

DANIEL SPADOTO DIAS

**AVALIAÇÃO HISTEROSCÓPICA E
IMUNO-HISTOQUÍMICA DOS PÓLIPOS
ENDOMETRIAIS**

**Tese apresentada ao Programa de Pós Graduação em
Ginecologia, Obstetrícia e Mastologia da Faculdade de
Medicina de Botucatu – UNESP, área de concentração em
Tocoginecologia, para obtenção do título de Doutor.**

**Orientador Prof. Dr. Jorge Nahás Neto
Co-Orientadora Prof^a. Dr^a. Eliana Aguiar Petri Nahás**



**BOTUCATU - SP
2012**

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO DE AQUIS. E TRAT. DA INFORMAÇÃO
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CAMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: *ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE*

Dias, Daniel Spadoto.

Avaliação histeroscópica e imuno-histoquímica dos pólipos endometriais /
Daniel Spadoto Dias. – Botucatu : [s.n.], 2012.

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Medicina de
Botucatu

Orientador: Jorge Nahás Neto

Co-orientador: Eliana A. Petri Nahás

Capes: 40101150

1. Endométrio - Biópsia. 2. Histopatologia. 3. Tumores.

Palavras-chave: Adenocarcinoma de endométrio; Biópsia endometrial;
Endogлина (CD105); Histopatologia; Imuno-histoquímica; Malignização dos
pólipos; Polipectomia histeroscópica; Pólipo endometrial.

Esta pesquisa contou com o apoio financeiro:

Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - CAPES

Bolsa pesquisa de doutorado.

DADOS CURRICULARES

Daniel Spadoto Dias

Nascimento: 24 de outubro de 1980, Botucatu, São Paulo.

Nacionalidade: brasileira.

Filiação: Maria Aparecida Spadoto e Rogério Dias.

Formação

- | | |
|------------------|--|
| 1984-1994 | Ensino Fundamental – Colégio Santa Marcelina, Botucatu – SP. |
| 1995-1997 | Ensino Médio – Sistema Educacional Tristão de Athaíde (SETA), Colégio Anglo de Botucatu – SP. |
| 1998 | Curso Preparatório para Vestibular – Colégio Anglo de São Paulo/SP – Unidade Tamandaré. |
| 1999-2004 | Graduação em Medicina – Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto/SP – FAMERP. |
| 2005-2008 | Residência Médica em Ginecologia e Obstetrícia, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu/SP – UNESP. |
| 2008-2010 | Especialização em Endoscopia Ginecológica, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu/SP – UNESP. |

Títulos

- | | |
|-------------|---|
| 2007 | Especialista em Ginecologia e Obstetrícia, FEBRASGO – Federação Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetrícia (TEGO nº130/2007). |
|-------------|---|

2009 Mestre em Ginecologia, Obstetrícia e Mastologia, área de concentração em Tocoginecologia pela Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – UNESP.

Atuação Profissional

2010 – Atual Médico Ginecologista e Obstetra do Hospital Estadual “Francisco Morato de Oliveira”, São Paulo/SP – Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual – IAMSPE.

2011 – Atual Médico Assistente do Setor de Endoscopia Ginecológica e Planejamento Familiar, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu/SP – UNESP.

Associações

Desde 2005 Membro Associado da Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia – FEBRASGO e da Sociedade de Obstetrícia e Ginecologia do Estado de São Paulo – SOGESP.

Desde 2009 Membro Associado da Sociedade Americana de Cirurgia Ginecológica Minimamente Invasiva – AAGL (Advancing Minimally Invasive Gynecology Worldwide).

A Deus ,

que com todo seu amor possibilitou-me que chegasse até aqui,
que me permita continuar Vos servindo em seu propósito,
designado ao mundo desde os primórdios,
que nossas vidas não sejam em vão,
ao exemplo do mundo em coesão,
reine seu amor, sua paz, sua justiça,
em todo lugar em que houver,
a essência de Vosso ser.

Que possa honrar a missão que designaste a mim.

À minha esposa e companheira Flávia N. Bueloni Dias,

*quem brilha meu norte, trazendo harmonia e alegria à minh' alma, no seio de
seu amor e de nossa família.*

Ao seu lado, todos os campos têm sombra,

Todos os ventos são brisa,

Todo seu amor é minha vida,

Minha vida dedicada a você.

Obrigado por seu suporte, sua compreensão e aceitação.

Aos meus avós Manuel Dias e
Carolina Alves Dias,
Orestes Spadotto† e
Anna Emília Pilan Spadotto†,

† *(in memoriam)*

os alicerces mais profundos que conheci, de minha própria
existência. Obrigado, por durante a trajetória de suas vidas,
proporcionarem-me a oportunidade de estar hoje onde estou.
Que possamos viver com a mesma honra que viveram vossas vidas,
deixando ao mundo o exemplo em construir nossa família no amor
de Deus,
Que eu seja capaz de honrar o nome que me deram, e que vigoremos
perpetuar nossas histórias, até a eternidade...

À minha mãe Maria Aparecida Spadoto,

Por me ensinar a sentir a vida em meu coração

Pela paz, que conforta nosso espírito

Pelo pensamento, que harmoniza nosso encontro

Pelo ânimo, que nos dá garra

Pela serenidade, que acalanta nossa alma

Por sua vida, que nos dá exemplo

Por seu amor, que nos inspira a viver

*Obrigado por me ensinar a encontrar a felicidade em
cada um de nós.*

*Obrigado por nos ensinar que a realidade depende da
nossa percepção.*

Obrigado pela vida.

*Se compreendo o sentido de amar é porque me ensinaste,
com teu amor de mãe.*

Ao meu amado pai, Rogério Dias,

homem cuja convicção e determinação admiráveis, o permitiram chegar ao seu destino.

Que a mesma convicção que nos permite atingir nossos objetivos lembre,
que ainda o olhar servil,
se rende aos encantamentos desta nossa jornada, rumo ao infinito...

Que o tempo nos traga luz, compreensão e aceitação.

À Carol Spadoto Dias,

que descubra a infinita beleza do ser, em simplesmente ser parte do misterioso segredo da vida.

À toda a nossa família,

Obrigado por me ensinarem a verdadeira concepção em viver no amor, na compreensão mútua, na aceitação de nossas diferenças.

Obrigado por me ensinarem o verdadeiro sentido de viver em família.

AGRADECIMIENTO ESPECIAL

Às pacientes,

objetos e frutos deste trabalho. Muito obrigado por contribuírem incondicionalmente com minha formação médica, possibilitando a compreensão cada vez maior da existência humana. Que o resultado deste trabalho possa reverter-se em uma assistência médica mais sustentável para o bem estar físico e psíquico de todos.

AO MEU ORIENTADOR **JORGE NAHÁS NETO**,
CUJA GRANDEZA DE ESPÍRITO DEMONSTRA O VALOR DE SEU CARÁTER, E À MINHA
CO-ORIENTADORA **ELIANA A. PETRI NAHÁS**, SEM A QUAL ESTE DOCUMENTO NÃO
TERIA A MESMA CIÊNCIA. MUITO OBRIGADO POR ME GUIAREM MAIS UMA VEZ NO
CAMINHO DA PESQUISA, ENSINANDO-ME A SER EXPLORADOR DE MINHAS PRÓPRIAS
DÚVIDAS E MOSTRANDO-ME QUE COM TRABALHO EM EQUIPE É POSSÍVEL CHEGARMOS
AO INEXPLORADO E TORNÁ-LO DIGNO DA REFLEXÃO DE TODOS.

Ao mestre e amigo **Nilton José Leite**, muito obrigado pelo agradável convívio e o admirável prazer em fazer de nosso trabalho um dos maiores aprendizados que tive em toda minha formação profissional.

Aos padrinhos **Waldir Pereira Modotte** e **Maria Teresa Modotte**, que me inspiram pelo seu dinamismo e empreendedorismo no desenvolvimento de uma medicina de excelência. Rompam-se fronteiras geográficas e institucionais, a fim de que possamos realizar tudo aquilo que fomos predestinados a fazer nesta vida.

AGRADECIMENTOS

Aos **Professores do Programa de Pós-Graduação em Ginecologia, Obstetrícia e Mastologia**, muito obrigado por proporcionarem-me os subsídios necessários para a realização deste estudo.

À **Prof^a. Dr^a. Maria Aparecida Custódio Domingues**, pela idealização do estudo imuno-histoquímico, que trouxe luz à compreensão do comportamento orgânico humano.

À **Dr^a. Solange Peron Bueno Angela**, pela majestosa dedicação à leitura histológica e imuno-histoquímica das lâminas. Obrigado por me ajudar a entender melhor a essência de seu trabalho.

Ao **Prof. Titular Carlos Roberto Padovani** pela excelência na análise estatística. Muito obrigado por transformar minhas dúvidas na compreensão reveladora dos dados obtidos.

À **Janete Silva** e aos funcionários da Pós-Graduação, **Ana Cláudia Mira**, **Regina Célia Spadin**, **Nathanael Salles**, **Lilian Bianchi** e **Andréa Devidé**. Obrigado pelo suporte e orientações em cada etapa deste trabalho.

A **Marcos Roberto Franchi**, por toda atenção e orientação durante este estudo, e a todos os funcionários do Laboratório de Imuno-Histoquímica do Departamento de Patologia Clínica da Faculdade de Medicina de Botucatu, em especial à **Celene Maria Carvalho Gandin**, **Cristina de Fátima Audi** e **Luiz Fernando Franchi**, o meu muito obrigado na colaboração e acima de tudo pela prestatividade incondicional na confecção das lâminas. Este trabalho não seria possível sem a atenção de todos vocês.

Aos funcionários da secretaria do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, **Aparecida Vasques**, **Regina Célia Gamito** e **César Eduardo Guimarães**. Obrigado por auxiliar e dinamizar nosso trabalho em cada etapa deste estudo.

À enfermeira **Andréia Yauch** e às funcionárias da enfermagem de ginecologia **Sônia Pinheiro, Simone Colaço, Ana César, Nilva Moraes, Maria José Pascoli, Luzia Silva, Rosana Souza, Teresa de Moura e Teresinha Luciana Dias**. Obrigado pelo carinho e pelo auxílio em todos os momentos durante a confecção deste trabalho.

Às funcionárias do Ambulatório de Planejamento Familiar e Endoscopia Ginecológica **Ana Maria Gasparini, Olinda Rosa Maçã, Neusa de Moraes e Florides Chiavare**, por transformarem todo trabalho no real prazer do convívio humano.

Às funcionárias da biblioteca do Campus UNESP de Botucatu **Rosemeire Aparecida Vicente**, pela confecção da ficha catalográfica, e à **Rosemary Cristina da Silva**, pela revisão bibliográfica desta tese. Obrigado por tornarem este estudo em possível fonte de pesquisa.

Ao **Grupo de Apoio em Pesquisa (GAP)**, em todas as suas unidades. Meus préstimos por auxiliar e incentivar a pesquisa em nossa instituição.

À **Adnice Ruiz Pedro** e a **Abílio Manoel Batista Pinto** pela impressão gráfica deste trabalho. Obrigado pela qualidade e prontidão em seu serviço.

A todos meus amigos,

por darem razão à minha existência,

em especial a:

Adriana e Fausto Gonçalves,

Carol e Daniel Coelho,

Débora e Arthur Merlini,

Érica Trench e Édson Capone,

Homar Elias,

Juliana e Gustavo Barão,

Juliane Poiati e Marcelo,

Lúcia e Armando Delmanto,

Paula e Rafael Domingues,

Thiago Ary,

*Jamais seria o mesmo se não pudesse compartilhar minha vida com
vocês.*

A todos que um dia cruzaram minha vida, ainda que de forma efêmera: sou hoje a combinação de todas as interações que um dia pude estabelecer. Obrigado por me trazerem até aqui.

“Àqueles que involuntariamente omitimos e que nos auxiliaram de alguma forma – a certeza de que este fato não diminui a nossa gratidão.”

SUMÁRIO

Resumo.....	25
Abstract.....	28
1. INTRODUÇÃO.....	31
2. OBJETIVOS.....	54
2.1. OBJETIVO GERAL.....	55
2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	55
3. PUBLICAÇÕES.....	56
3.1. ARTIGO 1.....	58
3.2. ARTIGO 2.....	76
4. CONCLUSÕES.....	102
5. ANEXOS.....	104
5.1. ANEXO I – APROVAÇÃO PELO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA.....	105
5.2. ANEXO II – JUSTIFICATIVA DE ALTERAÇÃO NO TÍTULO.....	106
5.3. ANEXO III – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	107
5.4. ANEXO IV – FICHA CLÍNICA.....	108
5.5. ANEXO V – INFORMATIVO.....	111

Avaliação Histeroscópica e Imuno-Histoquímica dos Pólipos Endometriais

Hysteroscopic and Immunohistochemical Evaluation of Endometrial Polyps

Dias DS, Bueloni-Dias FN, Nahás-Neto J, Nahás EAP, Dias R*.

Postgraduation Program on Gynecology, Obstetrics and Mastology – Botucatu Medical School – UNESP. São Paulo State University – Brazil.

Department of Gynecology and Obstetrics– Botucatu Medical School – UNESP. São Paulo State University – Brazil.

* Chairman of the Gynecological Endoscopy and Family Planning Sector.

Resumo

Introdução: Pólipos endometriais são neofomações resultantes da hipertrofia focal da camada basal do endométrio associada a um hiperestímulo hormonal. Sua etiopatogenia ainda não está bem estabelecida, não havendo consenso sobre sua história natural, seu real significado como entidade patológica e sua relação com a neoplasia endometrial. Os pólipos endometriais são a principal indicação de histeroscopia cirúrgica, sem que haja, no entanto, protocolo estabelecido para seu melhor manejo. Apresentar um panorama sobre esta condição pode auxiliar na busca em traçar indicadores para seu tratamento adequado.

Objetivos: Avaliar os dados histeroscópicos e o perfil imuno-histoquímico dos pólipos endometriais de mulheres acompanhadas no Setor de Endoscopia Ginecológica da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP.

Métodos: Trata-se de estudo clínico de avaliação prospectiva e transversal com amostra de conveniência de 82 mulheres, submetidas à polipectomia histeroscópica cirúrgica, e 20 mulheres, submetidas à cirurgia oncológica devido à neoplasia endometrial, entre o período de janeiro de 2010 a dezembro de 2011. Foram analisados parâmetros clínicos, ultrassonográficos, histeroscópicos, histopatológicos e imuno-histoquímicos dos pólipos endometriais e do câncer de endométrio. Para estudo estatístico das variáveis quantitativas considerou-se o teste t de Student para amostras independentes, e o teste não paramétrico de Mann-Whitney. Para as variáveis qualitativas utilizou-se o teste de

Goodman para contrastes entre e dentro de populações multinomiais, tendo sido adotado o nível de 5% de significância.

Resultados: Na comparação entre biópsias endometriais ambulatoriais, orientada e dirigida, a sensibilidade da biópsia dirigida no diagnóstico dos pólipos endometriais variou de 35,3% a 36,8%, quando realizada no ápice e na base da lesão, enquanto que da biópsia orientada foi de 29,2%. A especificidade foi de 33,3%, 50% e 60%, respectivamente para cada tipo de biópsia. Os valores preditivos positivos foram de 75%, 77,8% e 87,5% e os valores preditivos negativos foram de 8,3%, 14,3% e 8,1%, quando comparados ao produto final da polipectomia. A taxa de hiperplasia relacionada aos pólipos foi de 1,2% e de câncer foi de 2,4%. A principal manifestação clínica do câncer de endométrio foi o sangramento pós-menopausa em 85% contra 30,5% das mulheres submetidas à polipectomia ($p < 0,01$). Não foi encontrado nenhum parâmetro ultrassonográfico satisfatório na diferenciação entre pólipo endometrial com o câncer de endométrio. Setenta e dois por cento das pacientes com adenocarcinoma de endométrio foram diagnosticadas com pólipo endometrial durante o exame de histeroscopia, sendo que estas apresentavam sinais sugestivos de hiperplasia. Vinte e cinco por cento dos casos de adenocarcinoma de endométrio apresentaram associação com pólipos endometriais. A receptividade estrogênica foi maior no tecido glandular dos pólipos endometriais (2+ vs. 1+, $p < 0,001$), assim como a receptividade progesteragênica (3+ vs. 2+, $p = 0,071$), comparativamente ao tecido glandular do adenocarcinoma. Não houve diferença estatisticamente significativa na densidade microvascular, avaliada pelo CD34 e pelo CD105 ($p > 0,05$), na comparação entre os pólipos e o câncer de endométrio.

Conclusão: As biópsias endometriais ambulatoriais, orientada e dirigida, apresentaram baixa acurácia diagnóstica para os pólipos endometriais, quando comparadas ao produto final da polipectomia. Entre as mulheres avaliadas, não foi demonstrada diferenciação entre os pólipos e a neoplasia endometrial nos parâmetros ultrassonográficos e nos marcadores endoteliais. O sangramento na pós-menopausa e a hipervascularização endometrial associada à atipia vascular na histeroscopia diagnóstica apresentaram maior associação com câncer de endométrio.

Palavras-chave: Pólipo endometrial; Biópsia endometrial; Polipectomia histeroscópica; Malignização dos pólipos; Adenocarcinoma de endométrio; Histopatologia; Imuno-histoquímica; Endoglin (CD105).

Abstract

Background: Endometrial polyps are focal neof ormation resulting from hypertrophy of the basal layer of the endometrium associated with a hormonal hyperstimulation. Its pathogenesis is not well established, there is no consensus about its natural history, its real significance as a disease and its relationship to endometrial neoplasia. The endometrial polyps are the main indication of hysteroscopic surgery, without a defined protocol for its better management. Presenting an overview of this condition can aid in tracing indicators for its proper treatment.

Objectives: To evaluate hysteroscopic features and the immunohistochemical profile of endometrial polyps in women followed by the Gynecological Endoscopy Sector from Botucatu Medical School - UNESP.

Methods: This is a clinical study with a prospective and cross-sectional analysis with convenience sample of 82 women who underwent surgical hysteroscopic polypectomy and 20 women undergoing oncological surgery due to endometrial cancer, between January 2010 to December 2011. We analyzed the clinical, sonographic, hysteroscopic, histological and immunohistochemical parameters of endometrial polyps and the cancer of endometrium. For statistical analysis of quantitative variables we considered the Student's t test for independent samples and nonparametric Mann-Whitney test. For qualitative variables we used the Goodman test for contrasts between and within multinomial populations, being adopted the 5% level of significance.

Results: In comparison of outpatient endometrial biopsies, guided and directed, the sensitivity of directed biopsy in the diagnosis of endometrial polyps ranged from 35.3% to 36.8% when performed at the apex and base of the lesion, while for the guided biopsy was 29.2%. Specificity was 33.3%, 50% and 60% respectively for each type of biopsy. The positive predictive values were 75%, 77.8% and 87.5% and negative predictive values were 8.3%, 14.3% and 8.1%, compared to the product of polypectomy. The rate of hyperplasia related to polyps was 1.2% and cancer was 2.4%. The main clinical manifestation of endometrial cancer was postmenopausal bleeding in 85% versus 30.5% of women undergoing polypectomy ($p < .01$). We found no satisfactory sonographic parameter in differentiating endometrial polyp and endometrial cancer. Seventy two percent of patients with endometrial cancer were diagnosed with endometrial polyps during the office hysteroscopy, and these showed signs suggestive of hyperplasia. Twenty five percent of endometrial adenocarcinoma were associated

with endometrial polyps. The estrogen responsiveness was higher in the glandular tissue of endometrial polyps (2+ vs. 1+, $p < .001$) as well as the progestogenic responsiveness (3+ vs. 2+, $p = .071$) compared to the glandular tissue of adenocarcinoma. There was no statistically significant difference in microvascular density, as assessed by CD34 and the CD105 ($p > .05$), in the comparison between polyps and cancer of the endometrium.

Conclusion: The outpatient endometrial biopsies, guided and directed, had low diagnostic accuracy for endometrial polyps, compared to the product of polypectomy. Among the studied women, we did not differentiate endometrial polyps and cancer of the endometrium by sonographic parameters and endothelial markers. The postmenopausal bleeding and endometrial hypervascularization associated with vascular atypia in diagnostic hysteroscopy showed a greater association with endometrial cancer.

Keywords: Endometrial polyp, Endometrial biopsy, Hysteroscopic polypectomy; Malignant polyps, Endometrial adenocarcinoma, Histopathology, Immunohistochemistry, Endoglin (CD105).

1. INTRODUÇÃO

Pólipos endometriais são definidos como neofomações resultantes da hipertrofia focal da camada basal do endométrio, constituída por células estromais, glandulares e vasos sanguíneos em proporções variadas. Tais projeções podem ser sésseis ou pediculadas, múltiplas ou solitárias¹⁻³.

Sua etiopatogenia ainda não está bem estabelecida, não havendo consenso sobre sua história natural e seu real significado como entidade patológica. Acredita-se que um ambiente hiperestrogênico seja responsável pela proliferação tanto focal quanto difusa do endométrio, podendo ainda, a depender da susceptibilidade da mulher e do tempo de exposição, determinar até mesmo alterações hiperplásicas e neoplásicas^{3,4}. Os processos de proliferação e apoptose celular no endométrio normal são influenciados pela concentração dos esteróides sexuais. Sendo assim, tanto o estrogênio quanto a progesterona contribuiriam para o crescimento das glândulas endometriais, do tecido estromal e das artérias espiraladas, configurando características próprias aos pólipos⁵. Fatores genéticos, particularmente relacionados aos cromossomos 6 e 12, parecem também desempenhar um papel fundamental na gênese desta afecção^{6,7}.

Devido ao seu diagnóstico frequente, associado muitas vezes à ausência de sintomas, o tratamento dos pólipos é muito discutível, variando desde conduta expectante e tratamento clínico até sua remoção cirúrgica, conservadora ou radical⁸⁻¹⁹. Os pólipos endometriais são hoje a principal indicação de histeroscopia cirúrgica, sem que haja, no entanto, um protocolo estabelecido para seu melhor manejo. Apresentar um panorama sobre esta condição pode auxiliar na busca em traçar indicadores para seu tratamento adequado.

1.1. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS E CLÍNICOS

Devido seu caráter aparentemente benigno, associado a frequente assintomatologia, muitas lesões são sub-reportadas, trazendo dificuldades em determinar a real incidência dos pólipos endometriais. Estima-se que sua prevalência seja bastante elevada, em torno de 25% a 30% da população, sendo maior entre mulheres na faixa etária dos 40 aos 60 anos, e duas vezes maior na pós-menopausa (11,8%) comparativamente ao período de menacme (5,8%)²⁰⁻²³. Contraditoriamente, a incidência dos pólipos endometriais tende a aumentar durante o climatério, época em que a mulher apresenta diminuição na produção dos esteróides sexuais, decorrente à falência ovariana própria da idade. Uma das possíveis etiologias atualmente consideradas é a influência de alterações cromossômicas que afetam porções gênicas, alterando o ciclo celular, resultante na formação dos pólipos endometriais²⁴⁻²⁸.

Clinicamente podem ser assintomáticos em até 80% dos casos, sendo comum seu diagnóstico incidental em exames rotineiros de ultrassonografia pélvica-transvaginal, observados como espessamentos difusos ou focais da camada endometrial²². Quando apresentam sintomatologia, mais comumente manifestam-se como sangramento uterino anormal, em suas diferentes apresentações, associado ou não à dismenorréia. Segundo a maioria dos estudos, estima-se que 39% dos sangramentos uterinos

anormais, que ocorram durante o menacme, estejam associados aos pólipos endometriais, enquanto que apenas 21% a 28% dos sangramentos pós-menopausa são relacionados aos mesmos²⁹.

A depender de sua localização, tamanho e quantidade, as lesões polipóides podem frequentemente causar infertilidade. De fato, elas são diagnosticadas em aproximadamente 16,5% a 26,5% das mulheres com infertilidade sem causa aparente e menos significativamente, em torno de 0,6% a 5%, nas mulheres que apresentam abortamentos de repetição³⁰. A hipótese de uma obstrução mecânica, particularmente quando os pólipos encontram-se localizados próximo aos óstios tubários, seria o mecanismo principal, por impossibilitar a ascensão dos espermatozóides. Estudos têm demonstrado que concentrações maiores de metaloproteínas e citocinas na matriz dos pólipos endometriais, teriam um impacto na receptividade endometrial, gerando ambiente desfavorável a implantação e ao desenvolvimento embrionário³¹⁻³³.

1.2. RISCO DE MALIGNIZAÇÃO

Desde os primeiros estudos, como de Armênia em 1967, os pólipos endometriais são relacionados a risco para o desenvolvimento de neoplasia endometrial. A incidência na literatura de câncer de endométrio associado aos pólipos está em torno de 3,5%, variando segundo a maioria dos estudos entre 0% a 4,8%^{23,29,34}. O adenocarcinoma é a forma mais comum de lesão

maligna, enquanto a hiperplasia endometrial, em seus vários graus, é considerada lesão precursora da neoplasia³⁵. Como fatores de risco para o desenvolvimento de pólipos endometriais, bem como para sua degeneração maligna, são considerados os fatores associados ao câncer de endométrio, tais como idade avançada, nuliparidade, menarca precoce, menopausa tardia, obesidade, hipertensão, diabetes, uso de tamoxifeno, entre outros^{36,37}.

Segundo a literatura, mulheres hipertensas apresentam 2,2 vezes maior risco para o desenvolvimento de pólipos endometriais [p<0,001; 95% IC 1,3-3,7] e mulheres com antecedente de neoplasia mamária apresentam risco 14,4 vezes maior [p=0,01; 95% IC 1,9-111,9] pelo uso do tamoxifeno³. Em análise de 208 pacientes de nosso serviço, o único fator associado com a degeneração maligna dos pólipos endometriais foi a hipertensão arterial, sendo que 22,6% das pacientes hipertensas apresentaram atipias dos pólipos endometriais contra 5,1% das pacientes não hipertensas [p=0,001; 95% IC 1,8-15,9]³⁸. Contudo, tem-se demonstrado que, embora a hipertensão, diabetes e obesidade sejam variáveis associadas aos pólipos endometriais, sua influência perde significância quando são realizados estudos de regressão logística multivariada para ajuste da idade^{36,37,39}.

Outro fator possivelmente associado ao risco de atipias nos pólipos endometriais está relacionado ao seu tamanho. Pólipos grandes, isto é, que

ocupam mais que 1/3 da cavidade endometrial, parecem ser mais susceptíveis a sangramentos e à degeneração maligna^{40,41}. De acordo com a literatura, a maioria dos pólipos endometriais apresenta tamanho entre 20 e 40 mm em seu maior diâmetro⁴². Dados da literatura ainda demonstram que a taxa de hiperplasia e malignização dos pólipos pode ser similar em mulheres com sangramento (3,2%) e sem sangramento (3,9%), a depender da população analisada⁴³.

1.3. DIAGNÓSTICO

Os pólipos endometriais podem ser diagnosticados durante a realização de exame ginecológico de rotina, quando da visibilização de lesões exteriorizando-se através do canal cervical. Estima-se que 24% a 27% dos pólipos endocervicais estejam associados aos pólipos endometriais, reforçando a importância da avaliação da cavidade uterina quando da identificação de lesões cervicais^{44,45}.

À ultrassonografia transvaginal, os pólipos podem ser identificados como espessamentos difusos ou focais da camada endometrial ou ainda estarem associados a áreas císticas de permeio, que corresponderiam à dilatação glandular com acúmulo de líquido proteináceo, própria do pólipo^{29,46}. O auxílio do estudo Doppler tem sido bastante empregado na caracterização de pedículos vasculares, em alguns casos podendo indicar possíveis processos de neovascularização^{47,48}. A visibilização de pedículo

único no eixo vascular da lesão confere ao estudo Doppler especificidade de 95% na identificação dos pólipos endometriais⁴⁹.

Além da ultrassonografia, o diagnóstico pode ser realizado através da histerossonografia, que traz subsídios importantes por permitir a individualização e melhor caracterização de espessamentos focais em contraste ao meio líquido, apresentando sensibilidade e especificidade superior a ultrassonografia convencional⁵⁰⁻⁵⁵. Recentemente, exames ecográficos em três dimensões (3D) têm-se mostrado mais precisos na diferenciação entre o endométrio e o miométrio, principalmente na região uterina fúndica e nos ângulos cornuais, propiciando acurácia diagnóstica superior na detecção de pólipos endometriais, comparativamente a ecografia em duas dimensões (2D)^{56,57}. Porém, os custos do equipamento e a falta de uniformidade na técnica do exame ainda não permitem sua utilização em larga escala⁵⁸.

A histerossalpingografia pode também ser útil como método de rastreamento, quando realizada durante a investigação dos casos de infertilidade. Apresenta, contudo, baixa especificidade, em torno de 34,9%, com taxa de acurácia de 73,2%, revelando-se com falhas de enchimento intracavitário, sugerindo a presença de lesões polipóides^{59,60}.

Com o advento da histeroscopia, iniciado por Pantaleoni em 1869 na Inglaterra, criou-se a possibilidade de visibilização direta da cavidade uterina, tendo se firmado esta modalidade de exame como *padrão ouro*

para o diagnóstico de lesões intrauterinas, por propiciar a identificação e caracterização mais precisa de afecções⁶¹. Combinada à biópsia de endométrio, o exame histeroscópico pôde substituir métodos mais invasivos e menos eficazes para o diagnóstico, tal como a curetagem uterina.

Diz-se de biópsia orientada quando após a visibilização de lesões intrauterinas retira-se o histeroscópio e posiciona-se a pinça de biópsia, normalmente a cureta de Novak ou Pipelle de Cornier®, em direção à parede uterina identificada como alterada. Uma vez que o procedimento não é realizado sob visibilização direta, esta modalidade também é denominada de biópsia às cegas. Por sua vez, a biópsia dirigida, isto é, sob visibilização histeroscópica direta, só é possível graças ao sistema desenvolvido por Bettocchi*, o qual permite o acoplamento de pequenas pinças e tesouras de 5 ou 7 French de diâmetro, propiciando a coleta do material durante o exame de histeroscopia.

Dados da literatura mostram que a biópsia realizada às cegas nem sempre confirma os achados histeroscópicos, devido às altas taxas de material insuficiente ou inadequado⁶². Levantamento realizado em nosso serviço mostrou que a biópsia orientada foi capaz de diagnosticar com sucesso apenas 15% das lesões benignas, 20% das lesões atípicas e foi

*Stefano Bettocchi - Professor da II Clínica Obstétrica e Ginecológica da Universidade de Bari.
Departamento de Obstetrícia e Ginecologia, Hospital Santa Maria, Bari, Itália.

incapaz de diagnosticar lesões malignas, quando estiveram restritas aos pólipos³⁸. Contudo, é método altamente eficaz no diagnóstico de lesões difusas do endométrio, com sensibilidade de quase 100% nos casos de adenocarcinoma^{50,63}. A literatura mostra que a biópsia orientada tem uma baixa capacidade diagnóstica para os pólipos endometriais, e que, nestes casos, esta modalidade de procedimento deveria ser abandonada^{29,50,64}.

1.4. TRATAMENTO

Estudos têm demonstrado que pólipos menores que 10 mm podem sofrer regressão espontânea em até 27% dos casos, indicando que em mulheres assintomáticas, a mera conduta expectante, por período de até 12 meses, pode ser alternativa razoável^{12,18,19}.

O uso de contraceptivos hormonais orais parece diminuir o risco de desenvolvimento dos pólipos endometriais. A prevalência de pólipos durante o menacme na população geral foi estimada em 5,8%, enquanto que em mulheres usuárias de pílulas contraceptivas foi de 2,1%²². Ao contrário do que se pensava, a terapia de reposição hormonal parece também reduzir o desenvolvimento dos pólipos. Estudo analisando o uso de estrogênios conjugados 0,625mg associado a medroxiprogesterona 2,5mg, estradiol 2mg associado a noretisterona 1mg e tibolona 2,5mg, em

mulheres na pós-menopausa, demonstrou por meio de histeroscopias realizadas 36 meses após a instituição do tratamento, redução no aparecimento de lesões polipóides. A terapia hormonal causaria uma involução dos pólipos ao diminuir a atividade proliferativa e estimular a apoptose^{13,65}.

O dispositivo intrauterino de levonorgestrel (SIU-LNG), apesar de suas propriedades antiproliferativas no endométrio, ainda está limitado a protocolos de pesquisa, sem recomendações formais para seu uso nos casos diagnosticados de pólipos endometriais¹⁷. Tratamento medicamentoso baseado no uso de agonistas do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH) demonstrou efeito apenas temporário na sintomatologia e insatisfatório na regressão e eliminação da lesão⁸. Devido ao seu alto custo e significativos efeitos colaterais, não há recomendações para o uso deste tipo de medicação no tratamento dos pólipos.

A ressecção histeroscópica dos pólipos é um método seguro, eficiente, que permite rápida recuperação, amostragem para estudo histopatológico, além da possibilidade de realização ambulatorial, sendo assim considerada tratamento de eleição^{14,15}. A execução de polipectomia ambulatorial, sem anestesia, quando o diâmetro do pólipo é menor que o diâmetro do canal cervical, já foi demonstrada ser exequível, com taxa de recorrência da lesão de apenas 15%^{66,67}. A polipectomia cirúrgica, pela necessidade de dilatação cervical e pelo maior risco de complicação do

procedimento, estaria reservada aos casos de lesões grandes e na polipose difusa, apresentando taxa de recorrência da lesão de até 4,5%^{10,14,68}. A histerectomia seria o tratamento definitivo dos pólipos endometriais, evitando recorrências e o risco de malignização. Contudo, a morbidade associada a este tipo de procedimento e seus custos não justificam sua indicação¹⁶.

1.5. ASPECTOS IMUNO-HISTOQUÍMICOS

Recentemente, estudos histoquímicos têm sido propostos para determinar a presença de proteínas relacionadas à proliferação (Ki-67, CD105) e a apoptose (Bcl-2, p53)^{69,70}. Um desequilíbrio entre a proliferação e apoptose poderia influenciar no desenvolvimento de diferentes afecções endometriais, tanto benignas quanto malignas^{71,72}. A proteína Ki-67 se manifesta nas fases ativas do ciclo celular (G1, S, G2 e mitose), mas não está expressa na fase de repouso celular (G0), sendo excelente marcador para quantificar o crescimento de determinada população de células⁷³.

A endogлина (CD105), por sua vez, é expressa em baixos níveis no tecido celular endotelial em repouso, mas a sua expressão está aumentada no tecido endotelial vascular ativo e na angiogênese tumoral. Nos vasos sanguíneos está envolvida no controle da formação de tubos capilares, apresentando papel pró-angiogênico⁷⁴. A endogлина é um co-receptor do

fator de transformação do crescimento humano beta (TGF- β), que regula processos celulares fundamentais tais como proliferação, diferenciação, migração, morte celular programada, adesão, organização do citoesqueleto, remodelação da matriz extracelular e a plasticidade fenotípica⁷⁴⁻⁷⁶. A expressão aumentada da endogлина nas células do tecido endotelial vascular, que estão sofrendo angiogênese, sugere que sua detecção possa ser usada como marcador para analisar a densidade microvascular (MVD) dos tumores. Um aumento desta densidade estaria associado com pior prognóstico nos pacientes oncológicos. O uso de anticorpos contra a endogлина tem se mostrado mais exequível para mensuração da densidade microvascular quando comparado a outras proteínas marcadoras de endotélio, tal como o CD31 e CD34⁷⁴.

O CD31 e o CD34 são glicoproteínas transmembrânicas encontradas, geralmente, na superfície de células endoteliais de grandes vasos sanguíneos dos tecidos normais, por isso mesmo são definidas como marcadores pan-endoteliais. Sua expressão, contudo, parece estar diminuída, não sendo seletiva na identificação de microvasos nos tecidos que estão sofrendo processo de tumorigênese. Por esta razão, a utilização de marcadores pan-endoteliais não seria a ideal para avaliar possíveis processos de neovascularização^{77,78}.

O Bcl-2 é um proto-oncogene associado à inibição da apoptose, prolongando o tempo de vida celular. Sua expressão foi caracterizada no

tecido endometrial normal, estando aumentada nos casos de hiperplasias endometriais simples e complexas^{4,79,80}. O p53, por sua vez, é um fator de transcrição relacionado a diversos processos celulares incluindo a regulação do ciclo celular, apoptose, angiogênese e reparação de danos no DNA. Aproximadamente 50% dos cânceres humanos apresentam inativações mutantes do p53, sendo que na maioria das neoplasias remanescentes o p53 também se encontra desativado. Inibições do p53 têm sido associadas a maior agressividade do tumor, com prognóstico mais reservado⁸¹.

Análise imuno-histoquímica para receptores estrogênicos e progestagênicos já foi também realizada na tentativa de elucidar a natureza hormonal dos pólipos endometriais. Demonstrou-se concentração maior de receptores estrogênicos e de progesterona no epitélio glandular de pólipos endometriais quando comparados ao tecido endometrial normal, corroborando com a hipótese de um hiperestímulo hormonal no desenvolvimento destas afecções⁸²⁻⁸⁴.

1.6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Pólipos endometriais são estruturas que continuam a levantar dúvidas sobre sua patogênese, ocasionando recorrentes discussões sobre conduta a ser tomada quando diagnosticados. Associados ao hiperestrogenismo local, podem se manifestar no endométrio atrófico e inativo, e neste ambiente

desenvolver um carcinoma. Normalmente estes casos ocorrem em mulheres mais velhas e apresentam um comportamento biológico mais agressivo⁶⁵.

Não há, até o presente momento, nenhum protocolo estabelecido para determinar a conduta frente ao diagnóstico de pólipos endometriais, particularmente em mulheres assintomáticas após a menopausa. Preconiza-se o tratamento individualizado, levando-se em consideração a sintomatologia, a idade da paciente, tempo de menopausa, antecedentes pessoais e de neoplasia ginecológica, uso de terapia hormonal e o desejo da própria paciente.

Em virtude do diagnóstico frequente e da baixa taxa de malignização, muitos autores sugerem que os pólipos deveriam ser retirados somente nos casos sintomáticos, isto é, aqueles que causam sangramento vaginal ou infertilidade, enquanto outra parcela de pesquisadores sugere a remoção sistemática de todos os pólipos endometriais^{29,38,39,43}. Uma vez que os pólipos têm se tornado a principal indicação de histeroscopia cirúrgica, inexitem informações suficientes para estabelecer o melhor manejo desta condição, assim como marcadores de malignidade e indicadores para sua remoção.

Considerando os fatos apresentados, o presente estudo visa estabelecer uma correlação entre os resultados histopatológicos de biópsias orientadas e dirigidas com o *padrão ouro*: a polipectomia. Estabelecendo-se níveis de concordância satisfatórios entre os resultados de biópsias

ambulatoriais com o produto final da cirurgia, procura-se aprimorar a capacidade diagnóstica da histeroscopia ambulatorial. Ainda foi proposta a realização de análise comparativa entre parâmetros clínicos, ultrassonográficos e histeroscópicos dos pólipos endometriais e do câncer de endométrio, procurando estabelecer variáveis significativas na diferenciação destas duas entidades.

Por fim, foi realizado um painel imuno-histoquímico do material obtido de polipectomias e do produto final de cirurgias oncológicas de neoplasia endometrial, com dosagem de receptores de estrogênio (RE) e de progesterona (RP), marcadores endoteliais (CD34) e endogлина (CD105), a fim de estabelecer os níveis e os mecanismos de degeneração maligna associados aos pólipos endometriais, principalmente relacionados a neoangiogênese.

Procura-se, assim, compreender melhor possíveis distinções na fisiopatogenia dos pólipos endometriais e do câncer de endométrio e definir com maior precisão os critérios para o manejo clínico e cirúrgico dos pólipos, evitando riscos, custos e procedimentos desnecessários.

REFERÊNCIAS

1. Dias R, Pacheco JF, Pontes AG, Leite NJ, Fontana AL. Pólipos endometriais: uma revisão. *Femina*. 1998;26(7):579-81.
2. Kim KR, Peng R, Ro JY, Robboy SJ. A diagnostically useful histopathologic feature of endometrial polyp: the long axis of endometrial glands arranged parallel to surface epithelium. *Am J Surg Pathol*. 2004;28(8):1057-62.
3. Miranda SMN, Gomes MT, da Silva IDC, Girão MJBC. Pólipos endometriais: aspectos clínicos, epidemiológicos e pesquisa de polimorfismos. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2010;32(7):327-33.
4. Taylor LJ, Jackson TL, Reid JG, Duffy SR. The differential expression of oestrogen receptors, progesterone receptors, Bcl-2 and Ki67 in endometrial polyps. *BJOG*. 2003;110(9):794-8.
5. Jakab A, Ovári L, Juhász B, Birinyi L, Bacskó G, Tóth Z. Detection of feeding artery improves the ultrasound diagnosis of endometrial polyps in asymptomatic patients. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2005;119(1):103-7.
6. Vanni R, Dal Cin P, Marras S, Moerman P, Andria M, Valdes E, et al. Endometrial polyp: another benign tumor characterized by 12q13-q15 changes. *Cancer Genet Cytogenet*. 1993;68(1):32-3.
7. Vanni R, Marras S, Andria M, Faa G. Endometrial polyps with predominant stromal component are characterized by a t(6;14)(p21;q24) translocation. *Cancer Res*. 1995;55(1):31-3.
8. Vercellini P, Trespidi L, Bramante T, Panazza S, Mauro F, Crosignani PG. Gonadotropin releasing hormone agonist treatment before hysteroscopic endometrial resection. *Int J Gynaecol Obstet*. 1994;45(3):235-9.
9. Lo KW, Yuen PM. The role of outpatient diagnostic hysteroscopy in identifying anatomic pathology and histopathology in the endometrial cavity. *J Am Assoc Gynecol Laparosc*. 2000;7(3):381-5.
10. Jansen FW, Vredevoogd CB, van Ulzen K, Hermans J, Trimbos JB, Trimbos-Kemper TC. Complications of hysteroscopy: a prospective, multicenter study. *Obstet Gynecol*. 2000;96(2):266-70.
11. Bettocchi S, Ceci O, Di Venere R, Pansini MV, Pellegrino A, Marelllo F, et al. Advanced operative office hysteroscopy without anaesthesia: analysis of 501 cases treated with a 5 Fr. bipolar electrode. *Hum Reprod*. 2002;17(9):2435-8.
12. DeWaay DJ, Syrop CH, Nygaard IE, Davis WA, Van Voorhis BJ. Natural history of uterine polyps and leiomyomata. *Obstet Gynecol*. 2002;100(1):3-7.

13. Oguz S, Sargin A, Kelekci S, Aytan H, Tapisiz OL, Mollamahmutoglu L. The role of hormone replacement therapy in endometrial polyp formation. *Maturitas*. 2005;50(3):231-6.
14. Preutthipan S, Herabutya Y. Hysteroscopic polypectomy in 240 premenopausal and postmenopausal women. *Fertil Steril*. 2005;83(3):705-9.
15. Stamatellos I, Koutsougeras G, Karamanidis D, Stamatopoulos P, Timpanidis I, Bontis J. Results after hysteroscopic management of premenopausal patients with dysfunctional uterine bleeding or intrauterine lesions. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2007;34(1):35-8.
16. Apgar BS, Kaufman AH, George-Nwogu U, Kittendorf A. Treatment of menorrhagia. *Am Fam Physician*. 2007;75(12):1813-9.
17. Gardner FJ, Konje JC, Bell SC, Abrams KR, Brown LJ, Taylor DJ, et al. Prevention of tamoxifen induced endometrial polyps using a levonorgestrel releasing intrauterine system long-term follow-up of a randomised control trial. *Gynecol Oncol*. 2009;114(3):452-6.
18. Lieng M, Istre O, Sandvik L, Qvigstad E. Prevalence, 1-year regression rate, and clinical significance of asymptomatic endometrial polyps: cross-sectional study. *J Minim Invasive Gynecol*. 2009;16(4):465-71.
19. Haimov-Kochman R, Deri-Hasid R, Hamani Y, Voss E. The natural course of endometrial polyps: could they vanish when left untreated? *Fertil Steril*. 2009;92(2):828.e11-2.
20. Van Bogaert LJ. Clinicopathologic findings in endometrial polyps. *Obstet Gynecol*. 1988;71(5):771-3.
21. Orvieto R, Bar-Hava I, Dicker D, Bar J, Ben-Rafael Z, Neri A. Endometrial polyps during menopause: characterization and significance. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1999;78(10):883-6.
22. Dreisler E, Stampe Sorensen S, Ibsen PH, Lose G. Prevalence of endometrial polyps and abnormal uterine bleeding in a Danish population aged 20-74 years. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2009;33(1):102-8.
23. Wethington SL, Herzog TJ, Burke WM, Sun X, Lerner JP, Lewin SN, et al. Risk and predictors of malignancy in women with endometrial polyps. *Ann Surg Oncol*. 2011 dec. doi: 10.1245/s10434-011-1815-z.
24. Walter TA, Fan SX, Medchill MT, Berger CS, Decker HJ, Sandberg AA. Inv(12)(p11.2q13) in an endometrial polyp. *Cancer Genet Cytogenet*. 1989;41(1):99-103.

25. Speleman F, Cin PD, Van Roy N, Van Marck E, Buytaert P, Van den Berghe H, et al. Is t(6;20)(p21;q13) a characteristic chromosome change in endometrial polyps. *Genes Chromosomes Câncer*. 1991;3(4):318-9.
26. Dal Cin P, Vanni R, Marras S, Moerman P, Kools P, Andria M, et al. Four cytogenetic subgroups can be identified in endometrial polyps. *Cancer Res*. 1995;55(7):1565-8.
27. Guida M, Sanguedolce F, Bufo P, Di Spiezio Sardo A, Bifulco G, Nappi C, et al. Aberrant DNA hypermethylation of hMLH-1 and CDKN2A/p16 genes in benign, premalignant and malignant endometrial lesions. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2009;30(3):267-70.
28. Di Domenico M, Santoro A, Ricciardi C, Iaccarino M, Iaccarino S, Freda M, et al. Epigenetic fingerprint in endometrial carcinogenesis: the hypothesis of a uterine field cancerization. *Cancer Biol Ther*. 2011;12(5):447-57.
29. Salim S, Won H, Nesbitt-Hawes E, Campbell N, Abbott J. Diagnosis and management of endometrial polyps: a critical review of the literature. *J Minim Invasive Gynecol*. 2011;18(5):569-81.
30. Taylor E, Gomel V. The uterus and infertility. *Fertil Steril*. 2008;89(1):1-16.
31. Inagaki N, Ung L, Otani T, Wilkinson D, Lopata A. Uterine cavity matrix metalloproteinases and cytokines in patients with leiomyoma, adenomyosis or endometrial polyp. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2003;111(2):197-203.
32. Shokeir TA, Shalan HM, El-Shafei MM. Significance of endometrial polyps detected hysteroscopically in eumenorrhic infertile women. *J Obstet Gynaecol Res*. 2004;30(2):84-9.
33. Elbehery MM, Nouh AA, Mohamed ML, Alanwar AA, Abd-Allah SH, Shalaby SM. Insulin-like growth factor binding protein-1 and glycodelin levels in uterine flushing before and after hysteroscopic polypectomy. *Clin Lab*. 2011;57(11-12):953-7.
34. Armênia CS. Sequential relationship between endometrial polyps and carcinoma of the endometrium. *Obstet Gynecol*. 1967;30(4):524-9.
35. Lima GP, Baracat EC. Síndrome do climatério. In: *Ginecologia endócrina*. Rio de Janeiro: Atheneu; 2003 p.243-5.
36. Costa-Paiva L, Godoy CE Jr, Antunes A Jr, Caseiro JD, Arthuso M, Pinto-Neto AM. Risk of malignancy in endometrial polyps in premenopausal and postmenopausal women according to clinicopathologic characteristics. *Menopause*. 2011;18(12):1278-82.

37. Nappi L, Indraccolo U, Sardo ADS, Gentile G, Palombino K, Castaldi MA, et al. Are diabetes, hypertension, and obesity independent risk factors for endometrial polyps? *J Minim Invasive Gynecol.* 2009;16(2):157-62.
38. Abrão F, Dias R, Dias DS, Leite NJ, Modotte WP, Lasmar RB. Analytical study of endometrial polyps: the importance of polypectomy. In: 38th Global Congress of Minimally Invasive Gynecology – Annual Meeting of the AAGL Advancing Minimally Invasive Gynecology Worldwide; 2009 nov; Orlando, Florida. *J Minim Invasive Gynecol.* 2009;16(Suppl):S61.
39. Antunes A Jr, Costa-Paiva L, Arthuso M, Costa JV, Pinto-Neto AM. Endometrial polyps in pre- and postmenopausal women: factors associated with malignancy. *Maturitas.* 2007;57(4):415-21.
40. Ben-Arie A, Goldchmit C, Laviv Y, Levy R, Caspi B, Huszar M, et al. The malignant potential of endometrial polyps. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2004;115(2):206-10.
41. Ferrazzi E, Zupi E, Leone FP, Savelli L, Omodei U, Moscarini M, et al. How often are endometrial polyps malignant in asymptomatic postmenopausal women? A multicenter study. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;200(3):235.e1-6.
42. Bogliolo L. *Patologia geral básica.* Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1994.
43. Lieng M, Qvigstad E, Sandvik L, Jørgensen H, Langebrekke A, Istre O. Hysteroscopic resection of symptomatic and asymptomatic endometrial polyps. *J Minim Invasive Gynecol.* 2007;14(2):189-94.
44. Coeman D, Van Belle Y, Vanderick G, De Muylder X, De Muylder E, Campo R. Hysteroscopic findings in patients with a cervical polyp. *Am J Obstet Gynecol.* 1993;169(6):1563-5.
45. Spiewankiewicz B, Stelmachów J, Sawicki W, Cendrowski K, Kuźlik R. Hysteroscopy in cases of cervical polyps. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2003;24(1):67-9.
46. Damião RS. Métodos de imagem para avaliação endometrial. In: Lopes RGC, editor. *O Endométrio.* São Paulo: Atheneu; 2011 p.59-74.
47. Perez-Medina T, Bajo J, Huertas MA, Rubio A. Predicting atypia inside endometrial polyps. *J Ultrasound Med.* 2002;21(2):125-8.
48. Lieng M, Qvigstad E, Dahl GF, Istre O. Flow differences between endometrial polyps and cancer: a prospective study using intravenous contrast-enhanced transvaginal color flow Doppler and three-dimensional power Doppler ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;32(7):935-40.

49. Timmerman D, Verguts J, Konstantinovic ML, Moerman P, Van Schoubroeck D, Deprest J, et al. The pedicle artery sign based on sonography with color Doppler imaging can replace second-stage tests in women with abnormal vaginal bleeding. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003;22(2):166-71.
50. Epstein E. Management of postmenopausal bleeding in Sweden: a need for increased use of hydrosalpingography and hysteroscopy. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2004;83(1):89-95.
51. Tamanaha S, Aldrighi JM, Santos RE, Prado RA. Sensibilidade e especificidade da histerossalpingografia nas afecções endometriais em mulheres assintomáticas pós-menopausa. *Rev Assoc Med Bras.* 2004;50(4):427-32.
52. de Albuquerque LG, Hardy E, Bahamondes L. Histerossalpingografia: avaliação da cavidade uterina com sangramento anormal. *Rev Assoc Med Bras.* 2006;52(4):247-50.
53. Bazot M, Robert Y. Bonne pratique et valeur diagnostique de l'imagerie - Diagnostic imaging of menometrorrhagia. *J Gynecol Obstet Biol Reprod.* 2008;37(8):S334-42.
54. Schmidt T, Breidenbach M, Nawroth F, Mallmann P, Beyer IM, Fleisch MC, et al. Hysteroscopy for asymptomatic postmenopausal women with sonographically thickened endometrium. *Maturitas.* 2009;62(2):176-8.
55. La Sala GB, Blasi I, Gallinelli A, Debbi C, Lopopolo G, Vinci V, et al. Diagnostic accuracy of sonohysterography and transvaginal sonography as compared with hysteroscopy and endometrial biopsy: a prospective study. *Minerva Ginecol.* 2011;63(5):421-7.
56. Kupesic S, Kurjak A, Skenderovic S, Bjelos D. Screening for uterine abnormalities by three-dimensional ultrasound improves perinatal outcome. *J Perinat Med.* 2002;30(1):9-17.
57. Makris N, Skartados N, Kalmantis K, Mantzaris G, Papadimitriou A, Antsaklis A. Evaluation of abnormal uterine bleeding by transvaginal 3-D hysterosonography and diagnostic hysteroscopy. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2007;28(1):39-42.
58. Van den Bosch T, Valentin L, Van Schoubroeck D, Luts J, Bignardi T, Condous G, et al. The detection of intracavitary uterine pathology using off-line analysis of 3-dimensional ultrasound volumes: interobserver agreement and diagnostic accuracy. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012 mar 28. doi: 10.1002/uog.11163.
59. Ganglione R, Valentini AL, Pistilli E, Nuzzi NP. A comparison of hysteroscopy and hysterosalpingography. *Int J Obstet Gynecol.* 1996;52(2):151-3.

60. Preutthipan S, Linasmita V. A prospective comparative study between hysterosalpingography and hysteroscopy in the detection of intrauterine pathology in patients with infertility. *J Obstet Gynaecol Res.* 2003;29(1):33-7.
61. Lasmar R, Barrozo P. *Histeroscopia: uma abordagem prática.* Rio de Janeiro: MEDSI; 2002.
62. Svirsky R, Smorgick N, Rozowski U, Sagiv R, Feingold M, Halperin R, et al. Can we rely on blind endometrial biopsy for detection of focal intrauterine pathology? *Am J Obstet Gynecol.* 2008;199(2):115.e1-e3.
63. Machado F, Moreno J, Carazo M, León J, Fiol G, Serna R. Accuracy of endometrial biopsy with the Cornier pipelle for diagnosis of endometrial cancer and atypical hyperplasia. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2003;24(3-4):279-81.
64. Nagele F, O'Connor H, Baskett TF, Davies A, Mohammed H, Magos AL. Hysteroscopy in woman with abnormal uterine bleeding on hormone replacement therapy: a comparison with postmenopausal bleeding. *Fertil Steril.* 1996;65(6):1145-50.
65. Maia H Jr, Maltez A, Studard E, Athayde C, Coutinho EM. Effect of previous hormone replacement therapy on endometrial polyps during menopause. *Gynecol Endocrinol.* 2004;18(6):299-300.
66. Bettocchi S, Ceci O, Nappi L, Di Venere R, Masciopinto V, Pansini V, et al. Operative office hysteroscopy without anesthesia: analysis of 4863 cases performed with mechanical instruments. *J Am Assoc Gynecol Laparosc.* 2004;11(1):59-61.
67. Di Spiezio Sardo A, Bettocchi S, Spinelli M, Guida M, Nappi L, Angioni S, et al. Review of new office-based hysteroscopic procedures 2003-2009. *J Minim Invasive Gynecol.* 2010;17(4):436-48.
68. Henriquez DD, van Dongen H, Wolterbeek R, Jansen FW. Polypectomy in premenopausal women with abnormal uterine bleeding: effectiveness of hysteroscopic removal. *J Minim Invasive Gynecol.* 2007;14(1):59-63.
69. Sington JD, Manek S. Cytological atypia in endometrial polyps and immunostaining for p16, p53 and Ki 67. *Histopathology.* 2002;41(1):86-8.
70. Maia H Jr, Maltez A, Studart E, Athayde C, Coutinho EM. Ki-67, Bcl-2 and p53 expression in endometrial polyps and in the normal endometrium during the menstrual cycle. *BJOG.* 2004;111(11):1242-7.
71. Risberg B, Karlsson K, Abeler V, Lagrelorius A, Davidson B, Karlsson MG. Dissociated expression of Bcl-2 and Ki-67 in endometrial lesions: diagnostic and histogenetic implications. *Int J Gynecol Pathol.* 2002;21(2):155-60.

72. Hecht JL, Pinkus JL, Pinkus GS. Enhanced detection of atypical hyperplasia in endometrial polyps by PTEN expression. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2004;12(1):36-9.
73. Cimpean AM, Saptefrati L, Ceausu R, Raica M. Characterization of endoglin and Ki-67 expression in endothelial cells from benign and malignant lesions of the uterine cervix. *Pathol Int*. 2009;59(10):695-700.
74. Pérez-Gómez E, Del Castillo G, Juan Francisco S, López-Novoa JM, Bernabéu C, Quintanilla M. The role of the TGF- β coreceptor endoglin in cancer. *ScientificWorldJournal*. 2010;10:2367-84.
75. Derynck R, Zhang YE. Smad-dependent and Smad-independent pathways in TGF-beta family signalling. *Nature*. 2003;425(6958):577-84.
76. Zavadil J, Böttlinger EP. TGF-beta and epithelial-to-mesenchymal transitions. *Oncogene*. 2005;24(37):5764-74.
77. Akagi K, Ikeda Y, Sumiyoshi Y, Kimura Y, Kinoshita J, Miyazaki M, et al. Estimation of angiogenesis with anti-CD105 immunostaining in the process of colorectal cancer development. *Surgery*. 2002;131(Suppl 1):S109-13.
78. Saad RS, Jasnosz KM, Tung MY, Silverman JF. Endoglin (CD105) expression in endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Pathol*. 2003;22(3):248-53.
79. Gompel A, Sabourin JC, Martin A, Yaneva H, Audouin J, Decroix Y, et al. Bcl-2 expression in normal endometrium during the menstrual cycle. *Am J Pathol*. 1994;144(6):1195-202.
80. Amezcua CA, Zheng W, Muderspach LI, Felix JC. Down-regulation of bcl-2 is a potential marker of the efficacy of progestin therapy in the treatment of endometrial hyperplasia. *Gynecol Oncol*. 1999;73(1):126-36.
81. Chen G, Ghosh P, O'Farrell T, Munk R, Rezanka LJ, Sasaki CY, et al. TGF- β 1 suppresses growth of B-cell lymphoma cells by p14ARF-dependent regulation of mutant p53. *J Biol Chem*. 2012 may 23. doi: 10.1074/jbc.M112.351411.
82. Sant'Ana de Almeida EC, Nogueira AA, Candido dos Reis FJ, Zambelli Ramalho LN, Zucoloto S. Immunohistochemical expression of estrogen and progesterone receptors in endometrial polyps and adjacent endometrium in postmenopausal women. *Maturitas*. 2004;49(3):229-33.
83. Lopes RG, Baracat EC, de Albuquerque Neto LC, Ramos JF, Yatabe S, Depes DB. Analysis of estrogen- and progesterone-receptor expression in endometrial polyps. *J Minim Invasive Gynecol*. 2007;14(3):300-3.
84. Zitao Liu, Kuokkanen S, Pal L. Steroid hormone receptor profile of premenopausal endometrial polyps. *Reprod Sci*. 2010;17(4):377-83.

2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO GERAL

Avaliar os dados histeroscópicos e o perfil imuno-histoquímico dos pólipos endometriais de mulheres acompanhadas no Setor de Endoscopia Ginecológica da Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

2.2.1- Estabelecer uma associação entre os resultados histopatológicos das duas técnicas de biópsia endometrial ambulatorial, orientada e dirigida, com o produto final da polipectomia.

2.2.2- Avaliar os parâmetros clínicos, ultrassonográficos, histeroscópicos e imuno-histoquímicos na diferenciação dos pólipos endometriais comparativamente aos casos de câncer de endométrio.

3. PUBLICAÇÕES

3.1. ARTIGO 1. ACURÁCIA DIAGNÓSTICA DAS BIÓPSIAS ORIENTADA E DIRIGIDA NO DIAGNÓSTICO DOS PÓLIPOS ENDOMETRIAIS E SUAS VARIANTES HISTOLÓGICAS.

3.2. ARTIGO 2. AVALIAÇÃO DE PARÂMETROS CLÍNICOS, ULTRASSONOGRÁFICOS, HISTEROSCÓPICOS E IMUNO-HISTOQUÍMICOS NA DIFERENCIAÇÃO ENTRE OS PÓLIPOS ENDOMETRIAIS E O CÂNCER DE ENDOMÉTRIO.

3.1. ARTIGO 1

Acurácia Diagnóstica das Biópsias Orientada e Dirigida no Diagnóstico dos Pólipos Endometriais e suas Variantes Histológicas

Diagnostic Accuracy of Guided and Directed Biopsies in the Diagnosis of Endometrial Polyps and their Histological Variants

Dias DS¹, Bueloni-Dias FN¹, *Dias R¹, Nahás-Neto J¹, Nahás EAP¹, Leite NJ¹, Padovani CR².

From Botucatu Medical School, São Paulo State University - FMB/UNESP, Botucatu, São Paulo, Brazil.

¹*Department of Gynecology and Obstetrics*

²*Department of Biostatistics – Institute of Biosciences- IB*

** Chairman of Gynecological Endoscopy and Family Planning Sector*

Financial disclosure: The authors have no commercial, proprietary, or financial interest in the products or companies describes in this article.

Corresponding author: Daniel S. Dias, M. Botucatu Medical School, São Paulo State University - FMB/UNESP. Department of Gynecology and Obstetrics. Distrito de Rubião Junior, s/nº - Botucatu – SP. CEP:18.618-970. phone/fax: +55 14 3811-6227 / +55 14 3882-1933. E-mail: dias-dan@bol.com.br.

RESUMO

Objetivos: Estabelecer uma associação entre os resultados histopatológicos das duas técnicas de biópsia endometrial ambulatorial, orientada e dirigida, com o produto final da polipectomia.

Tipo de Estudo: Estudo prospectivo com amostra de conveniência de mulheres submetidas à polipectomia histeroscópica cirúrgica.

Local: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – UNESP.

Pacientes: Foram selecionadas 82 pacientes, com diagnóstico histeroscópico de pólipos endometriais, submetidas à biópsia endometrial sob visualização direta (biópsia dirigida) ou às cegas (biópsia orientada) e encaminhadas para ressecção histeroscópica cirúrgica durante janeiro 2010 a dezembro 2011.

Intervenções: Todas as pacientes foram submetidas à histeroscopia diagnóstica ambulatorial associada à biópsia endometrial seguida de remoção histeroscópica cirúrgica dos pólipos endometriais. O material obtido através das biópsias e o produto final da cirurgia foram analisados histologicamente e seus resultados foram confrontados.

Métodos e Resultados Principais: Trinta e seis mulheres (43,9%) foram submetidas à biópsia endometrial sob visualização direta e 46 (56,1%) à biópsia às cegas. A sensibilidade da biópsia dirigida no diagnóstico dos pólipos endometriais variou de 35,3% a 36,8%, quando realizada no ápice e na base da lesão, enquanto que da biópsia orientada foi de 29,2%. A especificidade foi de 33,3%, 50% e 60%, respectivamente para cada tipo de biópsia. Os valores preditivos positivos foram de 75%, 77,8% e 87,5% e os valores preditivos negativos foram de 8,3%, 14,3% e 8,1%, quando comparados ao produto final da polipectomia. A taxa de hiperplasia relacionada aos pólipos foi de 1,2% e de câncer foi de 2,4%.

Conclusões: As biópsias endometriais ambulatoriais, orientada e dirigida, apresentaram baixa acurácia diagnóstica para os pólipos endometriais, quando comparadas ao produto final da polipectomia.

Palavras-chave: Pólipo endometrial; Biópsia endometrial; Polipectomia histeroscópica; Histopatologia.

ABSTRACT

Objective: To establish an association between the histopathologic results of outpatient endometrial biopsies (guided and directed) with the product of polypectomy.

Design: Prospective study with convenience sample of women who underwent surgical hysteroscopic polypectomy.

Setting: Clinics Hospital from Botucatu Medical School, São Paulo State University – UNESP.

Patients: We evaluated 82 patients with hysteroscopic diagnosis of endometrial polyps who underwent endometrial biopsy under direct visualization (directed biopsy) or blindly (guided biopsy), referred for surgical hysteroscopic resection during January 2010 to December 2011.

Interventions: All patients underwent office hysteroscopy with endometrial biopsy followed by surgical hysteroscopic removal of endometrial polyps. The material obtained from biopsies and the product of surgery were assessed histologically and the results were compared.

Measurements and Main Results: Thirty-six women (43.9%) underwent eye-directed endometrial biopsy and 46 (56.1%) blind-guided biopsy. The sensitivity of directed biopsy for the diagnosis of endometrial polyps ranged from 35.3% to 36.8% when carried out at the apex and base of the lesion, while for the guided biopsy was 29.2%. Specificity was 33.3%, 50% and 60% respectively for each type of biopsy. The positive predictive values were 75%, 77.8% and 87.5% and negative predictive values were 8.3%, 14.3% and 8.1%, compared to the product of polypectomy. The rate of hyperplasia related to polyps was 1.2% and cancer was 2.4%.

Conclusions: The outpatient endometrial biopsies, guided and directed, had low diagnostic accuracy for endometrial polyps compared to the final product of polypectomy.

Keywords: Endometrial polyp; Endometrial biopsy; Hysteroscopic polypectomy; Histopathology.

INTRODUÇÃO

Pólipos endometriais são estruturas que continuam a suscitar dúvidas quanto ao seu tratamento e seguimento, particularmente em mulheres assintomáticas após a menopausa^{1,2}. Diversos estudos mostraram que sua diferenciação com as hiperplasias endometriais e o câncer de endométrio é caracterizada com maior precisão através do exame de histeroscopia combinado à biópsia endometrial³⁻⁷. Dados da literatura revelam, no entanto, que a biópsia orientada, realizada às cegas, nem sempre confirma os achados histeroscópicos. Altas taxas de material insuficiente ou inadequado sugerem que em casos de lesões focais, esta modalidade de procedimento deveria ser abandonada⁸⁻¹¹. Bettocchi et al, por sua vez, demonstraram a capacidade em se obter material representativo para estudo histopatológico, com a utilização de instrumental com 5 French de diâmetro, durante o exame de histeroscopia, através da biópsia dirigida, isto é, sob visibilização direta, além da possibilidade de se realizar diversos procedimentos cirúrgicos ambulatorialmente¹²⁻¹⁴.

Contudo, inexitem informações suficientes que indiquem o melhor tipo de biópsia, bem como a acurácia de cada técnica na identificação de lesões intrauterinas focais. Uma vez que os pólipos endometriais tornaram-se a principal indicação de histeroscopia cirúrgica, critérios para identificação de seu potencial de malignidade e indicadores para sua remoção cirúrgica devem ser estabelecidos, principalmente em mulheres assintomáticas, evitando procedimentos e custos desnecessários¹⁵.

O presente estudo visa estabelecer uma associação entre os resultados histopatológicos das duas técnicas de biópsia endometrial, orientada e dirigida, com o produto final da polipectomia, considerada como padrão ouro. Estabelecendo-se níveis de concordância satisfatórios entre os resultados de biópsias ambulatoriais com o

produto final da cirurgia, procura-se aprimorar a capacidade diagnóstica da histeroscopia ambulatorial, indicando o melhor tipo de biópsia a ser realizada.

MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de estudo clínico, prospectivo e comparativo, com amostra de conveniência. O grupo populacional foi constituído de pacientes atendidas pelo Setor de Endoscopia Ginecológica e Planejamento Familiar do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Botucatu. De janeiro de 2010 a dezembro de 2011, 281 mulheres foram submetidas à histeroscopia ambulatorial no Hospital das Clínicas (HC/FMB-UNESP), serviço terciário de referência regional. Durante a realização dos exames, para complementação diagnóstica, nas pacientes caracterizadas com pólipos endometriais foi realizada biópsia endometrial sob visibilização direta (biópsia dirigida), através de pinça do tipo crocodilo em técnica de apreensão e arrancamento, ou após o término do procedimento de histeroscopia, utilizando-se a cureta de Novak ou Pipelle de Cornier® (biópsia orientada), conforme a disponibilidade do material e rotina do serviço (Figura 1).

A histeroscopia ambulatorial foi realizada preferencialmente na primeira fase do ciclo menstrual nas pacientes no menacme, e em qualquer período em mulheres na pós-menopausa. Durante a realização da biópsia sob visibilização direta, optou-se por biopsiar a base e o ápice da lesão, pela maior possibilidade de degeneração maligna devido ao alto índice de mitoses na base dos pólipos, assim como pela maior chance de ocorrer necrose, no ápice da lesão, devido a problemas de irrigação sanguínea. Para a execução dos exames histeroscópicos foi utilizada óptica de 2,7 mm ou 2,9 mm com 30° de visão acoplada à camisa diagnóstica ambulatorial simples, com diâmetro total de 3,7 mm, ou à camisa ambulatorial cirúrgica (Trophyscope, Karl Storz®, Alemanha),

também denominada de sistema Bettocchi, com diâmetro final de 5,2 mm. O meio de distensão utilizado foi o soro fisiológico (0,9%), com infusão contínua à pressão em torno de 80 mmHg, e procedimento anestésico foi descartado. Também foram coletados dados referentes à idade das pacientes, ao índice de massa corpóreo (IMC), hábito tabagista, à presença de hipertensão arterial, diabetes *mellitus*, antecedentes obstétricos e de neoplasia mamária, padrão menstrual e uso de terapia hormonal ou tamoxifeno.

Após estudo histopatológico das biópsias, e exclusão de hiperplasias atípicas e neoplasias endometriais, 82 pacientes foram selecionadas e encaminhadas para ressecção histeroscópica cirúrgica dos pólipos endometriais (Figura 1). As indicações para remoção cirúrgica dos pólipos endometriais foram estabelecidas pela impossibilidade de ressecção ambulatorial devido ao tamanho do pólipo, sintomatologia refratária ao tratamento clínico, aspecto macroscópico suspeito da lesão, presença de fatores de risco para hiperplasia endometrial (idade avançada, hipertensão, obesidade, diabetes, antecedente de neoplasia ginecológica, uso de tamoxifeno) e o desejo da paciente frente ao seu diagnóstico. A histeroscopia cirúrgica foi realizada sob raquianestesia, com óptica de 4 mm e 30° de visão, revestida por ressectoscópio de 8,8 mm. O meio de distensão utilizado foi o sorbitol (3%) infundido através de *Histeromat de Hamou* (Serie 2633, Karl Storz®, Alemanha) com pressão contínua em torno de 100 mmHg, fluxo variável e ajuste eletrônico de vácuo. A potência dos eletrodos foi ajustada para 110 volts, em torno de 100 watts para o corte e de 80 watts para a coagulação, com corrente monopolar. Para o estudo histopatológico, as amostras colhidas através das biópsias (orientada/dirigida) ou através da polipectomia foram fixadas em formaldeído 10% e encaminhadas ao Laboratório de Patologia Clínica do HC/FMB-UNESP.

Para análise dos dados foram calculadas medidas de posição e variabilidade, envolvendo a média, desvio padrão, mediana, valores mínimo e máximo, para as variáveis quantitativas; e frequências absoluta e percentual, para as variáveis qualitativas. Para estudo estatístico das variáveis quantitativas considerou-se o teste t de Student para amostras independentes, naquelas com aderência à normalidade, e na falta desta, o teste não paramétrico de Mann-Whitney. No caso das variáveis qualitativas utilizou-se o teste de Goodman para contrastes entre e dentro de populações multinomiais^{16,17}. Para a concordância entre os resultados anátomo-patológicos das biópsias ambulatoriais e do produto final da cirurgia foram calculados a sensibilidade, a especificidade e os valores preditivos¹⁸. Os dados foram analisados através do programa SPSS para Windows, Versão 15.0, tendo sido adotado o nível de 5% de significância. Todas as pacientes assinaram termo de consentimento livre e esclarecido após terem sido fornecidas informações relevantes sobre o propósito do estudo, bem como os riscos possíveis da intervenção. O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição.

RESULTADOS

Das 82 pacientes com diagnóstico de pólipos endometrial, encaminhadas posteriormente para polipectomia cirúrgica, 36 (43,9%) foram submetidas à biópsia endometrial sob visualização direta e 46 (56,1%) à biópsia às cegas. A média etária dos grupos foi de 54 e 59 anos, respectivamente, sendo que 59,4% e 74% das mulheres encontravam-se na pós menopausa ($p > 0,05$). Não houve diferenças em relação à paridade, ao índice de massa corpórea, uso de terapia hormonal e doenças associadas entre os grupos pesquisados (Tabela 1).

A principal manifestação clínica dos pólipos endometriais no grupo de pacientes submetidas à biópsia dirigida foi a hipermenorragia, em 30,6% dos casos, enquanto que no grupo de pacientes com biópsia orientada foi o sangramento pós-menopausa, em 34,8%. Trinta e três por cento e 39% das mulheres no grupo da biópsia dirigida e orientada, respectivamente, eram assintomáticas e apresentaram indicações para realizar o exame de histeroscopia devido a achados incidentais em exames ultrassonográficos de rotina (Tabela 2).

Quando analisados os resultados histopatológicos da polipectomia cirúrgica (padrão ouro), a biópsia orientada diagnosticou apenas 30,4% dos pólipos, enquanto que a biópsia dirigida diagnosticou 36,1% e 30,5% destes, quando realizada no ápice e na base da lesão, respectivamente ($p>0,05$). Dois casos de hiperplasia endometrial simples sem atipia e dois casos de hiperplasia complexa com atipia foram diagnosticados pela biópsia orientada em associação aos pólipos endometriais. Posteriormente, um dos casos de hiperplasia sem atipia revelou-se como pólipo endometrial, e o outro como adenocarcinoma de endométrio. Nas pacientes com diagnóstico de hiperplasia com atipia, após a realização de histerectomia, uma paciente apresentou adenocarcinoma de endométrio. Nenhum caso de hiperplasia foi diagnosticado pela biópsia dirigida. Os demais achados para cada tipo de biópsia podem ser analisados na Tabela 3.

A sensibilidade do exame histeroscópico ambulatorial variou de 86,1% a 100% para o diagnóstico de pólipo endometrial. A sensibilidade da biópsia dirigida no diagnóstico dos pólipos endometriais variou de 35,3% a 36,8%, quando realizada no ápice e na base da lesão respectivamente, enquanto que da biópsia orientada foi de 29,2%, com especificidades de 33,3%, 50% e 60%, respectivamente para cada tipo de biópsia. Os valores preditivos positivos foram de 75%, 77,8% e 87,5% e os valores preditivos negativos foram de 8,3%, 14,3% e 8,1%, quando comparados ao produto

final da polipectomia. A taxa de hiperplasia relacionada aos pólipos foi de 1,2% e a de câncer foi de 2,4% (Tabela 3).

DISCUSSÃO

Pólipos endometriais são estruturas que continuam a levantar dúvidas sobre sua patogênese, ocasionando recorrentes discussões sobre a conduta a ser tomada quando diagnosticados, além de serem causa comum de sangramento após a menopausa. Associados ao hiperestrogenismo, podem se manifestar em endométrio atrófico e inativo, e neste ambiente desenvolver um carcinoma¹⁹. Segundo a maioria dos estudos, a incidência de malignização dos pólipos endometriais varia de 0% a 4,8%²⁰⁻²³. Não existem, até o presente momento, parâmetros clínicos confiáveis para determinar a conduta frente ao diagnóstico de pólipo endometrial, em mulheres assintomáticas. Em virtude do diagnóstico frequente e da baixa taxa de malignização, muitos autores sugerem que os pólipos deveriam ser retirados somente nos casos de sintomatologia, isto é, aqueles que causam sangramento vaginal ou infertilidade, enquanto outra parcela de pesquisadores sugere a remoção sistemática de todos os pólipos endometriais^{1,2,24}.

Condutas extremas como estas podem implicar em significativo impacto social. A primeira, ao excluir a possibilidade de diagnóstico precoce das neoplasias endometriais, anteriormente a sua manifestação clínica; e a segunda gerando custos demasiados, ocasionando sobrecarga ainda maior aos serviços de saúde, particularmente ao sistema público de atendimento. Diante disso, torna-se plausível a discussão de critérios para o melhor manejo dos pólipos endometriais, através da caracterização e análise crítica da eficácia de biópsias endometriais segundo as duas técnicas utilizadas na prática clínica.

Nesta pesquisa a taxa de sensibilidade da biópsia dirigida no diagnóstico dos pólipos endometriais variou de 35,3% a 36,8%, quando realizada no ápice e na base da lesão respectivamente, enquanto que da biópsia orientada foi de 29,2%. Tanto a biópsia sob visualização direta quanto a biópsia às cegas apresentaram uma baixa capacidade diagnóstica para os pólipos endometriais, o que está de acordo com outros estudos que demonstraram uma sensibilidade entre 8% e 46%, um valor preditivo positivo de 31% a 100% e um valor preditivo negativo entre 7% e 58%, para a biópsia realizada às cegas^{2,11,25,26}.

A literatura demonstra que a biópsia dirigida pela ultrassonografia não apresenta acurácia diagnóstica superior à biópsia às cegas^{27,28}, o que pôde ser também observado na biópsia dirigida pela histeroscopia no presente estudo. Apesar da visualização direta da biópsia dirigida, o diminuto fragmento extraído por instrumental com 5 French de diâmetro, em 48,6% esteve associado a material insuficiente ou inadequado. As biópsias, dirigida e orientada, mostraram-se ainda pouco específicas para diferenciação com as hiperplasias endometriais, e foram incapazes de diagnosticar o câncer de endométrio, quando associado aos pólipos endometriais, apesar do pequeno número de casos.

No presente estudo, a taxa de atipia (1,2%) e malignização (2,4%) está de acordo com outros estudos na literatura, segundo os quais varia entre 1% e 3,1%, e entre 0,8% a 3,2%, respectivamente^{1,29,30}. Por outro lado, as taxas de hiperplasia sem atipia estão associadas aos pólipos entre 11% a 25%, havendo séries descritas com até 13% de pólipos malignos^{21,29-32}. Além disso, a taxa de hiperplasia e malignização dos pólipos pode ser similar em mulheres com sangramento (3,2%) e sem sangramento (3,9%), a depender da população analisada²⁴. Como fatores de risco para sua degeneração maligna, são considerados os associados ao câncer de endométrio, tais como idade

avançada, nuliparidade, menarca precoce, menopausa tardia, obesidade, hipertensão, diabetes, uso de tamoxifeno, entre outros^{23,30,33-35}. Contudo, tem-se demonstrado que, embora a hipertensão, diabetes e obesidade sejam variáveis significativamente associadas aos pólipos endometriais, sua influência perde significância quando são realizados estudos de regressão logística multivariada para ajuste da idade^{36,37}.

Por não existirem parâmetros clínicos confiáveis, e pela baixa acurácia da biópsia endometrial no diagnóstico de lesões intrauterinas focais, recomenda-se a remoção de todos os pólipos endometriais, priorizando os casos de pacientes com idade avançada, com sintomatologia e fatores de risco potencialmente relacionados à malignização dos pólipos. Para minimizar custos, biópsia excisional ambulatorial dos pólipos menores deve ser realizada com camisa ambulatorial operatória (sistema Bettocchi), deixando a remoção cirúrgica com ressectoscópio para os casos de pólipos maiores que o óstio cervical, e nos casos de polipose difusa.

CONCLUSÃO

Conforme demonstrado no presente estudo, as biópsias ambulatoriais, orientada e dirigida, apresentaram baixa acurácia diagnóstica para os pólipos endometriais, quando comparadas ao produto final da polipectomia.

REFERÊNCIAS

1. Antunes A Jr, Costa-Paiva L, Arthuso M, Costa JV, Pinto-Neto AM. Endometrial polyps in pre- and postmenopausal women: factors associated with malignancy. *Maturitas*. 2007;57(4):415-21.
2. Salim S, Won H, Nesbitt-Hawes E, Campbell N, Abbott J. Diagnosis and management of endometrial polyps: a critical review of the literature. *J Minim Invasive Gynecol*. 2011;18(5):569-81.
3. Schwärzler P, Concin H, Bösch H, Berlinger A, Wohlgenannt K, Collins WP, et al. An evaluation of sonohysterography and diagnostic hysteroscopy for the assessment of intrauterine pathology. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1998;11(5):337-42.

4. Liedman R, Lindahl B, Andolf E, Willen R, Ingvar C, Ranstam J. Disaccordance between estimation of endometrial thickness as measured by transvaginal ultrasound compared with hysteroscopy and directed biopsy in breast cancer patients treated with tamoxifen. *Anticancer Res.* 2000;20(6c):4889-91.
5. Makris N, Skartados N, Kalmantis K, Mantzaris G, Papadimitriou A, Antsaklis A. Evaluation of abnormal uterine bleeding by transvaginal 3-D hysterosonography and diagnostic hysteroscopy. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2007;28(1):39-42.
6. Leone FP, Carsana L, Lanzani C, Vago G, Ferrazzi E. Sonohysterographic endometrial sampling and hysteroscopic endometrial biopsy: a comparative study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007;29(4):443-8.
7. Tinelli R, Tinelli FG, Cicinelli E, Malvasi A, Tinelli A. The role of hysteroscopy with eye-directed biopsy in postmenopausal women with uterine bleeding and endometrial atrophy. *Menopause.* 2008;15(4pt1):737-42.
8. Nagele F, O'Connor H, Baskett TF, Davies A, Mohammed H, Magos AL. Hysteroscopy in woman with abnormal uterine bleeding on hormone replacement therapy: a comparison with postmenopausal bleeding. *Fertil Steril.* 1996;65(6):1145-50.
9. Machado F, Moreno J, Carazo M, León J, Fiol G, Serna R. Accuracy of endometrial biopsy with the Cornier pipelle for diagnosis of endometrial cancer and atypical hyperplasia. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2003;24(3-4):279-81.
10. Epstein E. Management of postmenopausal bleedind in Sweden: a need for increased use of hydrosoneography and hysteroscopy. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2004;83(1):89-95.
11. Svirsky R, Smorgick N, Rozowski U, Sagiv R, Feingold M, Halperin R, et al. Can we rely on blind endometrial biopsy for detection of focal intrauterine pathology? *Am J Obstet Gynecol.* 2008;199(2):115.e1-e3.
12. Bettocchi S, Di Venere R, Pansini N, Pansini MV, Pellegrino A, Santamato S, et al. Endometrial biopsies using small-diameter hysteroscopes and 5F instruments: how can we obtain enough material for a correct histologic diagnosis? *J Am Assoc Gynecol Laparosc.* 2002;9(3):290-2.
13. Bettocchi S, Ceci O, Nappi L, Di Venere R, Masciopinto V, Pansini V, et al. Operative office hysteroscopy without anesthesia: analysis of 4863 cases performed with mechanical instruments. *J Am Assoc Gynecol Laparosc.* 2004;11(1):59-61.
14. Di Spiezio Sardo A, Bettocchi S, Spinelli M, Guida M, Nappi L, Angioni S, et al. Review of new office-based hysteroscopic procedures 2003-2009. *J Minim Invasive Gynecol.* 2010;17(4):436-48.
15. Miranda SMN, Gomes MT, da Silva IDCG, Girão MJBC. Pólipos endometriais: aspectos clínicos, epidemiológicos e pesquisa de polimorfismos. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2010;32(7):327-33.
16. Goodman LA. Simultaneous confidence intervals for contrasts among multinomial populations. *Ann Math Stat.* 1964;35(2):716-25.
17. Goodman LA. On simultaneous confidence intervals for multinomial proportions. *Technometrics.* 1965;7(2):247-54.

18. Zar JH. Biostatistical analysis. 5th ed. New Jersey: Prentice Hall; 2009.
19. Maia HJr, Maltez A, Studard E, Athayde C, Coutinho EM. Effect of previous hormone replacement therapy on endometrial polyps during menopause. *Gynecol Endocrinol.* 2004;18(6):299-300.
20. Perez-Medina T, Bajo J, Huertas MA, Rubio A. Predicting atypia inside endometrial polyps. *J Ultrasound Med.* 2002;21(2):125-8.
21. Ben-Arie A, Goldchmit C, Laviv Y, Levy R, Caspi B, Huszar M, et al. The malignant potential of endometrial polyps. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2004;115(2):206-10.
22. Martín-Ondarza C, Gil-Moreno A, Torres-Cuesta L, García A, Eyzaguirre F, Díaz-Feijoo B, et al. Endometrial cancer in polyps: a clinical study of 27 cases. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2005;26(1):55-8.
23. Wethington SL, Herzog TJ, Burke WM, Sun X, Lerner JP, Lewin SN, et al. Risk and predictors of malignancy in women with endometrial polyps. *Ann Surg Oncol.* 2011 dec. doi: 10.1245/s10434-011-1815-z.
24. Lieng M, Qvigstad E, Sandvik L, Jørgensen H, Langebrekke A, Istre O. Hysteroscopic resection of symptomatic and asymptomatic endometrial polyps. *J Minim Invasive Gynecol.* 2007;14(2):189-94.
25. Pasqualotto EB, Margossian H, Price LL, Bradley LD. Accuracy of preoperative diagnostic tools and outcome of hysteroscopic management of menstrual dysfunction. *J Am Assoc Gynecol Laparosc.* 2000;7(2):201-9.
26. Bettocchi S, Ceci O, Vicino M, Marelllo F, Impedovo L, Selvaggi L. Diagnostic inadequacy of dilatation and curettage. *Fertil Steril.* 2001;75(4):803-5.
27. Metzger U, Bernard JP, Camatte S, Lelièvre L, Robin F, Lefrère-Belda MA, et al. Sono-guided endometrial biopsy: comparison with hysteroscopy biopsy. Sono-guided endometrial biopsy using the Bernard catheter had no impact on endometrial assessment by sonohysterography. *Gynecol Obstet Invest.* 2004;58(1):26-31.
28. Gorlero F, Nicoletti L, Lijoi D, Ferrero S, Pullè A, Ragni N. Endometrial directed biopsy during sonohysterography using the NiGo device: prospective study in women with abnormal uterine bleeding. *Fertil Steril.* 2008;89(4):984-90.
29. Bakour SH, Khan KS, Gupta JK. The risk of premalignant and malignant pathology in endometrial polyps. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2000;79(4):317-20.
30. Savelli L, De Iaco P, Santini D, Rosati F, Ghi T, Pignotti E, et al. Histopathologic features and risk factors for benignity, hyperplasia, and cancer in endometrial polyps. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;188(4):927-31.
31. Hileeto D, Fadare O, Martel M, Zheng W. Age dependent association of endometrial polyps with increased risk of cancer involvement. *World J Surg Oncol.* 2005;3(1):8.
32. Kassab A, Trotter P, Fox R. Risk of cancer in symptomatic postmenopausal women with endometrial polyps at scan. *J Obstet Gynaecol.* 2008;28(5):522-5.
33. Reslová T, Tosner J, Resl M, Kugler R, Vávrová I. Endometrial polyps. A clinical study of 245 cases. *Arch Gynecol Obstet.* 1999;262(3-4):133-9.

34. Cohen I. Endometrial pathologies associated with postmenopausal tamoxifen treatment. *Gynecol Oncol.* 2004;94(2):256-66.
35. American Association of Gynecologic Laparoscopists. AAGL practice report: practice guidelines for the diagnosis and management of endometrial polyps. *J Minim Invasive Gynecol.* 2012;19(1):3-10.
36. Nappi L, Indraccolo U, Sardo ADS, Gentile G, Palombino K, Castaldi MA, et al. Are diabetes, hypertension, and obesity independent risk factors for endometrial polyps? *J Minim Invasive Gynecol.* 2009;16(2):157-62.
37. Costa-Paiva L, Godoy CE Jr, Antunes A Jr, Caseiro JD, Arthuso M, Pinto-Neto AM. Risk of malignancy in endometrial polyps in premenopausal and postmenopausal women according to clinicopathologic characteristics. *Menopause.* 2011;18(12):1278-82.

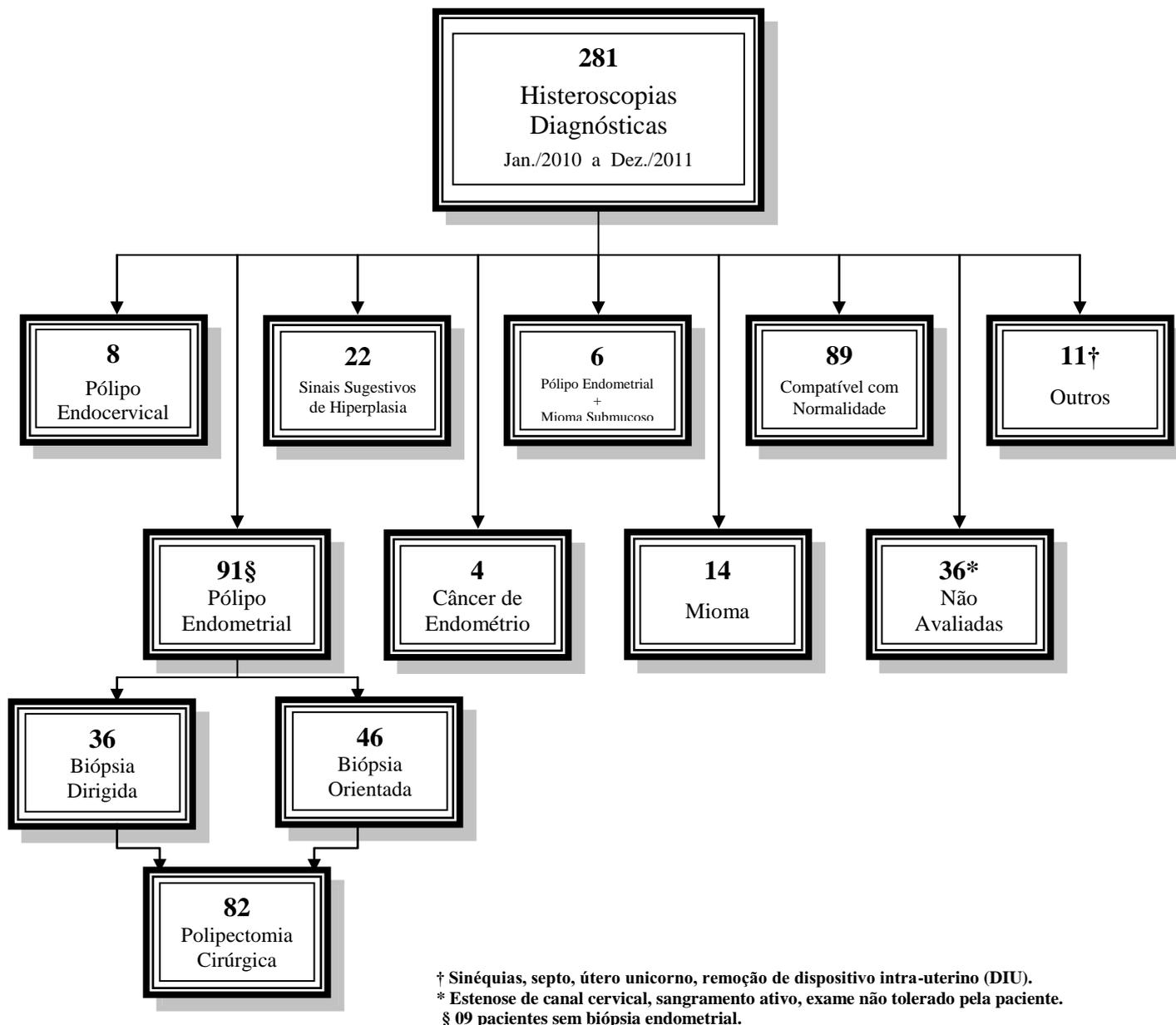


Figura 1. Distribuição dos principais achados histeroscópicos e número de pacientes submetidas à polipectomia cirúrgica, durante o período de janeiro de 2010 a dezembro de 2011, no Serviço de Endoscopia Ginecológica e Planejamento Familiar da Faculdade de Medicina de Botucatu – FMB/UNESP.

Tabela 1. Distribuição das características epidemiológicas e clínicas das 82 pacientes, com diagnóstico de pólipo endometrial, submetidas à biópsia endometrial sob visualização direta (dirigida) e às cegas (orientada).

Variável	Biópsia Endometrial Dirigida (n=36)	Biópsia Endometrial Orientada (n=46)	Valor p**
Idade (anos)*	54 (35;75)	59 (24;72)	>0,05
IMC (Kg/m ²)†	30,7 ± 5,9	32,2 ± 5,8	>0,05
Número gestações*	3 (0;8)	3 (0;9)	>0,05
Número partos*	3 (0;7)	2 (0;9)	>0,05
Número abortos*	0 (0;3)	0 (0;2)	>0,05
Número cesarianas*	1 (0;3)	1 (0;4)	>0,05
Hipertensão, n (%)	21 (58,3)	29 (63,0)	>0,05
Diabetes <i>Mellitus</i> , n (%)	5 (13,9)	13 (28,3)	>0,05
Dislipidemia, n (%)	2 (5,6)	7 (15,2)	>0,05
Hipotireoidismo, n (%)	2 (5,6)	2 (4,3)	>0,05
Tabagismo, n (%)	4 (11,1)	9 (19,6)	>0,05
Usuária TH, n (%)	2 (5,6)	6 (13,0)	>0,05
Câncer de Mama, n (%)	1 (2,8)	3 (6,5)	>0,05

IMC (índice de massa corpórea); TH (terapia hormonal).

* Mediana e valores mínimo e máximo entre parênteses (Teste de Mann-Whitney).

† Média ± desvio padrão das variáveis segundo grupo (Teste t de Student).

n % (Teste de Goodman).

** Diferença significativa se p<0,05.

Tabela 2. Distribuição das principais manifestações clínicas das 82 pacientes, com diagnóstico de pólipos endometrial, submetidas à biópsia endometrial sob visualização direta (dirigida) e às cegas (orientada).

Variável	Biópsia Endometrial Dirigida (n=36)	Biópsia Endometrial Orientada (n=46)	Valor p*
Hipermenorragia, n (%)	11 (30,6)	8 (17,4)	>0,05
Metrorragia, n (%)	3 (8,3)	2 (4,3)	>0,05
Sangramento Pós-Menopausa, n (%)	9 (25,0)	16 (34,8)	>0,05
Assintomática, n (%)	12 (33,3)	18 (39,1)	>0,05
Pólipo Cervical, n (%)	2 (5,6)	9 (19,6)	<0,05
Infertilidade, n (%)	0 (0,0)	2 (4,3)	>0,05

* Diferença significativa se $p < 0,05$ (Teste de Goodman).

Tabela 3. Distribuição dos resultados histopatológicos de acordo com o tipo de biópsia realizada e seus respectivos valores de sensibilidade, especificidade, preditivo positivo (VPP) e preditivo negativo (VPN) para o diagnóstico de pólipos endometriais, de acordo com o resultado histopatológico da polipectomia cirúrgica (n=82).

Variável	Biópsia Endometrial Dirigida (Ápice) (n=36)	Biópsia Endometrial Dirigida (Base) (n=36)	Biópsia Endometrial Orientada (n=46)	Polipectomia** Cirúrgica (n = 82)
E. Proliferativo, n (%)	1 (2,8)	1 (2,8)	2 (4,3)	5 (6,1)
E. Secretor, n (%)	2 (5,5)	1 (2,8)	3 (6,5)	2 (2,4)
E. Atrófico, n (%)	3 (8,3)	2 (5,5)	5 (10,9)	10 (12,2)
Pólipo Endometrial, n (%)	13 (36,1)	11 (30,5)	14 (30,4)	77 (93,9)
Hiperplasia sem Atipia, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (4,3)	0 (0,0)
Hiperplasia Atípica, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (4,3)	1 (1,2)
Adenocarcinoma de Endométrio, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (2,4)
Material Insuficiente, n (%)	16 (44,4)	19 (52,7)	22 (47,8)	---
Outros*, n (%)	1 (2,8)	2 (5,5)	1 (2,2)	6 (7,3)
Sensibilidade (%)	(35,3)	(36,8)	(29,2)	---
Especificidade (%)	(33,3)	(50,0)	(60,0)	---
VPP (%)	(75,0)	(77,8)	(87,5)	---
VPN (%)	(8,3)	(14,3)	(8,1)	---

E. (endométrio); VPP (valor preditivo positivo); VPN (valor preditivo negativo).

* muco, fragmentos ectocérvice, endométrio misto, metaplasia tubária, mioma, adenomiose.

** Padrão Ouro.

3.1. ARTIGO 2

Avaliação de Parâmetros Clínicos, Ultrassonográficos, Histeroscópicos e Imuno-histoquímicos na Diferenciação entre os Pólipos Endometriais e o Câncer de Endométrio

Evaluation of Clinical, Ultrasonographic, Hysteroscopic and Immunohistochemical Parameters in the Differentiation of Endometrial Polyps and the Cancer of Endometrium

Dias DS¹, Bueloni-Dias FN¹, *Dias R¹, Nahás-Neto J¹, Nahás EAP¹, Leite NJ¹, Domingues MAC², Angela SPB², Padovani CR³.

From Botucatu Medical School, São Paulo State University - FMB/UNESP, Botucatu, São Paulo, Brazil.

¹*Department of Gynecology and Obstetrics*

²*Department of Clinical Pathology*

³*Department of Biostatistics – Institute of Biosciences- IB*

** Chairman of Gynecological Endoscopy and Family Planning Sector*

Financial disclosure: The authors have no commercial, proprietary, or financial interest in the products or companies describes in this article.

Corresponding author: Daniel S. Dias, M. Botucatu Medical School, São Paulo State University FMB/UNESP. Department of Gynecology and Obstetrics. Distrito de Rubião Junior, s/nº - Botucatu – SP. CEP:18.618-970. phone/fax: +55 14 3811-6227 / +55 14 3882-1933. E-mail: dias-dan@bol.com.br.

RESUMO

Objetivo: Avaliar os parâmetros clínicos, ultrassonográficos, histeroscópicos e imuno-histoquímicos na diferenciação dos pólipos endometriais e do câncer de endométrio.

Tipo de Estudo: Estudo transversal de mulheres submetidas à polipectomia histeroscópica cirúrgica ou à cirurgia oncológica por neoplasia endometrial. O levantamento foi realizado através de banco de dados do Laboratório de Patologia Clínica da Faculdade de Medicina de Botucatu.

Local: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – UNESP.

Pacientes: Foram analisados os resultados pós-cirúrgicos de 82 polipectomias histeroscópicas e 20 hysterectomias totais e anexectomias bilaterais com amostragem ganglionar pélvica, devido à neoplasia endometrial, durante janeiro 2010 a dezembro 2011.

Intervenções: Dados epidemiológicos, clínicos e referentes aos resultados de exames ultrassonográficos e histeroscópicos foram levantados através de análise dos prontuários. Os blocos de parafina, com os cortes do maior fragmento de lesão polipóide e do endométrio de mulheres com neoplasia, foram selecionados para avaliação imuno-histoquímica de receptores estrogênicos (RE), receptores de progesterona (RP) e marcadores endoteliais (CD34 e CD105).

Métodos e Resultados Principais: A média etária foi de 63 e 57 anos no grupo de mulheres com câncer de endométrio e pólipo endometrial, respectivamente ($p=0,013$). Não houve diferenças em relação ao número de gestações, paridade, índice de massa corpórea, doenças associadas e uso de terapia hormonal, entre os grupos. Oitenta e nove por cento das pacientes com câncer de endométrio e 67% com pólipo endometrial encontravam-se na menopausa, respectivamente ($p<0,05$). A principal manifestação clínica do câncer de endométrio foi o sangramento pós-menopausa em 85% contra 30,5% das mulheres submetidas à polipectomia ($p<0,01$). Não foi encontrado nenhum parâmetro ultrassonográfico satisfatório na diferenciação entre pólipo endometrial com o câncer de endométrio. Setenta e dois por cento das pacientes com adenocarcinoma de endométrio foram diagnosticadas com pólipo endometrial durante o exame de histeroscopia, sendo que estas apresentavam sinais sugestivos de hiperplasia. Vinte e cinco por cento dos casos de adenocarcinoma de endométrio apresentaram associação

com pólipos endometriais. A receptividade estrogênica foi maior no tecido glandular dos pólipos endometriais (2+ vs. 1+, $p < 0,001$), assim como a receptividade progestagênica (3+ vs. 2+, $p = 0,071$), comparativamente ao tecido glandular do adenocarcinoma. Não houve diferença estatisticamente significativa na densidade microvascular, avaliada pelo CD34 e pelo CD105 ($p > 0,05$), na comparação entre os pólipos e o câncer de endométrio.

Conclusões: Entre as mulheres avaliadas, não foi demonstrada diferenciação entre os pólipos e a neoplasia endometrial nos parâmetros ultrassonográficos e nos marcadores endoteliais. O sangramento na pós-menopausa e a hipervascularização endometrial associada à atipia vascular na histeroscopia diagnóstica apresentaram maior associação com câncer de endométrio.

Palavras-chave: Pólipo endometrial; Polipectomia histeroscópica; Malignização dos pólipos; Adenocarcinoma de endométrio; Imuno-histoquímica; Endogлина (CD105).

ABSTRACT

Objective: To evaluate clinical, ultrasonographic, hysteroscopic and immunohistochemical parameters in the differentiation of endometrial polyps and the cancer of the endometrium.

Design: Cross-sectional study of women who underwent hysteroscopic polypectomy or surgery for endometrial cancer. The survey was conducted from the database of the Clinical Pathology Laboratory from Botucatu Medical School.

Setting: Clinics Hospital from Botucatu Medical School, São Paulo State University – UNESP.

Patients: We analyzed the postoperative results of 82 hysteroscopic polypectomy and 20 total hysterectomy with bilateral salpingo-oophorectomy and pelvic lymph node sampling due to endometrial cancer, during January 2010 to December 2011.

Interventions: Epidemiological and clinical features as the results of sonographic and hysteroscopic examinations were collected by review of medical records. The paraffin blocks with the largest fragment of polypoid lesions and with the endometrium from women with cancer were selected for immunohistochemical assessment of estrogen receptors (ER), progesterone receptor (PR) and endothelial markers (CD34 and CD105).

Measurements and Main Results: The average age was 63 and 57 years in the group of endometrial cancer and endometrial polyp, respectively ($p=.013$). There were no differences in the number of pregnancies, parity, body mass index, associated diseases and hormonal therapy, between groups. Eighty nine percent of patients with cancer and 67% with endometrial polyps were in menopause, respectively ($p<.05$). The main clinical manifestation of endometrial cancer was the postmenopausal bleeding observed in 85% of women against 30.5% of women undergoing polypectomy ($p<.01$). We found no satisfactory sonographic parameter in differentiating polyp and endometrial cancer. Seventy two percent of patients with endometrial cancer were diagnosed with endometrial polyps during the hysteroscopy, which had signs suggestive of hyperplasia. Twenty five percent of cases with endometrial cancer were associated with polyps. The estrogen and progesterone responsiveness was higher in the glandular tissue of endometrial polyps (2+ vs. 1+, $p<.001$) and (3+ vs. 2+, $p = .071$) respectively, in the comparison between polyps and cancer of the endometrium. There was no statistically difference in microvascular density, as assessed by CD34 and CD105 ($p>.05$).

Conclusions: Among the studied women, no differentiation between endometrial polyps and cancer was observed in sonographic parameters and endothelial markers. The postmenopausal bleeding and endometrial hypervascularization associated with vascular atypia during office hysteroscopy showed a greater association with endometrial cancer.

Keywords: Endometrial polyp; Hysteroscopic polypectomy; Malignant polyps; Endometrial cancer; Immunohistochemistry; Endoglin (CD105).

INTRODUÇÃO

Pólipos endometriais são neofomações resultantes da hipertrofia focal da camada basal do endométrio associada a um hiperestímulo hormonal¹⁻³. Sua etiopatogenia ainda não está bem estabelecida, não havendo consenso sobre sua história natural e seu real significado como entidade patológica. Estima-se que sua prevalência seja bastante elevada, em torno de 25% a 30% da população, sendo duas vezes maior entre mulheres na pós-menopausa (11,8%) comparativamente ao período de menacme (5,8%)³⁻⁵. A incidência dos pólipos endometriais tende a aumentar durante o climatério, época em que a mulher apresenta diminuição na produção dos esteróides sexuais, devido à falência ovariana própria da idade. Acredita-se que um desequilíbrio no ciclo celular, entre a proliferação e a apoptose, possa influenciar no desenvolvimento de diferentes afecções endometriais, tanto benignas quanto malignas^{6,7}.

A incidência na literatura de câncer de endométrio associado aos pólipos é de 3,5%, variando segundo a maioria dos estudos entre 0% a 4,8%^{5,8}. Contudo, taxas de hiperplasia sem atipia estão associadas aos pólipos entre 11% a 25%, havendo séries descritas com até 13% de pólipos malignos⁹⁻¹³. Além disso, a taxa de hiperplasia e malignização dos pólipos pode ser similar em mulheres com sangramento (3,2%) e sem sangramento (3,9%), a depender da população analisada¹⁴.

Como uma maneira em prever o potencial de malignização dos pólipos, estudos histoquímicos têm sido propostos para determinar a presença de proteínas relacionadas à proliferação (Ki-67, CD105) e a apoptose (Bcl-2, p53)^{15,16}. A endoglina (CD105) é um co-receptor do fator de transformação do crescimento humano beta (TGF- β), que regula processos celulares fundamentais tais como proliferação, diferenciação, migração, morte celular programada, adesão, organização do

citoesqueleto e remodelação da matriz extracelular¹⁷⁻¹⁹. Sua expressão é consideravelmente aumentada no tecido endotelial vascular ativo, durante a angiogênese tumoral, estando envolvida no controle da formação de tubos capilares. A endogлина apresenta papel pró-angiogênico, sugerindo que sua detecção possa ser usada como marcador para analisar a densidade microvascular (MVD) dos tumores¹⁹.

O uso de anticorpos contra a endogлина tem-se mostrado como o mais exequível para mensuração da densidade microvascular tumoral quando comparado a outras proteínas marcadoras de endotélio. O CD31 e o CD34 são glicoproteínas transmembrânicas encontradas, geralmente, na superfície de células endoteliais de grandes vasos sanguíneos nos tecidos normais, por isso mesmo são definidas como marcadores pan-endoteliais. Sua expressão, contudo, parece estar diminuída, não sendo seletiva na identificação de microvasos nos tecidos que estão sofrendo processo de neovascularização^{20,21}.

Análise imuno-histoquímica para receptores estrogênicos (RE) e progestagênicos (RP) já foi também realizada na tentativa de elucidar a natureza hormonal dos pólipos endometriais. Demonstrou-se concentração maior de receptores estrogênicos e de progesterona no epitélio glandular de pólipos endometriais, quando comparados ao tecido endometrial normal, corroborando com a hipótese de um hiperestímulo hormonal no desenvolvimento destas afecções²²⁻²⁴.

Considerando os fatos apresentados, o presente estudo visa estabelecer uma associação entre parâmetros clínicos, ultrassonográficos e histeroscópicos na diferenciação dos pólipos endometriais e do câncer de endométrio. A receptividade hormonal (RE e RP) e análise imuno-histoquímica de marcadores endoteliais (CD34 e CD105), foram realizadas a fim de compreender melhor os mecanismos de degeneração maligna associados aos pólipos endometriais. Procura-se, assim, elucidar possíveis

distinções na fisiopatogenia dos pólipos e da neoplasia endometrial, principalmente relacionada à neoangiogênese, e caracterizar com maior precisão os critérios para o manejo clínico e cirúrgico dos pólipos endometriais.

MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de estudo transversal e comparativo, com amostra de conveniência. O grupo populacional foi constituído de pacientes atendidas pelo Setor de Endoscopia Ginecológica e Planejamento Familiar e pelo Setor de Oncologia Ginecológica do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB/UNESP). Foram analisadas 82 mulheres, submetidas à polipectomia histeroscópica cirúrgica, e 20 mulheres, submetidas à histerectomia total e anexectomia bilateral com amostragem ganglionar pélvica, devido à neoplasia endometrial, durante o período de janeiro de 2010 a dezembro de 2011. O levantamento foi realizado transversalmente através de banco de dados do Laboratório de Patologia Clínica da FMB/UNESP. Dados epidemiológicos, clínicos e referentes aos resultados de exames ultrassonográficos e histeroscópicos foram levantados pela análise dos prontuários.

Os blocos de parafina, com os cortes do maior fragmento de lesão polipóide e do endométrio de mulheres com neoplasia, foram selecionados para avaliação imuno-histoquímica. Foram realizados cortes de 3µm, montados em lâminas silanizadas. O protocolo de reação utilizado foi constituído por desparafinização em xilol, passagem em etanol absoluto e hidratação, seguida de bloqueio da peroxidase endógena em água oxigenada 3%, por 10 minutos. Para a recuperação antigênica, foi utilizado método do calor em câmara pressurizada com solução Trilogy (Cell Marque, Ref.920P-07), a pressão em torno de 20 barr e temperatura de 117°C, por 3 minutos.

Os anticorpos primários foram então incubados nas seguintes diluições: receptor de estrogênio (Monoclonal de Coelho RM9101-5 Thermo Scientific, Clone SP-1, diluição de 1:50), receptor de progesterona (Monoclonal de Camundongo M3569 Dako, Clone PgR636, diluição de 1:100), CD34 (Monoclonal de Camundongo 134M-18 Cell Marque, Clone QBEnd10, solução pronta para uso) e CD105 (Policlonal de Coelho, RB9291-R7 Thermo Scientific, solução pronta para uso). Cada anticorpo primário foi incubado (100µl) manualmente, na respectiva amostra tecidual, por período de 30 minutos em temperatura ambiente. As lâminas foram brevemente lavadas em solução salina tamponada (PBS), para posterior aplicação de anticorpos secundários Anti-Mouse/Anti-Rabbit (Cell Marque, CAT.954D-31), utilizando-se o método de detecção por polímeros (Cell Marque, CAT.954D-32), incubados por um período de 10 minutos cada. Foi realizada, revelação com o cromógeno 3,3-diaminobenzidina (Cell Marque, CAT.957D-30) seguida de contra-coloração com hematoxilina de Harris por 1 minuto. Finalmente, os cortes foram desidratados em etanol, seguido por diafanização em xilol e montagem em resina sintética, completando o preparo do material para análise. Para diminuir o viés de subjetividade na interpretação dos achados imuno-histoquímicos, as lâminas foram estudadas sempre pelo mesmo patologista (Angela SPB).

A porcentagem de positividade para RE e RP foi analisada de maneira semi-quantitativa, de acordo com protocolos de pesquisa descritos em estudos prévios^{2,22,23}. Utilizando a objetiva de 40x e percorrendo toda a extensão dos cortes histológicos, a expressão para receptores hormonais foi classificada como negativa (indicando que a coloração foi ausente ou muito fraca, expressa em menos de 10% de núcleos celulares) ou positiva graduada como 1+ (até 25% de núcleos corados), 2+ (26%-50%), 3+ (51%-75%) e 4+ (76%-100%). Tais valores foram baseados tanto na quantidade de núcleos

corados quanto na intensidade da coloração, tendo sido analisado apenas o epitélio glandular, não sendo considerada a positividade das células estromais (Figura 1).

Usando também a objetiva de 40x, foram identificadas três áreas com concentração maior de microvasos, destacados pela coloração dos marcadores endoteliais (CD34 e CD105), sendo selecionadas e demarcadas. O número de microvasos foi então quantificado, em cada área selecionada, usando aumento de 400x (Figura 2). Toda célula com característica endotelial, corada pelo marcador imuno-histoquímico, foi contada como microvaso, não sendo a visualização do lúmen vascular um requisito necessário. A microdensidade vascular foi calculada pela média do número de vasos encontrados nas três áreas^{20,21,25}. Controles positivos foram realizados, utilizando tecido mamário, como amostra-controle para RE e RP, e tecido de granulação, para os marcadores endoteliais (CD34 e CD105).

Para análise dos dados foram calculadas medidas de posição e variabilidade, envolvendo a média, desvio padrão, mediana, valores mínimo e máximo, para as variáveis quantitativas; e frequências absoluta e percentual, para as variáveis qualitativas. Para estudo estatístico das variáveis quantitativas considerou-se o teste t de Student para amostras independentes, naquelas com aderência à normalidade, e na falta desta, o teste não paramétrico de Mann-Whitney²⁶. No caso das variáveis qualitativas utilizou-se o teste de Goodman para contrastes entre e dentro de populações multinomiais^{27,28}. Os dados foram analisados através do programa SPSS para Windows, Versão 15.0, tendo sido adotado o nível de 5% de significância. O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição.

RESULTADOS

Foram analisados os resultados pós-cirúrgicos de 82 polipectomias histeroscópicas e 20 histerectomias totais abdominais por neoplasia endometrial, cujos diagnósticos foram adenocarcinoma endometrióide, classificados de acordo com FIGO, para o grau histológico (grau I = 15; grau II = 3 e grau III = 2) e estadios (pT1aNxMx = 2, pT1aN0Mx = 4, pT1bNxMx = 7, pT1bN0Mx = 1, pT1cNxMx = 1, pT2aNxMx = 2, pT2aN0Mx = 1, pT2bN1Mx = 1, pT3aNxMx = 1). O grupo de pacientes com diagnóstico de adenocarcinoma de endométrio foi composto por mulheres mais velhas, com média etária em torno de 63 anos, enquanto que as mulheres submetidas à polipectomia apresentaram média etária de 57 anos ($p=0,013$). Não houve diferenças em relação ao número de gestações, paridade, índice de massa corpórea e doenças associadas entre os grupos pesquisados (Tabela 1).

Vinte por cento das mulheres com neoplasia endometrial e 9,7% das mulheres com pólipos faziam uso de terapia hormonal ($p>0,05$). Em relação ao ciclo menstrual, 89,5% das mulheres com adenocarcinoma de endométrio e 67,1% das mulheres submetidas à polipectomia encontravam-se na menopausa, sendo que 50% e 25,6% das pacientes, respectivamente, apresentavam mais de 10 anos de menopausa ($p<0,05$). Apenas 3,9% das mulheres pesquisadas apresentaram antecedente de neoplasia mamária associada ao uso de tamoxifeno, nenhuma pertencente ao grupo de adenocarcinoma de endométrio ($p<0,05$). O sangramento pós-menopausa foi a principal manifestação clínica da neoplasia endometrial em 85% dos casos, sintomatologia esta que acometeu apenas 30,5% das mulheres submetidas à polipectomia ($p<0,01$). Por outro lado, 36,6% das mulheres com diagnóstico de pólipos endometrial era assintomática contra 10% daquelas com câncer de endométrio ($p<0,01$) (Tabela 2).

A sensibilidade da ultrassonografia transvaginal no diagnóstico dos pólipos endometriais foi de 47,6%, não sendo encontrado nenhum parâmetro ultrassonográfico satisfatório na diferenciação com o câncer de endométrio, mesmo ao considerar a espessura endometrial e a presença de fluxo sanguíneo ao estudo Doppler (Tabela 3). A sensibilidade do exame de histeroscopia foi de 100%, no diagnóstico dos pólipos endometriais, e de 36,4% para o diagnóstico de adenocarcinoma de endométrio. Em relação aos achados histeroscópicos, 72,7% das pacientes com adenocarcinoma de endométrio, que realizaram exame de histeroscopia ambulatorial, foram diagnosticadas com pólipo endometrial, sendo que estas apresentaram sinais sugestivos de hiperplasia, com destaque para a hipervascularização difusa do endométrio associada à atipia vascular (Tabela 4).

O estudo histopatológico pós-cirúrgico confirmou o diagnóstico de pólipo endometrial em 98,8% das mulheres submetidas à polipectomia, sendo que 25% dos casos de adenocarcinoma de endométrio apresentaram associação com pólipos endometriais. Análise imuno-histoquímica revelou que a receptividade estrogênica foi maior no tecido glandular dos pólipos endometriais [2+ (0;4+) vs. 1+ (0;3+), $p < 0,001$], assim como a receptividade progestagênica [3+ (0;4+) vs. 2+ (0;4+), $p = 0,071$], comparativamente ao tecido glandular do adenocarcinoma (Tabela 5). Não houve diferença estatisticamente significativa na densidade microvascular, tanto em relação ao número de vasos pré-existentes, avaliados pelo marcador CD34 [28,0 (9,3;53,7) vs. 27,2 (14,3;42,3), $p > 0,05$], quanto no número de novos vasos, estimados pelo CD105 [22,2 (11,0;48,7) vs. 19,0 (13,7;29,7), $p > 0,05$], na comparação entre os pólipos e o câncer de endométrio.

DISCUSSÃO

Pólipos endometriais são estruturas que continuam a levantar dúvidas sobre sua patogênese, ocasionando recorrentes discussões sobre a conduta a ser tomada quando diagnosticados, particularmente em mulheres assintomáticas após a menopausa^{8,13}. Como fatores de risco para sua degeneração maligna, são considerados os fatores associados ao câncer de endométrio, tais como idade avançada, nuliparidade, menarca precoce, menopausa tardia, obesidade, hipertensão, diabetes e uso de tamoxifeno^{5,10,29-31}. No presente estudo observou-se que apesar da alta prevalência de mulheres hipertensas e predomínio de mulheres com obesidade grau I, não houve diferenças entre as mulheres com diagnóstico de pólipo e aquelas com câncer de endométrio. Estas eram mais velhas e com maior tempo de menopausa, demonstrando tendência no aumento do risco nesta população específica. Tem-se demonstrado que, embora a hipertensão, diabetes e obesidade sejam variáveis associadas aos pólipos endometriais, sua influência perde significância quando são realizados estudos de regressão logística multivariada, apresentando-se como único fator de risco independente para a malignização dos pólipos endometriais, a idade avançada^{32,33}.

Na presente pesquisa, em concordância com a literatura³³⁻³⁶, o sangramento pós-menopausa foi a principal manifestação clínica da neoplasia endometrial em 85% dos casos, sintomatologia esta que acometeu apenas 30,5% das mulheres submetidas à polipectomia. Por outro lado, 36,6% das mulheres com diagnóstico de pólipo endometrial eram assintomáticas contra 10% daquelas com câncer de endométrio. A prevalência de sangramento pós-menopausa em mulheres com câncer de endométrio reforça a importância em se investigar todo e qualquer sangramento que ocorra neste período da vida da mulher. Contudo, a avaliação do sangramento pós-menopausa, em

muitos casos, impossibilita a detecção precoce das neoplasias endometriais, anteriormente a sua manifestação clínica.

Segundo a literatura, a visibilização de pedículo único no eixo vascular da lesão, durante a realização de ultrassonografia transvaginal, confere ao estudo Doppler especificidade de 95% e valor preditivo negativo de 94% na identificação dos pólipos endometriais³⁷. Porém, o estudo Doppler apresenta baixa especificidade na detecção do câncer de endométrio, não sendo capaz de diferenciá-lo dos pólipos endometriais, mesmo ao considerar o tamanho da lesão e os índices de pulsatilidade e resistência^{38,39}, dados estes corroborados pelos resultados do presente estudo, que não demonstrou parâmetros ultrassonográficos diferenciais entre a lesão polipóide e o câncer endometrial.

Neste estudo, a baixa sensibilidade do exame de histeroscopia no diagnóstico da neoplasia endometrial provavelmente ocorreu pela presença concomitante de pólipos endometriais, observados em 25% dos casos de câncer de endométrio. Este dado demonstra que além da dificuldade em se diferenciar estas duas entidades por métodos não invasivos, em muitos casos a lesão polipóide pode ocultar um processo neoplásico que esteja se desenvolvendo conjuntamente. Atenção deve ser dada aos casos que se apresentarem com hipervascularização difusa associada à atipia vascular, caracterizada por vasos de grosso calibre com afinilamento ou interrupção abrupta, não respeitando a trama vascular de capilarização, que apesar de não demonstrarem significância devido ao tamanho da amostra, estiveram presentes em 36,4% dos casos de câncer de endométrio não diagnosticados pela histeroscopia ambulatorial.

Diversos estudos mostraram que a diferenciação do pólipo com as hiperplasias endometriais e o câncer de endométrio é caracterizada com maior precisão através do exame de histeroscopia combinado à biópsia endometrial⁴⁰⁻⁴⁴. A sensibilidade do exame

de histeroscopia no diagnóstico dos pólipos endometriais é descrita em torno de 58% a 99%, sua especificidade entre 87% a 100%, seu valor preditivo positivo entre 21% a 100% e seu valor preditivo negativo entre 66% a 99%. Nos casos de hiperplasia endometrial a sensibilidade gira em torno de 52,2% a 60,2%, sua especificidade entre 88% e 90,1%, valor preditivo positivo entre 44,3% e 51,7%, e valor preditivo negativo entre 90,1% e 92,9%, enquanto que para os casos de câncer de endométrio a sensibilidade do exame de histeroscopia é de 71,1% a 87,2%, especificidade de 99,2% a 99,7%, valor preditivo positivo de 72,7% a 88,5% e valor preditivo negativo de 99,2% a 99,7%^{8,45,46}.

Apesar do pólipo e da neoplasia endometrial estarem associados à hiperestímulos hormonais, a receptividade ao estrogênio e à progesterona demonstrou-se mais significativa nos pólipos que no câncer de endométrio. A indiferenciação do tecido tumoral neoplásico, que ocorre durante a progressão da doença, associada à perda de seus mecanismos regulatórios, seria o principal fator responsável por este achado^{22,47}. Dessa forma, os pólipos corresponderiam a um estágio inicial, em que o tecido é bem diferenciado, respondendo à produção hormonal de maneira semelhante ao endométrio adjacente, e a neoplasia endometrial seria um estágio avançado do processo hiperplásico, no qual o endométrio perdeu sua capacidade de resposta aos hormônios, progredindo de maneira desordenada, causando invasão e disseminação da doença^{19,47}. O uso de marcadores hormonais parece esclarecer em parte a fisiopatogenia das afecções endometriais, porém, para determinar o potencial de malignização dos pólipos, níveis de resposta à produção hormonal deveriam ser estabelecidos, sendo necessários outros estudos com enfoque para esta área.

A microdensidade vascular estimada pela endogлина (CD105) já foi demonstrada ser maior na hiperplasia complexa com atipia quando comparada à hiperplasia

simples²¹, fato não observado no presente estudo. Os mecanismos de vascularização e neoangiogênese, estimados pelo número de vasos pré-formados, destacados pelo CD34, e de vasos neoformados, corados pelo CD105, não apresentaram diferenças significativas entre o desenvolvimento dos pólipos e da neoplasia endometrial. Em concordância com recente pesquisa que também demonstrou que a mensuração de marcadores endoteliais parece não distinguir os pólipos do câncer de endométrio⁴⁸. Partindo-se do princípio que ambas as condições estão associadas à hiperplasia da camada endometrial, os mecanismos de vascularização para nutrir o processo hiperplásico seriam os mesmos. Contudo, há evidências de que a endogлина (CD105) tenha papel muito mais amplo, modulando a proliferação, a adesão e a migração de células neoplásicas¹⁹. Com isso, a endogлина, em um primeiro momento, teria papel regulador na carcinogênese, inibindo o desenvolvimento da doença e impedindo a metastatização⁴⁹. Em estadios mais avançados, o aumento da endogлина estaria relacionado com a progressão da doença, promovendo a migração e a invasão de células tumorais por um mecanismo autônomo, propiciando a neovascularização¹⁹.

Neste estudo, a maioria dos casos de neoplasia endometrial analisados estava em estadio precoce da doença (FIGO grau I). Desta forma, acredita-se que a baixa expressão da endogлина, mesmo em comparação com o CD34, possa estar associada ao seu mecanismo regulatório no início do processo tumoral. Estudos indicam que em estágios tardios, o aumento da microdensidade vascular, estimada pelo CD105, parece estar associada à invasão angiolímfática e metástase para linfonodos, indicando pior prognóstico^{21,50}. Todos estes dados devem ser considerados durante o desenvolvimento de terapias anti-angiogênicas no tratamento da neoplasia endometrial.

Parece não existir parâmetros ultrassonográficos confiáveis na diferenciação entre os pólipos endometriais e o câncer de endométrio. Toda atenção deve ser dada a

mulheres que manifestarem sangramento após a menopausa ou que apresentarem hipervascularização endometrial associada à atipia vascular durante a histeroscopia diagnóstica. O uso de marcadores endoteliais parece não auxiliar na detecção dos casos de neoplasia endometrial em estágios precoces. O uso de marcadores hormonais pode contribuir na diferenciação entre o pólipó e o câncer endometrial, sendo necessários outros estudos para estimar os níveis desta associação.

CONCLUSÃO

Entre as mulheres avaliadas, não foi demonstrada diferenciação entre os pólipos e a neoplasia endometrial nos parâmetros ultrassonográficos e nos marcadores endoteliais. O sangramento na pós-menopausa e a hipervascularização endometrial associada à atipia vascular na histeroscopia diagnóstica apresentaram maior associação com câncer de endométrio.

REFERÊNCIAS

1. Dias R, Pacheco JF, Pontes AG, Leite NJ, Fontana AL. Pólipos endometriais: uma revisão. *Femina*. 1998;26(7):579-81.
2. Taylor LJ, Jackson TL, Reid JG, Duffy SR. The differential expression of oestrogen receptors, progesterone receptors, Bcl-2 and Ki67 in endometrial polyps. *BJOG*. 2003;110(9):794-8.
3. Miranda SMN, Gomes MT, da Silva IDCG, Girão MJBC. Pólipos endometriais: aspectos clínicos, epidemiológicos e pesquisa de polimorfismos. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2010;32(7):327-33.
4. Dreisler E, Stampe Sorensen S, Ibsen PH, Lose G. Prevalence of endometrial polyps and abnormal uterine bleeding in a Danish population aged 20-74 years. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2009;33(1):102-8.
5. Wethington SL, Herzog TJ, Burke WM, Sun X, Lerner JP, Lewin SN, et al. Risk and predictors of malignancy in women with endometrial polyps. *Ann Surg Oncol*. 2011 dec. doi: 10.1245/s10434-011-1815-z.
6. Risberg B, Karlsson K, Abeler V, Lagrelius A, Davidson B, Karlsson MG. Dissociated expression of Bcl-2 and Ki-67 in endometrial lesions: diagnostic and histogenetic implications. *Int J Gynecol Pathol*. 2002;21(2):155-60.

7. Hecht JL, Pinkus JL, Pinkus GS. Enhanced detection of atypical hyperplasia in endometrial polyps by PTEN expression. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2004;12(1):36-9.
8. Salim S, Won H, Nesbitt-Hawes E, Campbell N, Abbott J. Diagnosis and management of endometrial polyps: a critical review of the literature. *J Minim Invasive Gynecol*. 2011;18(5):569-81.
9. Bakour SH, Khan KS, Gupta JK. The risk of premalignant and malignant pathology in endometrial polyps. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2000;79(4):317-20.
10. Savelli L, De Iaco P, Santini D, Rosati F, Ghi T, Pignotti E, et al. Histopathologic features and risk factors for benignity, hyperplasia, and cancer in endometrial polyps. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;188(4):927-31.
11. Ben-Arie A, Goldchmit C, Laviv Y, Levy R, Caspi B, Huszar M, et al. The malignant potential of endometrial polyps. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2004;115(2):206-10.
12. Hileeto D, Fadare O, Martel M, Zheng W. Age dependent association of endometrial polyps with increased risk of cancer involvement. *World J Surg Oncol*. 2005;3(1):8.
13. Antunes AJr, Costa-Paiva L, Arthuso M, Costa JV, Pinto-Neto AM. Endometrial polyps in pre- and postmenopausal women: factors associated with malignancy. *Maturitas*. 2007;57(4):415-21.
14. Lieng M, Qvigstad E, Sandvik L, Jørgensen H, Langebrekke A, Istre O. Hysteroscopic resection of symptomatic and asymptomatic endometrial polyps. *J Minim Invasive Gynecol*. 2007;14(2):189-94.
15. Sington JD, Manek S. Cytological atypia in endometrial polyps and immunostaining for p16, p53 and Ki67. *Histopathology*. 2002;41(1):86-8.
16. Maia H Jr, Maltez A, Studart E, Athayde C, Coutinho EM. Ki-67, Bcl-2 and p53 expression in endometrial polyps and in the normal endometrium during the menstrual cycle. *BJOG*. 2004;111(11):1242-7.
17. Derynck R, Zhang YE. Smad-dependent and Smad-independent pathways in TGF-beta family signalling. *Nature*. 2003;425(6958):577-84.
18. Zavadil J, Böttinger EP. TGF-beta and epithelial-to-mesenchymal transitions. *Oncogene*. 2005;24(37):5764-74.
19. Pérez-Gómez E, Del Castillo G, Juan Francisco S, López-Novoa JM, Bernabéu C, Quintanilla M. The role of the TGF- β coreceptor endoglin in cancer. *ScientificWorldJournal*. 2010;10:2367-84.
20. Akagi K, Ikeda Y, Sumiyoshi Y, Kimura Y, Kinoshita J, Miyazaki M, et al. Estimation of angiogenesis with anti-CD105 immunostaining in the process of colorectal cancer development. *Surgery*. 2002;131(Suppl 1):S109-13.
21. Saad RS, Jasnosz KM, Tung MY, Silverman JF. Endoglin (CD105) expression in endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Pathol*. 2003;22(3):248-53.
22. Sant'Ana de Almeida EC, Nogueira AA, Candido dos Reis FJ, Zambelli Ramalho LN, Zucoloto S. Immunohistochemical expression of estrogen and progesterone receptors in endometrial polyps and adjacent endometrium in postmenopausal women. *Maturitas*. 2004;49(3):229-33.

23. Lopes RG, Baracat EC, de Albuquerque Neto LC, Ramos JF, Yatabe S, Depes DB. Analysis of estrogen- and progesterone-receptor expression in endometrial polyps. *J Minim Invasive Gynecol.* 2007;14(3):300-3.
24. Zitao Liu, Kuokkanen S, Pal L. Steroid hormone receptor profile of premenopausal endometrial polyps. *Reprod Sci.* 2010;17(4):377-83.
25. Cimpean AM, Saptefrati L, Ceausu R, Raica M. Characterization of endoglin and Ki-67 expression in endothelial cells from benign and malignant lesions of the uterine cervix. *Pathol Int.* 2009;59(10):695-700.
26. Zar JH. *Biostatistical analysis.* 5th ed. New Jersey: Prentice Hall; 2009.
27. Goodman LA. Simultaneous confidence intervals for contrasts among multinomial populations. *Ann Math Stat.* 1964;35(2):716-25.
28. Goodman LA. On simultaneous confidence intervals for multinomial proportions. *Technometrics.* 1965;7(2):247-54.
29. Reslová T, Tosner J, Resl M, Kugler R, Vávrová I. Endometrial polyps. A clinical study of 245 cases. *Arch Gynecol Obstet.* 1999;262(3-4):133-9.
30. Cohen I. Endometrial pathologies associated with postmenopausal tamoxifen treatment. *Gynecol Oncol.* 2004;94(2):256-66.
31. American Association of Gynecologic Laparoscopists. AAGL practice report: practice guidelines for the diagnosis and management of endometrial polyps. *J Minim Invasive Gynecol.* 2012;19(1):3-10.
32. Nappi L, Indraccolo U, Sardo ADS, Gentile G, Palombino K, Castaldi MA, et al. Are diabetes, hypertension, and obesity independent risk factors for endometrial polyps? *J Minim Invasive Gynecol.* 2009;16(2):157-62.
33. Costa-Paiva L, Godoy CE Jr, Antunes A Jr, Caseiro JD, Arthuso M, Pinto-Neto AM. Risk of malignancy in endometrial polyps in premenopausal and postmenopausal women according to clinicopathologic characteristics. *Menopause.* 2011;18(12):1278-82.
34. Lasmar RB, Dias R, Barrozo PR, Oliveira MA, Coutinho Eda S, da Rosa DB. Prevalence of hysteroscopic findings and histologic diagnoses in patients with abnormal uterine bleeding. *Fertil Steril.* 2008;89(6):1803-7.
35. Jillani K, Khoro RB, Maqsood S, Siddiqui MA. Prevalence of malignant disorders in 50 cases of postmenopausal bleeding. *J Pak Med Assoc.* 2010;60(7):540-3.
36. Kebaili S, Dhouib M, Chaabane K, Chtioui A, Amouri H, Ben Ayed B, et al. Exploration of post-menopausal uterine bleeding. Hysteroscopy-histology correlation in 94 cases. *Sante.* 2010;20(2):99-104.
37. Timmerman D, Verguts J, Konstantinovic ML, Moerman P, Van Schoubroeck D, Deprest J, et al. The pedicle artery sign based on sonography with color Doppler imaging can replace second-stage tests in women with abnormal vaginal bleeding. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003;22(2):166-71.
38. Vuento MH, Pirhonen JP, Mäkinen JI, Tyrkkö JE, Laippala PJ, Grönroos M, et al. Screening for endometrial cancer in asymptomatic postmenopausal women with conventional and colour Doppler sonography. *Br J Obstet Gynaecol.* 1999;106(1):14-20.

39. Goldstein SR, Monteagudo A, Popiolek D, Mayberry P, Timor-Tritsch I. Evaluation of endometrial polyps. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;186(4):669-74.
40. Schwärzler P, Concin H, Bösch H, Berlinger A, Wohlgenannt K, Collins WP, et al. An evaluation of sonohysterography and diagnostic hysteroscopy for the assessment of intrauterine pathology. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1998;11(5):337-42.
41. Liedman R, Lindahl B, Andolf E, Willen R, Ingvar C, Ranstam J. Disaccordance between estimation of endometrial thickness as measured by transvaginal ultrasound compared with hysteroscopy and directed biopsy in breast cancer patients treated with tamoxifen. *Anticancer Res.* 2000;20(6c):4889-91.
42. Makris N, Skartados N, Kalmantis K, Mantzaris G, Papadimitriou A, Antsaklis A. Evaluation of abnormal uterine bleeding by transvaginal 3-D hysterosonography and diagnostic hysteroscopy. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2007;28(1):39-42.
43. Leone FP, Carsana L, Lanzani C, Vago G, Ferrazzi E. Sonohysterographic endometrial sampling and hysteroscopic endometrial biopsy: a comparative study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007;29(4):443-8.
44. Tinelli R, Tinelli FG, Cicinelli E, Malvasi A, Tinelli A. The role of hysteroscopy with eye-directed biopsy in postmenopausal women with uterine bleeding and endometrial atrophy. *Menopause.* 2008;15(4pt1):737-42.
45. Lasmar RB, Barrozo PR, de Oliveira MA, Coutinho ES, Dias R. Validation of hysteroscopic view in cases of endometrial hyperplasia and cancer in patients with abnormal uterine bleeding. *J Minim Invasive Gynecol.* 2006;13(5):409-12.
46. Lécuru F, Le Frère Belda MA, Bats AS, Tulpin L, Metzger U, Olschwang S, et al. Performance of office hysteroscopy and endometrial biopsy for detecting endometrial disease in women at risk of human non-polyposis colon cancer: a prospective study. *Int J Gynecol Cancer.* 2008;18(6):1326-31.
47. Kato K. Endometrial cancer stem cells: a new target for cancer therapy. *Anticancer Res.* 2012;32(6):2283-93.
48. Miranda SP, Traiman P, Cândido EB, Lages EL, Freitas GF, Lamaita RM, et al. Expression of p53, Ki-67, and CD31 proteins in endometrial polyps of postmenopausal women treated with tamoxifen. *Int J Gynecol Cancer.* 2010;20(9):1525-30.
49. Henry LA, Johnson DA, Sarrió D, Lee S, Quinlan PR, Crook T, et al. Endoglin expression in breast tumor cells suppresses invasion and metastasis and correlates with improved clinical outcome. *Oncogene.* 2011;30(9):1046-58.
50. Erdem O, Taskiran C, Onan MA, Erdem M, Guner H, Ataoglu O. CD105 expression is an independent predictor of survival in patients with endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2006;103(3):1007-11.

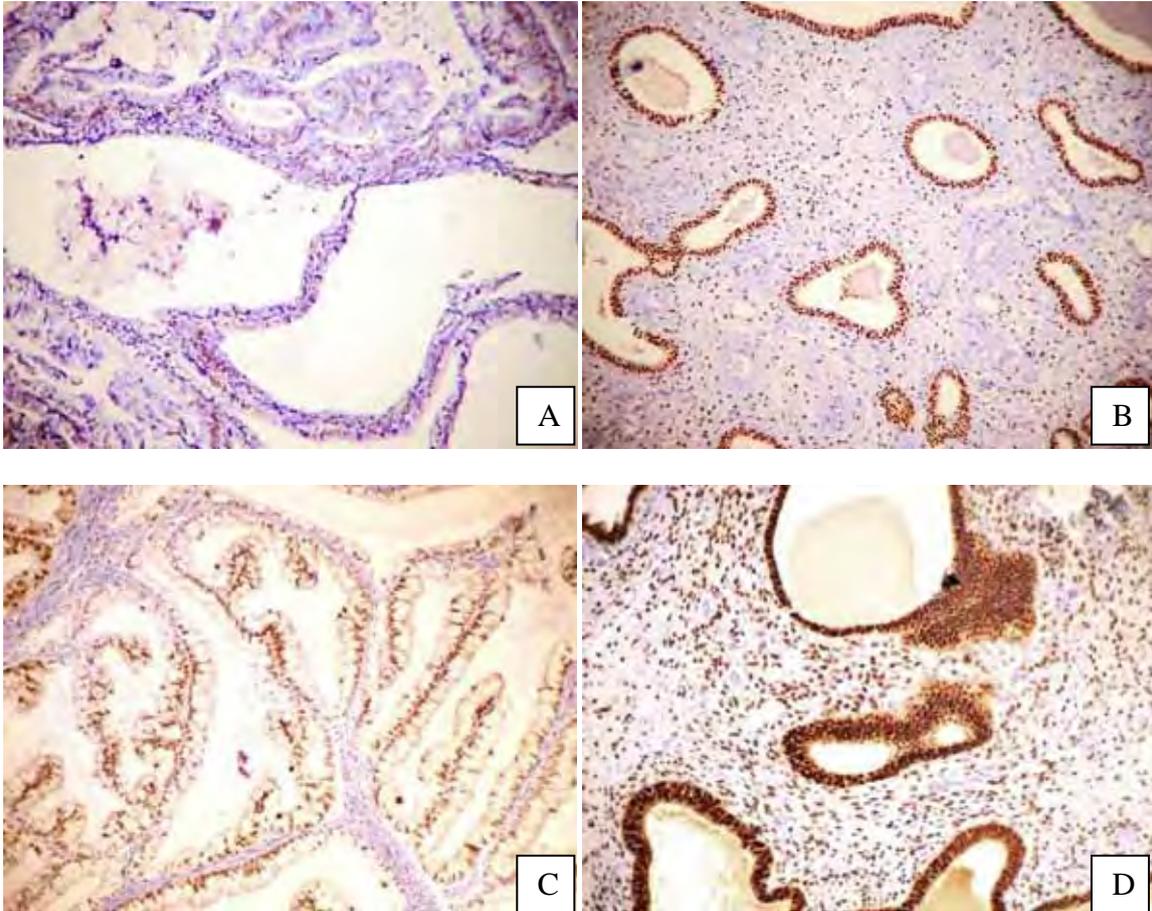


Figura 1. Análise imuno-histoquímica da receptividade hormonal estrogênica (RE) e progestagênica (RP) no epitélio glandular do pólipó endometrial e do câncer de endométrio. A. Imuno-histoquímica revelando expressão nuclear do marcador para RE score 1+ no carcinoma endometrial (100x). B. Imuno-histoquímica revelando expressão nuclear do marcador para RE score 3+ no pólipó endometrial (100x). C. Imuno-histoquímica revelando expressão nuclear do marcador para RP score 1+ no carcinoma endometrial (100x). D. Imuno-histoquímica revelando expressão nuclear do marcador para RP score 4+ no pólipó endometrial (100x).

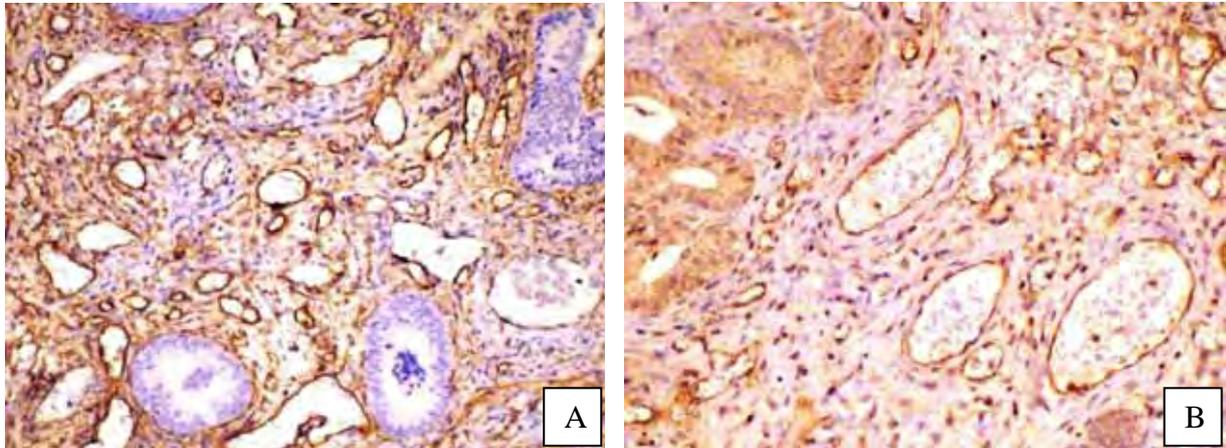


Figura 2. Análise imuno-histoquímica de marcadores endoteliais no estroma do pólipo endometrial e do câncer de endométrio. A. Imuno-histoquímica revelando expressão do marcador CD34 para células endoteliais de capilares estromais pré-existentes em pólipo endometrial (100x). B. Imuno-histoquímica revelando expressão do marcador CD105/endoglina para células endoteliais de capilares estromais neoformados em pólipo endometrial (100x).

Tabela 1. Distribuição das características epidemiológicas e clínicas das 102 pacientes, com diagnóstico de pólipos endometriais (n=82) e de câncer de endométrio (n=20).

Variável	Pólipo Endometrial (n = 82)	Câncer de Endométrio (n = 20)	Valor p**
Idade (anos)*	57 (24;75)	63 (42;80)	p=0,013
IMC (Kg/m ²)†	31,5 ± 5,9	32,2 ± 7,4	p=0,681
Número gestações*	3 (0;9)	4 (0;9)	p=0,212
Número partos*	3 (0;9)	3 (0;7)	p=0,558
Número abortos*	0 (0;3)	0 (0;4)	p=0,024
Número cesarianas*	1 (0;4)	0 (0;3)	p=0,420
Hipertensão, n (%)	50 (61,0)	13 (65,0)	p>0,05
Diabetes <i>Mellitus</i> , n (%)	18 (21,9)	3 (15,0)	p>0,05
Dislipidemia, n (%)	9 (11,0)	1 (5,0)	p>0,05
Hipotireoidismo, n (%)	4 (4,9)	1 (5,0)	p>0,05
Tabagismo, n (%)	13 (15,8)	5 (25,0)	p>0,05
Usuária TH, n (%)	8 (9,7)	4 (20,0)	p>0,05
Câncer de Mama, n (%)	4 (4,9)	0 (0,0)	p<0,05

IMC (índice de massa corpórea); TH (terapia hormonal).

* Mediana e valores mínimo e máximo entre parênteses (Teste de Mann-Whitney).

† Média ± desvio padrão das variáveis segundo grupo (Teste de t de Student).

n % (Teste de Goodman).

** Diferença significativa se p<0,05.

Tabela 2. Distribuição das principais manifestações clínicas das 102 pacientes, com diagnóstico de pólio endometrial (n = 82) e de câncer de endométrio (n = 20).

Variável	Pólio Endometrial (n = 82)	Câncer de Endométrio (n = 20)	Valor p*
Hipermenorragia, n (%)	19 (23,2)	0 (0,0)	p<0,01
Metrorragia, n (%)	5 (6,1)	1 (5,0)	p>0,05
Sangramento Pós-Menopausa, n (%)	25 (30,5)	17 (85,0)	p<0,01
Assintomática, n (%)	30 (36,6)	2 (10,0)	p<0,01
Pólio Cervical, n (%)	11 (13,4)	3 (15,0)	p>0,05
Infertilidade, n (%)	2 (2,4)	0 (0,0)	p>0,05

* Diferença significativa se p<0,05 (Teste de Goodman).

Tabela 3. Distribuição dos principais achados ultrassonográficos das 102 pacientes, com diagnóstico de pólipos endometriais (n = 82) e de adenocarcinoma de endométrio (n = 20).

Variável	Pólipo Endometrial (n = 82)	Câncer de Endométrio (n = 20)	Valor p**
EE Difuso, n (%)	43 (52,4)	13 (65,0)	p>0,05
EE Focal, n (%)	37 (45,1)	5 (25,0)	p>0,05
Espessura Endometrial (mm)*	11,94 ± 7,36	14,11 ± 8,17	p>0,05
Fluxo ao Doppler, n (%)	60 (73,2)	18 (90,0)	p>0,05
Índice de resistência ao Doppler (RI)*	0,70 ± 0,26	0,58 ± 0,17	p>0,05
Hidrometria, n (%)	6 (7,3)	3 (15,0)	p>0,05
Áreas Endometriais Císticas, n (%)	19 (23,2)	6 (30,0)	p>0,05

EE (espessamento endometrial).

* Média ± desvio padrão das variáveis segundo grupo (Teste t de Student).

n % (Teste de Goodman).

** Diferença significativa se p<0,05.

Tabela 4. Distribuição dos principais achados histeroscópicos em 93 pacientes, submetidas à histeroscopia ambulatorial, com diagnóstico de pólio endometrial (n=82) e de adenocarcinoma de endométrio (n=11).

Variável	Pólio Endometrial (n = 82)	Câncer de Endométrio (n = 11)	Valor p*
E. Proliferativo, n (%)	20 (24,4)	2 (18,2)	p>0,05
E. Secretor, n (%)	13 (15,8)	2 (18,2)	p>0,05
E. Atrófico, n (%)	49 (59,7)	7 (63,6)	p>0,05
Sinais sugestivos Hiperplasia Endometrial, n (%)	13 (15,8)	8 (72,7)	p<0,05
Hipervascularização restrita à lesão, n (%)	23 (28,0)	2 (18,2)	p>0,05
Hipervascularização Difusa, n (%)	12 (14,6)	4 (36,4)	p>0,05
Atipias Vasculares, n (%)	7 (8,5)	4 (36,4)	p>0,05
Pólio Cervical, n (%)	18 (21,9)	4 (36,4)	p>0,05

E. (endométrio).

* Diferença significativa se p<0,05 (Teste de Goodman).

Tabela 5. Distribuição da receptividade hormonal no epitélio glandular endometrial, das 102 pacientes com diagnóstico de pólipos (n = 82) e de câncer do endométrio (n = 20).

	Pólipo Endometrial (n = 82)		Câncer de Endométrio (n = 20)		Valor p*	
	RE	RP	RE	RP	RE	RP
0 , n (%)	1 (1,2)	5 (6,1)	2 (10,0)	1 (5,0)	p>0,05	p>0,05
1+ , n (%)	15(18,3)*	7 (8,5)	13 (65,0)*	4 (20,0)	p<0,05	p>0,05
2+ , n (%)	34 (41,5)	21 (25,6)	4 (20,0)	8 (40,0)	p>0,05	p>0,05
3+ , n (%)	28 (34,1)*	30 (36,6)	1 (5,0)*	6 (30,0)	p<0,05	p>0,05
4+ , n (%)	4 (4,9)	19 (23,2)*	0 (0,0)	1 (5,0)*	p>0,05	p<0,05

RE (receptor de estrogênio); RP (receptor de progesterona).

* Diferença significativa se p<0,05 (Teste de Goodman).

4. CONCLUSÕES

4.1- As biópsias endometriais ambulatoriais, orientada e dirigida, apresentaram baixa acurácia diagnóstica para os pólipos endometriais, quando comparadas ao produto final da polipectomia.

4.2- Entre as mulheres avaliadas, não foi demonstrada diferenciação entre os pólipos e a neoplasia endometrial nos parâmetros ultrassonográficos e nos marcadores endoteliais. O sangramento na pós-menopausa e a hipervascularização endometrial associada à atipia vascular na histeroscopia diagnóstica apresentaram maior associação com câncer de endométrio.

5. ANEXOS

5.1. Anexo I

unesp  **Universidade Estadual Paulista
Faculdade de Medicina de Botucatu**

Distrito Rubião Junior, s/nº - Botucatu - S.P.
CEP: 18.618-970
Fone/Fax: (0xx14) 3811-6143
e-mail secretaria: capellup@fmb.unesp.br
e-mail coordenadoria: tsarden@fmb.unesp.br

 **Comite de Ética
em Pesquisa**
Fls. nº 45

Registrado no Ministério da Saúde
em 30 de abril de 1997

Botucatu, 03 de maio de 2.010 OF. 176/2010-CEP

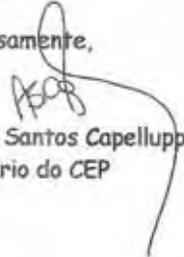
Ilustríssimo Senhor
Prof. Dr. Jorge Nahas Neto
Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da
Faculdade de Medicina do Campus de Botucatu

Prezado Dr. Jorge,

De ordem do Senhor Coordenador deste CEP, informo que Projeto de Pesquisa (Protocolo CEP 3523-2010) Acurácia diagnóstica das biópsias orientada e dirigida no diagnóstico dos pólipos endometriais e suas variantes histológicas, a ser conduzido por Daniel Spadoto Dias, orientado por Vossa Senhoria, com a colaboração da Profª Drª Eliana Aguiar Petri Nahas, Flávia Neves Bueloni, Nilton José Leite, Waldir Pereira Modotti e apoio técnico do Prof. Dr. Rogério Dias, recebeu do relator parecer favorável, aprovado em reunião de 03 de maio de 2.010.

Situação do Projeto: APROVADO. Ao final da execução deste Projeto, apresentar ao CEP "Relatório Final de Atividades".

Atenciosamente,


Alberto Santos Capelluppi
Secretário do CEP

5.3. Anexo III

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

O diagnóstico de lesões no interior do útero somente é possível graças ao exame chamado histeroscopia, que nada mais é que a endoscopia do útero. Através de um sistema avançado de lentes e de transmissão de imagens para um televisor, podemos visualizar diretamente a cavidade do útero, identificando e caracterizando as lesões encontradas. O exame está indicado sempre que houver a suspeita de doenças dentro do útero. Em quase todas as histeroscopias é realizada uma biópsia, para aumentar a segurança do diagnóstico. O presente estudo procura saber se a técnica que se utiliza para fazer a biópsia influencia no resultado do exame. Sendo assim, as pacientes que aceitarem participar do estudo serão submetidas a três diferentes tipos de biópsias, o que aumentará a duração do exame em poucos minutos, sem trazer nenhum problema a mais que um exame comum. Além do melhor diagnóstico de sua condição, as participantes estarão ajudando a estabelecer o melhor tratamento das doenças do interior do útero.

Eu, _____, portadora do RG: _____, declaro ter sido convenientemente esclarecida pelo pesquisador sobre o trabalho “ACURÁCIA DIAGNÓSTICA DAS BIÓPSIAS ORIENTADA E DIRIGIDA NO DIAGNÓSTICO DOS PÓLIPOS ENDOMETRIAIS E SUAS VARIANTES HISTOLÓGICAS” e

consinto em participar da amostragem do projeto em questão, por livre vontade, estando ciente das normas éticas da Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde, ressaltadas as seguintes diretrizes:

- As informações obtidas na pesquisa são sigilosas e utilizadas somente nesta pesquisa; os resultados advindos poderão ser utilizados para divulgação em reuniões de caráter científico e/ou publicações em meios especializados, mediante consentimento prévio do participante ou responsável legal do mesmo.

- Nome, endereço ou qualquer outra forma de identificação não aparecerão em qualquer tipo de publicação, nem serão revelados aos profissionais de saúde, exceto aos médicos do ambulatório que têm acesso aos prontuários e fazem o acompanhamento objetivando uma melhor abordagem diagnóstica e terapêutica.

- A desvinculação da pesquisa em questão poderá ocorrer a qualquer momento.

- Tenho plena consciência da importância desta pesquisa para compreensão do tema em questão, e as repercussões que isso poderá trazer para o meio científico e acadêmico médico.

Nestes termos me faço presente e aceito participar da pesquisa.

Paciente

Dr. Daniel S. Dias - Pesquisador

5.4. Anexo IV

PROTOCOLO DE DIAGNÓSTICO DOS PÓLIPOS ENDOMETRIAIS E SUAS VARIANTES HISTOLÓGICAS

IDENTIFICAÇÃO

RG. HC/UNESP: _____
COLAR ETIQUETA

DATA ____/____/____

Nome: _____

Data de Nascimento: ____/____/____ Idade: _____ Raça: _____

Escolaridade: Básico Completo
 Fundamental Incompleto
 Médio
 Superior

Profissão: _____ Renda Familiar: _____

QUADRO CLÍNICO PRINCIPAL _____

ANTECEDENTES PESSOAIS

	SIM	NÃO
Diabetes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hipertensão	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Obesidade	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tabagismo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Alcoolismo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Uso de drogas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Infertilidade	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DST's	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Cirurgia Pélvico-Abdominal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

IMC = _____

Quais _____

Outros _____

ANTECEDENTES MENSTRUAIS

Menarca: _____ Ciclos-Intervalos: _____

Duração: _____ Quantidade: _____

Dismenorréia: _____

Leve Moderada Incapacitante

Intermenstruo: _____

ANTECEDENTES GINECOLÓGICOS E OBSTÉTRICOS

G__P__A__C__

Antecedente Pessoal de Neoplasia de Mama Sim Não

Uso de Tamoxifeno Sim Não Tempo de uso _____

Uso de Terapia Hormonal Sim Não Tempo de uso _____

Tipo de Hormônio _____

Realizou Laqueadura Tubária Sim Não

USG-TV Data ____/____/____ Volume Uterino _____

Eco Endometrial _____

Ovário Direito _____

Ovário Esquerdo _____

Presença de Alterações (descritivo) _____

Histeroscopia Diagnóstica Data ____/____/____ DUM ____/____/____

Presença de Alterações (descritivo) _____

Resultado Histopatológico de Biópsia Dirigida (Ápice da Lesão) _____

Resultado Histopatológico de Biópsia Dirigida (Base da Lesão) _____

Resultado Histopatológico de Biópsia Orientada (Novak) _____

Histeroscopia Cirúrgica Data ____/____/____ DUM ____/____/____

Resultado Histopatológico de Polipectomia _____

5.5. Anexo V

INFORMATIVO PARA EXAME DE HISTEROSCOPIA DIAGNÓSTICA

Este folheto fornecerá algumas explicações que lhe ajudarão no exame de vídeo-histeroscopia diagnóstica. O médico voltará a orientá-la, com mais detalhes, no momento da entrevista antes do exame.

- 1- Todo procedimento neste consultório segue os mesmos princípios técnicos utilizados em todo mundo, além de rigoroso cuidado no preparo do material.
- 2- O que é vídeo-histeroscopia diagnóstica?
Vídeo-histeroscopia é a visão ampliada da parte interna do útero, utilizando-se uma pequena óptica e um sistema avançado de transmissão de imagens para um televisor.
- 3- O exame dói?
Em todo o mundo a vídeo-histeroscopia é realizada em ambiente ambulatorial e 95% a 97% das pacientes conseguem fazê-lo, referindo apenas sensação de cólica, semelhante às cólicas menstruais e, por vezes, de pressão, parecendo uma vontade de urinar.
- 4- Como é feito o exame?
Primeiro faz-se um toque vaginal, a seguir coloca-se um espécuro e depois se utilizam alguns produtos para limpeza do colo do útero. Não se faz qualquer injeção. Inicia-se a introdução da óptica junto a uma pequena pressão de “água”, para afastar as paredes do útero, permitindo a entrada do histeroscópio e a visão da cavidade uterina.
- 5- Existem riscos?
O exame pode ser realizado em todas as pacientes. Não causa qualquer problema, nem altera a pressão, o coração, o pulmão ou qualquer outro órgão.

Em quase todas as vídeo-histeroscopias é realizada uma biópsia, para aumentar a segurança diagnóstica. O exame pode ser visto, através do monitor, pela paciente e por um(a) acompanhante.

Tenha calma e pergunte tudo o que quiser ao médico. Mesmo durante o exame você receberá a orientação que solicitar. Com certeza, a vídeo-histeroscopia diagnóstica a deixará mais tranquila e ajudará seu médico no acompanhamento.

“Que o fruto de nosso trabalho seja útil à humanidade.”