

Pólipos endometriais: aspectos clínicos, epidemiológicos e pesquisa de polimorfismos

Endometrial polyps: clinical and epidemiological aspects and analysis of polymorphisms

Artigo original

Palavras-chave

Pólipos/epidemiologia
Neoplasias do endométrio
Pós-menopausa
Receptores de progesterona
Polimorfismo genético
Fatores de risco

Keywords

Polyps/epidemiology
Endometrial neoplasms
Postmenopause
Receptors, progesterone
Polymorphism, genetic
Risk factors

Resumo

OBJETIVO: avaliar as variáveis clínicas e epidemiológicas de risco para câncer de endométrio em mulheres com pólipos endometriais na pós-menopausa, bem como a presença do polimorfismo do receptor da progesterona (PROGINS). **MÉTODOS:** estudo caso-controle desenhado com 160 mulheres na pós-menopausa com pólipos endometriais, comparado a Grupo Controle de 400 mulheres na pós-menopausa. A genotipagem do polimorfismo PROGINS foi determinada pela reação em cadeia da polimerase (PCR). Aspectos clínicos e epidemiológicos foram comparados entre as mulheres com pólipos endometriais benignos e 118 dos controles normais. Estas variáveis foram também comparadas entre mulheres com pólipos benignos e pólipos malignos. **RESULTADOS:** a comparação entre o grupo de pólipos benignos e o Grupo Controle mostrou diferença significativa ($p < 0,05$) para as variáveis: idade, raça não-branca, anos da menopausa, paridade, hipertensão arterial, uso de tamoxifeno e antecedente de câncer de mama, todas mais prevalentes no grupo de pólipos endometriais. Após o ajuste para a idade, permaneceram com diferença significativa a paridade (OR=1,1), hipertensão arterial (OR=2,2) e o antecedente de câncer de mama (OR=14,4). Houve seis casos de pólipos malignos (3,7%). A frequência de sangramento para pólipos benignos e malignos foi de 23,4 e 100%, respectivamente, sendo o pólipo grande encontrado em 54,5% dos casos benignos e em 100% dos malignos. A frequência de hipertensão arterial foi de 54,5% para pólipos benignos e 83,3% para pólipos malignos. As frequências do polimorfismo PROGINS T1/T1, T1/T2 e T2/T2 foram 79,9%, 19,5% e 0,6% respectivamente para pólipos benignos e 78,8%, 20,8% e 0,5% para o Grupo Controle. **CONCLUSÕES:** os pólipos endometriais se mostraram mais frequentes em mulheres de idade avançada, hipertensas e com antecedente de câncer de mama. A presença do polimorfismo PROGINS não mostrou associação significativa com pólipos endometriais. A incidência de pólipos malignos foi baixa, estando fortemente associada à presença de sangramento, tamanho grande do pólipo e hipertensão arterial.

Abstract

PURPOSE: to evaluate the clinical and epidemiological risk factors for endometrial cancer in postmenopausal women with endometrial polyps, as well as the genetic polymorphism of the progesterone receptor (PROGINS). **METHODS:** a case-control study was designed with 160 postmenopausal women with endometrial polyps, compared to a normal Control Group of 400 postmenopausal women. The genotyping of PROGINS polymorphism was determined by the polymerase chain reaction. Clinical and epidemiological data were compared between benign endometrial polyps and 118 of the control subjects. Variables were also compared with regard to benign and malignant endometrial polyps. **RESULTS:** comparison of the epidemiological variables between groups showed a significant difference for age, ethnicity, time since menopause, parity, tamoxifen use, hypertension and breast cancer, all of them more prevalent in the polyp group. After adjustment for age, statistical significance remained only for parity (OR=1.1), hypertension (OR=2.2) and breast cancer (OR=14.4). There were six cases of malignant polyps (3.7%). The frequency of bleeding was 23.4% for benign polyps and 100% for malignant polyps, with large polyps being detected in 54.6% of the benign cases and

Correspondência:

Simone Madeira Nunes Miranda
Av. Dom Severino, 755/1201
CEP 64049-370 – Teresina (PI), Brasil
Fone: (86) 3233-8475
E-mail: simonenunesm@terra.com.br
Não há conflito de interesse.

Recebido

22/4/10

Aceito com modificações

14/7/10

Departamento de Ginecologia da Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP – São Paulo (SP), Brasil; Hospital São Marcos – Teresina (PI), Brasil.

¹ Pós-graduanda (Doutorado) do Departamento de Ginecologia da Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP – São Paulo (SP), Brasil; Médica do Hospital São Marcos – Teresina (PI), Brasil.

² Médico Colaborador do Departamento de Ginecologia da Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP – São Paulo (SP), Brasil.

³ Professor Livre-Docente do Departamento de Ginecologia da Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP – São Paulo (SP), Brasil.

⁴ Professor Titular do Departamento de Ginecologia da Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP – São Paulo (SP), Brasil.

in 100 of the malignant ones. The frequency of arterial hypertension was 54.5% for benign polyps and 83.3% for the malignant ones. The frequency of PROGINS T1/T1, T1/T2 and T2/T2 polymorphism was 79.9%, 19.5% and 0.6%, respectively, for the polyp group, and 78.8%, 20.8% and 0.5% for the Control Group. **CONCLUSIONS:** elderly age, hypertension, and breast cancer were significantly associated with endometrial polyps. The presence of PROGINS polymorphism was not significantly associated with endometrial polyps. The incidence of malignant polyps was low and strongly associated with bleeding, large-sized polyp and arterial hypertension.

Introdução

Pólipos endometriais são projeções focais do endométrio, sésseis ou pediculados, múltiplos ou solitários, com proporções variadas de glândulas, estroma e vasos sanguíneos. Não há consenso sobre sua história natural e seu real significado patológico^{1,2}.

Nos últimos anos, com o avanço da ultrassonografia com transdutores vaginais de alta resolução e da histeroscopia diagnóstica, o reconhecimento de pólipos endometriais em exames rotineiros tem se tornado cada vez mais frequente para o ginecologista. A prevalência de pólipos endometriais na população parece ser bastante elevada, estimada em 25 a 30%^{3,4}.

A incidência de malignidade em pólipos endometriais varia na maioria dos estudos entre 0 e 4,8%, de acordo com critérios clínicos e epidemiológicos usados para a seleção de pacientes, a maioria envolvendo pacientes com sangramento uterino anormal⁵⁻⁸. Em estudo clássico envolvendo 509 ressecções histeroscópicas de pólipos endometriais, a prevalência de pólipos malignos foi de 0,8%³, resultado semelhante a outro recente estudo envolvendo 766 pacientes com pólipos endometriais, cuja taxa de malignidade foi de 0,5%⁹.

Parece relevante indagar se de fato seria necessário submeter todas as pacientes com pólipos endometriais a ressecções sistemáticas, como advogam alguns autores^{9,10}. Ao se proceder à exereses rotineira destes pólipos, poderemos estar incorrendo no mesmo equívoco de anos atrás, do excesso de procedimentos cirúrgicos para miomas uterinos e cistos anexiais. Mesmo a histeroscopia cirúrgica, considerada o método de escolha para o manejo de pólipos endometriais por se tratar de procedimento minimamente invasivo, requer algum tipo de anestesia, dilatação cervical, equipe médica e instrumental especializados, o que implica riscos e custos.

Existem poucos e controversos estudos especificamente com mulheres na pós-menopausa que avaliem o potencial de malignidade dos pólipos endometriais e sua associação com fatores de risco clínicos e epidemiológicos para câncer de endométrio^{5,11-14}. Mesmo para este grupo de pacientes, parece lógica e relevante a busca de critérios que possam nortear a decisão acerca de quais pólipos de fato necessitam serem ressecados e quais podem ser apenas observados.

Para alguns autores, os mesmos fatores de risco conhecidos para o câncer de endométrio, tais como idade,

hipertensão, obesidade, diabetes, terapia hormonal e outros, seriam comuns para mulheres com pólipos endometriais e poderiam caracterizar um subgrupo de maior suscetibilidade¹⁵⁻¹⁸.

Entende-se, por outro lado, que o desencadear de uma doença hormônio-dependente parece ser resultante de uma interação ainda mal compreendida entre fatores de risco, frequentemente de exposição ambiental e suscetibilidade genética, a qual pode resultar de múltiplas variantes genéticas. Neste particular, o estudo dos polimorfismos genéticos pode ajudar a explicar as diferenças na suscetibilidade individual.

Recentemente, têm sido descritas variações do gene do receptor da progesterona, destacando-se, dentre elas, o polimorfismo PROGINS, que consiste numa inserção da família Alu, de 306 pares de base, no íntron G, entre os exons 7 e 8, frequentemente somadas a duas mutações adicionais no exon 5(H770H) e exon 4(V660L)¹⁹. Este polimorfismo tem sido identificado como modificador de risco para desordens do aparelho reprodutor feminino tanto benignas quanto malignas, como endometriose, câncer de mama, câncer de ovário, mioma uterino e câncer de endométrio, indicando que a função do receptor da progesterona está afetada²⁰⁻²⁴.

Especificamente em relação ao endométrio, alguns estudos despontam a favor da correlação positiva entre câncer de endométrio e o polimorfismo PROGINS²⁵⁻²⁶ e até mesmo com a taxa de recorrência para câncer de endométrio²⁷. Não encontramos na literatura estudos envolvendo PROGINS e pólipos endometriais, o que poderia ajudar a caracterizar uma possível suscetibilidade para esse grupo.

O objetivo deste estudo foi caracterizar o perfil das pacientes com pólipos endometriais benignos e malignos na pós-menopausa, buscando, além da associação com as informações clínicas e epidemiológicas, identificar a presença do polimorfismo do receptor da progesterona (PROGINS), para detectar alguma possível suscetibilidade.

Métodos

O estudo foi aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa nas instituições onde foi desenvolvido (UNIFESP, SP, e Hospital São Marcos, PI). Todas as pacientes tiveram acesso ao termo de consentimento livre e esclarecido. Os pólipos endometriais foram obtidos prospectivamente de mulheres na pós-menopausa

referenciadas para histeroscopia diagnóstica no Hospital São Marcos, Teresina (PI), entre Janeiro de 2007 e Julho de 2008, e que de forma subsequente foram submetidas à ressecção histeroscópica. Foram elegíveis para o estudo 160 pacientes, as quais preencheram os seguintes critérios de inclusão: pacientes com idade igual ou maior a 45 anos e com pelo menos um ano de amenorreia, caracterização de um ou mais pólipos endometriais à histeroscopia diagnóstica, sendo o diagnóstico posteriormente confirmado pela histeroscopia cirúrgica, ocasião em que o pólipo era retirado em sua totalidade. Foram excluídos do estudo os casos em que, posteriormente, o diagnóstico histopatológico mostrou se tratar de mioma uterino e os casos em que se perdeu o contato com a paciente, não sendo possível a ressecção histeroscópica. As informações clínicas e epidemiológicas foram obtidas com a aplicação de questionário previamente elaborado. Durante a histeroscopia diagnóstica, o tamanho do pólipo foi considerado, de maneira subjetiva, como pequeno quando menor que 1/3 da cavidade endometrial distendida pelo CO₂, e grande quando maior ou igual a 1/3 da cavidade endometrial distendida. A coleta citológica de raspado endocervical para extração de DNA foi obtida logo após a histeroscopia diagnóstica. Após a histeroscopia cirúrgica, todos os espécimes de pólipos obtidos foram classificados em pólipos benignos ou pólipos malignos pelo Setor de Patologia do Hospital São Marcos.

O Grupo Controle foi formado por 400 mulheres na pós-menopausa, previamente recrutadas no Departamento de Ginecologia da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), com espessura endometrial menor que 5 mm à ultrassonografia transvaginal. Amostragem citológica para extração de DNA foi obtida de raspado bucal ou sangue venoso. Todas as pacientes do Grupo Controle haviam participado previamente como controles normais de mulheres na pós-menopausa em três outros estudos envolvendo PROGINS realizados na mesma instituição^{21,22,26}.

A genotipagem para a pesquisa do polimorfismo PROGINS foi efetuada em todas as pacientes do grupo de pólipos e comparada ao Grupo Controle total, onde a mesma já havia sido previamente realizada. A extração de DNA foi realizada segundo protocolo do kit GFX (GE Healthcare; Little Chalfont Buckinghamshire, UK). O DNA foi armazenado a -80°C até a utilização. A genotipagem do polimorfismo PROGINS foi determinada pela reação em cadeia da polimerase (PCR), de acordo com Wieser et al.²⁴. A sequência dos oligonucleotídeos iniciadores (primers) do PROGINS foi: (sense) 5'-GGCAGAAAGCAAA ATAAAAAGA-3' e (antisense) e 5'-AAAGTATTTTCTTGCTAAATGTC-3' (os iniciadores foram sintetizados por IDT, Coralville, Iowa). Após a amplificação, os produtos da PCR foram

submetidos à eletroforese em gel de agarose a 2% e corados com brometo de etídeo para a identificação dos três genótipos: homocigoto selvagem (T1/T1), heterocigoto (T1/T2) e homocigoto mutado (T2/T2). Estes resultados foram comparados entre o grupo de pólipos e o Grupo Controle total.

Quanto às variáveis clínicas e epidemiológicas, o grupo de pólipos endometriais foi comparado a 118 controles dentre o total de 400, dos quais foi possível obter as informações clínicas e epidemiológicas.

■ Análise estatística

Para a comparação entre as variáveis clínicas e epidemiológicas, bem como a frequência encontrada do PROGINS entre os grupos estudados, utilizou-se o teste exato de Fisher quando as frequências esperadas foram menores que cinco, e o teste de Kruskal-Wallis seguido do teste de Mann-Whitney e correção de Bonferroni para múltiplos testes, quando necessário. O teste do χ^2 foi utilizado para o cálculo do desvio entre as frequências encontradas do polimorfismo PROGINS e a curva de equilíbrio de Hardy-Weinberg. Para avaliar a associação entre idade e os demais fatores de risco, Odds Ratio e seus respectivos intervalos de confiança foram calculados, utilizando-se análise de regressão logística binária. O valor de significância estatística foi estabelecido em 5% ou $p < 0,05$.

Resultados

■ Variáveis clínicas e epidemiológicas

Quando realizada a comparação entre as variáveis clínicas e epidemiológicas estudadas no grupo de pólipos benignos (n=154) e no Grupo Controle (n=118), observou-se diferença significativa para as variáveis: idade (61,7 e 57,5 anos), raça (branca: 55,2 e 77,1%), anos de menopausa (média de 12,9 e 9,2 anos), paridade (média de 4,5 e 3,4 filhos), uso de tamoxifeno (5,2 e 0%), hipertensão (54,5 e 29,7%) e antecedente de câncer de mama (10,4 e 0,8%). Todas estas variáveis prevaleceram no grupo de pólipos benignos (Tabela 1).

Para verificar se a diferença encontrada na idade entre os grupos poderia influenciar as outras variáveis, realizou-se a regressão logística binária. Odds Ratio (OR) com seus respectivos intervalos de confiança, e os valores de p foram ajustados para diferenças nas médias de idade entre o grupo de pólipos (61,7 anos) e o Grupo Controle (57,5 anos). A variável tamoxifeno não pôde ser testada, pois apresentava valor igual a zero no Grupo Controle. Apenas as variáveis paridade (OR=1,1), hipertensão (OR=2,2) e câncer de mama (OR=14,4) permaneceram com diferença significativa após o ajuste para a idade (Tabela 2).

Foram encontrados seis casos de pólipos malignos (3,7%) dentre o total de pólipos ressecados (n=160). Comparando-se as variáveis clínicas e epidemiológicas dos pólipos malignos com o grupo de pólipos benignos, observou-se que o sangramento e o tamanho grande do pólipo estiveram presentes em todos os casos malignos, estando o sangramento presente em apenas 23,4% dos casos benignos e o tamanho grande do pólipo em 54,5% deste grupo. A prevalência da hipertensão nos casos malignos foi de 83,3%, sendo 54,5% para os casos benignos. Testes estatísticos não foram realizados entre o grupo de pólipos benignos e pólipos malignos devido ao pequeno tamanho da amostra deste último (Tabela 3). Cinco dentre os seis casos de pólipos malignos foram posteriormente diagnosticados como estádios iniciais (I-A ou I-B) de câncer de endométrio.

Polimorfismo PROGINS

As frequências do polimorfismo do receptor da progesterona (PROGINS), T1/T1 (homozigoto selvagem), T1/T2 (heterozigoto) e T2/T2 (homozigoto mutante) foram 79,9%; 19,5 e 0,6%, respectivamente, para o grupo de pólipos benignos e 78,8; 20,8 e 0,5%, respectivamente, para o Grupo Controle total. Não houve diferença significativa entre esses grupos (Tabela 4). Também não houve diferença entre as frequências alélicas do PROGINS entre o grupo de pólipos benignos e o Grupo Controle. Em ambos os grupos estudados, a frequência de distribuição genotípica do polimorfismo PROGINS não se desviou

Tabela 1 - Variáveis clínicas e epidemiológicas em mulheres na pós-menopausa com pólipos endometriais benignos e Grupo Controle

Variável	Categoria	Grupo		Valor de p
		Pólipo benigno n=154	Controle n=118	
Idade	Média	61,7	57,5	<0,0001*
Raça	Branca	85 (55,2%)	91 (77,1%)	<0,0001**
	Não-branca	69 (44,8%)	27 (22,9%)	
Idade menopausa	Média	48,8	48,2	0,4*
	<52 anos	115 (74,7%)	84 (71,2%)	
	≥52 anos	39 (25,3%)	34 (28,8%)	
Anos menopausa	Média	12,9	9,2	<0,001*
IMC	Média	26,8	27,8	0,1*
Paridade	Média	4,5 filhos	3,4 filhos	0,003*
Uso de TH	Sim	24 (15,6%)	13 (11%)	0,3**
Uso de tamoxifeno	Sim	8 (5,2%)	0 (0%)	0,01**
Hipertensão	Sim	84 (54,5%)	35 (29,7%)	<0,0001**
Diabetes	Sim	19 (12,3%)	9 (7,6%)	0,2**
Câncer de mama	Sim	16 (10,4%)	1 (0,8%)	0,001**
Sangramento	Sim	36 (23,4%)	0 (0%)	NA
Tamanho pólipo	Grande	84 (54,5%)	NA	NA
	Pequeno	70 (45,5%)		

TH: terapia hormonal; IMC: índice de massa corpórea; NA: não se aplica.
*Valor de p obtido pelo teste U de Mann-Whitney; **Valor de p obtido pelo teste exato de Fisher.

de forma significativa do equilíbrio de Hardy-Weinberg ($\chi^2=0,33$; $p=0,57$ para o grupo de pólipos e $\chi^2=1,98$; $p=0,16$ para o Grupo Controle).

Tabela 2 - Risco de ocorrência de pólipos endometriais (Odds Ratio) em mulheres na pós-menopausa, de acordo com as variáveis estudadas, após ajuste para a idade

Variável	Odds Ratio	95%IC		Valor de p
Idade da menopausa	1,01	0,9	1,07	0,6
Anos de menopausa	0,9	0,9	1,05	0,8
Terapia hormonal	1,7	0,8	3,5	0,2
Índice de massa corpórea	0,9	0,9	1	0,053
Paridade	1,1	1,02	1,2	0,02
Hipertensão	2,2	1,3	3,7	<0,001
Diabetes	1,5	0,6	3,6	0,3
Câncer de mama	14,4	1,9	111,9	0,01
PROGINS heterozigoto	1,04	0,5	1,9	0,9
PROGINS homozigoto mutante	0,29	0,03	3,31	0,32

Tabela 3 - Variáveis clínicas e epidemiológicas em mulheres na pós-menopausa com pólipos endometriais benignos e malignos

Variável	Categoria	Pólipos endometriais	
		Benignos n=154	Malignos n=6
Idade	Média	61,7	61,3
Raça	Branca	85 (55,2%)	2
	Não-branca	69 (44,8%)	4
Idade menopausa	Média	48,8	48,3
	<52 anos	115 (74,7%)	6
	≥52 anos	39 (25,3%)	0
Anos menopausa	Média	12,9	13
IMC	Média	26,8	29,3
Paridade	Média	4,5 filhos	6,3 filhos
Uso de TH	Sim	24 (15,6%)	1
Uso tamoxifeno	Sim	8 (5,2%)	0
Hipertensão	Sim	84 (54,5%)	5 (83,3%)
Diabetes	Sim	19 (12,3%)	1
Câncer de mama	Sim	16 (10,4%)	0
Sangramento	Sim	36 (23,4%)	6 (100%)
	Pequeno	70 (45,5%)	0

TH: terapia hormonal; IMC: índice de massa corpórea.

Tabela 4 - Genótipos e frequências alélicas do polimorfismo do receptor da progesterona (PROGINS) em mulheres na pós-menopausa com pólipos endometriais benignos (n=154) e controle (n=400)

Polimorfismo	Genótipos/ alelos	Grupos				Valor de p
		Pólipos		Controle		
		n	%	n	%	
Genótipos (PROGINS)	T1/T1	123	79,9	315	78,8	0,2
	T1/T2	30	9,5	83	20,8	
	T2/T2	1	0,6	2	0,5	
Alelos (PROGINS)	T1	276	89,1	731	89,1	0,9
	T2	32	10,4	87	10,9	

Valores de p obtidos pelo teste exato de Fisher.

Discussão

Embora a maioria dos pólipos malignos ocorra em mulheres na pós-menopausa, os achados deste estudo mostraram uma baixa incidência de malignidade (3,7%), o que está de acordo com outros autores que o descrevem de na faixa de 0 a 4,8%, a depender dos critérios usados na seleção de pacientes⁵⁻⁸.

Em recente estudo, no qual se questiona se pólipos endometriais seriam ou não verdadeiros precursores do câncer de endométrio, os autores relacionam a incidência de câncer de endométrio em 1.467 mulheres com pólipos endometriais e outras 1.138 mulheres com miomas uterinos, não tendo observado aumento da incidência de malignidade no primeiro grupo. Para os mesmos autores, não se poderia considerar os pólipos endometriais como verdadeiras lesões precursoras do câncer de endométrio²⁸.

No presente estudo, o sangramento pós-menopausa esteve presente em todos os casos de malignidade e em apenas 23,4% dos casos benignos. Esse fato reforça a ideia de que o sangramento na pós-menopausa é um importante sintoma associado à presença de pólipos endometriais, e sua ausência provavelmente indicaria um risco mínimo de malignidade^{13,29,30}.

Observamos, na atualidade, que muitas vezes o diagnóstico de pólipo endometrial é sugerido em ultrassonografia transvaginal rotineira. No entanto, para muitos autores, o rastreamento do câncer de endométrio em mulheres assintomáticas na pós-menopausa não tem sido recomendado. Para estes, o sangramento transvaginal seria um sintoma inicial, levando à investigação imediata, de modo que o diagnóstico de eventual neoplasia endometrial nestes casos é frequentemente realizado em estádios iniciais e, portanto, de prognóstico favorável²⁹. Em nosso estudo, cinco dentre os seis casos malignos foram diagnosticados como estágio I-A ou I-B. Este achado está de acordo com outros autores, para os quais o câncer de endométrio em pólipos endometriais seria uma neoplasia inicial e frequentemente associada a prognóstico favorável¹⁶.

Outro aspecto de nosso interesse foi a caracterização do tamanho do pólipo. Outros estudos também têm considerado o tamanho do pólipo como fator relevante quanto ao risco de malignidade^{11,12}. Neste estudo, todos os pólipos malignos foram considerados grandes à histeroscopia diagnóstica. O critério subjetivo aqui adotado para avaliar o tamanho do pólipo, comparando-o à cavidade endometrial durante a histeroscopia, foi necessário, pois muitas vezes não se obteve a medida exata pela ultrassonografia que, por sua vez, também pode ser falha. Pólipos grandes foram também encontrados em 54,5% dos casos benignos, sendo esta prevalência bastante elevada. Se considerarmos apenas mulheres com sangramento pós-menopausa e pólipos grandes, a incidência de malignidade seria de

20,7%, aumentando o risco em 5,5 vezes. A hipertensão arterial também foi um achado frequente em mulheres com pólipos malignos. Testes estatísticos não foram realizados pelo tamanho pequeno da amostra de pólipos malignos (seis casos). Outros estudos também têm sido concordantes com o achado de que a idade avançada, o sangramento e a hipertensão seriam importantes fatores de risco para a ocorrência de pólipos malignos^{16,31}.

Apesar de a histeroscopia cirúrgica ser considerada um procedimento minimamente invasivo e com baixos índices de complicações, devemos ter em mente que estas complicações existem e, algumas vezes, podem ser mais frequentes do que as taxas de malignidade. Em dois importantes estudos sobre o assunto, a taxa de complicações foi de 3,6 e 7,8%, este último envolvendo casuística de 411 histeroscopias cirúrgicas^{2,10}. A maioria das complicações envolveu perfuração uterina, tendo inclusive um caso de lesão de alça intestinal.

Alguns estudos recentes tentam identificar os mesmos fatores de risco para o câncer de endométrio em pacientes com pólipos endometriais, com o objetivo de tentar identificar um grupo de maior risco para malignidade^{3,12}. Para alguns autores, a hipertensão e a obesidade são características frequentemente encontradas em pacientes com pólipos endometriais³². No entanto, não está claro se essas características são influenciadas pela idade ou variáveis independentes. Mais recentemente, tem-se demonstrado que, embora a idade, menopausa, hipertensão, diabetes e obesidade sejam variáveis significativamente associadas a pólipos endometriais, todas perdem sua significância quando submetidas à regressão logística multivariada para o ajuste de idade¹⁷.

Neste estudo, a comparação das variáveis epidemiológicas para câncer de endométrio entre o grupo de pólipos benignos e o Grupo Controle mostrou diferença significativa para idade mais avançada, raça (não-branca), idade da menopausa, paridade, hipertensão, uso de tamoxifeno e câncer de mama, todas mais prevalentes no grupo de pólipos endometriais. No entanto, após regressão logística binária, ajustando-se a influência da idade sobre as outras variáveis, apenas a paridade, hipertensão e câncer de mama permaneceram como variáveis com significância estatística. Não se considerou a importância da variável raça, uma vez que o Brasil é um país de grande miscigenação racial, sendo tarefa quase impossível definir grupos raciais. A variável tamoxifeno não pôde ser testada após a regressão logística binária para o ajuste das médias de idade entre os dois grupos, pois não estava presente no Grupo Controle. Acredita-se, no entanto, que a mesma tem grande influência sobre a variável câncer de mama no grupo de pólipos benignos, uma vez que metade das pacientes com câncer de mama neste grupo haviam feito uso do tamoxifeno. Apesar da

diferença encontrada para a variável câncer de mama (implícito o uso de tamoxifeno) em mulheres com pólipos endometriais, não foram encontrados pólipos malignos nestas pacientes. Outros autores, igualmente, não encontraram malignidade em pólipos de pacientes com câncer de mama em uso de tamoxifeno^{4,13,17}. Não encontramos estudos considerando a paridade como variável significativa para pólipos endometriais. Acreditamos que este achado deve ser analisado com cautela, uma vez que a mensuração do risco é muito baixa (OR=1,1), e esta pequena diferença pode ser resultante da diversidade cultural e comportamental entre os dois grupos estudados.

O estudo do polimorfismo genético pode ajudar a explicar diferenças na suscetibilidade individual, e sua presença em genes funcionalmente críticos tem sido sugerida como fator de risco para o desenvolvimento de uma variedade de cânceres, inclusive o câncer de endométrio. Especificamente o polimorfismo PROGINS tem sido associado a uma variedade de desordens estrogênio-dependentes do trato reprodutivo feminino, incluindo o câncer de endométrio, nosso interesse específico²¹⁻²⁴.

Neste estudo, não encontramos diferença significativa quanto à frequência do polimorfismo PROGINS no grupo de mulheres com pólipos benignos comparado ao Grupo

Controle, demonstrando não haver significado adicional de possível risco para o grupo de pólipos no tocante à presença deste polimorfismo.

Nossos dados apontam um perfil de mulheres na pós-menopausa com pólipos endometriais, em que a idade mais avançada, hipertensão e antecedente de câncer de mama (estando implícito o uso de tamoxifeno) surgem como características significativas. Sangramento na pós-menopausa e pólipos grandes estiveram presentes em todos os casos malignos. Deve-se enfatizar o fato de que a leitura inversa, ou seja, pólipos pequenos em mulheres assintomáticas foram sempre benignos.

De acordo com os resultados deste estudo, convidamos à reflexão e ao questionamento quanto à necessidade de histeroscopia cirúrgica sistemática para ressecção de todos os pólipos endometriais na pós-menopausa. Possivelmente, alguns critérios, principalmente a presença de sangramento transvaginal, poderiam ajudar a guiar o ginecologista quanto à decisão de realizar o procedimento cirúrgico ou adotar a conduta expectante. Evitando procedimentos desnecessários, contribui-se para diminuir custos, evitar complicações cirúrgicas e transtornos emocionais para pacientes e suas famílias. Sabemos que o assunto ainda é controverso e não se esgota por aqui, sendo necessários estudos com casuísticas maiores.

Referências

- McGurgan P, O'Donovan PJ, Duffy SR. How should we manage endometrial polyps? In: Sturdee D, Olah K, Purdie D, Keane D, editors. The yearbook of obstetrics and gynaecology. London: RCOG Press; 2002. v. 10, p. 348-57.
- Lev-Sagie A, Hamani Y, Imbar T, Hurwitz A, Lavy Y. The significance of intrauterine lesions detected by ultrasound in asymptomatic postmenopausal patients. BJOG. 2005;112(3):379-81.
- Savelli L, De Iaco P, Santini D, Rosati F, Ghi T, Pignotti E, et al. Histopathologic features and risk factors for benignity, hyperplasia, and cancer in endometrial polyps. Am J Obstet Gynecol. 2003;188(4):927-31.
- Shushan A, Revel A, Rojansky N. How often are endometrial polyps malignant? Gynecol Obstet Invest. 2004;58(4):212-5.
- 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.
- 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.
- Bakour SH, Khan KS, Gupta JK. The risk of premalignant and malignant pathology in endometrial polyps. Acta Obstet Gynecol Scand. 2000;79(4):317-20.
- Goldstein SR, Monteagudo A, Popielek D, Mayberry P, Timor-Tritsch I. Evaluation of endometrial polyps. Am J Obstet Gynecol. 2002;186(4):669-74.
- Campaner AB, Carvalho S, Lima SM, Santos RE, Galvão MA, Ribeiro PA, et al. Avaliação histológica de pólipos endometriais em mulheres após a menopausa e correlação com risco de malignização. Rev Bras Ginecol Obstet. 2006;28(1):18-23.
- Lieng M, Qvigstad E, Sandvik L, Jorgensen H, Langebrenke A, Istre O. Hysteroscopic resection of symptomatic and asymptomatic endometrial polyps. J Minim Invasive Gynecol. 2007;14(2):189-94.
- Wang JH, Zhao J, Lin J. Opportunities and risk factors for premalignant and malignant transformation of endometrial polyps: management strategies. J Minim Invasive Gynecol. 2010;17(1):53-8.
- 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.
- Machtinger R, Korach J, Padoa A, Fridman E, Zolti M, Segal J, et al. Transvaginal ultrasound and diagnostic hysteroscopy as a predictor of endometrial polyps: risk factors for premalignancy and malignancy. Int J Gynecol Cancer. 2005;15(2):325-8.
- Domingues AP, Lopes H, Dias I, De Oliveira CF. Endometrial polyps in postmenopausal women. Acta Obstet Gynecol Scand. 2009;88(5):618-20.
- 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.
- Giordano G, Gnetti L, Merisio C, Melpignano M. Postmenopausal status, hypertension and obesity as risk factors for malignant transformation in endometrial polyps. Maturitas. 2007;56(2):190-7.
- Nappi L, Idraccolo 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.
18. Gregoriou O, Konidaris S, Vrachnis N, Bakalianou K, Salakos N, Papadias K, et al. Clinical parameters linked with malignancy in endometrial polyps. *Climacteric.* 2009;12(5):454-8.
 19. Rowe SM, Coughlan SJ, McKenna NJ, Garrett E, Kieback DG, Carney DN, et al. Ovarian carcinoma-associated TaqI restriction fragment length polymorphism in intron G of the progesterone receptor gene is due to an Alu sequence insertion. *Cancer Res.* 1995;55(13):2743-5.
 20. Wang-Gohrke S, Chang-Claude J, Becher H, Kieback DG, Runnebaum IB. Progesterone receptor gene polymorphism is associated with decreased risk for breast cancer by age 50. *Cancer Res.* 2000;60(9):2348-50.
 21. Gomes MT, Castro RA, Villanova FE, da Silva ID, Baracat EC, de Lima GR, et al. The progesterone receptor gene polymorphism, PROGINS, may be a factor related to the development of uterine fibroids. *Fertil Steril.* 2007;87(5):1116-21.
 22. De Carvalho VC, Nogueira-de-Souza NC, Costa AM, Baracat EC, Girão MJ, D'Amora P, et al. Genetic polymorphism of cytochrome P450c17 α (CYP17) and progesterone genes (PROGINS) in the assessment of endometriosis risk. *Gynecol Endocrinol.* 2007;23(1):29-33.
 23. Leite DB, Junqueira MG, de Carvalho CV, Massad-Costa AM, Gonçalves WJ, Nicolau SM, et al. Progesterone receptor (PROGINS) polymorphism and the risk of ovarian cancer. *Steroids.* 2008;73(6):676-80.
 24. Wieser F, Scheneberger C, Tong D, Tempfer C, Huber JC, Wenzl R. PROGINS receptor gene polymorphism is associated with endometriosis. *Fertil Steril.* 2002;77(2):309-12.
 25. Meyer LA, Westin SN, Lu KH, Milam MR. Genetic polymorphism and endometrial cancer risk. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2008;8(7):1159-67.
 26. Junqueira MG, da Silva ID, Nogueira-de-Souza NC, Carvalho CV, Leite DB, Gomes MT, et al. Progesterone receptor (PROGINS) polymorphism and the risk of endometrial cancer development. *Int J Gynecol Cancer.* 2007;17(1):229-32.
 27. Pijnenborg JM, Romano A, Dam-de-Veen GC, Dunselman GA, Fischer DC, Groothuis PG, et al. Aberrations in the progesterone receptor gene and the risk of recurrent endometrial carcinoma. *J Pathol.* 2005;205(5):597-605.
 28. Perri T, Rahimi K, Ramanakumar AV, Wou K, Pilavdzic D, Franco EL, et al. Are endometrial polyps true cancer precursors? *Am J Obstet Gynecol.* [Epub ahead of print 2010].
 29. Pritchard KI. Screening for endometrial cancer: is it effective? *Ann Intern Med.* 1989;110(3):177-9.
 30. Mossa B, Torcia F, Avenoso F, Tucci S, Marziani R. Occurrence of malignancy in endometrial polyps during postmenopause. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2010;31(2):165-8.
 31. Baiocchi G, Mancini N, Pazzaglia M, Giannone L, Burnelli L, Giannone E, et al. Malignancy in endometrial polyps: a 12-year experience *Am J Obstet Gynecol.* 2009;201(5):462.e1-4.
 32. Reslová T, Tosner J, Resl M, Kugler R, Vávrová I. Endometrial polyps. A clinical study of 245 cases. *Arch Gynecol Obstet.* 1999;262(3-4):133-9.