

AVALIAÇÃO ENDOMETRIAL EM MULHERES NA PÓS-MENOPAUSA E EM
USUÁRIAS DE TERAPIA DE REPOSIÇÃO HORMONAL

ENDOMETRIAL EVALUATION IN POST-MENOPAUSAL WOMEN AND IN USERS OF
HORMONE REPLACEMENT THERAPY

João Daniel HOBEIKA¹
Luiz Carlos ZEFERINO¹
Aarão Mendes PINTO-NETO¹

RESUMO

*Na mulher pós-menopáusia o endométrio é local freqüente de transformações hiperplásicas e carcinomatosas e, considerando o aumento progressivo da expectativa de vida das mulheres, foi encontrado na literatura aumento das taxas de incidência e prevalência desta neoplasia. Discutiui-se, nesta revisão, a importância do câncer do endométrio, seu quadro clínico, os fatores de risco e os métodos propedêuticos utilizados na detecção precoce. Avalia-se a repercussão na diminuição da morbimortalidade do carcinoma do endométrio frente a introdução de um **screening** em mulheres na pós-menopausa e assintomáticas. Finalmente, realizou-se uma análise da avaliação endometrial em mulheres usuárias de terapia de reposição hormonal.*

Unitermos: neoplasias, prevenção e controle, endométrio, menopausa, terapia de reposição de estrógenos.

ABSTRACT

In post-menopausal women, the endometrium is a frequent site of hiperplasia and carcinomatosis transformations and, considering the progressive increase in women's life expectancy, there was an increase in the incidence and prevalence of this cancer. In this review, the importance of the endometrial cancer, its clinical aspects, risk factors and the propaedeutic methods for early detection are discussed. The repercussion of decreasing mortality rates in women with endometrial cancer, when a screening program is applied to normal post-menopausal women, is evaluated. Finally, the endometrial evaluation in users of hormone replacement therapy is analyzed.

Keywords: neoplasms, prevention & control, endometrium, menopause, estrogen replacement therapy.

INTRODUÇÃO

A importância da avaliação endometrial em mulheres após a menopausa deve-se à alta incidência de

hiperplasias endometriais e do adenocarcinoma de endométrio. A prevalência desta neoplasia apresenta tendência de crescimento, pois há um aumento progressivo na expectativa de vida das mulheres. Nos

⁽¹⁾ Departamento de Tocoginecologia, Assessoria Técnica e Científica do CAISM. Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas. Rua Alexander Fleming, 101, Cidade Universitária Zeferino Vaz, 13093-970, Campinas, SP, Brasil. Fone (0xx19) 788-9402, Fax (0xx19) 289-5935. Correspondência para/Correspondence to: J.D. HOBEIKA.

Estados Unidos, cerca de 90% da população feminina atinge a menopausa até os 50 anos, tendo uma expectativa de vida de 80 anos e, portanto, viverão aproximadamente 30 anos no período pós-menopáusicos².

O adenocarcinoma de endométrio é a neoplasia genital mais freqüente em mulheres de países desenvolvidos⁷. No Brasil, a incidência do carcinoma de colo uterino ainda é maior, pois os programas de prevenção desta neoplasia são deficientes⁵. De acordo com o Registro Populacional de Câncer do Município de São Paulo, as taxas de incidência do carcinoma do endométrio aumentaram de 6 para 11,5 casos/100 000 mulheres, respectivamente, em 1969 e 1993⁵.

Fatores de risco

Os fatores de risco mais conhecidos e estudados são a obesidade, diabetes e hipertensão⁵. Também são considerados fatores de risco: menarca precoce, menopausa tardia, nuliparidade, anovulação crônica, irregularidade menstrual, hepatopatias crônicas e tumores ovarianos funcionantes^{9,10}. Além disto, sabe-se que o estilo de vida pode estar associado à variação da incidência de várias neoplasias. Na população ocidental, a ingestão de uma dieta rica em gorduras, principalmente ácidos graxos saturados, e a primiparidade tardia são outros fatores que colaboram para o aumento da incidência do carcinoma de endométrio¹¹.

Estes fatores de risco têm como fundo a exposição prolongada a estrogênios ou mesmo o hiperestrogenismo crônico, que estimularia a proliferação do epitélio endometrial, podendo evoluir para a hiperplasia endometrial, que é considerada uma lesão precursora do carcinoma do endométrio. A progressão da hiperplasia endometrial para o carcinoma de endométrio depende do tipo histológico da mesma. Kurman *et al.* (1985)¹², estudaram prospectivamente 170 mulheres e observaram que 1% dos casos com hiperplasia endometrial simples sem atipias, 3% da hiperplasia complexa sem atipias, 8% na hiperplasia simples atípica e 29% da hiperplasia complexa atípica, progrediram para o adenocarcinoma do endométrio.

Em 1983, Bokhman⁴ descreveu dois tipos patogênicos de carcinomas de endométrio, sendo o primeiro bem diferenciado, com menor tendência para invasão miometrial, sensível a progestagênios e com prognóstico mais favorável (85,6% de sobrevida em cinco anos). Este tipo tem sido observado em associação ao uso de terapia de reposição hormonal (TRH) e de tamoxifeno, à obesidade, à presença de distúrbios endocrinológicos e a mulheres um pouco mais jovens³. O segundo tipo de carcinoma de endométrio é mais indiferenciado, com maior tendência à invasão miometrial

profunda, alto percentual de metástases nos linfonodos pélvicos, tem baixa resposta aos progestagênios e o prognóstico é mais desfavorável (58,8% de sobrevida em cinco anos).

O principal sintoma do carcinoma do endométrio é o sangramento, sendo que a maioria ocorre após a menopausa; freqüentemente é discreto e insidioso. O sangramento eventualmente poderá estar associado à dor tipo cólica devido a obstrução do canal do colo uterino, dificultando a drenagem do sangue, formando hematometria. É importante destacar que o sangramento uterino ocorre numa fase ainda precoce e se a abordagem clínica for adequada, a maioria dos diagnósticos será realizada no estágio clínico I, ou seja, com tumor restrito ao corpo do útero. Apesar das taxas de cura e sobrevida serem elevadas neste estágio, o *screening* do carcinoma de endométrio não tem sido proposto ou realizado para mulheres na pós-menopausa e assintomáticas, pois não há evidências de que com esta prática seria possível reduzir significativamente a mortalidade e morbidade por esta neoplasia. A média etária ao diagnóstico no estágio I é de 61,5 anos e no estágio IV é de 64,9 anos, o que, de forma indireta, sugere que se não diagnosticado prontamente, evoluirá em três anos do estágio I para o estágio IV, conforme dados de centros de todos os continentes³.

Os benefícios da TRH estão bem estabelecidos, destacando-se principalmente as suas ações preventivas nas doenças cardiovasculares e osteoporose. Sabe-se ainda que a TRH em mulheres com útero, sem a associação de progestagênios, aumenta o risco para o desenvolvimento da hiperplasia endometrial e adenocarcinoma de endométrio. Este risco depende do tipo, da dose do estrogênio usado e, principalmente, da duração do uso¹³. Portanto, a associação dos progestagênios na TRH deve ser adotada para mulheres com útero para a proteção endometrial.

O estrogênio mais usado, por ser um composto natural, é o estrogênio equino conjugado, na dose de 0,625 mg, podendo ser administrado continuamente ou com pausa de sete dias. Em relação ao progestagênio, pode-se usar o acetato de medroxiprogesterona de 2,5 mg a 10 mg ou o acetato de nomegestrol de 5 mg, utilizando o esquema cíclico ou contínuo. No esquema cíclico, o progestagênio é administrado por 12 a 14 dias, com sangramento de privação logo após a suspensão desta medicação. No esquema contínuo usa-se ininterruptamente o progestagênio, mantendo a mulher praticamente sem sangramento.

Deve merecer atenção quando uma mulher, que estiver fazendo reposição hormonal cíclica, apresentar aumento do fluxo ou irregularidade no sangramento, ou

então quando uma usuária do esquema contínuo começar a apresentar sangramento irregular e rebelde ao ajuste da dose do progestagênio. Como estas manifestações clínicas podem estar associadas à hiperplasia ou ao adenocarcinoma do endométrio, o que pode causar angústia e insegurança, compete ao médico orientar e adotar os procedimentos propedêuticos necessários para esclarecer as dúvidas clínicas existentes.

Exames

Por isto, a indicação da TRH deve ser associada à avaliação prévia das condições clínicas e anatômicas que indiquem a normalidade do endométrio. Deve-se iniciar pela anamnese, avaliando os antecedentes ginecológicos, o padrão menstrual que a paciente tinha no menarca e a presença de fatores de risco.

A ecografia atualmente é um método diagnóstico facilmente disponível e não invasivo, de forma que pode ser utilizado para o controle periódico do endométrio de mulheres usuárias de TRH. A ecografia pélvica realizada com transdutor vaginal apresenta maior acurácia para a avaliação endometrial do que com o transdutor abdominal, através da medida de sua espessura. Em mulheres após a menopausa e não usuárias de TRH, o endométrio é considerado normal quando a espessura da linha endometrial for até 5 mm, o que quase sempre corresponde a endométrio atrófico¹⁴. Quando a espessura da linha for maior que 5 mm, há necessidade de uma avaliação histológica, pois em cerca de 85% dos casos encontra-se alguma patologia endometrial⁸.

Nas usuárias de TRH, devido ao estímulo estrogênico, poderá ocorrer inicialmente um discreto espessamento endometrial, regredindo geralmente após seis meses de uso. Nestas pacientes é considerado endométrio normal quando a ecografia apresentar linha endometrial de até 10 mm, sendo realizada preferencialmente logo após o sangramento de privação, nas usuárias de TRH esquema cíclico¹⁴. Nas usuárias de esquema contínuo, a ecografia poderá ser realizada em qualquer dia. Em condições normais, recomenda-se controle ecográfico anual do endométrio.

Uma complementação à ecografia é a histerossonografia, na qual se injeta na cavidade uterina um meio líquido de distensão estéril, por exemplo soro fisiológico a 0,9%. Esta técnica permite melhor visualização de alterações endometriais, tais como pólipos e miomas submucosos, podendo ainda sugerir imagens suspeitas de hiperplasia e câncer endometrial. É um procedimento simples e bem tolerado¹.

Quando for necessária a avaliação histológica, a histeroscopia, se disponível, permite analisar as

características do endométrio, identificar lesões suspeitas e orientar a biópsia para estabelecer o diagnóstico de eventuais modificações do endométrio. Quando não se dispõe da histeroscopia, deve-se realizar a curetagem da cavidade uterina e do canal cervical. Uma alternativa à curetagem e à histeroscopia é a realização de biópsia do endométrio com uma das várias pinças, descartáveis ou não, existentes no mercado. Todavia, deve-se ressaltar que esta alternativa pode ser menos eficiente que a histeroscopia para identificar modificações focais ou localizadas do endométrio, porém sua eficácia é boa e o seu uso seguro¹⁴.

O teste da progesterona consiste em administrar acetato de medroxiprogesterona, 10 mg diários por cinco dias. Considera-se o teste positivo se a paciente apresentar sangramento genital dentro de 21 dias, após o término da ingestão do progestagênio¹⁴. Topozada (1988)¹⁶ encontrou hiperplasia endometrial em 17% das pacientes pós-menopáusicas assintomáticas com teste positivo. Nestes casos, há a necessidade de um estudo endometrial com avaliação histológica. O teste é considerado negativo quando não ocorre sangramento, significando que há um estado de hipoestrogenismo com endométrio geralmente atrófico.

COMENTÁRIOS GERAIS

Na perimenopausa, a mulher passa por um período em que ocorrem insuficiência lútea e ciclos anovulatórios, com diminuição da produção de progesterona. Isto significa que há um período em que o endométrio é submetido à ação estrogênica, sem antagonismo da progesterona, sendo que uma das manifestações clínicas é a amenorréia. Se o teste da progesterona for realizado neste período o resultado deverá ser positivo, pois haverá sangramento vaginal, o que nem sempre tem significado patológico. Se a produção de estrogênios for insuficiente não haverá sangramento.

A colpocitologia cervical (teste de Papanicolaou) não é considerada como método de investigação de doenças do endométrio, mas o achado casual de células endometriais típicas ou atípicas nos esfregaços de mulheres na pós-menopausa exige uma avaliação adequada. Em uma revisão de literatura observou-se que 20% das mulheres na pós-menopausa, com células endometriais típicas na colpocitologia podem ter hiperplasia endometrial e 6% destas, carcinoma endometrial. Se houver presença de células endometriais atípicas, 25% podem ter o carcinoma endometrial¹⁵.

Portanto, apesar do *screening* endometrial na pós-menopausa não ser indicado como rotina, mulheres

na pós-menopausa, com sangramento vaginal, devem ter uma avaliação endometrial histológica adequada. O carcinoma endometrial pode apresentar sintomatologia precoce e, se tomadas as condutas diagnósticas e terapêuticas adequadas, as taxas de sobrevida serão elevadas. Para as mulheres na pós-menopausa e usuárias de TRH a avaliação periódica do endométrio com a ecografia, preferencialmente transvaginal, é necessária, pois mesmo fazendo uso de progestagênios, antagonizando a ação hiperplásica dos estrogênios, as usuárias de TRH continuam com risco de apresentar câncer de endométrio.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ALBUQUERQUE, L.G.T. *Valor da histerossonografia na avaliação da cavidade endometrial na mulher com sangramento uterino anormal*. Campinas, 1997. 68p. Dissertação (Mestrado em Medicina) – Faculdade de Ciências Médicas, UNICAMP, 1997.
2. AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS. Carcinoma of endometrium. *Int J Gynecol Obstet*, Limerick, v.40, n.3, p.255-261, 1993. (Technical Bulletin, 162).
3. ANNUAL report on the results of treatment in gynaecological cancer. *J Epidem Biostat*, v.3, n.1, p.1-168, 1998.
4. BOKHMAN, J.V. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol*, New York, v.15, n.1, p.10-17, 1983.
5. BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo. Fundação Oncocentro de São Paulo. *Incidência de câncer no município de São Paulo, Brasil, 1983-1988-1993: tendência no período 1969-1993*. Brasília, 1999. 103p.
6. BROWN, F.J., KAMMEYER, S.E. Office gynecologic procedures. *Primary Care*, Philadelphia, v.13, n.3, p.493-511, 1986.
7. DECHERNEY, A.H., PERNOLL, M.L. *Current obstetrics and gynecologic: diagnosis and treatment*. 8.ed. New Jersey: Prentice-Hall, 1994. 352p.
8. GOLDSTEIN, S.R. *et al.* Endometrial assessment by vaginal ultrasonography before endometrial sampling in patients with postmenopausal bleeding. *Am J Obstet Gynecol*, St. Louis, v.163, n.1, p.119-123, 1990.
9. GRÖNROOS, M. *et al.* Mass screening for endometrial cancer directed in risk groups of patients with diabetes and patients with hypertension. *Cancer*, Philadelphia, v.71, n.4, p.1279-1288, 1993.
10. GUSBERG, S.B. Detection and prevention of uterine cancer. *Cancer*, Philadelphia, v.62, n.8, 1784-1786, 1988.
11. KURJAK, A. *et al.* Endometrial carcinoma in postmenopausal women: evaluation by transvaginal color Doppler ultrasonography. *Am J Obstet Gynecol*, St. Louis, v.169, n.6, p.1597-1603, 1993.
12. KURMAN, R.J., KAMINSKI, P.F., NORRIS, H.J. The behavior of endometrial hyperplasia: a long-term study of 'untreated' hyperplasia in 170 patients. *Cancer*, Philadelphia, v.56, n.2, p.403-412, 1985.
13. MARQUES, J.A. Câncer do corpo do útero: rastreamento, detecção e diagnóstico precoce. In: HALBE, H.W. *Tratado de ginecologia*. 3.ed. São Paulo: Roca, 2000. p.2207-2211.
14. PINTO-NETO, A.M. *et al.* Propedêutica endometrial. *Femina*, Rio de Janeiro, v.26, n.4, p.295-299, 1998.
15. TOPPOZADA, M.K. Progesterone challenge test and estrogen assays in menopausal women with endometrial adenomatous hyperplasia. *Int J Gynecol Obstet*, Limerick, v.26, n.1, p.115-119, 1988.

Recebido para publicação em 24 de novembro de 1999 e
aceito em 9 de julho de 2000.