

Fatores associados a câncer em pólipos de endométrio de mulheres submetidas à polipectomia histeroscópica

Factors associated with cancer in endometrial polyps in women undergoing hysteroscopic polypectomy

Marcela Aguiar Reis Gonçalves¹

RESUMO

Este estudo teve como objetivo principal analisar a incidência e os fatores associados às lesões precursoras e câncer em pólipos de endométrio de mulheres submetidas à polipectomia. Trata-se de um estudo transversal retrospectivo de natureza descritiva e quantitativa, realizado em um hospital de ensino de referência. A população estudada foi composta por 186 mulheres. As associações de interesse foram verificadas utilizando-se o teste qui-quadrado, adotando-se o nível de significância. Houve associações significativas entre sangramento pós menopausa e hipertensão, diabetes, obesidade e hipotireoidismo. Em relação a malignidade, foi encontrada uma chance de 5,4 vezes maior para mulheres com infertilidade. Entretanto, o tamanho dos pólipos maior que 2cm foi associado a biópsias benignas. Apesar dos fatores de risco para malignidade estarem mais presentes na pós-menopausa, neste estudo houve uma maior prevalência e incidência de pólipos endometriais no menacme e pré-menopausa. Além disso, o sintoma sangramento pós-menopausa foi indicativo de pólipos endometriais e apresentou maior chance de aparecimento em pacientes hipertensas, diabéticas, obesas e com hipotireoidismo.

Palavras-chave: Pólipos Endometriais; Câncer; Sangramento; Pós Menopausa.

ABSTRACT

The main objective of this study was to analyze the incidence and factors associated with precursor lesions and cancer in endometrial polyps in women undergoing polypectomy. This is a retrospective cross-sectional study of a descriptive and quantitative nature, carried out in a reference teaching hospital. The studied population consisted of 186 women. The associations of interest were verified using the chi-square test, adopting the significance level. There were significant associations between postmenopausal bleeding and hypertension, diabetes, obesity and hypothyroidism. Regarding malignancy, a 5.4 times greater chance was found for women with infertility. However, polyp size greater than 2 cm was associated with benign biopsies. Despite the risk factors for malignancy being more present in postmenopause, in this study there was a higher prevalence and incidence of endometrial polyps in menacme and premenopause. In addition, the symptom of postmenopausal bleeding was indicative of endometrial polyps and was more likely to appear in hypertensive, diabetic, obese and hypothyroid patients.

Keywords: Endometrial Polyps; Cancer; Bleeding; Post Menopause.

¹ Médica graduada pela Universidade Federal do Piauí. Mestrado em Ciências e Saúde pela Universidade Federal do Piauí. Residência médica em Ginecologia e Obstetrícia no Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo (HSPE/IAMSPE).
<https://orcid.org/0000-0002-1865-6177>
E-mail: marcela.ginecologia@gmail.com

1. INTRODUÇÃO

Os pólipos endometriais são projeções focais do endométrio. Podem ser sésseis ou pediculados, múltiplos ou solitários, com proporções variadas de glândulas, estroma e vasos sanguíneos. Essas projeções, do ponto de vista clínico, são estruturas benignas que não denotam por si qualquer processo patológico específico (BORGES et al., 2015).

Como os pólipos usualmente ocorrem em mulheres assintomáticas, a sua real frequência não é conhecida, mas a prevalência em pacientes com sangramento uterino anormal (SUA) é descrita como variando de 13 a 50%, dependendo do estudo. Nos últimos anos, com o avanço dos métodos diagnósticos e maior acesso ao ultrassom, o reconhecimento de pólipos endometriais em exames rotineiros tem se tornado cada vez mais frequente (BORGES et al., 2015).

A ocorrência dos pólipos não está limitada a nenhum período etário. Todavia, observa-se um aumento da incidência com o avançar da idade, sendo duas vezes mais comuns entre as mulheres na pós-menopausa em relação ao período reprodutivo. Além da idade, os pólipos endometriais estão associados a fatores de risco, tais como a massa corporal, a hipertensão arterial sistêmica, o diabetes mellitus tipo II, a nuliparidade, o tempo de menopausa, o uso de terapia hormonal e o tratamento com tamoxifeno (CRISPI et al., 2012).

Devido à alta prevalência dos pólipos uterinos e seu possível potencial de malignidade, torna-se importante estudos sobre a sua detecção e remoção. Além disso, determinar fatores associados à malignidade em pólipos endometriais é importante para ajudar a identificar pacientes com alto risco de lesões endometriais malignas na população em geral (WANG et al., 2010).

O presente estudo teve como objetivo avaliar a incidência e fatores associados a lesões precursoras e câncer em pólipos de endométrio de mulheres submetidas à polipectomia por histeroscopia cirúrgica em um hospital de referência.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

O presente estudo foi delineado como transversal retrospectivo de natureza descritiva e quantitativa. A pesquisa foi realizada no Hospital Universitário da

Universidade Federal do Piauí (HU-UFPI), localizado na cidade de Teresina-PI, Brasil, após anuência de sua direção.

A população estudada foi composta por mulheres que realizaram polipectomia histeroscópica no hospital em estudo no período de janeiro 2016 a agosto de 2019. Foram excluídos da amostra menores de 18 anos e as pacientes que apresentaram laudos dos exames ausentes ou incompletos. Foi solicitado ao setor de ginecologia o tamanho da população a ser estudada e com isso foi realizado um cálculo amostral. Com base nisso, a uma população de 357 pacientes, nível de confiança de 95% e margem de erro $\pm 5\%$, a amostra necessária foi de 186 pacientes. A amostra foi obtida por conveniência.

A coleta de dados ocorreu no período de julho a novembro de 2019. Realizou-se um levantamento no sistema de prontuários eletrônicos da Unidade de Saúde da Mulher, do HU/UFPI, de todas as pacientes que realizaram cirurgia histeroscópica para polipectomia no período do estudo.

Os dados foram digitados em dupla planilha no software Microsoft Excel e foram validados para verificação de possíveis erros. Em seguida, foram transportados e analisados no programa *Statistical Package for the Social Sciences*®, versão 21.0, gerando estatísticas descritivas, como média, desvio padrão, mínimos e máximos, para as variáveis quantitativas, e frequências para as qualitativas. Nas análises inferenciais, foi realizado o Teste de *Kolmogorov-Smirnov* para verificação da normalidade das distribuições. Para as variáveis qualitativas, foi realizado o Teste Qui-Quadrado de *Pearson*. Nos casos em que foi verificada significância, ao nível de 5% e intervalo de confiança de 95%, foi calculada a razão de prevalência.

Esse estudo transcorreu em conformidade com a Resolução 466/12, do Conselho Nacional de Saúde (CNS), a qual dispõe sobre os aspectos éticos e legais da pesquisa envolvendo seres humanos, após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Piauí (CEP-HU/EBSERH-UFPI) e parecer consubstanciado no 3.587.582.

3. RESULTADOS

As mulheres participantes do estudo foram caracterizadas quanto aos aspectos sociodemográficos (Tabela 01) e clínico-epidemiológicos (Tabela 02). Do total de

pacientes estudadas, 94,1% (175) se declarou parda, a maioria tinha o ensino fundamental completo 35,7% (66) e a média de idade foi de 51,37 ($\pm 11,46$) anos. Predominaram as pacientes oriundas do interior do Estado 63,4% (118) (Tabela 01).

Tabela 01: Características sociodemográficas das mulheres participantes do estudo (n=186).

Variável	n	Totais		M	DP
		%			
Cor					
Branca	4	2,2%			
Parda	175	94,1%			
Preta	7	3,8%			
Escolaridade					
Fundamental incompleto	34	18,4%			
Fundamental completo	66	35,7%			
Médio incompleto	7	3,8%			
Médio completo	41	22,2%			
Superior incompleto	3	1,6%			
Superior completo	19	10,3%			
Nenhum	15	8,1%			
Idade				51,37	11,46
Proveniência					
Interior	118	63,4%			
Capital	68	36,6%			
TOTAL	186	100%			

Fonte: Elaborado pelos autores (2020).

A Tabela 02 demonstra o perfil clínico-epidemiológico da amostra estudada de acordo com o resultado da biópsia. Para a amostra sem malignidade, a altura média foi de 1,51m ($\pm 0,06$), o peso médio de 73,26 kg ($\pm 14,45$) e o IMC médio de 32,13 kg/m²($\pm 6,24$). Já para as mulheres que apresentaram biópsia positiva a altura média foi de 1,49m, o peso médio de 79kg e o IMC médio de 35, 58kg/m²($\pm 6,12$). Quanto às variáveis clínicas, a média dos níveis de colesterol total foi maior entre as pacientes com biópsia positiva (207,53mg/dl), entretanto os níveis de glicose em jejum foram maiores

entre as pacientes com biópsia negativa (108,78mg/dl). Em ambos os grupos a maioria das pacientes não era tabagista, não bebia, não era hipertensa, não era diabética, não apresentava hipotireoidismo.

Tabela 02. Descrição das variáveis clínico-epidemiológicas das mulheres participantes do estudo de acordo com o resultado da biópsia (n=186).

Variáveis	Com biópsia negativa				Com biópsia positiva				P valor
	N	%	M	DP	N	%	M	DP	
Idade			51,44	11,48			49,97	11,63	
Colesterol total			183,87	36,89			207,53	12,79	
Glicose em jejum			108,78	113,49			96,14	16,94	
IMC			32,13	6,24			35,58	6,12	
Tabagismo									
Sim	26	14,7%			2	22,2%			0,60
Não	140	79,0%			7	77,8%			
Alcoolismo									
Sim	9	5,1%			1	11,1%			0,49
Não	153	86,4%			8	88,9%			
Hipertensão									
Sim	72	40,7%			4	44,4%			0,96
Não	93	52,5%			5	55,6%			
Diabetes									
Sim	24	13,6%			1	11,1%			0,77
Não	141	79,7%			8	88,9%			
Depressão									
Sim	5	2,8%			-	-			0,59
Não	159	89,8%			9	100,0%			
Hipotireoidismo									
Sim	2	1,1%			-	-			0,73
Não	162	91,5%			9	100,0%			
TOTAL	177	100,0%			9	100,0%			

Legenda: M: média; DP: desvio padrão; IMC: Índice de Massa Corporal (kg/m²).

Fonte: Pesquisa direta (2020).

Para ambos os grupos (sem ou com malignidade), a queixa principal de sangramento uterino anormal prevaleceu, com 42,9% (76) e 44,4% (4) respectivamente. A segunda queixa mais prevalente para as mulheres com biópsia negativa foi a ausência

de sintomas com 26,6% (47). Para as pacientes com malignidade as outras queixas mais frequentes foram dismenorreia e infertilidade, ambas com 22,2% (2). A maioria das mulheres encontrava-se no menacme/pré-menopausa, 62,7% (111) no grupo com biópsia negativa e 77,8% (7) no grupo com malignidade. A menarca ocorreu até os 13 anos em 55,4% e 55,6% nas pacientes com biópsia negativa e biópsia positiva, respectivamente. Houve predominância da baixa paridade (até 3 filhos) tanto nas pacientes com biópsia negativa (61,6%) quanto nas positivas (66,7%). Entre as mulheres com pólipos endometriais com malignidade, 22,2% (2) apresentavam história de câncer de mama, nenhuma fazia uso de tamoxifeno e todas essas estavam no menacme/ pré-menopausa.

O tamanho médio dos pólipos foi 2,2cm ($\pm 1,3$). Dentre as pacientes com biópsia positiva para malignidade, 55,6% (5/9) tiveram pólipos maiores que 1,5cm.

Do total de 186 pacientes estudadas, somente 9 apresentaram achados histológicos positivos para malignidade, ou seja, uma incidência de 4,8% entre os casos. A incidência entre a população em geral para biópsia negativa foi de 95,161 a cada 100.000 pessoas e para biópsia positiva foi de 4,838 a cada 100.000 pessoas.

A seguir demonstram as associações significativas encontradas no estudo. As associações entre as variáveis sintomatológicas e clínico-epidemiológicas foram apresentadas. A razão de chances para sangramento após a menopausa entre pacientes hipertensas foi 14,697 vezes maior do que entre as não hipertensas (IC95% = 1,84 – 117,56). Em pacientes hipertensas com pólipos houve uma maior chance de sangramento pós-menopausa como sintoma de pólipo endometrial. E a razão de chances para pacientes diabéticas ter sangramento pós-menopausa foi 5,96 vezes maior do que para as não diabéticas (IC95% = 1,66 – 21,34).

A razão de chance entre pacientes com obesidade (IMC \geq 30kg/m²) ter sangramento pós-menopausa foi 7,604 vezes (IC95% = 2,084 – 27,74) maior do que em não obesas. Entre pacientes com hipotireoidismo a possibilidade de sangramento pós-menopausa foi 16,10 vezes (IC95% = 0,94 – 276,80) maior. Dessa forma, o sintoma sangramento pós-menopausa foi indicativo de pólipo endometrial e apresentou maior chance de aparecimento em pacientes hipertensas, diabéticas, obesas e com hipotireoidismo.

A razão de chances para uma biópsia positiva para malignidade foi 5,40 vezes (IC-95% = 0,93 – 31,42) maior em pacientes inférteis. A razão de prevalência entre os

pólipos que tiveram mais de dois centímetros foi 2,52 vezes (IC-95% = 1,11 – 5,69) maior para o resultado de uma biópsia negativa do que para a positiva. A infertilidade foi associada a uma biópsia positiva para malignidade e o tamanho dos pólipos maior que dois centímetros foi associado à biópsia negativa.

4. DISCUSSÃO

O presente estudo avaliou fatores de risco importantes que permeiam os pólipos endometriais (PEs) tanto em mulheres no menacme/ pré-menopausa quanto na pós-menopausa. Uma das primeiras variáveis analisada foi a idade, um fator importante a ser observado, já que os PEs possuem prevalência maior entre mulheres que se encontram na faixa etária dos 40 aos 60 anos (DREISLER et al., 2009).

No presente estudo foi encontrada uma média de idade de 51,44 ($\pm 11,48$) anos para pacientes com biópsia negativa e 49,97 ($\pm 11,63$) para biópsia positiva. Dessa forma, é importante observar que, apesar da faixa de idade estar dentro do esperado na literatura para prevalência de PEs, as mulheres com malignidade apresentaram idade menor em relação às pacientes com pólipos benignos, diferentemente do apresentado nos outros estudos, o que pode ser explicado pelo número maior de pacientes com biópsia positiva estarem no menacme/ pré-menopausa onde a idade é menor.

Diversas pesquisas indicam que o aparecimento de pólipos está relacionado à idade (HASSA et Al., 2012; WANG; ZHAO; LIN, 2010) e pode ser explicado pela associação entre idade e menopausa. Durante os anos de perimenopausa, que são caracterizados por uma prolongada exposição do endométrio ao estrogênio e níveis reduzidos de progesterona, essa diferença nos níveis hormonais pode contribuir para a patogênese dos pólipos endometriais (HASSA et al., 2012).

Outro fator de risco importante para desenvolvimento de pólipos e possível malignidade é a diabetes, que nesse estudo houve prevalência de 13,6% e 11,1% respectivamente, para os pólipos benignos e malignos. Esse valor está dentro do encontrado na literatura entre 10,8% e 14,6% (TOKMAK et al., 2014; SHOR et al., 2019).

Com base nisso, a hiperinsulinemia é uma característica comum da diabetes, obesidade e inatividade física, e foi demonstrado que a insulina estimula o crescimento de células estromais do endométrio ao se ligar a receptores de insulina nas células do endométrio. Além disso, a hiperinsulinemia leva a níveis reduzidos da proteína de

ligação ao fator de crescimento insulínico tipo 1 (IGF-1). Isso, por sua vez, aumenta o IGF-1 livre circulante, o que estimula a proliferação celular endometrial levando a um risco aumentado, tanto para pólipos endometriais, quanto para câncer endometrial (WOJCIECHOWSKA et al., 2016; WARTKO et al., 2017)

Em relação ao IMC médio, foi encontrado no estudo uma média de 32,13kg/m²(±6,24) nas pacientes com pólipos sem malignidade e 35,5kg/m²(±6,12) em pacientes com pólipos malignos, indicando um padrão de obesidade. Entretanto, deve-se destacar que esse dado não foi possível de ser coletado em todas as pacientes devido a incompletude dos prontuários. Porém, mulheres obesas têm níveis mais altos de estrogênio circulante estimulando o endométrio a criar PEs e levando à um risco maior de malignidade (GREGORIOU et al., 2009).

Mulheres obesas apresentam maior probabilidade de diminuição na progesterona circulante devido a maior frequência de anovulação crônica em relação às pacientes com peso adequado, favorecendo o aparecimento e o crescimento irregular das glândulas endometriais (BROWN; HANKINSON, 2015).

O hipotireoidismo apresentou uma prevalência de 1,1% no presente estudo e apesar de não haver correlação significativa com a biópsia positiva, houve significância com a sintomatologia de sangramento pós-menopausa. Entre pacientes com hipotireoidismo, a possibilidade de sangramento pós-menopausa foi 16,1 vezes maior. O hipotireoidismo causa várias anormalidades, principalmente aumento do fluxo e o encurtamento do ciclo menstrual, mas também anovulação e mais raramente amenorreia. Além disso, a associação com o sangramento pode ser explicada pelo fato do hipotireoidismo levar a defeitos na hemostase, como níveis diminuídos dos fatores VII, VIII, IX e XI, que podem contribuir para a associação com o sangramento (WANG; ZHOU; WANG, 2019).

Devido a anatomia do pólipo, é possível explicar também a associação significativa entre sangramento e hipertensão, já que o aumento da pressão arterial e a hipervascularização do pólipo podem predispor ao sangramento (YANG et al., 2015; TOMAZONNI; NUNES; TRAEBERT, 2018).

No estudo foi encontrado que a queixa de infertilidade foi associada a uma chance de 5,4 vezes maior de uma biópsia positiva para malignidade. Alinhado a esse resultado, Lundberg et al. (2019) encontraram que existe um risco maior de câncer endometrial entre mulheres inférteis em comparação com mulheres férteis.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo, porém, apresentou limitações devido ao tamanho da amostra, ao fato de ser retrospectivo e principalmente, pela incompletude de alguns prontuários. Portanto, se faz necessário a realização de outros estudos para entender na plenitude quais e de como todos os fatores de riscos podem contribuir para uma transformação maligna nos pólipos endometriais.

A partir do presente estudo, pode-se observar um perfil de fatores de risco singular para população local, estabelecer a sintomatologia, a prevalência e fatores associados a lesões precursoras e câncer de pólipos endometriais de mulheres submetidas à polipectomia histeroscópica.

Vale ressaltar que determinar fatores associados à malignidade em pólipos endometriais é importante para ajudar a identificar pacientes com alto risco de lesões endometriais malignas na população em geral. Sugere-se, entretanto, a realização de estudos prospectivos para melhor determinação e avaliação desses fatores.

REFERÊNCIAS

BORGES, Pítia Cárita de Godoy et al. Transvaginal ultrasonography and hysteroscopy as predictors of endometrial polyps in postmenopause. **Women's Health**, v. 11, n. 1, p. 29-33, 2015.

BROWN, Susan B.; HANKINSON, Susan E. Endogenous estrogens and the risk of breast, endometrial, and ovarian cancers. **Steroids**, v. 99, p. 8-10, 2015.

CRISPI, C. P. et al. Tratado de Endoscopia Ginecológica: Cirurgia Minimamente Invasiva. **Tratado de Endoscopia Ginecológica Cirurgia Minimamente Invasiva. Terceira. Rio de Janeiro: Revinter**, p. 3-8, 2012.

DREISLER, E. et al. Prevalence of endometrial polyps and abnormal uterine bleeding in a Danish population aged 20–74 years. **Ultrasound in Obstetrics and Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology**, v. 33, n. 1, p. 102-108, 2009.

GREGORIOU, O. et al. Clinical parameters linked with malignancy in endometrial polyps. **Climacteric**, v. 12, n. 5, p. 454-458, 2009.

HASSA, Hikmet et al. Independent risk factors for endometrial polyps: diabetes, hypertension, and obesity. **Asian Pacific Journal of Reproduction**, v. 1, n. 4, p. 312-314, 2012.

LUNDBERG, Frida E. et al. The risk of breast and gynecological cancer in women with

a diagnosis of infertility: a nationwide population-based study. **European Journal of Epidemiology**, v. 34, p. 499-507, 2019.

SHOR, Shimrit et al. Prediction of premalignant and malignant endometrial polyps by clinical and hysteroscopic features. **Journal of minimally invasive gynecology**, v. 26, n. 7, p. 1311-1315, 2019.

TOMAZONNI, Júlia Michelin; NUNES, Rodrigo Dias; TRAEBERT, Jefferson. Avaliação dos fatores associados aos pólipos endometriais. 2018

TOKMAK, Aytekin et al. The Effect of Age on Clinical and Laboratory Parameters in Reproductive Age Women with Endometrial Polyps. **Gynecology Obstetrics & Reproductive Medicine**, v. 20, n. 3, p. 154-158, 2014.

WANG, Jian-Hua; ZHAO, Jin; LIN, Jun. Opportunities and risk factors for premalignant and malignant transformation of endometrial polyps: management strategies. **Journal of minimally invasive gynecology**, v. 17, n. 1, p. 53-58, 2010.

WANG, Yiqin; ZHOU, Rong; WANG, Jianliu. Relationship between hypothyroidism and endometrial cancer. **Aging and disease**, v. 10, n. 1, p. 190, 2019.

WARTKO, Paige D. et al. Association of endometrial hyperplasia and cancer with a history of gestational diabetes. **Cancer Causes & Control**, v. 28, p. 819-828, 2017.

WOJCIECHOWSKA, J. et al. Diabetes and cancer: a review of current knowledge. **Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes**, v. 124, n. 05, p. 263-275, 2016

YANG, Jehn-Hsiahn et al. Factors influencing the recurrence potential of benign endometrial polyps after hysteroscopic polypectomy. **PloS one**, v. 10, n. 12, p. e0144857, 2015.