



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

MARIA BEATRIZ BRACCO SUAREZ

AVALIAÇÃO DA PREVALÊNCIA E DOS FATORES DE RISCO PARA
MALIGNIDADES DO ENDOMÉTRIO EM MULHERES ASSINTOMÁTICAS APÓS A
MENOPAUSA.

CAMPINAS

2019

MARIA BEATRIZ BRACCO SUAREZ

AVALIAÇÃO DA PREVALÊNCIA E DOS FATORES DE RISCO PARA
MALIGNIDADES DO ENDOMÉTRIO EM MULHERES ASSINTOMÁTICAS APÓS A
MENOPAUSA.

*EVALUATION OF PREVALENCE AND RISK FACTORS FOR ENDOMETRIAL
MALIGNANCIES IN ASYMPTOMATIC POSTMENOPAUSAL WOMEN.*

Dissertação apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da
Universidade Estadual de Campinas como parte dos requisitos exigidos
para a obtenção do título de Mestra em Ciências da Saúde, na área de
concentração Fisiopatologia Ginecológica.

*Master's dissertation presented to the School of Medical Sciences,
University of Campinas, as part of the requirements to obtain the title
of master's degree in Health Sciences, in the concentration area of
Gynecological Pathophysiology.*

ORIENTADORA: DANIELA ANGERAME YELA GOMES

ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO

FINAL DA TESE DEFENDIDA PELA ALUNA

MARIA BEATRIZ BRACCO SUAREZ

E ORIENTADA PELA PROF^a. DR^a. DANIELA ANGERAME YELA GOMES

CAMPINAS

2019

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Maristella Soares dos Santos - CRB 8/8402

B722a Bracco Suarez, Maria Beatriz, 1987-
Avaliação da prevalência e dos fatores de risco para malignidades do endométrio em mulheres assintomáticas após a menopausa / Maria Beatriz Bracco Suarez. – Campinas, SP : [s.n.], 2019.

Orientador: Daniela Angerame Yela Gomes.
Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Histeroscopia. 2. Fatores de risco. 3. Neoplasias do endométrio. I. Gomes, Daniela Angerame Yela, 1974-. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: Evaluation of prevalence and risk factors for endometrial malignancies in asymptomatic postmenopausal women

Palavras-chave em inglês:

Hysteroscopy

Risk factors

Endometrial neoplasms

Área de concentração: Fisiopatologia Ginecológica

Titulação: Mestra em Ciências da Saúde

Banca examinadora:

Daniela Angerame Yela Gomes [Orientador]

Lucia Helena Simões da Costa Paiva

Júlio César Rosa e Silva

Data de defesa: 27-08-2019

Programa de Pós-Graduação: Tocoginecologia

Identificação e informações acadêmicas do(a) aluno(a)

- ORCID do autor: <https://orcid.org/0000-0001-8794-1567>

- Currículo Lattes do autor: <http://lattes.cnpq.br/1372629636190289>

BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE MESTRADO

MARIA BEATRIZ BRACCO SUAREZ

ORIENTADORA: PROF^a. DR^a DANIELA ANGERAME YELA GOMES

MEMBROS:

1. PROF^a. DR^a. DANIELA ANGERAME YELA GOMES

2. PROF^a. DR^a. LUCIA HELENA SIMÕES DA COSTA PAIVA

3. PROF. DR. JÚLIO CÉSAR ROSA E SILVA

Programa de Pós-Graduação em Tocoginecologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

A ata de defesa com as respectivas assinaturas dos membros da banca examinadora encontra-se no SIGA/Sistema de Fluxo de Dissertação/Tese e na Secretaria do Programa na FCM.

DATA DA DEFESA: 27/08/2019

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora Daniela Yela, pela confiança, paciência, apoio e incentivo em todos os momentos de realização deste estudo, ensinando de forma humana e profissional e sempre acreditando na conclusão desta jornada.

Ao estatístico Helymar Machado, pelas explicações e análises que embasaram os resultados deste trabalho.

À minha família, em especial aos meus pais - Rosa e Aurélio- e à minha avó Carmem que sempre acreditaram em mim, mesmo quando eu não pude fazê-lo. Ao meu namorado Derek e minha amada Pringles, pelo apoio incondicional para realização e conclusão desta fase da pós-graduação.

Aos meus amigos que, de perto ou de longe, sempre acreditaram e torceram pela conclusão deste mestrado.

À equipe do Programa de Pós-graduação em Tocoginecologia da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp, pelo auxílio durante o mestrado.

À toda equipe do Hospital Pérola Byington, em especial ao Professor Dr. Luciano Gibran, pela disponibilidade e apoio na realização desta parceria.

À todas as pacientes que de alguma forma participaram desta pesquisa, tornando-a possível.

“Tudo parece impossível até que seja feito”

Nelson Mandela

RESUMO

Introdução: O câncer de endométrio é a neoplasia ginecológica mais comum em países desenvolvidos, sendo a segunda mais frequente em países em desenvolvimento. Sua incidência é crescente, devido ao envelhecimento populacional e ao aumento da obesidade, seus principais fatores de risco. Sabe-se que, se o diagnóstico do câncer de endométrio é realizado de forma precoce, seu prognóstico é melhor. Apesar disso, não há indicação de rastreamento populacional por não alterar a mortalidade. Desta forma, o diagnóstico de malignidades endometriais advém da investigação de mulheres sintomáticas, isto é, que apresentam sangramento. No entanto, em mulheres assintomáticas há contestações se a avaliação endometrial sistemática acarretaria benefícios para a população em questão pelo diagnóstico mais precoce ou se resultaria em intervenções desnecessárias. Com isso, questiona-se ser mais custo-efetivo identificar quais mulheres assintomáticas após a menopausa se beneficiariam de uma avaliação endometrial complementar. **Objetivo:** identificar a prevalência e os fatores de risco para malignidades endometriais em mulheres assintomáticas após a menopausa. **Métodos:** estudo quantitativo analítico retrospectivo multicêntrico, incluindo 1003 mulheres assintomáticas após a menopausa, submetidas à histeroscopia e biópsia no Hospital da Mulher “Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti” - Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher da Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP e no Centro de Referência em Saúde da Mulher - Hospital Pérola Byington. Foram incluídas todas as mulheres assintomáticas e após a menopausa submetidas a histeroscopia com biópsia endometrial nos referidos Hospitais e excluídas mulheres sem resultado de laudo anatomopatológico e aquelas cujos dados dos prontuários não estivessem completos. As variáveis analisadas foram: idade, paridade, índice de massa corpórea, tempo de menopausa, hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, uso de terapia hormonal, uso de tamoxifeno, tempo de uso do tamoxifeno, espessura endometrial e malignidades endometriais (hiperplasia endometrial com atipia e câncer de endométrio). **Resultados:** a prevalência de malignidades endometriais em mulheres assintomáticas após a menopausa foi de 2,39%. A média etária das mulheres assintomáticas após a menopausa e sem malignidades endometriais foi de $60,75 \pm 9,63$ anos, em comparação com $61,92 \pm 7,84$ anos daquelas com estas alterações ($p=0,516$). O grupo sem malignidades do endométrio apresentou índice de massa corpórea médio de $29,03 \pm 5,64$ kg/m² e tempo médio de menopausa de $12,16 \pm 8,94$ anos. Enquanto as portadoras destas afecções apresentaram índice de $29,32 \pm 5,22$ kg/m² e tempo médio de $13,00 \pm 10,07$ anos ($p=0,715$ e $p=0,822$, respectivamente). Espessura

endometrial com valor maior ou igual a 8 mm aumentou a chance de malignidades endometriais, sendo que a espessura endometrial maior ou igual a 12,55 mm aumentou em 4,68 vezes a chance de malignidades endometriais ($p < 0,001$ e IC 95%: 1,99-11,03). Idade avançada, obesidade, hipertensão e diabetes não se mostraram como fatores de risco para desenvolvimento de malignidades em mulheres assintomáticas. **Conclusão:** a prevalência para malignidades endometriais foi baixa e o único fator de risco para tais malignidades em mulheres assintomáticas após a menopausa foi a espessura endometrial.

Palavras-chave: espessura endometrial; ultrassonografia transvaginal; histeroscopia; fatores de risco; câncer endometrial.

ABSTRACT

Introduction: Endometrial cancer is the most common gynecological neoplasia in developed countries. Its incidence is increasing, due to population aging and obesity growth, its main risk factors. It is known that if the diagnosis of endometrial cancer is made early, its prognosis is better. Despite this, there is no indication of population screening because its mortality rate does not change. In this way, the diagnosis of endometrial malignancies comes from the investigation of symptomatic women, that is, women with postmenopausal bleeding. However, in asymptomatic women, there are questionings if systematic endometrial evaluation would benefit the population in question by the earlier diagnosis or if it would result in unnecessary interventions. With this, it is questioned to be more cost-effective to identify which asymptomatic postmenopausal women would benefit from a complementary endometrial evaluation. **Objective:** To evaluate the prevalence and risk factors for endometrial malignancies in asymptomatic postmenopausal women. **Methods:** A retrospective multicentric study was performed through the medical records of 1003 asymptomatic postmenopausal women who underwent hysteroscopy and biopsy at University of Campinas and Pérola Byington Hospital. All asymptomatic postmenopausal women submitted to hysteroscopy with endometrial biopsy in the referred Hospitals were included. There were excluded women without anatomopathological results and those whose medical records were not complete. The variables analyzed were age; parity; body mass index; duration of menopausal status; systemic arterial hypertension; diabetes mellitus; use of hormone replacement therapy; use of tamoxifen; duration of use of tamoxifen; endometrial thickness and endometrial malignancies (atypical endometrial hyperplasia and endometrial cancer). **Results:** The prevalence of endometrial malignancies in asymptomatic postmenopausal women was 2.39%. The mean age of asymptomatic postmenopausal women without endometrial malignancies was 60.75 ± 9.63 years, compared with 61.92 ± 7.84 years of those with these affections ($p=0.516$). The group without malignancies had a mean body mass index of 29.03 ± 5.64 kg/m² and a mean time of the menopause of 12.16 ± 8.94 years. Whereas the ones with these pathologies had an index of 29.32 ± 5.22 kg/m² and a mean time of 13.00 ± 10.07 years ($p=0.715$ and $p=0.822$, respectively). Endometrial thickness with a value greater than or equal to 8 mm increased the chance of endometrial malignancies, even more, with an endometrial thickness greater than or equal to 12.55 mm the chance of endometrial malignancies increased by 4.68 times ($p < 0.001$ and CI

95%: 1.99-11.03). Advanced age, obesity, hypertension and diabetes were not risk factors for the development of endometrial malignancies in asymptomatic women. **Conclusion:** The prevalence of endometrial malignancies was low and the only risk factor for endometrial malignancies in asymptomatic postmenopausal women was endometrial thickness.

Keywords: endometrial thickness; transvaginal ultrasound; hysteroscopy; risk factors; endometrial cancer.

SUMÁRIO

1. Introdução	p. 11
2. Objetivos	p.19
3. Métodos	p. 20
4. Resultados	p. 27
5. Discussão Geral	p. 54
6. Conclusão	p. 58
7. Referências Bibliográficas	p. 59
8. Anexos	p. 64

1. INTRODUÇÃO

O câncer de endométrio é a neoplasia ginecológica mais comum em países desenvolvidos, sendo a segunda mais frequente em países em desenvolvimento.^{1,2,3} Sua incidência é crescente, devido ao envelhecimento populacional e ao aumento da obesidade, seus principais fatores de risco.^{1,4,5,6} Segundo dados do Instituto Nacional do Câncer (INCA), o câncer de endométrio é o sétimo tipo de neoplasia mais comum em mulheres no Brasil. Estimam-se 6.600 casos novos para cada ano do biênio 2018-2019, com um risco estimado de 6,22 casos a cada 100 mil mulheres.⁷

O câncer de endométrio pode ser classificado em: Tipo I (adenocarcinoma endometrióide) e Tipo II (carcinoma seroso e de células claras). O primeiro é o mais frequente, representando de 75 a 97% dos casos de neoplasia endometrial.^{1,2} É mais indolente e com melhor prognóstico. Dentre seus fatores de risco, é sabidamente estrogênio dependente, estando, pois, relacionado com obesidade, menopausa tardia, menarca precoce, anovulação crônica, nuliparidade e hiperplasia endometrial.^{1,2,8,9} Está relacionado, também, com predisposição genética: mutação do gene BRCA 1 e 2 e Síndrome de Lynch.⁹ Já, o Tipo II, é mais raro, mais agressivo e de pior prognóstico, representando cerca de 40% das mortes relacionadas ao câncer de endométrio.^{1,8} Uma das maiores dificuldades de diagnóstico precoce para este tipo de neoplasia se deve à falta de fatores de risco conhecidos e, assim, maior dificuldade de triagem de uma população alvo.¹⁰

Dentre os fatores de risco para câncer de endométrio Tipo I, destaca-se a hiperplasia endometrial com atipia. É uma afecção uterina que representa um espectro de mudanças na arquitetura endometrial.¹ Definida como a proliferação anormal das glândulas endometriais, com forma e tamanho irregular e aumento da relação glândula/estroma, sem invasão da membrana basal, apresenta classificações distintas, na tentativa de identificar características que sejam relacionadas com sua progressão para câncer de endométrio.¹

A Organização Mundial da Saúde (OMS) em 1994 descreveu uma classificação para hiperplasias endometriais, revisada em 2003, na qual as dividia em

quatro tipos: simples sem atipia, complexa sem atipia, simples com atipia e complexa com atipia.^{1,11} Essa classificação se baseia em padrões histológicos da arquitetura do epitélio (simples ou complexa) e na relação núcleo-citoplasma (com ou sem atipia).^{1,11} De acordo com estudos essa classificação atribui a chance de transformação para câncer endometrial em 1% para as hiperplasias simples sem atipias, 3% para as complexas sem atipias, 8% para as simples com atipia e de 29% para as complexas com atipia.¹² Assim sendo, tal classificação considera as alterações arquitetônicas como algo de destaque, sem muita correlação com seu prognóstico.

Em 2000 foi definida uma nova classificação, endossada pela OMS em 2014, devido ao fato de que a hiperplasia endometrial com atipia apresentar risco de 15-54% de evoluir para câncer de endométrio Tipo I, sendo classificada como lesão precursora para o mesmo.^{1,13} Essa classificação divide as hiperplasias em: hiperplasia endometrial benigna (endométrio hiperplásico por efeito estrogênico) e neoplasia intraepitelial endometrial (lesão precursora, com atipias).^{1,11,13} Dessa forma, malignidades endometriais se constitui da hiperplasia com atipia e do câncer de endométrio.^{1,13}

Outros fatores de risco para malignidade endometrial são situações estrogênio dependentes como a obesidade, anovulação crônica (como ocorre, por exemplo, na Síndrome dos Ovários Policísticos), menarca precoce, menopausa tardia e nuliparidade, sendo estes três relacionados ao maior tempo de exposição ao hormônio em questão.¹⁴ A obesidade relaciona-se com aumento de estrogênio circulante, uma vez que há maior conversão periférica dos androgênios no tecido adiposo. Assim, quanto maior proporção de gordura corporal, maior o nível de estrogênio.⁹ A obesidade, a hipertensão arterial e a diabetes podem aumentar o risco para malignidades endometriais. No entanto, é controverso se esse aumento ocorre por serem comorbidades concomitantes da obesidade na síndrome metabólica ou comorbidades se apresentando como fatores de risco independentes.⁹ Quanto à exposição exógena, constitui-se fator de risco quanto mais prolongada a exposição ao estrogênio, terapia hormonal com uso de estrogênio isolado (sem ação da progesterona) e o uso do tamoxifeno.⁹

O tamoxifeno é uma medicação usada no tratamento de certos tipos de câncer de mama. É um modulador seletivo do receptor de estrogênio, produzindo efeito antiestrogênico na mama e leve efeito pró-estrogênico, portanto, proliferativo, no endométrio, podendo acarretar risco de pólipos, hiperplasia com atipia e, até, câncer de endométrio.¹⁵ O risco para câncer de endométrio é tempo e dose dependente, sendo pequeno quando comparado aos benefícios para o tratamento e prevenção de recidivas do câncer de mama.¹⁵ Em se tratando de sua correlação com espessamento endometrial em mulheres assintomáticas, sabe-se que é pouco relevante, pois o tamoxifeno pode causar hipertrofia subepitelial estromal, ou seja, pode causar o falso diagnóstico de espessamento endometrial à ultrassonografia transvaginal (USTV). Logo, o *screening* nesses casos não é efetivo, podendo levar a excesso de diagnósticos e de tratamentos invasivos.¹⁵

No entanto, em mulheres com outros fatores de risco para câncer de endométrio e uso de tamoxifeno, um *screening* com USTV pode ser realizado, de forma individualizada.¹⁵

Apesar da aparente associação dos referidos fatores de risco com a malignidade endometrial não há relatos na literatura que apresentem tais associações como estatisticamente significativas após análise multivariada, por, na maioria das vezes, se tratar de estudos com tamanho amostral pequeno. Os estudos recentes foram inconclusivos quanto determinar se estes fatores de risco estão de fato associados a malignidades endometriais ou se tal relação se deve apenas ao acaso.^{6,16,17}

Segundo a Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO), o câncer de endométrio apresenta os seguintes estádios: I tumor restrito ao corpo do útero; II tumor invade o estroma cervical, no entanto não ultrapassa o útero; III tumor local e/ou regionalmente avançado e IV tumor invadindo bexiga e/ou mucosa retal e/ou metástase a distância.¹ Sabe-se que, se o diagnóstico do câncer de endométrio é realizado precocemente, seu prognóstico é melhor. Se diagnosticado nos estádios I e II supracitados,¹ sua taxa de sobrevida em 5 anos varia de 75 a 92%.¹ Assim sendo, a busca por fatores de risco nestas mulheres pode não só prevenir o surgimento de neoplasias (com estratégias de prevenção primordial como: alimentação saudável, exercício físico, entre outros), como, também, possibilitar um diagnóstico precoce, dada a investigação mais ativa neste grupo.^{2,9}

Apesar da crescente incidência de neoplasia endometrial, não há indicação de rastreamento populacional por não haver alteração da mortalidade da doença^{4,9}. Portanto, independentemente do diagnóstico mais precoce e da maior sobrevida quando isto ocorre, a taxa de morte por câncer de endométrio na população é a mesma, não justificando seu rastreio de rotina.⁹

Na maioria das vezes, a descoberta das malignidades endometriais ocorre a partir da investigação de sintomas, sendo o sangramento após a menopausa, o principal deles. Sabe-se que aproximadamente 80% dos casos desta neoplasia ocorre em mulheres após a menopausa e 90% destas apresentam sangramento como sintoma¹⁸. Desta forma, o diagnóstico precoce de malignidades endometriais advém da investigação de mulheres sintomáticas, nas quais investiga-se o endométrio através de ultrassonografia transvaginal (medida de espessura endometrial) e estudo anatomopatológico do endométrio. A avaliação histológica endometrial é único método de certeza do diagnóstico de malignidades.^{9, 18}

Não há dúvidas quanto a necessidade de investigação de sangramento após a menopausa, uma vez que este constitui o sintoma mais precoce desta neoplasia. No entanto, em mulheres assintomáticas há contestações se a avaliação endometrial sistemática acarretaria benefícios para a população em questão pelo diagnóstico mais precoce ou se resultaria em intervenções desnecessárias.⁵

Há consenso para avaliação endometrial em sangramento após a menopausa com USTV com espessura endometrial (EE) maior/igual a 5 mm e em casos de sangramento após a menopausa recidivantes, independentemente do valor de EE.^{9,14} Porém, um achado incidental de EE igual/maior que 5 mm em mulheres após a menopausa assintomáticas não possui significado definido, sendo a avaliação endometrial de rotina ainda questionável.^{11,14}

A espessura endometrial maior ou igual a 5 mm em exames de USTV possui risco de malignidade de 7,3% em mulheres com sangramento após a menopausa, justificando, assim, investigação anatomopatológica nestes casos.¹⁹ Em mulheres assintomáticas ainda não se definiu um valor da espessura endometrial que aumente o risco para malignidades endometriais. Alguns estudos apontam um EE maior/igual a 11 mm como corte para avaliação complementar do endométrio de mulheres sem sintomas,

uma vez que, com esse valor, o risco de malignidade seria de 6,7%, comparável com o de mulheres com sangramento após a menopausa e EE maior/igual 5 mm.^{19,20}

Outros estudos mostram que, em mulheres assintomáticas com EE acima de 11 mm, uma análise complementar para malignidades do endométrio é discutível visto que a prevalência de câncer é baixa neste grupo e a USTV tem baixa especificidade de *screening*. Desta forma, a conduta de avaliação endometrial deveria ser individualizada, priorizando sua realização em mulheres com fatores de risco para malignidades endometriais como, por exemplo, portadoras de causas de hiperestrogenismo.^{6,14,18}

Em estudo prospectivo, 268 mulheres com EE maior/igual a 4 mm, assintomáticas e após a menopausa foram submetidas a histeroscopia com biópsia endometrial.²¹ Destas, não foi diagnosticado nenhum caso de câncer endometrial com EE menor do que 10 mm. Com o valor de corte de mulheres com sangramento após a menopausa, ou seja, EE maior/igual a 4 mm, somente 3% das histeroscopias foram, de fato, úteis no diagnóstico de malignidades endometriais (hiperplasias com atipias e câncer). Com o *cut-off* de 10 mm a porcentagem de neoplasia endometrial foi de 6,25%. Este estudo apresentou um valor de corte final para mulheres assintomáticas de EE maior/igual a 8 mm, reduzindo, com isso, o número de histeroscopias desnecessárias, com sensibilidade de 79,3% e especificidade de 92,1%.²¹ Portanto, apesar de ser imprescindível diagnosticar todos os casos de neoplasia, tal estudo conclui que, em populações assintomáticas, onde a prevalência é baixa, o esforço deve ser no sentido de evitar procedimentos desnecessários, diminuindo falso positivos, necessitando de uma avaliação individual destas mulheres.²¹

Outros estudos propõem um *cut-off* de EE maior/igual a 15 mm para avaliação anatomopatológica em mulheres assintomáticas após a menopausa, independentemente da existência de fatores de risco e demais comorbidades.^{22,23} Assim sendo, a maioria dos casos na literatura respalda a avaliação individualizada para mulheres após a menopausa assintomáticas, pois neste grupo a prevalência de câncer endometrial é quatro vezes menor do que no grupo de sangramento após a menopausa, não se justificando, pois, a análise endometrial sistemática somente pelo achado incidental de EE maior/igual a 11 mm.^{6, 23}

Assim, não há consenso na literatura quanto a avaliação anatomopatológica em mulheres após a menopausa e assintomáticas. A maioria dos estudos aponta uma

análise individual baseada em fatores de risco para as malignidades endometriais, como o hiperestrogenismo, sem, no entanto, demonstrar significância estatística na associação destes fatores com a prevalência de tais malignidades.^{2,14} Soma-se a isso o fato de a maioria dos espécimes endometriais biopsiados em mulheres assintomáticas constituírem-se de alterações benignas ou do próprio endométrio normal.²⁴

Dessa forma, em mulheres assintomáticas após a menopausa a USTV não se caracteriza como bom exame de *screening*, e não há na literatura a determinação de um valor de corte de EE.^{6,14}

A avaliação histológica endometrial, por sua vez, é realizada através de biópsia, com uso de diferentes técnicas. A metodologia de Pipelle e de Novak (que utiliza cureta acoplada a seringa sob vácuo), possuem a vantagem de ser um procedimento ambulatorial, sem necessidade de anestesia. No entanto, a amostra além de ser pequena, é realizada às cegas. A curetagem uterina, além de necessitar de suporte hospitalar por demandar analgesia/anestesia, é procedimento realizado, também, às cegas podendo não obter amostragem de espessamento focal, resultando, pois, em amostra falso-negativa.¹⁴

O “padrão ouro” para avaliação endometrial é a histeroscopia com biópsia.^{25,26,27} Técnica esta que permite amostragem sob visualização direta, diminuindo, assim, o viés de falso negativo anteriormente citado. Com o advento das técnicas de vaginoscopia e de instrumentais de menor calibre e mais flexíveis, tal exame pode ser realizado sem anestesia, com boa tolerância pelas mulheres.¹⁴ No entanto, nenhum procedimento é isento de riscos. As principais complicações são: anestésicas, sangramento vaginal, infecção, perfuração uterina, falso trajeto, dor, laceração de colo uterino, sendo a perfuração vesical e intestinal mais raras.²⁸ Cabe ressaltar, também, que a população em que há maior prevalência desta neoplasia é mais idosa e encontra-se na menopausa, em geral, possuindo mais comorbidades a serem somadas ao risco inerente do procedimento.^{18,22,29}

Pensando-se que o hiperestrogenismo está relacionado a malignidades endometriais, pondera-se que mulheres assintomáticas possuindo tais fatores de risco possam se beneficiar da avaliação endometrial complementar, independente do seu valor de EE ao ultrassom. Em oposição, acredita-se também, que certo valor de corte de EE, ainda não definido na literatura, possa estar relacionado com aumento do risco de malignidades endometriais, mesmo a mulher estando isenta de tais fatores de risco.^{2,9}

Muitas vezes, os espessamentos endometriais identificados a USTV são, na verdade, pólipos endometriais. Os pólipos endometriais, por sua vez, apresentam também controvérsia quanto a serem fatores de risco para câncer endometrial, quanto a sua taxa de malignização e quanto a necessidade de ressecção em mulheres assintomáticas. Acredita-se que devam ser retirados em casos de sangramento após a menopausa, onde há maior risco de malignização.³⁰ No entanto, na ausência de tal sintoma, há baixa prevalência para malignização, variando de 0 a 12,9%, dependendo da literatura, não havendo, pois, consenso quanto à necessidade de polipectomia sistemática.^{28,31,32} Além disso, sabe-se que cerca de 25% dos pólipos regredem, especialmente se menores que 10 mm.³¹ Alguns estudos consideram a realização de polipectomia sistemática por acreditarem que a presença do pólipo na após a menopausa seja fator de risco independente para neoplasia, já que tal câncer é nove vezes mais frequente em mulheres com pólipos.³³

Uma coorte retrospectiva com 154 mulheres com EE maior/igual a 4 mm, assintomáticas, encontrou apenas um caso de câncer endometrial, no qual o EE foi maior que 24 mm.⁶ Neste estudo, a principal lesão referente ao espessamento endometrial a USTV foi o pólipo endometrial.⁶ Malignidade endometrial (câncer e hiperplasia com atipia) foi encontrada em 1% das mulheres assintomáticas ($EE \geq 4$ mm) e em 2,7% dos pólipos removidos. Este estudo não encontrou nenhum fator de risco para malignidades.⁶

Outros estudos corroboram com a conduta expectante no que diz respeito a pólipos endometriais em mulheres após a menopausa assintomáticas devido à baixa taxa de malignização comparada aos riscos da polipectomia per si, somados a idade avançada e comorbidades deste grupo.^{28,34} A maioria dos estudos, no entanto, sugere uma abordagem individual das mulheres assintomáticas, realizando a polipectomia dependendo da presença dos fatores de risco (obesidade, hipertensão arterial, idade, tamanho do pólipo, tempo de menopausa, entre outros).^{18,35,36}

Por possuir baixa especificidade e aumentar intervenções desnecessárias, a USTV não é um bom exame de *screening* para avaliar pólipos e espessamentos endometriais em mulheres assintomáticas.^{18,34,35,36} A histeroscopia é o “padrão ouro” para obtenção de amostra endometrial para análise histológica de espessamento endometrial e para diagnóstico de pólipo endometrial, vez que possibilita a amostragem sob visualização direta e, em alguns casos, a própria polipectomia (“see and treat”). Apresenta em relação ao diagnóstico de pólipos endometriais: sensibilidade de 58-99%,

especificidade de 87-100%, valor preditivo positivo de 21-100% e valor preditivo negativo de 66-99%.³¹

Devido às dificuldades de diferenciação de lesões endometriais de baixo e alto risco para malignidades, alguns estudos propõem um modelo preditivo de risco para mulheres com alterações ultrassonográficas. Um estudo prospectivo com 675 mulheres utilizou-se de marcadores clínicos, laboratoriais e ultrassonográficos e, através de análise multivariada, determinou-se um score de risco REM (Risk of Endometrial Malignancy).³⁷ Ressalta-se, entretanto, que tal score REM inclui mulheres sintomáticas que, como previamente conhecido, apresentam sintomas precocemente e, assim sendo, permitem diagnóstico de câncer em estádios mais iniciais. Porém, não se demonstrou precocidade em detecção de risco em mulheres assintomáticas.³⁸

Nota-se, mais uma vez, a dificuldade de se padronizar a busca por malignidades e fatores de risco em mulheres assintomáticas, seja através de USTV e avaliação de EE ou, até mesmo, com o uso de scores mais específicos. Com isso, questiona-se ser mais custo-efetivo identificar quais mulheres assintomáticas e após a menopausa, se beneficiariam de uma avaliação endometrial complementar. Pesando-se o risco do diagnóstico tardio do câncer de endométrio com os riscos do procedimento para obtenção de amostra endometrial, do stress psicológico vivenciado por estas mulheres com suspeita de malignidade e das filas operatórias dos centros de referência, uma investigação mais direcionada seria benéfica.²²

Portanto, procuram-se fatores de risco relacionados a doenças estrogênio dependentes e um valor de corte de espessura endometrial a fim de nortear a avaliação destas mulheres que, por não haver uniformidade na literatura, acabam sendo submetidas a maior número de procedimentos invasivos.

2. OBJETIVOS

OBJETIVO GERAL

Determinar a prevalência de malignidades endometriais e identificar os fatores de risco em mulheres assintomáticas após a menopausa.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Em mulheres assintomáticas e após a menopausa:

- 1 - Estimar a prevalência de alterações malignas endometriais.
- 2 - Identificar fatores de risco clínicos para malignidades endometriais.
- 3 - Avaliar o valor da espessura endometrial a ultrassonografia transvaginal associada a malignidades endometriais.

3. MÉTODOS

Desenho do estudo

Estudo quantitativo analítico retrospectivo multicêntrico.

Tamanho Amostral

Para estimar o tamanho amostral, foi considerada que a população de estudo é grande o suficiente para ser considerada infinita (para utilizar a distribuição normal) e, o parâmetro considerado foi uma prevalência, um valor de erro absoluto máximo admitido e coeficiente de confiança de 95%. A equação utilizada para o cálculo foi

$$n = \frac{z^2 p(1 - p)}{\varepsilon^2}$$

onde $z = 1,96$ (percentil da distribuição normal); ε = erro absoluto máximo admitido; p = prevalência de câncer do endométrio em mulheres assintomáticas.³⁹

Considerou-se a menor prevalência para o câncer de endométrio (2 - 4%) em mulheres assintomáticas após a menopausa)^{6,10,14} com erro de 1%, obtendo-se, assim, um espaço amostral de $N = 753$ mulheres. Com o objetivo de diminuir a perda, considerada em 20%, decidimos ampliar nosso tamanho amostral. Através dos registros médicos de ambos os hospitais (Hospital da Mulher “Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti” - Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher e Centro de Referência da Saúde da Mulher - Hospital Pérola Byington), atingimos o número de 1003 mulheres assintomáticas após a menopausa, entre janeiro de 2015 e junho de 2018.

A tabela abaixo apresenta tamanhos de amostra mínima necessárias para valores de prevalência de câncer de endométrio em mulheres assintomáticas após a menopausa variando entre 2 e 4% e valores de erro absoluto máximo admitido entre 1 e 4%. **(Tabela 1).**

Tabela 1. Valores estimados para N

Prevalência	Erro absoluto	N estimado	N estimado + 20 %
0,02	0,01	753	942
	0,02	189	237
	0,03	84	105
	0,04	48	60
0,03	0,01	1118	1398
	0,02	280	350
	0,03	125	157
	0,04	70	88
0,04	0,01	1476	1845
	0,02	369	462
	0,03	164	205
	0,04	93	117

Seleção dos Sujeitos

Estudo multicêntrico realizado a partir da busca no sistema dos prontuários das mulheres assintomáticas e após a menopausa submetidas a histeroscopia com biópsia endometrial. Tais prontuários foram identificados nos registros hospitalares do Hospital da Mulher “Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti” - Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher (CAISM) e no Centro de Referência da Saúde da Mulher - Hospital Pérola Byington, retrospectivamente a partir de junho de 2018 até completar o tamanho amostral necessário. Ressalta-se ter sido o CAISM o Centro Coordenador e o Hospital Pérola Byington o Centro Associado para este estudo.

Critérios de inclusão: foram incluídas todas as mulheres assintomáticas e após a menopausa submetidas a histeroscopia com biópsia endometrial nos referidos Hospitais.

Critérios de exclusão: foram excluídas as mulheres sem resultado de laudo anatomopatológico e aquelas cujos dados dos prontuários não estivessem completos.

Variáveis

Variáveis Independentes

- **Idade:** tempo de vida decorrido desde o nascimento até o momento da avaliação; de acordo com dados do prontuário no momento da realização da histeroscopia; expresso em valores absolutos.

- **Paridade:** número de partos anteriores, independente da via de parto ou da vitalidade do recém-nascido; conforme consta em prontuário no momento da realização da histeroscopia; expresso em valores absolutos.

- **Índice de massa corpórea (IMC):** relação obtida entre o peso (em quilogramas) dividido pela altura (em metros), elevada ao quadrado; de acordo com dados do prontuário no momento da realização da histeroscopia; classificado em abaixo do peso ($IMC < 18,5 \text{ kg/m}^2$), peso adequado (IMC entre 18,5 e 24,9 kg/m^2), sobrepeso (IMC entre 25 e 29,9 kg/m^2) e obesidade ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$).⁴⁰

- **Hipertensão Arterial Sistêmica:** definida como pressão arterial igual ou superior a 140x90 mmHg;⁴¹ conforme consta em prontuário no momento da realização da histeroscopia; classificada como presença ou ausência da comorbidade.

- **Diabetes Mellitus:** definida como nível glicêmico sérico em jejum igual ou superior a 126 mg/dl;⁴² conforme exame laboratorial presente em prontuário no momento da realização da histeroscopia; categorizada como presença ou ausência da comorbidade.

- **Tempo de menopausa:** tempo em que a mulher se encontra em

amenorréia a contar do último episódio de menstruação, por pelo menos 12 meses; de acordo com dados do prontuário no momento da realização da histeroscopia; expresso em anos.

- **Uso de tamoxifeno:** utilização da medicação que é um modulador seletivo do receptor de estrogênio utilizada no tratamento de alguns tipos de câncer de mama;¹⁵ conforme consta em prontuário no momento da realização da histeroscopia; categorizada em uso ou não da referida medicação.

- **Tempo de uso de tamoxifeno:** tempo de uso da medicação que é um modulador seletivo do receptor de estrogênio utilizada no tratamento de alguns tipos de câncer de mama;¹⁵ conforme consta em prontuário no momento da realização da histeroscopia; expresso em anos.

- **Terapia hormonal:** uso de medicações hormonais para melhora de sintomas relacionados ao climatério; de acordo com dados do prontuário no momento da realização da histeroscopia; categorizado como uso ou não da medicação.

- **Espessura endometrial:** medida da maior espessura anteroposterior do endométrio realizada em corte longitudinal do corpo uterino ao ultrassom transvaginal;⁴³ conforme consta em prontuário no momento da realização de histeroscopia; expressa em milímetros, categorizado como normal menor ou igual a 5 mm e espessamento maior que 5 mm.^{9,43}

Variáveis Dependentes

- **Malignidades endometriais:** presença de *Hiperplasia endometrial com atipia* (proliferação anormal do endométrio sem invasão da membrana basal, com alteração da relação núcleo-citoplasma, sendo considerada lesão precursora para câncer de endométrio estrogênio dependente);^{1,11,13} ou do próprio *Câncer de endométrio* (neoplasia maligna da porção epitelial do endométrio);^{2,5,9} confirmadas com resultado anatomopatológico presente em prontuário após histeroscopia com biópsia; classificadas em presença ou ausência.

Instrumentos para coleta de dados

Os dados foram obtidos pela própria pesquisadora através da revisão dos prontuários das mulheres selecionadas e posteriormente preenchidos em formulários elaborados especificamente para esta pesquisa, conforme **Anexo 1**.

Coleta de dados

Os prontuários foram selecionados a partir dos sistemas operacionais dos Hospitais, pesquisando-se por mulheres submetidas a histeroscopia com biópsia endometrial.

A partir dos dados dos prontuários foram coletados dados transcritos em ficha específica e tabulados em planilha de Excel, utilizada, após, para análise dos dados.

Controle de qualidade

Foi criado um banco de dados específico para este estudo, em formato Excel.

O controle de qualidade da coleta de dados foi realizado pela pesquisadora, antes e durante a digitação eletrônica do banco de dados, para identificação de possíveis incongruências. Foi feita revisão do banco de dados para identificação de incoerências.

Processamento e análise dos dados

Após a coleta dos dados, o banco de dados em Excel, foi revisado cuidadosamente para verificar a legibilidade de seu preenchimento e realizar a correção da codificação das variáveis, procurando-se evitar erros.

Foi realizada análise descritiva para caracterização da amostra de mulheres assintomáticas após a menopausa. Variáveis contínuas foram estudadas utilizando média e desvio padrão. Variáveis categóricas utilizando porcentagens.

Para comparar as variáveis categóricas entre os dois grupos, foram utilizados os testes Qui-quadrado ou exato de Fisher. O teste de Mann-Whitney (duas categorias)

foi utilizado para comparar variáveis numéricas, quando da ausência de distribuição normal das mesmas.

Para analisar os fatores relacionados as malignidades endometriais, utilizou-se a análise de regressão de Poisson, univariada e multivariada, com critério *Stepwise* de seleção de variáveis, estimativa da razão de prevalência e intervalo de confiança de 95%. O nível de significância adotado para os testes estatísticos foi de 5%, portanto $p < 0,05$.

Utilizou-se a curva ROC (Receiver Operating Characteristic curve) para avaliar a sensibilidade e especificidade de diferentes pontos de corte de espessura endometrial afim de buscar um valor de *cut-off* com melhor capacidade de predizer a chance de malignidades do endométrio.

O programa de computador utilizado foi a versão SAS 9.4 para Windows.

Aspectos éticos

Trata-se de estudo retrospectivo, que analisou mulheres já submetidas, pregressamente, a estudo ultrassonográfico e histeroscópico nas Instituições. Desse modo, as análises realizadas neste estudo não implicaram em quaisquer modificações no seguimento clínico dessas mulheres e, em momento algum, geraram condutas adicionais. Não foram previstos quaisquer riscos ou transtornos às mulheres, pois toda a pesquisa foi realizada apenas através da revisão de seus prontuários médicos.

Declaramos que foram respeitados os princípios enunciados nos termos da Resolução 466/2012 (de 12/12/2012) do Conselho Nacional de Saúde, mantendo-se em sigilo a identidade das mulheres, cujos dados foram identificados apenas pelo número de registro no projeto.

Considerando as características do estudo e por haver grande dificuldade em contatar todas as mulheres que tiveram o acompanhamento conforme descrito anteriormente, solicitamos autorização do Comitê de Ética em Pesquisa para dispensa de aplicação do termo de consentimento livre e esclarecido.

O estudo em questão foi aprovado pela Comissão de Pesquisa de ambas as Instituições (**Anexo 2 e 3**) e pelo Comitê de Ética e Pesquisa sob **CAAE número:** 71206717.6.1001.5404 (**Anexo 4**).

4. RESULTADOS

Os resultados desta dissertação de mestrado são apresentados no artigo:

Original Article

Asymptomatic postmenopausal women: what are the risk factors for endometrial malignancies? A retrospective multicentric study.

Submetido ao periódico *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*

BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology



Asymptomatic postmenopausal women: what are the risk factors for endometrial malignancies? A retrospective multicentric study.

Journal:	BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology
Manuscript ID:	Draft
Wiley - Manuscript type:	Main research article
Date Submitted by the Author:	n/a
Complete List of Authors:	Suarez, Maria; UNICAMP, Departamento de Obstetrícia e Ginecologia; Gibran, Luciano; Hospital Perola Byington; Benetti-Pinto, Cristina; University of Campinas, Av. Alexander Fleming, 101, Cidade Universitária; Yela, Daniela; unicamp, alexander fleeming street 101
Keywords:	CARCINOMA OF THE ENDOMETRIUM: DIAGNOSIS, GYNAECOLOGICAL SURGERY: HYSTEROSCOPY, GYNAECOLOGICAL: DIAGNOSTIC IMAGING, GYNAECOLOGICAL: OUTPATIENT PROCEDURES, GYNAECOLOGICAL: IN THE ELDERLY
Clinical Category:	GYNAECOLOGICAL ONCOLOGY
Abstract:	Objective: To evaluate the prevalence and risk factors for endometrial malignancies in asymptomatic postmenopausal women. Design: Retrospective multicentric study. Setting: Analysis of medical records of 1003 asymptomatic postmenopausal women who underwent hysteroscopy and biopsy at University of Campinas and Perola Byington Hospital. Population : All asymptomatic postmenopausal women submitted to hysteroscopy with biopsy in the referred Hospitals were included. Excluded women with postmenopausal bleeding, without anatomopathological results, with loss of follow-up and whose medical records were not complete. Methods: The variables analyzed were age; parity; body mass index; duration of menopausal status; systemic arterial hypertension; diabetes mellitus; use of hormone replacement therapy; use of tamoxifen; duration of use of tamoxifen; endometrial thickness and endometrial malignancies (atypical endometrial

	factor for endometrial malignancies in asymptomatic postmenopausal women was endometrial thickness.

Asymptomatic postmenopausal women: what are the risk factors for endometrial malignancies? A retrospective multicentric study.

Running title: Asymptomatic endometrial malignancies

Maria Beatriz Bracco Suarez MD¹; Cristina Laguna Benetti-Pinto MD, PhD¹;
Luciano Gibran MD, PhD²; Daniela Angerame Yela MD, PhD¹

1. Department of Gynecology and Obstetrics, School of Medical Sciences, University of Campinas (Unicamp), Campinas (SP), Brazil. As the Coordinating Center.
2. Reference Center for Women's Health - Pérola Byington Hospital, São Paulo (SP), Brazil. As the Associated Center.

Corresponding author:

Daniela Angerame Yela

Departamento de Obstetrícia e Ginecologia Universidade de Campinas (UNICAMP)

101, Rua Alexander Fleming, Cidade Universitária. CEP 13083-881 – Campinas – SP, Brasil

Phone: +55-19-3521-9306

Email: yela@unicamp.br

Abstract

Objective: To evaluate the prevalence and risk factors for endometrial malignancies in asymptomatic postmenopausal women. **Design:** Retrospective multicentric study. **Setting:** Analysis of medical records of 1003 asymptomatic postmenopausal women who underwent hysteroscopy and endometrial biopsy at University of Campinas and Pérola Byington Hospital. **Population :** All asymptomatic postmenopausal women submitted to hysteroscopy with biopsy in the referred Hospitals were included. Excluded women without anatomopathological results and whose medical records were not complete. **Methods:** The variables analyzed were age; parity; body mass index; duration of menopausal status; systemic arterial hypertension; diabetes mellitus; use of hormone replacement therapy; use of tamoxifen; duration of use of tamoxifen; endometrial thickness and endometrial malignancies (atypical endometrial hyperplasia and endometrial cancer). **Results:** The frequency of endometrial malignancies in asymptomatic postmenopausal women was 2.39%. The mean age of asymptomatic postmenopausal women without endometrial malignancies was 60.75 ± 9.63 years, compared with 61.92 ± 7.84 years of those with these affections ($p=0.516$). The group without malignancies had a mean body mass index of 29.03 ± 5.64 kg/m². Whereas the other group had an index of 29.32 ± 5.22 kg/m² ($p=0.715$). Endometrial thickness ≥ 8 mm increased the chance of endometrial malignancies, even more, with an endometrial thickness ≥ 12.55 mm the chance of endometrial malignancies increased by 4.68 times ($p < 0.001$ and 95% CI: 1.99-11.03). **Conclusion:** The prevalence of endometrial malignancies

was low and the only risk factor for endometrial malignancies in asymptomatic postmenopausal women was endometrial thickness.

Keywords: endometrial thickness; transvaginal ultrasound; hysteroscopy; risk factors; endometrial cancer.

Introduction

Endometrial cancer is the most common gynecological neoplasia in developed countries. Its incidence is increasing, due to population aging and obesity growth, its main risk factors.^{1,2,3,4,5,6}

If the diagnosis of endometrial cancer is performed early, its prognosis is better, with a 5-year survival rate of 75 to 92%.¹ On the other hand, its mortality rate is the same, not justifying its routine screening.^{4,7}

It is well known that approximately 80% of the cases of this neoplasia occurs in postmenopausal women and 90% of them present vaginal bleeding.⁸ So, there is consensus for endometrial evaluation in postmenopausal bleeding with transvaginal ultrasonography (TVUS) with endometrial thickness (ET) ≥ 5 mm and in cases of recurrent postmenopausal bleeding, regardless of ET value.^{7,9} However, an incidental finding of endometrial thickness in asymptomatic postmenopausal women has no significance since, in this group, a cutoff point has not yet been standardized^{5,8,9,10}

Some studies have shown that an endometrial thickness ≥ 11 mm should be used as a cutoff value in this group, since the risk of malignancy would be 6.7%.^{11,12} However, recent assays support an individual assessment of asymptomatic women based on risk factors, since, in this group, the prevalence of endometrial cancer is four times lower.^{6,8,11,13,14}

Nevertheless, there is controversy as to whether these risk factors are, in fact, associated with malignancies or whether such a relationship is due to chance alone.^{2,6,9,15,16}

Among these risk factors most are related to the higher exposure to estrogen: obesity, hypertension, diabetes, atypical endometrial hyperplasia and endometrial polyps.⁹

Exists a greater agreement on literature on the use of routine TVUS. Because it has low specificity, it increases unnecessary interventions, and it is not a good screening test.^{8,17,18,19} There is also agreement regarding endometrial histological analysis. The biopsy performed by hysteroscopy is considerate the “gold standard”, since allows sampling under direct visualization.²⁰

Thus, it is questioned whether it would be more cost-effective to identify which asymptomatic postmenopausal women would benefit from a complementary endometrial evaluation. Weighing the risk of late diagnosis of endometrial cancer with the risks of the procedure to obtain an endometrial sample,^{8,21,22} the psychological stress experienced by these women with suspected malignancy and the operative queues of the reference centers, a more targeted investigation would be beneficial.²¹

Therefore, this study aims to identify risk factors and a cutoff value of endometrial thickness for endometrial malignancies, in order to guide the assessment of asymptomatic postmenopausal women.

Methods

A retrospective multicentric study was performed through the medical records of 1003 asymptomatic postmenopausal women who underwent hysteroscopy and biopsy at both Women's Health Hospital of the University of Campinas - UNICAMP (Coordinating Center) and the Reference Center for Women's Health - Pérola Byington Hospital (Associated Center).

The inclusion criteria were all postmenopausal asymptomatic women submitted to hysteroscopy with endometrial biopsy in both referred Hospitals.

There were excluded women without anatomopathological results and those whose medical records were not complete.

The variables analyzed were: age; parity; body mass index (BMI) classified as: underweight (BMI $<18.5 \text{ kg/m}^2$), adequate weight (BMI between 18.5 kg/m^2 and 24.9 kg/m^2), overweight (BMI between 25 kg/m^2 and 29.9 kg/m^2), obesity (BMI $>30 \text{ kg/m}^2$)²³; duration of menopausal status (time in which the woman is in amenorrhea to count of the last episode of menstruation, for at least 12 months); systemic arterial hypertension (blood pressure levels greater than or equal to $140 \times 90 \text{ mmHg}$); diabetes mellitus (fasting blood glucose levels greater than or equal to 126 mg/dl); use of hormone replacement therapy; use of tamoxifen;

duration of use of tamoxifen; endometrial thickness (measurement of the greater anteroposterior thickness of the endometrium, performed in longitudinal section of the uterine body, using transvaginal ultrasound)²⁴ and endometrial malignancies (atypical endometrial hyperplasia and endometrial cancer).

This study was approved by the ethics and research committee (number: 71206717.6.1001.5404).

Statistical analysis

In order to estimate the sample size, the study population was considered large enough to be taken as infinite (to use the normal distribution), and the parameter considered was a prevalence, an absolute maximum error value admitted and a confidence coefficient of 95 %. The equation used for the calculation was

$$n = \frac{z^2 p(1 - p)}{\varepsilon^2}$$

where $z = 1.96$ (percentile of the normal distribution); ε = maximum permissible absolute error; p = prevalence of endometrial malignancies in asymptomatic postmenopausal women.²⁵

The sample size calculation was based on the lowest prevalence for endometrial malignancies (2- 4%)^{6,10,13} in postmenopausal asymptomatic women with a 1% error, thus obtaining a sample size of 753 women. Aiming to diminish the supposed 20% lost, we decided to amplify our sample size. Through medical

records of both Hospitals we achieved the number of 1003 asymptomatic postmenopausal women, between January 2015 and June 2018.

Descriptive statistics were calculated for postmenopausal asymptomatic women. Continuous values were summarized using mean and standard deviation. Categorical variables were summarized using percentages.

To compare categorical variables between two groups Chi-Square or Fisher's exact tests were used. Mann-Whitney test (two categories) was used to compare numerical variables, when there was absence of normal distribution.

To analyze factors related to endometrial malignancies, the Poisson regression analysis was used, univariate and multivariate, with *Stepwise* criteria of variable selection, estimation of prevalence ratio and 95% confidence interval (CI). The significance level adopted for the statistical tests was 5%, therefore $p < 0.05$.

The Receiver Operating Characteristic curve (ROC) was used to evaluate the sensitivity and specificity of different ET cutoff points in order to obtain a cutoff value with a better ability to predict the chance of endometrial malignancies.

The computer program used was the SAS 9.4 version for Windows.

Results

This study begun analyzing all medical records of women who underwent hysteroscopy with endometrial biopsy in the referred hospitals between January 2015 and June 2018. There were a total of 1665 patients. There were excluded 625 women without anatomopathological results and 37 women whose medical records were not complete. Therefoward this study remained with a total of 1003 women. **(Figure 1).**

The frequency of endometrial malignancies in asymptomatic postmenopausal women was 2.39% (24 women). The analysis of the biopsies had the following anatomopathological results: 24.82 % of endometrium without atypia, 67.80 % of endometrial polyps, 1.70 % of fibroids, 3.29 % of endometrial hyperplasia without atypia and 2.39 % of endometrial malignancies (1.19 % of endometrial hyperplasia with atypia and 1.20 % of endometrial cancer). **(Table 1)**

The mean age of asymptomatic postmenopausal women without endometrial malignancies was 60.75 ± 9.63 years. Compared to the ones with these affections, the mean age was 61.92 ± 7.84 years. Among the group without endometrial malignancies, 9.91% were nulliparas, whereas 16.67 % in the other group. Considering BMI, the women without endometrial malignancies had a mean of 29.03 ± 5.64 kg/m², compared to 29.32 ± 5.22 kg/m² in the other group. The mean time of menopause was 12.16 ± 8.94 in those without endometrial malignancies and 13.00 ± 10.07 in the other ones. The mean endometrial thickness of asymptomatic postmenopausal women was 11.15 ± 5.33 mm in the

group without endometrial malignancies and 15.63 ± 6.83 in the other group. (**Table 2**).

Comparing different values of endometrial thickness for predicting endometrial malignancies, it is estimated that, from values greater than or equal to 8 mm, a positive predictive value (PPV) of 3.05 is presented with statistical significance ($p = 0.030$). From values of $ET \geq 14$ mm it is noticed that besides no gaining of PPV values, there is loss of the sensitivity (**Table 3**). Therefore, in order to maximize both sensitivity and specificity, the ROC curve analysis was chosen.

Analyzing the ROC curve between the endometrial thickness value and endometrial malignancies, the cutoff point to predict endometrial malignancies was greater than or equal to 12.55 mm ($p < 0.001$ and 95% CI: 0.63-0.82), with sensitivity of 66.67 %, specificity of 72.32 %, positive predictive value of 5.57 %, negative predictive value of 98.88% and accuracy of 72.18%. (**Figure 2**).

Even though some variables (such as older age, obesity and time of menopause), seemed to be associated with the risk of endometrial malignancies, they did not show a statistical significance. Endometrial thickness ≥ 10 mm increased the chance of endometrial malignancies by 3.78 times (95% CI: 1.50-9.52; $p = 0.005$), while endometrial thickness ≥ 12.55 mm increased the chance of endometrial malignancies by 4.99 times (95%CI: 2.14-11.66; $p < 0.001$). Besides, using the Poisson multivariate analysis with the *Stepwise* criteria of variable selection,

endometrial thickness ≥ 12.55 mm increased the chance of endometrial malignancies by 4.68 times (95% CI: 1.99 - 11.03; $p < 0.001$). (**Table 4**).

Discussion

The prevalence of endometrial malignancies in asymptomatic postmenopausal women was 2.39%, being that the only risk factor for malignancy in this group was endometrial thickness.

Literature indicates that endometrial cancer is the most common gynecological malignancy.^{1,2,3} However, its prevalence in asymptomatic postmenopausal women varies among studies: 1.3%⁶, 2.1%¹³ and 4.9%¹⁰. Even with such variation, the rate found in our investigation is within that expected in recent analyzes, despite being performed in reference centers where the prevalence of malignancies is considerate to be higher.

In the analyzed sample, older age, obesity, time of menopause and other clinical conditions such as systemic arterial hypertension, diabetes and use of tamoxifen were not pointed as risk factors for malignancies.

Therefore, our study seems to corroborate with recent assays that shows there is controversy as to whether these risk factors are, in fact, associated with malignancies or whether such a relationship is due to chance alone.^{2,6,9,15,16}

In our study, more cases of endometrial cancer were found when the endometrial thickness at transvaginal ultrasonography was larger than or equal to 12.55 mm,

with sensitivity of 66.67 %, specificity of 72.32 %, positive predictive value of 5.57 %, negative predictive value of 98.88% and accuracy of 72.18%.

The transvaginal ultrasonography is frequently performed in postmenopausal women who have gynecologic complaints or abnormal physical examination findings.^{10,21} Although concerns regarding endometrial pathology may not have been the indication for the test, an endometrial thickness is often measured. The incidental finding of $ET \geq 4\text{mm}$ in the absence of postmenopausal bleeding is a common cause of referral to reference centers, leading to unnecessary interventions.¹⁰

Recent study showed that the risk of endometrial cancer increases from 0.002% to 6.7% in asymptomatic postmenopausal women with endometrial thickness $> 11\text{ mm}$ ^{12,26}. A recent meta-analysis supported these findings showing that the risk for endometrial malignancies in asymptomatic postmenopausal women is 2.59 times higher in women with endometrial thickness $\geq 11\text{ mm}$ as compared with those with endometrial thickness between 5 mm and 10 mm.²⁷ On the other hand, some assays support that a complementary analysis in asymptomatic women with ET above 11 mm should be individualized, prioritizing those with risk factors for endometrial malignancies, since the prevalence of endometrial cancer is four times lower than in the postmenopausal bleeding group.^{6,8,11,14}

In a prospective study with 268 asymptomatic postmenopausal women with ET greater than or equal to 4 mm, all of them underwent hysteroscopy with endometrial biopsy.¹³ Of these, no cases of endometrial cancer were diagnosed with ET less than 10 mm. Therefore, with the cutoff value of 4 mm, only 3% of hysteroscopies were, in fact, useful in the diagnosis of endometrial malignancies. This study showed a final cutoff value for asymptomatic women with ET greater

than or equal to 8 mm, thus reducing the number of unnecessary hysteroscopies, with sensitivity of 79.3% and specificity of 92.1%, similar values found in our assay to the same ET cutoff point.¹³

On the other hand, other studies propose a cutoff value for ET greater than or equal to 15 mm for anatomopathological evaluation in asymptomatic postmenopausal women with high negative predictive value, independently of the existence of risk factors and other comorbidities.^{14,21}

Considering our findings of accuracy, specificity and negative predictive value for an endometrial thickness threshold of ≥ 12.55 mm, our study corroborates that, although it is essential to diagnose all cases of neoplasia, in asymptomatic populations, where endometrial malignancies prevalence is low, the effort must be to avoid unnecessary invasive procedures, reducing false positives.

Therefore, due to the difficulties in identifying a cutoff value for endometrial thickness, some studies propose a predictive model of risk for women with ultrasonographic alterations. A prospective study of 675 women used clinical, laboratory, and ultrasound markers and a risk score for endometrial malignancy (REM) was determined through multivariate analysis. However, such variables included still controversial tumor markers such as CA 125 and human epididymis type 4 protein (HE4) in addition to not separating benign ultrasound pathologies (such as fibroids) and asymptomatic women in the sample.²⁸ In a validation study of this score, with 330 women, the presence of postmenopausal bleeding was found in 85.3% of women with malignancies, showing, in fact, that this is the

greatest predictive risk factor. However, early detection was not demonstrated in asymptomatic women.²⁹

Taking that into consideration, our study had the proposal of creating a risk score for asymptomatic women. Nonetheless, since the only parameter found to be statistically significant was the value of endometrial thickness ($ET \geq 12.55$ mm, $p < 0.001$), a score could not be elaborated.

Furthermore, our study agrees with recent data, showing that the prevalence of endometrial malignancies in women with high ET values is enough to justify investigation. We found a prevalence of 5.57% of endometrial malignancies with the $ET \geq 12.55$ mm, indicating that the referral of these postmenopausal women is warranted. Other study found a prevalence of endometrial malignancies of 11.4%, with $ET \geq 10$ mm.¹⁰ However, the prevalence varies. An assay found the mean prevalence of malignancies in women with $ET \geq 11$ mm was 6.5% (range: 0%-15%). Whereas, its mean prevalence in women with $ET < 11$ mm was 1.7% (range: 0.1%-5.1%).²⁷

One strong aspect of our study is that our population is uniform. Comparing the clinical characteristic in both groups (with and without endometrial malignancies), we found similar values, being, therefore, our women a representative sample of the population.

Despite the large number of women included in this study, the analysis is limited by its retrospective design and the low prevalence of endometrial malignancies in the asymptomatic population.

In contrast, there are few studies evaluating the risk of malignancy and a cutoff value for endometrial thickness in asymptomatic postmenopausal women, and

most of studies were concluded with a reduced number of subjects. Our study has as one of its strengths that our sample size (n=1003) was significantly larger than what is found in recent literature.

Therefore, our data strengthen the current literature to help the development of clinical practice guidelines about the management of asymptomatic postmenopausal women. However, for more precise results, the ideal would be developing well-designed multicenter prospective studies and with an even greater number of women.

Conclusion

The prevalence of endometrial malignancies was low and the only risk factor for endometrial malignancies in asymptomatic postmenopausal women was endometrial thickness.

Disclosure of interests

The authors declare no conflicts of interest.

Contribution to Authorship

All the authors participated actively in the study, as follows: D.A. Yela and C.L. Benetti-Pinto were responsible for writing the protocol and the final manuscript.

L. Gibran and M.B.B. Suarez collected the data and conducted the literature review.

Details of Ethics Approval

This study was approved by the ethics and research committee (number: 71206717.6.1001.5404).

Funding

There was no funding or financial support for this study.

References

1. Sanderson PA, Critchley HO, Williams AR, Arends MJ, Saunders PT. New concepts for an old problem: the diagnosis of endometrial hyperplasia. *Hum Reprod Update*. 2017;23(2):232-54.
2. Braun MM, Overbeek-Wager EA, Grumbo RJ. Diagnosis and Management of Endometrial Cancer. *Am Fam Physician*. 2016;93(6):468-74.
3. Schmidt T, Breidenbach M, Nawroth F, Mallmann P, Beyer IM, Fleisch MC, et al. Hysteroscopy for asymptomatic postmenopausal women with sonographically thickened endometrium. *Maturitas*. 2009;62(2):176-8.
4. ACOG committee opinion. Routine cancer screening. Number 247, December 2000. *Int J Gynaecol Obstet*. 2003;82(2):241-5.

5. Denschlag D, Ulrich U, Emons G. The diagnosis and treatment of endometrial cancer: progress and controversies. *Dtsch Arztebl Int.* 2010;108(34-35):571-7.

6. Famuyide AO, Breitkopf DM, Hopkins MR, Laughlin-Tommaso SK. Asymptomatic thickened endometrium in postmenopausal women: malignancy risk. *J Minim Invasive Gynecol.* 2014;21(5):782-6.

7. ACliOG Practice Bulletin No. 149: Endometrial cancer. *Obstet Gynecol.* 2015;125(4):1006-26.

8. Wolfman W, Leyland N, Heywood M, Singh SS, Rittenberg DA, Soucy R, et al. Asymptomatic endometrial thickening. *J Obstet Gynaecol Can.* 2010;32(10):990-9.

9. ACOG Committee Opinion No. 440: The Role of Transvaginal Ultrasonography in the Evaluation of Postmenopausal Bleeding. *Obstet Gynecol.* 2009;114 (2):409-11.

10. Ghoubara A, Emovon E, Sundar S, Ewies A. Thickened endometrium in asymptomatic postmenopausal women determining an optimum threshold for prediction of atypical hyperplasia and cancer. *Journal of Obstetrics and Gynaecology.* 2018; 38 (8): 1146-49.

11. Breijer MC, Peeters JA, Opmeer BC, Clark TJ, Verheijen RH, Mol BW, et al. Capacity of endometrial thickness measurement to diagnose endometrial carcinoma in asymptomatic postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012;40(6):621-9.

12. Laiyemo R, Dudill W, Jones SE, Browne H. Do postmenopausal women with thickened endometrium on trans-vaginal ultrasound in the absence

of vaginal bleeding need hysteroscopic assessment? A Pilot Study. *J Obstet Gynaecol*. 2016;36(2):223-6.

13. Giannella L, Mfuta K, Setti T, Boselli F, Bergamini E, Cerami LB. Diagnostic accuracy of endometrial thickness for the detection of intra-uterine pathologies and appropriateness of performed hysteroscopies among asymptomatic postmenopausal women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2014;177:29-33.

14. Menzies R, Wallace S, Ennis M, Bennett A, Jacobson M, Yip G, et al. Significance of abnormal sonographic findings in postmenopausal women with and without bleeding. *J Obstet Gynaecol Can*. 2011;33(9):944-51.

15. Domingues AP, Lopes H, Dias I, De Oliveira CF. Endometrial polyps in postmenopausal women. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2009;88(5):618-20.

16. Litta P, Di Giuseppe J, Moriconi L, Delli Carpini G, Piermartiri MG, Ciavattini A. Predictors of malignancy in endometrial polyps: a multi-institutional cohort study. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2014;35(4):382-6.

17. Uglietti A, Mazzei C, Deminico N, Somigliana E, Vercellini P, Fedele L. Endometrial polyps detected at ultrasound and rate of malignancy. *Arch Gynecol Obstet*. 2014;289(4):839-43.

18. Goldstein SR. The role of transvaginal ultrasound or endometrial biopsy in the evaluation of the menopausal endometrium. *Am J Obstet Gynecol*. 2009;201(1):5-11.

19. 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.

20. AAGL practice report: practice guidelines for the diagnosis and management of endometrial polyps. *J Minim Invasive Gynecol.* 2012;19(1):3-10.

21. Louie M, Canavan TP, Mansuria S. Threshold for endometrial sampling among postmenopausal patients without vaginal bleeding. *Int J Gynaecol Obstet.* 2016;132(3):314-7.

22. van Hanegem N, Prins MM, Bongers MY, Opmeer BC, Sahota DS, Mol BW, et al. The accuracy of endometrial sampling in women with postmenopausal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016;197:147-55.

23. World Health Organization. WHO. Waist circumference and waist-hip ratio: report of a WHO expert consultation. [on line]. Geneva; 2008. [accessed on March, 24th,2018],
http://www.who.int/nutrition/publications/obesity/WHO_report_waistcircumference_and_waisthip_ratio/en/

24. Bredella MA, Feldstein VA, Filly RA, Goldstein RB, Callen PW, Genant HK. Measurement of endometrial thickness at US in multicenter drug trials: value of central quality assurance reading. *Radiology.* 2000;217(2):516-20.

25. Siqueira AL. Dimensionamento de amostra para estudos na área da saúde. Belo Horizonte. Folium Editorial. Kindle Edition(ebook). 2017.

26. Smith-Bindman R, Weiss E, Feldstein V. How thick is too thick? When endometrial thickness should prompt biopsy in postmenopausal women without vaginal bleeding. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004; 24(5):558

27. Alcázar JL, Bonilla L, Marucco J, Padilla AI, Chacón E, Manzour N, Salas A. Risk of endometrial cancer and endometrial hyperplasia with atypia in asymptomatic postmenopausal women with endometrial thickness ≥ 11 mm: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Ultrasound*. 2018; 46:565-70.
28. Angioli R, Capriglione S, Aloisi A, et al. REM (Risk of Endometrial Malignancy): a proposal for a new scoring system to evaluate risk of endometrial malignancy. *Clin Cancer Res*. 2013; 19(20): 5733-9.
29. Plotti F, Capriglione S, Terranova C, et al. Validation of REM score to predict endometrial cancer in patients with ultrassound endometrial abnormalities: results of a new independent dataset. *Med Oncol*. 2017; 34(5): 82.

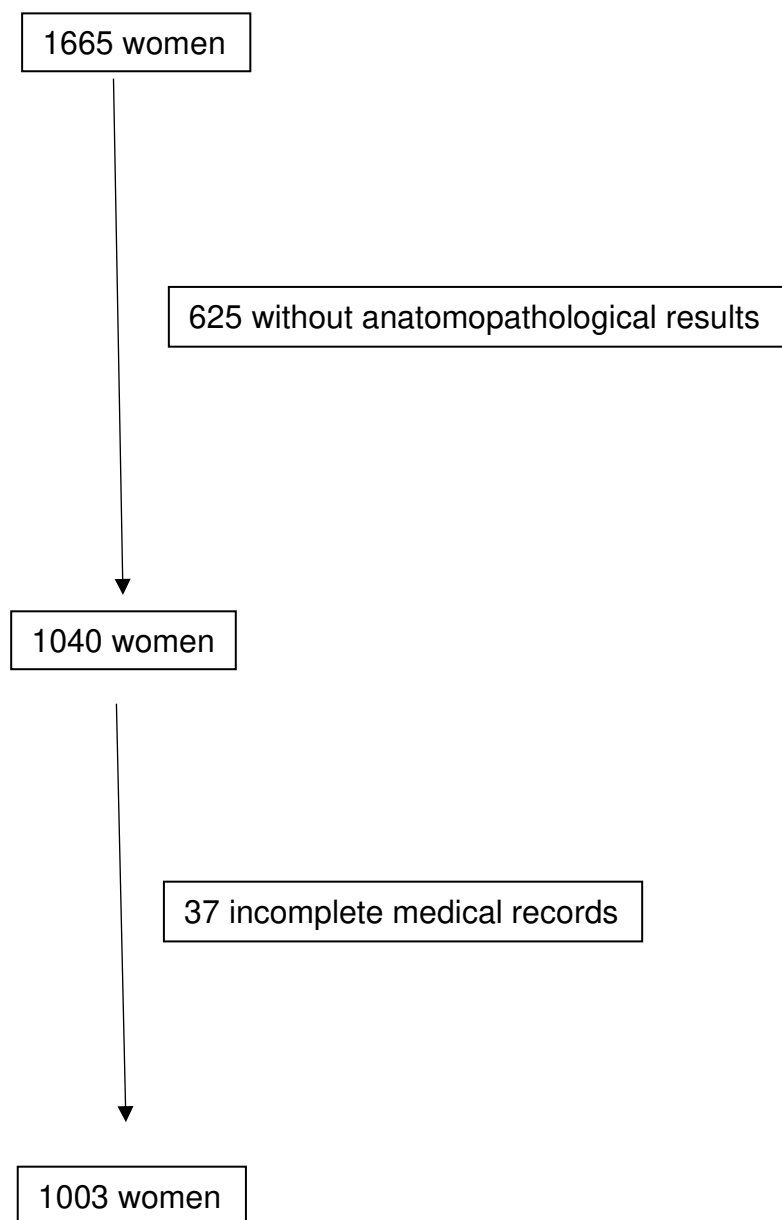


Figure 1 - Flowchart of subject selection

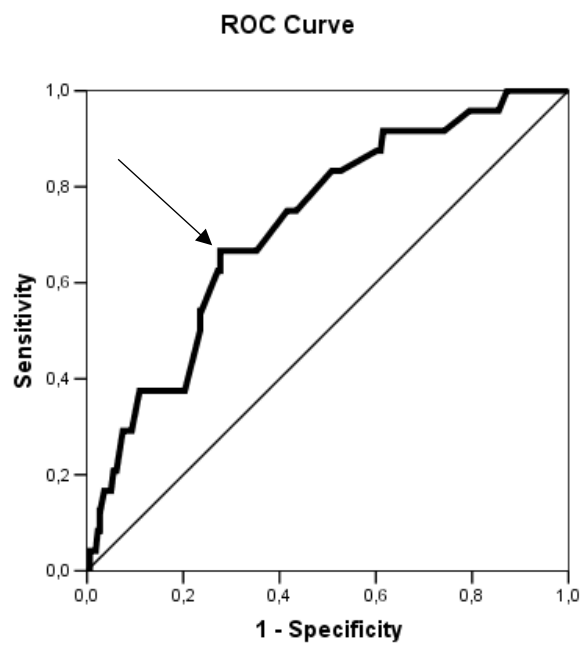


Figure 2 - ROC Curve for Endometrial Thickness Value as a Predictor of Endometrial Malignancies

Table 1 - Anatomopathological findings

Biopsy	Frequency (N)	Percentage (%)
Endometrium without atypia	249	24.82
Endometrial polyps	680	67.80
Fibroids	17	1.70
Endometrial hyperplasia without atypia	33	3.29
Endometrial hyperplasia with atypia	12	1.19
Endometrial Cancer	12	1.20

Table 2 - Clinical characteristics of asymptomatic postmenopausal women (n = 1003)

Clinical characteristics	Without endometrial Malignancies Mean $\pm$ SD/ n (%)	With endometrial Malignancies Mean $\pm$ SD/ n (%)	p Value
Age (years)*	60.75 $\pm$ 9.63	61.92 $\pm$ 7.84	= 0.516
Nulliparas **	97 (9.91)	4 (16.67)	= 0.292
BMI (Kg/m ²) *	29.03 $\pm$ 5.64	29.32 $\pm$ 5.22	= 0.715
Time of menopause (years)*	12.16 $\pm$ 8.94	13.00 $\pm$ 10.07	= 0.822
Systemic arterial hypertension***	595 (60.78)	14 (58.33)	= 0.809
Diabetes mellitus ***	214 (21.86)	5 (20.83)	= 0.904
Use of hormone replacement therapy***	37 (3.78)	0 (0.00)	=1.000
Use of tamoxifen***	206 (21.04)	3 (12.50)	= 0.309
Time of use of tamoxifen (years)*	0.72 $\pm$ 1.54	0.25 $\pm$.068	= 0.240
Endometrial thickness (mm)*	11.15 $\pm$ 5.33	15.63 $\pm$ 6.83	< 0.001

BMI: Body Mass Index / SD = Standard Deviation

*Mann-Whitney test

**Fisher's Exact test

***Chi-Square test

Table 3 – Comparison between different Endometrial Thickness values as Predictors of Endometrial Malignancies

Endometrial Thickness	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV	p value
≥ 7 mm*	95.83	20.53	2.87	99.50	=0.066
≥ 8 mm**	91.67	28.50	3.05	99.29	=0.030
≥ 9 mm**	87.50	39.84	3.44	99.24	=0.007
≥ 10 mm**	83.33	49.13	3.86	99.18	=0.002
≥ 11 mm**	75.00	58.43	4.24	98.96	=0.001
≥ 12 mm**	66.67	66.19	4.61	98.78	<0.001
≥ 12.55 mm**	66.67	72.32	5.57	98.88	<0.001
(ROC curve)					
≥ 13 mm**	62.50	72.83	5.34	98.75	<0.001
≥ 14 mm**	50.00	76.51	4.96	98.42	=0.003
≥ 15 mm*	37.50	80.90	4.59	98.14	=0.035
≥ 16 mm*	37.50	84.27	5.52	98.21	=0.009
PPV = Positive Predictive Value NPV = Negative Predictive Value					

*Fisher's Exact test

**Chi-Square test

Table 4 - Results of univariate Poisson analysis for endometrial malignancies

(n=1003)

Variables	Categories	p value	PR	95% CI PR
Age	50-59 years	0.527	2.00	0.23 - 17.08
	60-69 years	0.137	4.66	0.61 - 35.40
	≥70 years	0.327	2.99	0.34 - 26.73
Parity	≥1	0.290	0.56	0.19 - 1.64
BMI	≥30 Kg/m ²	0.967	1.02	0.45 - 2.33
Time of Menopause	5-10 years	0.261	1.99	0.60 - 6.61
	≥10 years	0.540	1.42	0.46 - 4.42
Systemic Arterial Hypertension		0.811	0.91	0.40 - 2.04
Diabete Mellitus		0.906	0.94	0.35 - 2.52
Hormone Replacement Therapy		0.332	0.52	0.03 - 8.38
Use of tamoxifen		0.322	0.54	0.16 - 1.82
Endometrial Thickness (ROC curve)	≥10 mm	0.005	3.78	1.50 - 9.52
	≥12,55 mm	<0.001	4.99	2.14 - 11.66

PR = Prevalence Ratio for endometrial malignancies; (n= 979 no /n= 24 yes) 95%

CI= Confidence Interval.

5. DISCUSSÃO GERAL

A frequência das malignidades endometriais em mulheres assintomáticas após a menopausa foi de 2,39%, sendo que o único fator de risco para malignidade nesse grupo foi a espessura endometrial.

A literatura indica que o câncer de endométrio é a neoplasia ginecológica mais comum.^{1,2,3} No entanto, sua prevalência em mulheres após a menopausa assintomáticas varia entre os estudos: 1,3%⁶, 2,1%¹⁶ e 4,9%⁴⁴. Mesmo com tal variação, a taxa encontrada em nossa investigação está condizente com as análises recentes, apesar de ter sido realizada em centros de referência onde a prevalência de malignidades é considerada maior.

Na amostra analisada, idade avançada, obesidade e tempo de menopausa apresentaram alto risco para malignidades endometriais, mas sem significância estatística. E outras condições clínicas, como hipertensão arterial sistêmica, diabetes e uso de tamoxifeno, não foram apontadas como fatores de risco para malignidades neste estudo.

A literatura aponta a obesidade como um fator de risco para malignidades do endométrio devido ao aumento do estrogênio circulante. Assim, quanto maior a proporção de gordura corporal, maior o nível de estrogênio.⁹

No que diz respeito ao diabetes, alguns estudos sugerem que ele atuaria como um fator de risco independente, considerando o fato de que a resistência à insulina resulta em excesso de insulina circulante. Tal fenômeno gera menor produção hepática de globulinas ligantes de hormônios sexuais (SHBG), causando aumento sérico desses hormônios e, portanto, aumento da estimulação endometrial.⁴⁵

O tamoxifeno é um medicamento usado para tratar certos tipos de câncer de mama. É um modulador seletivo do receptor estrogênico, causando um discreto efeito pró-estrogênico, logo, proliferativo, no endométrio.¹⁵ Em alguns estudos, o uso de tamoxifeno tem se mostrado um fator de risco para malignidades endometriais, entretanto, sem significância estatística.²⁸

Portanto, nosso estudo corrobora com pesquisas recentes que questionam se esses fatores de risco estão, de fato, associados a malignidades endometriais ou se tal relação se deve apenas ao acaso.^{2,6,14,16,17}

Em nosso estudo, mais casos de câncer endometrial foram encontrados quando o valor da espessura endometrial na ultrassonografia transvaginal foi maior ou igual a 12,55 mm, com sensibilidade de 66,67%, especificidade de 72,32%, valor preditivo positivo de 5,57%, valor preditivo negativo de 98,88. % e acurácia de 72,18%.

A ultrassonografia transvaginal é frequentemente realizada em mulheres na após a menopausa que apresentam queixas ginecológicas ou achados anormais ao exame físico.^{22, 44} Embora as preocupações sobre a alteração endometrial possam não ter sido a indicação para o exame, a espessura endometrial é normalmente medida. O achado incidental de $EE \geq 4$ mm na ausência de sangramento após a menopausa é uma causa comum de encaminhamento para centros de referência, levando a intervenções desnecessárias.⁴⁴

Estudo recente mostrou que o risco de câncer endometrial aumenta de 0,002% para 6,7% em mulheres após a menopausa assintomáticas com espessura endometrial > 11 mm.^{20,46} Uma metanálise recente confirmou esses achados mostrando que o risco de malignidade endometrial em mulheres após a menopausa assintomáticas é 2,59 vezes maior em mulheres com espessura endometrial ≥ 11 mm, quando comparadas àquelas com espessura endometrial entre 5 mm e 10 mm.⁴⁷ Por outro lado, algumas pesquisas apontam que uma análise complementar em mulheres assintomáticas com EE acima de 11 mm deve ser individualizada, priorizando aquelas com fatores de risco para neoplasias endometriais.^{6,18,19,23}

No entanto, outros estudos propõem um valor de corte para EE maior ou igual a 15 mm para avaliação anatomopatológica em mulheres na após a menopausa assintomáticas com alto valor preditivo negativo, independentemente da existência de fatores de risco e outras comorbidades.^{22,23}

Levando em consideração nossos achados de acurácia, especificidade e valor preditivo negativo para um *cut-off* de espessura do endométrio $\geq 12,55$ mm, nosso estudo corrobora que, embora seja essencial diagnosticar todos os casos de neoplasia, em populações assintomáticas, onde a prevalência de malignidades endometriais é baixa, o esforço deve ser para evitar procedimentos invasivos desnecessários, reduzindo falsos positivos.

Quanto ao modelo preditivo de risco para mulheres com alterações ultrassonográficas (REM), destaca-se que as variáveis clínicas incluíram marcadores tumorais ainda controversos, como o CA 125 e a proteína do epidídimo tipo 4 (HE4),

além de não separar as alterações ultrassonográficas benignas (como os miomas) e as mulheres assintomáticas da amostra.³⁷

Em um estudo de validação desse escore, com 330 mulheres, a presença de sangramento após a menopausa foi encontrada em 85,3% das mulheres com neoplasias, mostrando, na verdade, ser esse o maior fator de risco preditivo.³⁸

Levando isso em consideração, nosso estudo almejou a criação um escore de risco para mulheres assintomáticas. No entanto, como o único parâmetro encontrado estatisticamente significativo foi o valor da espessura endometrial ($EE \geq 12,55$ mm, $p < 0,001$), tal elaboração não foi possível.

Ademais, nosso estudo corresponde com dados recentes, mostrando que a prevalência de malignidades endometriais em mulheres com espessamento endometrial é alta o suficiente para justificar sua investigação. Encontramos uma prevalência de 5,57% de malignidades do endométrio com o $EE \geq 12,55$ mm, indicando que o encaminhamento dessas mulheres após a menopausa é justificado. Outro estudo encontrou uma prevalência de malignidades endometriais de 11,4%, com $EE \geq 10$ mm.⁴⁴ No entanto, esta prevalência varia. Uma pesquisa encontrou a prevalência média de malignidades em mulheres com $EE \geq 11$ mm de 6,5% (intervalo: 0% -15%). Já a prevalência média em mulheres com $EE < 11$ mm foi de 1,7% (variação: 0,1% -5,1%).⁴⁷

Nosso estudo também demonstrou que um valor de corte de EE a partir de 8 mm passa a ter significância estatística, tendo seu maior benefício a partir de 12,55 mm. Em comparação com o *cut-off* de $EE \geq 5$ mm, tal aumento do valor de corte reduz falso positivos.

Este fato torna-se ainda mais relevante no que tange o planejamento de saúde pública. Sabe-se que a avaliação endometrial é realizada em Centros de Referência. Ao evitarem-se procedimentos desnecessários e encaminhamentos de mulheres assintomáticas após menopausa com EE abaixo de 8 mm, diminuem-se as filas operatórias. Com isso, priorizam-se as avaliações realmente necessárias, permitindo o diagnóstico precoce de quem, de fato, se beneficiaria de tal propedêutica, evitando-se procedimentos invasivos desnecessários em parte das mulheres.

Um aspecto forte do nosso estudo é que nossa população se mostrou homogênea. Comparando as características clínicas em ambos os grupos (com e sem câncer endometrial), encontramos valores semelhantes, sendo, portanto, nossas mulheres uma amostra representativa da população geral.

Apesar do grande número de mulheres incluídas neste estudo, nossa análise é limitada pelo seu desenho retrospectivo e pela baixa prevalência de malignidades endometriais em mulheres assintomáticas. Ademais, outra crítica consiste na realização dos exames ultrassonográficos. Correspondem a um viés por não serem repetidos nas Instituições do estudo, sendo assim realizados por grande número de profissionais distintos, acarretando heterogeneidade de resultados e qualidade.

Em contraste, há poucos estudos avaliando o risco de malignidade e um valor de corte para espessura endometrial em mulheres após a menopausa assintomáticas, e a maioria dos estudos foi concluída com um número reduzido de sujeitos. Nosso estudo possui como um de seus pontos fortes que nosso tamanho amostral ($n = 1003$) foi significativamente maior do que o encontrado em literatura recente.

Portanto, nossos dados reforçam a literatura atual no que tange o auxílio no desenvolvimento de diretrizes de prática clínica sobre o manejo de mulheres após a menopausa assintomáticas. No entanto, para resultados mais precisos, o ideal seria desenvolver estudos prospectivos multicêntricos bem desenhados e com um número ainda maior de mulheres.

6. CONCLUSÃO

1 - A prevalência de alterações malignas endometriais em mulheres assintomáticas após a menopausa foi de 2,39%.

2 - Não se identificaram fatores de risco clínicos para malignidades endometriais em mulheres assintomáticas após a menopausa.

3 - O valor da espessura endometrial a ultrassonografia transvaginal associada a malignidades endometriais foi de 12,55 mm em mulheres assintomáticas após a menopausa.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sanderson PA, Critchley HO, Williams AR, Arends MJ, Saunders PT. New concepts for an old problem: the diagnosis of endometrial hyperplasia. *Hum Reprod Update*. 2017;23(2):232-54.
2. Braun MM, Overbeek-Wager EA, Grumbo RJ. Diagnosis and Management of Endometrial Cancer. *Am Fam Physician*. 2016;93(6):468-74.
3. Schmidt T, Breidenbach M, Nawroth F, Mallmann P, Beyer IM, Fleisch MC, et al. Hysteroscopy for asymptomatic postmenopausal women with sonographically thickened endometrium. *Maturitas*. 2009;62(2):176-8.
4. ACOG committee opinion. Routine cancer screening. Number 247, December 2000. *Int J Gynaecol Obstet*. 2003;82(2):241-5.
5. Denschlag D, Ulrich U, Emons G. The diagnosis and treatment of endometrial cancer: progress and controversies. *Dtsch Arztebl Int*. 2010;108(34-35):571-7. [texto em inglês]
6. Famuyide AO, Breitkopf DM, Hopkins MR, Laughlin-Tommaso SK. Asymptomatic thickened endometrium in postmenopausal women: malignancy risk. *J Minim Invasive Gynecol*. 2014;21(5):782-6.
7. Brasil. Ministério da Saúde. INCA. Estimativa 2018. Incidência de Câncer no Brasil.[on line]. RJ; 2018. [acessado em 26 de janeiro de 2019], disponível em site: <https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/estimativa-2018-incidencia-de-cancer-no-brasil>.
8. Lax SF. Pathology of Endometrial Carcinoma. *Adv Exp Med Biol*. 2017;943:75-96.
9. ACOG Practice Bulletin No. 149: Endometrial cancer. *Obstet Gynecol*. 2015;125(4):1006-26.
10. Long B, Lilyquist J, Weaver A, Hu C, Gnanaolivu R, Lee KY, Hart SN, Polley EC, Bakkum-Gamez JN, Couch FJ, Dowdy SC. Cancer susceptibility gene mutations in type I and II endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2019; 152 (1):20-25.
11. Lax SF. New features in the 2014 WHO classification of uterine neoplasms. *Pathologe*. 2016;37(6):500-11.

12. Kurman RJ, Kaminski PF, Norris HJ. The behavior of endometrial hyperplasia. A long-term study of "untreated" hyperplasia in 170 patients. *Cancer*. 1985; 56 (2):403-12.
13. Sobczuk K, Sobczuk A. New classification system of endometrial hyperplasia WHO 2014 and its clinical implications. *Menopause Rev*. 2017; 16(3):107-11.
14. ACOG Committee Opinion No. 440: The Role of Transvaginal Ultrasonography in the Evaluation of Postmenopausal Bleeding. *Obstet Gynecol*. 2009;114 (2):409-11.
15. ACOG Committee Opinion No. 601: Tamoxifen and uterine cancer. *Obstet Gynecol*. 2014;123(6):1394-7.
16. Domingues AP, Lopes H, Dias I, De Oliveira CF. Endometrial polyps in postmenopausal women. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2009;88(5):618-20.
17. Litta P, Di Giuseppe J, Moriconi L, Delli Carpini G, Piermartiri MG, Ciavattini A. Predictors of malignancy in endometrial polyps: a multi-institutional cohort study. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2014;35(4):382-6.
18. Wolfman W, Leyland N, Heywood M, Singh SS, Rittenberg DA, Soucy R, et al. Asymptomatic endometrial thickening. *J Obstet Gynaecol Can*. 2010;32(10):990-9.
19. Breijer MC, Peeters JA, Opmeer BC, Clark TJ, Verheijen RH, Mol BW, et al. Capacity of endometrial thickness measurement to diagnose endometrial carcinoma in asymptomatic postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2012;40(6):621-9.
20. Laiyemo R, Dudill W, Jones SE, Browne H. Do postmenopausal women with thickened endometrium on trans-vaginal ultrasound in the absence of vaginal bleeding need hysteroscopic assessment? A Pilot Study. *J Obstet Gynaecol*. 2016;36(2):223-6.
21. Giannella L, Mfuta K, Setti T, Boselli F, Bergamini E, Cerami LB. Diagnostic accuracy of endometrial thickness for the detection of intra-uterine pathologies and appropriateness of performed hysteroscopies among asymptomatic postmenopausal women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2014;177:29-33.
22. Louie M, Canavan TP, Mansuria S. Threshold for endometrial sampling among postmenopausal patients without vaginal bleeding. *Int J Gynaecol Obstet*. 2016;132(3):314-7.

23. Menzies R, Wallace S, Ennis M, Bennett A, Jacobson M, Yip G, et al. Significance of abnormal sonographic findings in postmenopausal women with and without bleeding. *J Obstet Gynaecol Can.* 2011;33(9):944-51.
24. Li L, Wu M. Relationship of endometrial thickness and endometrial cancer. *Jornal Chinês de Câncer.* 2017; 39 (07):481-484.
25. Daniele A, Ferrero A, Maggiorotto F, Perrini G, Volpi E, Sismondi P. Suspecting malignancy in endometrial polyps: value of hysteroscopy. *Tumori.* 2013;99(2):204-9.
26. Radwan P, Radwan M, Kozarzewski M, Polac I, Wilczynski J. Evaluation of sonohysterography in detecting endometrial polyps - 241 cases followed with office hysteroscopies combined with histopathological examination. *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne.* 2014;9(3):344-50. [texto em inglês]
27. Yela DA, Hidalgo SR, Pereira KC, Gabiatti JR, Monteiro IM. Comparative study of transvaginal sonography and outpatient hysteroscopy for the detection of intrauterine diseases. *Acta Med Port.* 2011;24 Suppl 2:65-70.
28. de Azevedo JM, de Azevedo LM, Freitas F, Wender MC. Endometrial polyps: when to resect? *Arch Gynecol Obstet.* 2016;293(3):639-43.
29. van Hanegem N, Prins MM, Bongers MY, Opmeer BC, Sahota DS, Mol BW, et al. The accuracy of endometrial sampling in women with postmenopausal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016;197:147-55.
30. 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.
31. AAGL practice report: practice guidelines for the diagnosis and management of endometrial polyps. *J Minim Invasive Gynecol.* 2012;19(1):3-10.
32. Gibran L, Carvalho LF, Abrao MS. Endometrial polyps: still exeresis for all of them? *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2013;35(4):146-7.
33. Lenci MA, Nascimento VA, Grandini AB, Fahmy WM, Depes Dde B, Baracat FF, et al. Premalignant and malignant lesions in endometrial polyps in patients undergoing hysteroscopic polypectomy. *Einstein (São Paulo).* 2014;12(1):16-21.
34. Uglietti A, Mazzei C, Deminico N, Somigliana E, Vercellini P, Fedele L. Endometrial polyps detected at ultrasound and rate of malignancy. *Arch Gynecol Obstet.* 2014;289(4):839-43.

35. Goldstein SR. The role of transvaginal ultrasound or endometrial biopsy in the evaluation of the menopausal endometrium. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;201(1):5-11.
36. 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.
37. Angioli R, Capriglione S, Aloisi A, et al. REM (Risk of Endometrial Malignancy): a proposal for a new scoring system to evaluate risk of endometrial malignancy. *Clin Cancer Res.* 2013; 19(20): 5733-9.
38. Plotti F, Capriglione S, Terranova C, et al. Validation of REM score to predict endometrial cancer in patients with ultrasound endometrial abnormalities: results of a new independent dataset. *Med Oncol.* 2017; 34(5): 82.
39. Siqueira AL. Dimensionamento de amostra para estudos na área da saúde. Belo Horizonte. Folium Editorial. Kindle Edition(ebook). 2017.
40. World Health Organization. WHO. Waist circumference and waist-hip ratio: report of a WHO expert consultation. [on line]. Geneva; 2008. [acessado em 24 de abril de 2017], disponível em site: http://www.who.int/nutrition/publications/obesity/WHO_report_waistcircumference_and_waisthip_ratio/en/
41. Malachias MVB, Souza WKSB, Plavnik FL, Rodrigues CIS, Brandão AA, Neves MFT, et al. 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial. *Arq Bras Cardiol* 2016; 107(3Supl.3):1-83
42. American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes. *Diabetes Care.* 2015;38 (2).
43. Bredella MA, Feldstein VA, Filly RA, Goldstein RB, Callen PW, Genant HK. Measurement of endometrial thickness at US in multicenter drug trials: value of central quality assurance reading. *Radiology.* 2000;217(2):516-20.
44. Ghoubara A, Emovon E, Sundar S, Ewies A. Thickened endometrium in asymptomatic postmenopausal women determining an optimum threshold for prediction of atypical hyperplasia and cancer. *Journal of Obstetrics and Gynaecology.* 2018; 38 (8): 1146-49.

45. Moore K, Brewer MA. Endometrial cancer: is this a new disease? Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2017; 37: 435-442.
46. Smith-Bindman R, Weiss E, Feldstein V. How thick is too thick? When endometrial thickness should prompt biopsy in postmenopausal women without vaginal bleeding. Ultrasound Obstet Gynecol. 2004; 24(5):558
47. Alcázar JL, Bonilla L, Marucco J, Padilla AI, Chacón E, Manzour N, Salas A. Risk of endometrial cancer and endometrial hyperplasia with atypia in asymptomatic postmenopausal women with endometrial thickness ≥ 11 mm: A systematic review and meta-analysis. J Clin Ultrasound. 2018; 46:565-70.

8. ANEXOS

Anexo 1. Formulário de pesquisa.

Nº da ficha:	
Paciente (iniciais):	HC:

I. Avaliação de prontuário no momento da realização da histeroscopia

1. Características da paciente:	
1.1 – Idade	_____ anos
1.2 – Paridade	(____) G (____) Pv (____) C (____) A
1.3 – Peso	_____ quilogramas
1.4 – Altura	_____ metros
1.5 – IMC:	_____ kg/m ²
1.6 – Hipertensão Arterial	☐ sim ☐ não
1.7 – Diabetes Mellitus	☐ sim ☐ não
1.8 – Data da última menstruação	____/____/____
1.9 – Tempo de menopausa	_____ meses
1.10 – Uso de tamoxifeno	☐ sim ☐ não

1.11 – Tempo de uso de tamoxifeno	_____ anos
1.12 – Uso de terapia hormonal	☐ sim ☐ não
2. Ultrassonografia transvaginal:	
2.1 – Espessura endometrial (EE)	_____ mm
2.2 – Espessamento endometrial (EE $\geq$ 5 mm)	☐ sim ☐ não _____ mm

II. I. Avaliação de prontuário após realização da histeroscopia, através de anatomopatológico

1. Malignidades endometriais:	
1.1 – Hiperplasia endometrial com atipia	☐ sim ☐ não
1.2 – Câncer endometrial	☐ sim ☐ não

Anexo 2. Aprovação da Comissão de Pesquisa do Departamento de Tocoginecologia/
CAISM - Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP



Comissão de Pesquisa do DTG / CAISM

Campinas, 20 de junho de 2017.

Protocolo nº: 34/2017

O protocolo de pesquisa "*Avaliação dos fatores de risco para malignidade do endometrial em mulheres assintomáticas na pós menopausa*" da pesquisadora Maria Beatriz Bacco Suarez, foi aprovado pela Comissão de Pesquisa do DTG/CAISM em 20/06/2017.

Atenciosamente,

PROFª. DRª. FERNANDA GARANHANI DE CASTRO SURITA

Presidente da Comissão de Pesquisa do DTG/CAISM

Anexo 3. Aprovação da Comissão de Pesquisa do Hospital Pérola Byington

São Paulo, 02 de junho de 2017.

Autorização de Realização de Estudo Multicêntrico

Autorizo a realização do trabalho *"Avaliação dos fatores de risco para malignidades do endométrio e do espessamento endometrial em mulheres assintomáticas na pós menopausa"*, tese de mestrado da aluna Maria Beatriz Bracco Suarez.

Trata-se de estudo transversal, multicêntrico a ser realizado em parceria com o Hospital da Mulher "Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti" - Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher (CAISM UNICAMP)- sendo este o Centro Coordenador - e com o Centro de Referência da Saúde da Mulher - Hospital Pérola Byington (Centro Associado).

À disposição,



Prof. Dr. Luciano Gibran

Diretor Técnico de Saúde I

Núcleo de Endoscopia Ginecológica e Endometriose

Centro de Referência da Saúde da Mulher - Hospital Pérola Byington



Prof. Dr. Luiz Henrique Gebrim

Diretor Técnico de Saúde III

Centro de Referência da Saúde da Mulher - Hospital Pérola Byington



3

Anexo 4. Parecer consubstanciado de aprovação do projeto de pesquisa pelo Comitê de Ética em Pesquisa

 CEP UNICAMP COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA	UNICAMP - CAMPUS CAMPINAS	
PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP		

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DOS FATORES DE RISCO PARA MALIGNIDADES DO ENDOMÉTRIO E DO ESPESSAMENTO ENDOMETRIAL EM MULHERES ASSINTOMÁTICAS NA PÓS-MENOPAUSA.

Pesquisador: Maria Beatriz Bracco Suarez

Área Temática: A critério do CEP

Versão: 2

CAAE: 71206717.6.1001.5404

Instituição Proponente: Hospital da Mulher Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti - CAISM

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.282.386

Apresentação do Projeto:

Trata-se de resposta à pendência emitida no parecer número 2.242.206, emitido em 28/8/17. Inalterado.

Objetivo da Pesquisa:

Inalterados em relação a submissão inicial.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Inalterados em relação a submissão inicial.

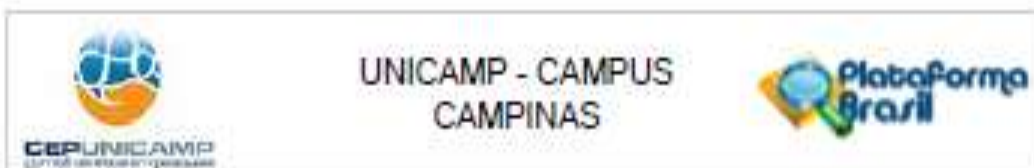
Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisadora respondeu a pendência adequadamente. Abaixo, a pendência e a resposta correspondente.

PENDÊNCIA: Emitir uma nota de justificativa de dispensa de TCLE cancelando o "anexo2TCLE.pdf" e incluindo o texto como já apresentado no projeto na PB, a saber: "Trata-se de estudo transversal, que analisará pacientes que já tiveram, pregressamente, seguimento ultrassonográfico e histeroscópico nas instituições. Desse modo, as análises realizadas neste estudo não implicarão em quaisquer modificações no seguimento clínico dessas.

RESPOSTA: Trata-se de estudo transversal, que analisará pacientes que já tiveram,

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126		CEP: 13.083-887
Bairro: São Geraldo		
UF: SP	Município: CAMPINAS	
Telefone: (19)3521-8936	Fax: (19)3521-7187	E-mail: cep@com.unicamp.br



Continuação do Parecer: 2.282.306

pregressamente, seguimento ultrassonográfico e histeroscópico nas instituições. Desse modo, as análises realizadas neste estudo não implicarão em quaisquer modificações no seguimento clínico dessas pacientes e, em momento algum, gerarão condutas adicionais. Não estão previstos quaisquer riscos ou transtornos às pacientes, pois toda a pesquisa será realizada apenas através da revisão de seus prontuários médicos. Os dados coletados serão mantidos em arquivo digital, sob guarda e responsabilidade do pesquisador responsável por período mínimo de cinco anos após término da pesquisa. Os resultados do estudo em questão serão divulgados aos seus participantes e às instituições onde os dados foram obtidos. Declaramos que serão respeitados os princípios enunciados nos termos da Resolução 466/2012 (de 12/12/2012) do Conselho Nacional de Saúde, mantendo-se em sigilo a identidade das pacientes, cujos dados serão identificados apenas pelo número de registro no projeto. Considerando as características do estudo e por haver grande dificuldade em contatar todas as mulheres que tiveram o acompanhamento conforme descrito anteriormente, solicitamos autorização do Comitê de Ética em Pesquisa para dispensa de aplicação do termo de consentimento livre e esclarecido, conforme segue abaixo.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

A pesquisadora apresentou o projeto com o cronograma readequado e com nova justificativa detalhada para o pedido de dispensa do TCLE (vide acima), ambos adequados.

Recomendações:

Pendência respondida adequadamente.

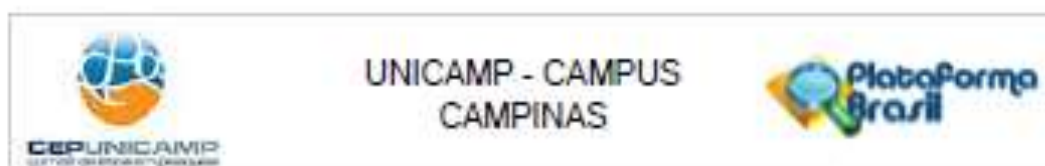
Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado.

Considerações Finais a critério do CEP:

- O pesquisador se compromete a iniciar a pesquisa somente após o parecer de aprovação deste CEP;
- O sujeito de pesquisa deve receber uma via do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, devidamente assinado;
- O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado;
- Ao assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, participante não estará perdendo qualquer direito legal, de acordo com as leis e regulamentações brasileiras, incluindo o direito de obter indenização por danos decorrentes da pesquisa.

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
 Bairro: São Genésio CEP: 13.083-887
 UF: SP Município: CAMPINAS
 Telefone: (19)3521-6036 Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fcm.unicamp.br



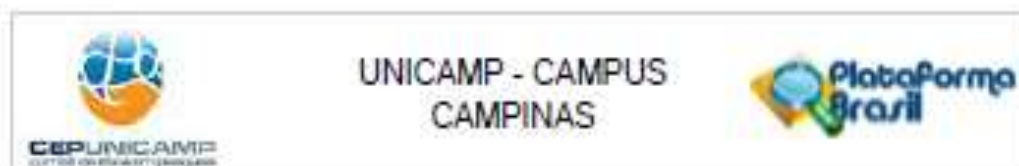
Continuação do Parecer: 2.262.386

- O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado. Se o pesquisador considerar a descontinuação do estudo, esta deve ser justificada e somente ser realizada após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou. O pesquisador deve aguardar o parecer do CEP quanto à descontinuação, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade de uma estratégia diagnóstica ou terapêutica oferecida a um dos grupos da pesquisa, isto é, somente em caso de necessidade de ação imediata com intuito de proteger os participantes.
- O CEP deve ser informado de fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo. É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente ao evento ocorrido junto com seu posicionamento (descrição de medidas tomadas).
- Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas.
- Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente seis meses após a data deste parecer de aprovação e ao término do estudo.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_849820.pdf	02/09/2017 21:00:38		Aceito
Outros	NotadeJustificativadeDispensadoTermo deConsentimentoLivreeEsclarecido.pdf	02/09/2017 20:56:55	Maria Beatriz Bracco Suarez	Aceito
Cronograma	RETIFICACAO CRONOGRAMA deATIVIDADES.pdf	02/09/2017 20:54:58	Maria Beatriz Bracco Suarez	Aceito
Outros	anexo1formulariodepesquisa.pdf	05/07/2017 11:03:23	Maria Beatriz Bracco Suarez	Aceito
Folha de Rosto	folhaderosto.pdf	05/07/2017 11:01:38	Maria Beatriz Bracco Suarez	Aceito
Outros	AtestadoMatriculaUnicamp.pdf	05/07/2017 10:59:55	Maria Beatriz Bracco Suarez	Aceito
Outros	aprovaçãoCEP.pdf	05/07/2017 10:59:16	Maria Beatriz Bracco Suarez	Aceito
Outros	parecerconsubiandocomissãodepesquisa.pdf	05/07/2017 10:58:29	Maria Beatriz Bracco Suarez	Aceito
Outros	vinculounicamp.pdf	23/06/2017 16:22:48	Maria Beatriz Bracco Suarez	Aceito
Orçamento	orcamento.pdf	23/06/2017	Maria Beatriz	Aceito

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
 Bairro: São João CEP: 13.063-867
 UF: SP Município: CAMPINAS
 Telefone: (19)3521-8938 Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 2.262.200

Orçamento	orcamento.pdf	16:19:10	Bracco Suarez	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto de pesquisa.pdf	23/05/2017 16:16:14	Maria Beatriz Bracco Suarez	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	anexo2TCLE.pdf	23/05/2017 16:14:35	Maria Beatriz Bracco Suarez	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Aprovação da CONEP:

Não

CAMPINAS, 18 de Setembro de 2017

Assinado por:
Monica Jaques de Moraes
(Coordenador)

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: São Geraldo CEP: 13.063-887
UF: SP Município: CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 Fax: (19)3521-7167 E-mail: cep@fom.unicamp.br