicam o sistema de reparo de DNA (MLH1, MSH2, MSH6 e PMS2), e aumentam o risco em 70 a 80% de desenvolvimento de câncer colo retal, além de elevar o risco de outros tipos de cânceres em idades precoces, como o de endométrio.

Mulheres com Síndrome de Lynch, têm um risco acentuadamente maior de câncer de endométrio, em comparação com mulheres na população em geral. A prevalência varia de 12 a 47%, a depender da mutação genética que levou a síndrome (Dominguez *et al.*, 2019).

• Outros fatores de risco

Outros achados da história pessoal e familiar parecem aumentar o risco de a mulher desenvolver câncer de endométrio, entre eles estão: idade maior que 50 anos; radioterapia para tratamento de tumores de ovário; história familiar de câncer de endométrio, mama ou ovário; sedentarismo; raça branca (NCBI, 2019).

Apesar do vínculo óbvio com obesidade e sedentarismo, a perda de peso e a atividade física são duas estratégias de redução de risco de câncer de endométrio, até mesmo separadamente (SCHMID *et al.*, 2015).

Existem fortes evidências de uma relação dose-resposta entre o consumo de café (4 xícaras por dia) e uma diminuição no risco do câncer de endométrio. Um mecanismo proposto é que o café aumente os níveis de globulina de ligação aos hormônios sexuais, diminuindo os níveis circulantes de estrogênio. A associação parece ser particularmente forte em mulheres obesas na pós-menopausa (LUKIC; GUHA; LICAJ, 2018).

Quadro 1: Comparação do risco relativo entre os diferentes fatores de risco para câncer de endométrio.

Fator de Risco	Autor, ano	Desenho do Estudo	População	Risco Relativo ou Ods Ratio	Nível de Evidência
Obesidade	Jenabi e Poorolajal, 2015	Revisão Sistemáticas	20 estudos de coorte e 20 estudos de caso controle	1,3 a 3,3	2A
Uso de Tamoxifeno	ACOG, 2017	Revisão Narrativa	3 revisões sistemáticas	2,0 a 3,0	3A
Síndrome dos Ovários Policísticos	Harris e Terry, 2016	Revisão Sistemática	3 metanálises e 11 estudos observacionais	3,0	3A
Diabetes Mellitus	Zhang et al., 2013	Revisão Sistemática	21 estudos de coorte	1,4 a 1,8	2A
Hipertensão Arterial	Aune; Sen; Vatten, 2018	Revisão Sistemática	19 estudos de caso controle e 6 estudos de coorte	1,6	2A
Nuliparidade	Schonfeld <i>et al.</i> , 2013	Revisão Sistemática	4 estudos de coorte	1,4	2B
Menopausa Tardia	Wu <i>et al.</i> , 2019	Revisão Sistemática	18 estudos observacionais	1,8	2B
Menarca Precoce	Wu <i>et al.</i> , 2019	Revisão Sistemática	18 estudos observacionais	1,4	2B
Exposição Hormonal Estrogênica	Furness <i>et al.</i> , 2012	Revisão Sistemática	45 ensaios clinicos	2,3 a 9,5	1A
Síndrome de Lynch	Dominguez <i>et al.</i> , 2019	Serie de casos	3.480 mulheres	12% a 47%*	2C
Historia Familiar de Câncer de Endométrio, mama ou ovário	Lucenteforte et al., 2009	Estudo de caso controle	1.362 mulheres	1,8	3B
Sedentarismo	Furberg e Thune, 2003	Estudo de coorte	24.460 mulheres	1,5	2B
Raça Branca	Setiawan et al. 2007	Estudo Transversal	46.900 mulheres	1,6	2C

* dados referentes a prevalência

1.2. Exames Complementares

• Ultrassonografia Transvaginal

A medida da espessura do endométrio através da ultrassonografia transvaginal (USTV) é um método não invasivo para avaliar mulheres com sangramento pós-menopausa (SCHRAMM *et al.*, 2017). Mulheres com sangramento pós-menopausa, sem terapia de reposição hormonal, uma espessura endometrial inferior ou igual a 4 mm está associada a um baixo risco de doença endometrial maligna (SCHRAMM *et al.*, 2017). O câncer de endométrio torna-se cada vez mais frequente em relação à doença benigna, uma vez que a espessura do endométrio se aproxima de 20 mm (GIANNELLA *et al.*, 2014). Uma meta-análise de 35 estudos prospectivos que incluíram dados de quase 6000 mulheres com sangramento pós-menopausa concluiu que a sensibilidade do USTV para detecção de câncer de endométrio é de 96% quando a espessura do endométrio é superior a 4 mm.

Um endométrio espessado é mais indicativo de risco de câncer de endométrio do tipo I, enquanto que os cânceres de endométrio do tipo II são mais frequentemente associados a endométrios atróficos. Devido a isso, o Colégio Americano de Ginecologia e Obstetrícia (ACOG) advoga que mesmo que a probabilidade de uma mulher com sangramento pós-menopausa persistente, com espessura endometrial menor que 4mm, possuir um câncer de endométrio seja rara, uma avaliação invasiva deve ser realizada (BREIJER *et al.*, 2012).

Schramm *et al.* (2017), em uma metanálise com 11.000 participantes, avaliou a espessura endometrial de mulheres pós-menopausa assintomáticas, e, encontrou uma sensibilidade de 83% para detecção de câncer de endométrio quando este era superior a 4mm (SCHRAMM *et al.*, 2017). Nas mulheres pós-menopausa sem sangramento uterino com espessura endometrial superior a 11mm, o risco de câncer é de 6,7%. Este risco é similar ao risco de câncer de endométrio em mulheres pós-menopausa com sangramento uterino e espessura endometrial maior que 4mm. Nas mulheres assintomáticas com endométrio menor que 11mm, o risco de câncer de endométrio é de 0,62% (ASTON; WEAVER, 2014). Um estudo com 4751 mulheres pós-menopausa sem sangramento uterino, mostrou que o risco relativo de CA de endométrio é 2,6 vezes maior nas mulheres com espessura endometrial maior que 11 mm, quando comparado com mulheres com espessura endometrial menos que 11 mm (ALCÁZAR *et al.*, 2018). Outro estudo prospectivo com 81 mulheres pós-menopausa assintomáticas evidenciou uma prevalência de hiperplasia atípica ou câncer de endométrio em 4,1% das mulheres com

endométrio maior que 10mm. Esse estudo recomenda que uma avaliação mais criteriosa seja realizada em mulheres assintomáticas com espessura endometrial maior que 10mm (GHOUBARA *et al.*, 2018).

• **Doppler Ginecológico**

Tentando melhorar a sensibilidade e a especificidade da ultrassonografia, avaliou-se a importância do doppler ginecológico em mulheres com espessamento endometrial. A ultrassonografia com doppler mostrou uma especificidade similar a histeroscopia com biópsia para o diagnóstico de câncer de endométrio, porém, com uma sensibilidade muito abaixo do exame padrão ouro, não sendo, portanto, recomendado para rastreio de câncer de endométrio (VEENA *et al.*, 2018).

• **Histerossonografia**

A histerossonografia parece ser eficaz na detecção de lesões focais de endométrio, como pólipos e miomas. Um estudo, com 100 mulheres com história de sangramento uterino anormal, comparou o resultado da histerossonografia com a histeroscopia. A conclusão foi que a histerossonografia possui uma sensibilidade de 79,6% e uma especificidade de 89,1% para pólipos endometriais e miomas submucosos (MORADAN, 2019).

• **Biópsia de Endométrio**

A biópsia de endométrio com cureta de Pipelle é uma técnica minimamente invasiva, sem necessidade de anestesia, além de não necessitar de sala em centro cirúrgico. O Dispositivo de Pipelle apresenta uma sensibilidade para detecção de câncer de endométrio na ordem de 99,6% e para hiperplasia atípica, na ordem de 91%. As técnicas de biópsia apresentam uma sensibilidade maior quando a doença acomete mais de 50% da cavidade uterina (VAN HANEGEM *et al.*, 2016). A biópsia endometrial possui altas sensibilidade e especificidade, a um custo que chega a ser 27 vezes menor que a histeroscopia. Apesar de muito eficaz para diagnóstico de hiperplasia e câncer de endométrio, a técnica de coleta de amostra endometrial com a cânula de Pipelle possui baixa precisão para os casos de pólipos endometrial (UTIDA, 2019).

• Histeroscopia

A histeroscopia pode auxiliar na detecção de lesões focais do endométrio, que podem ser perdidas em exames de biópsia de endométrio ambulatorial. Isoladamente, não parece mostrar benefício em relação a biópsia com cureta de Pipelle. Logo histeroscopia com biópsia dirigida é o exame padrão ouro para avaliação endometrial (CORNELIA *et al.*, 2012).

Aston & Weaver (2014), analisaram os dados de 35 histeroscopias realizadas em mulheres pós-menopausa assintomáticas em um hospital terciário na Austrália, com espessamento endometrial maior que 4mm. Os resultados mostraram câncer de endométrio em 3% das mulheres. O custo calculado por diagnóstico de câncer de endométrio foi de \$ 507.116,00 nesse grupo de mulheres. Quando comparado com o câncer de mama, cujo o custo por diagnóstico é de \$ 2.614,00, percebeu-se que rastrear câncer de endométrio com histeroscopia em todas as mulheres assintomáticas com espessura endometrial maior que 4mm, possui uma relação custo-benefício muito baixa (ASTON, WEAVER, 2014).

Buscando melhorar a sensibilidade e a especificidade da histeroscopia no diagnóstico de câncer de endométrio, um grupo da Universidade de Keio, no Japão utilizou a histeroscopia fotodinâmica, após ingestão oral de ácido aminolevulínico. O estudo encontrou uma melhora significativa na sensibilidade, especificidade e identificação de lesões atípicas ou malignas com uso desta metodologia diagnóstica (MATOBA *et al.*, 2019).

Embora a ultrassonografia transvaginal, a biópsia de endométrio e a histeroscopia sejam técnicas que continuam em estudos, o rastreamento universal de câncer de endométrio não é recomendado atualmente, em função da inexistência de um exame apropriado, econômico e aceitável, que reduza a mortalidade (MALHONE, 2019).

• Marcadores Bioquímicos

Vários estudos têm buscado uma maneira de prever o risco de uma mulher apresentar hiperplasia endometrial ou câncer de endométrio.

Um estudo realizou coleta de citologia endometrial e biópsia de endométrio em 44 mulheres com sangramento pós-menopausa. Da citologia foi realizada análise imunocitoquímica de 3 biomarcadores (p53, CA125 e Ki-67). A avaliação combinada dos três biomarcadores foi significativamente maior no grupo que incluía células hiperplásicas atípicas e células malignas,

quando comparado com o grupo que incluía células benignas e células hiperplásicas não atípicas (TUO *et al.*, 2019).

Outro estudo comparou os níveis séricos de cox-2 entre 93 mulheres histerectomizadas por CA de endométrio e mioma uterino, e concluiu que a dosagem do nível sérico de Cox-2 pode ser um marcador potencial para o diagnóstico precoce e a predição prognóstico no câncer do endométrio (DENG, LIANG, HAN, 2020).

Outros biomarcadores vem sendo estudados, como o N-aciletanolamina (NAE), que é uma enzima que se liga a receptores canabinoides (CB1 e CB2) nas células endometriais, a fim de ativar apoptose de células cancerígenas. Mulheres com CA de endométrio tem um número reduzido de CB1 e CB2 em suas células, quando comparadas com células de mulheres sem câncer. Com menos receptores, essas mulheres com câncer apresentam níveis séricos elevados de NAE (AYAKANNU *et al.*, 2019).

Apesar de promissores, nenhum marcador sérico foi validado como eficaz na predição de hiperplasia endometrial ou câncer de endométrio.

1.3. Modelos de Predição

Vários modelos para predição de câncer de endométrio ou atipias celulares endometriais têm sido desenvolvidos. A maioria dos modelos colocam a historia clinica e os sintomas como preditores mais importantes, em relação a exames complementares. Esses modelos têm se mostrado úteis, porém as deficiências metodológicas, a falta de validação externa, a falta da inclusão de novos preditores e a dificuldade de se realizar estudos comparativos, tem dificultado na melhoria do desempenho desses modelos (ALBLAS *et al.*, 2018).

Atualmente, está bem definido que mulheres com sangramento uterino pós-menopausa e espessamento endometrial maior que 4mm, devem realizar avaliação endometrial, cujo padrão ouro é a histeroscopia com biopsia dirigida. Porém, não existe consenso de quando devemos realizar avaliação endometrial invasiva em mulheres assintomáticas.

2. JUSTIFICATIVA

O câncer de endométrio é a segunda neoplasia mais comum do trato genital feminino no Brasil e, mesmo apresentando um bom prognóstico, demanda realização de pesquisas com objetivo de documentar os seus padrões de ocorrência.

Informações sobre incidência, prevalência e fatores de risco para atipias em células endometriais e câncer de endométrio são essenciais para o conhecimento do perfil de populações. Os estudos de análise comparativa são importantes e necessários porque propiciam um maior entendimento do comportamento da doença, possibilitando uma abordagem mais adequada, e garantindo assim, uma maior eficiência na assistência a saúde.

Sendo assim, conhecendo-se sobre a relação entre achados ultrassonográficos, histeroscópicos e histopatológicos de avaliações endometriais realizados em mulheres pós-menopausa na cidade de Fortaleza/CE, poderemos compreender se é necessário realizar vídeo-histeroscopia com biópsia em mulheres sem história de sangramento pós-menopausa, e assim, otimizar recursos e equipamentos, com a elaboração de um protocolo diagnóstico de avaliação endometrial nesse grupo de mulheres.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Avaliar a influência dos fatores de risco, do espessamento do eco endometrial e da presença de sangramento pós-menopausa em mulheres com diagnóstico histológico de atipias celulares endometriais ou câncer de endométrio.

3.2 Objetivos específicos

- Avaliar a epidemiologia da população estudado: idade, paridade, diabetes mellitus, hipertensão arterial, menopausa tardia, uso de tamoxifeno, história pessoal de câncer de mama ou ovário.
- Comparar os resultados histopatológicos com os fatores de risco, a espessura do eco endometrial e a presença de sangramento pós-menopausa.
- Elaborar um protocolo de investigação de doenças endometriais para mulheres pós-menopausa, baseado nas evidências científicas e na realidade local.

4 MÉTODOS

4.1 Tipo de Estudo

Para responder as questões levantadas na presente pesquisa, optou-se por realizar um estudo observacional, longitudinal do tipo caso controle. Dessa forma, tentou-se estabelecer um nexo entre os fatores de risco para doenças endometriais malignas, a presença de sangramento pós-menopausa e a espessura do eco endometrial, com o diagnóstico histopatológico do endométrio.

4.2 Local de Estudo

A pesquisa foi realizada na Maternidade Escola Assis Chateaubriand (MEAC), localizada em Fortaleza/CE e destinada ao atendimento da população usuária do SUS. Este hospital possui equipamentos apropriados para realização de vídeo-histeroscopia e biopsia de endométrio, assim como laboratório de patologia.

4.3 População de Estudo

4.3.1 Critérios de inclusão

- Mulheres com diagnóstico de menopausa
- Ter sido submetida a ultrassonografia pélvica (transvaginal ou transabdominal), independente da espessura do endométrio
- Ter sido submetida a exame de vídeo-histeroscopia
- Ter sido submetida a biopsia de endométrio

4.3.2 Critérios de exclusão

- Mulheres cujo a indicação da histeroscopia não tenha sido para realizar avaliação endometrial
- Prontuários com informações insuficientes

- Evasão da mulher

4.3.3 Amostragem

Para calcular o tamanho da amostra levou-se em consideração uma margem de erro de 5%, um nível de confiança de 95%, uma razão entre o número de casos e controles de 1/9 e um fator de risco para câncer de endométrio ou hiperplasia endometrial com atipia de 15% na população geral.

Desta forma, levando-se em consideração uma distribuição não normal e fazendo-se um ajuste de correlação de continuidade, obtemos um número amostral de, aproximadamente, 192 mulheres, sendo 22 casos e 170 controles.

Foram analisados, 1122 prontuários de mulheres submetidas a histeroscopia no período compreendido entre janeiro de 2018 e março de 2019, dos quais 304 (27,1%) preencheram os critérios de inclusão na pesquisa.

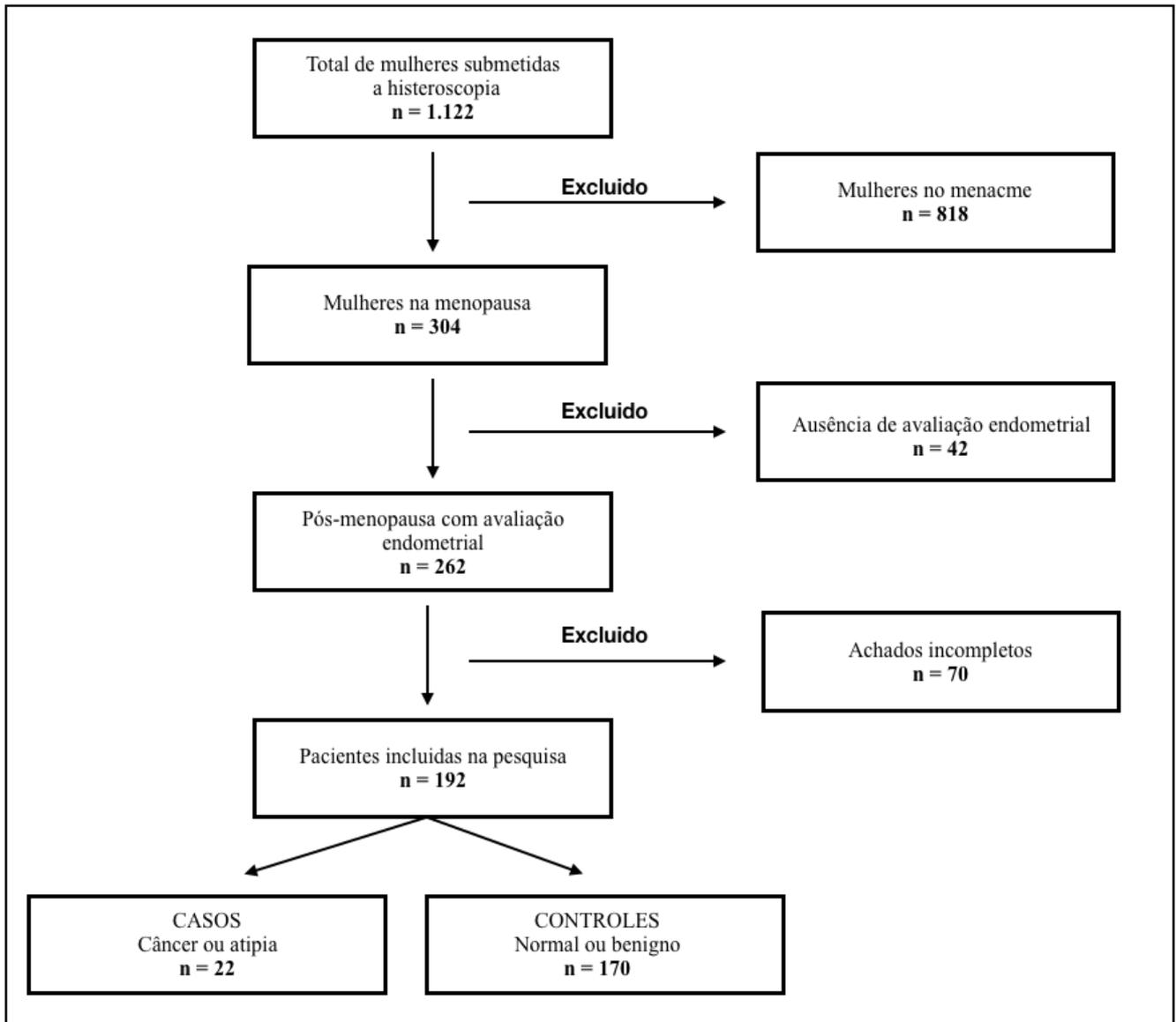
Das 304 mulheres que preencheram os critérios de inclusão, 70 mulheres (23%) foram excluídas por não apresentarem alguma das informações necessárias para o preenchimento do formulário; e 42 mulheres (13,8%) foram excluídas pois o motivo do exame de histeroscopia não se relacionava a avaliação endometrial (estenose do canal cervical, pólipos cervicais, retirada de DIU), ou houve dor que impediu a realização do exame.

Após todas as análises de exclusão, foram incluídos na pesquisa, 192 mulheres pós-menopausa submetidas a ultrassonografia transvaginal, histeroscopia e biópsia do endométrio.

Para as variáveis ordinais idade da mulher e espessura do endométrio foi aplicado o teste de normalidade de Shapiro-Wilk. O teste apresentou um $p < 0,05$ para ambas as variáveis, mostrando que as amostras não são normais.

Com auxílio do programa SPSS, versão 1.0.0.1461, foi calculado média e desvio padrão para variáveis quantitativas e frequência para variáveis nominais. Os níveis de significância estatística foram analisados pelos testes do Qui-Quadrado e pelo Teste Exato de Fisher.

Figura 1: Identificação e elegibilidade dos participantes do estudo caso controle sobre a influência dos fatores de risco, da espessura do eco endometrial e da presença de sangramento pós-menopausa, no câncer de endométrio.



4.4 Operacionalização para a coleta de dados

Inicialmente, os pesquisadores fizeram uma busca nos registros do centro cirúrgico e do setor de histeroscopia ambulatorial da MEAC, de todas as mulheres que realizaram histeroscopia e biópsia no período pré-determinado pelo pesquisador.

Em seguida, as mulheres tiveram seus prontuários analisados, afim de identificar aquelas que preenchem os critérios de inclusão.

Apos identificados aquelas que preenchiam os critérios de inclusão, foram excluídas aquelas mulheres que apresentam algum critério de exclusão.

Selecioneadas as mulheres, preenchia-se um instrumento de coleta de dados (APÊNDICE A), contendo informações epidemiológicas, e resultados dos exames de ultrassonografia pélvica, histeroscopia e histopatológico. Os formulários foram arquivados para fins de controle de qualidade.

Apos a coleta dos dados, os casos foram divididos em dois grupos: grupo A, composto por mulheres pós-menopausa cujo resultado histopatológico foi normal ou com alteração benigna (mioma submucoso, pólipos endometriais sem atipia, atrofia endometrial, hiperplasia de endométrio sem atipia); e grupo B, composto por mulheres pós-menopausa cujo resultado histopatológico apresentava atipias celulares endometriais (pólipo endometrial com atipia e hiperplasia endometrial com atipia) ou câncer de endométrio .

Em seguida, cada grupo foi tabulado de acordo com a idade da mulher, idade da menopausa, presença de fatores de risco, espessura do endométrio na ultrassonografia, resultado do exame de vídeo-histeroscopia e presença de sangramento pós-menopausa.

Apesar de existirem diversos fatores de risco para câncer de endométrio relatados na literatura, incluímos na pesquisa apenas aqueles cujo a informação foi citada em todos os prontuários avaliados. Fatores como obesidade, uso de reposição hormonal estrogênica, história familiar de câncer de endométrio, mama ou ovário, história pessoal de síndrome dos ovários policísticos, raça, história de infertilidade e sedentarismo não foram incluídos. Desta forma, incluímos na pesquisa os seguintes fatores de risco: hipertensão arterial, diabetes mellitus, história pessoal de câncer de mama ou ovário e uso de tamoxifeno.

4.5 Instrumento para coleta de dados

Foi construído para coleta de dados da pesquisa, um formulário (APÊNDICE A) direcionado às variáveis do estudo, que corresponde aos dados: identificação, idade da mulher no dia da biopsia de endométrio, paridade, idade da menopausa, história pessoal de fatores de risco para câncer de endométrio, além do resultado da avaliação endometrial pela ultrassonografia, vídeo-histeroscopia e histopatológica.

4.5.1 Variáveis

Idade: Tempo de vida; identificada pela diferença entre a data de nascimento e a data da coleta dos dados, segundo informação da mulher; categorizada em anos completos.

Número de gestações: número de vezes que a mulher refere ter ficado grávida

Paridade: número de parto com idade gestacional superior a 20 semanas referidos pela mulher. independente da via de parto e/ou vitalidade do conceito, segundo consta no prontuário.

Idade da Menopausa: idade a partir do qual a mulher passou, pelo menos, 12 meses sem menstruar.

Idade da realização da avaliação endometrial: idade da mulher no momento que foi realizado o exame de vídeo-histeroscopia.

Antecedentes pessoais de fatores de risco para câncer de endométrio: condição mórbida referida pela mulher ou registrada no prontuário a respeito de hipertensão arterial, diabetes mellitus, uso de tamoxifeno, história de câncer de mama e história de câncer de ovário; categorizada em sim ou não, identificando a condição existente.

Medida do endométrio na ultrassonografia: medida da distância linear da ecogenicidade endometrial na ultrassonografia pélvica, por via transabdominal ou transvaginal; categorizada em milímetros. Essas medidas foram divididas em 4 grupos: de 04 a 10 mm; de 11 a 15 mm; de 16 a 20 mm; e maior que 20 mm.

Diagnóstico histeroscópico: diagnóstico obtido pelo médico responsável pelo exame de vídeo-histeroscopia; categorizado em sem alterações, atrofia endometrial, pólipos endometriais, mioma submucoso, espessamento endometrial, câncer de endométrio e outras alterações não classificadas anteriormente.

Diagnóstico histopatológico: diagnóstico obtido pelo médico patologista que realizou análise da amostra de endométrio colhida durante o exame de vídeo-histeroscopia; categorizada em atrofia endometrial, pólipo endometrial sem atipia, pólipo endometrial com atipia, mioma, hiperplasia de endométrio sem atipia, hiperplasia de endométrio com atipia, câncer de endométrio e outras alterações não classificadas anteriormente.

4.6 Aspectos Éticos

A pesquisa obedeceu aos referenciais básicos da bioética: a autonomia, a não-maleficência, a beneficência e a justiça.

Seguiu-se as regras a Resolução Nº 466 de 12 de dezembro de 2012, sobre Pesquisa Envolvendo Seres Humanos do Conselho Nacional de Saúde, que estabelece que todas as

pesquisas que envolvam seres humanos devem ser submetidas à avaliação de um Comitê de Ética em Pesquisa. O projeto foi submetido para avaliação do Comitê de Ética em Pesquisa da MEAC e teve aprovação em 22 de março de 2018, através do Parecer nº 2.556.960 (ANEXO B).

5. RESULTADOS

5.1 Prevalência

A média de idade das mulheres no momento da avaliação endometrial foi de 62,1 (61,0 – 63,2; IC 95%) anos, com uma variabilidade de 0,57 anos em torno da media. A menor idade do banco de dados foi de 45 anos, e a maior idade foi de 86 anos. Quase metade das mulheres pós-menopausa submetidas a vídeo-histeroscopia encontram-se na faixa etária de 60 a 69 anos, compreendendo 48,4% dos casos.

A media de idade em que as mulheres do estudo iniciaram a menopausa foi de 48,8 (48,1 – 49,5; IC 95%) anos, com uma variabilidade de 0,36 anos em torno da media. A menor idade de menopausa do banco de dados foi de 34 anos, e a maior idade foi de 59 anos. Levando-se em consideração a idade de 55 anos para menopausa tardia, 22 (11,5%) das 192 mulheres se encontravam nessa condição.

Tabela 1: Prevalência de mulheres pós-menopausa submetidas a vídeo-histeroscopia e biopsia, por faixa de idade.

Faixa de idade dos participantes da pesquisa	Número de participantes na pesquisa	Prevalência
45 a 49 anos	09	4,7%
50 a 59 anos	61	31,8%
60 a 69 anos	93	48,4%
> 70 anos	29	15,1%

Do total de 192 mulheres, 103 (53,7%) relataram ser portadoras de hipertensão arterial, 53 (27,8%) de diabetes mellitus, 13 (6,7%) relataram historia de câncer de mama com uso de tamoxifeno, e nenhum mulher relatou historia de câncer de ovário

A media da ecogenicidade endometrial que levou a indicação da avaliação histeroscópica da cavidade uterina foi de 11,5 mm (10,5 – 12,4; IC 95%), com uma variabilidade de 0,48 mm em torno da media. A menor medida endometrial do banco de dados foi de 4 mm, e a maior idade foi de 42 mm. A mediana da ecogenicidade endometrial que levou a indicação da avaliação histeroscópica foi de 9 mm.

Tabela 2: Prevalência dos fatores de risco para câncer de endométrio, em mulheres pós-menopausa.

Fator de Risco	Número de participantes na pesquisa	Prevalência
Hipertensão Arterial	103	53,6%
Diabetes Mellitus	53	27,6%
Câncer de Mama	13	6,8%
Uso de Tamoxifeno	13	6,8%
Câncer de Ovário	0	-

Entre as 192 participantes da pesquisa, 111 apresentavam espessura endometrial entre 04 e 10mm; 44 participantes apresentavam espessura endometrial entre 11 e 15 mm; 17 participantes tinham espessura endometrial entre 16 e 20 mm; e 20 participantes com espessura endometrial maior que 20 mm.

Tabela 3: Prevalência da medida da espessura do endométrio em mulheres pós-menopausa submetidas a histeroscopia e biopsia de endométrio.

Faixa da espessura do endométrio dos participantes da pesquisa	Número de participantes na pesquisa	Prevalência
04 a 10mm	111	57,8%
11 a 15 mm	44	22,9%
16 a 20 mm	17	8,8%
> 20mm	20	10,4%

Quanto aos achados do exame de vídeo-histeroscopia, 116 mulheres (60,4%) apresentavam pólipos endometriais; 44 mulheres (22,9%), atrofia endometrial; 18 mulheres (9,4%), espessamento endometrial; 11 mulheres (5,7%), mioma submucoso; 2 mulheres (1,0%), sinéquias uterinas; e 1 mulher (0,5%) com diagnóstico histeroscópico de câncer de endométrio.

Quanto a presença de sangramento pós-menopausa, nas 192 mulheres submetidas a vídeo-histeroscopia e biopsia, 117 (61,0%) não apresentavam sangramento e 75 (39,0%) apresentaram sangramento uterino.

Tabela 4: Prevalência dos diagnósticos histeroscópicos de mulheres pós-menopausa.

Diagnóstico Histeroscópico	Número de participantes na pesquisa	Prevalência
Pólipo Endometrial	116	60,4%
Atrofia Endometrial	44	22,9%
Espessamento Endometrial	18	9,4%
Mioma Submucoso	11	5,7%
Sinéquia Uterina	02	1,0%
Câncer de Endométrio	01	0,5%

O diagnóstico histopatológico mais frequente foi pólipo endometrial sem atipias, ocorrendo em 105 mulheres, o que corresponde a 54,7% dos casos. Atrofia endometrial foi o segundo mais frequente, acometendo 52 mulheres, 27,1% dos casos. Outros diagnósticos foram menos frequentes: pólipo endometrial com atipias, 9 casos (4,6%); hiperplasia endometrial sem atipias, 7 casos (3,6%); mioma submucoso, 6 casos (3,1%); hiperplasia endometrial com atipia, 6 casos (3,1%). Encontramos 7 casos de câncer de endométrio nas mulheres pós-menopausa avaliadas, correspondendo a 3,6% de prevalência.

5.2 Estudo Caso Controle

As 192 mulheres pós-menopausa foram divididas em 2 grupos: 170 casos no grupo das mulheres com resultados histopatológicos de atrofia endometrial, pólipo endometrial sem atipia, hiperplasia endometrial sem atipia ou mioma (Benigno); e 22 casos no grupo das mulheres cujo resultados histopatológicos do endométrio apresentava pólipo endometrial com atipia, hiperplasia endometrial com atipia ou câncer de endométrio (Atipia ou Câncer).

5.2.1 Idade

Observa-se uma frequência elevada de alterações endometriais atípicas ou câncer de endométrio nas faixas etárias de mulheres pós-menopausa mais jovens. Entre as 09 mulheres pós-menopausa com idade entre 45 e 49 anos, 2 apresentaram células endometriais atípicas e 1 apresentou câncer de endométrio, o que representa uma frequência de 33,3% de atipias ou câncer nessa faixa etária.

Entre as 61 mulheres com faixa etária entre 50 e 59 anos, 2 apresentaram câncer de endométrio, 2 apresentaram pólipos com atipias e 1 apresentou hiperplasia com atipia, levando a uma prevalência de 8,2% de câncer ou atipia nessa faixa etária.

Tabela 5: Prevalência dos diagnósticos histopatológicos do endométrio de mulheres pós-menopausa.

Diagnóstico Histopatológico	Número de participantes na pesquisa	Prevalência
Pólipo Endometrial sem atipia	105	54,7%
Atrofia Endometrial	52	27,1%
Pólipo Endometrial com atipia	09	4,6%
Hiperplasia Endometrial sem atipia	07	3,6%
Câncer de Endométrio	07	3,6%
Mioma submucoso	06	3,1%
Hiperplasia Endometrial com atipia	06	3,1%

Nas 93 mulheres entre 60 e 69 anos, 3 tiveram câncer de endométrio, 07 apresentaram pólipo endometrial com atipia e 03 apresentaram hiperplasia endometrial com atipia, representando então 14% de atipias celulares ou câncer nessa faixa etária.

Das 27 mulheres acima de 70 anos de idade, apenas uma apresentou câncer de endométrio, levando a uma prevalência de 3,4% de câncer nessa faixa etária.

A análise com teste do Qui-Quadrado de Pearson não mostrou significância estatística ($p=0,063$), evidenciando que na nossa amostra, o aumento da idade não está relacionado a um aumento no risco para câncer de endométrio.

Tabela 6: Frequência de diagnósticos histopatológicos do endométrio por faixa etária de idade de mulheres pós-menopausa.

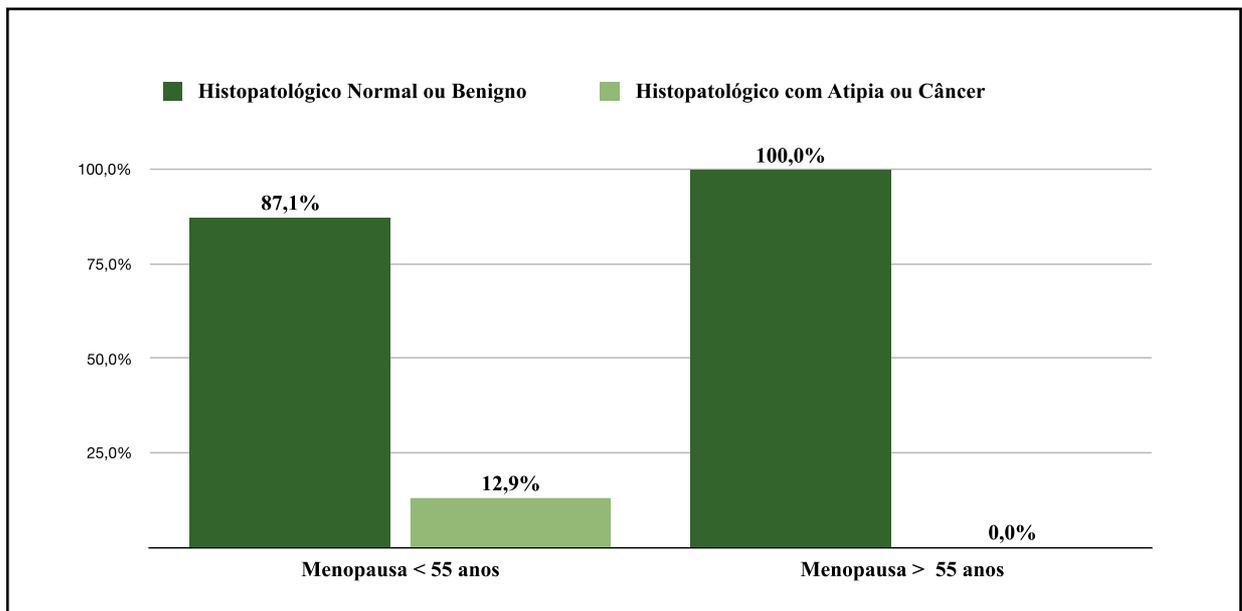
Faixa de Idade	Benigno	Atipia ou Câncer	Total
45 a 49 anos	6 (66,7%)	3 (33,3%)	09
50 a 59 anos	56 (91,9%)	5 (8,2%)	61
60 a 69 anos	80 (86,0%)	13 (14,0%)	93
> 70 anos	28 (96,6%)	1 (3,4%)	29

Teste Qui-Quadrado de Pearson ($p=0,063$)

5.2.2 Idade da Menopausa

No grupo estudado, das 170 mulheres que tinham iniciado a menopausa com menos de 55 anos, 22 apresentaram resultado histopatológico do endométrio com atipia ou com malignidade, o que representa 12,9% dos casos. Nas 22 mulheres que iniciaram a menopausa a partir dos 55 anos, nenhuma apresentou câncer de endométrio ou atipias endometriais. Devido ao fato de termos um número de casos igual a zero neste último grupo, não foi possível fazer um cálculo de risco relativo para essa amostra.

Gráfico 1: Frequência de diagnósticos histopatológicos do endométrio em mulheres pós-menopausa por faixa de idade da menopausa



5.2.3 Fatores de Risco

Observamos que das 103 mulheres hipertensas, 13 (12,6%) apresentaram resultado histopatológico endometrial maligno ou com atipias. Oitenta e nove mulheres eram normotensas, e destas, 9 (10,1%) apresentaram atipia ou câncer.

Apesar de haver variação percentual entre os 2 grupos, quando aplicamos o Teste de Qui-Quadrado de Pearson, o resultado encontrado não mostrou significância estatística ($p=0,58$), mostrando que na nossa amostra, a hipertensão arterial não pode ser considerada um fator de risco para câncer de endométrio.

Das 192 mulheres incluídas na pesquisa, 53 mulheres eram portadoras de Diabetes Mellitus (DM). Destas 53 mulheres com DM, 10 (18,9%) apresentaram resultado

histopatológico endometrial maligno ou com atipias. Das 139 mulheres não diabéticas, 12 (8,6%) apresentaram histopatológico com atipia ou câncer.

O resultado se mostrou significativo ($p=0,04$), mostrando que a presença de DM aumenta o risco de câncer de endométrio ou atipias celulares em 2,18 vezes (1,1 – 4,7 IC95%).

Treze mulheres do estudo tinham história pessoal de câncer de mama. Destas 13 mulheres, 03 (23,1%) apresentaram resultado histopatológico endometrial maligno ou com atipias; 160 mulheres pesquisadas não tinham história pessoal de câncer de mama, e destas, 19 (10,6%) apresentaram resultados de atipia ou câncer na análise histopatológica. Todas as mulheres com história pessoal de doença maligna de mama, usaram tamoxifeno, logo as prevalências dos fatores de risco câncer de mama e uso de tamoxifeno são as mesmas no grupo estudado.

A variação percentual entre os 2 grupos, não se refletiu em significância estatística ($p=0,18$) após a aplicação do Teste Exato de Fisher, evidenciando que da nossa amostra, não se pode concluir que o câncer de mama e o uso de tamoxifeno são considerados um fator de risco para câncer de endométrio.

A história pessoal de câncer de ovário é um fator de risco conhecido para câncer de endométrio, porem, nenhuma mulher de nossa amostra apresentou historia pessoal de câncer de ovário, o que impossibilitou a análise desta variável.

Tabela 7: Risco Relativo e Prevalência de câncer de endométrio ou alterações endometriais atípicas por fator de risco, em mulheres pós-menopausa.

		Atipia ou Câncer	OR	IC 95%	p-valor
HAS	Não	9 (10,1%)			
	Sim	13 (12,6%)	1,28	0,52 – 3,16	0,58*
DM	Não	12 (8,6%)			
	Sim	10 (18,9%)	2,18	1,01 – 4,7	0,04*
Uso de Tamoxifeno	Não	19 (10,6%)			
	Sim	3 (23,1%)	2,52	0,63 – 9,99	0,18**
Historia pessoal de CA de ovário	Não	22 (11,5%)			
	Sim	0	-	-	-

* Teste Qui-Quadrado de Pearson ** Teste Exato de Fisher

5.2.4 Sangramento Uterino Pós-Menopausa

Do total de 192 mulheres avaliadas, 117 (60,9%) não tiveram história de sangramento pós-menopausa e 75 (39,1%) tiveram história de sangramento.

Entre as 117 mulheres sem sangramento, 6 apresentaram resultado histopatológico de pólipos endometriais com atipia e 2 mulheres apresentaram resultado de hiperplasia endometrial simples com atipia. Não tivemos nenhum caso de câncer de endométrio em mulheres sem queixa de sangramento pós-menopausa.

No grupo das 75 mulheres com sangramento pós-menopausa, 7 apresentaram diagnóstico histopatológico de câncer de endométrio; 4 apresentaram hiperplasia endometrial complexa com atipia; e 3 mulheres apresentaram pólipos endometriais com atipia.

A frequência de atipia celular ou câncer endometrial nas mulheres sem sangramento pós-menopausa foi de 6,8%, enquanto nas mulheres que apresentaram sangramento, foi de 18,7%.

O resultado se mostrou significativo ($p=0,015$), evidenciando que a presença de sangramento uterino pós-menopausa aumenta o risco de câncer de endométrio ou atipias celulares em 3,12 vezes (1,24 – 7,87 IC95%).

Tabela 8: Risco Relativo e Prevalência do sangramento pós-menopausa para casos de atipias endometriais ou câncer de endométrio.

Sangramento	Benigno	Atipia ou Câncer	OR	IC 95%	p-valor
Ausente	109 (93,2%)	8* (6,8%)			
Presente	61 (81,3%)	14 (18,7%)	3,12	1,24 – 7,87	0,015

Teste Qui-Quadrado de Pearson * os 8 casos são de atipias celulares endometriais; não tivemos casos de câncer de endométrio neste grupo

5.2.5 Espessura do Endométrio

Quando dividimos as mulheres nos 2 grupos, percebemos que a prevalência de células endometriais atípicas ou câncer de endométrio varia de acordo com a espessura do endométrio registrado no exame de ultrassonografia. Assim, entre as 111 mulheres com espessura endometrial entre 04 e 10 mm, encontramos uma prevalência de atipia ou câncer de endométrio de 8,1% (9 mulheres); entre as 44 mulheres com espessuras endometriais de 11 a 15 mm, prevalência de atipia ou câncer de endométrio de 9,1% (4 mulheres); entre as 17 mulheres com

espessuras endometriais de 16 a 20 mm, prevalência de atipia ou câncer de endométrio de 17,6% (3 mulheres); e entre as 20 mulheres com espessuras endometriais maiores que 20mm, prevalência de atipia ou câncer de endométrio de 30% (6 mulheres). Entre os 22 casos incluídos no grupo com resultado histopatológico de atipia em células endometriais ou câncer de endométrio, 7 apresentavam o diagnóstico de câncer. Dos 7 casos de câncer da amostra, 3 apresentaram espessura endometrial de 04 a 10 mm, uma apresentava espessura endometrial entre 16 e 20 mm, e 3 apresentavam espessura endometrial maior que 20 mm.

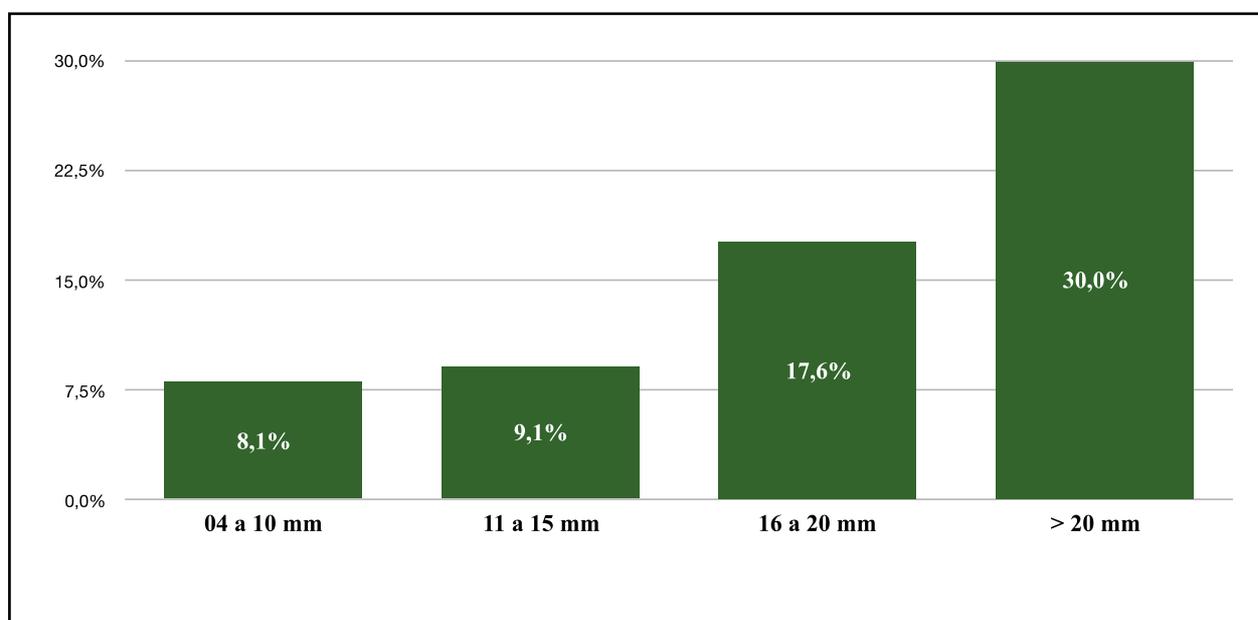
A variação percentual entre os 4 grupos, após aplicação do Teste de Qui-quadrado de Pearson, se refletiu em significância estatística ($p=0,031$), evidenciando que existe uma correlação entre a espessura do eco endometrial e risco de câncer de endométrio. Não foi possível calcular a estimativa de risco, visto que se trata de uma amostra com múltiplas variáveis.

Tabela 9: Prevalência dos diagnósticos histopatológicos do endométrio de acordo com a espessura do eco endometrial, em mulheres pós-menopausa.

Faixa de espessura do endométrio	Benigno	Atipia ou Câncer	Total
De 04 a 10 mm	102 (91,9%)	9 (8,1%)	111
11 a 15 mm	40 (90,9%)	4 (9,1%)	44
16 a 20 mm	14 (82,4%)	3 (17,6%)	17
> 20 mm	14 (70,0%)	6 (30,0%)	20

Teste Qui-Quadrado de Pearson ($p=0,031$)

Gráfico 2: Frequência de câncer de endométrio e alterações endometriais atípicas em mulheres pós-menopausa de acordo com a espessura endometrial.



5.2.6 Laudo da Histeroscopia

Os laudos das histeroscopias foram divididos em atrofia endometrial, pólipos endometriais, mioma submucoso, espessamento endometrial, sinéquias uterinas e câncer de endométrio. Esses dados foram cruzados com a presença ou ausência de malignidade.

Das 44 mulheres com diagnóstico de atrofia, apenas 1 (2,3%) apresentou resultado compatível com hiperplasia endometrial com atipia. Entre os 116 diagnósticos histeroscópicos de pólipos endometriais, 11 (9,5%) apresentaram atipias celulares. Já entre os 18 diagnósticos de espessamento endometrial, 3 apresentaram resultado histopatológico de hiperplasia endometrial com atipia e 6 apresentaram resultado histopatológico de câncer de endométrio, totalizando 50% de atipia ou câncer nesse grupo.

Quando o diagnóstico histeroscópico foi de mioma submucoso ou sinéquia uterina, não tivemos resultado histopatológico desfavorável.

Tabela 10: Correlação entre os diagnósticos histeroscópicos e histopatológicos de mulheres pós-menopausa.

Laudo da Histeroscopia	Laudo Histopatológico		Total
	Benigno	Atipia ou Câncer	
Atrofia	43 (97,7%)	1 (2,3%)	44
Pólipo Endometrial	105 (90,5%)	11 (9,5%)	116
Mioma Submucoso	11 (100%)	0	11
Espessamento endometrial	9 (50,0%)	9 (50,0%)	18
Sinéquia Uterina	2 (100%)	0	2
Câncer de endométrio	0	1 (100%)	1

6. DISCUSSÃO

A incidência de câncer de endométrio vem aumentando nos últimos anos no Brasil, principalmente pelo aumento da expectativa de vida e pelo aumento a exposição a fatores de risco, como obesidade, nuliparidade, diabetes, hipertensão. Entender as características das mulheres e da doença em nossa população é de fundamental importância para melhorar a estratégia do diagnóstico.

A Revisão da Literatura sobre o assunto, assim como os resultados encontrados nesta pesquisa mostram que os fatores de risco possuem riscos relativos diferentes, tendo alguns deles mais impacto no auxílio diagnóstico.

A histeroscopia com biópsia é o exame padrão ouro para diagnóstico de câncer de endométrio, porém o alto custo dos equipamentos e a carência de profissionais habilitados para sua realização, faz com que a demanda pelo exame seja maior que a oferta, no Serviço Público de Saúde. Dessa forma, é recomendado o uso racional desta tecnologia, com a criação de um protocolo que oriente o profissional de saúde quem efetivamente deve realizá-lo. Além disso, em regiões onde a carência pelo exame padrão ouro é uma realidade, sugere-se implementar uma classificação de prioridade para realização deste exame, assim como a inclusão de outras formas de avaliação endometrial que possam dar celeridade ao diagnóstico. O câncer de endométrio quando diagnosticado em seu estágio inicial, tem altas taxas de sobrevivência em 5 anos.

6.1 Idade

Apesar da literatura mostrar que o câncer de endométrio é mais frequente em idades mais avançadas (LINDSEI, 2015), nosso estudo evidenciou uma elevada prevalência de atipia endometrial ou câncer de endométrio em mulheres entre 45 e 49 anos de idade. A baixa prevalência de câncer ou atipia endometrial em mulheres com idade superior a 70 anos, também vai de encontro a literatura, e pode representar uma dificuldade de acesso ao Serviço de Saúde por parte das mulheres deste perfil.

Apesar da literatura científica evidenciar que a menopausa tardia é um fator de risco para câncer de endométrio (WU *et al.*, 2019), no presente estudo, todos os casos de câncer ou atipia endometrial foram em mulheres sem menopausa tardia.

6.2 Fatores de risco

Apesar de existirem vários fatores de risco para câncer de endométrio descritos na literatura, o presente estudo se limitou a análise de apenas 5 destes. A carência de informações nos prontuários estudados foi um ponto de dificuldade encontrado para que pudéssemos avaliar outros fatores de risco em nosso meio. Fatores como obesidade e história pessoal de síndrome dos ovários policísticos, que apresentam riscos relativos importantes na literatura (BROWN, 2018; Harris & TERRY, 2016), não foram encontrados nos registros analisados.

Revisões Sistemáticas evidenciam que a Hipertensão Arterial aumenta o risco de desenvolver câncer de endométrio em 1,3 vezes (AUNE, 2018). No nosso estudo, 53,6% das mulheres avaliadas eram hipertensas, porém não houve diferença estatística de risco para câncer de endométrio ou atipia endometrial entre estas mulheres e as não portadoras de hipertensão arterial (OR 1,28; IC 0,52 – 3,16). Importante destacar que os outros estudos analisados comparavam apenas mulheres com câncer de endométrio e mulheres sem câncer de endométrio. No nosso estudo, incluímos no grupo de casos, mulheres com câncer de endométrio ou atipias celulares endometriais, ou seja, são estudos com diferenças metodológicas.

A presença de Diabetes Mellitus aumentou o risco para câncer de endométrio em 2,18 vezes. Esse resultado é compatível ao encontrado em outros estudos, como na Revisão Sistemática realizada por Zhang e colaboradores em 2013.

Apesar de haver uma diferença numérica de casos de câncer de endométrio ou atipia endometrial entre mulheres com e sem história pessoal de câncer de mama e uso de tamoxifeno, a pesquisa não constatou aumento de risco para este fator (OR 2,52; IC 0,63 – 9,99). O número amostral pequeno de casos de câncer de mama pode ter sido um fator relevante para a ausência de significância estatística nesta diferença numérica. Apesar do nosso resultado, revisões sistemáticas evidenciam que a história pessoal de câncer de mama e o uso de tamoxifeno aumentou o risco de câncer de endométrio em até 3 vezes (ACOG, 2017)

6.3 Sangramento Uterino Pós-Menopausa

Das 192 mulheres avaliadas, 117 (60,9%) não tinham queixa de sangramento uterino pós-menopausa. No presente estudo não encontramos nenhum caso de câncer de endométrio neste grupo de mulheres. Os 7 casos de câncer encontrados, foram em mulheres que apresentavam queixa de sangramento uterino pós-menopausa.

A presença do sangramento uterino pós-menopausa se mostrou o fator de risco mais relevante para câncer de endométrio nesta pesquisa, tendo um risco relativo de 3,12 (IC 1,24

7,87) vezes em comparação com as mulheres sem queixa de sangramento uterino pós-menopausa.

Nossos resultados são similares a outros encontrados na literatura, reforçando a teoria de que estratégias de detecção precoce de câncer de endométrio com ênfase em mulheres com sangramento pós-menopausa apresentam altas taxas de sensibilidade, 90% (CLARKE, 2018). Apesar de ser um importante fator de risco, 81,3% das mulheres com sangramento uterino pós-menopausa não apresentavam câncer ou atipia endometrial.

6.4 Espessamento Endometrial

A medida da espessura do endométrio através da ultrassonografia transvaginal (USTV) é um método não invasivo para avaliar mulheres com sangramento pós-menopausa.

No presente estudo, 57,8% das mulheres avaliadas apresentavam em seus exames, espessura endometrial entre 4 e 10 mm. Apesar de termos encontrado 6 casos de atipias endometriais e 3 casos de câncer de endométrio neste grupo, apenas 2 casos de pólipos endometrial com atipia foram em mulheres sem sangramento uterino. De acordo com as evidências científicas, o presente estudo não identificou casos de câncer de endométrio em mulheres sem queixas de sangramento pós-menopausa e com espessura endometrial inferior a 10 mm.

Segundo a literatura, quanto maior a espessura endometrial, maior o risco de câncer de endométrio (GIANNELLA, 2014). O presente estudo reforça esta tese, mostrando uma variação na prevalência de atipia endometrial ou câncer de endométrio de 8,1% em mulheres com espessura endometrial de 04 a 10 mm, ate 30% em mulheres com espessura endometrial acima de 20 mm ($p=0,031$).

6.5 Laudo da Histeroscopia

Com relação ao laudo da histeroscopia, encontramos um caso de câncer de endométrio em uma mulher onde o resultado da histeroscopia foi atrofia endometrial, o que representa uma prevalência de 2,3% de câncer entre as mulheres com diagnostico de atrofia pela histeroscopia. Este dado reforça a importância da biopsia endometrial, uma vez que os canceres de endométrio do tipo 2, podem advir de endométrios atróficos.

A presença de atipias em pólipos endometriais foi 9,5% em nosso meio. Destas mulheres cujo o resultado histopatológico foi pólipo com atipia, 54% das mulheres não apresentaram sangramento uterino pós-menopausa. A literatura medica ainda não apresenta resultados

consistentes sobre a necessidade de polipectomia em todas as mulheres com pólio endometrial, porem o presente estudo evidencia uma elevada prevalência de atipias celulares em pólipos endometriais, incluindo aquelas mulheres sem sangramento pós-menopausa.

Mulheres com resultado histeroscópico de espessamento endometrial apresentaram alta prevalência de câncer de endométrio ou atipia endometrial (50%). Na presença de espessamento endometrial durante a histeroscopia, se orienta a biopsia de endométrio dirigida, a fim de definir o diagnóstico patológico (CORNELIA, 2012).

7. CONCLUSÃO

A faixa etária com maior prevalência de realização de vídeo-histeroscopia e biopsia, em um hospital terciário de Fortaleza/CE, é entre 60 e 69 anos.

A hipertensão arterial está presente em 53,6% das pacientes submetidas a vídeo-histeroscopia e biopsia. A prevalência de mulheres com câncer de mama e uso de tamoxifeno que realizaram vídeo-histeroscopia e biopsia foi de 6,8%. A Diabetes Mellitus esta presente em 27,6% das mulheres pós-menopausa e aumenta o risco de câncer de endométrio ou atipias celulares em 2,18 vezes.

A presença de sangramento uterino pós-menopausa é o fator de risco de câncer de endométrio ou atipias celulares endometriais mais importante entre os casos estudados.

Existe uma correlação entre a espessura do eco endometrial e risco de câncer de endométrio.

REFERÊNCIAS

- ACOG. American College of Obstetricians and Gynecologists. **Tamoxifen and uterine cancer**. <https://www.acog.org/Clinical-Guidance-and-Publications/Committee-Opinions/Committee-on-Gynecologic-Practice/Tamoxifen-and-Uterine-Cancer>, 2017. Acessado em 10 de fevereiro de 2020.
- ALBLAS, M.; VELT, K. B.; PASHAYAN, N. *et al.* predictive models for endometrial cancer for the general population or symptomatic women: a systematic review. **Hematology**. v. 126, p. 92-99, 2018
- ALCÁZAR, J, L.; BONILLA, L., MARUCCO, J. *et al.* Risk of endometrial cancer and endometrial hyperplasia with atypia in asymptomatic postmenopausal women with endometrial thickness ≥ 11 mm: A systematic review and meta-analysis. **J Clin Ultrasound**. v. 46, n. 9, p. 565-570, 2018.
- ALI, A. T. Risk factors for endometrial cancer. **Ceska Gynecol.**, v. 78, n. 5, p. 448-59, 2013.
- ASTON, B.; WEAVER, E. Risks and benefits of hysteroscopy and endometrial sampling as a standard procedure for assessing serendipitous findings of endometrial thickening in postmenopausal women. **Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology**. v. 1, n. 54, p. 597-599, 2014.
- AUNE, D.; SEN, A.; VATTEN, L.J. Hypertension and the risk of endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis of case-control and cohort studies. **Sci Rep**. v. 7, n. 7, p. 44808, 2017.
- AYAKANNU, T.; TAYLOR, A. H.; MARCZYLO, T. H. *et al.* Identification of Novel Predictive Biomarkers for Endometrial Malignancies: *N*-Acylethanolamines. **Fronteiras em Oncologia**. v. 11, P. 1-10, 2019.
- BEREK, J. S. **Berek and Novaks: Tratado de Ginecologia**. Editora: Guanabara Koogan; Edição: 14, 2008.
- BREIJER, M. C.; PEETERS, J. A. H; OPMEER, B. C. *et al.* Capacity of endometrial thickness measurement to diagnose endometrial carcinoma in asymptomatic postmenopausal women: a

systematic review and meta-analysis. **Ultrasound Obstetrics and Gynecology**. v. 1, n. 40, p. 621-629, 2012.

BROWN, K.F.; RUMGAY, H.; DUNLOP, C. *et al.* The fraction of cancer attributable to modifiable risk factors in England, Wales, Scotland, Northern Ireland, and the United Kingdom in 2015. **Br J Canc**. v. 118, n. 8, p. 1130-1141, 2018.

CLARKE, M, A.; LONGO, B. J.; MORILLO, A.D.M. *et al et al.* Association of Endometrial Cancer Risk with Postmenopausal Bleeding in Women A systematic review and meta-analysis. **JAMA InternMed**. v. 178, n. 9, p. 1210-1222, 2018.

CORNELIA, L T.; METHOD, M.; LEITÃO, M. *et al.* Management of Endometrial Precancers. **Obstetric and Gynecology**. v. 5, n. 120, p. 1160-1175, 2012.

DEL PUP, L.; PECCATORI, F. A.; LEVI-SETTI, P. E. *et al.* Risk of cancer after assisted reproduction: a review of the available evidences and guidance to fertility counselors. **Eur Rev Med Pharmacol Sci**. v. 22, n. 22, p. 8042-8059, 2018.

DENG, L.; LIANG, H.; HAN, Y. A ciclo-oxigenase-2 e de β - Catenina como potenciais marcadores de diagnóstico e prognóstico no câncer de endométrio. **Fronteiras em Oncologia**. v. 10, n. 56, P. 1-10, 2020.

DOMINGUEZ-VALENTIN, M.; SAMPSON, J. R.; SEPPÉALÉA, T.T. *et al.* Cancer risks by gene, age, and gender in 6350 carriers of pathogenic mismatch repair variants: findings from the prospective Lynch syndrome database. **Genet Med**. v. 22, p. 15-25, 2019.

FURNESS, S.; ROBERTS, H.; MARJORIBANKS, J. *et al.* Hormone therapy in postmenopausal women and risk of endometrial hyperplasia. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, 2012.

GHOUBARA A., EMOVON, E., SUNDAR, S. *et al.* Thickened endometrium in asymptomatic postmenopausal women – determining an optimum threshold for prediction of atypical hyperplasia and cancer. **Journal of Obstetrics and Gynaecology**. v. 38, n. 8, p. 1146-1149, 2018.

GIANNELLA, L; MFUTA, K; SETTI, T. *et al.* Diagnostic accuracy of endometrial thickness for the detection of intra-uterine pathologies and appropriateness of performed hysteroscopies

among asymptomatic postmenopausal women. **European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology**. v. 1, n. 177, p. 29-33, 2014.

HARRIS, H. R.; TERRY, K. L. Polycystic ovary syndrome and risk of endometrial, ovarian, and breast cancer: a systematic review. **Fertile Res Pract**. v. 5, p. 2-14, 2016.

HEMMINKI, K.; GRANSTROM, C. Familial clustering of ovarian and endometrial cancers. **European Journal of Cancer**. v. 40, n. 1, p. 90-95, 2004.

HOFFMAN, B. L; SCHORGE, J. O; SCHAFFER, J. I. **Ginecologia de Williams**. 2. ed. Brasil: McGraw, p. 817-838, 2014.

HORN, LC.; MEINEL, A.; HANDZEL, R. *et al.* Histopathology of endometrial hyperplasia and endometrial carcinoma. **Annals Of Diagnostic Pathology**. v. 11, n. 4, p. 297-311, 2007.

INCA. Instituto Nacional de Câncer. **Neoplasia Maligna do Corpo do Útero**. Disponível em: <http://www1.inca.gov.br/estimativa/2018/mapa-ovario-corpo-utero.asp>. Acesso em: 5 abr. 2019.

JENABI, E.; POOROLAJAL, J. The effect of body mass index on endometrial cancer: a meta-analysis. **Publ Health**. v. 129, n. 7, p. 872-80, 2015.

KURMAN, R. J.; KAMINSKI, P. F.; NORRIS H. J. The behavior of endometrial hyperplasia. A long-term study of "untreated" hyperplasia in 170 patients. **Cancer**. v. 56, n. 2, p. 403-12, 1985.

LACEY, J.V.JR.; IOFFE, O. B.; RONNETT, B.M. *et al.* Endometrial carcinoma risk among women diagnosed with endometrial hyperplasia: the 34-year experience in a large health plan. **Br J Câncer**. v. 98, n. 1, p. 45-53, 2008.

LINDSEI, A T.; BRAY, F.; REBECCA, L S. Global Câncer Statistics: 2012. **A câncer Journal for Clinicians**. v. 65, n. 2, p. 87-108, 2015.

LU, K. H.; SCHORGE, J. O.; RODABAUGH, K. J. *et al.* EN, H. Lu. Prospective Determination of Prevalence of Lynch Syndrome in Young Women with Endometrial Cancer. **Journal of Clinical Oncology**. v. 25, n. 33, p. 5158-5164, 2007.

LUKIC, M.; GUHA, N.; LICAJ, I. *et al.* Coffee drinking and the risk of endometrial cancer: an updated meta-analysis of observational studies. **Nutr Cancer**., v. 70, n. 4, p. 513-528, 2018.

MALHONE, C.; LONGATTO-FILHO, A. Cervical, Ovarian and Endometrial Tumor Markers: Potential Clinical Value. **Seminars in Ultrasound, CT and MRI**, v. 40, n. 4, p. 350-357, 2019.

MATOBA, Y.; BANNO, K.; KISU, I. *et al.* Hysteroscopic Photodynamic Diagnosis Using 5-Aminolevulinic Acid: A High-Sensitivity Diagnostic Method for Uterine Endometrial Malignant Diseases. **J Minim Invasive Gynecol.**, 2019.

MORADAN, S.; DARZI, S. N.; GHORBANI, R. Diagnostic value of saline infusion sonohysterography for detecting endometrial focal lesion. **Pan African Medical Journal**. v. 33, n. 211, p. 1-8, 2019.

NCBI. National Center for Biotechnology Information. **Endometrial Câncer Screening**. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65786/>. Acesso em: 15 abr. 2019.

NIH. National Câncer Institute. **Câncer Stat Facts: Uterine Câncer**. Disponível em: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/corp.html>. Acesso em: 2 abr. 2019.

OLIVEIRA, C. F. **Manual de Ginecologia**. 02. ed. Coimbra/pt: Permanyer, 2011. 645 p.

PURI, CP. Role of progesterone in structural and biochemical remodeling of endometrium Gracy Rosario Geetanjali Sachdeva William C Okulicz Christopher I Ace. **Frontiers In Bioscience**. v. 8, n. 6, p. 924-935, 2003.

REBECCA, L. S. Cancer Statistics. **CA Cancer Journal for Clinicians**. v. 67, n. 1, p. 7-30, 2017.

SCHMID, D.; BEHRENS, G.; KEIMLING, M. *et al.* A systematic review and meta-analysis of physical activity and endometrial cancer risk. **Eur J Epidemiol.**, v. 30, n. 5, p. 397-412, 2015.

SCHONFELD, S. J.; HARTGE, P.; PFEIFFER, R.M. *et al.* An aggregated analysis of hormonal factors and endometrial cancer risk by parity. **Cancer**, v. 119, n. 7, 1393-401, 2013.

SCHRAMM, A.; EBNER, F.; BAUER, E. *et al.* Value of endometrial thickness assessed by transvaginal ultrasound for the prediction of endometrial cancer in patients with postmenopausal bleeding. **Archives Gynecology and Obstetrics**. v. 1, n. 219, p. 319-326, 2017.

SEEBACHER, V.; SCHMID, M.; POLTERAUER, S. *et al.* The presence of postmenopausal bleeding as prognostic parameter in patients with endometrial cancer: a retrospective multi-center study. **BMC Cancer**. v. 9, n. 460, p. 1-5, 2009.

TUO, X.; ZHAO, L.; WANG, Q. *et al.* Validation of Molecular Typing for Endometrial Screening Test That Predicts Benign and Malignant Lesions. **Frontiers in Oncology**, v. 9, n. 561, p. 1-8, 2019.

UTIDA, G. M.; KULAK, J. Hysteroscopic and aspiration biopsies in the histologic evaluation of the endometrium, a comparative study. **Medicine**. v. 98, n. 40, p. 1-4, 2019.

VAN HANEGEM, N.; PRINS, M. M.; BONGERS, M. Y. *et al.* The accuracy of endometrial sampling in women with postmenopausal bleeding: a systematic review and meta-analysis. **European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology**. v. 1, n. 197, p. 147-155, 2016.

VEENA, P.; BASKARAN, D.; MAURYA, D. K. *et al et al.* Addition of power Doppler to grey scale transvaginal ultrasonography for improving the prediction of endometrial pathology in perimenopausal women with abnormal uterine bleeding. **Indian J Med Res**. v. 148, n. 3, p. 302-308, 2018.

WU, Y.; SUN, W.; LIU, H.; ZHANG, D. Age at menopause and risk of developing endometrial cancer: a meta-analysis. **BioMed Res Int**. v. 29, 2019.

ZHANG, Z. H.; SU, P.Y.; HAO, J.H. *et al.* The role of preexisting diabetes mellitus on incidence and mortality of endometrial cancer: a meta-analysis of prospective cohort studies. **Int J Gynecol Canc**. v. 23, n. 2, p. 294-303, 2013.

ANEXO A - PARECER DO CEP

UFC - MATERNIDADE ESCOLA
ASSIS CHATEAUBRIAND DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DO ESPESSAMENTO ENDOMETRIAL EM MULHERES POS-MENOPAUSA SEM SANGRAMENTO UTERINO

Pesquisador: ADNER NOBRE DE OLIVEIRA

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 85197318.7.0000.5050

Instituição Proponente: Maternidade Escola Assis Chateaubriand / MEAC/ UFC

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.556.960

Apresentação do Projeto:

Trata-se de estudo observacional em mulheres pós-menopausa com espessamento endometrial anormal (> 4 mm) ao ultrassom transvaginal, assintomáticas, para tentar definir uma medida ultrassonográfica de espessura de endométrio e fatores de risco que justifique a visualização do endométrio, por histeroscopia. Serão selecionadas pacientes da MEAC-UFC e da Santa Casa de Fortaleza-CE. Todas realizarão vídeo-histeroscopia associada a biopsia do endométrio com cureta de Novak. Estes últimos poderão ser realizados com ou sem sedação anestésica, a critério da decisão compartilhada entre médico e paciente. As participantes serão divididas de acordo com a espessura do endométrio que indique o exame invasivo. A espessura do endométrio será tabulada com os diagnósticos histopatológicos.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo geral

- Definir uma medida ultrassonográfica de espessura de endométrio e fatores de risco que justifique a visualização do endométrio, por histeroscopia, em mulheres pós-menopausa sem sangramento uterino anormal.

Objetivos específicos

- Avaliação epidemiológica da população estudado: idade, paridade, raça, Diabetes Mellitus,

Endereço: Rua Cel Nunes de Melo, s/n
Bairro: Rodolfo Teófilo **CEP:** 60.430-270
UF: CE **Município:** FORTALEZA
Telefone: (85)3366-8569 **Fax:** (85)3366-8528 **E-mail:** cepmeac@gmail.com

UFC - MATERNIDADE ESCOLA
ASSIS CHATEAUBRIAND DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO



Continuação do Parecer: 2.556.960

hipertensão arterial, história de anovulação, menarca precoce, menopausa tardia, uso de tamoxifeno, história familiar de câncer de mama ou endométrio.

- Comparar os resultados da ultrassonografia transvaginal com os diagnósticos histopatológicos.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos inerentes aos procedimentos cirúrgicos que a paciente já iria realizar em virtude da sua condição de saúde seguindo protocolos padronizados em ambas as instituições envolvidas na pesquisa. Acrescido de possível constrangimento durante a realização do questionário.

Os benefícios pretendidos são otimizar o uso da metodologia diagnóstica, gerenciar melhor o recurso público e reduzir custos.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Sem comentários.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos de apresentação obrigatória foram inseridos na plataforma.

Recomendações:

Sem recomendações extras.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sem pendências ou inadequações.

Considerações Finais a critério do CEP:

O colegiado concorda com o relator.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1054121.pdf	13/03/2018 18:38:12		Aceito
Outros	ANUENCIA_SANTA_CASA.pdf	13/03/2018 18:35:49	ADNER NOBRE DE OLIVEIRA	Aceito
Outros	FIEL.pdf	13/03/2018 18:35:05	ADNER NOBRE DE OLIVEIRA	Aceito
Outros	TERMO_COMPROMISSO.pdf	13/03/2018 18:34:48	ADNER NOBRE DE OLIVEIRA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de	TCLE.doc	13/03/2018 18:34:17	ADNER NOBRE DE OLIVEIRA	Aceito

Endereço: Rua Cel Nunes de Melo, s/n
Bairro: Rodolfo Teófilo **CEP:** 60.430-270
UF: CE **Município:** FORTALEZA
Telefone: (85)3366-8569 **Fax:** (85)3366-8528 **E-mail:** cepmeac@gmail.com

UFC - MATERNIDADE ESCOLA
ASSIS CHATEAUBRIAND DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO



Continuação do Parecer: 2.556.960

Ausência	TCLE.doc	13/03/2018 18:34:17	ADNER NOBRE DE OLIVEIRA	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	CIENCIA.pdf	13/03/2018 18:34:00	ADNER NOBRE DE OLIVEIRA	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	ANUENCIA.pdf	13/03/2018 18:33:36	ADNER NOBRE DE OLIVEIRA	Aceito
Declaração de Pesquisadores	AUTORES.pdf	13/03/2018 18:33:15	ADNER NOBRE DE OLIVEIRA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO.doc	13/03/2018 18:32:50	ADNER NOBRE DE OLIVEIRA	Aceito
Folha de Rosto	FOLHA_DE_ROSTO.pdf	13/03/2018 18:32:22	ADNER NOBRE DE OLIVEIRA	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

FORTALEZA, 22 de Março de 2018

Assinado por:
Maria Sidneuma Melo Ventura
(Coordenador)

Endereço: Rua Cel Nunes de Melo, s/n
Bairro: Rodolfo Teófilo **CEP:** 60.430-270
UF: CE **Município:** FORTALEZA
Telefone: (85)3366-8569 **Fax:** (85)3366-8528 **E-mail:** cepmeac@gmail.com