

FLÁVIA NEVES BUELONI DIAS

**Avaliação dos fatores preditivos dos pólipos endometriais em
mulheres na pós-menopausa**

MESTRADO

ORIENTADORA: PROF^A. LIVRE-DOCENTE ELIANA AGUIAR PETRI NAHÁS

CO-ORIENTADOR: PROF. DR. JORGE NAHÁS NETO

BOTUCATU

2014

FLÁVIA NEVES BUELONI DIAS

**Avaliação dos fatores preditivos dos pólipos endometriais em
mulheres na pós-menopausa**

**Dissertação apresentada ao Programa de
Pós-Graduação em Ginecologia, Obstetrícia
e Mastologia da Faculdade de Medicina de
Botucatu da Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”, para obtenção do
Título de Mestre.**

BOTUCATU

2014

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CAMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE - CRB 8/5651

Bueloni-Dias, Flávia Neves.

Avaliação dos fatores preditivos dos pólipos endometriais em mulheres na pós-menopausa / Flávia Neves Bueloni-Dias. - Botucatu, 2014

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Eliana Aguiar Petri Nahás

Coorientador: Jorge Nahás Neto

Capes: 40101150

1. Mulheres. 2. Pós-menopausa - Fatores de Risco. 3. Endométrio. 4. Pólipos.
5. Síndrome metabólica.

Palavras-chave: Endométrio; Fatores de Risco; Menopausa; Pólipos; Síndrome X Metabólica.

DEDICATÓRIA

À Deus,

que conhece o tempo de todas as coisas... Tenho fé em sua sabedoria...

Ao meu marido,

Daniel Spadoto Dias, que me acompanha, me suporta e me impulsiona...

Me sinto honrada em compartilhar minha vida com você, meu amor...

À minha mãe,

Silvia Marina Neves, que sempre me ensinou a superar as dificuldades com alegria e leveza... Você é meu exemplo de força, garra e perseverança...

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

Às pacientes do ambulatório de Climatério e Menopausa e ambulatório de Histeroscopia da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP, que tornaram possível a realização deste trabalho.

À minha orientadora Prof^a. Livre-Docente Eliana Aguiar Petri Nahás e ao meu co-orientador Prof. Dr. Jorge Nahás Neto por sempre estarem presentes, me orientando no decorrer desta pesquisa tanto em questões do estudo, quanto profissionais e até mesmo pessoais... Sou grata a vocês pela amizade e demonstração de cuidado comigo.

À minha tia, Silvânia Meyre P. Neves, pelo exemplo e incentivo à pesquisa.

Aos meus avós Geraldo Neves e Maria Nazarena Peres Neves, Francisco Bueloni (*in memoriam*) e Rosali Elias Bueloni, por serem a base da minha formação.

Ao meu irmão, Raphael Neves Bueloni, pelo carinho, amor e companheirismo desde nossa existência.

AGRADECIMENTOS

Aos Professores do Programa de Pós-Graduação em Ginecologia, Obstetrícia e Mastologia da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP, pelos conhecimentos partilhados, essenciais à confecção deste estudo.

Ao Setor de Endoscopia Ginecológica da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP, pelas polipectomias realizadas ao longo do anos.

Ao Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP, pela disponibilização dos laudos anatomopatológicos das polipectomias.

Ao Departamento de Radiologia da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP, pelos laudos ultrassonográficos.

Às enfermeiras e funcionárias do ambulatório e da enfermaria de Ginecologia do HC-UNESP, por cuidarem com dedicação exemplar de nossas pacientes.

Aos funcionários da Seção de Pós-Graduação da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP, em especial a Solange Sako Cagliari, pela competência e presteza no auxílio à resolução de problemas institucionais.

Ao Grupo de Apoio à Pesquisa (GAP) da Faculdade de Medicina de Botucatu - Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” - UNESP, em especial a José Eduardo Corrente, pela assessoria estatística e análise dos resultados do estudo.

Às funcionárias da secretaria do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP, por serem atenciosas, prestativas e queridas.

Aos funcionários da Seção de Arquivos e Dados Médicos da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP, pela colaboração durante o levantamento de dados dos prontuários médicos das pacientes.

Às bibliotecárias da Biblioteca Central do Campus de Botucatu – UNESP, em especial a Rosemeire Aparecida Vicente pela elaboração da ficha catalográfica e a Luciana Pizzani pela revisão bibliográfica.

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

SUMÁRIO

	Página
Lista de Abreviaturas	6
Resumo	7
Abstract	8
1. Introdução	9
2. Objetivo	24
3. Publicação	
3.1. Artigo Original I	25
Avaliação dos fatores preditivos dos pólipos endometriais em mulheres na pós-menopausa	
4. Conclusões	52
5. Anexos	
5.1. Anexo I - Aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da FMB.	53
5.2. Anexo II – Justificativa para Mudança de Título.	54
5.3. Anexo III - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.	55
5.4. Anexo IV - Protocolo de Avaliação	56

LISTA DE ABREVIATURAS

BMI – *Body Mass Index*

CC – Circunferência da Cintura

CT – Colesterol Total

DCV – Doença Cardiovascular

FMB – Faculdade de Medicina de Botucatu

HAS – Hipertensão Arterial Sistêmica

HDL – *High Density Lipoprotein*

IC – *Intervalo de Confiança*

IDF – *International Diabetes Federation*

IMC – Índice de Massa Corpórea

LDL – *Low Density Lipoprotein*

NCEP/ATP III – *US National Cholesterol Education Program: Adult Treatment Panel III*

OR – *Odds Ratio*

PAS – Pressão Arterial Sistólica

PAD – Pressão Arterial Diastólica

PCR – Proteína C-reativa

RE – Receptor de Estrogênio

RI – Resistência Insulínica

RP – Receptor de Progesterona

SM – Síndrome Metabólica

TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TG – Triglicerídeos

TH – Terapia Hormonal

USTV – Ultrassonografia Transvaginal

WHO – *World Health Organization*

Resumo

Objetivo: Avaliar os fatores clínicos preditivos para o desenvolvimento dos pólipos endometriais em mulheres na pós-menopausa.

Métodos: Foi conduzido ensaio clínico, analítico, comparativo e transversal, envolvendo mulheres na pós-menopausa, 132 com diagnóstico anatomopatológico de pólipo endometrial e 264 sem alterações endometriais, atendidas em Hospital Público Universitário. Foram incluídas no estudo mulheres com amenorréia ≥ 12 meses e idade ≥ 45 anos, em uma proporção de 1 caso para 2 controles. Foram coletados dados clínicos, antropométricos, laboratoriais e ultrassonográficos, para avaliação dos fatores preditivos do pólipo endometrial. Para análise estatística empregou-se os testes t-Student, Qui-Quadrado e Regressão Logística (OR, *odds ratio*).

Resultados: As pacientes com pólipo endometrial apresentaram idade mais avançada e maior tempo de menopausa quando comparadas ao controle ($P < 0,0001$). Maior porcentagem de mulheres com pólipo era obesa (72%) quando comparadas ao controle (39%) ($P < 0,0001$). A medida da circunferência da cintura foi maior entre as pacientes com pólipo ($P = 0,0001$). Observou-se maior incidência de diabetes, hipertensão e dislipidemias nas pacientes com pólipo endometrial ($P < 0,0001$). De acordo com os critérios do NCEP/ATP III, 48,5% das mulheres com pólipo e 33,3% do grupo controle foram classificadas como portadoras da síndrome metabólica ($P = 0,004$). Em relação ao grupo controle, apresentaram maior chance de desenvolvimento de pólipo endometrial às pacientes com: IMC ≥ 25 kg/m² (OR 4,66; IC 95% 2,16-10,05); glicose ≥ 100 mg/dl (OR 2,83; IC 95% 1,36-5,90); dislipidemia (OR 7,02; IC 95% 3,70-13,32), diabetes (OR 2,58; IC 95% 1,05-6,32); e síndrome metabólica (OR 2,76; IC 95% 1,18-6,46).

Conclusão: Em mulheres na pós-menopausa, a obesidade, a dislipidemia, a hiperglicemia e a presença de síndrome metabólica foram fatores preditivos para o desenvolvimento de pólipo endometrial.

Palavras chaves: Endométrio; Fatores de Risco; Menopausa; Pólipos; Síndrome X Metabólica.

Abstract

Objective: To evaluate the clinical predictive factors of endometrial polyps in postmenopausal women.

Methods: In this clinical, analytical, comparative and cross-sectional study 132 patients with histopathologic diagnosis of endometrial polyp were compared with 264 without endometrial alterations (control), seeking healthcare at a Public University Hospital. In the study were included women with amenorrhea ≥ 12 months and age ≥ 45 years, in a proportion of 1 case to 2 controls. Clinical, anthropometric, laboratory and ultrasonographic data were collected for evaluating the predictive factors of endometrial polyps. For statistical analysis were used the Student-t, chi-square tests and logistic regression method (odds ratio-OR).

Results: Patients with endometrial polyps were older and had more time since menopause when compared to control ($P < .0001$). A higher percentage of women with endometrial polyps were obese (72%) compared to control (39%) ($P < .0001$). The measurement of waist circumference was higher among patients with polyps ($P = 0.0001$). We observed a higher incidence of diabetes, hypertension and dyslipidemia in patients with endometrial polyps ($P < .0001$). According to the NCEP/ATP III, 48.5% of women with polyps and 33.3% in the control group were classified as having metabolic syndrome ($P = 0.004$). Analysis of risk for endometrial polyp formation was higher in patients with: BMI ≥ 25 kg/m² (OR 4.66; CI 95% 2.16-10.05); glucose ≥ 100 mg/dl (OR 2.83; CI 95% 1.36-5.90); dyslipidemia (OR 7.02; CI 95% 3.70-13.32); diabetes (OR 2.58; CI 95% 1.05-6.32); and metabolic syndrome (OR 2.76; CI 95% 1.18-6.46). ($P = 0.019$) compared to control.

Conclusion: In postmenopausal women, obesity, dyslipidemia, hyperglycemia and the presence of metabolic syndrome were predictive factors for endometrial polyp.

Key words: Endometrium; Risk Factors; Menopause; Polyps; Metabolic Syndrome X.

1. Introdução

1.1. Pólipo Endometrial: Epidemiologia e Fatores de Risco

Pólipos endometriais são definidos como neofomações resultantes de 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 solitárias (1,2). Sua etiopatogenia ainda não está bem estabelecida, não havendo consenso sobre a história natural e o real significado como entidade patológica. Diversos mecanismos moleculares foram propostos para explicar o desenvolvimento dos pólipos endometriais, com destaque para a hiperplasia endometrial monoclonal, a expressão aumentada da aromatase endometrial e as mutações genéticas (3–7). Assim como os leiomiomas uterinos, os pólipos parecem possuir rearranjos citogenéticos característicos (3,8,9).

Os pólipos endometriais expressam receptores estrogênicos e progestagênicos (10–12). 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 (2,13). A progesterona apresenta função antiproliferativa no endométrio normal assim como no pólipo, ação também observada com os androgênios, porém dados sugerem que a testosterona não substitui a atividade progestacional nos pólipos (14,15).

Contraditoriamente, 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 fisiológica. Um desequilíbrio entre a proliferação e apoptose celular, que são influenciados pela concentração desses esteróides sexuais, poderia contribuir no desenvolvimento de diferentes lesões endometriais, tanto benignas quanto malignas (16,17). O estrogênio, assim como a progesterona, contribui para o alongamento das glândulas endometriais, do tecido estromal, e artérias espiraladas, que dão a aparência polipóide característica para estas neoformações (18,19). Em mulheres na pós-menopausa, os receptores de estrogênio são mais prevalentes nos pólipos do que no endométrio normal (10,19,20). Com evidência mais limitada, os receptores de progesterona também podem contribuir para o desenvolvimento de pólipos em algumas mulheres (19,21).

Devido ao seu caráter aparentemente benigno associado frequentemente a ausência de sintomas clínicos, muitas lesões são sub-reportadas, trazendo dificuldades em determinar a real incidência dos pólipos endometriais. Sua prevalência é variada, descrita entre 7,8% a 34,9%, dependendo da definição de pólipo, do método diagnóstico utilizado e da população estudada (22–25). De maneira geral, estima-se que a prevalência seja bastante elevada, em torno de 25% a 30% da população feminina, sendo maior entre mulheres que se encontram na faixa etária dos 40 aos 60 anos, e duas vezes maior entre mulheres na pós-menopausa comparativamente ao período de menacme (24,26–29). Contudo, a associação dos pólipos com a menopausa pode ser um viés de seleção, uma vez que as mulheres na pós-menopausa com sangramento vaginal são mais propensas a serem investigadas (19,24).

Clinicamente os pólipos endometriais podem ser assintomáticos em até 80% dos casos, dependendo da população analisada, sendo comum o diagnóstico incidental por meio de exames rotineiros de ultrassonografia transvaginal, observados como espessamentos difusos ou focais da camada endometrial. Quando apresentam sintomatologia, mais comumente manifestam-se como sangramento uterino anormal, associado ou não à dismenorréia (30,31). Os sintomas parecem não se correlacionar com a localização e quantidade dos pólipos, porém não há consenso quanto ao seu tamanho e os sintomas (2,32). Os pólipos cervicais estão associados aos pólipos endometriais em 24% a 27% dos casos, sendo que a frequência desta associação aumenta com a presença de sangramento anormal e o avançar da idade (33–35). Estima-se que até 56,8% de mulheres, na pós-menopausa com sangramento anormal, apresentem ambas as doenças (33). Pólipos são responsáveis por apenas 21% a 28% de todas as causas de sangramento uterino na pós-menopausa (19,36,37).

Desde os primeiros estudos, como o de Armênia em 1967, os pólipos endometriais são relacionados ao risco para o desenvolvimento de neoplasia endometrial, sendo que este risco é maior em mulheres na pós-menopausa com sangramento (38). 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%, podendo chegar a 12,9%, dependendo da população estudada e dos métodos diagnósticos utilizados (23,29,38–42). O adenocarcinoma é a forma mais comum de lesão maligna, enquanto a hiperplasia atípica, em seus vários graus, é considerada lesão precursora da neoplasia (43).

Como fatores de risco para o desenvolvimento de pólipos endometriais, bem

como para degeneração maligna, são considerados idade avançada, nuliparidade, menarca precoce, menopausa tardia, obesidade, diabetes, hipertensão e uso de tamoxifeno (44,45). Contudo, tem-se demonstrado que, embora a hipertensão, diabetes e obesidade sejam variáveis significativamente associadas aos pólipos endometriais, estas perdem significância quando são realizados estudos de regressão logística multivariada ajuste para idade (45).

Outro fator possivelmente associado ao risco de atipias nos pólipos endometriais está relacionado ao seu tamanho. Pólipos grandes (> 15 mm) ou que ocupam mais que 1/3 da cavidade endometrial parecem ser mais susceptíveis a sangramentos e à degeneração maligna (2,46). Por outro lado, estudos demonstraram que pólipos menores que 10 mm podem sofrer regressão espontânea em até 27% dos casos no período de um ano (12,25,47). O risco de mulheres hipertensas apresentarem pólipos endometriais é descrito como 2,2 vezes maior e mulheres com antecedente de neoplasia mamária apresentam um risco 14,4 vezes maior pelo uso de tamoxifeno, atingindo uma prevalência de até 60% neste grupo específico (2,19). O aumento das concentrações de estrona circulante, em função da maior conversão periférica, é o mecanismo provável do desenvolvimento dos pólipos em mulheres obesas na pós-menopausa; entretanto, a relação do pólipo com a hipertensão pode ser um fator de confusão, uma vez que muitas mulheres obesas também são hipertensas (19).

A síndrome metabólica (SM) associada à obesidade, hipertensão e diabetes, reconhecidos fatores de risco para o pólipo endometrial, pode ser também considerada como fator preditor para o desenvolvimento do pólipo endometrial e do câncer de endométrio (48,49). Além do mais, estudos têm demonstrado que a perda

de peso intencional, a restrição calórica e a atividade física associam-se com risco reduzido de patologia endometrial, possivelmente por mecanismos biológicos que reduzam os níveis de hormônios como insulina e esteróides sexuais (48).

A SM associa-se com o aumento no risco de desenvolvimento da doença cardiovascular (DCV) e diabetes. É definida como um conjunto de fatores de riscos metabólicos que incluem obesidade abdominal, dislipidemia, hipertensão arterial e disglucemia (resistência à insulina, intolerância à glicose, ou diabetes) (50,51). Estudos epidemiológicos têm relatado associações de risco de desenvolvimento do câncer endometrial com os componentes individuais da SM, incluindo obesidade, diabetes e hipertensão, o que poderia associá-la também aos pólipos endometriais, porém esse envolvimento permanece incerto (49,52–54).

A prevalência da SM na população geral é de 22%, com aumento conforme o envelhecimento: em adultos com idade entre 20 e 29 anos a prevalência é de 6,7% enquanto que entre 60 a 69 anos, é de 43,5% (55,56). Diferenças genéticas, alimentares, sedentarismo, idade, sexo e hábitos de vida influenciam a prevalência da SM e seus componentes (57,58). Entre mulheres, a prevalência é muito variável, e aumenta significativamente durante a perimenopausa e nos primeiros anos da pós-menopausa, independentemente da idade e de outros fatores de risco para DCV, tais como ganho de peso e tabagismo. Porém, a menopausa não parece se constituir como fator de risco isolado para a SM, sendo o principal fator o aumento do peso corporal, independentemente do período da vida da mulher (58–60). Outros fatores associados com risco aumentado de SM incluem idade, raça, história familiar positiva, fatores genéticos, tabagismo e inatividade física (59,61–64).

A SM acomete aproximadamente 30% da população de mulheres acima dos 50 anos, aumentando em três vezes o risco de morbimortalidade por DCV (65,66). Na menopausa, com o declínio dos níveis de estrogênio, observam-se alterações na composição corporal, caracterizada pelo aumento de peso e da proporção de gordura abdominal, com diminuição da massa muscular (67,68). A obesidade androgênica ou central é metabolicamente diferente da ginecóide, pois apresenta maiores taxas de lipólise com repercussões negativas sobre o perfil lipídico, aumentando ácidos graxos livres e triglicerídeos e reduzindo os valores de HDL (69–72). Além do mais, a obesidade é um estado pro-inflamatório que contribui para a resistência insulínica (RI), condição associada a dislipidemia, a intolerância a glicose e a hipertensão arterial (73).

Os fatores inflamatórios produzidos pelo tecido adiposo (fator de necrose tumoral, interleucina 6, leptina) e os ácidos graxos induzem a RI por interferirem com o sinal de transcrição da insulina e, portanto, no transporte de glicose (74). Resistência à insulina e distúrbios do metabolismo de carboidratos são comuns em mulheres com patologias endometriais (75). Dos componentes envolvidos na SM, a obesidade abdominal pode ser considerada como o elemento-chave no desenvolvimento da neoplasia endometrial, porém, parece também haver significância nesta associação com hiperglicemia, hipertensão arterial e aumento nos níveis de triglicerídeos (49).

O uso de terapia hormonal (TH) em mulheres na pós-menopausa portadoras de SM tem efeito positivo sobre a resistência insulínica e reduz o acúmulo de gordura visceral (76,77). Em mulheres com SM, os benefícios observados são decorrentes principalmente pela ação estrogênica, sendo indicado o uso de progestagênicos neutros ou que não possuam ação anti-estrogênica para o melhor resultado da TH (78). O uso de TH em mulheres na pós-menopausa parece reduzir o desenvolvimento

dos pólipos endometriais, ao causar uma diminuição da atividade proliferativa e estimular a apoptose (79–81). Esse efeito é melhor observado quando utiliza-se progestagênios com alta ação antiestrogênica (80).

1.2. Justificativa do Estudo

Os pólipos endometriais são atualmente a principal indicação de histeroscopia ambulatorial e cirúrgica sem que haja, contudo, um consenso estabelecido para seu melhor manejo, bem como critérios ou marcadores bioquímicos que indiquem com segurança seu potencial de malignidade (82). Sua prevalência na pós-menopausa é bastante significativa, sendo causa comum de sangramento uterino anormal, o que ocasiona recorrentes discussões sobre seu diagnóstico diferencial com a neoplasia do endométrio. Em virtude da ampla utilização da ultrassonografia transvaginal na avaliação ginecológica de rotina, o achado incidental de espessamentos difusos ou focais da camada endometrial sugere, com frequência, investigação mais invasiva, com a realização de histeroscopia diagnóstica e biópsia endometrial, uma vez que nenhum parâmetro ultrassonográfico mostrou-se fidedigno na diferenciação entre pólipo e câncer endometrial (12).

A SM, por sua vez, se tornou um grande problema de saúde pública em muitos países, principalmente nos que apresentam alta incidência de obesidade e hábitos alimentares ocidentais (49). Está associada a alterações metabólicas como obesidade, disglícemia, dislipidemia e hipertensão arterial, que levam a um aumento da resposta inflamatória no organismo, predispondo ao risco de eventos cardiovasculares e possibilidade de alterações endometriais (48,49,75,83).

O sangramento na pós-menopausa apresenta-se como o único parâmetro clínico significativo na diferenciação entre pólipos e a neoplasia endometrial (12). Em virtude da observação de um aumento na prevalência dos pólipos endometriais concomitantemente a obesidade e SM, o presente estudo procurou avaliar os fatores clínicos preditivos para o desenvolvimento dos pólipos endometriais em mulheres na pós-menopausa.

1.3. Referências Bibliográficas

1. Dias R, Pacheco J, Pontes A, Leite N, Fontana A. Pólipos endometriais: uma revisão. *Femina*. 1998;26(7):579–81.
2. Miranda S, Gomes M, Silva I, Girão M. Pólipos endometriais: aspectos clínicos, epidemiológicos e pesquisa de polimorfismos. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2010;32(7):327–33.
3. 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.
4. Jovanovic AS, Boynton KA, Mutter GL. Uteri of women with endometrial carcinoma contain a histopathological spectrum of monoclonal putative precancers, some with microsatellite instability. *Cancer Res*. 1996;56:1917–21.
5. Nogueira AA, Sant'Ana de Almeida EC, Poli Neto OB, Zambelli Ramalho LN, Rosa e Silva JC, Candido dos Reis FJ. Immunohistochemical expression of p63 in endometrial polyps: evidence that a basal cell immunophenotype is maintained. *Menopause*. 2006;13(5):826–30.
6. Maia H, Pimentel K, Silva TMC, Freitas LAR, Zausner B, Athayde C, et al. Aromatase and cyclooxygenase-2 expression in endometrial polyps during the menstrual cycle. *Gynecol Endocrinol*. 2006;22(4):219–24.
7. Pal L, Niklaus AL, Kim M, Pollack S, Santoro N. Heterogeneity in endometrial expression of aromatase in polyp-bearing uteri. *Hum Reprod*. 2008;23(1):80–4.

8. Dal Cin P, Timmerman D, Van den Berghe I, Wanschura S, Kazmierczak B, Vergote I, et al. Genomic changes in endometrial polyps associated with tamoxifen show no evidence for its action as an external carcinogen. *Cancer Res.* 1998;58:2278–81.
9. Tallini G, Vanni R, Manfioletti G, Kazmierczak B, Faa G, Pauwels P, et al. HMGI-C and HMGI(Y) immunoreactivity correlates with cytogenetic abnormalities in lipomas, pulmonary chondroid hamartomas, endometrial polyps, and uterine leiomyomas and is compatible with rearrangement of the HMGI-C and HMGI(Y) genes. *Lab Invest.* 2000;80(3):359–69.
10. Lopes RGC, Baracat EC, Albuquerque Neto LC, Ramos JFD, Yatabe S, Depesr DB, et al. Analysis of estrogen- and progesterone-receptor expression in endometrial polyps. *J Minim Invasive Gynecol.* 2007;14(3):300–3.
11. Gul A, Ugur M, Iskender C, Zulfikaroglu E, Ozaksit G. Immunohistochemical expression of estrogen and progesterone receptors in endometrial polyps and its relationship to clinical parameters. *Arch Gynecol Obstet.* 2010;281(3):479–83.
12. Dias DS, Bueloni-Dias FN, Dias R, Nahás-Neto J, Petri Nahás EA, Leite NJ, et al. Usefulness of clinical, ultrasonographic, hysteroscopic, and immunohistochemical parameters in differentiating endometrial polyps from endometrial cancer. *J Minim Invasive Gynecol.* 2014;21(2):296–302.
13. Taylor LJ, Jackson TL, Reid JG, Duffy SRG. The differential expression of oestrogen receptors, progesterone receptors, Bcl-2 and Ki67 in endometrial polyps. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 2003;110:794–8.
14. Filho AMB de B, Barbosa IC, Maia H, Genes CC, Coutinho EM. Effects of subdermal implants of estradiol and testosterone on the endometrium of postmenopausal women. *Gynecol Endocrinol.* 2007;23:511–7.
15. Chan SSC, Tam WH, Yeo W, Yu MMY, Ng DPS, Wong AWY, et al. A randomised controlled trial of prophylactic levonorgestrel intrauterine system in tamoxifen-treated women. *BJOG.* 2007;114(12):1510–5.
16. 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.
17. 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.
18. 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.

19. 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.
20. 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.
21. Zitao Liu, Kuokkanen S, Pal L. Steroid hormone receptor profile of premenopausal endometrial polyps. *Reprod Sci.* 2010;17(4):377–83.
22. Fabres C, Alam V, Balmaceda J, Zegers-Hochschild F, Mackenna A, Fernandez E. Comparison of ultrasonography and hysteroscopy in the diagnosis of intrauterine lesions in infertile women. *J Am Assoc Gynecol Laparosc.* 1998;5(4):375–8.
23. Anastasiadis PG, Koutlaki NG, Skaphida PG, Galazios GC, Tsikouras PN, Liberis VA. Endometrial polyps: prevalence, detection, and malignant potential in women with abnormal uterine bleeding. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2000;21(2):180–3.
24. 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.
25. 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.
26. Van Bogaert LJ. Clinicopathologic findings in endometrial polyps. *Obstet Gynecol.* 1988;71(5):771–3.
27. Gaglione R, Valentini AL, Pistilli E, Nuzzi NP. A comparison of hysteroscopy and hysterosalpingography. *Int J Gynaecol Obstet.* 1996;52(2):151–3.
28. 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.
29. 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;18(13):3819–23.
30. Maia H, Calmon LC, Marques D, Coelho JC, Oliveira M, Coutinho EM. Polypectomy and endometrial resection in postmenopausal patients. *J Am Assoc Gynecol Laparosc.* 1997;4(5):577–82.

31. Perez-Medina T, Bajo J, Huertas MA, Rubio A. Predicting atypia inside endometrial polyps. *J Ultrasound Med.* 2002;21(2):125–8.
32. Hassa H, Tekin B, Senses T, Kaya M, Karatas A. Are the site, diameter, and number of endometrial polyps related with symptomatology? *Am J Obstet Gynecol.* 2006;194(3):718–21.
33. 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.
34. Vilodre LC, Bertat R, Petters R, Reis FM. Cervical polyp as risk factor for hysteroscopically diagnosed endometrial polyps. *Gynecol Obstet Invest.* 1997;44(3):191–5.
35. 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.
36. Nagele F, O'Connor H, Davies A, Badawy A, Mohamed H, Magos A. 2500 outpatient diagnostic hysteroscopies. *Obstet Gynecol.* 1996;88(1):87–92.
37. Golan A, Sagiv R, Berar M, Ginath S, Glezerman M. Bipolar electrical energy in physiologic solution--a revolution in operative hysteroscopy. *J Am Assoc Gynecol Laparosc.* 2001;8(2):252–8.
38. Armenia CS. Sequential relationship between endometrial polyps and carcinoma of the endometrium. *Obstet Gynecol.* 1967;30(4):524–9.
39. 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.
40. Papadia A, Gerbaldo D, Fulcheri E, Ragni N, Menoni S, Zanardi S, et al. The risk of premalignant and malignant pathology in endometrial polyps: should every polyp be resected? *Minerva Ginecol.* 2007;59(2):117–24.
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. Lieng M, Istre O, Qvigstad E. Treatment of endometrial polyps: a systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2010;89(8):992–1002.
43. Lima GP, Baracat EC. Síndrome do climatério. *Ginecologia endócrina.* Rio de Janeiro: Atheneu; 2003. p. 243–5.
44. Cohen I. Endometrial pathologies associated with postmenopausal tamoxifen treatment. *Gynecol Oncol.* 2004;94(2):256–66.

45. Nappi L, Indraccolo U, Di Spiezio Sardo A, 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.
46. 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.
47. 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.
48. Campagnoli C, Abbà C, Ambroggio S, Brucato T, Pasanisi P. Life-style and metformin for the prevention of endometrial pathology in postmenopausal women. *Gynecol Endocrinol.* 2013;29(2):119–24.
49. Esposito K, Chiodini P, Capuano A, Bellastella G, Maiorino MI, Giugliano D. Metabolic syndrome and endometrial cancer: a meta-analysis. *Endocrine.* 2014;45:28–36.
50. Schneider JG, Tompkins C, Blumenthal RS, Mora S. The Metabolic Syndrome in women. *Cardiol Rev.* 2006;14:286–91.
51. Solymoss BC, Bourassa MG, Marcil M, Levesque S, Varga S, Campeau L. Long-term rates of cardiovascular events in patients with the metabolic syndrome according to severity of coronary-angiographic alterations. *Coron Artery Dis.* 2009;20(1):1–8.
52. Soler M, Chatenoud L, Negri E, Parazzini F, Franceschi S, la Vecchia C. Hypertension and hormone-related neoplasms in women. *Hypertension.* 1999;34(2):320–5.
53. Weiderpass E, Persson I, Adami HO, Magnusson C, Lindgren A, Baron JA. Body size in different periods of life, diabetes mellitus, hypertension, and risk of postmenopausal endometrial cancer (Sweden). *Cancer Causes Control.* 2000;11(2):185–92.
54. Anderson KE, Anderson E, Mink PJ, Hong CP, Kushi LH, Sellers TA, et al. Diabetes and endometrial cancer in the Iowa women's health study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2001;10(6):611–6.
55. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA.* 2002;287(3):356–9.
56. Sutherland JP, McKinley B, Eckel RH. The metabolic syndrome and inflammation. *Metab Syndr Relat Disord.* 2004;2(2):82–104.

57. Cameron AJ, Shaw JE, Zimmet PZ. The metabolic syndrome: prevalence in worldwide populations. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2004;33(2):351–75.
58. Figueiredo Neto JA, Figuerêdo ED, Barbosa JB, Barbosa FDF, Costa GRC, Nina VJDS, et al. Síndrome metabólica e menopausa: estudo transversal em ambulatório de ginecologia. *Arq Bras Cardiol.* 2010;95(3):339–45.
59. Park Y-W, Zhu S, Palaniappan L, Heshka S, Carnethon MR, Heymsfield SB. The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Intern Med.* 2003;163(4):427–36.
60. Janssen I, Powell L, Crawford S, Lasley B, Sutton-Tyrrell K. Menopause and the metabolic syndrome: the Study of Women’s Health Across the Nation. *Arch Intern Med.* 2008;168(14):1568–75.
61. Meigs JB, Panhuysen CIM, Myers RH, Wilson PWF, Cupples LA. A genome-wide scan for loci linked to plasma levels of glucose and HbA(1c) in a community-based sample of Caucasian pedigrees: The Framingham Offspring Study. *Diabetes.* 2002;51(3):833–40.
62. Panhuysen CIM, Cupples LA, Wilson PWF, Herbert AG, Myers RH, Meigs JB. A genome scan for loci linked to quantitative insulin traits in persons without diabetes: the Framingham Offspring Study. *Diabetologia.* 2003;46(4):579–87.
63. Pankow JS, Jacobs DR, Steinberger J, Moran A, Sinaiko AR. Insulin resistance and cardiovascular disease risk factors in children of parents with the insulin resistance (metabolic) syndrome. *Diabetes Care.* 2004;27(3):775–80.
64. Mills GW, Avery PJ, McCarthy MI, Hattersley AT, Levy JC, Hitman GA, et al. Heritability estimates for beta cell function and features of the insulin resistance syndrome in UK families with an increased susceptibility to type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2004;47(4):732–8.
65. Meigs JB. Epidemiology of the metabolic syndrome, 2002. *Am J Manag Care.* 2002;8(11 Suppl):S283–92; quiz S293–6.
66. Petri Nahas EA, Padoani NP, Nahas-Neto J, Orsatti FL, Tardivo AP, Dias R. Metabolic syndrome and its associated risk factors in Brazilian postmenopausal women. *Climacteric.* 2009;12(5):431–8.
67. Poehlman ET, Toth MJ, Gardner AW. Changes in energy balance and body composition at menopause: a controlled longitudinal study. *Ann Intern Med.* 1995;123(9):673–5.
68. Toth MJ, Tchernof A, Sites CK, Poehlman ET. Effect of menopausal status on body composition and abdominal fat distribution. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2000;24(2):226–31.

69. Margolis CF, Sprecher DL, Simbartl LA, Campaigne BN. Male-female differences in the relationship between obesity and lipids/lipoproteins. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1996;20(8):784–90.
70. Berg G, Mesch V, Boero L, Sayegh F, Prada M, Royer M, et al. Lipid and lipoprotein profile in menopausal transition. Effects of hormones, age and fat distribution. *Horm Metab Res*. 2004;36(4):215–20.
71. Grundy SM, Brewer HB, Cleeman JI, Smith SC, Lenfant C. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation*. 2004;109(3):433–8.
72. Zhang C, Rexrode KM, van Dam RM, Li TY, Hu FB. Abdominal obesity and the risk of all-cause, cardiovascular, and cancer mortality: sixteen years of follow-up in US women. *Circulation*. 2008;117(13):1658–67.
73. Nahas EAP, Almeida B da R, Buttros D de AB, Véspoli HDL, Uemura G, Nahas-Neto J. Metabolic syndrome in postmenopausal breast cancer survivors. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2012;34(12):555–62.
74. Dandona P, Aljada A, Chaudhuri A, Mohanty P, Garg R. Metabolic syndrome: a comprehensive perspective based on interactions between obesity, diabetes, and inflammation. *Circulation*. 2005;111(11):1448–54.
75. Kacalska-Janssen O, Rajtar-Ciosek A, Zmaczyński A, Wyroba J, Milewicz T, Krzyczkowska-Sendrakowska M, et al. Markers of insulin resistance in perimenopausal women with endometrial pathology. *Ginekol Pol*. 2013;84(11):922–9.
76. Expert panel on detection, evaluation and T of HBC in A. Executive summary of the third report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001;285(19):2486–97.
77. Stevenson JC. Type and route of estrogen administration. *Climacteric*. 2009;12 Suppl 1:86–90.
78. Meirelles RMR. Menopause and metabolic syndrome. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2014;58(2):91–6.
79. Maia H, Maltez A, Studard E, Athayde C, Coutinho EM. Effect of previous hormone replacement therapy on endometrial polyps during menopause. *Gynecol Endocrinol*. 2004;18(6):299–304.
80. 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.

81. Gardner FJE, Konje JC, Bell SC, Abrams KR, Brown LJR, 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.
82. Dias DS, Bueloni-Dias FN, Dias R, Nahás-Neto J, Nahás EAP. Pólipos endometriais e seu risco de malignização: aspectos epidemiológicos, clínicos e imunoistoquímicos. *Femina.* 2013;41(1):33–8.
83. Nahas EAP, Andrade AM, Jorge MC, Orsatti CL, Dias FB, Nahas-Neto J. Different tools for estimating cardiovascular risk in Brazilian postmenopausal women. *Gynecol Endocrinol.* 2013;29(10):921–5.

2. Objetivo

Avaliar os fatores clínicos preditivos para o desenvolvimento dos pólipos endometriais em mulheres na pós-menopausa.

3. Publicação

3.1. Artigo Original

Avaliação dos fatores preditivos dos pólipos endometriais em mulheres na pós-menopausa

Evaluation of predictive factors of endometrial polyps in postmenopausal women

Flávia Neves Bueloni-Dias, Daniel Spadoto-Dias, Jorge Nahás-Neto,

Eliana Aguiar Petri Nahás

Departamento de Ginecologia e Obstetrícia. Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – FMB/UNESP. Botucatu, São Paulo, Brasil.

Setor de Climatério & Menopausa do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP

Programa de Pós-Graduação em Ginecologia, Obstetrícia e Mastologia (PGGOM). Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – FMB/UNESP. Botucatu, São Paulo, Brasil.

Resumo

Objetivo: Avaliar os fatores clínicos preditivos para o desenvolvimento dos pólipos endometriais em mulheres na pós-menopausa.

Métodos: Foi conduzido ensaio clínico, analítico, comparativo e transversal, envolvendo mulheres na pós-menopausa, 132 com diagnóstico anatomopatológico de pólipo endometrial e 264 sem alterações endometriais, atendidas em Hospital Público Universitário. Foram incluídas no estudo mulheres com amenorréia ≥ 12 meses e idade ≥ 45 anos, em uma proporção de 1 caso para 2 controles. Foram coletados dados clínicos, antropométricos, laboratoriais e ultrassonográficos, para avaliação dos fatores preditivos do pólipo endometrial. Para análise estatística empregou-se os testes *t*-Student, Qui-Quadrado e Regressão Logística (OR, *odds ratio*).

Resultados: As pacientes com pólipo endometrial apresentaram idade mais avançada e maior tempo de menopausa quando comparadas ao controle ($P < 0,0001$). Maior porcentagem de mulheres com pólipo era obesa (72%) quando comparadas ao controle (39%) ($P < 0,0001$). A medida da circunferência da cintura foi maior entre as pacientes com pólipo ($P = 0,0001$). Observou-se maior incidência de diabetes, hipertensão e dislipidemias nas pacientes com pólipo endometrial ($P < 0,0001$). De acordo com os critérios do NCEP/ATP III, 48,5% das mulheres com pólipo e 33,3% do grupo controle foram classificadas como portadoras da síndrome metabólica ($P = 0,004$). Em relação ao grupo controle, apresentaram maior chance de desenvolvimento de pólipo endometrial às pacientes com: IMC ≥ 25 kg/m² (OR 4,66; IC 95% 2,16-10,05); glicose ≥ 100 mg/dl (OR 2,83; IC 95% 1,36-5,90); dislipidemia (OR 7,02; IC 95% 3,70-13,32), diabetes (OR 2,58; IC 95% 1,05-6,32); e síndrome metabólica (OR 2,76; IC 95% 1,18-6,46).

Conclusão: Em mulheres na pós-menopausa, a obesidade, a dislipidemia, a hiperglicemia e a presença de síndrome metabólica foram fatores preditivos para o desenvolvimento de pólipo endometrial.

Palavras chaves: Endométrio; Fatores de Risco; Menopausa; Pólipos; Síndrome X Metabólica.

Abstract

Objective: To evaluate the clinical predictive factors of endometrial polyps in postmenopausal women.

Methods: In this clinical, analytical, comparative and cross-sectional study 132 patients with histopathologic diagnosis of endometrial polyp were compared with 264 without endometrial alterations (control), seeking healthcare at a Public University Hospital. In the study were included women with amenorrhea ≥ 12 months and age ≥ 45 years, in a proportion of 1 case to 2 controls. Clinical, anthropometric, laboratory and ultrasonographic data were collected for evaluating the predictive factors of endometrial polyps. For statistical analysis were used the Student-t, chi-square tests and logistic regression method (odds ratio-OR).

Results: Patients with endometrial polyps were older and had more time since menopause when compared to control ($P < .0001$). A higher percentage of women with endometrial polyps were obese (72%) compared to control (39%) ($P < .0001$). The measurement of waist circumference was higher among patients with polyps ($P = 0.0001$). We observed a higher incidence of diabetes, hypertension and dyslipidemia in patients with endometrial polyps ($P < .0001$). According to the NCEP/ATP III, 48.5% of women with polyps and 33.3% in the control group were classified as having metabolic syndrome ($P = 0.004$). Analysis of risk for endometrial polyp formation was higher in patients with: BMI ≥ 25 kg/m² (OR 4.66; CI 95% 2.16-10.05); glucose ≥ 100 mg/dl (OR 2.83; CI 95% 1.36-5.90); dyslipidemia (OR 7.02; CI 95% 3.70-13.32); diabetes (OR 2.58; CI 95% 1.05-6.32); and metabolic syndrome (OR 2.76; CI 95% 1.18-6.46). ($P = 0.019$) compared to control.

Conclusion: In postmenopausal women, obesity, dyslipidemia, hyperglycemia and the presence of metabolic syndrome were predictive factors for endometrial polyp.

Key words: Endometrium; Risk Factors; Menopause; Polyps; Metabolic Syndrome X.

Introdução

Pólipos endometriais são neofomações focais da camada basal do endométrio acometendo entre 7,8% e 34,9% das mulheres, a depender do método diagnóstico utilizado e da população estudada (1–4). Sua prevalência é maior entre mulheres que se encontram na faixa etária dos 40 aos 60 anos, e duas vezes maior entre mulheres na pós-menopausa comparativamente ao período de menacme (3,5–8). São responsáveis por 21% a 28% de todas as causas de sangramento uterino na pós-menopausa, configurando relevante condição para o diagnóstico diferencial da neoplasia endometrial (9–11).

A incidência de câncer de endométrio associado aos pólipos está em torno de 3,5%, variando segundo a maioria dos estudos entre 0% a 4,8%, sendo que este risco é maior em mulheres na pós-menopausa com sangramento (11–13). Como fatores de risco para o desenvolvimento de pólipos endometriais, bem como para degeneração maligna dos mesmos, são considerados idade avançada, nuliparidade, menarca precoce, menopausa tardia, obesidade, diabetes, hipertensão e uso de tamoxifeno (14,15).

A síndrome metabólica (SM) é definida como um conjunto de fatores de riscos metabólicos que incluem obesidade abdominal, dislipidemia, hipertensão arterial e disglícemia (resistência à insulina, intolerância à glicose, ou diabetes) (16,17). Resistência à insulina e distúrbios do metabolismo de carboidratos são comuns em mulheres com patologias endometriais (18). Estudos epidemiológicos têm relatado associações de risco de desenvolvimento do câncer endometrial com os componentes individuais da SM, com destaque para obesidade, hiperglicemia, hipertensão arterial e

aumento nos níveis de triglicérides, o que poderia também associar a SM aos pólipos endometriais, porém, esse envolvimento permanece incerto (19–22).

A prevalência dos pólipos endometriais na pós-menopausa é bastante significativa, sendo causa comum de sangramento uterino anormal, o que ocasiona recorrentes discussões sobre seu diagnóstico diferencial com a neoplasia do endométrio. Em virtude da ampla utilização da ultrassonografia transvaginal na avaliação ginecológica de rotina, o achado incidental de espessamentos difusos ou focais da camada endometrial sugere, com frequência, uma investigação mais invasiva, com a realização de histeroscopia diagnóstica e biópsia endometrial, uma vez que nenhum parâmetro ultrassonográfico mostrou-se fidedigno na diferenciação entre pólipo e câncer endometrial (13). Diante da observação de um aumento na prevalência dos pólipos endometriais concomitantemente a obesidade e SM, o presente estudo procurou avaliar fatores clínicos preditivos do desenvolvimento dos pólipos endometriais em mulheres na pós-menopausa.

Métodos

Desenho do Estudo e Seleção da Amostra

Trata-se de estudo clínico, analítico, transversal e comparativo. O grupo populacional foi constituído de pacientes atendidas no Ambulatório de Histeroscopia e no Ambulatório de Climatério & Menopausa, da Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB), no período de 2000 a 2013. O cálculo do tamanho amostral foi embasado no

estudo de Miranda et al. que relatam a ocorrência de pólipo endometrial em aproximadamente 30% de mulheres na pós-menopausa (23). Considerando essa frequência, com nível de significância de 5%, margem de erro de 8% e confiabilidade de 95%, foi estimada a necessidade de avaliar, no mínimo, 126 mulheres com pólipo endometrial.

Foram incluídas na pesquisa mulheres com data da última menstruação há pelo menos 12 meses e idade ≥ 45 anos. No grupo de estudo as pacientes apresentavam diagnóstico anatomopatológico de pólipo endometrial após realização de polipectomia (laudos fornecidos pelo Departamento de Patologia da FMB) (**Figura 1**). A partir de um banco de dados, o grupo controle foi constituído de mulheres sem história de sangramento na pós-menopausa e sem espessamento endometrial à ultrassonografia transvaginal (USTV), com eco endometrial ≤ 5 mm, na proporção de um caso para dois controles (1:2). Não participaram mulheres com dados clínicos incompletos, sendo incluídas no estudo 132 pacientes com pólipo endometrial e 264 controles assintomáticos na pós-menopausa.

Foram esclarecidos, para as pacientes selecionadas, os objetivos do estudo e procedimentos a que seriam submetidas, e solicitadas assinaturas do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), exigência da resolução nº 196/outubro/96 do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde, após aprovação pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP.

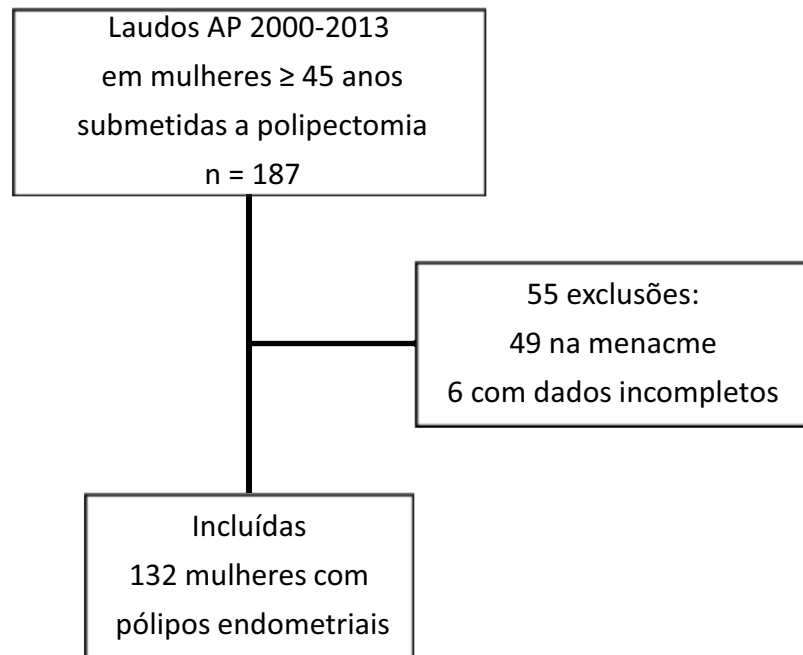


Figura 1- Fluxograma das pacientes com pólipo endometrial incluídas no estudo.

Avaliação Clínica, Laboratorial e Ultrassonográfica

A partir de análise do prontuário médico das pacientes, foram coletados os seguintes dados: idade, idade e tempo de menopausa, paridade, tabagismo, uso de terapia de hormonal (TH), história pessoal de doença cardiovascular (DCV), hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes, dislipidemias e pressão arterial. A medida da pressão arterial foi aferida com a paciente sentada com o antebraço direito apoiado no nível do precórdio, palma da mão para cima, com uso de esfigmomanômetro aneróide padrão. Foram consideradas com síndrome metabólica as mulheres que apresentaram três ou mais critérios diagnósticos propostos pelo *US National Cholesterol Education Program / Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III)* (2001): circunferência da cintura > 88 cm; triglicerídeos \geq 150 mg/dL; HDL colesterol <

50 mg/dL; pressão arterial $\geq 130/85$ mmHg; glicose de jejum ≥ 100 mg/dL ou sob terapia (24).

Foram obtidos os seguintes dados para avaliação antropométrica: peso, altura, índice de massa corpórea ($IMC = \text{peso}/\text{altura}^2$) e circunferência da cintura (CC). Para mensuração do peso, utilizou-se balança antropométrica eletrônica, tipo plataforma da marca Filizola®, graduada a cada 100g, capacidade até 150 kg, com precisão de 0,1 kg, com paciente descalça e o mínimo de roupa. A estatura foi determinada em estadiômetro vertical afixado a balança, com precisão de 0,1 cm, sendo a paciente orientada a manter-se em posição ortostática, com braços ao lado do corpo, cabeça orientada a frente, descalça, mantendo os pés juntos e em inspiração profunda. Foram empregados os critérios da *World Health Organization* de 2002 para classificação das pacientes conforme o IMC: $\leq 24,9$ kg/m² normal, de 25 a 29,9 kg/m² sobrepeso e $\geq 30,0$ kg/m² obesidade. Para a medida da cintura foi considerada a menor circunferência entre a última costela e a crista ilíaca ântero-superior, sendo a leitura realizada no momento da expiração. Foi considerada aumentada quando acima de 88 cm (24).

Foram realizadas avaliações do perfil lipídico e glicídico pela mensuração do colesterol total (CT), HDL, LDL, triglicerídeos (TG) e glicose de jejum, assim como da proteína C-reativa (PCR). Todas as avaliações bioquímicas foram realizadas pelo Laboratório de Análises Clínicas da FMB. As mensurações de triglicerídeos, CT, HDL, glicose e PCR foram processadas pelo analisador bioquímico automático, modelo Vitros 950® pelo método colorimétrico de química seca (Johnson & Johnson, Rochester, NY, EUA). O método é linear até 800mg/dL para TG e 900mg/dL para CT. O LDL foi obtido pela fórmula de Friedewald *et al.*, subtraindo-se o valor do CT, da soma

do HDL e do TG dividido por cinco (25). Os valores considerados ótimos foram: CT <200 mg/dL, HDL >50mg/dL, LDL <100 mg/dL, TG <150 mg/dL, glicemia <100mg/dL e PCR <1,0 mg/dl (24,26).

A avaliação da espessura endometrial foi realizada por meio da ultrassonografia transvaginal (USTV) pelo Serviço de Radiodiagnóstico da FMB. Foi utilizado o aparelho Power Vision 6000 (Toshiba, Tóquio, Japão) com transdutor endovaginal de 7,5 MHz. A espessura endometrial, medida na incidência sagital de uma camada basal a outra, foi considerada normal quando ≤ 5 mm (27).

Análise Estatística

A partir dos dados foram construídas as tabelas das variáveis que influenciam no risco para desenvolvimento de pólipos endometriais, segundo grupo de mulheres na pós-menopausa submetidas à polipectomia e sem pólipos endometriais (controle). Para análise dos dados foram calculados as médias e desvio padrão para as variáveis quantitativas e os percentuais para as variáveis qualitativas. Para comparação entre os grupos em relação às características quantitativas (clínicas, antropométricas e bioquímicas) foi empregado o Teste *t-Student* e a distribuição Gama (para os dados com distribuição assimétrica). Na associação entre a frequência das características clínicas categóricas foi empregado o Teste do Qui-quadrado ou Exato de Fisher. Foi realizada análise multivariada por regressão logística binária, considerando-se nível de significância $P < 0,05$ e intervalo de confiança (IC) de 95%, com cálculo da respectiva *odds ratio* (OR), sendo o grupo de mulheres submetidas a polipectomia como resposta comparada ao controle como base, para se observarem as possíveis associações existentes entre o risco de desenvolvimento do pólipo endometrial (variável

dependente) e as variáveis influentes do risco (variáveis independentes), sendo ajustada para idade e tempo de menopausa (variáveis confundidoras). Todas as variáveis analisadas foram testadas através do ajuste do modelo de regressão logística múltipla utilizando procedimento “stepwise” para as variáveis que apresentaram diferença significativa. Os testes estatísticos foram bilaterais e o nível de significância adotado foi de 5%. As análises foram realizadas utilizando-se o *Statistical Analyses System* (SAS), versão 9.2, pelo Escritório de Apoio à Pesquisa (EAP) da Faculdade de Medicina de Botucatu que deu o atendimento metodológico e conduziu os procedimentos estatísticos.

Resultados

As características clínicas, antropométricas, bioquímicas e ultrassonográficas das pacientes na pós-menopausa submetidas à polipectomia (n=132) e controle (n=296) estão representadas nas Tabelas de 1 a 3. Na Tabela 1 verificou-se que os grupos foram homogêneos para as seguintes variáveis: pressão arterial sistólica e diastólica, valores de triglicérides e PCR ($P>0,05$). Observou-se diferença estatisticamente significativa quanto à idade, idade da menopausa e tempo de menopausa, paridade, IMC, CC, e nos valores médios de colesterol total, HDL, LDL, glicose e espessura endometrial. As pacientes com pólipo endometrial apresentaram idade mais avançada (média de 60,7 anos vs 54,8 anos) ($P<0,0001$), maior idade da ocorrência da menopausa (média de 49,4 anos vs 47,6 anos) ($P=0,0001$) e maior tempo de menopausa (média 11,3 anos vs 7,2 anos) ($P<0,0001$) quando comparadas ao controle (Tabela 1). No grupo de pólipo endometrial, as mulheres tiveram mais filhos (média de 3,8 filhos vs 2,8 filhos) ($P<0,0001$) que no controle. Os valores médios do

IMC demonstraram que as pacientes com pólipos endometriais foram classificadas predominantemente como obesas enquanto as pacientes do grupo controle foram classificadas predominantemente como sobrepeso ($P < 0,0001$). A medida da CC foi maior entre as pacientes com pólipos endometriais (média de 115,6 cm vs 93,1 cm) ($P = 0,0001$) quando comparadas ao controle (Tabela 1). Os valores médios de colesterol total ($P = 0,011$), LDL ($P = 0,048$) e glicose ($P < 0,0001$) mostraram-se superiores nas mulheres com pólipos endometriais, enquanto o HDL mostrou-se inferior ($P = 0,012$). A espessura endometrial encontrava-se em média 4 vezes maior nas pacientes com pólipos endometriais quando comparado ao grupo controle (média de 12,1 mm vs 3,1 mm) ($P < 0,0001$). (Tabela 1).

Na Tabela 2 observou-se a associação das características clínicas entre as mulheres na pós-menopausa com e sem pólipos endometriais. Maior porcentagem das mulheres com pólipos endometriais encontrava-se na faixa etária entre 55 e 65 anos (63,8%) enquanto que o controle encontrava-se abaixo dos 55 anos (54,6%) ($P < 0,0001$). Em relação ao tempo de menopausa, verificou-se que 46,2% das pacientes com pólipos endometriais apresentavam-se acima de 10 anos de pós-menopausa enquanto 48,9% das pacientes do controle com menos de 5 anos ($P < 0,0001$). Em ambos os grupos, maior porcentagem das mulheres tinham mais de dois filhos (66,7% nos casos e 54,6% nos controles) (Tabela 2). Entre as pacientes com pólipos endometriais, menor porcentagem relatou tabagismo atual quando comparadas ao grupo controle (11,4% vs 20,5%, respectivamente) ($P = 0,027$). A maioria das pacientes com pólipos endometriais era obesa (72%) enquanto no controle, dividiam-se entre sobrepeso (39,4%) e obesidade (39%) ($P < 0,0001$). Quanto aos antecedentes pessoais, observou-se maior incidência de diabetes, hipertensão e dislipidemias nas pacientes

com pólipo endometrial (28,8%; 75,8% e 56,1%; respectivamente) quando comparadas ao controle (6,8%; 40,9% e 13,3%; respectivamente) ($P < 0,0001$). De acordo com o NCEP/ATP III, 48,5% das mulheres com pólipo endometrial e 33,3% do grupo controle foram classificadas como portadoras da síndrome metabólica (SM), com diferença significativa entre os grupos ($P = 0,004$) (Tabela 2).

Na Tabela 3 verificou-se a associação das características laboratoriais e ultrassonográficas entre os grupos. Observou-se diferença significativa na distribuição percentual quanto ao HDL ($P = 0,026$) e glicose ($P < 0,0001$), sendo que menor porcentagem de mulheres com pólipo endometrial tinham valores considerados ótimos quando comparadas ao controle (47,7% vs 62,5% e 47,7% vs 79,2%, respectivamente). O espessamento endometrial foi encontrado em 92,4% das pacientes com pólipo do endométrio e em nenhuma paciente do controle, de acordo com o critério de inclusão do grupo ($P < 0,0001$) (Tabela 3).

A análise do risco para formação de pólipo endometrial na presença de variáveis influentes, ajustados para idade e tempo de menopausa, está demonstrada na Tabela 4. Em relação ao grupo controle, apresentaram maior chance de desenvolvimento do pólipo endometrial as pacientes com: IMC ≥ 25 kg/m² (OR 4,66; IC 95% 2,16-10,05); pelo menos 1 filho (OR 5,18; IC 95% 1,27-21,12); glicose ≥ 100 mg/dl (OR 2,83; IC 95% 1,36-5,90); dislipidemia (OR 7,02; IC 95% 3,70-13,32), diabetes (OR 2,58; IC 95% 1,05-6,32) e síndrome metabólica (OR 2,76; IC 95% 1,18-6,46). As demais variáveis analisadas não influenciaram significativamente no risco para o desenvolvimento do pólipo endometrial (Tabela 4).

Tabela 1. Comparação das características clínicas, laboratoriais e ultrassonográficas entre as mulheres na pós-menopausa com (n=132) e sem (n=264, controle) pólipos endometriais.

Parâmetros	Pólipo Endometrial	Controle	P valor
Idade (anos)	60.7 (6.4)	54.8 (6.6)	<.0001*
Idade da menopausa (anos)	49.4 (4.4)	47.6 (4.2)	0.0001 [#]
Tempo de menopausa (anos)	11.3 (7.6)	7.2 (5.8)	<.0001 [#]
Paridade (nº. de filhos)	3.8 (2.37)	2.8 (1.82)	<.0001 [#]
IMC (kg/m ²)	33.0 (6.0)	29.0 (5.2)	<.0001*
CC (cm)	115.6 (12.0)	93.1 (12.9)	0.0001*
PAS (mmHg)	130.6 (15.3)	128.5 (17.5)	0.256*
PAD (mmHg)	81.3 (10.2)	79.4 (10.9)	0.109*
Colesterol Total (mg/dl)	216.9 (54.5)	203.5 (35.1)	0.011*
HDL (mg/dl)	49.4 (12.7)	53.4 (11.5)	0.012*
LDL (mg/dl)	130.8 (40.5)	119.7 (33.7)	0.048*
Triglicérides (mg/dl)	168.2 (84.5)	152.2 (66.6)	0.082 [#]
Glicose (mg/dl)	113.7 (46.30)	94.6 (20.79)	<.0001 [#]
PCR (mg/dl)	0.7 (0.6)	0.6 (0.5)	0.156 [#]
USTV EE (mm)	12.1 (6.0)	3.1 (1.2)	<.0001 [#]

Valores médios (desvio padrão).

IMC, índice de massa corpórea; CC, circunferência da cintura; PAS, pressão arterial sistólica; PAD, pressão arterial diastólica; HDL, lipoproteína de alta densidade; LDL, lipoproteína de baixa densidade; PCR, proteína C-reativa; USTV EE, eco endometrial ao ultrassom transvaginal.

Diferença significativa se $P < 0.05$ (*Teste *t-Student* e [#]Teste de Distribuição Gama).

Tabela 2. Associação das características clínicas entre as mulheres na pós-menopausa com (n=132) e sem (n=264, controle) pólipos endometrial.

Características	Pólipo Endometrial	Controle	P valor *
Faixa etária (anos)			<.0001
< 55	20 (15.2)	144(54.6)	
55-65	84 (63.8)	99 (37.5)	
≥ 65	28 (21.0)	21 (7.9)	
Tempo de menopausa (anos)			<.0001
≤ 5	40 (30.3)	129 (48.9)	
6-10	31 (23.5)	75 (28.4)	
> 10	61 (46.2)	60 (22.7)	
Paridade			0.012
0	5 (3.8)	31 (11.7)	
≤ 2	39 (29.5)	89 (33.7)	
>2	88 (66.7)	144 (54.6)	
Tabagismo atual			0.027
Sim	15 (11.4)	54 (20.5)	
Não	117 (88.6)	210 (79.5)	
Uso de TH			0.266
Sim	22 (16.7)	58 (22.0)	
Não	110 (83.3)	206 (78.0)	
IMC (kg/m ²)			<.0001
≤ 24.9	14 (10.6)	57 (21.6)	
25 - 29.9	23 (17.4)	104 (39.4)	
≥ 30	95 (72.0)	103 (39.0)	
Diabetes			<.0001
Sim	38 (28.8)	18 (6.8)	
Não	94 (71.2)	246 (93.2)	
HAC			<.0001
Sim	100 (75.8)	108 (40.9)	
Não	32 (24.2)	156 (59.1)	
Dislipidemia			<.0001
Sim	74 (56.1)	35 (13.3)	
Não	58 (43.9)	229 (86.7)	
SM			0.004
Sim	64 (48.5)	88 (33.3)	
Não	68 (51.5)	176 (66.7)	

Valores expressos em números e porcentagem entre parênteses.

TH, terapia hormonal; IMC, índice de massa corporal; HAC, hipertensão arterial crônica; SM, síndrome metabólica.

*Diferença significativa entre grupos ($P<0.05$) (Teste Qui-Quadrado).

Tabela 3. Associação das características laboratoriais e ultrassonográficas entre as mulheres na pós-menopausa com (n=132) e sem (n=264, controle) pólipos endometriais.

Características	Pólipo Endometrial	Controle	P valor *
Colesterol total (mg/dl)			0.271
< 200	59 (44.7)	137 (51.9)	
≥ 200	73 (55.3)	127 (48.1)	
HDL (mg/dl)			0.026
≥ 50	63 (47.7)	165 (62.5)	
< 50	69 (52.3)	99 (37.5)	
LDL (mg/dl)			0.528
< 100	29 (21.9)	69 (26.1)	
≥ 100	103 (78.1)	195 (73.9)	
Triglicérides (mg/dl)			0.441
< 150	67 (50.7)	147 (55.7)	
≥ 150	65 (49.3)	117 (44.3)	
Glicose (mg/dl)			<.0001
< 100	63 (47.7)	209 (79.2)	
≥ 100	69 (52.3)	55 (20.8)	
USTV EE (mm)			<.0001**
≤ 5	10 (7.6)	264 (100.0)	
>5	122 (92.4)	0 (0.0)	

Valores expressos em números e porcentagem entre parênteses.

HDL, lipoproteína de alta densidade; LDL, lipoproteína de baixa densidade; USTV EE, eco endometrial ao ultrassom transvaginal.

*Diferença significativa entre grupos ($P < 0.05$) (*Teste Qui-Quadrado e **Teste Exato de Fisher)

Tabela 4. Análise multivariada em função das variáveis influentes no risco para pólipo endometrial entre as mulheres na pós-menopausa.

Variáveis*	Odds ratio (OR) [#]	IC 95%	Valor de P*
IMC \geq 25 kg/m ²	4.66	2.16 – 10.05	<.0001
Paridade (\geq 1 filho)	5.18	1.27 – 21.12	0.022
Glicemia \geq 100 mg/dl	2.83	1.36 – 5.90	0.007
Dislipidemia	7.02	3.70 – 13.32	<.0001
Diabetes	2.58	1.05 – 6.32	0.038
Síndrome Metabólica	2.76	1.18 – 6.46	0.019

IC, intervalo de confiança; IMC, índice de massa corpórea.

*Apresentados apenas os resultados estatisticamente significativos; demais variáveis não mostraram significância.

[#]Odds Ratio (OR) ajustado para idade e tempo de menopausa

*Diferença significativa se $p < 0,05$ (regressão logística).

Discussão

Os pólipos endometriais são atualmente a principal indicação de histeroscopia ambulatorial e cirúrgica. Contudo não há consenso estabelecido para seu melhor manejo, bem como critérios ou marcadores bioquímicos que indiquem com segurança seu potencial de malignidade (28). A observação da mudança dos padrões de esteroidogênese durante a menopausa, predispondo ao aparecimento dos pólipos endometriais e da obesidade central e a elevada ocorrência da SM, despertou o interesse por investigar marcadores clínicos que pudessem prever o risco para o desenvolvimento dos pólipos, neste período específico da vida da mulher. No presente estudo, em mulheres na pós-menopausa, a obesidade, a dislipidemia, a hiperglicemia e a presença de síndrome metabólica (SM) foram fatores preditivos para o desenvolvimento de pólipo endometrial.

A SM está associada com modificações orgânicas sistêmicas, em especial a obesidade central que contribui para resistência a insulina (RI), a dislipidemia e hipertensão arterial e, induz a um estado pro-inflamatório com liberação de inúmeros mediadores, tais como proteína C-reativa, fator de necrose tumoral, interleucina 6 e leptina (29,30). No ambiente endometrial, a presença de alterações inflamatórias acompanha o padrão sistêmico, com liberação desses mesmos mediadores, podendo representar condição indispensável para o desenvolvimento das patologias endometriais (31). Nesta pesquisa, de acordo com o NCEP/ATP III, 48,5% das mulheres com pólipo endometrial e 33,3% do grupo controle foram classificadas como portadoras da SM, com diferença significativa entre os grupos. Esses dados estão em concordância com vários estudos que encontraram uma prevalência de SM em mulheres na pós-menopausa variando de 31% a 54,6% (Petri Nahas et al. 2009;

Figueiredo Neto et al. 2010). Na análise do risco para formação de pólipo endometrial, apresentou maior chance de desenvolvimento do pólipo as pacientes com IMC ≥ 25 kg/m² (OR 4,66), glicose ≥ 100 mg/dl (OR 2,83) e que apresentavam dislipidemia (OR 7,02), diabetes (OR 2,58) e SM (OR 2,76).

Estudos epidemiológicos têm relatado associações de risco de desenvolvimento do câncer endometrial com os componentes individuais da SM, incluindo obesidade, diabetes e hipertensão, com possível associação também com os pólipos endometriais (19–22). Contudo, outros estudos têm demonstrado que, embora a hipertensão, diabetes e obesidade sejam variáveis significativamente associadas aos pólipos endometriais, estas perdem significância quando são realizados estudos de regressão logística multivariada ajustada para idade (11,15). No presente estudo as pacientes com pólipo endometrial apresentaram idade mais avançada, com maior idade da menopausa e tempo de menopausa quando comparadas ao controle. Diversos estudos demonstraram risco maior para o desenvolvimento de pólipos e do câncer de endométrio com o avançar da idade e com o tempo transcorrido de menopausa, sendo estes fatores considerados como fatores de risco independentes para o desenvolvimento destas condições (13,15).

Neste estudo foi observado que maior porcentagem de mulheres com pólipo era obesa (72%) quando comparadas as mulheres sem alterações endometriais (39%). Concomitantemente, a medida da cintura também foi maior entre as pacientes com pólipo endometrial. A obesidade androgênica ou central é metabolicamente diferente da ginecóide, pois apresenta maiores taxas de lipólise com repercussões negativas sobre o perfil lipídico, aumentando ácidos graxos livres e triglicerídeos e reduzindo os valores de HDL (33–36). Os ácidos graxos livres, ocupando os receptores de insulina,

induzem a RI por interferirem com o sinal de transcrição da insulina e, portanto, no transporte de glicose (29). A insulina em altas concentrações liga-se aos receptores do Fator de Crescimento Semelhante à Insulina (IGF-I), elevando a produção de androgênios, que somada com a redução da proteína carreadora dos hormônios sexuais (SHBG), ocasionada pela obesidade, provoca aumento na biodisponibilidade dos estrogênios, principalmente da estrona (37). No endométrio o incremento do IGF-I representa também um possível fator de proliferação local acarretando em alterações endometriais (38).

Em 2014, Pinheiro et al examinaram a imunoexpressão do receptor de estrogênio (RE), receptor de progesterona (RP), Bcl-2, ciclo-oxigenase-2 (COX-2) e Ki67 em pólipos endometriais e sua associação com a obesidade. Foram incluídas 515 mulheres na pré-menopausa e pós-menopausa submetidas à histeroscopia com diagnóstico histológico de pólipos benignos. Nas mulheres na pós-menopausa, a imunoexpressão da Cox-2 e Bcl-2 no epitélio glandular foi maior em obesas do que em mulheres não-obesas. Pólipos de mulheres obesas tiveram maior expressão do RP nos compartimentos glandulares e estromais. A expressão de Cox-2 e Bcl-2 foi maior no compartimento glandular. Estes dados sugerem que a etiologia e patogênese de pólipos em mulheres obesas parecem estar associadas com o RP, a inibição de apoptose e mecanismos celulares associados com a inflamação (31). O aumento dos níveis de Cox-2 e Ki67 parecem estar associados com a obesidade. Em estudo realizado por Gao et al, maior concentração de leptina causada pela obesidade aumentou a produção e ação de Cox-2, que por sua vez, aumentou a anfigênese e proliferação celular. Este mecanismo pode explicar a maior frequência de pólipos endometriais em mulheres obesas (39).

Na presente pesquisa observou-se maior incidência de diabetes, hipertensão e dislipidemias (28,8%, 75,8% e, 56,1%, respectivamente) nas pacientes com pólipos endometrial quando comparadas ao controle (6,8%, 40,9% e, 13,3%, respectivamente). Menor porcentagem de mulheres com pólipos endometrial apresentava valores considerados ótimos de HDL e glicose quando comparadas ao controle (47,7% vs 62,5% e 47,7% vs 79,2%, respectivamente). Resistência à insulina e distúrbios do metabolismo de carboidratos são comuns em mulheres com patologias endometriais (18). Dos componentes envolvidos na SM, a obesidade abdominal pode ser considerada como o elemento-chave no desenvolvimento da neoplasia endometrial, porém, parece também haver significância nesta associação com hiperglicemia, hipertrigliceridemia e hipertensão arterial (22).

Em relação aos valores pressóricos, sistólico e diastólico, a maioria das pacientes hipertensas deste estudo encontrava-se sob terapia medicamentosa, possivelmente justificando a ausência de diferenças significativas entre os grupos. O mecanismo do desenvolvimento dos pólipos endometriais associado à hipertensão arterial não está bem esclarecido, mas sugere-se que o uso de hipotensores pode determinar efeito proliferativo no endométrio, o que justifica a maior prevalência dessas lesões em mulheres hipertensas (40,41).

As mulheres com pólipos endometrial tiveram mais filhos quando comparadas ao grupo controle (média de 3,8 vs 2,8 filhos). Além do mais, a análise de risco demonstrou maior chance de desenvolvimento do pólipos endometrial em pacientes que tinham pelo menos 1 filho (OR 5,18). A multiparidade é classicamente considerada como fator protetor para patologias endometriais ao diminuir o estímulo estrogênico no endométrio durante a gestação (42). Por outro lado, a redução da produção

estrogênica e progestagênica, decorrente da falência ovariana com o advento da menopausa, associa-se a modificações na proliferação e apoptose celular, predispondo ao desenvolvimento dos pólipos endometriais (43,44). Contudo, o achado neste estudo que a multiparidade estaria associada a um risco aumentado para o desenvolvimento do pólipo de endométrio deve ser analisado com cautela, uma vez que a maioria da população estudada foi constituída por mulheres multíparas em ambos os grupos (66,7% vs 54,6%). Consideramos que essa característica epidemiológica de nossa população local possa ser considerada como um viés deste resultado.

Entre as pacientes com pólipo endometrial, menor porcentagem relatou tabagismo atual quando comparadas ao grupo controle (11,4% vs 20,5%, respectivamente). Apesar de este dado sugerir fator protetor, outros estudos não encontraram relação entre tabagismo e desenvolvimento dos pólipos endometriais (37,45,46). Em virtude dos riscos desencadeados pelo tabagismo, especialmente de eventos cardiovasculares na pós-menopausa, não existem dúvidas quanto às orientações de abolição a esse hábito.

O uso de terapia hormonal (TH) em mulheres na pós-menopausa parece reduzir o desenvolvimento dos pólipos endometriais, ao causar diminuição da atividade proliferativa e estimular a apoptose (47–49). Esse efeito é melhor observado quando utiliza-se progestagênios com alta ação antiestrogênica (48). O uso de TH em mulheres na pós-menopausa portadoras de SM tem efeito positivo sobre a resistência insulínica e reduz o acúmulo de gordura visceral (24,50). Em mulheres com SM, os benefícios observados são decorrentes principalmente pela ação estrogênica, sendo indicado o uso de progestagênios neutros para o melhor resultado da TH (51). Contudo, em nosso

estudo não foi observada nenhuma relação no desenvolvimento do pólipo endometrial com o uso de TH. Ressalta-se que a pequena porcentagem de usuárias de TH em ambos os grupos (16,7% nos casos vs 22% nos controles) pode ter sido fator limitante nesta observação.

Ao utilizarmos a medida da espessura endometrial ≤ 5 mm como critério de inclusão das mulheres do grupo controle, o espessamento endometrial acima de 5 mm foi verificado em 92,4% das mulheres com pólipo endometrial. Neste critério de inclusão cabe um possível viés de seleção se considerarmos uma prevalência de 6,7% de patologias endometriais em pacientes com espessura endometrial considerada normal (27). Entretanto nesta pesquisa foram excluídas do grupo controle mulheres com histórico de sangramento na pós-menopausa. O uso da ultrassonografia transvaginal tem se configurado como um método de rastreamento para as patologias do endométrio, ao direcionar investigações mais invasivas como a histeroscopia e a biópsia endometrial, visto não apresentar nenhum parâmetro confiável para a confirmação diagnóstica (13).

As alterações hormonais e inflamatórias da SM parecem estar intrinsecamente correlacionadas com as condições predisponentes para o desenvolvimento das doenças do endométrio. O avançar da idade e o status pós-menopáusicos podem ser considerados como o gatilho para uma série de modificações micromoleculares que irão conduzir a distúrbios biorreguladores do organismo feminino com o envelhecer. Uma compreensão desta microesfera em futuras pesquisas poderá aprimorar o tratamento e acompanhamento, hoje preconizado, das mulheres na pós-menopausa, sobretudo naquelas que apresentam alterações endometriais. Apesar da contínua controvérsia na literatura, este estudo demonstrou que em mulheres na pós-

menopausa, a obesidade, a dislipidemia, a hiperglicemia e a presença de síndrome metabólica foram fatores preditivos para o desenvolvimento de pólipos endometriais.

Referências

1. Fabres C, Alam V, Balmaceda J, Zegers-Hochschild F, Mackenna A, Fernandez E. Comparison of ultrasonography and hysteroscopy in the diagnosis of intrauterine lesions in infertile women. *J Am Assoc Gynecol Laparosc.* 1998;5(4):375–8.
2. Anastasiadis PG, Koutlaki NG, Skaphida PG, Galazios GC, Tsikouras PN, Liberis VA. Endometrial polyps: prevalence, detection, and malignant potential in women with abnormal uterine bleeding. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2000;21(2):180–3.
3. 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.
4. 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.
5. Van Bogaert LJ. Clinicopathologic findings in endometrial polyps. *Obstet Gynecol.* 1988;71(5):771–3.
6. Gaglione R, Valentini AL, Pistilli E, Nuzzi NP. A comparison of hysteroscopy and hysterosalpingography. *Int J Gynaecol Obstet.* 1996;52(2):151–3.
7. 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.
8. 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;18(13):3819–23.
9. Nagele F, O'Connor H, Davies A, Badawy A, Mohamed H, Magos A. 2500 outpatient diagnostic hysteroscopies. *Obstet Gynecol.* 1996;88(1):87–92.

10. Golan A, Sagiv R, Berar M, Ginath S, Glezerman M. Bipolar electrical energy in physiologic solution--a revolution in operative hysteroscopy. *J Am Assoc Gynecol Laparosc.* 2001;8(2):252–8.
11. 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.
12. Armenia CS. Sequential relationship between endometrial polyps and carcinoma of the endometrium. *Obstet Gynecol.* 1967;30(4):524–9.
13. Dias DS, Bueloni-Dias FN, Dias R, Nahás-Neto J, Petri Nahás EA, Leite NJ, et al. Usefulness of clinical, ultrasonographic, hysteroscopic, and immunohistochemical parameters in differentiating endometrial polyps from endometrial cancer. *J Minim Invasive Gynecol.* 2014;21(2):296–302.
14. Cohen I. Endometrial pathologies associated with postmenopausal tamoxifen treatment. *Gynecol Oncol.* 2004;94(2):256–66.
15. Nappi L, Indraccolo U, Di Spiezio Sardo A, 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.
16. Schneider JG, Tompkins C, Blumenthal RS, Mora S. The Metabolic Syndrome in Women. *Cardiol Rev.* 2006;14:286–91.
17. Solymoss BC, Bourassa MG, Marcil M, Levesque S, Varga S, Campeau L. Long-term rates of cardiovascular events in patients with the metabolic syndrome according to severity of coronary-angiographic alterations. *Coron Artery Dis.* 2009;20(1):1–8.
18. Kacalska-Janssen O, Rajtar-Ciosek A, Zmaczyński A, Wyroba J, Milewicz T, Krzyczkowska-Sendrakowska M, et al. Markers of insulin resistance in perimenopausal women with endometrial pathology. *Ginekol Pol.* 2013;84(11):922–9.
19. Soler M, Chatenoud L, Negri E, Parazzini F, Franceschi S, la Vecchia C. Hypertension and hormone-related neoplasms in women. *Hypertension.* 1999;34(2):320–5.
20. Weiderpass E, Persson I, Adami HO, Magnusson C, Lindgren A, Baron JA. Body size in different periods of life, diabetes mellitus, hypertension, and risk of postmenopausal endometrial cancer (Sweden). *Cancer Causes Control.* 2000;11(2):185–92.
21. Anderson KE, Anderson E, Mink PJ, Hong CP, Kushi LH, Sellers TA, et al. Diabetes and endometrial cancer in the Iowa women's health study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2001;10(6):611–6.

22. Esposito K, Chiodini P, Capuano A, Bellastella G, Maiorino MI, Giugliano D. Metabolic syndrome and endometrial cancer: a meta-analysis. *Endocrine*. 2014;45:28–36.
23. Miranda S, Gomes M, Silva I, Girão M. Pólipos endometriais: aspectos clínicos, epidemiológicos e pesquisa de polimorfismos. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2010;32(7):327–33.
24. Expert Panel on Detection, Evaluation and T of HBC in A. Executive summary of the third report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001;285(19):2486–97.
25. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem*. 1972;18(6):499–502.
26. Ridker PM. Cardiology patient page. C-reactive protein: a simple test to help predict risk of heart attack and stroke. *Circulation*. 2003;108(12):e81–5.
27. Hartman A, Wolfman W, Nayot D, Hartman M. Endometrial thickness in 1,500 asymptomatic postmenopausal women not on hormone replacement therapy. *Gynecol Obstet Invest*. 2013;75(3):191–5.
28. Dias DS, Bueloni-Dias FN, Dias R, Nahás-Neto J, Nahás EAP. Pólipos endometriais e seu risco de malignização: aspectos epidemiológicos, clínicos e imunoistoquímicos. *Femina*. 2013;41(1):33–8.
29. Dandona P, Aljada A, Chaudhuri A, Mohanty P, Garg R. Metabolic syndrome: a comprehensive perspective based on interactions between obesity, diabetes, and inflammation. *Circulation*. 2005;111(11):1448–54.
30. Nahas EAP, de Almeida B da R, Buttros D de AB, Véspoli HDL, Uemura G, Nahas-Neto J. Metabolic syndrome in postmenopausal breast cancer survivors. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2012;34(12):555–62.
31. Pinheiro A, Antunes A, Andrade L, De Brot L, Pinto-Neto AM, Costa-Paiva L. Expression of hormone receptors, Bcl-2, Cox-2 and Ki67 in benign endometrial polyps and their association with obesity. *Mol Med Rep*. 2014;9(6):2335–41.
32. Figueiredo Neto JA, Figuerêdo ED, Barbosa JB, Barbosa FDF, Costa GRC, Nina VJDS, et al. Síndrome metabólica e menopausa: estudo transversal em ambulatório de ginecologia. *Arq Bras Cardiol*. 2010;95(3):339–45.
33. Margolis CF, Sprecher DL, Simbartl LA, Campaigne BN. Male-female differences in the relationship between obesity and lipids/lipoproteins. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1996;20(8):784–90.

34. Berg G, Mesch V, Boero L, Sayegh F, Prada M, Royer M, et al. Lipid and lipoprotein profile in menopausal transition. Effects of hormones, age and fat distribution. *Horm Metab Res.* 2004;36(4):215–20.
35. Grundy SM, Brewer HB, Cleeman JI, Smith SC, Lenfant C. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation.* 2004;109(3):433–8.
36. Zhang C, Rexrode KM, van Dam RM, Li TY, Hu FB. Abdominal obesity and the risk of all-cause, cardiovascular, and cancer mortality: sixteen years of follow-up in US women. *Circulation.* 2008;117(13):1658–67.
37. Webb PM. Commentary: weight gain, weight loss, and endometrial cancer. *Int J Epidemiol.* 2006;35(1):166–8.
38. Serdar Serin I, Ozçelik B, Basbug M, Ozsahin O, Yilmazsoy A, Erez R. Effects of hypertension and obesity on endometrial thickness. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2003;109(1):72–5.
39. Gao J, Tian J, Lv Y, Shi F, Kong F, Shi H, et al. Leptin induces functional activation of cyclooxygenase-2 through JAK2/STAT3, MAPK/ERK, and PI3K/AKT pathways in human endometrial cancer cells. *Cancer Sci.* 2009;100(3):389–95.
40. Okman-Kilic T, Kucuk M. The effects of antihypertensive agents on endometrial thickness in asymptomatic, hypertensive, postmenopausal women. *Menopause.* 2003;10(4):362–5.
41. Martínez-Rubio MP, Alcázar JL. Ultrasonographic and pathological endometrial findings in asymptomatic postmenopausal women taking antihypertensive drugs. *Maturitas.* 2003;46(1):27–32.
42. Bakour SH, Gupta JK, Khan KS. Risk factors associated with endometrial polyps in abnormal uterine bleeding. *Int J Gynaecol Obstet.* 2002;76(2):165–8.
43. 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.
44. 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.
45. Vilodre LC, Bertat R, Petters R, Reis FM. Cervical polyp as risk factor for hysteroscopically diagnosed endometrial polyps. *Gynecol Obstet Invest.* 1997;44(3):191–5.

46. Gul A, Ugur M, Iskender C, Zulfikaroglu E, Ozaksit G. Immunohistochemical expression of estrogen and progesterone receptors in endometrial polyps and its relationship to clinical parameters. *Arch Gynecol Obstet.* 2010;281(3):479–83.
47. Maia H, Maltez A, Studard E, Athayde C, Coutinho EM. Effect of previous hormone replacement therapy on endometrial polyps during menopause. *Gynecol Endocrinol.* 2004;18(6):299–304.
48. 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.
49. Gardner FJE, Konje JC, Bell SC, Abrams KR, Brown LJR, 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.
50. Stevenson JC. Type and route of estrogen administration. *Climacteric.* 2009;12 Suppl 1:86–90.
51. Meirelles RMR. Menopause and metabolic syndrome. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2014;58(2):91–6.

4. Conclusão

Em mulheres na pós-menopausa, a obesidade, a dislipidemia, a hiperglicemia e a presença de síndrome metabólica foram fatores preditivos para o desenvolvimento de pólipos endometriais.

5. Anexos

5.1. Anexo I - Aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da FMB.

 **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




Registrado no Ministério da Saúde
em 30 de abril de 1997

Botucatu, 07 de maio de 2012

Of. 198/2012


Ilustríssima Senhora
Prof^ª. Dr^ª. Eliana Aguiar Petri Nahas
Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da
Faculdade de Medicina de Botucatu

Prezada Dr^ª. Eliana,

Informo que o Projeto de Pesquisa (Protocolo CEP 4201-2012) Aspectos clínicos e anatomopatológicos dos pólipos endometriais em mulheres na pós menopausa usuárias e não usuárias de terapia hormonal, a ser conduzido por Flávia Neves Bueloni, orientada por Vossa Senhoria, recebeu do relator parecer favorável, aprovado em reunião de 07/05/2012.

Situação do Projeto: APROVADO. Os pesquisadores deverão apresentar ao CEP ao final da execução do Projeto o "Relatório Final de Atividades".

Atenciosamente,


Prof. Dr. Trajano Sardenberg
Coordenador do CEP

5.3. Anexo III - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Eu.....tendo sido convidada e informada, concordo em participar do estudo “Aspectos clínicos e anatomopatológico dos pólipos endometriais em mulheres na pós-menopausa usuárias e não usuárias de terapia hormonal” que será realizado sob a responsabilidade da Dra. Flávia N. Bueloni Dias e da Dra. Eliana Aguiar Petri Nahás.

Fui informada de que o objetivo da pesquisa é avaliar os aspectos clínicos dos pólipos do endométrio (pequeno crescimento do tecido que recobre o útero) em mulheres na pós-menopausa. Entendo que minha participação será de autorizar a utilização de meu prontuário médico referente a dados clínicos e do resultado do exame de biópsia do endométrio (retirada do material do meu útero) com diagnóstico de pólipos endometrial, que já foi realizado anteriormente neste serviço. Estou ciente de que os dados são confidenciais e que serão divulgados em revistas científicas, sem identificação da minha pessoa. Estou ciente que os pesquisadores responsáveis estarão disponíveis para responder a quaisquer perguntas, de que minha participação é voluntária e de que tenho o direito de receber informações adicionais sobre o estudo. Fui informada de que posso não concordar com a participação e retirar-me deste estudo, sem prejuízos de cuidados médicos. Caso não me sinta satisfeita poderei entrar em contato com o médico responsável pela pesquisa.

Declaro ter lido e compreendido este consentimento, na qual me foram informados os dados importantes sobre este estudo. Foi-me oferecida ampla oportunidade de fazer perguntas e recebi respostas que me satisfizeram totalmente. Qualquer problema posso ligar para Comitê de Ética em Pesquisa (14)38116143. Estou ciente de que este consentimento será produzido em duas vias de igual teor, de forma que uma será entregue a mim e outra será arquivada pelo pesquisador.

Botucatu, ____/____/____

Assinatura da Participante

Assinatura do Pesquisador

Eliana A. P. Nahas - e-mail: epetri@fmb.unesp.br ou telefoni (14) 38413877

Flávia Bueloni Dias - email: flaviabueloni@hotmail.com ou telefone (14) 991694949

5.4. Anexo IV - Protocolo de Avaliação

IDENTIFICAÇÃO

RG. HC/UNESP: _____
COLAR ETIQUETA

DATA ____/____/____

Nome: _____

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

QUADRO CLÍNICO PRINCIPAL _____

ANTECEDENTES PESSOAIS

	SIM	NÃO
Diabetes		
Hipertensão		
Obesidade	†	
Tabagismo		
Uso de drogas		
Infertilidade no passado		†
DST's		
Cirurgias Pélvico-Abdominal		
Quais _____		

IMC = _____

Outros _____

ANTECEDENTES MENSTRUAIS

Menarca: _____ Ciclos-Intervalos: _____

Duração: _____ Quantidade: _____

Dismenorréia: não () sim () Leve () Moderada () ou 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 Ambulatorial _____

Tipo de Biópsia Ambulatorial (Novak, Pipelle de Cournier, Betocchi) _____

Histeroscopia Cirúrgica Data ___/___/_____ DUM ___/___/_____
Resultado Histopatológico de Polipectomia _____

