

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS

LIZANDRA MOURA PARAVIDINE SASAKI

MALIGNIDADE EM PÓLIPOS ENDOMETRIAIS:  
REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE

Dissertação apresentada como requisito parcial para a obtenção de Título de Mestre em Ciências Médicas pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Universidade de Brasília.

**Orientador:** Mauricio Gomes Pereira

**Co-orientadora:** Miriam da Silva Wanderley

**Brasília**

**2016**

LIZANDRA MOURA PARAVIDINE SASAKI

MALIGNIDADE EM PÓLIPOS ENDOMETRIAIS:  
REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE

Dissertação apresentada como requisito parcial para a obtenção de Título de Mestre em Ciências Médicas pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Universidade de Brasília.

Aprovada em 02 de agosto de 2016

BANCA EXAMINADORA

Maurício Gomes Pereira – Presidente  
Universidade de Brasília

Antônio Carlos Rodrigues da Cunha  
Universidade de Brasília

Walquiria Quida Salles Pereira Primo  
Secretaria Estadual de Saúde do Distrito Federal

Alysson Zanatta  
Universidade de Brasília

Aos meus eternos amores

Heitor e Helena

“Por vezes sentimos que aquilo que fazemos não é senão uma gota de água no mar.

Mas o mar seria menor se lhe faltasse uma gota. ”

Madre Teresa de Calcutá

## **AGRADECIMENTOS**

Durante os anos de pós-graduação, muitos foram os aprendizados oriundos do ambiente acadêmico formal e da convivência cotidiana com professores e colegas do ambiente acadêmico. Corro o risco de não contemplar a todos neste agradecimento e, por isto, peço desculpas antecipadas.

Primeiramente, agradeço a Deus por permitir que eu completasse mais essa etapa em minha vida.

Aos meus queridos filhos Heitor e Helena, que sempre compreenderam os meus momentos de indisponibilidade e me mostram a cada dia a alegria de viver.

Ao meu amado esposo Thiago Sasaki, que me auxilia e apoia sempre.

Aos meus queridos pais, pelo suporte incondicional, sem nunca me deixar desanimar.

À minha amiga de vida acadêmica Keitty Regina, espetacular professora e pessoa, essencial na execução deste projeto. Sem ela, nunca teria conseguido.

À Ana Godoy, excelente bioestatística e enfermeira nas horas vagas, por todo auxílio na análise dos dados, mesmo nos dias próximos ao seu lindo casamento.

À toda equipe do Núcleo de Saúde Baseada em Evidências da Universidade de Brasília, pela colaboração em diversas etapas da pesquisa.

Aos fundadores da Clínica Genesis, pelos princípios, incentivo e apoio diários.

À Professora Miriam Wanderley, pelos ensinamentos frequentes desde a época da residência médica, pelas palavras de conforto e pelas importantes colaborações a este trabalho.

Ao Professor Doutor Maurício Gomes Pereira, a quem tenho profundo respeito e admiração. Uma honra poder apreender uma ínfima parte dos seus conhecimentos.

## RESUMO

**Introdução:** Os pólipos endometriais são em sua maioria benignos, entretanto o risco de malignidade não é desprezível. Não há consenso na literatura sobre quais fatores estão associados à malignidade nestas lesões.

**Objetivo:** Estimar a frequência de lesões pré-malignas e malignas em pólipos endometriais de pacientes submetidas à histeroscopia e investigar a associação da malignidade com fatores clínicos e demográficos.

**Métodos:** Uma revisão da literatura foi realizada, pesquisando-se estudos nas bases científicas MEDLINE, Embase, Scopus, LILACS, *Web of Science*, Google Acadêmico, Banco de Teses Brasileiras, *Clinical Trials* e outras fontes relevantes, desde sua inserção até março de 2016. Foi utilizada a estratégia de busca ("polyps"[Mesh] OR "endometrial polyp" OR "endometrial polyps") AND ("Endometrial Neoplasms"[Mesh] OR "Endometrial Cancer" OR "Endometrial Hyperplasia"[Mesh] OR "malignan\*"[Tiab]) modificada para cada base de dados, sem limite de data ou idioma. Os estudos considerados elegíveis descreviam a frequência de pólipos endometriais e fatores associados à malignidade. Dois pesquisadores independentes extraíram os dados e avaliaram a qualidade do estudo. A meta-análise foi calculada utilizando modelo de efeitos randômicos e metarregressões foram realizadas para investigação de heterogeneidade.

**Resultados:** Foram incluídos na revisão sistemática e na meta-análise, 37 estudos contendo no total 21.057 mulheres com pólipos endometriais. A prevalência de lesões pré-malignas e malignas em pólipos endometriais foi 3,4% (IC 95%: 3,0 – 4,0). Dentre os fatores estudados, sangramento uterino anormal (RP: 1,47; IC95% 1,27-1,69), pós-menopausa (RP: 1,67; IC95% 1,48-1,89), idade superior a 60 anos (RP: 2,41; IC95% 1,84-3,16), diabetes mellitus (RP: 1,76; IC95% 1,43-2,16), hipertensão arterial sistêmica (RP: 1,50; IC95% 1,20-1,88), obesidade (RP: 1,41; IC95% 1,13-1,76) e uso de tamoxifeno (RP: 1,53; IC95% 1,06-2,21) foram associados à malignidade em pólipos endometriais. Já o uso de terapia de reposição hormonal combinada (RP: 0,93; IC95% 0,67-1,30), a presença de câncer de mama (RP: 0,83; IC95% 0,44-1,57), a nuliparidade (RP: 0,87; IC95% 0,39-1,96) e tamanho do pólipo endometrial igual ou maior que 2,0 cm (RP: 1,05; IC95% 0,70-1,57) não se mostraram associados à presença de lesão pré-maligna ou maligna em pólipos endometriais.

**Conclusão:** Aproximadamente três em cada cem mulheres, apresentam lesões pré-malignas ou malignas em pólipos endometriais. Esse agravo é mais frequente nas mulheres pós-menopausadas, com idade igual ou superior a 60 anos, com sangramento uterino anormal, com hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, obesidade ou usuárias de tamoxifeno em relação àquelas sem tais fatores estudados. Sugere-se, portanto, abordagem efetiva e individualizada nas pacientes com pólipos endometriais, considerando a associação da lesão pré-maligna e maligna com fatores clínicos e demográficos.

**Palavras-chave:** pólipo endometrial; histeroscopia, fatores de risco, neoplasia do endométrio; hiperplasia endometrial; revisão sistemática; malignidade.

## RESUMO NA LÍNGUA INGLESA

**Introduction:** Endometrial polyps are usually benign; however the risk of malignancy is not negligible. There is no consensus in the literature regarding which factors are associated with malignancy in these lesions.

**Objective:** To estimate the frequency of premalignant and malignant lesions on endometrial polyps in patients undergoing hysteroscopy and to assess the association of malignancy with clinical and demographic factors.

**Methods:** Studies were searched in MEDLINE, EMBASE, Scopus, LILACS, Web of Science, Google Scholar, Brazilian Bank of Theses and Clinical Trials, using the search strategy ( "polyps" [Mesh] OR "endometrial polyp" OR "endometrial polyps") AND ( "endometrial Neoplasms" [Mesh] OR "endometrial Cancer" OR "endometrial Hyperplasia" [Mesh] OR "malignan \*" [Tiab]). This strategy was slightly modified for each database, with no date or language limits. The eligible studies had to describe the frequency of endometrial polyps and the factors associated with malignancy. Two independent researchers extracted data and assessed study quality. The meta-analysis was calculated using a random effects model and meta-regressions were carried out to search for heterogeneity.



**Results:** We included in the systematic review and meta-analysis 37 studies comprising a total of 21,057 women with endometrial polyps. The prevalence of premalignant and malignant lesions was 3.4% (95% CI: 3.0 to 4.0). Among the factors studied, abnormal uterine bleeding (OR: 1.47; 95% CI: 1.27 to 1.69), postmenopausal (PR: 1.67; 95% CI: 1.48 to 1.89), age over 60 years (PR: 2.41, 95% CI: 1.84 to 3.16), diabetes mellitus (PR: 1.76; 95% CI: 1.43 to 2.16), hypertension (PR: 1.50; 95% CI: 1.20 -1.88), obesity (PR: 1.41; 95% CI: 1.13 to 1.76), and tamoxifen (PR: 1.53; 95% CI: 1.06 to 2.21) were associated with malignancy in endometrial polyps. However, the use of hormone combined replacement therapy (OR: 0.93; 95% CI: 0.67 to 1.30), the presence of breast cancer (OR: 0.83; 95% CI: 0.44 to 1.57), the nulliparity (PR: 0.87; 95% CI: 0.39 to 1.96) and endometrial polyps with sizes equal to or greater than 2.0 cm (RP: 1.05; 95% CI: 0.70 to 1.57) were not associated with the presence of premalignant or malignant lesions in endometrial polyps.

**Conclusion:** Approximately 3 in each 100 women present premalignant or malignant lesions in endometrial polyps. This condition is most commonly presented in postmenopausal women, who are aged 60 years and over, with abnormal uterine bleeding, hypertension, diabetes mellitus, obesity or who use tamoxifen compared to those without such factors. Therefore, it is suggested an effective and individualized approach towards patients with endometrial polyps, as premalignant and malignant lesions are associated with clinical and demographic factors.

**Keywords:** endometrial polyp; hysteroscopy; risk factors; endometrial cancer; endometrial hyperplasia; systematic review; malignancy.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fluxograma do resultado de busca, seleção e inclusão dos estudos -----	35
Figura 2. Avaliação de viés de publicação entre os estudos incluídos na meta-análise -----	39
Figura 3. Prevalência de lesões pré-malignas e malignas em pólipos endometriais -----	41
Figura 4. Lesões pré-malignas e malignas em pólipos endometriais de pacientes na pós-menopausa comparado à pré-menopausa -----	43
Figura 5. Lesões pré-malignas e malignas em pólipos endometriais de pacientes com idade igual ou superior a 60 anos em relação às menores de 60 anos -----	44
Figura 6. Lesões pré-malignas e malignas em pólipos endometriais de pacientes com sangramento uterino em relação às assintomáticas -----	45
Figura 7. Lesões pré-malignas e malignas em pólipos endometriais de pacientes com índice de massa corpórea igual ou maior que 30 kg/m <sup>2</sup> em relação às com índice de massa corpórea menor que 30 kg/m <sup>2</sup> -----	46
Figura 8. Lesões pré-malignas e malignas em pólipos endometriais de pacientes em uso de tamoxifeno em relação às pacientes não usuárias de tamoxifeno -----	47
Figura 9. Lesões pré-malignas e malignas em pólipos endometriais de pacientes com câncer de mama em relação às pacientes sem câncer de mama -----	48
Figura 10. Lesões pré-malignas e malignas em pólipos endometriais de pacientes com diabetes mellitus em relação às pacientes sem diabetes mellitus -----	49
Figura 11. Lesões pré-malignas e malignas em pólipos endometriais de pacientes com hipertensão arterial sistêmica em relação às pacientes não hipertensas-----	50
Figura 12. Lesões pré-malignas e malignas em pólipos endometriais de pacientes em uso de terapia de reposição hormonal em relação a não usuárias -----	51
Figura 13. Lesões pré-malignas e malignas em pólipos endometriais de pacientes nulíparas em relação às múltiparas -----	52
Figura 14. Lesões pré-malignas e malignas em pólipos endometriais $\geq 2,0$ centímetros em relação a pólipos endometriais $< 2,0$ centímetros -----	53

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Estratégias de busca para cada base de dados -----	31
Tabela 2. Características dos estudos incluídos -----	37
Tabela 3. Avaliação de qualidade dos estudos -----	38
Tabela 4. Fatores associados a lesões pré-malignas e malignas em pólipos endometriais -----	54

## LISTA DE APÊNDICES

Apêndice 1. Metarregressão da qualidade dos estudos -----	72
Apêndice 2. Metarregressão do tamanho da amostra -----	72
Apêndice 3. Metarregressão do ano de publicação -----	73
Apêndice 4. Teste de Egger -----	73

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

DM - diabetes mellitus

EUA – Estados Unidos da América

HAS – hipertensão arterial sistêmica

I<sup>2</sup> - i-quadrado (medida de inconsistência entre os estudos)

IC – intervalo de confiança

IGF-1 – fator de crescimento insulina-símile 1

IGF-2 - fator de crescimento insulina-símile 2

IMC – índice de massa corpórea

Kg – Kilogramas

m<sup>2</sup> - metro quadrado

ml – mililitros

cm - centímetros

MEDLINE – Sistema Online de Busca e Análise de Literatura Médica (*Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*)

LILACS - Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde

Pós-menop – pacientes pós-menopausadas

Pré-menop – pacientes pré-menopausadas

RP – razão de prevalência

RR – risco relativo

SOP – síndrome dos ovários policísticos

SUA – sangramento uterino anormal

VPP – valor preditivo positivo

VPN - valor preditivo negativo

## SUMÁRIO

<b>1.INTRODUÇÃO .....</b>	<b>17</b>
1.1 Câncer de endométrio .....	17
1.2 Fatores de risco para câncer de endométrio .....	18
1.2.1 Obesidade.....	19
1.2.2 Uso de tamoxifeno .....	19
1.2.3 Diabetes mellitus .....	20
1.2.4 Hipertensão arterial sistêmica .....	21
1.2.5 Terapia de reposição hormonal.....	22
1.2.6 Paridade.....	22
1.2.7 Idade e status menopausal .....	23
1.3 Pólipo endometrial.....	23
1.3.1.Definição .....	24
1.3.2 Sintomas .....	24
1.3.3 Frequência .....	24
1.3.4 Causas e patogênese .....	25
1.3.5 Diagnóstico e tratamento .....	25
1.3.6 Malignidade do pólipo endometrial.....	27
<b>2. OBJETIVOS .....</b>	<b>28</b>
<b>3. MÉTODOS .....</b>	<b>29</b>
3.1 Protocolo e registro .....	29
3.2 Critérios de elegibilidade .....	29
3.3 Fontes de informação e estratégia de busca .....	30
3.4 Seleção dos estudos .....	32
3.5 Extração de dados e avaliação da qualidade dos estudos.....	32
3.6 Análise dos dados .....	33
<b>4. RESULTADOS.....</b>	<b>34</b>
4.1 Seleção dos estudos .....	34
4.2 Características dos estudos .....	36
4.3 Viés de publicação .....	39
4.4 Análises adicionais.....	40
4.5 Prevalência de malignidade em pólipos endometriais.....	40
4.6 Fatores associados à malignidade endometrial .....	42

4.6.1 Pós-menopausa e idade superior a 60 anos.....	42
4.6. 2 Sangramento uterino anormal.....	45
4.6.3 Obesidade.....	46
4.6.4 Tamoxifeno .....	47
4.6.5 Câncer de mama.....	48
4.6.6 Diabetes mellitus.....	49
4.6.7 Hipertensão arterial sistêmica .....	50
4.6.8 Terapia de reposição hormonal.....	51
4.6.9 Paridade.....	52
4.6.10 Tamanho do pólipó endometrial.....	53
<b>5. DISCUSSÃO .....</b>	<b>55</b>
5.1 Síntese dos principais resultados .....	55
5.2 Comparação com a literatura .....	55
<b>6 - CONCLUSÃO .....</b>	<b>60</b>
<b>7. REFERÊNCIAS.....</b>	<b>61</b>
<b>8. APÊNDICES.....</b>	<b>72</b>

## **INTRODUÇÃO**

### **1.1 Câncer de endométrio**

O câncer de endométrio é a sexta neoplasia mais prevalente entre as mulheres no mundo, sendo que as maiores taxas de incidência se encontram na América do Norte e parte da Europa (oriental) e as menores taxas ocorrem na África e Ásia (ocidental)(1). Nos Estados Unidos da América (EUA), assume o quarto lugar, após o de mama, o de pulmão e o colorretal. A Sociedade Americana de Câncer estima o surgimento de 60.050 novos casos e 10.470 mortes por esta doença em 2016 nos EUA (2). Esperam-se, para o Brasil, no ano de 2016, 6.950 casos novos dessa condição, com um risco estimado de 6,74 casos a cada 100 mil mulheres(1).

O câncer de endométrio comumente é classificado em três tipos. Tipo I são os tumores mais comuns, estrogênio-dependentes, usualmente de baixo grau e representados em sua maioria pelo tipo histológico adenocarcinoma endometriode. Tipo II são geralmente os tumores de alto grau, representados pelos tipos histológicos de células claras ou serosos, tendendo a ser mais agressivos, com maior risco de recidiva e metástases. Tipo III estão associados a fatores hereditários ou genéticos, podendo fazer parte da síndrome de Lynch, câncer colorretal hereditário não polipoide(3).

Já as hiperplasias endometriais são proliferações não fisiológicas e não invasivas do endométrio, que resultam no crescimento do volume tecidual com alterações na arquitetura glandular (forma e tamanho) e na relação glândula: estroma (maior que 1:1) (4). Segundo a classificação da Organização Mundial de Saúde, utiliza-se a complexidade da celularidade, o crescimento da glândula



endometrial e a presença de atipia citológica para categorizar as hiperplasias endometriais como simples ou complexas, além de com ou sem atipias (4).

A hiperplasia endometrial está associada ao desenvolvimento concorrente ou subsequente de câncer de endométrio (2, 4). A presença e a severidade da atipia citológica e o crescimento arquitetural do endométrio são fatores determinantes da progressão para o carcinoma, sendo a hiperplasia endometrial com atipia caracterizada como uma lesão pré-cancerígena, com risco de progressão para câncer de endométrio de aproximadamente 50% (4, 5).

## **1.2 Fatores de risco para câncer de endométrio**

O endométrio é um tecido dinâmico que passa por uma série de alterações (proliferação, secreção e menstruação) durante o ciclo menstrual de uma mulher em idade reprodutiva (6). Esse processo envolve uma interação complexa entre os dois hormônios sexuais femininos, o estradiol e a progesterona. O estrogênio promove a proliferação de células epiteliais e resulta em espessamento do endométrio, enquanto a progesterona estimula a diferenciação das células epiteliais e a fase secretora do endométrio (7, 8). Além de induzir a proliferação endometrial, o estrogênio induz alterações morfológicas do tecido, que incluem mudanças no lúmen do epitélio glandular, no número e na forma das glândulas, na relação glândula: estroma e na morfologia das células epiteliais (9). O equilíbrio tênue entre a proliferação endometrial e a apoptose é mantida por um processo complexo que envolve uma série de fatores, incluindo o equilíbrio hormonal, os mecanismos moleculares, ambiente, a idade, entre outros(4).

Portanto, fatores endógenos e exógenos, que levam ao aumento do estrogênio circulante e à diminuição da progesterona têm associação com a proliferação endometrial, a hiperplasia e o câncer de endométrio (10).

Diversos fatores de risco, de causas hormonais ou não, são descritos na literatura, como associados ao desenvolvimento do câncer de endométrio.

### **1.2.1 Obesidade**

Estudos epidemiológicos demonstraram que a obesidade, doença com crescente prevalência mundial e associada ao aumento do risco de câncer em vários órgãos(11), está associada à presença de câncer endometrial (12-14). Esse risco é 4,5 vezes maior em mulheres obesas quando comparadas às de peso adequado (15). Para cada aumento de 5 kg/m<sup>2</sup> no índice de massa corpórea (IMC), o índice de câncer de endométrio cresce 1,59 vezes (15).

A obesidade provoca a exposição persistente ao estrogênio pela conversão periférica de androgênios em estrogênios no tecido adiposo, além da diminuição da globulina transportadora de hormônios sexuais. Mulheres obesas apresentam ainda maior probabilidade de diminuição na progesterona circulante devido maior frequência de anovulação crônica em relação às pacientes com peso adequado, o que pode favorecer o aparecimento e o crescimento irregular das glândulas endometriais (10).

### **1.2.2 Uso de tamoxifeno**

O tamoxifeno, agente modulador seletivo de receptor estrogênico, é amplamente utilizado como terapia adjuvante em mulheres com câncer de mama, tratamento do câncer de mama metastático ou redução da incidência do câncer de mama em mulheres de alto risco (14).

Embora o efeito terapêutico primário seja derivado da sua propriedade antiestrogênica na mama, este medicamento também pode exercer efeito agonista em outros órgãos, como no útero (16). Dessa forma, o tamoxifeno pode estar associado à hiperplasia endometrial, à formação de pólipos endometriais, além do carcinoma ou sarcoma uterino(16). Estudos evidenciam que o risco de desenvolvimento de câncer endometrial em mulheres usuárias de tamoxifeno é duas a três vezes maior em relação à população geral pareada por idade (16-18), entretanto seu uso justifica-se pelo inequívoco benefício em relação à terapia adjuvante no câncer de mama.

### **1.2.3 Diabetes mellitus**

Diabetes mellitus é uma pandemia, com graves implicações para a saúde e economia em todo o mundo. Devido ao maior acesso ao diagnóstico e tratamento, além da crescente expectativa de vida da população, o número de pessoas vivendo com diabetes tende a aumentar, sendo projetado cerca de 439 milhões de pessoas acometidas mundialmente por esta doença no ano de 2030 (19).

Estudos observacionais demonstraram aumento de risco de câncer em diversos órgãos como pâncreas, intestino, estômago, fígado, vias biliares, trato urinário, mamas e endométrio em pacientes com essa condição (19).

Em revisão sistemática e meta-análise de 2014 com 29 estudos de coorte, evidenciou-se risco significativamente aumentado de câncer de endométrio em pacientes acometidas por diabetes mellitus, com risco relativo (RR) de 1,71 e intervalo de confiança de 95% (IC 95%) de 1,48 a 1,97. (19). Esse resultado confirmou meta-análise publicada em 2007 sobre o tema, a qual evidenciou risco relativo de 2,10, com IC 95% de 1,75 a 2,53 (20). Outros estudos de coorte, entretanto, não corroboram tal afirmação (21, 22), permanecendo a relação entre

diabetes e câncer endometrial controversa, segundo recente artigo de revisão sobre o tema (23).

Como hipóteses causais para carcinogênese, podem ser citadas a resistência à insulina, a hiperinsulinemia e a hiperglicemia presentes no diabetes mellitus, assim como processos inflamatórios mediados por fatores de crescimento insulina-símile (IGF-1 e IGF-2) e outras vias biológicas não totalmente esclarecidas (24-26).

#### **1.2.4 Hipertensão arterial sistêmica**

Outro fator associado ao câncer de endométrio, na literatura, é a hipertensão arterial sistêmica. Estudo caso-controle com 745 casos de pacientes com lesão maligna endometrial e 3.054 controles demonstrou associação entre a hipertensão arterial sistêmica e o câncer endometrial (*odds ratio* (OR) de 1,6, IC 95%: 1,3 - 1,9), que persistiu mesmo após cinco anos do diagnóstico de hipertensão (27).

Outros artigos, entretanto, sugerem que a hipertensão arterial sistêmica não é um fator de risco independente para câncer de endométrio, mas sim um fator associado à diabetes mellitus, obesidade ou idade avançada (3, 28).

Os mecanismos biológicos que delineiam as possíveis influências da hipertensão arterial no câncer endometrial não são totalmente conhecidos. Sugere-se que a hipertensão pode aumentar o risco de câncer pelo bloqueio e subsequente modificação da apoptose, afetando a regulação do *turnover* celular (7, 29). Hipertensão foi ainda relacionada, em outros estudos, à resistência à insulina e, conseqüentemente, ao aumento do IGF-1 e IGF-2, proteínas relacionadas ao crescimento celular e à progressão neoplásica (25, 26).

### 1.2.5 Terapia de reposição hormonal

A terapia estrogênica isolada na menopausa associa-se a um risco de quatro a vinte vezes maior para o desenvolvimento de câncer de endométrio, com risco crescente de acordo com tempo de uso, enquanto a terapia de reposição estrogênica associada à progesterona tende a diminuir o risco da doença (3, 28, 30).

Revisão sobre o tema da *Cochrane Database Systematic Review* refere que a monoterapia estrogênica em quaisquer doses, utilizada por período de um a três anos, está associada também ao aumento do risco de hiperplasia endometrial, indicando o uso de terapia combinada estrogênio-progesterona em paciente com útero intacto na pós-menopausa a fim de reduzir o risco da doença (31).

### 1.2.6 Paridade

O aumento da paridade diminui o risco de câncer de endométrio (21, 23), sendo a nuliparidade associada a aumento do risco de malignidade endometrial em duas a três vezes quando comparada à multiparidade (3).

Meta-análise sobre o tema refere que há uma relação inversa significativa entre a paridade e o risco do câncer de endométrio (RR de múltipara em relação à nulípara de 0,69, IC 95%: 0,65 - 0,74,  $I^2 = 76.9\%$ ). Avaliando o número de partos, identificou-se, neste estudo, que o número de partos 1, 2 ou 3 versus a nuliparidade demonstrou negativa associação (RR: 0.73, IC 95%: 0.64–0.84,  $I^2 = 88.3\%$ ; RR: 0.62, IC 95%: 0.53–0.74,  $I^2 = 92.1\%$ ; e RR: 0.68, IC 95%: 0.65–0.70,  $I^2 = 20.0\%$ , respectivamente) (32).

### **1.2.7 Idade e status menopausal**

A idade também representa um importante fator de risco para o desenvolvimento de câncer endometrial (28, 33). Maior parte das pacientes com câncer de endométrio apresenta a doença após a menopausa, com 15 % diagnosticadas antes dos 50 anos e somente 5 % antes dos 40 anos (3). Mulheres jovens que desenvolvem o câncer de endométrio são mais propensas a serem obesas, nulíparas e a terem ciclos irregulares (anovulatórios) (3).

Embora somente três estudos prospectivos examinaram a associação entre o estrogênio circulante e o câncer de endométrio em pacientes na pós-menopausa, com alcance de 124 a 250 pacientes, tais pesquisas corroboram a relação estatisticamente positiva entre estradiol e câncer endometrial nessas pacientes, com magnitude da associação variando de 2.1 (IC 95%: 1.2–3.6) a 4.1 (IC 95%: 1.8–9.7) (10, 34).

### **1.3 Pólipo endometrial**

A presença de pólipo endometrial também é descrita na literatura como fator de risco para câncer endometrial (35-37). Estudo caso-controle que avaliou pacientes com diagnóstico de câncer de endométrio submetidas previamente à biopsia endometrial com laudo benigno em avaliação histológica demonstrou que a presença de pólipo endometrial aumenta o risco de desenvolvimento do câncer endometrial em 4,2 vezes comparado a outros diagnósticos histológicos benignos (37).

### **1.3.1. Definição**

Os pólipos endometriais são lesões protuberantes na superfície do endométrio, contendo uma distribuição irregular de glândulas endometriais, estroma e vasos sanguíneos recobertos por epitélio (38, 39).

### **1.3.2 Sintomas**

Podem ser assintomáticos ou sintomáticos, sendo a queixa mais frequente a presença do sangramento uterino anormal. Este sangramento pode se manifestar como sangramento intermenstrual, sangramento volumoso e/ou prolongado durante a menstruação, sangramento vaginal na pós-menopausa ou sangramento irregular em pacientes em uso de medicamentos hormonais.(4) Pode ainda cursar com dismenorrea ou dor fora do período menstrual.

### **1.3.3 Frequência**

Os pólipos endometriais atingem de 10 a 40% da população, variando de acordo com o método diagnóstico e a população estudada (40). A prevalência parece aumentar com a idade e com a presença de sintomas, sendo mais alta entre as mulheres na pós-menopausa em comparação com as pré-menopáusicas e em mulheres sintomáticas em relação às assintomáticas (41).

#### **1.3.4 Causas e patogênese**

As causas e patogênese do pólipo endometrial não são totalmente compreendidas. Estudos relacionam o aparecimento do pólipo endometrial a alterações genéticas envolvendo as bandas p21 e q22 do cromossomo 06 (42), à expressão aumentada da oncoproteína c-erb-2 (43), à hiper-reatividade do receptor estrogênico beta no receptor alfa estrogênico durante a primeira fase do ciclo menstrual, ao bloqueio da apoptose via expressão do gen bcl-2 ou à alteração na regulação de fatores de crescimento angiogênicos produzidos dentro do pólipo e controlados via hormonal (44-47).

Fatores associados ao aumento do estrogênio circulante e diminuição de progesterona também exercem associação com o aparecimento do pólipo endometrial (48).

#### **1.3.5 Diagnóstico e tratamento**

O diagnóstico pode ser feito por meio de ultrassonografia transvaginal ou pélvica, histerossonografia ou histeroscopia, sendo que o uso difundido e rotineiro da ultrassonografia e a introdução da histeroscopia diagnóstica proporcionou aumento da identificação dos pólipos endometriais, mesmo em pacientes assintomáticas (41, 49).

A ultrassonografia transvaginal tem sensibilidade de 19%, especificidade de 53%, valor preditivo positivo (VPP) de 75% e valor preditivo negativo (VPN) de 87% para o diagnóstico de pólipos endometriais quando comparada à histeroscopia associada à biópsia endometrial (sensibilidade de 96%, especificidade de 100%, VPP de 100% e VPN de 97%), sendo, portanto, a histeroscopia associada à avaliação histológica endometrial considerado o método padrão-ouro para a avaliação diagnóstica da cavidade uterina (50).



A histeroscopia diagnóstica não associada à biópsia da lesão, entretanto, pode falhar no diagnóstico diferencial visual das lesões endometriais somente permitindo a avaliação subjetiva do tamanho ou característica da estrutura com uma sensibilidade reportada de 58%, especificidade de 87%, VPP de 21% e VPN de 66% quando comparado à histeroscopia cirúrgica para extração e avaliação histológica do pólipos endometrial (sensibilidade de 99%, especificidade de 100%, VPP de 100% e VPN de 99%), sendo importante a indicação da avaliação histológica da lesão associada à histeroscopia para melhor diagnóstico e tratamento da lesão (50).

Já na histerossonografia, a infusão de contraste intrauterino (solução salina) pode facilitar o diagnóstico de pólipos endometriais pequenos e o diagnóstico diferencial de lesões da cavidade uterina, com as desvantagens de não permitir a biópsia da lesão, apresentar lenta curva de aprendizado e maior desconforto ao paciente comparado à ultrassonografia. Quando comparada à histeroscopia diagnóstica com biópsia guiada apresenta menor sensibilidade (58% versus 100%), menor especificidade (35% versus 100%), menor VPP (70% versus 100%) e menor VPN (83% a 100%) (50).

Para a exérese dos pólipos endometriais, pode-se realizar dilatação e curetagem uterina, biópsia a frio ou histeroscopia cirúrgica.

A dilatação e curetagem uterina e a biópsia a frio não permitem visualização direta da cavidade uterina, favorecem a ausência de diferenciação entre a lesão e endométrio adjacente e a extração incompleta ou fragmentação dos pólipos endometriais, dificultando a avaliação histológica da lesão (51). Apresentam especificidade de 100%, VPP de 100%, porém baixa sensibilidade (8%) e baixo VPN (7%), indicando que tais técnicas não devem ser utilizadas para diagnóstico e tratamento dos pólipos endometriais(50).

A histeroscopia cirúrgica, por sua vez, permitem a visualização e retirada do pólipó endometrial sob visão direta, sendo considerada o método padrão ouro para a exérese da lesão (50).

### **1.3.6 Malignidade do pólipó endometrial**

Pólipos endometriais são benignos em sua maioria, mas podem ser malignos. A *American Association of Gynecologic Laparoscopists* em 2012 reportou que a malignidade ocorre em 0% a 12,9% dos pólipos endometriais, variando de acordo com a população estudada (50).

Em revisão sistemática e meta-análise publicada em 2010 sobre o tema, foi encontrada prevalência de malignidade em 3,23% (319 casos em 9878 mulheres) (52, 53). Em outra revisão sistemática sobre o tratamento dos pólipos endometriais, a frequência de malignidade encontrada foi de 3,1% (291 casos em 9266 pacientes com pólipos endometriais) (40)

Em meta-análise acima descrita, avaliaram-se os fatores associados à malignidade em pólipos endometriais: idade, status menopausal e ocorrência de sintomas. Entretanto, não foram encontradas meta-análises descritas na literatura, mesmo após ampla pesquisa realizada em diversas bases de dados, que avaliem os demais fatores de risco já conhecidos para câncer de endométrio nas pacientes com pólipos endometriais, tais como obesidade, uso de tamoxifeno, uso de terapia hormonal, paridade, câncer de mama, hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, assim como o tamanho do pólipó endometrial.

Por ainda não haver consenso sobre quais fatores estão associados ao aumento do risco de malignidade nos pólipos endometriais, dúvidas ainda existem sobre a necessidade da exérese das lesões endometriais em todas as pacientes.

Alguns estudos sugerem a extração em todas, mesmo que assintomáticas, pela incapacidade de identificar a malignidade no pólipó endometrial sem o estudo histopatológico da lesão (40, 49, 54-61). Outros, não indicam a remoção rotineira a fim de não submeter as pacientes às complicações do procedimento cirúrgico sem a certeza da transformação maligna do pólipó endometrial (38, 47, 50, 62-83).

## **2. OBJETIVOS**

Estimar a frequência de lesões pré-malignas e malignas em pólipos endometriais extraídos por histeroscopia cirúrgica e avaliar a associação da malignidade com fatores clínicos e demográficos.

## **3. MÉTODOS**

### **3.1 Protocolo e registro**

O protocolo que norteou os procedimentos realizados para elaborar a presente revisão foi registrado no PROSPERO *International Prospective Register of Systematic Reviews* sob o registro CRD42015027913.

### **3.2 Critérios de elegibilidade**

Estudos eram elegíveis quando descreviam frequência de pólipos endometriais e fatores clínicos e/ou demográficos associados à malignidade. O diagnóstico inicial do pólipo endometrial poderia ser realizado por ultrassonografia pélvica ou transvaginal, histerossonografia ou histeroscopia diagnóstica, mas a extração deveria ser realizada somente por histeroscopia cirúrgica e a análise histopatológica descrita no estudo como benignas (pólipos endometriais, pólipos com hiperplasia simples ou complexa sem atipias) e pré-malignas ou malignas (pólipos com hiperplasia simples ou complexa com atipias, câncer de endométrio).

Foram excluídos estudos que continham somente a população acometida da condição clínica estudada sem a população não acometida para comparação e que não separavam os casos benignos dos pré-malignos ou malignos.

A localidade de realização do estudo e o tamanho da amostra não faziam parte dos critérios para exclusão de estudos nesta revisão. Não foram aplicados limites da data de publicação, idioma, tipo de estudo ou status de publicação.

### 3.3 Fontes de informação e estratégia de busca

Os estudos foram pesquisados nos seguintes bancos de dados: MEDLINE (via PubMed), Embase, *Scopus*, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), *Web of Science*, Google Acadêmico, Banco de Teses Brasileiras (via Capes) e *Clinical Trials*. Além disso, examinaram-se as listas de referências bibliográficas dos estudos relevantes a fim de identificar estudos potencialmente elegíveis.

A estratégia de busca foi desenvolvida usando termos de MESH para PubMed, termos Emtree para Embase e uma combinação de palavras-chave.

A estratégia de busca eletrônica completa usada no PubMed foi: ("*polyps*"[Mesh] OR "*endometrial polyp*" OR "*endometrial polyps*") AND ("*Endometrial Neoplasms*"[Mesh] OR "*Endometrial Cancer*" OR "*Endometrial Hyperplasia*"[Mesh] OR "*malignan\**"[Tiab]), tendo sido modificada com base em cada banco de dados (Tabela 1). A pesquisa dos artigos teve início em setembro de 2015 e a última atualização da busca ocorreu em março de 2016.

Tabela 1. Estratégias de busca para cada base de dados

Bancos de dados	Estratégias de busca
PUBMED	("polyps"[Mesh] OR "endometrial polyp" OR "endometrial polyps") AND ("Endometrial Neoplasms"[Mesh] OR "Endometrial Cancer" OR "Endometrial Hyperplasia"[Mesh] OR "malignan*"[Tiab])
EMBASE	'endometrium polyp'/exp AND ('endometrium tumor'/exp OR 'endometrium cancer'/exp OR 'endometrium carcinoma'/exp OR 'endometrium hyperplasia'/exp)
LILACS	Endometrial Neoplasms OR Endometrial Hyperplasia) AND (endometrial polyp OR endometrial polyps OR polypectomy)
SciELO	endometrial polyps
Web of Science	((“Endometrial Neoplasms” OR “Endometrial Hyperplasia” OR “Carcinoma, Endometrioid”) AND (“polyps” OR “polyp” OR “endometrial polyp” OR “endometrial polyps” OR “polypectomy”))
Google Acadêmico	(“endometrial polyp” OR “endometrial polyps”) AND (“Endometrial Neoplasms” OR “Endometrial Hyperplasia” OR “malignan*”) AND (“risk factor”)
Banco de Teses da Capes	Pólipo endometrial
Clinical Trials	("polyps" OR "endometrial polyp" OR "endometrial polyps") AND ("Endometrial Neoplasms" OR "Endometrial Cancer" OR "Endometrial Hyperplasia" OR "malignan*")

### **3.4 Seleção dos estudos**

Utilizou-se o site Covidence nesta etapa (84). Após a remoção das duplicatas, dois pesquisadores (LPS e KRCA), independentes e um deles experientes na elaboração de revisões sistemáticas, selecionaram artigos por título e resumo, obedecendo aos critérios de inclusão e exclusão pré-definidos. Nos casos de discordância, a decisão foi tomada em consenso. Os artigos selecionados nesta primeira etapa foram lidos na sua totalidade e os que eram adequados para a revisão foram eleitos.

### **3.5 Extração de dados e avaliação da qualidade dos estudos**

A extração dos dados foi realizada por um pesquisador e conferida por outro utilizando formulário padronizado e designado para o propósito. Os seguintes dados foram extraídos: características dos estudos, tamanhos da amostra, prevalência e fatores clínicos e demográficos associados à malignidade em pólipos endometriais. Entrou-se em contato com os autores dos estudos incluídos nos casos em que os dados não estavam disponíveis no artigo.

As avaliações da qualidade dos estudos foram realizadas com base em um instrumento validado (85, 86). Esta ferramenta inclui nove itens para avaliações críticas da qualidade metodológica dos estudos que relatam dados de frequência. Para cada critério atendido, o estudo recebeu um "sim". Quanto maior o , de "sim", menor o risco de viés no estudo. Estudos eram definidos de boa qualidade quando atingiam 7 a 9 respostas "sim", média qualidade de 4 a 6 e baixa de 0 a 3.

### 3.6 Análise dos dados

A prevalência de lesões pré-malignas e malignas em pólipos endometriais e os fatores associados foram estimados com a medida de associação razão de prevalências (RP) e respectivo intervalo de confiança de 95%. Foi realizada uma meta-análise com modelo de efeito randômico ponderada pelo inverso da variância. O teste de qui-quadrado e a magnitude da inconsistência, estimada pelo i-quadrado ( $I^2$ ), foram calculados para avaliar a heterogeneidade entre os estudos. Grande heterogeneidade foi considerada quando  $I^2$  foi maior de 75%, moderada quando era entre 25% e 75%, e baixa quando  $I^2$  foi inferior a 25%.

O viés de publicação foi avaliado por meio da inspeção visual no gráfico de funil de Begg e pelo teste de regressão de Egger, sendo significativo se  $p < 0.10$ .

Realizou-se análise de sensibilidade para averiguar as possíveis causas de heterogeneidade e identificar quais estudos poderiam ter exercido uma influência desproporcional no efeito da análise dos dados. Ademais, metarregressões foram calculadas, investigando a heterogeneidade dos estudos agrupados pelas variáveis: qualidade do estudo, tamanho de amostra e ano de publicação.

Todas as análises foram executadas no pacote estatístico STATA (versão 11.0).



## **4. RESULTADOS**

### **4.1 Seleção dos estudos**

A pesquisa da literatura recuperou 4.939 registros, dos quais 1.281 estavam duplicados. Após avaliação pareada do título e resumo, selecionaram-se 81 artigos para leitura de texto completo. Destes, 37 estudos atenderam os critérios de elegibilidade. Os detalhes do processo de seleção e os motivos para exclusão de registros estão ilustrados na figura 1.

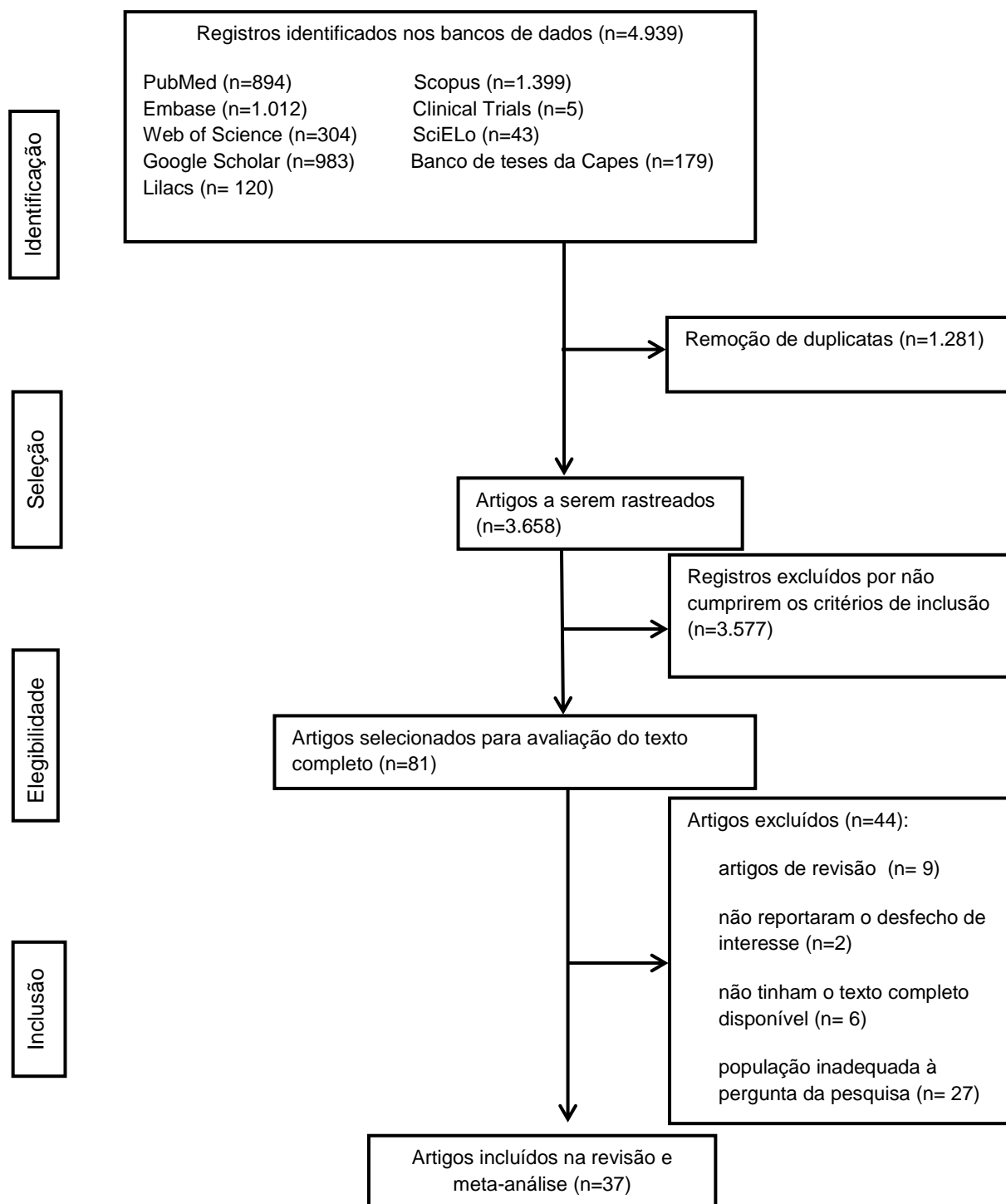


Figura 1. Fluxograma do resultado da busca, seleção e inclusão dos estudos

## 4.2 Características dos estudos

Conforme exposto em tabela 2, foram estudadas 21.057 mulheres com pólipos endometriais extraídos por histeroscopia. A maioria dos inquéritos foi publicada entre os anos 2000 a 2014, sendo que quinze destes tiveram suas publicações nos últimos seis anos. Dos 37 estudos analisados, 7 são do Brasil, 7 da Itália, 4 da Turquia, 4 de Israel, 4 da Grécia, 4 da Espanha, 2 do Reino Unido, 2 de Portugal, 1 da Arábia Saudita, 1 da Noruega e 1 da China, apresentando, portanto, amostra de vários continentes.

Dentre as pesquisas avaliadas, 23 avaliaram pacientes com pólipos endometriais na pré-menopausa e na pós-menopausa (38, 49, 51, 55, 59-65, 67, 69, 74, 75, 77-82, 87, 88), 12 avaliaram mulheres na pós-menopausa (47, 54, 56-58, 60, 66, 70-72, 76, 83) e 2 na pré-menopausa (68, 73).

Os estudos diferiram em seus delineamentos, sendo cinco descritos como prospectivos (54, 55, 61, 68, 76), 31 retrospectivos (38, 47, 49, 51, 56-60, 62-67, 69-75, 77-83, 88, 89) e um caso-controle (87). Não foram encontrados na literatura estudos randomizados e controlados sobre o tema estudado. Dois estudos prospectivos dividiam as pacientes em casos e controles (55, 76), entretanto os dados para análise no nosso estudo incluíam somente os casos de pacientes com pólipos endometriais e não os controles sem pólipos endometriais. Tanto os estudos descritos como prospectivos quanto retrospectivos foram considerados com delineamento transversal para o nosso estudo, uma vez que seus dados foram extraídos a partir de uma *baseline* (coleta de dados de prontuários, de uma base cirúrgica, de questionários ou da análise histopatológica da lesão).

Tabela 2 – Características dos estudos incluídos

Autor e ano de publicação	País	Amostra (n)	Score da qualidade do estudo	Ressecção sugerida em pacientes com pólio endometrial
Antunes <i>et al</i> , 2007	Brasil	475	8	Idosas e com SUA*
Arslan <i>et al</i> , 2004	Turquia	181	3	Todas pacientes
Azevedo <i>et al</i> , 2013	Brasil	359	6	SUA*
Baiocchi <i>et al</i> , 2009	Itália	1242	7	Idosas, pós-menop† e HAS‡
Bakour <i>et al</i> , 2000	Reino Unido	62	4	Todas pacientes
Ben-Arie <i>et al</i> , 2004	Israel	402	9	Pós† ou pré-menop§ ≥1,5 cm
Campaner <i>et al</i> , 2006	Brasil	82	3	Pós-menop†
Cano <i>et al</i> , 2010	Espanha	1492	5	Pós-menop†, SUA*, ≥ 1,5 cm
Cavkaytar <i>et al</i> , 2006	Turquia	328	4	Pós-menop† com SUA*
Costa-Paiva <i>et al</i> , 2011	Brasil	870	8	Pós-menop† com SUA*
Dibi <i>et al</i> , 2012	Brasil	238	3	Todas pacientes
Domingues <i>et al</i> , 2009	Portugal	356	5	Pós-menop†
Drakontaidis <i>et al</i> , 2012	Grécia	372	4	Todas pacientes
Elfayomy <i>et al</i> , 2014	Arábia Saudita	150	6	Com SOP¶, > 10 ml#, múltiplos
Fernandez-Parra <i>et al</i> , 2006	Espanha	653	6	SUA*, tamoxifeno, atípico**
Ferrazi <i>et al</i> , 2009	Itália	1922	6	>1,8 cm, atípico**
Gambadauro <i>et al</i> , 2014	Espanha	80	8	Idosas e com SUA*
Godoy <i>et al</i> , 2013	Brasil	521	5	Pós-menop† com SUA*
Golan <i>et al</i> , 2010	Israel	1124	8	Todas pacientes
Gregoriou <i>et al</i> , 2009	Grécia	516	8	Pós-menop†
Grigoriadis <i>et al</i> , 2010	Grécia	342	6	Não relatado
Grigoriadis <i>et al</i> , 2012	Grécia	328	3	Pós-menop†
Kassab <i>et al</i> , 2008	Reino Unido	96	3	Pós-menop† com SUA*
Kilicdag <i>et al</i> , 2011	Turquia	417	4	Com SOP¶, múltiplos
Koroglu <i>et al</i> , 2013	Turquia	94	3	Não relatado
Lieng <i>et al</i> , 2007	Noruega	411	8	Todas pacientes
Litta <i>et al</i> , 2013	Itália	813	9	Idosas, SUA*, obesidade, HAS‡
Machtinger <i>et al</i> , 2005	Israel	350	7	Idade, pós-menop†, SUA*
Miranda <i>et al</i> , 2010	Brasil	160	5	Pós-menop†, SUA* ou HAS‡ tamoxifeno, pólio grandet††
Papadia <i>et al</i> , 2007	Itália	90	4	Todas pacientes
Pardal <i>et al</i> , 2012	Portugal	295	4	Pós-menop† com SUA*
Povedano <i>et al</i> , 2012	Espanha	2404	6	Pós-menop† com SUA*
Ricciardi <i>et al</i> , 2014	Itália	973	8	Pós-menop†, idosas, com SUA*
Savelli <i>et al</i> , 2003	Itália	509	8	Pós-menop†, HAS, SUA*
Shusan <i>et al</i> , 2004	Israel	300	7	Pré e pós menop† com SUA*
Uglietti <i>et al</i> , 2014	Itália	1284	7	Pós-menop† com SUA*
Wang <i>et al</i> , 2010	China	766	8	Pós-menop†, SUA*, > 1,0 cm
Total		21057	6‡‡	

\*sangramento uterino anormal, † pós-menopausadas, ‡hipertensão arterial sistêmica, §pré-menopausadas, ||centímetros ¶ síndrome dos ovários policísticos # mililitros\*\* pólio endometrial atípico à histeroscopia diagnóstica †† pólio endometrial maior que 1/3 da cavidade uterina ‡‡ média do score de qualidade dos estudos

A média do escore de qualidade dos estudos foi 6, sendo quinze estudos classificados como de alta qualidade, conforme exposto na tabela 3. Nenhum estudo foi excluído por apresentar baixa qualidade.

Tabela 3. Avaliação de qualidade dos estudos

Autor, ano de publicação	1. A amostra foi representativa para a população-alvo?	2. Os participantes foram recrutados de forma adequada?	3. O tamanho da amostra foi adequado?	4. A definição dos participantes do estudo foi descrita em detalhes?	5. A análise de dados foi feita com quantidade apropriada da amostra?	6. Foram utilizados métodos válidos para a identificação da condição?	7. A condição foi mensurada de forma imparcial?	8. A análise estatística foi apropriada?	9. A taxa de resposta foi adequada?	Número total de "sim"
Antunes <i>et al</i> , 2007	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	8
Arslan <i>et al</i> , 2004	Não	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Não	Não	Não	3
Azevedo <i>et al</i> , 2013	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Não	Não	Sim	6
Baiocchi <i>et al</i> , 2009	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	7
Bakour <i>et al</i> , 2000	Sim	Sim	Não	Não	Não	Sim	Não	Sim	Não	4
Ben-Arie <i>et al</i> , 2004	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	9
Campaner <i>et al</i> , 2006	Não	Não	Não	Sim	Não	Sim	Não	Não	Sim	3
Cano <i>et al</i> , 2010	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Não	Não	5
Cavkaytar <i>et al</i> , 2006	Não	Não	Não	Não	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	4
Costa-Paiva <i>et al</i> , 2011	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	8
Dibi <i>et al</i> , 2012	Não	Não	Sim	Não	Sim	Sim	Não	Não	Não	3
Domingues <i>et al</i> , 2009	Não	Não	Sim	Não	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	5
Drakontaidis <i>et al</i> , 2012	Não	Não	Sim	Não	Sim	Sim	Não	Não	Sim	4
Elfayomy <i>et al</i> , 2014	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	6
Fernandez-Parra <i>et al</i> , 2006	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Não	Sim	6
Ferrazi <i>et al</i> , 2009	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	6
Gambadauro <i>et al</i> , 2014	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	8
Godoy <i>et al</i> , 2013	Não	Não	Sim	Não	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	5
Golan <i>et al</i> , 2010	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	8
Gregoriou <i>et al</i> , 2009	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	8
Grigoriadis <i>et al</i> , 2010	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Não	6
Grigoriadis <i>et al</i> , 2012	Não	Não	Sim	Não	Não	Sim	Não	Não	Sim	3
Kassab <i>et al</i> , 2008	Não	Não	Não	Não	Sim	Sim	Não	Não	Sim	3
Kilicdag <i>et al</i> , 2011	Não	Não	Sim	Não	Sim	Não	Não	Sim	Sim	4
Koroglu <i>et al</i> , 2013	Sim	Não	Não	Sim	Não	Sim	Não	Não	Não	3
Lieng <i>et al</i> , 2007	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	8
Litta <i>et al</i> , 2013	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	9
Machtinger <i>et al</i> , 2005	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim	7
Miranda <i>et al</i> , 2010	Não	Não	Sim	Não	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	5
Papadia <i>et al</i> , 2007	Sim	Não	Não	Sim	Não	Sim	Não	Não	Sim	4
Pardal <i>et al</i> , 2012	Não	Não	Não	Não	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	4
Povedano <i>et al</i> , 2012	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Não	6
Ricciardi <i>et al</i> , 2014	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	8
Savelli <i>et al</i> , 2003	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	8
Shusan <i>et al</i> , 2004	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim	7
Uglietti <i>et al</i> , 2014	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Sim	7
Wang <i>et al</i> , 2010	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	8

### 4.3 Viés de publicação

A inspeção visual do gráfico de funil de Begg revelou assimetria (Figura 2) e o resultado do teste de Egger (Apêndice 4) sugeriu que o viés de publicação pode estar presente ( $p = 0,000$ ).

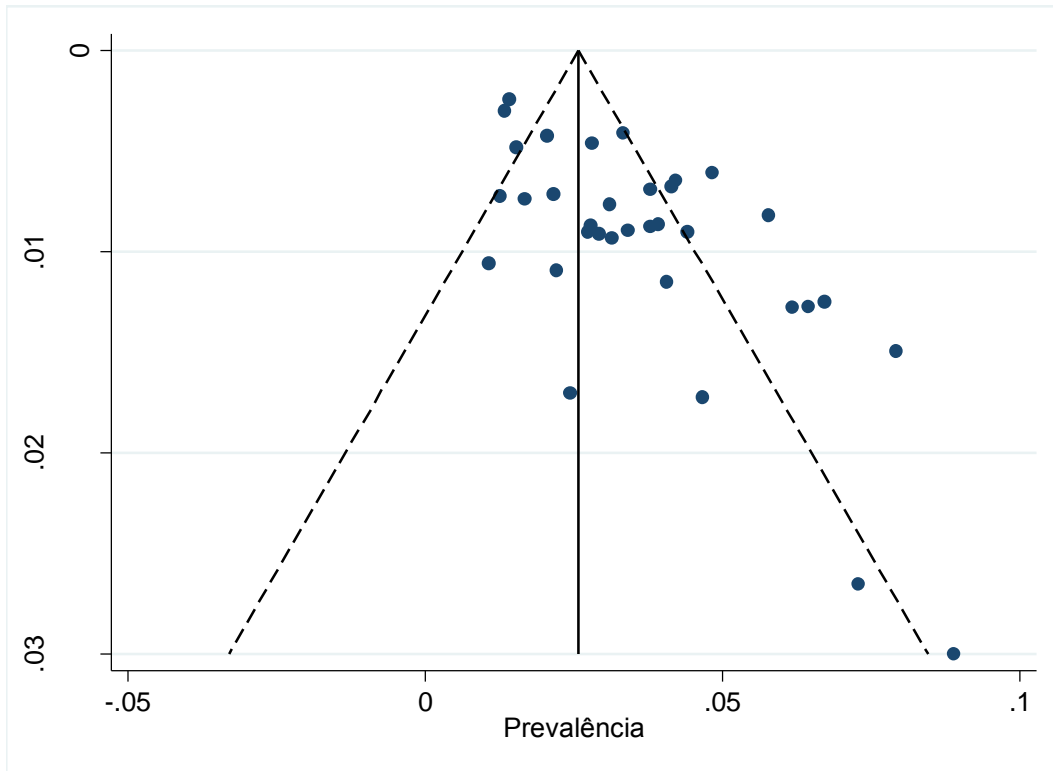


Figura 2. Avaliação de viés de publicação entre os estudos incluídos na meta-análise

#### **4.4 Análises adicionais**

Na análise de sensibilidade, identificaram-se dois estudos considerados valores discrepantes (*outliers*) em relação aos outros estudos incluídos nesta revisão: um sobre o fator obesidade(59) e outro referente ao uso de tamoxifeno(63), que foram excluídos da análise final.

Além disso, foi realizada análise de sensibilidade retirando-se os artigos com baixa qualidade metodológica e os resultados permaneceram semelhantes.

A metarregressão apontou que a qualidade dos estudos ( $p = 0,199$ ), o tamanho da amostra ( $p = 0,200$ ), e o ano de publicação ( $p = 0,942$ ) não tiveram influência na heterogeneidade entre os estudos (Apêndice 1, 2 e 3).

#### **4.5 Prevalência de malignidade em pólipos endometriais**

A frequência de lesões pré-malignas e malignas em pólipos endometriais foi de 3,4% (IC 95%: 2,8 – 4,1), com elevada heterogeneidade entre os estudos ( $I^2 = 80,5\%$ ,  $p < 0,05$ ), conforme exposto na figura 3.

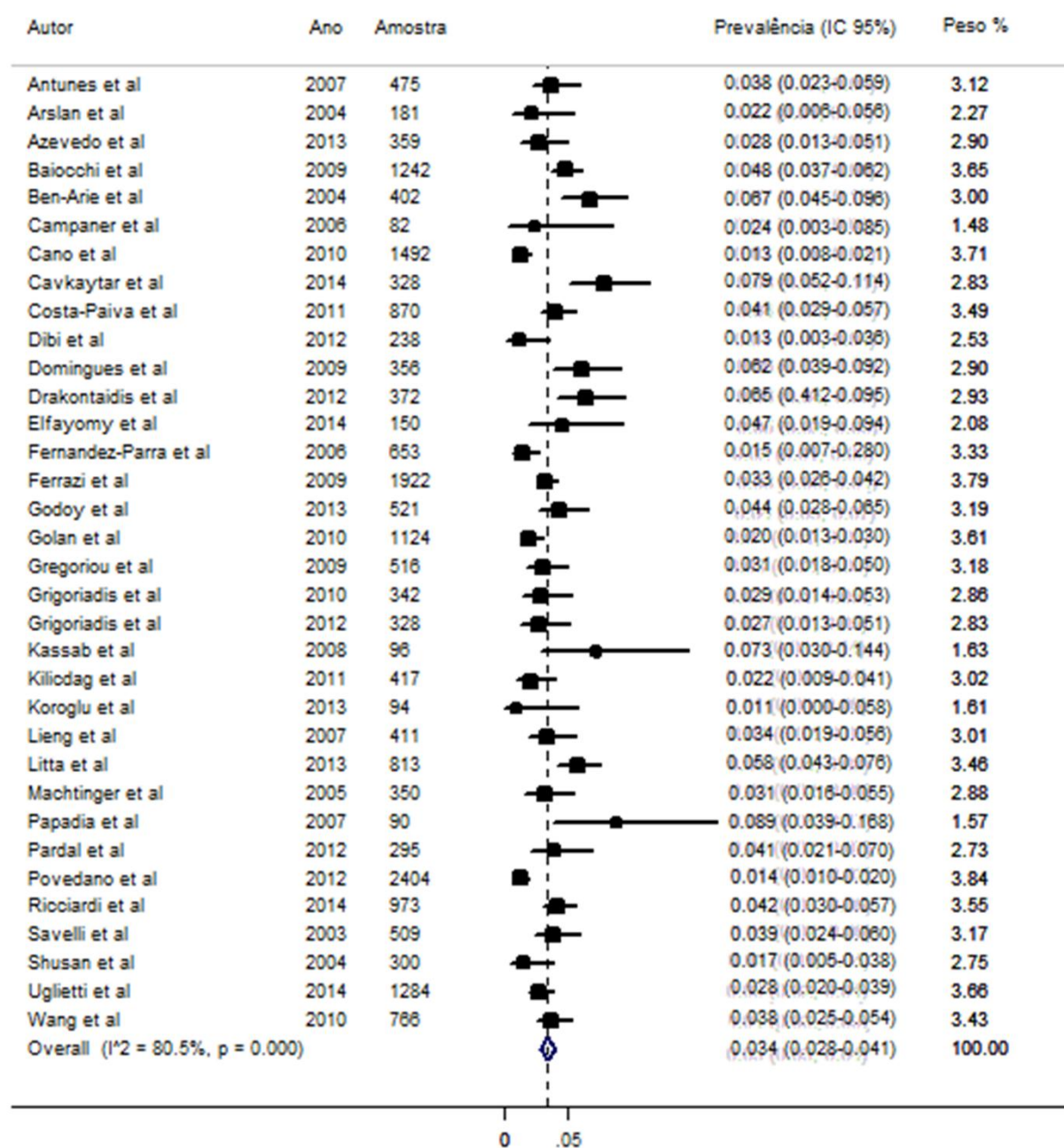


Figura 3. Prevalência de lesões pré-malignas e malignas em pólipos endometriais



## **4.6 Fatores associados à malignidade endometrial**

A partir dos artigos incluídos nessa revisão sistemática analisaram-se os seguintes fatores clínicos e demográficos: status menopausal (pós-menopausa: amenorreia  $\geq$  12 meses e pré-menopausa: período anterior à menopausa), idade ( $\geq$  60 e  $<$  60 anos), sangramento uterino anormal (qualquer sangramento vaginal na pós-menopausa, e menorragia ou sangramento intermenstrual antes da menopausa), diabetes mellitus, hipertensão arterial sistêmica, obesidade (índice de massa corpórea  $\geq$  a 30 kg/m<sup>2</sup>), uso de tamoxifeno, uso de terapia hormonal, câncer de mama, paridade e tamanho do pólipos endometrial ( $\geq$  2 e  $<$  2 centímetros).

### **4.6.1 Pós-menopausa e idade superior a 60 anos**

Os resultados apontam que mulheres na pós-menopausa e com idade superior a 60 anos tem maior probabilidade de desenvolver lesões pré-malignas e malignas em pólipos endometriais quando comparadas às pacientes pré-menopausadas e com idade inferior a 60 anos, segundo demonstrado nas figuras 4 e 5.

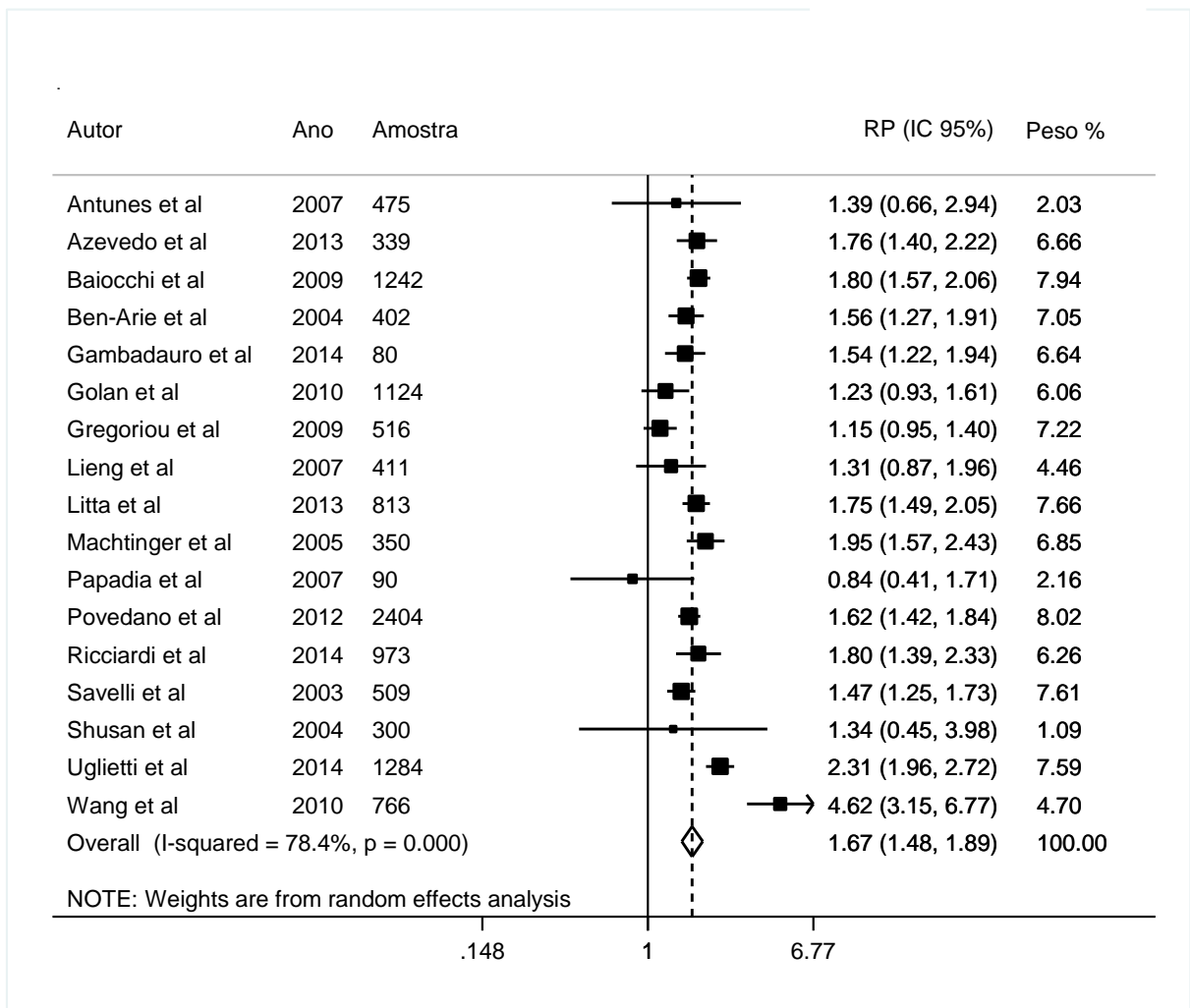


Figura 4. Lesões pré-malignas e malignas em pólipos endometriais de pacientes na pós-menopausa comparado à pré-menopausa

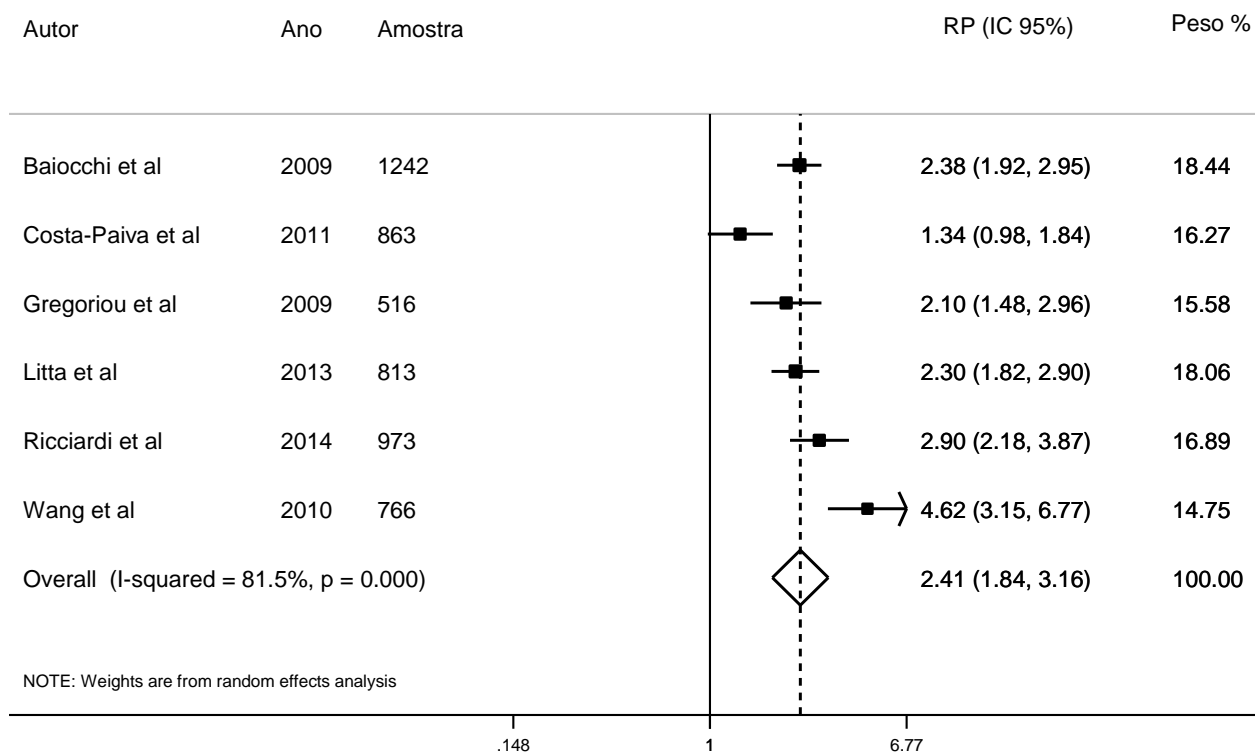


Figura 5. Lesões pré-malignas e malignas em pólipos endometriais de pacientes com idade igual ou superior a 60 anos em relação às menores de 60 anos

#### 4.6. 2 Sangramento uterino anormal

Segundo nosso estudo, pacientes com sangramento uterino anormal também têm maior probabilidade de apresentar malignidade nos pólipos endometriais (cerca de 50% maior) quando relacionadas às pacientes assintomáticas, conforme apresentado em figura 6.

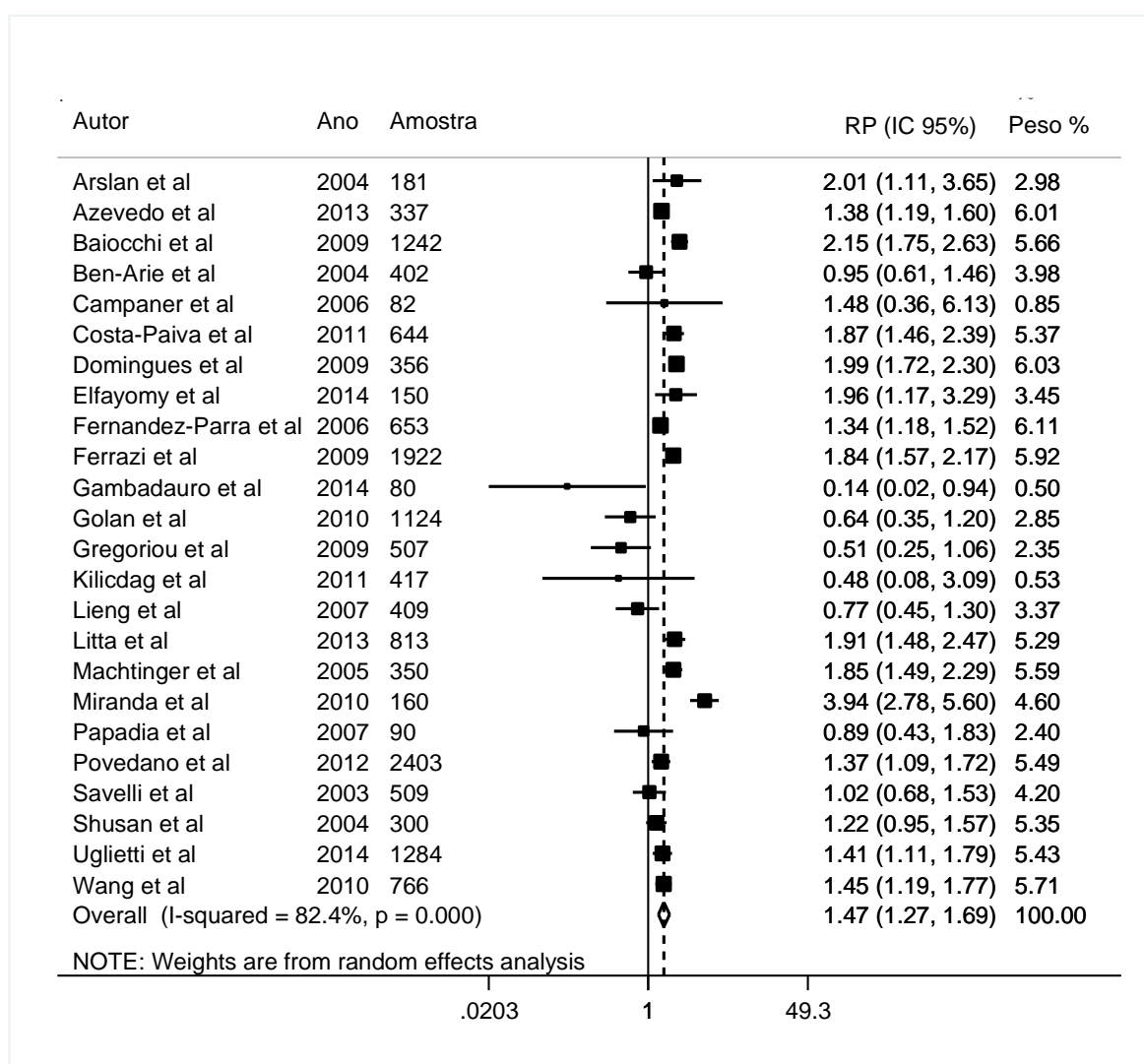


Figura 6. Lesões pré-malignas e malignas em pólipos endometriais de pacientes com sangramento uterino anormal em relação às assintomáticas

### 4.6.3 Obesidade

De acordo com meta-análise dos estudos incluídos nesta revisão, incluindo 3.612 mulheres com pólipos endometriais, a obesidade está associada à malignidade em pólipos endometriais em comparação às pacientes não obesas, conforme demonstrado em figura 7.

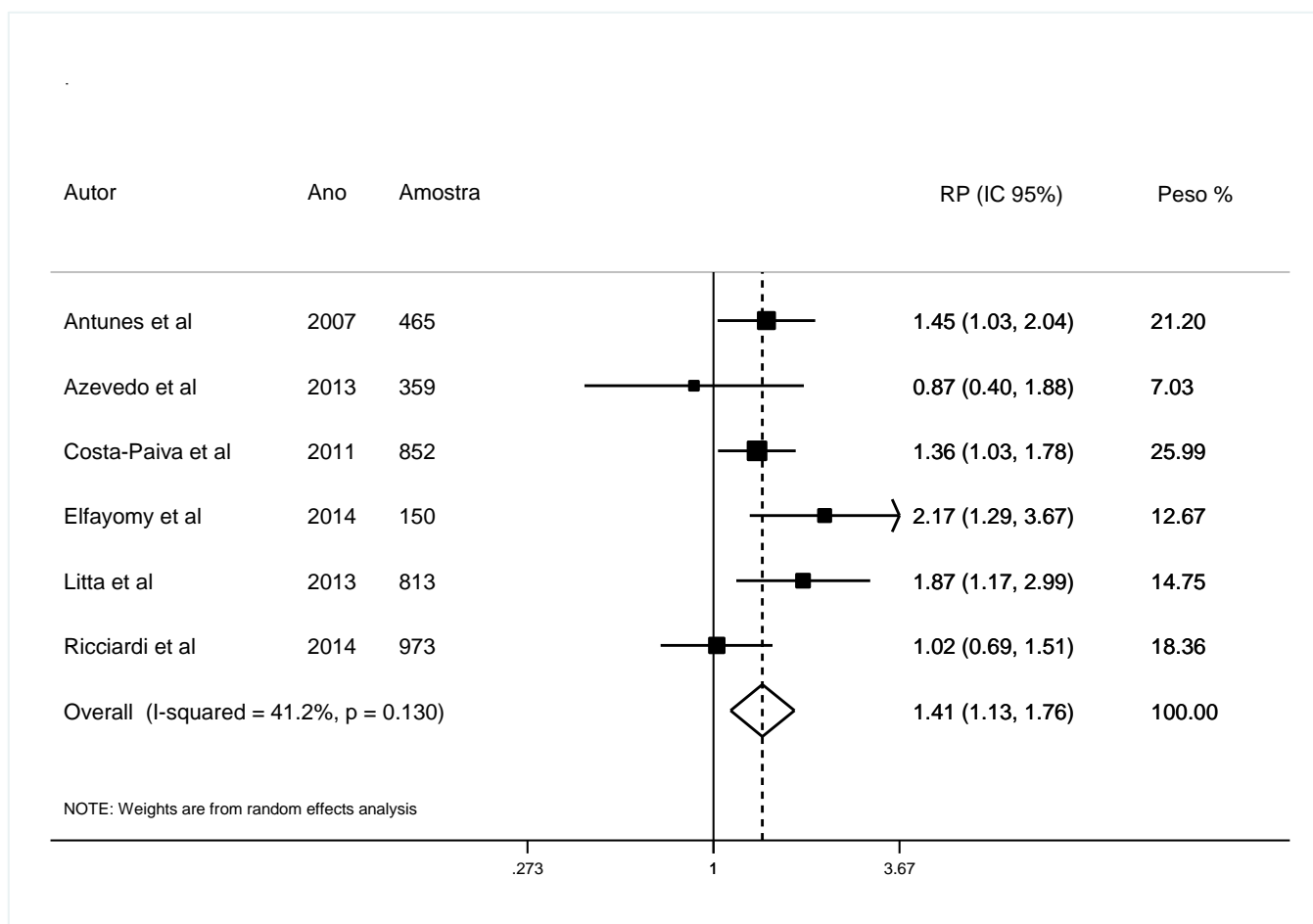


Figura 7. Lesões pré-malignas e malignas em pólipos endometriais de pacientes com IMC igual ou maior que 30 kg/m<sup>2</sup> em relação às com IMC menor que 30 kg/m<sup>2</sup>.

#### 4.6.4 Tamoxifeno

Mulheres em uso de tamoxifeno têm maior probabilidade de desenvolver lesões pré-malignas e malignas nos pólipos endometriais em relação às mulheres não usuárias deste medicamento, segundo esta revisão e meta-análise, incluindo 16 estudos e 9757 mulheres com pólipos endometriais (Figura 8).

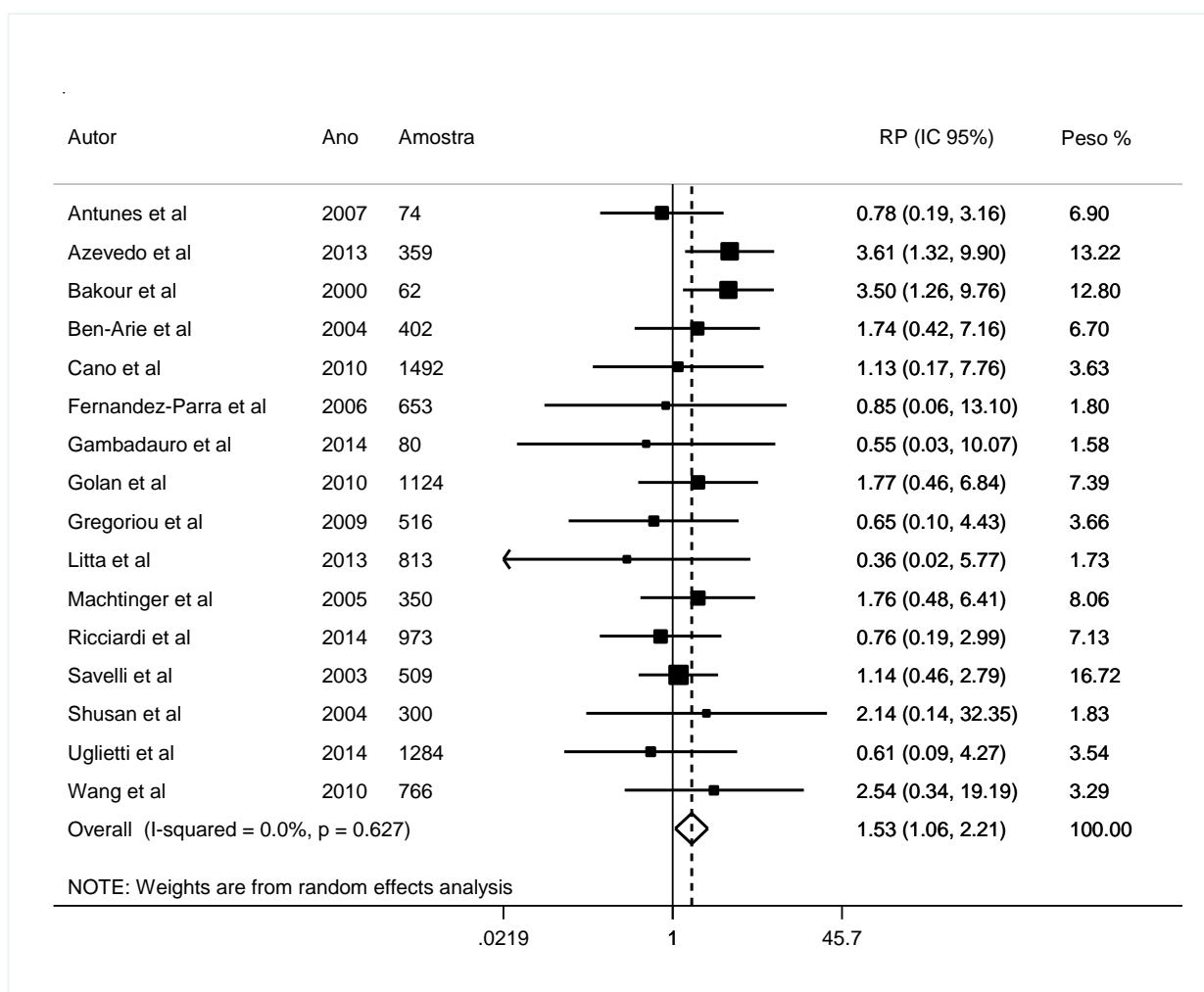


Figura 8. Lesões pré-malignas e malignas em pólipos endometriais de pacientes em uso de tamoxifeno em relação às pacientes não usuárias de tamoxifeno

#### 4.6.5 Câncer de mama

Nas pacientes com câncer de mama não usuárias de tamoxifeno não foi encontrada maior probabilidade de malignidade em pólipos endometriais em relação às pacientes sem câncer de mama, de acordo com estudos analisados e descritos abaixo em figura 9

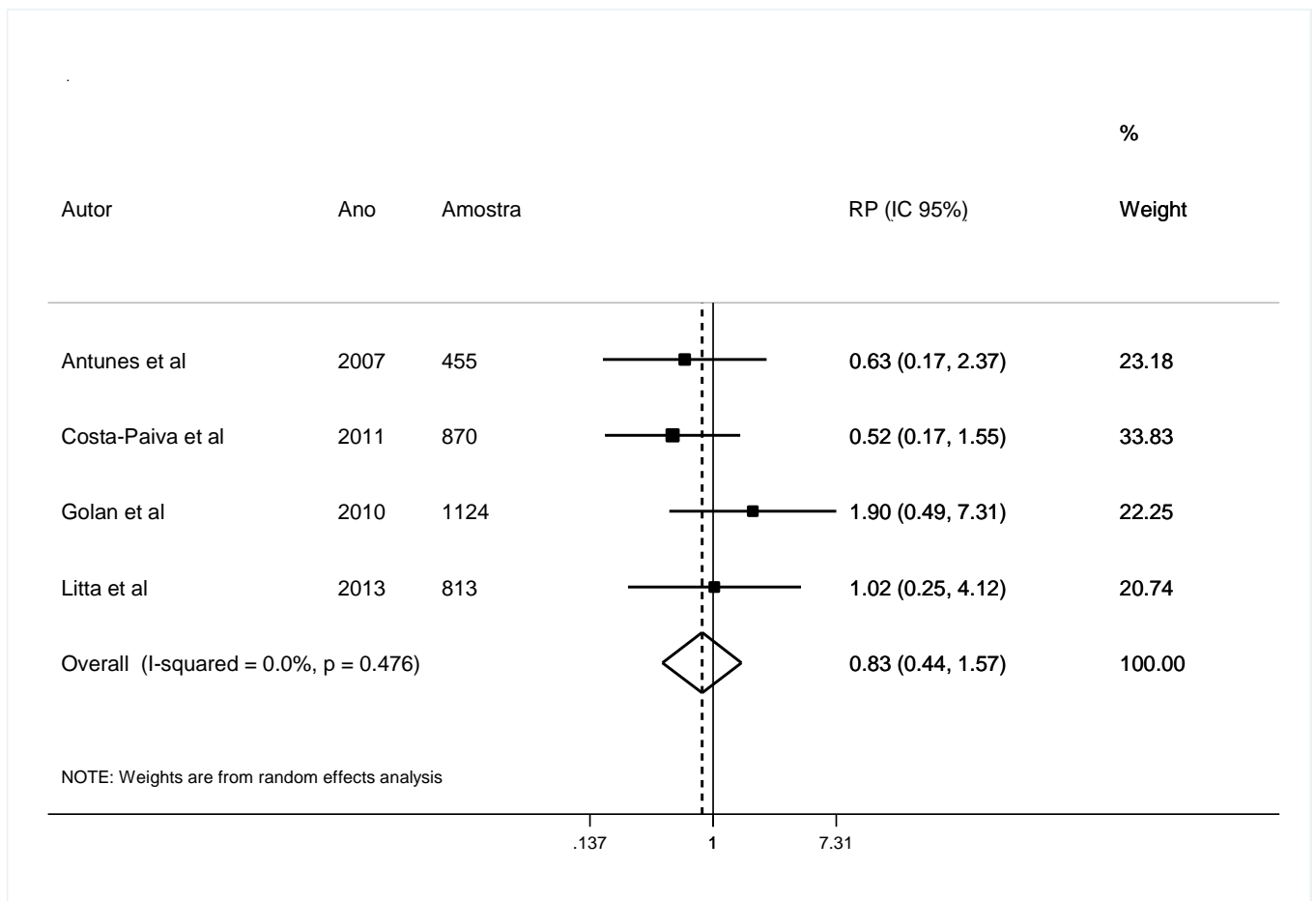


Figura 9. Lesões pré-malignas e malignas em pólipos endometriais de pacientes com câncer de mama em relação às pacientes sem câncer de mama

#### 4.6.6 Diabetes mellitus

Nosso estudo refere que a presença de diabetes mellitus associa-se ao surgimento de lesões pré-malignas ou malignas endometriais, incluindo 17 estudos e 10925 mulheres com pólipos endometriais, conforme demonstrado em figura 10.

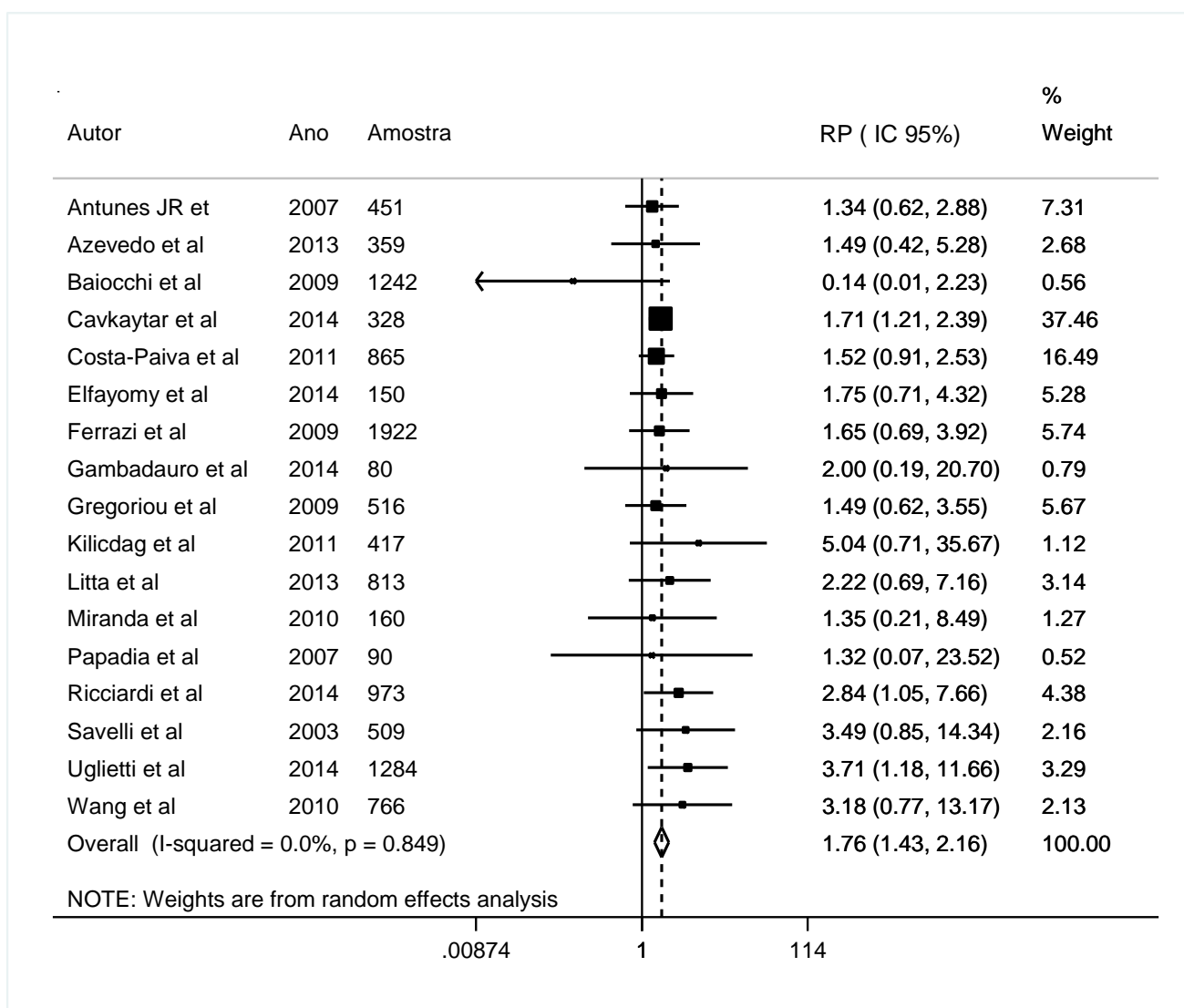


Figura 10. Lesões pré-malignas e malignas em pólipos endometriais de pacientes com diabetes mellitus em relação às pacientes sem diabetes mellitus.



#### 4.6.7 Hipertensão arterial sistêmica

Nas pacientes hipertensas com pólipos endometriais, foi encontrada maior probabilidade de malignidade em pólipos endometriais em relação às pacientes sem HAS, de acordo com estudos analisados e descritos abaixo em figura 11.

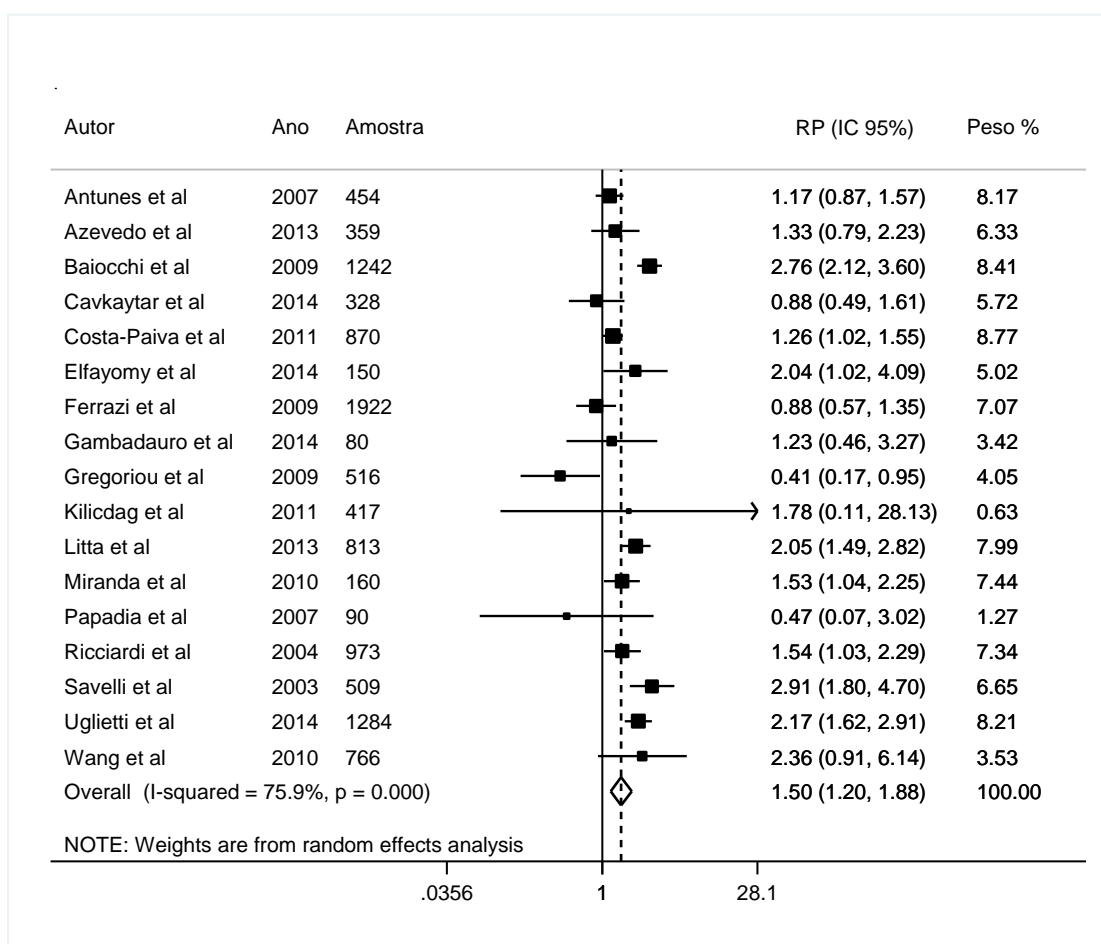


Figura 11. Lesões pré-malignas e malignas em pólipos endometriais de pacientes com HAS em relação a pacientes não hipertensas.

#### 4.6.8 Terapia de reposição hormonal

Em nossa meta-análise, contendo pacientes usuárias de terapia hormonal com pólipos endometriais, evidenciamos que não há maior probabilidade de presença de lesões pré-malignas ou malignas nas lesões endometriais em relação às pacientes não usuárias de terapia hormonal (Figura 12).

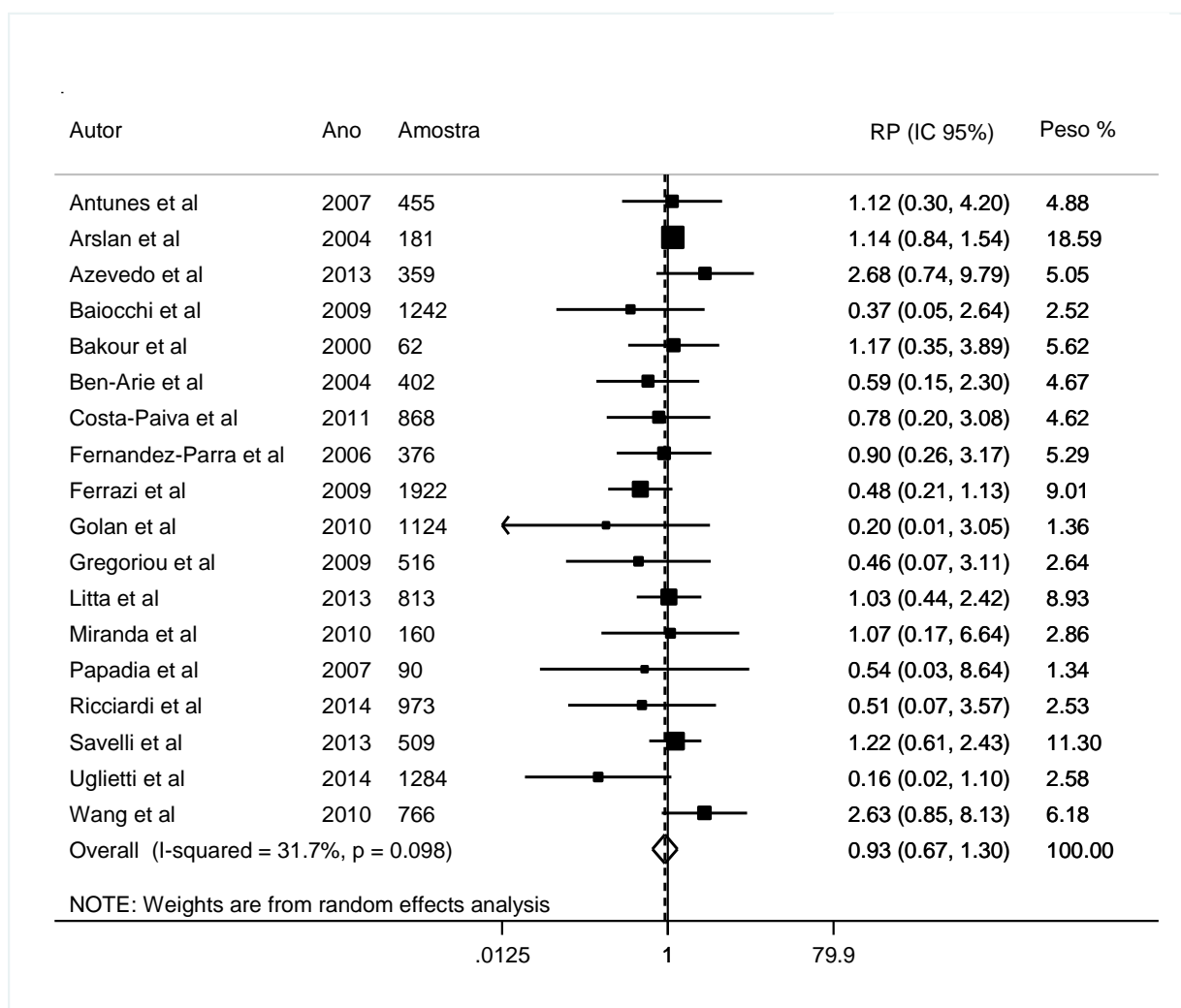


Figura 12. Lesões pré-malignas e malignas em pólipos endometriais de pacientes em uso de terapia de reposição hormonal em relação a não usuárias

#### 4.6.9 Paridade

Essa meta-análise não encontrou associação entre a nuliparidade e malignidade em pacientes com pólipos endometriais nos cinco estudos analisados (67-69, 82, 87), conforme demonstrado em figura 13.

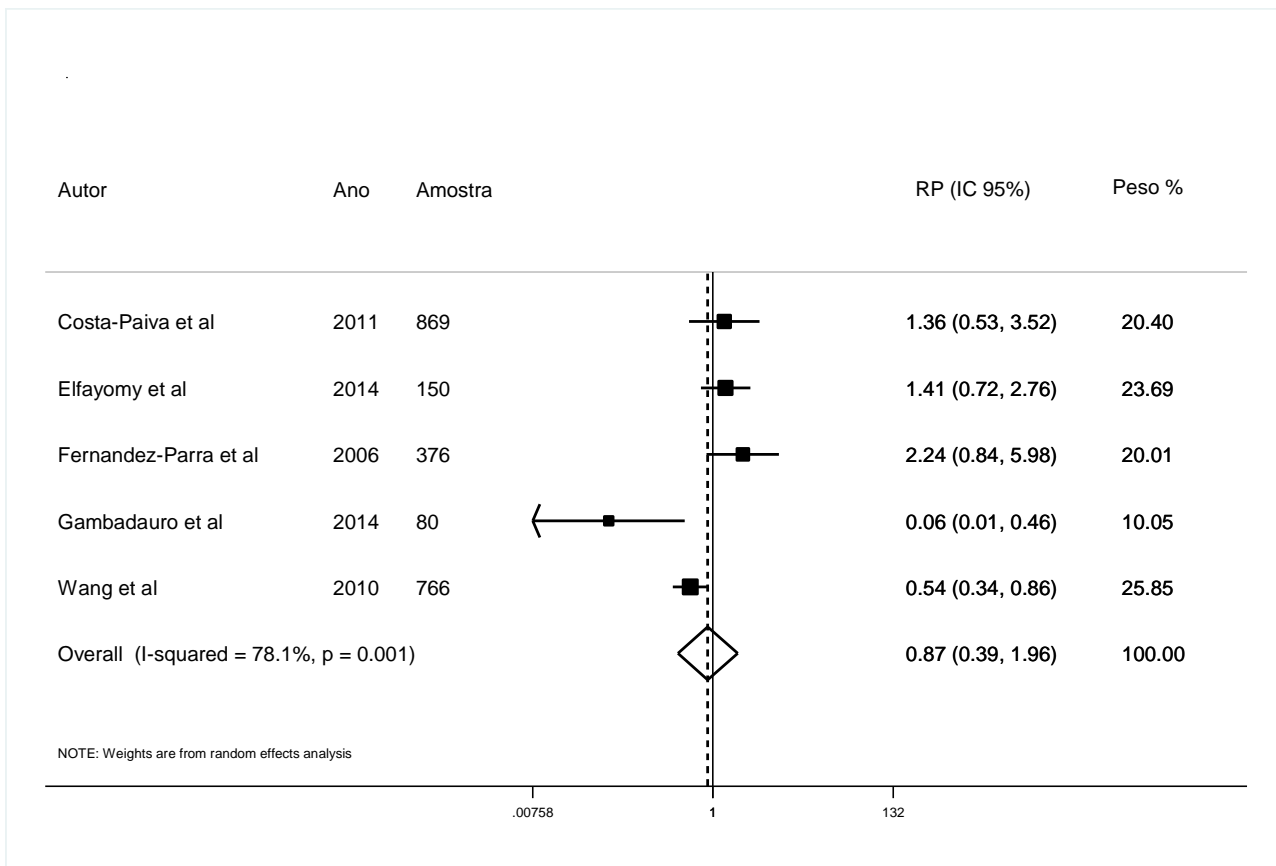


Figura 13. Lesões pré-malignas e malignas em pólipos endometriais de pacientes nulíparas em relação às múltíparas

#### 4.6.10 Tamanho do pólipo endometrial

O tamanho do pólipo também não demonstrou associação com malignidade em pólipos endometriais, segundo resultado descrito em figura 14.

SE

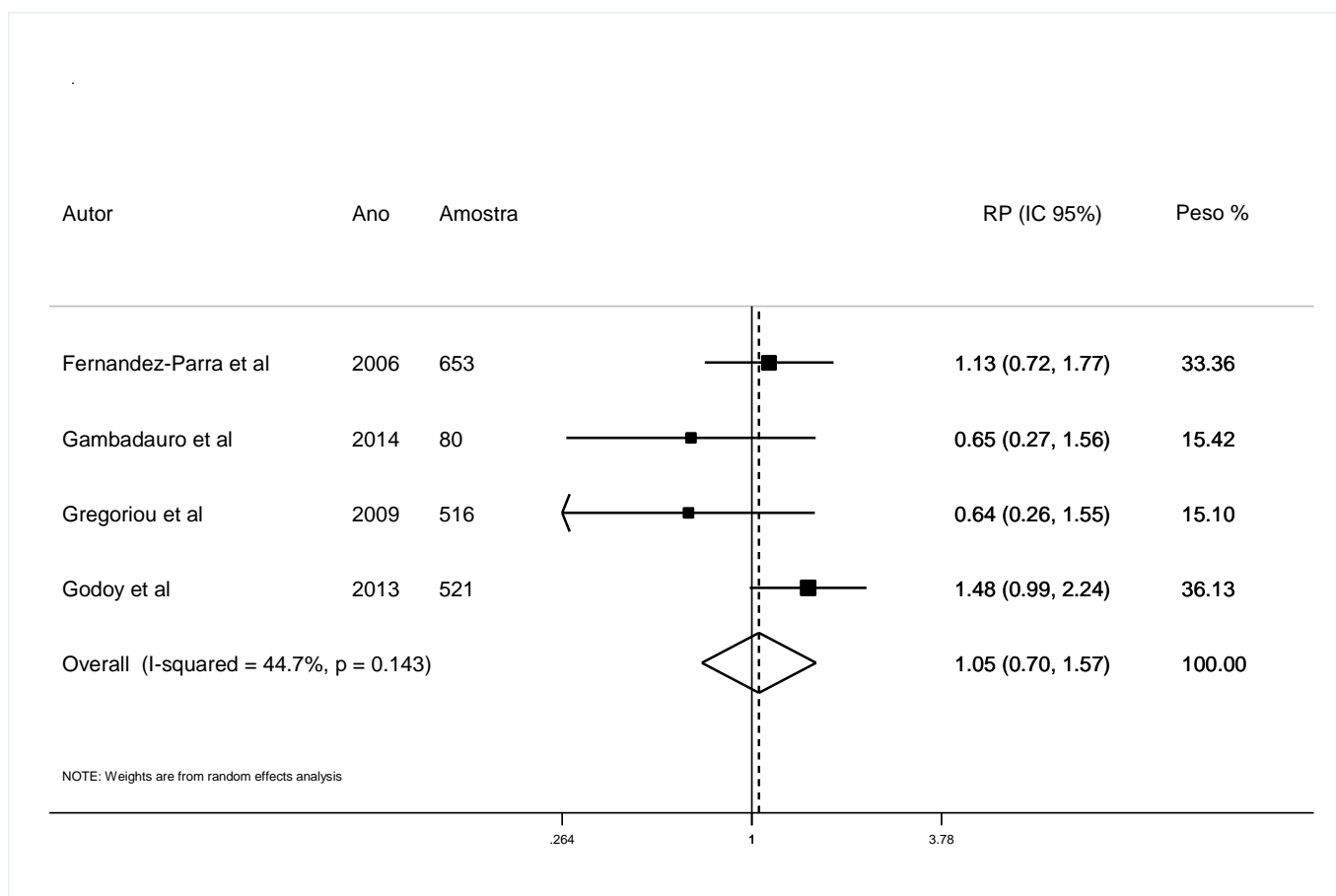


Figura 14. Lesões pré-malignas e malignas em pólipos endometriais  $\geq 2,0$  centímetros em relação a pólipos endometriais  $< 2,0$  centímetros

Tabela 4. Síntese dos fatores associados a lesões pré-malignas e malignas em pólipos

Variáveis	Pacientes com pólipos endometriais (n)	Pacientes com lesões pré-malignas ou malignas em pólipos endometriais (n)	RP*	IC† 95%	I <sup>2</sup> ‡, p
Status menopausal			1,67	1,48 -1,89	78,4%, p 0,00
Pós-menopausa	5650	312			
Pré-menopausa	6428	101			
Idade (em anos)			2,41	1,84-3,16	81,5%, p 0,00
≥ 60	1536	139			
<60	3637	89			
Sangramento uterino anormal			1,47	1,27-1,69	82,4%, p 0,00
Sim	7315	319			
Não	7866	181			
Obesidade			1,41	1,13-1,76	41,2%, p 0,13
Sim	1332	73			
Não	2280	86			
Diabetes mellitus			1,76	1,43-2,16	0,0%, p 0,84
Sim	897	63			
Não	10028	386			
Hipertensão arterial sistêmica			1,50	1,20-1,88	75,9% p 0,00
Sim	3321	193			
Não	7612	256			
Uso de tamoxifeno			1,53	1,06-2,21	0,0%, p 0,62
Sim	604	23			
Não	9153	297			
Câncer de mama			0,83	0,44-1,57	0,0%, p 0,47
Sim	306	9			
Não	2956	115			
Uso de terapia hormonal			0,93	0,67-1,30	31,7%, p 0,09
Sim	1520	40			
Não	10582	419			
Paridade			0,87	0,39-1,96	78,1%, p 0,00
Nulípara	723	23			
Multípara	1518	117			
Tamanho do pólipo endometrial (centímetros)			1,05	0,70-1,57	44,7%, p 0,14
≥ 2	750	27			
< 2	1018	37			

endometriais

\* razão de prevalência

† intervalo de confiança

‡ I-quadrado

§ média do score de qualidade dos estudos

## 5. DISCUSSÃO

### 5.1 Síntese dos principais resultados

Aproximadamente três em cada cem mulheres, apresentam lesões pré-malignas ou malignas em pólipos endometriais. Esse agravo é mais frequente nas mulheres pós-menopausadas, com idade igual ou superior a 60 anos, com sangramento uterino anormal, com hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, obesidade ou usuárias de tamoxifeno em relação àquelas sem tais fatores estudados.

### 5.2 Comparação com a literatura

A prevalência de malignidade em pólipos endometriais encontrada em nosso estudo é similar à encontrada em outras revisões sistemáticas sobre o tema, que estimou a malignidade em 3,23% (52) e 3,1% (40).

Mulheres na pós-menopausa com pólipos endometriais têm maior probabilidade de desenvolver lesões pré-malignas e malignas de endométrio quando comparadas às pacientes pré-menopausadas, sendo que naquelas com idade superior a 60 anos a probabilidade é aproximadamente duas vezes maior. Pacientes com sangramento uterino anormal também têm maior probabilidade de apresentar malignidade nos pólipos endometriais quando relacionadas às pacientes assintomáticas, sendo a patogênese e os mecanismos responsáveis por estas associações complexos e não totalmente estabelecidos (33).

Nas pacientes pós-menopausadas, com idade superior a 60 anos e com sangramento uterino anormal, a investigação minuciosa da cavidade uterina por histeroscopia cirúrgica tem frequente indicação dentre os artigos estudados nesta revisão, assim como em revisões sistemáticas e meta-análise publicadas anteriormente sobre o tema (40, 52). A *American Association of Gynecologic Laparoscopists*, em consenso com as revisões sistemáticas prévias, indica a polipectomia histeroscópica nestes casos para avaliação histológica da lesão.

Entretanto, os demais fatores de associação à malignidade em pólipos endometriais estudados em nossa pesquisa e não avaliados previamente em meta-análises publicadas na literatura mundial, não fazem parte de consenso na literatura científica. Dúvidas ainda existem sobre quais fatores estão associados ao aumento do risco de malignidade nos pólipos endometriais.

Segundo nosso estudo e em concordância com outros estudos que relacionam a obesidade ao câncer de endométrio (11, 12, 90), foi demonstrado que o aumento exagerado do peso pode favorecer o aparecimento de lesões pré-malignas e malignas nos pólipos endometriais (33, 59, 67). Estudos prévios também encontraram associação da obesidade com câncer de endométrio mesmo em mulheres na pré-menopausa, sugerindo ser tal relação de malignidade independente do status menopausal (11, 90).

O *European Code against Cancer Nutrition Working Group*, indica que a perda de peso reduz a incidência do câncer de endométrio, devendo ser indicado mudança de hábitos (dieta e exercícios físicos) a todas estas pacientes (11).

O tamoxifeno, agente com efeito agonista estrogênico no endométrio, associa-se à presença de malignidade em pólipos endometriais, concordante com outras evidências que sugerem maior risco de desenvolvimento de atipias

endometriais em pacientes pós-menopausadas usuárias de tamoxifeno (16, 91). À essas pacientes, indica-se o rastreio pré-tratamento com ultrassonografia transvaginal ou histeroscopia associada à biópsia da lesão, segundo *Committee Opinion* publicado em 2014(16) Dúvidas ainda existem sobre necessidade ou periodicidade de triagem com ultrassonografia transvaginal ou histeroscopia durante o período do tratamento com o tamoxifeno, visto que os estudos incluídos nesta revisão não relatam tempo de uso do medicamento em relação ao aparecimento da lesão pré-maligna ou maligna nos pólipos endometriais.

Em nosso estudo, pacientes com câncer de mama não usuárias de tamoxifeno não tem maior probabilidade de desenvolver lesões pré-malignas ou malignas em pólipos endometriais em relação às pacientes sem câncer de mama, sugerindo ser o uso de tamoxifeno um fator independente na associação à malignidade no pólipo endometrial.

Semelhante a estudos prévios que indicam maior risco de câncer de endométrio em pacientes diabéticas (13, 19, 24), este estudo demonstrou ser o diabetes mellitus importante fator de risco para malignidade em pólipos endometriais, com baixa heterogeneidade entre os estudos incluídos nesta revisão.

A hipertensão arterial sistêmica, doença igualmente crônica e amplamente prevalente na população mundial, também se associa à malignidade em pólipos endometriais segundo essa meta-análise, por mecanismos não totalmente conhecidos (43, 44, 48, 92), sendo a literatura não conclusiva na associação do câncer de endométrio à hipertensão arterial em pacientes sem pólipos endometriais associados. Segundo Soler et al, o risco de câncer de endométrio em pacientes hipertensas permanece mesmo após vários anos do diagnóstico de HAS ou em pacientes tratadas para esta doença.(27)



Evidências científicas que se intensificaram a partir do início dos anos 80 já indicavam o uso de terapia hormonal isolada com estrogênio como fator de risco para câncer de endométrio. Como as pesquisas incluídas nesta revisão são, em sua totalidade, após o ano de 2000, a terapia hormonal utilizada em pacientes com pólipos endometriais foi combinada (estrogênio e progesterona) e, em concordância com os estudos prévios, não está associada à malignidade (3, 28, 29, 93).

Entretanto, embora a literatura evidencie associação da nuliparidade com câncer de endométrio (32, 94), esta meta-análise não encontrou esta relação em pacientes com pólipos endometriais. Uma explicação possível seria o fato de serem incluídos para meta-análise somente cinco estudos (67-69, 82, 87) com dados adequadamente relatados sobre este assunto.

O tamanho do pólipo endometrial, por sua vez, também não demonstrou associação com a presença de lesões pré-malignas e malignas nas lesões endometriais. Uma explanação seria o fato de os estudos incluídos nesta revisão apresentarem diferentes unidades de medidas para a mensuração do tamanho do pólipo, variando em milímetros, centímetros ou volume (62, 64, 66, 69, 70, 80, 82), restando somente quatro estudos com critério de tamanho semelhante (2,0 cm) para esta meta-análise (59, 69, 71, 87). Estudo de revisão sistemática prévio sobre o tema, não conseguiu estabelecer parâmetros para meta-análise por falta de dados consistentes ou idênticos suficientes (52).

Mais pesquisas com variáveis semelhantes analisando o tamanho do pólipo e a paridade são necessárias a fim de avaliar a real associação com a malignidade nos pólipos endometriais.

### 5.3 Limitações e fortalezas do estudo

Encontramos elevada heterogeneidade em alguns fatores estudados (status menopausal, idade, sangramento uterino anormal, paridade e HAS, o que sugere cautela na interpretação dos resultados. Possíveis explicações para esse achado são a inclusão de estudos realizados em diferentes países, com populações específicas (pós-menopausadas ou pré-menopausadas), com tamanho da amostra e delineamentos diversos. Em sua maioria, eram estudos retrospectivos com dados coletados a partir de prontuários médicos ou prospectivos observacionais, que tem pouco poder para estabelecer relação causal. Estudos clínicos randomizados e controlados sobre este tema são de difícil execução (95) , pois até o momento não há concordância na literatura sobre quais pacientes com pólipos endometriais podem ou não fazer parte do grupo controle.

Por outro lado, esta revisão dispõe de cuidados metodológicos como a extensa pesquisa de estudos realizada em bancos de dados essenciais e na literatura cinzenta sem restrição de língua ou ano de publicação, com o objetivo de diminuir o risco de viés de seleção. Utiliza ainda, como critério de inclusão a histeroscopia cirúrgica como critério de extração do pólipo endometrial, técnica padrão-ouro para esta condição. Possíveis causas de heterogeneidade foram investigadas por meio de metarregressão e análises de sensibilidade de subgrupos.

A revisão sumarizou uma amostra de grande tamanho, fornecendo uma estimativa mais precisa da prevalência de malignidade nos pólipos endometriais, além de estudar fatores de associação não analisados em revisões sistemáticas ou meta-análises prévias.

## 6 - CONCLUSÃO

Segundo esta revisão sistemática e meta-análise, a presença de lesões pré-malignas e malignas em pólipos endometriais varia de acordo com o subgrupo analisado, sendo mais frequente nas pacientes com idade  $\geq 60$  anos, pós-menopausadas, com sangramento uterino anormal, hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, obesidade ou em uso de tamoxifeno.

Uma abordagem efetiva e individualizada no tratamento de pacientes com pólipos endometriais é, portanto, recomendada, considerando a associação da malignidade da lesão endometrial com fatores clínicos e demográficos.

Estudos futuros com métodos adequados para avaliar causalidade assim como pesquisas com o objetivo de estabelecer a etiopatologia dos pólipos endometriais, incluindo a avaliação de receptores hormonais, proliferação imuno-histoquímica e marcadores de apoptose celular são importantes para determinar o potencial de malignidade e estabelecer um consenso para o manejo dos pólipos endometriais.

## 7. REFERÊNCIAS

1. Estimativa 2016: Incidência de câncer no Brasil. Instituto Nacional do Câncer 2015;Rio de Janeiro.
2. American Cancer Society: Cancer Facts and Figures 2016. Atlanta, Ga: American Cancer Society2016 [updated July 7, 2016.
3. Sorosky JI. Endometrial cancer. *Obstet Gynecol.* 2012;120(2 Pt 1):383-97.
4. Chandra V, Kim JJ, Benbrook DM, Dwivedi A, Rai R. Therapeutic options for management of endometrial hyperplasia. *J Gynecol Oncol.* 2016;27(1):e8.
5. Widra EA, Dunton CJ, McHugh M, Palazzo JP. Endometrial hyperplasia and the risk of carcinoma. *Int J Gynecol Cancer.* 1995;5(3):233-5.
6. Jabbour HN, Kelly RW, Fraser HM, Critchley HO. Endocrine regulation of menstruation. *Endocr Rev.* 2006;27(1):17-46.
7. Medh RD, Thompson EB. Hormonal regulation of physiological cell turnover and apoptosis. *Cell Tissue Res.* 2000;301(1):101-24.
8. Horne FM, Blithe DL. Progesterone receptor modulators and the endometrium: changes and consequences. *Hum Reprod Update.* 2007;13(6):567-80.
9. Deligdisch L. Hormonal pathology of the endometrium. *Mod Pathol.* 2000;13(3):285-94.
10. Brown SB, Hankinson SE. Endogenous estrogens and the risk of breast, endometrial, and ovarian cancers. *Steroids.* 2015;99(Pt A):8-10.
11. Anderson AS, Key TJ, Norat T, Scoccianti C, Cecchini M, Berrino F, et al. European Code against Cancer 4th Edition: Obesity, body fatness and cancer. *Cancer Epidemiol.* 2015;39 Suppl 1:S34-45.

12. Kaaks R, Lukanova A, Kurzer MS. Obesity, endogenous hormones, and endometrial cancer risk: a synthetic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2002;11(12):1531-43.
13. Shoff SM, Newcomb PA. Diabetes, body size, and risk of endometrial cancer. *Am J Epidemiol.* 1998;148(3):234-40.
14. Thomas CC, Wingo PA, Dolan MS, Lee NC, Richardson LC. Endometrial cancer risk among younger, overweight women. *Obstet Gynecol.* 2009;114(1):22-7.
15. Schouten LJ, Goldbohm RA, van den Brandt PA. Anthropometry, physical activity, and endometrial cancer risk: results from the Netherlands Cohort Study. *J Natl Cancer Inst.* 2004;96(21):1635-8.
16. Committee Opinion No. 601: Tamoxifen and uterine cancer. *Obstet Gynecol.* 2014;123(6):1394-7.
17. Sismondi P, Biglia N, Volpi E, Gai M, de Grandis T. Tamoxifen and endometrial cancer. *Ann N Y Acad Sci.* 1994;734:310-21.
18. Fisher B, Costantino JP, Redmond CK, Fisher ER, Wickerham DL, Cronin WM. Endometrial cancer in tamoxifen-treated breast cancer patients: findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-14. *J Natl Cancer Inst.* 1994;86(7):527-37.
19. Liao C, Zhang D, Mungo C, Tompkins DA, Zeidan AM. Is diabetes mellitus associated with increased incidence and disease-specific mortality in endometrial cancer? A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Gynecol Oncol.* 2014;135(1):163-71.
20. Friberg E, Orsini N, Mantzoros CS, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of endometrial cancer: a meta-analysis. *Diabetologia.* 2007;50(7):1365-74.

21. Terry P, Baron JA, Weiderpass E, Yuen J, Lichtenstein P, Nyren O. Lifestyle and endometrial cancer risk: a cohort study from the Swedish Twin Registry. *Int J Cancer*. 1999;82(1):38-42.
22. Anderson KE, Anderson E, Mink PJ, Hong CP, Kushi LH, Sellers TA, et al. Diabetes and endometrial cancer in the Iowa women's health study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2001;10(6):611-6.
23. Morice P, Leary A, Creutzberg C, Abu-Rustum N, Darai E. Endometrial cancer. *Lancet*. 2016;387(10023):1094-108.
24. Shikata K, Ninomiya T, Kiyohara Y. Diabetes mellitus and cancer risk: review of the epidemiological evidence. *Cancer Sci*. 2013;104(1):9-14.
25. Petridou E, Koukoulomatis P, Alexe DM, Voulgaris Z, Spanos E, Trichopoulos D. Endometrial cancer and the IGF system: a case-control study in Greece. *Oncology*. 2003;64(4):341-5.
26. Nagamani M, Stuart CA. Specific binding and growth-promoting activity of insulin in endometrial cancer cells in culture. *Am J Obstet Gynecol*. 1998;179(1):6-12.
27. Soler M, Chatenoud L, Negri E, Parazzini F, Franceschi S, la Vecchia C. Hypertension and hormone-related neoplasms in women. *Hypertension*. 1999;34(2):320-5.
28. Practice Bulletin No. 149: Endometrial cancer. *Obstet Gynecol*. 2015;125(4):1006-26.
29. Hamet P. Cancer and hypertension. An unresolved issue. *Hypertension*. 1996;28(3):321-4.
30. Chlebowski RT, Anderson GL. Menopausal hormone therapy and cancer: changing clinical observations of target site specificity. *Steroids*. 2014;90:53-9.

31. Furness S, Roberts H, Marjoribanks J, Lethaby A. Hormone therapy in postmenopausal women and risk of endometrial hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012(8):CD000402.
32. Wu Q, Li Y, Tu C, Zhu J, Qian K, Feng T, et al. Parity and endometrial cancer risk: a meta-analysis of epidemiological studies. *Sci Rep.* 2015;5:14243.
33. Hileeto D, Fadare O, Martel M, Zheng W. Age dependent association of endometrial polyps with increased risk of cancer involvement. *World J Surg Oncol.* 2005;3(1):8.
34. Zeleniuch-Jacquotte A, Akhmedkhanov A, Kato I, Koenig KL, Shore RE, Kim MY, et al. Postmenopausal endogenous oestrogens and risk of endometrial cancer: results of a prospective study. *Br J Cancer.* 2001;84(7):975-81.
35. Cohen I. Endometrial polyps in pre-and postmenopausal women: factors associated with malignancy. *Maturitas.* 2008;59(1):99-100.
36. Lev-Sagie A, Hamani Y, Imbar T, Hurwitz A, Lavy Y. The significance of intrauterine lesions detected by ultrasound in asymptomatic postmenopausal patients. *BJOG.* 2005;112(3):379-81.
37. Torres ML, Weaver AL, Kumar S, Uccella S, Famuyide AO, Cliby WA, et al. Risk factors for developing endometrial cancer after benign endometrial sampling. *Obstet Gynecol.* 2012;120(5):998-1004.
38. Antunes A, Jr., Costa-Paiva L, Arthuso M, Costa JV, Pinto-Neto AM. Endometrial polyps in pre- and postmenopausal women: factors associated with malignancy. *Maturitas.* 2007;57(4):415-21.
39. Tjarks M, Van Voorhis BJ. Treatment of endometrial polyps. *Obstet Gynecol.* 2000;96(6):886-9.

40. Lieng M, Istre O, Qvigstad E. Treatment of endometrial polyps: a systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2010;89(8):992-1002.
41. Dreisler E, Stampe Sorensen S, Ibsen PH, Lose G. Prevalence of endometrial polyps and abnormal uterine bleeding in a Danish population aged 20-74 years. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009;33(1):102-8.
42. Dal Cin P, De Wolf F, Klerckx P, Van Den Berghe H. The 6p21 chromosome region is nonrandomly involved in endometrial polyps. *Gynecol Oncol.* 1992;46(3):393-6.
43. Maia J, Maltez A, Athayde C, Coutinho E. Proliferation profile of endometrial polyps in post-menopausal women. *Maturitas.* 2001;40(3):273-81.
44. Indraccolo U, Di Iorio R, Matteo M, Corona G, Greco P, Indraccolo SR. The pathogenesis of endometrial polyps: a systematic semi-quantitative review. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2013;34(1):5-22.
45. Lopes RG, Baracat EC, de Albuquerque Neto LC, Ramos JF, Yatabe S, Depesr DB, et al. Analysis of estrogen- and progesterone-receptor expression in endometrial polyps. *J Minim Invasive Gynecol.* 2007;14(3):300-3.
46. Sant'Ana E, Nogueira A, Candido F, Zambelli L, Zucoloto S. Immunohistochemical expression of estrogen and progesterone receptors in endometrial polyps and adjacent endometrium in postmenopausal women. *Maturitas.* 2004;49(3):229-33.
47. Campaner A, Carvalho S, Lima S, Santos R, Galvão M, Ribeiro P, et al. Avaliação histológica de pólipos endometriais em mulheres após a menopausa e correlação com o risco de malignização *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2006;28(1):18-23.



48. Nappi L, Indraccolo U, Di Spiezio Sardo A, Gentile G, Palombino K, Castaldi MA, et al. Are diabetes, hypertension, and obesity independent risk factors for endometrial polyps? *J Minim Invasive Gynecol.* 2009;16(2):157-62.
49. Golan A, Cohen-Sahar B, Keidar R, Condrea A, Ginath S, Sagiv R. Endometrial polyps: symptomatology, menopausal status and malignancy. *Gynecol Obstet Invest.* 2010;70(2):107-12.
50. American Association of Gynecologic Laparoscopists. AAGL practice report: practice guidelines for the diagnosis and management of endometrial polyps. *J Minim Invasive Gynecol.* 2012;19(1):3-10.
51. Lieng M, Qvigstad E, Sandvik L, Jorgensen H, Langebrekke A, Istre O. Hysteroscopic resection of symptomatic and asymptomatic endometrial polyps. *J Minim Invasive Gynecol.* 2007;14(2):189-94.
52. Lee SC, Kaunitz AM, Sanchez-Ramos L, Rhatigan RM. The oncogenic potential of endometrial polyps: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2010;116(5):1197-205.
53. Dreisler E, Rahimi S. The oncogenic potential of endometrial polyps: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2011;118(2 Pt 1):361; author reply -2.
54. Arslan S, Gokmen O, Tuncay G. The office hysteroscopic evaluation of postmenopausal patients. *Arch Gynecol Obstet.* 2004;270(1):31-3.
55. Bakour SH, Khan KS, Gupta JK. The risk of premalignant and malignant pathology in endometrial polyps. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2000;79(4):317-20.
56. Dibi R, Vanin C, Rocha K, Almeida S, Ayub A, Pessini S. Endometrial polyps in postmenopausal women: malignancy after hysteroscopy resection. *Gynecol Surg.* 2012;9(Suppl 1):S94.

57. Domingues AP, Lopes H, Dias I, De Oliveira CF. Endometrial polyps in postmenopausal women. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2009;88(5):618-20.
58. Drakontaidis A, Konstatidou A, Cumashi E, Pavlakis E, Skolarikos P. Endometrial polyps and risk factors for malignancy in postmenopausal women *Maturitas* 2012;71(Suppl 1):S78.
59. Gregoriou O, Konidaris S, Vrachnis N, Bakalianou K, Salakos N, Papadias K, et al. Clinical parameters linked with malignancy in endometrial polyps. *Climacteric.* 2009;12(5):454-8.
60. Grigoriadis C, Zygouris D, Androutsopoulos G, Arnogiannaki N, Terzakis E. Hysteroscopic findings and occurrence of malignancy in postmenopausal women diagnosed with endometrial polyps: a 5-year review. *Maturitas.* 2012;71(Suppl 1):S26.
61. Papadia A, Gerbaldo D, Fulcheri E, Ragni N, Menoni S, Zanardi S, et al. The risk of premalignant and malignant pathology in endometrial polyps: should every polyp be resected? *Minerva Ginecol.* 2007;59(2):117-24.
62. Azevedo J. Avaliação da taxa de malignidade de pólipos endometriais e dos fatores de risco associados Base de teses da CAPES: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2013.
63. Baiocchi G, Mancini N, Pazzaglia M, Giannone L, Burnelli L, Giannone E, et al. Malignancy in endometrial polyps: a 12-year experience. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;201(5):462 e1-4.
64. Ben-Arie A, Goldchmit C, Laviv Y, Levy R, Caspi B, Huszar M, et al. The malignant potential of endometrial polyps. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2004;115(2):206-10.

65. Cano GE, Guillén MP, Berral AE, Sanchez VE, Dávalos JJS. Malignant potential of endometrial polyps. *Gynecol Surg.* 2010;7(Suppl 1):S178.
66. Cavkaytar S, Kokanali MK, Ceran U, Topcu HO, Sirvan L, Doganay M. Roles of sonography and hysteroscopy in the detection of premalignant and malignant polyps in women presenting with postmenopausal bleeding and thickened endometrium. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014;15(13):5355-8.
67. Costa-Paiva L, Godoy CE, Jr., Antunes A, Jr., Caseiro JD, Arthuso M, Pinto-Neto AM. Risk of malignancy in endometrial polyps in premenopausal and postmenopausal women according to clinicopathologic characteristics. *Menopause.* 2011;18(12):1278-82.
68. Elfayomy AK, Soliman BS. Risk Factors Associated with the Malignant Changes of Symptomatic and Asymptomatic Endometrial Polyps in Premenopausal Women. *J Obstet Gynaecol India.* 2015;65(3):186-92.
69. Fernandez-Parra J, Rodriguez Oliver A, Lopez Criado S, Parrilla Fernandez F, Montoya Ventoso F. Hysteroscopic evaluation of endometrial polyps. *Int J Gynaecol Obstet.* 2006;95(2):144-8.
70. 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.
71. Godoy CE, Antunes A, Morais SS, Pinto-Neto AM, Costa-Paiva L. Accuracy of sonography and hysteroscopy in the diagnosis of premalignant and malignant polyps in postmenopausal women. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2013;35(6):243-8.
72. Kassab A, Trotter P, Fox R. Risk of cancer in symptomatic postmenopausal women with endometrial polyps at scan. *J Obstet Gynaecol.* 2008;28(5):522-5.

73. Kilicdag E, Haydardedeoglu B, Cok T, Parlakgumus A, Simsek E, Bolat F. Polycystic ovary syndrome and increased polyp numbers as risk factors for malignant transformation of endometrial polyps in premenopausal women. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. 2011;112(3):200-3.
74. 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.
75. Machtinger R, Korach J, Padoa A, Fridman E, Zolti M, Segal J, et al. Transvaginal ultrasound and diagnostic hysteroscopy as a predictor of endometrial polyps: risk factors for premalignancy and malignancy. *Int J Gynecol Cancer*. 2005;15(2):325-8.
76. Miranda S, Gomes M, Silva I, Girao M. Endometrial polyps: clinical and epidemiological aspects and analysis of polymorphisms. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2010;32(7):327-33.
77. Povedano C, Partera T, Arjona B, Velasco S, Monserrat J. Risk of malignance of endometrial polyps. *Gynecol Surg*. 2012;9(Suppl 1):S84.
78. Ricciardi E, Vecchione A, Marci R, Schimberni M, Frega A, Maniglio P, et al. Clinical factors and malignancy in endometrial polyps. Analysis of 1027 cases. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2014;183:121-4.
79. Savelli L, De Iaco P, Santini D, Rosati F, Ghi T, Pignotti E, et al. Histopathologic features and risk factors for benignity, hyperplasia, and cancer in endometrial polyps. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;188(4):927-31.
80. Shushan A, Revel A, Rojansky N. How often are endometrial polyps malignant? *Gynecol Obstet Invest*. 2004;58(4):212-5.

81. 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.
82. Wang J, Zhao J, Lin J. Opportunities and risk factors for premalignant and malignant transformation of endometrial polyps: management strategies. *J Minim Invasive Gynecol.* 2010;17(1):53-8.
83. Pardal C, Barros N, Nogueira-Silva C, Rocha A, Serrano P, Pena D. Endometrial polyps in asymptomatic postmenopausal women: are they dangerous? *International Journal of Gynecology and Obstetrics.* 2012;119:S640.
84. The Alfred Hospital MU, National ICT Australia and the University of London. Covidence Prahran Vic: Alfred Health: Available from: <https://www.covidence.org/>

2013

85. Munn Z, Moola S, Lisy K, Riitano D, Tufanaru C. Methodological guidance for systematic reviews of observational epidemiological studies reporting prevalence and cumulative incidence data. *Int J Evid Based Healthc.* 2015;13(3):147-53.
86. Munn Z, Moola S, Riitano D, Lisy K. The development of a critical appraisal tool for use in systematic reviews addressing questions of prevalence. *Int J Health Policy Manag.* 2014;3(3):123-8.
87. Gambadauro P, Martínez-Maestre M, Schneider J, Torrejón R. Endometrial polyp or neoplasia? A case-control study in women with polyps at ultrasound. *Climacteric.* 2015;18(3):399-404.
88. Köroğlu N, Sudolmus S, Bakar Z, Sarioğlu E, Dansuk R. Hysteroscopic confirmation of endometrial polyps. *Gynecol Surg.* 2013;10(Suppl 1):S37.

89. Grigoriadis C, Zygouris D, Derdelis G, Apostolou G, Papakonstantinou E, Terzakis E. Removal of endometrial polyps by operative hysteroscopy and occurrence of malignancy. *Gynecol Surg.* 2010;7(Suppl 1):S102.
90. Wise M, Jordan V, Lagas A, Showell M, Wong N, Lensen S, et al. Obesity and endometrial hyperplasia and cancer in premenopausal women: A systematic review. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;214(6):689.e1-.e17.
91. Cohen I. Endometrial pathologies associated with postmenopausal tamoxifen treatment. *Gynecol Oncol.* 2004;94(2):256-66.
92. El-Hamarneh T, Hey-Cunningham AJ, Berbic M, Al-Jefout M, Fraser IS, Black K. Cellular immune environment in endometrial polyps. *Fertil Steril.* 2013;100(5):1364-72.
93. Grady D, Gebretsadik T, Kerlikowske K, Ernster V, Petitti D. Hormone replacement therapy and endometrial cancer risk: a meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 1995;85(2):304-13.
94. Abacjew-Chmylk A, Chmylko L, Wydra D, Olszewska H, Kobiela P, Ciach K. Multiple multiparity is a negative prognostic factor for endometrial cancer in Poland. *Ginekol Pol.* 2016;87(3):178-82.
95. Timmermans A, Veersema S, van Kerkvoorde TC, van der Voet LF, Opmeer BC, Bongers MY, et al. Should endometrial polyps be removed in patients with postmenopausal bleeding?-an assessment of study designs and report of a failed randomised controlled trial (ISRCTN73825127). *BJOG.* 2009;116(10):1391-5.

## 8. APÊNDICES

```
Meta-regression                Number of obs =      37
REML estimate of between-study variance    tau2           = .000155
% residual variation due to heterogeneity   I-squared_res  = 73.67%
Proportion of between-study variance explained  Adj R-squared  = 12.01%
With Knapp-Hartung modification
```

```
-----
      _ES |      Coef.   Std. Err.      t    P>|t|     [95% Conf. Interval]
-----+-----
score_qual~e |   .0048348   .0036902    1.31   0.199   - .0026567   .0123264
      _cons |   .0227559   .0088432    2.57   0.014    .0048033   .0407086
-----
```

### Apêndice 1. Metarregressão da qualidade dos estudos

```
Meta-regression                Number of obs =      37
REML estimate of between-study variance    tau2           = .000172
% residual variation due to heterogeneity   I-squared_res  = 74.47%
Proportion of between-study variance explained  Adj R-squared  =  2.21%
With Knapp-Hartung modification
```

```
-----
      _ES |      Coef.   Std. Err.      t    P>|t|     [95% Conf. Interval]
-----+-----
n_pacpolipos | -6.46e-06   4.94e-06   -1.31   0.200   - .0000165   3.58e-06
      _cons |   .0384132   .0044578    8.62   0.000    .0293634   .0474631
-----
```

### Apêndice 2. Metarregressão do tamanho da amostra

Meta-regression Number of obs = 37  
REML estimate of between-study variance tau2 = .000184  
% residual variation due to heterogeneity I-squared\_res = 79.16%  
Proportion of between-study variance explained Adj R-squared = -4.41%  
With Knapp-Hartung modification

---

_ES	Coef.	Std. Err.	t	P> t	[95% Conf. Interval]	
Ano	.0000668	.0009085	0.07	0.942	-.0017775	.0019111
_cons	-.1002665	1.825725	-0.05	0.957	-3.806686	3.606153

---

### Apêndice 3. Metarregressão do ano de publicação.

---

Teste	Coef.	Std. Err.	t	P> t	[IC 95%]	
slope	.0092642	.003294	2.81	0.008	.002577	.0159514
bias	2.978677	.4958234	6.01	0.000	1.972102	3.985252

---

### Apêndice 4. Teste de Egger