

**MIRIAM SIESLER NÓBREGA BELISIÁRIO**

---

**RECEPTORES DE ESTRÓGENO  
E PROGESTERONA EM PÓLIPOS  
ENDOMETRIAIS E ENDOMÉTRIO  
NA PÓS-MENOPAUSA**

---

**Dissertação de Mestrado**

**ORIENTADORA: Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. ILZA MARIA URBANO MONTEIRO**

**UNICAMP  
2002**

**MIRIAM SIESLER NÓBREGA BELISIÁRIO**

---

**RECEPTORES DE ESTRÓGENO  
E PROGESTERONA EM PÓLIPOS  
ENDOMETRIAIS E ENDOMÉTRIO  
NA PÓS-MENOPAUSA**

---

Dissertação de Mestrado apresentada à  
Pós-Graduação da Faculdade de Ciências  
Médicas da Universidade Estadual de  
Campinas para obtenção do Título de  
Mestre em Tocoginecologia, área de  
Tocoginecologia

**ORIENTADORA: Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. ILZA MARIA URBANO MONTEIRO**

**UNICAMP  
2002**

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA  
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS  
UNICAMP**

B412r Belisiário, Miriam Siesler Nóbrega  
Receptores de estrógeno e progesterona em pólipos  
endometriais e endométrio na pós-menopausa / Miriam  
Siesler Nóbrega Belisiário. Campinas, SP : [s.n.], 2002.

Orientador: Ilza Maria Urbano Monteiro  
Dissertação (Mestrado) Universidade Estadual de  
Campinas. Faculdade de Ciências Médicas.

1. Menopausa. 2. Endométrio. 3. Histeroscopia. 4.  
Imunohistoquímica. I. Ilza Maria Urbano Monteiro. II.  
Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de  
Ciências Médicas. III. Título.

## **BANCA EXAMINADORA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

**Aluna: MIRIAM SIESLER NÓBREGA BELISIÁRIO**

**Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. ILZA MARIA URBANO MONTEIRO**

### **Membros:**

**1.**

**2.**

**3.**

**Curso de Pós-Graduação em Tocoginecologia da Faculdade  
de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas**

**Data: 26/02/2002**

## ***Dedico este trabalho...***

*aos meus pais, Reginaldo e Zuleica,  
pelo inestimável incentivo e confiança  
durante toda a minha formação profissional e pessoal.*

*ao meu esposo Marcelo,  
pela compreensão durante esta árdua fase.*

*ao meu filho Vinícius...*

*à minha avó Carolina,  
pela confiança que sempre teve em mim*

# Agradecimentos

---

*À Profª. Drª. Ilza Maria Urbano Monteiro, pela confiança desde o início deste trabalho. Mais do que orientadora tornou-se uma amiga, uma profissional a quem devo muito do que aprendi nestes anos de medicina.*

*Ao Prof. Dr. Marcelo Alvarenga, profissional com extrema reputação, digno do título professor, sem a ajuda do qual este estudo não teria se realizado. Deixo nestas poucas palavras o meu profundo agradecimento.*

*Ao Dr. Aloísio José Bedone, pelo prestimoso auxílio na elaboração deste estudo, cujos ensinamentos me acompanharão sempre.*

*À Drª. Mary e ao Dr. Carlos Alberto Petta, por me auxiliarem com suas críticas.*

*À Dra. Liliana e Dr. José Vassalo, profissionais competentes, os quais auxiliaram em todos os momentos necessários para realização deste estudo.*

*Ao Dr. Caio Lett, Dra. Daniela Yella e Dr. Marcus Vinícius Menezes, pelo inestimável apoio na realização deste trabalho.*

*À Glauce, Marisa, Rose e demais funcionários do Laboratório de Patologia Experimental, pela imensa colaboração neste estudo, sem a qual este não seria possível.*

*À Darci, da Anatomia Patológica, pela imensurável ajuda na separação dos blocos de parafina.*

*À Margareth, por todo o período da pós-graduação, sempre disponível para solucionar nossos problemas.*

*À Sueli Chaves, pelo incentivo e confiança na elaboração final deste trabalho.*

*Aos funcionários da ASTEC, pela finalização deste estudo.*

*Ao Edson, estatístico, pela pronta e árdua análise dos dados.*

*À Rosana, coordenadora do Centro de Saúde Santa Lúcia, pelo intenso apoio durante a realização deste trabalho.*

*Às pacientes, sempre dispostas a ajudar, sem as quais certamente a medicina não evoluiria*

*À FAPESP, pelo financiamento desta pesquisa.*

# Sumário

---

Símbolos, Siglas e Abreviaturas	
Resumo	
Summary	
1. Introdução .....	14
2. Objetivos .....	30
2.1. Objetivo geral .....	30
2.2. Objetivos específicos .....	30
3. Sujeitos e Métodos.....	32
3.1. Desenho do estudo .....	32
3.2. Tamanho amostral .....	32
3.3. Seleção de sujeitos .....	32
3.3.1. Critérios de inclusão.....	33
3.3.2. Critério de exclusão .....	33
3.4. Variáveis e conceitos .....	33
3.5. Técnicas, testes e exames.....	35
3.6. Leitura da lâmina.....	37
3.7. Instrumento para coleta de dados.....	42
3.8. Coleta de dados .....	42
3.9. Processamento e análise dos dados .....	44
3.10. Aspectos éticos.....	45
3.10.1. Consentimento Livre e Esclarecido .....	46
4. Resultados .....	47
4.1. Descrição da amostra .....	47
4.2. Resultados observados quanto aos receptores de estrógeno.....	49
4.3. Resultados observados quanto aos receptores de progesterona .....	52
4.4. Resultados observados na comparação entre os receptores de estrógeno e progesterona no pólipó e no endométrio adjacente.....	56
4.5. Resultados observados quando comparados os resultados dos receptores hormonais do pólipó com os do endométrio adjacente .....	58
5. Discussão.....	61
6. Conclusões .....	74
7. Referências Bibliográficas.....	76
8. Bibliografia de Normatizações .....	86
9. Anexos .....	87
9.1. Anexo 1 – Ficha de Coleta de Dados.....	87
9.2. Anexo 2 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	89

# Símbolos, Siglas e Abreviaturas

---

<b>BSA</b>	Soro albumina bovina
<b>CAISM</b>	Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher
<b>cm</b>	Centímetro(s)
<b>Cód</b>	Código
<b>DAB</b>	3-3' – Diaminobenzidina
<b>DMSO</b>	Dimetilsulfóxido
<b>DP</b>	Desvio padrão
<b>FAPESP</b>	Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo
<b>FCM</b>	Faculdade de Ciências Médicas
<b>g</b>	grama(s)
<b>HC</b>	Hospital das Clínicas
<b>HE</b>	Hematoxilina-eosina
<b>H<sub>2</sub>O<sub>2</sub></b>	Água oxigenada
<b>IMC</b>	Índice de massa corpórea
<b>kg</b>	Quilograma
<b>m<sup>2</sup></b>	Metro quadrado
<b>ml</b>	Mililitro(s)
<b>mm</b>	Milímetro(s)

<b>PBS</b>	Solução salina tamponada com fosfato
<b>PgR</b>	Receptor de progesterona
<b>p-valor</b>	Probabilidade-significância estatística
<b>RE</b>	Receptor de estrógeno
<b>RP</b>	Receptor de progesterona
<b>TRH</b>	Terapia de reposição hormonal
<b>°C</b>	Grau Celsius
<b>μl</b>	Microlitro(s)
<b>μm</b>	Micrômetro
<b>%</b>	Porcentagem
<b>α</b>	Erro tipo I – critério estatístico

# Resumo

---

**OBJETIVOS:** Avaliar receptores de estrógeno e progesterona em pólipos endometriais e no endométrio adjacente, de mulheres na pós-menopausa, e comparar os receptores de estrógeno e progesterona do pólipo com os do endométrio adjacente. **SUJEITOS E MÉTODO:** Foi realizado um estudo descritivo de corte transversal, com 39 pacientes submetidas à exérese histeroscópica de pólipo endometrial e à biópsia do endométrio adjacente no Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher da Universidade Estadual de Campinas e no Centro Médico de Campinas, no período entre janeiro de 2000 e dezembro de 2001. Após a realização da polipectomia e da biópsia de endométrio estes dois tecidos foram processados e analisados imuno-histoquimicamente para os receptores de estrógeno e progesterona. Para análise estatística foram utilizados uma análise descritiva e teste qui-quadrado para igualdade de proporções. **RESULTADOS:** Observou-se 100% de presença de receptores de estrógeno nas células glandulares e estromais, no pólipo e no endométrio adjacente; o receptor de progesterona foi demonstrado em quase todas as amostras. Aproximadamente 60% dos casos se coraram na

mesma intensidade para os receptores de estrógeno e para os receptores de progesterona, tanto nas células glandulares e estromais do pólipó e nas células glandulares do endométrio. Apenas nas células estromais do endométrio não houve diferença estatisticamente significativa. Com relação à porcentagem de células coradas, não se observou diferenças entre os receptores de estrógeno e de progesterona no pólipó ou no endométrio. Na maioria dos casos os receptores de estrógeno nas células glandulares e nas estromais foram corados com a mesma intensidade no pólipó e no endométrio. Os receptores de progesterona apresentaram coloração das células glandulares na mesma intensidade no pólipó e no endométrio em 69% dos casos, enquanto nas células estromais este fato ocorreu em 41%. Ressalta-se que 54% dos casos apresentaram células estromais mais intensamente coradas no pólipó em relação ao endométrio adjacente. Observamos que uma maior proporção de células glandulares e estromais se coraram para o receptor progesterona no pólipó quando comparado com o endométrio adjacente. **CONCLUSÃO:** Este estudo evidenciou a existência de receptores de estrógeno em todas as amostras avaliadas, e de receptores de progesterona em quase todas. Mostrou também, que os receptores de estrógeno não se expressam em maior quantidade e intensidade que os receptores de progesterona e que não houve maior expressão dos receptores de estrógeno RE no pólipó em comparação com o endométrio.

# Summary

---

**OBJECTIVES:** To examine the proportion of oestrogen receptor and progesterone receptor expression in the glandular and stromal cells of endometrial polyps and surrounding endometrial tissue in postmenopausal women. To compare staining between both receptors in each cell layer, for each receptor between cell layers in each tissue, and for each receptor and per cell layer between polyps and surrounding endometrium. **METHODS:** Endometrial polyps and surrounding endometrial tissue were hysteroscopically resected from 39 postmenopausal women treated at the Department of Gynaecology, University of Campinas and Medical Center of Campinas, Brazil. Glandular and stromal cells of both tissues were immunocytochemically examined using the monoclonal antibodies. For statistical analysis were used descriptive analysis and qui quadrado test. **RESULTS:** The oestrogen receptor were present in 100% of the glandular and stromal cells of postmenopausal endometrial polyps and the surrounding endometrium; the progesterone receptor were demonstrated in almost all cases. Approximately in 60% of cases oestrogen receptor staining was in a similar intensity compared with progesterone receptor expression, in the glandular and

stromal cells of postmenopausal endometrial polyps and the surrounding endometrium. Only in the stromal cells of the endometrium there wasn't statistically significance. There was no difference in the proportion of the staining cells between oestrogen receptor and progesterone receptor in the polyp or in the endometrial tissue. In the almost all cases the oestrogen receptor in the glandular and stromal cells were staining in a similar intensity in the polyp and in the endometrium. The progesterone receptor expression in the glandular cells was similar in the polyp and in the endometrium in 69% of cases, but in the stromal cells it isn't happened in 41%. Furthermore, in 54% of cases progesterone receptor staining in the stromal cells were more intense in the polyp compared with surrounding endometrial tissue. Glandular and stromal cells expressed progesterone receptor in more proportion in the polyp compared with progesterone receptor expression in the surrounding endometrium. **CONCLUSION:** Postmenopausal endometrial polyps and surrounding endometrial tissue always show expression of oestrogen receptor, and in almost all cases show progesterone receptor. The oestrogen receptor wasn't expressed in more proportion and intensity than the progesterone receptor, and there wasn't more expression of oestrogen receptor in the polyps compared with the surrounding endometrial tissue.

# 1. Introdução

---

A menopausa compreende uma fase importante da vida da mulher e é definida como a cessação permanente da menstruação, em consequência da falência ovariana. Inúmeros estudos realizados nas últimas décadas têm mostrado associação entre a queda do nível estrogênico determinada pela falência ovariana e o aumento na incidência de algumas doenças. Dentre essas se destacam, pela sua importância, a osteoporose e a doença cardiovascular.

A osteoporose afeta cerca de 20 milhões de indivíduos nos Estados Unidos da América, sendo responsável por aproximadamente 250.000 fraturas de fêmur por ano, constituindo um problema de saúde pública (DEMPSTER & LINDSAY, 1993). Esta doença acomete preferencialmente mulheres após a menopausa e caracteriza-se pela deterioração microarquitetural do tecido ósseo, com diminuição da massa óssea, ocasionando uma fragilidade deste tecido com aumento do risco de fraturas. A perda óssea consequente à idade ocorre em todos os tecidos esqueléticos, com uma pronunciada aceleração após a menopausa. Quando a concentração estrogênica diminui, os osteoclastos

tornam-se hiperativos, penetrando profundamente no tecido trabecular, perfurando-o. Conseqüentemente o molde para a nova formação óssea é perdido, havendo um desequilíbrio entre a formação e a reabsorção, sendo este tecido rapidamente perdido (NILAS & CHRISTIANSEN, 1987; DEMPSTER & LINDSAY, 1993). Alguns estudos mostraram que o uso de terapia de reposição hormonal (TRH) estabiliza o processo de osteoporose ou previne a sua ocorrência (ETTINGER, GENANT, CANN, 1985; KIEL et al., 1987).

Uma outra causa importante de óbito, nos Estados Unidos da América, é a doença cardiovascular. Aproximadamente 500.000 mulheres morrem por esta patologia, incluindo doença coronariana, doença vascular cerebral, hipertensão arterial e doença vascular periférica, sendo que a maioria destas doenças resulta do processo de aterosclerose nos grandes vasos (WENGER, SPEROFF, PACKARD, 1993). Nos últimos anos a mortalidade vem diminuindo, devido ao desenvolvimento de melhores técnicas cirúrgicas e adoção de medidas preventivas. O uso de TRH pode prevenir esta patologia (SULLIVAN et al., 1988; BEARD et al., 1989; LOBO & SPEROFF, 1994). O estrógeno exerce vários efeitos no sistema cardiovascular, bem como ocasiona alterações metabólicas. Possui uma ação na placa aterosclerótica em vários estágios, desde a inicialização, como no crescimento, estabilização e regressão. Ocasionalmente ocasiona efeitos vasodilatadores com aumento do fluxo sanguíneo em diversos órgãos (cérebro, coração, útero, vulva, pele). As alterações metabólicas, induzidas pelo estrógeno, correspondem a uma redução das lipoproteínas de baixa densidade e aumento das lipoproteínas de alta densidade do colesterol (LOBO & SPEROFF, 1994). Existem controvérsias,

na literatura, em relação ao benefício da TRH na prevenção secundária da doença coronariana. Estudos observaram que o uso desta terapia não reduziu a taxa de eventos cardiovasculares em mulheres com patologia coronariana já estabelecida (HULLEY et al., 1998; HERRINGTON et al., 2000).

Além da ação preventiva sobre o sistema cardiovascular e a arquitetura óssea, a TRH tem sido amplamente utilizada para tratamento de sintomas vasomotores e da atrofia genital.

Uma das preocupações desta prática está relacionada com as possíveis alterações sobre o endométrio, notadamente o câncer. O adenocarcinoma de endométrio é um tipo de malignidade pélvica freqüente na mulher e sua incidência varia consideravelmente de um país para outro, sendo geralmente menor em países de Terceiro Mundo e alta em países industrializados (MENCAGLIA et al., 1990). O pico de aparecimento ocorre entre 65 e 69 anos (MENCAGLIA et al., 1990; GREDMARK et al., 1995). A taxa de incidência varia de 1,3 a 1,7 por 1.000 mulheres na pós-menopausa (KOSS et al., 1984; ARCHER et al., 1991) e a taxa de prevalência é de 6,9 por 1.000 mulheres (KOSS et al., 1984).

A observação de aumento na incidência do adenocarcinoma de endométrio em usuárias de reposição estrogênica na década de 70, acarretou uma diminuição significativa de seu uso (MACK et. al, 1976). Após 1980, com a recomendação da associação de progestágeno ao estrógeno para prevenção do desenvolvimento de carcinoma de endométrio, o uso vem continuamente aumentando,

alcançando cerca de 21 milhões de mulheres em uso nos Estados Unidos da América em 1986 (HEMMINKI et al., 1988; CARR, 1996; GAMBRELL, 1997).

O número de mulheres que aderem à TRH varia com distintos fatores socioeconômicos e culturais. Na Itália, em 1996, somente 2% das mulheres entre 50-59 anos recebiam este tipo de terapia; o mesmo foi verificado em algumas áreas nos Estados Unidos da América (CROSIGNANI, 1996).

Apesar da associação da progesterona à terapia estrogênica reduzir significativamente o risco do câncer endometrial e de estudos sugerirem que o uso prolongado, ou seja, por mais de cinco anos, de TRH contínua combinada não aumenta o risco de patologias endometriais como câncer ou hiperplasia, o contínuo seguimento do endométrio é essencial para a prevenção e o diagnóstico precoce desta patologia (PIEGSA et al., 1997). É importante ressaltar que existem dois tipos de adenocarcinoma de endométrio. O tipo I, que inclui 60%-70% de todos os casos, apresenta fatores de risco bem definidos. Está associado com hiperplasia endometrial e hiperestrogenismo, ocorrendo mais freqüentemente em mulheres mais jovens e sintomáticas. O tipo II representa os 30%-40% de pacientes nas quais a neoplasia não está relacionada com alterações metabólicas ou endócrinas, não se desenvolve a partir de uma hiperplasia difusa. A prevenção desse tipo de tumor é difícil, pois o mesmo não apresenta fatores de risco definidos, originando-se de um endométrio atrófico, em mulheres mais idosas (KOSS et al., 1984; MENCAGLIA et al., 1990).

A preocupação com o câncer de endométrio estimulou a realização de estudos para avaliar a melhor estratégia para monitorar o endométrio. Frequentemente aplicado nas últimas décadas, o teste de progesterona oral pode identificar as mulheres com maior risco para câncer endometrial, sendo utilizado como método de screening em mulheres assintomáticas (GAMBRELL et al., 1980; GAMBRELL, 1997). Apesar de simples, não invasivo e facilmente aplicável apresenta altas taxas de resultados falsos positivos, que estão em torno de 35% (TOPPOZADA et al., 1988; EL-MARAGHY et al., 1994; NAKAMURA et al., 1996).

Outros métodos de rastreamento do câncer de endométrio têm sido utilizados, podendo-se destacar a ecografia transvaginal, a sono-histerografia, a curetagem uterina e a histeroscopia.

A avaliação do endométrio é uma das principais indicações para realização do ultra-som transvaginal na pós-menopausa. Este método permite um estudo acurado da espessura, homogeneidade e ecogenicidade da mucosa endometrial (PERSIANI et al., 1995). A presença de espessura endometrial maior do que 5mm indica a presença de tecido intra-uterino, sendo necessário uma avaliação histopatológica. A incidência de neoplasia endometrial é baixa em mulheres na pós-menopausa cujo endométrio mede entre 3mm e 5mm (CACCIATORE et al., 1994; HOLBERT, 1994; GAMBRELL, 1997), enquanto mulheres com linha endometrial maior do que 10mm possuem risco de 10% a 20% de incidência de hiperplasia ou neoplasia endometrial (GAMBRELL, 1997). Alguns estudos consideram como cut-off 4mm de espessura endometrial

(PERSIANI et al., 1995). Deve-se considerar que em mulheres na pós-menopausa usuárias de TRH, o endométrio pode ser mais espesso do que em não usuárias, medindo entre 6mm e 10mm (CACCIATORE et al., 1994; PIEGSA et al., 1997). É considerado um teste diagnóstico não invasivo, com alta sensibilidade para detectar câncer endometrial ou outras anormalidades do endométrio. Por ser um método relativamente barato e fácil, pode ser usado como primeira escolha para investigação do endométrio em mulheres com irregularidade menstrual ou sangramento pós-menopausa (CACCIATORE et al., 1994; HOLBERT, 1994; GAMBRELL, 1997).

A ultra-sonografia pode ser aprimorada com o uso da sono-histerografia. Técnica considerada relativamente barata e fácil de ser realizada por um médico especializado em ecografia (CICINELLI et al., 1994), é um método que aumenta a sensibilidade para detecção de massas intracavitárias como pólipos ou leiomioma submucoso (CICINELLI et al., 1994; O'CONNELL et al., 1998; COHEN et al., 1999).

A curetagem uterina, procedimento diagnóstico-terapêutico amplamente utilizado pela facilidade da técnica, permite a obtenção de material para estudo anatomopatológico. Entretanto, por ser realizado às cegas, nem sempre consegue obter material para um diagnóstico seguro, o que o torna um método com percentuais de falsos negativos que variam de 10% a 25% (WORD, GRAVLEE, WIDEMAN, 1958; GOLDRATH & SHERMAN, 1985; GIMPELSON & RAPPOLD, 1988).

Técnica mais recente, a histeroscopia é hoje considerada como método ideal para avaliação do endométrio, por permitir a visualização direta da cavidade endometrial, realização de biópsias dirigidas e pequenas cirurgias. Frequentemente pode ser realizada em nível ambulatorial, sem necessidade de nenhum procedimento anestésico. Considerando-se que a atrofia endometrial é a causa mais comum de sangramento após a menopausa e que pode ser facilmente diagnosticada pela histeroscopia (GAMBRELL, 1997), esta técnica tornou a investigação endometrial menos complexa e mais segura. Os diagnósticos de mioma submucoso e pólipos endometrial também são elucidados pela histeroscopia (GOLDRATH & SHERMAN, 1985; GIMPELSON & RAPPOLD, 1988; DONES, MANISCALCO, CADILI, 1992; RESLOVA et al., 1999).

A histeroscopia, além de diagnóstica, pode ter propósito terapêutico para patologias como o pólipo endometrial. É considerada um seguro e efetivo tratamento conservador, com vantagens em termos de eficiência, morbidade e custo em relação tanto à curetagem quanto a histerectomia (RESLOVA et al., 1999; CRAVELLO et al., 2000).

Devido a maior preocupação em relação às patologias endometriais, foram realizados estudos com o objetivo de verificar os achados histopatológicos do endométrio em mulheres na pós-menopausa. O achado mais freqüente foi a atrofia endometrial (ARCHER et al., 1991; DONES et al., 1992; GREDMARK et al., 1995; PIEGSA et al., 1997), presente em 46,9% de mulheres na pós-menopausa assintomáticas (ARCHER et al., 1991) e entre 44,2% e 50% das mulheres com sangramento pós-menopausa (DONES et al., 1992; GREDMARK

et al., 1995). Em usuárias de TRH observou-se que 40% das mulheres que apresentaram sangramento vaginal tinham como fator causal patologias intra-uterinas benignas, como pólipos ou leiomiomas (PIEGSA et al., 1997). O câncer endometrial, em mulheres com sangramento pós-menopausa, variou entre 4,6% e 9,8% (DONES et al., 1992; ALBUQUERQUE NETO et al., 1995; GREDMARK et al., 1995); entretanto, em mulheres assintomáticas observou-se um caso em 801 mulheres, representando uma incidência de 1,3 por 1.000 mulheres (ARCHER et al., 1991).

Conseqüentemente à intensificação da monitorização do endométrio e ao aumento da atenção para o diagnóstico de pólipos endometriais, estes estão sendo identificados mais freqüentemente do que previamente (VAN BOGAERT, 1988, BAKOUR, KHAN, GUPTA, 2000).

O pólipos endometrial é definido como um tumor fixado por uma haste ou pedículo localizado no interior da cavidade uterina, no qual está presente o endométrio e seus componentes tanto glandulares como estromais (DUARTE, 1993). Na pós-menopausa a maioria dos pólipos endometriais apresenta uma transformação do estroma em fibrose (pólipos atróficos), acredita-se que esta fibrose é a responsável pela inadequada remoção do pólipos pela curetagem (RESLOVA et al., 1999).

A fisiopatologia do pólipos endometrial não está totalmente esclarecida. A hipertensão associada à obesidade é um importante fator envolvido na patogênese deste tipo de pólipos. Condições que ocasionam uma longa exposição do

endométrio ao estrógeno, como a menopausa tardia, podem estar associadas ao desenvolvimento do pólipó (RESLOVA et al., 1999).

O pólipó pode ser diagnosticado clinicamente ou necessitar de exames complementares, como ecografia (principalmente se realizada por via transvaginal), sono-histerografia ou histeroscopia (GOLDRATH & SHERMAN, 1985; GIMPELSON & RAPPOLD, 1988; DONES et al., 1992; CACCIATORE et al., 1994; CICINELLI et al., 1994; O'CONNELL et al., 1998; RESLOVA et al., 1999). O pólipó pode ser visualizado pela ecografia transvaginal como uma área hiperecogênica dentro da cavidade uterina, usualmente deformando a linha endometrial (CACCIATORE et al., 1994).

Em mulheres na pós-menopausa assintomáticas foi observada uma prevalência de 1,1% a 3,2% de pólipós endometriais (ARCHER et al., 1991; GULL et al., 1996). Quando se analisaram mulheres na pós-menopausa com sangramento uterino, a frequência variou entre 9% e 32%. Em um estudo realizado na Suécia, 9,2% das mulheres na pós-menopausa com sangramento genital possuíam pólipó endometrial (GREDMARK et al., 1995). Na Bélgica, encontrou-se uma prevalência de pólipó endometrial em mulheres com sangramento de 23,8%, e cerca de 1/5 dos pólipós ocorreram após a menopausa, com a maior prevalência na quinta década de vida (VAN BOGAERT, 1988).

Em um estudo nacional observou-se que 4,2% das mulheres na pós-menopausa com sangramento uterino apresentavam pólipó endometrial (ALBUQUERQUE NETO et al., 1995). Nos Estados Unidos da América foi

verificada uma prevalência de 32% de pólipos endometriais; entretanto, os autores discutem que a alta prevalência de pólipos pode estar relacionada à estimulação do endométrio resultante da alta porcentagem de usuárias de TRH (O'CONNELL et. al., 1998).

Uma das manifestações clínicas mais freqüente do pólipo endometrial é o sangramento genital, ocorrendo entre 82% a 100% dos casos durante a menacme, sendo a metrorragia a alteração do padrão menstrual mais freqüente (VAN BOGAERT, 1988; DUARTE, 1993; RESLOVA et al., 1999). Uma grande proporção de mulheres na pós-menopausa com esta alteração endometrial é assintomática (RESLOVA et al., 1999).

Os efeitos do estrógeno e da progesterona são mediados por um receptor protéico nuclear específico, o receptor de estrógeno e progesterona, que estão presentes no estroma e nas células epiteliais do endométrio (PRESS, UDOVE, GREENE, 1988).

Os receptores de estrógeno e de progesterona fazem parte da superfamília de receptores esteroídicos. Esses receptores são fatores transcricionais ligante-dependentes que agem através da ligação a receptores específicos, localizados no interior da célula alvo. Antes da ligação aos hormônios, a maioria dos receptores é mantida em estado inativo, em associação com proteínas de choque térmico. Essas proteínas se dissociam quando o hormônio se liga ao receptor e este adquire maior afinidade pelo DNA, em um processo conhecido como ativação do receptor. A partir de então ocorre uma série de reações que

culminam com os efeitos dos hormônios. Estes receptores estão localizados predominantemente no compartimento nuclear das células (BRENTANI & FELDMAN, 1995).

Com o recente desenvolvimento de anticorpos potentes a análise dos receptores hormonais tem sido realizada por método imuno-histoquímico, possibilitando a avaliação dos receptores com uma pequena amostra de tecido, assim como a utilização de tecido congelado ou embebido em bloco de parafina. Com esta técnica os resultados são semelhantes aos realizados com outros métodos, como o bioquímico (BERGER et al., 1989; SNEAD et al., 1993; GOULDING et al., 1995).

Durante as diferentes fases da vida da mulher o endométrio sofre alterações e varia o padrão dos receptores hormonais. Durante a fase folicular, o endométrio cresce continuamente sob a influência do estrógeno até o meio do ciclo e os receptores do estrógeno podem ser demonstrados imuno-histoquimicamente nas glândulas e no estroma, sendo que as células estromais se coram menos intensamente do que as células epiteliais. O receptor de progesterona é uma proteína intracelular cuja síntese é induzida pela ação do estrógeno nas células sensíveis aos hormônios. Na fase proliferativa as células epiteliais superficiais e glandulares demonstram uma forte coloração perinuclear para os receptores de progesterona, bem como as células estromais. Portanto, no endométrio proliferativo há um aumento da expressão dos receptores hormonais, estrógeno e progesterona (PRESS et al., 1988; SCHARL et al., 1988; MITTAL et al., 1996; NEIS, BRANDNER, ULRICH-WINKELSPECHT, 2000).

Durante a fase lútea o endométrio continua a crescer em espessura. No início da fase secretória, do primeiro ao terceiro dia pós-ovulação, o endométrio possui o mesmo padrão de receptores do endométrio proliferativo, enquanto a influência da progesterona causa um brilho retronuclear nas glândulas, nos dias seguintes, com a transformação em endométrio secretor. No quarto-quinto dia após a ovulação ocorre uma redução substancial na intensidade e proporção de células coradas para o receptor de progesterona, podendo ser considerado um período de transição de uma forte coloração imuno-histoquímica para uma insignificante coloração para ambos os receptores de estrógeno e progesterona. Entre o sexto e o décimo-quarto dia pós-ovulação, os receptores não podem ser demonstrados, porém as células estromais se apresentam fortemente coradas para o receptor de progesterona durante a fase secretória, em contraste com a coloração para o receptor de estrógeno. O aumento da progesterona resulta no declínio da expressão dos receptores de estrógeno, sendo que no 21<sup>o</sup> dia o receptor de estrógeno não pode ser demonstrado. Na camada basal do endométrio a redução na expressão dos receptores de estrógeno é mais moderada (PRESS et al., 1988; SCHARL et al., 1988; NEIS, et al., 2000; SAEGUSA & OKAYASU, 2000).

Durante o climatério, quando ocorre influência estrogênica resultado da persistência de folículo ou aplicação exógena de hormônio, há uma proliferação até a ponto da hiperplasia glandular cística, sendo que as glândulas e o estroma novamente se tornam receptores positivos de estrógeno. As hiperplasias com irregularidades nucleares (grau três) não demonstram receptores

de estrógeno, devido às células assumirem um comportamento autônomo e, conseqüentemente, a produção do receptor torna-se secundária. O carcinoma endometrial mostra um padrão de comportamento diferente, de acordo com a gênese e o grau histológico, sendo que a expressão do receptor de estrógeno pode desaparecer completamente durante a transição para o carcinoma. O carcinoma tipo I, originário da hiperplasia, geralmente mostra um comportamento de receptores hormonais positivos. O tipo II, originário de endométrio atrofico, é pobre em receptores. Portanto, a expressão dos receptores de estrógeno no endométrio parece ser controlada pelo estrógeno e progesterona, tanto no tecido normal quanto no patológico (PICKARTZ et al., 1990; NEIS et al., 2000; MAIA et al., 2001).

O comportamento dos receptores hormonais ainda está pouco esclarecido, especialmente na pós-menopausa. O endométrio na pós-menopausa é caracterizado pela atrofia, e as poucas células glandulares e o estroma são receptores de estrógeno negativos (NEIS et al., 2000). Alguns estudos verificaram que o endométrio na mulher menopausada, submetido ou não aos efeitos da TRH, apresenta o mesmo padrão de receptores de estrógeno observado no endométrio da fase proliferativa, sugerindo que os receptores de estrógeno no endométrio humano dependem do status hormonal (SCHARL et al., 1988; SAEGUSA & OKAYASU, 2000).

Em um outro estudo foi verificado que as células glandulares possuíam uma reatividade imuno-histoquímica para o receptor de estrógeno em 78,8% dos casos, com decréscimo na concentração com o avançar da idade, bem

como foi observado que a concentração dos receptores hormonais no endométrio tratado com TRH é maior do que no endométrio pós menopausal normal (KOSHIYAMA et al., 1996). Na pós-menopausa poucas células estromais ou células epiteliais superficiais coram-se para os receptores de progesterona, sendo que aproximadamente metade das células glandulares cora-se intensamente (PRESS et al., 1988). No endométrio atrófico o receptor de estrógeno é detectado em 80%-90% das células glandulares e estromais, e o receptor de progesterona em 80% (PICKARTZ et al., 1990).

A evolução do pólipio endometrial não é bem conhecida. Alguns autores afirmam que raramente ocorre degeneração maligna (JONES III, 1988). Em alguns estudos os pólipos foram associados com malignidade em um número substancial de mulheres na pós-menopausa. Em um estudo caso-controle realizado com o objetivo de conhecer o impacto de patologias endometriais prévias sobre o risco de desenvolvimento de câncer de endométrio, o pólipio endometrial esteve significativamente mais freqüente em mulheres com câncer de endométrio do que nas pacientes pertencentes ao grupo-controle (OR= 3,4). Portanto, o pólipio endometrial pode ser considerado como um fator de risco para câncer de endométrio (PETTERSSON et al., 1985). As alterações pré-malignas (hiperplasia adenomatosa) e malignas (adenocarcinoma) no pólipio endometrial foram observadas em 0,6% dos casos (VAN BOGAERT, 1988). No pólipio a taxa de histologia endometrial anormal, como hiperplasia, é aproximadamente o dobro do que em mulheres sem pólipio (BAKOUR et al., 2000).

Até hoje, a fisiopatologia do pólipo endometrial não está bem estabelecida e o aumento no número de mulheres com diagnóstico de pólipo endometrial tem aumentado consideravelmente a quantidade de procedimentos para ressecção desses pólipos. As dúvidas sobre sua evolução e seu comportamento frente ao uso de hormônios exógenos ainda persistem. Dentro desse contexto, fundamentou-se este projeto de pesquisa, cujo objetivo foi avaliar a porcentagem de receptores de estrógeno e progesterona em pólipos endometriais e no endométrio adjacente, de mulheres na pós-menopausa. Estudou-se também os receptores hormonais do pólipo em comparação com os do endométrio adjacente.

Existem controvérsias em relação à conduta frente ao achado de pólipos endometriais. O tratamento mais realizado é a exérese, sendo a polipectomia histeroscópica a melhor terapia, pois remove a camada basal do endométrio na área de origem do pólipo, prevenindo persistência ou recorrência desta patologia (RESLOVA et al., 1999; BAKOUR et al., 2000).

Há suspeitas de que o pólipo seja decorrente de maior atividade proliferativa do endométrio, secundária à estimulação dos receptores de estrógeno ou diminuição da atividade dos receptores de progesterona. A predominância da atividade proliferativa do pólipo pode levar à interpretação de que o mesmo se comporta de modo semelhante ao das células endometriais, quando se consideram a hiperplasia e o câncer de endométrio.

É importante que se conheça um pouco mais da fisiopatologia dos pólipos para que se possa ter critérios mais claros para definir quais devem ser

ressecados e quais podem ser seguidos (PEREZ-MEDINA et al., 1999). Para isso impõe-se conhecer melhor o comportamento dos receptores hormonais do pólipo. Este trabalho se propõe a avaliar a expressão dos receptores hormonais no pólipo, no sentido de contribuir para uma abordagem mais racional com relação aos pólipos endometriais na mulher após a menopausa.

## 2. Objetivos

---

### 2.1. Objetivo geral

O objetivo deste estudo foi avaliar receptores de estrógeno e progesterona em pólipos endometriais e no endométrio adjacente, de mulheres na pós-menopausa.

### 2.2. Objetivos específicos

1. Avaliar os receptores de estrógeno nas células glandulares e estromais do pólipo e do endométrio adjacente, em relação à intensidade da coloração e à porcentagem de células coradas.
2. Avaliar os receptores de progesterona nas células glandulares e estromais do pólipo e do endométrio adjacente, em relação à intensidade da coloração e à porcentagem de células coradas.

3. Comparar os receptores de estrógeno com os de progesterona nas células glandulares e estromais do pólipó e do endométrio adjacente, segundo a intensidade de coloração e à porcentagem de células coradas.
4. Comparar os receptores de estrógeno e progesterona do pólipó com os do endométrio adjacente, nas células glandulares e estromais, segundo a intensidade de coloração e à porcentagem de células coradas.

## 3. Sujeitos e Métodos

---

### 3.1. Desenho do estudo

Foi realizado um estudo descritivo de corte transversal.

### 3.2. Tamanho amostral

Para o cálculo estimado do tamanho amostral foram considerados a porcentagem estimada de 93% de receptores positivos para progesterona no pólipo endometrial em mulheres na pós-menopausa (COHEN et al., 1997), um nível de significância (valor de  $\alpha$ ) de 0,05 e uma diferença absoluta aceitável de 8%, o que resultou em 39 casos de pólipos endometriais (KISH, 1965).

### 3.3. Seleção de sujeitos

Foram selecionadas 54 pacientes que aceitaram participar do estudo. Quinze foram excluídas devido à não obtenção de material suficiente para avaliação endometrial, restando 39 pacientes. O estudo foi realizado durante o

período de janeiro de 2000 a dezembro de 2001. Foram incluídas 19 pacientes que estavam internadas na Enfermaria de Ginecologia do Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher (CAISM) da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) e 20 no Centro Médico de Campinas, que realizaram polipectomia histeroscópica e que preencheram os critérios de inclusão e exclusão especificados abaixo. Os dados coletados foram utilizados especificadamente para os propósitos da pesquisa.

### **3.3.1. Critérios de inclusão**

- Mulheres na pós-menopausa
- Diagnóstico de pólipos endometriais por histeroscopia

### **3.3.2. Critério de exclusão**

- Antecedente de uso de drogas antiestrogênicas
- Biópsia de endométrio insuficiente

## **3.4. Variáveis e conceitos**

A seguir são apresentadas as variáveis do estudo com suas respectivas definições e categorias.

- Pólipo endometrial: tumor fixado por uma haste ou pedículo no interior da cavidade uterina, no qual está presente o endométrio com seus componentes glandulares e estromais (JONES III, 1988), visualizado durante um exame de histeroscopia.

- Receptores endometriais para estrógeno e progesterona: proteínas intracelulares, cujas sínteses e/ou ativações são induzidas pelos hormônios, e estão presentes em células responsivas a estas substâncias (PRESS et al., 1988), identificadas através de métodos imuno-histoquímicos.
- Idade: calculada em anos completos de vida, desde a data de nascimento que consta no prontuário médico da mulher até a data da entrevista.
- Índice de massa corpórea: índice que correlaciona o peso em quilogramas com o quadrado da altura em metros (PI-SUNYER, 1988): Grau 0 = até 24; Grau I = 25-29; Grau II = 30-39; Grau III = 40 ou mais.
- Peso: medida expressa em quilogramas exatos (realizada em uma mesma balança antropométrica tipo Filizola), obtida da ficha da enfermagem. Se ocorrer valores decimais, estes deverão ser aproximados conforme o seguinte critério: até cinco decimais, os valores deverão ser aproximados para o valor inteiro abaixo; os valores decimais iguais ou acima de cinco deverão ser aproximados para o valor inteiro acima.
- Altura: medida expressa em centímetros exatos (realizada em uma mesma balança antropométrica tipo Filizola), obtida da ficha da enfermagem. Os critérios de aproximação são os mesmos utilizados para a variável peso.
- Tempo de menopausa: calculado em anos completos desde a última menstruação até a data da entrevista, sendo que este tempo não deverá ser inferior a 12 meses.

- Número de gestações: número de vezes que uma mulher esteve grávida, independentemente do resultado da gravidez (PRITCHARD & MACDONALD, 1983) - 0, 1, 2 ou mais.
- Número de partos: número de gestações que terminaram em parto após 22 semanas de gestação.
- Tempo de terapia de reposição hormonal: calculado em meses de uso, contínuo ou não, de medicação hormonal para fim de tratamento da menopausa, até a data da entrevista.

### **3.5. Técnicas, testes e exames**

Para avaliação dos receptores de estrógeno e progesterona foi utilizado material de arquivo do Departamento de Anatomia Patológica da Faculdade de Ciências Médicas (FCM) da UNICAMP e do Instituto de Patologia de Campinas.

Os blocos selecionados com diagnóstico de pólipos endometrial e endométrio foram processados no Laboratório de Patologia Experimental do CAISM – UNICAMP, de acordo com a técnica descrita abaixo.

- a) Foram reavaliadas as lâminas coradas em hematoxilina-eosina (HE), correspondentes aos blocos, para confirmação diagnóstica, antes do corte dos mesmos para a técnica proposta.
- b) Cortes histológicos: secções de quatro  $\mu\text{m}$  foram colocadas em lâminas previamente lavadas e desengorduradas, tratadas em solução de organoselano a 4% em acetona (3-aminopropil-trietoxi-silano – SIGMA cód. 3648). As lâminas com os cortes foram colocadas em estufa a 110°C e após deixadas em temperatura ambiente por 30 minutos.

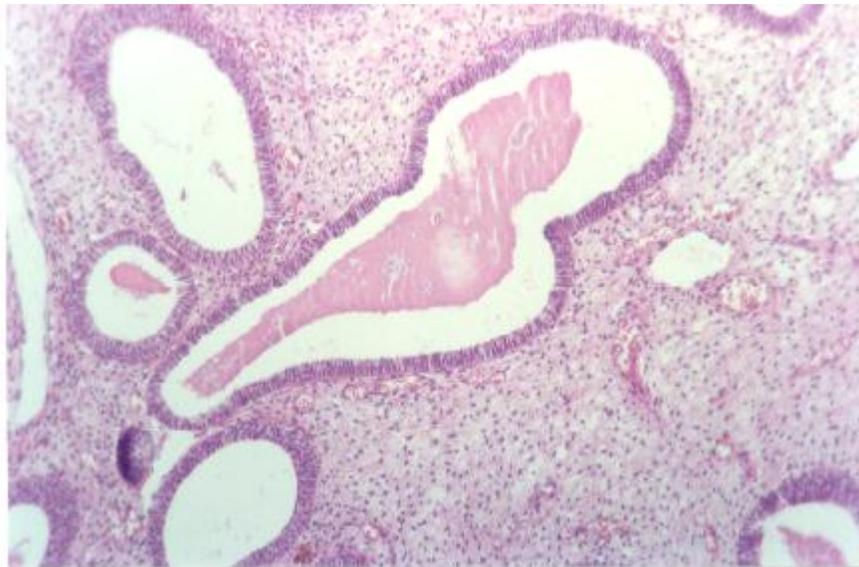
c) Técnica de Imuno-histoquímica:

- Foram utilizados anticorpos monoclonais primários para receptor de estrógeno, DAKO, cód. E 7107, clone 105, diluição 1:400 e receptor de progesterona, DAKO, cód. M 3569, clone PgR 636, diluição 1:100. As diluições foram realizadas com BSA (soro albumina bovina).
- Reação de Imuno-histoquímica: As secções foram desparafinadas em banho de xilol a 110°C e em seguida dois banhos de xilol a temperatura ambiente. A seguir, as mesmas foram hidratadas em álcool etílico gradientes decrescentes de 100% , 80% e 50% e lavadas em água corrente e destilada. A atividade da peroxidase endógena foi bloqueada com três banhos de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> a 10 volumes, com duração de três minutos cada, seguidos de lavagem em PBS (solução salina tamponada com fosfato, pH 7,4 a 7,6). Para recuperação antigênica foi utilizada panela a vapor *T-fall*, com o objetivo de evidenciar antígenos. As lâminas foram imersas em tampão citrato de sódio, pH 6,0, durante 30 minutos a 95°C e, a seguir lavadas em água corrente e destilada. Após esta etapa os cortes foram incubados em câmara úmida com anticorpo primário específico *overnight* a 4°C. Após a incubação com anticorpo primário, as lâminas passaram por três lavagens em PBS sob agitação, secadas e incubadas em câmara úmida com *Envision Labeled Polymer Component* (DAKO, cód. K1491-1) durante uma hora a 37°C. Terminada a incubação, foram realizadas três lavagens com PBS sob agitação. Para a revelação da reação foi utilizado substrato cromogênico, a solução DAB (3-3'- Diaminobenzidina, SIGMA, cód D5637) na proporção de 0,06 g para 100ml de PBS, 500 µl de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 30 volumes e 1ml de DMSO (dimetilsulfóxido), durante cinco minutos a 37°C. Após, o material foi lavado em água corrente e destilada e contracorado com hematoxilina de Mayer durante 30 segundos, passagem em água amoniacal, lavagem em água corrente. As lâminas foram desidratadas em banhos de álcool etílico em concentrações

crescentes e diafanizadas em três banhos de xilol, a seguir montadas com lamínulas e resina Etellan® (MERCK).

### 3.6. Leitura da lâmina

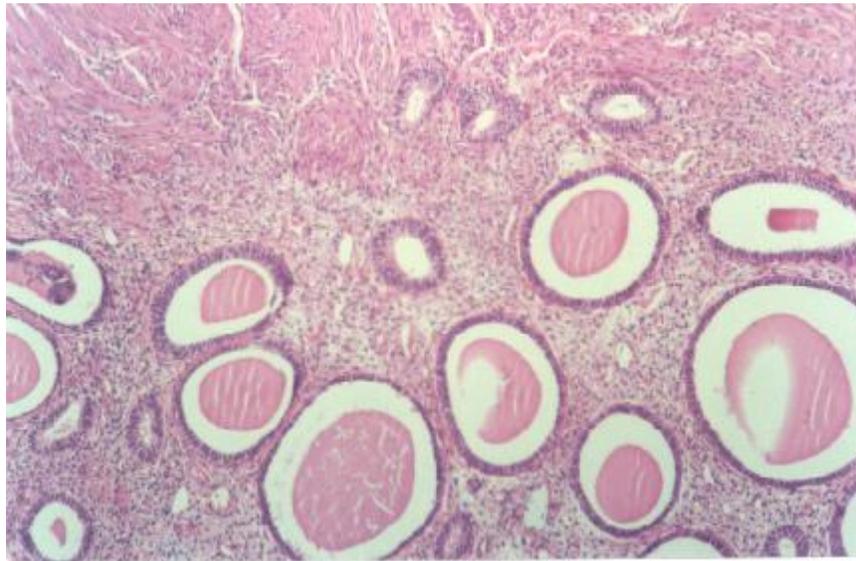
- A leitura das lâminas foi realizada por um mesmo patologista experiente.
- Os pólipos foram classificados como atrófico, atrófico-cístico ou hiperplásico ao exame das lâminas coradas por hematoxilina-eosina. Os pólipos constituídos predominantemente por glândulas cisticamente dilatadas foram classificados como pólipos atrófico-císticos.



*Figura 1. Pólipo atrófico corado por hematoxilina eosina, aumento 10x do microscópio óptico. (F1)*

▪

- Ao exame imuno-histoquímico não foram avaliadas as glândulas císticas, recobertas por epitélio cúbico baixo (achatado), pois elas eram geralmente negativas ou fracamente positivas para receptores. Foram, portanto, avaliadas somente as glândulas não-císticas, recobertas por epitélio colunar mono ou pseudo-estratificado.
- O endométrio foi biopsiado separadamente do pólipo, sempre associado com miométrio superficial. O aspecto histológico do endométrio atrófico, que foi encontrado em quase todos os casos, foi idêntico ao do endométrio da camada basal, tendo sido avaliado em conjunto para receptores.



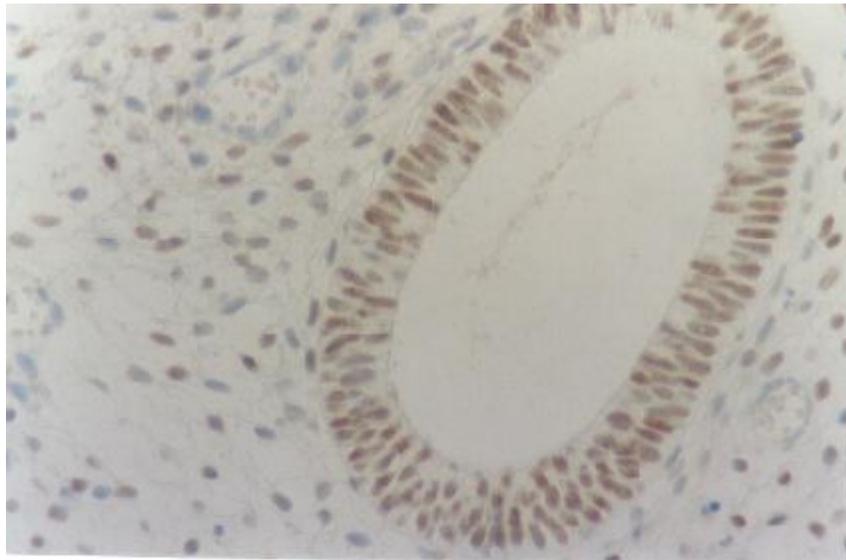
*Figura 2. Endométrio atrófico corado por hematoxilina-eosina, aumento de 10x do microscópio óptico (F4)*

- Os receptores foram avaliados, com relação à proporção de células positivas e negativas, nos núcleos das células glandulares e das células estromais, de uma maneira semi-objetiva, examinando-se todos os campos de todos os fragmentos do pólipo e do endométrio no aumento maior do microscópico (40X), do seguinte modo:

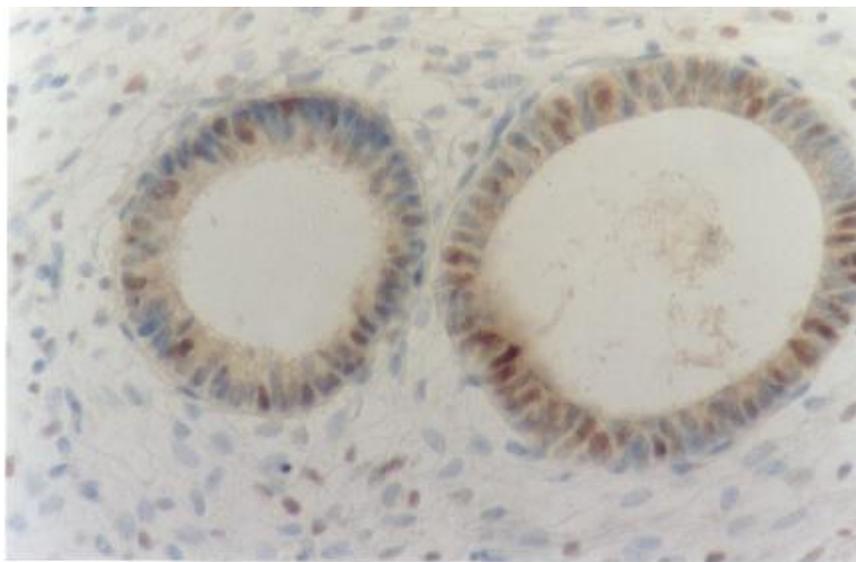
<b>0</b>	Ausência de receptores
<b>+</b>	Positividade até 25% das células
<b>++</b>	Positividade maior que 25% e menor que 50% das células
<b>+++</b>	Positividade maior que 50% e menor que 75% das células
<b>++++</b>	Positividade acima de 75% das células

- Os receptores também foram avaliados com relação à intensidade da coloração nuclear em:

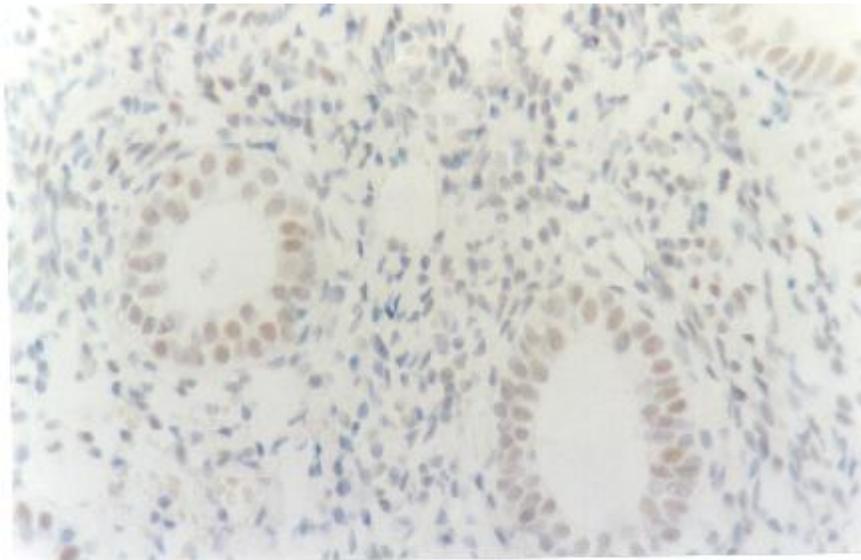
<b>0</b>	Ausência de coloração
<b>+</b>	Coloração fracamente positiva
<b>++</b>	Coloração de moderada intensidade
<b>+++</b>	Coloração de forte intensidade.



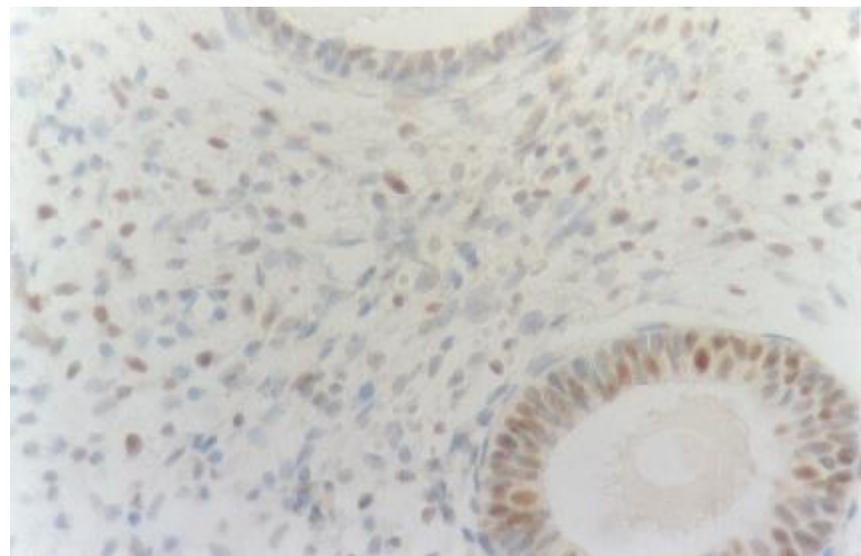
*Figura 3. Pólipo endometrial corado para o receptor de estrógeno, células glandulares (++++), e estromais (+++), aumento de 40x no microscópio óptico*



*Figura 4. Pólipo endometrial corado para o receptor de progesterona, células glandulares (+++) e estromais (++), aumento de 40x no microscópio óptico*



*Figura 5. Endométrio corado para o receptor de estrógeno, células glandulares (++++), e estromais (+++), aumento de 40x no microscópio óptico*



*Figura 6. Endométrio corado para o receptor de progesterona, células glandulares (+++) e estromais (++), aumento de 40x no microscópio óptico*

- Para atestar a positividade das reações imuno-histoquímicas foram usados controles externos já sabidamente conhecidos como sendo positivos para receptor de estrógeno e progesterona.

### **3.7. Instrumento para coleta de dados**

Foi aplicado um questionário com as seguintes características: idade, paridade, índice de massa corpórea, tempo de terapia de reposição hormonal, tempo de menopausa (ANEXO 1).

Este questionário foi pré-testado no Ambulatório de Histeroscopia, através de entrevista com mulheres na pós-menopausa com diagnóstico de pólipos endometriais, pela pesquisadora responsável.

### **3.8. Coleta de dados**

Os dados sociodemográficos foram obtidos através de entrevista pela pesquisadora responsável e registrados no questionário. Este questionário foi aplicado às pacientes enquanto estiveram internadas na Enfermaria de Ginecologia do CAISM e no Centro Médico de Campinas. Outras informações como data de nascimento, idade, peso e altura, foram obtidas do prontuário médico ou da ficha de enfermagem.

Nos centros cirúrgicos do CAISM e do Centro Médico de Campinas estas pacientes foram submetidas à exérese do pólipo endometrial e à biópsia

do endométrio adjacente, através de histeroscopias realizadas pelo mesmo cirurgião. O aparelho em todos os casos foi o ressectoscópio urológico de fluxo contínuo 26- French, com alça de corte 24-French (Storz, Germany). Em todas as pacientes foi realizada dilatação do orifício interno do colo até vela de Hegar número 9. O meio de distensão e irrigação utilizado foi solução de glicina a 1,5%. A pressão para distensão da cavidade uterina foi obtida através da suspensão do meio líquido a aproximadamente 1 metro de altura acima do nível da paciente. A histeroscopia cirúrgica foi realizada sob vídeo-monitorização. As pacientes receberam anestesia peridural, raquidiana ou sedação endovenosa.

O material obtido do pólipos e do endométrio foi fixado em formol a 10% imediatamente após a sua retirada, e encaminhados ao Departamento de Anatomia Patológica da FCM-UNICAMP e ao Instituto de Patologia de Campinas, onde foram fixados no bloco de parafina. Posteriormente estes blocos foram encaminhados ao Laboratório de Patologia Experimental do CAISM - UNICAMP, para estudo anatomopatológico e avaliação dos receptores hormonais de estrógeno e progesterona.

O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foi obtido para cada paciente e o protocolo foi aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa da FCM-UNICAMP.

### 3.9. Processamento e análise dos dados

Após a coleta dos dados, com obtenção dos resultados anatomopatológicos e dos receptores hormonais para estrógeno e progesterona, todas as fichas foram revisadas cuidadosamente. Em seguida estas fichas foram codificadas e digitadas por dois digitadores diferentes; após foi feita a limpeza dos dados e a consistência lógica. O banco de dados foi estruturado utilizando-se o *software* Epi Info (DEAN et al., 1994) e analisados pelo programa estatístico *Statistical Analysis System for Personal Computer* (CARY, 1989). Foi considerado um valor de  $\alpha$  de 0,05.

Para se estudar a porcentagem de receptores positivos e negativos de estrógeno e progesterona foi realizado uma análise descritiva.

Para comparar os receptores de estrógeno com os de progesterona, tanto no pólipos quanto no endométrio adjacente, foi realizado o teste qui-quadrado para igualdade de proporções (ARMITAGE, 1974).

Para comparar os receptores de estrógeno e também de progesterona no pólipos endometrial com os receptores no endométrio vizinho também foi realizado o teste qui-quadrado (ARMITAGE, 1974).

### **3.10. Aspectos éticos**

As pacientes com pólipos endometriais realizam rotineiramente a exérese deste pólipo, segundo o protocolo vigente na Divisão de Ginecologia do Departamento de Tocoginecologia da Universidade Estadual de Campinas, geralmente por histeroscopia. A obtenção do Consentimento Livre e Esclarecido foi realizada pela pesquisadora principal, antes da aplicação do questionário, seguindo as orientações da Resolução 196/96 do Ministério da Saúde (BRASIL, 1996).

Mesmo que a paciente não tenha sido incluída no estudo foi realizada a exérese do pólipo endometrial por histeroscopia como rotineiramente, sendo que não houve prejuízo ao seu tratamento.

A identificação das pacientes foi mantida em sigilo. O nome e o número do prontuário foram destacados e destruídos após a obtenção dos resultados anatomopatológicos e dos receptores hormonais. Só tiveram acesso aos dados obtidos o pesquisador responsável e a equipe que participou da pesquisa.

As pacientes que participaram do estudo não receberam nenhum tipo de remuneração.

Foram cumpridos os princípios enunciados na Declaração de Helsinque, emendada em Hong-Kong, em 1989 (WORLD MEDICAL ASSOCIATION, 1996).

### **3.10.1. Consentimento Livre e Esclarecido**

Todas as pacientes foram esclarecidas a respeito do estudo através do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (ANEXO 2), que continha informações sobre objetivo, justificativa, metodologia, riscos, benefícios, garantia de esclarecimentos, liberdade de se recusar a participar do estudo sem penalizações e garantia do sigilo.

O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foi realizado em duas vias e assinado pela paciente e pela pesquisadora responsável, sendo que uma via ficou com a paciente e a outra com a pesquisadora.

Este consentimento foi obtido pela pesquisadora responsável no quarto da paciente, antes da realização da entrevista.

## 4. Resultados

---

### 4.1. Descrição da amostra

Na amostra estudada, observou-se que a média do IMC foi 29,5, caracterizando a obesidade, ou seja, IMC maior que 25 na maioria das pacientes. A média de idade foi 62,8 anos, sendo a amostra representada por um grupo mais jovem de mulheres na pós-menopausa.

A Tabela 1 mostra as características da amostra estudada, em relação à idade, ao IMC, ao tempo de menopausa e à idade da menopausa.

**TABELA 1**  
**Distribuição das pacientes de acordo com a idade, o IMC\*,**  
**o tempo de menopausa, a idade da menopausa ( $n = 39$ )**

	Média	DP	Mínimo	Máximo
Idade (anos)	62,8	7,6	45	80
IMC* (kg/m <sup>2</sup> )	29,5	4,5	23	41
Idade Menopausa (anos)	50,0	4,8	32	58
Tempo de menopausa (anos)	12,8	8,1	2	37

\* IMC = índice de massa corpórea

Em outra análise da amostra observou-se que a maioria das pacientes tinha tido dois ou mais partos, bem como o resultado anatomopatológico do pólipó foi, na grande maioria, pólipó atrófico-cístico. Somente quatro estavam em uso de TRH (Tabela 2).

**TABELA 2**  
**Distribuição das pacientes de acordo com o uso de \*TRH, paridade e resultado anatomopatológico do pólipó (n = 39)**

	n	%
<b>*TRH</b>		
Usuárias	4	10
Ex-usuárias	8	21
Nunca usaram	27	69
Total	39	100
<b>Paridade</b>		
Nulíparas	2	5
1 parto	1	3
2 ou mais partos	36	92
Total	39	100
<b>Anatomopatológico do pólipó</b>		
Atrófico	16	41
Atrófico-cístico	20	51
Hiperplásico	3	8
Total	39	100

- TRH = terapia de reposição hormonal

## 4.2. Resultados observados quanto aos receptores de estrógeno

Em relação à intensidade de coloração dos receptores hormonais, observou-se que há receptores para estrógeno nas células glandulares e estromais, tanto no pólipó quanto no endométrio adjacente em todas as amostras. Encontrou-se também predominância dos receptores de estrógeno nas células glandulares, sendo que 61% dos casos se coraram fortemente para os receptores de estrógeno, enquanto nas células estromais somente 36% se coraram na mesma intensidade (Tabela 3).

**TABELA 3**

**Distribuição dos receptores de estrógeno nas células glandulares e estromais do pólipó, em relação à intensidade da coloração**

	n	%
<b>Células glandulares</b>		
+	5	13
++	10	26
+++	24	61
Total	39	100
<b>Células estromais</b>		
+	10	26
++	15	38
+++	14	36
Total	39	100

+ = coloração fracamente positiva

++ = coloração de moderada intensidade

+++ = coloração de forte intensidade.

De acordo com a percentagem de células coradas no pólipo, observou-se que em aproximadamente 72% dos casos, as células glandulares se coravam num percentual acima de 50%, enquanto as células estromais se coravam nesta percentagem em 41% dos casos. Em relação às células estromais, também se notou um número consideravelmente maior de casos com coloração retronuclear em menos de 25% das células, enquanto somente 7% apresentavam esta percentagem de células coradas nas glândulas (Tabela 4).

**TABELA 4**

**Distribuição dos receptores de estrógeno nas células glandulares e estromais do pólipo, em relação à percentagem de células coradas**

	n	%
<b>Células glandulares</b>		
+	3	7
++	8	21
+++	17	44
++++	11	28
Total	39	100
<b>Células estromais</b>		
+	8	20
++	14	36
+++	16	41
++++	1	3
Total	39	100

+ = positividade até 25% das células

++ = positividade maior que 25% e menor que 50% das células

+++ = positividade maior que 50% e menor que 75% das células

++++ = positividade acima de 75% das células

Com relação à intensidade da coloração no endométrio não se observou a polarização que ocorreu no pólipo. Em torno de 45% dos casos estudados houve uma forte coloração nas células glandulares e 31% se coraram moderadamente. Nas células estromais, um grande número de casos (76%) se corou fracamente ou moderadamente (Tabela 5).

**TABELA 5**  
**Distribuição dos receptores de estrógeno nas células glandulares e estromais do endométrio adjacente, em relação à intensidade de coloração**

	n	%
<b>Células glandulares</b>		
+	9	23
++	12	31
+++	18	46
Total	39	100
<b>Células estromais</b>		
+	15	38
++	15	38
+++	9	24
Total	39	100

+ = coloração fracamente positiva

++ = coloração de moderada intensidade

+++ = coloração de forte intensidade

Nas células glandulares do endométrio há uma distribuição uniforme entre a percentagem de células coradas. Em torno de 20% dos casos houve coloração em menos de 25% de células, e aproximadamente 80% dos casos se distribuíram entre as demais percentagens de células coradas. Chama a

atenção o fato de que em nenhum dos casos as células estromais se coraram em mais de 75%, e houve uma percentagem elevada (36%) onde menos de 25% das células se coraram (Tabela 6).

**TABELA 6**  
**Distribuição dos receptores de estrógeno nas células glandulares e estromais do endométrio adjacente, em relação à percentagem de células coradas**

	n	%
<b>Células glandulares</b>		
+	7	18
++	11	28
+++	10	26
++++	11	28
Total	39	100
<b>Células estromais</b>		
+	14	36
++	10	26
+++	15	38
++++	0	0
Total	39	100

+ = positividade até 25% das células

++ = positividade maior que 25% e menor que 50% das células

+++ = positividade maior que 50% e menor que 75% das células

++++ = positividade acima de 75% das células

#### **4.3. Resultados observados quanto aos receptores de progesterona**

Ficou evidente que há receptores de progesterona nas células glandulares e estromais do pólipo em todas as amostras. De acordo com a intensidade, em 90% dos casos as células glandulares se coraram fortemente; entretanto,

somente 54% da amostra coraram com a mesma intensidade as células estromais (Tabela 7).

**TABELA 7**  
**Distribuição dos receptores de progesterona nas células glandulares e estromais do pólipo, em relação à intensidade da coloração**

	n	%
<b>Células glandulares</b>		
+	1	3
++	3	7
+++	35	90
Total	39	100
<b>Células estromais</b>		
+	6	15
++	12	31
+++	21	54
Total	39	100

+ = coloração fracamente positiva

++ = coloração de moderada intensidade

+++ = coloração de forte intensidade

Em relação à percentagem de células coradas, a maioria dos casos (aproximadamente 80%) corou mais de 50% das células glandulares, mas nas células estromais isto não ficou evidenciado, sendo que cerca da metade dos casos coraram menos de 50% das células (Tabela 8).

**TABELA 8**  
**Distribuição dos receptores de progesterona nas células glandulares e estromais do pólipio, em relação à percentagem de células coradas**

	n	%
<b>Células glandulares</b>		
+	2	5
++	6	16
+++	18	46
++++	13	33
Total	39	100
<b>Células estromais</b>		
+	5	13
++	14	36
+++	19	49
++++	1	2
Total	39	100

+ = positividade até 25% das células

++ = positividade maior que 25% e menor que 50% das células

+++ = positividade maior que 50% e menor que 75% das células

++++ = positividade acima de 75% das células

No endométrio todas as células glandulares demonstraram a presença de receptor de progesterona, mas nas células estromais em três casos (8%) os receptores de progesterona foram ausentes.

Também nas células glandulares a maioria dos casos (64%) corou fortemente as células glandulares, mas em percentagem menor do que no

pólipo (90%). Nas células estromais, mais de 70% dos casos apresentaram fraca ou moderada intensidade de coloração (Tabela 9).

**TABELA 9**  
**Distribuição dos receptores de progesterona nas células glandulares e estromais do endométrio adjacente, em relação à intensidade da coloração**

		n	%
<b>Células glandulares</b>			
	+	5	13
	++	9	23
	+++	25	64
	Total	39	100
<b>Células estromais</b>			
	Ausente	3	8
	+	13	33
	++	17	44
	+++	6	15
	Total	39	100

+ = coloração fracamente positiva

++ = coloração de moderada intensidade

+++ = coloração de forte intensidade

Nas células glandulares do endométrio houve uma distribuição homogênea entre as percentagens de células coradas. Nas células estromais isto não ficou evidenciado, corando entre 25% e 50% das células em aproximadamente 40%

dos casos. Ressalta-se que em nenhum dos casos houve mais de 75% de células estromais coradas (Tabela 10).

**TABELA 10**  
**Distribuição dos receptores de progesterona nas células glandulares e estromais do endométrio adjacente, em relação à percentagem de células coradas**

	n	%
<b>Células glandulares</b>		
+	7	18
++	13	33
+++	11	28
++++	8	21
Total	39	100
<b>Células estromais</b>		
Ausente	3	8
+	13	33
++	16	41
+++	7	18
++++	0	0
Total	39	100

+ = positividade até 25% das células

++ = positividade maior que 25% e menor que 50% das células

+++ = positividade maior que 50% e menor que 75% das células

++++ = positividade acima de 75% das células

#### **4.4. Resultados observados na comparação entre os receptores de estrógeno e progesterona no pólipio e no endométrio adjacente**

Observou-se que aproximadamente 60% dos casos se coraram na mesma intensidade para os receptores de estrógeno e progesterona, tanto nas células

glandulares e estromais do pólipo e nas células glandulares do endométrio. Apesar de 41% dos casos se corarem igualmente para ambos os receptores hormonais, nas células estromais do endométrio, não houve diferença estatística (Tabela 11).

**TABELA 11**  
**Comparação entre os receptores de estrógeno (RE) e progesterona (RP) nas células glandulares e estromais do pólipo e do endométrio adjacente, em relação à intensidade da coloração**

	RE < RP		RE = RP		RE > RP		Total	p*
	n	%	n	%	n	%	n	
<b>Células glandulares</b>								
Pólipo	13	33	25	64	1	3	39	<0,0001
Endométrio	13	33	21	54	5	13	39	0,0062
<b>Células estromais</b>								
Pólipo	13	33	22	57	4	10	39	0,0016
Endométrio	10	26	16	41	13	33	39	0,5215

\* p valor, segundo o teste qui-quadrado.

Em relação à percentagem de células coradas, verificou-se que em mais de 40% dos casos ocorreu a mesma proporção de células coradas para o receptor de estrógeno e de progesterona no pólipo, no componente glandular e estromal, e em 36% dos casos houve uma proporção de receptores de progesterona maior em relação ao receptor de estrógeno no pólipo, tanto no

tecido glandular quanto no estromal. Mas no endométrio, tanto no estroma quanto nas glândulas, a maior parte dos casos demonstrou maior percentagem de células coradas para o receptor de estrógeno em comparação com o receptor de progesterona, mas não foi estatisticamente significativa (Tabela 12).

**TABELA 12**  
**Comparação entre os receptores de estrógeno (RE) e progesterona (RP) nas células glandulares e estromais do pólipo e do endométrio adjacente, em relação à percentagem de células coradas**

	RE < RP		RE = RP		RE > RP		Total	p*
	n	%	n	%	n	%	n	
<b>Células glandulares</b>								
Pólipo	14	36	16	41	9	23	39	0,4067
Endométrio	10	26	13	33	16	41	39	0,5215
<b>Células estromais</b>								
Pólipo	14	36	18	46	7	17	39	0,0983
Endométrio	10	26	11	28	18	46	39	0,2746

\* p valor, segundo o teste de hipóteses.

#### **4.5. Resultados observados quando comparados os resultados dos receptores hormonais do pólipo com os do endométrio adjacente**

Comparando os receptores hormonais do pólipo em relação ao endométrio, ficou evidente que na maioria dos casos os receptores de estrógeno nas células glandulares, bem como nas estromais, foram corados com a mesma intensidade

no pólipo e no endométrio. Em aproximadamente 30% dos casos o pólipo se corou mais intensamente para este receptor em comparação com o endométrio adjacente (Tabela 13).

Os receptores de progesterona apresentaram coloração das células glandulares na mesma intensidade no pólipo e no endométrio em 69% dos casos, enquanto nas células estromais este fato ocorreu em 41%. Ressalta-se que 54% dos casos apresentaram células estromais mais intensamente coradas no pólipo em relação ao endométrio adjacente (Tabela 13).

**TABELA 13**

**Comparação entre os receptores de estrógeno (RE) e progesterona (RP) do pólipo com os do endométrio adjacente, nas células glandulares e estromais, de acordo com a intensidade**

	Pólipo < endométrio		Pólipo = endométrio		Pólipo > endométrio		Total	P*
	n	%	n	%	n	%	n	
<b>RE</b>								
Células glandulares	3	8	24	61	12	31	39	0,0002
Células estromais	2	5	26	67	11	28	39	<0,0001
<b>RP</b>								
Células glandulares	1	3	27	69	11	28	39	<0,0001
Células estromais	2	5	16	41	21	54	39	0,0006

\* p valor, segundo o teste qui-quadrado.

Em relação à percentagem de células coradas, notou-se que os receptores de estrógeno nas células glandulares estavam presentes em 41% dos casos na

mesma proporção no pólipo e no endométrio, e no mesmo percentual da amostra os receptores de estrógeno coravam mais células no pólipo do que no endométrio. Não houve diferença estatística significativa em relação aos receptores de estrógeno nas células glandulares. Nas células estromais evidenciou-se que as células se coraram para este na mesma proporção nos dois tecidos (Tabela 14).

Observou-se que uma maior proporção de células glandulares e estromais se coraram para o receptor de progesterona no pólipo quando comparado com o endométrio adjacente (Tabela 14).

**TABELA 14**

**Comparação entre os receptores de estrógeno (RE) e progesterona (RP) do pólipo com os do endométrio adjacente, nas células glandulares e estromais, de acordo com a porcentagem de células coradas**

	Pólipo < endométrio		Pólipo = endométrio		Pólipo > endométrio		Total	p*
	n	%	n	%	n	%	n	
<b>RE</b>								
Células glandulares	7	18	16	41	16	41	39	0,1446
Células estromais	4	10	25	64	10	26	39	<0,0001
<b>RP</b>								
Células glandulares	5	13	15	38	19	49	39	0,0180
Células estromais	2	5	18	46	19	49	39	0,0011

\* p valor, segundo o teste de hipóteses.

## 5. Discussão

---

Este estudo, com mulheres na pós-menopausa, evidenciou a existência de receptores para estrógeno em todas as amostras avaliadas, e de progesterona em quase todas. Mostrou também, que os receptores de estrógeno não se expressam em maior quantidade e intensidade que os de progesterona e que não houve maior expressão dos receptores para estrógeno no pólipo em comparação com o endométrio.

A realização deste trabalho baseou-se em hipótese de que haveria um predomínio de receptores de estrógeno no pólipo, por se comportar como um processo que se traduz por uma maior atividade proliferativa. Nossa expectativa não se confirmou.

Outra variação que poderia ser esperada nos pólipos é a diminuição do número de receptores de progesterona. Esta diminuição poderia justificar a ausência de resposta clínica ao tratamento com progestogênios. Também não se observou diminuição significativa na expressão destes receptores.

Foi possível observar receptores para estrógeno e progesterona nas células glandulares e estromais, tanto no pólipó quanto no endométrio adjacente nas amostras analisadas. Apenas três casos de células estromais do endométrio adjacente não apresentaram receptor de progesterona.

Há poucos trabalhos na literatura que procuram quantificar receptores hormonais após a menopausa. Mesmo em relação à menacme, a situação não é muito diferente. Já se demonstrou que os receptores variam em número e em expressão durante as diferentes fases do ciclo menstrual e em diferentes células (glandulares e estromais) (SNIJDERS et. al., 1992). As dúvidas são maiores em relação ao período pós-menopausa. Não se conhece com precisão a influência da TRH e da idade, por exemplo, na expressão dos receptores hormonais. Também há controvérsias a respeito da distribuição destes receptores no tecido glandular ou no estroma.

A falta de estudos para avaliação de receptores hormonais na pós-menopausa poderia ser explicada por vários fatores, mas ressaltamos a dificuldade em se obter tecido endometrial em quantidade satisfatória e o pequeno número de pesquisadores com experiência para realização da técnica. A descrição da técnica de receptores através de anticorpos monoclonais é recente e para maior confiabilidade é necessário experiência do pesquisador que a realiza.

Outro fator importante é a obtenção de material suficiente para diagnóstico. Caso tentássemos obter tecido endometrial através de amostra colhida às cegas, por exemplo, com cureta de Novak, provavelmente o número de casos

com material insuficiente seria muito alto. Neste estudo realizou-se a biópsia de endométrio no momento da ressecção histeroscópica do pólipo, através de ressecção cirúrgica da porção do endométrio que parecia mais evidente. Mesmo desta maneira, alguns casos não foram incluídos no estudo por não termos conseguido material suficiente na amostra do endométrio.

Aspecto a ser considerado também, é o local do pólipo onde se realiza a pesquisa de receptores. Não existem estudos demonstrando a distribuição dos receptores na extensão do pólipo, ou seja, pode ser que existam diferenças na base em relação ao resto do pólipo. Em nosso trabalho, todo o pólipo foi ressecado e enviado ao patologista, o que permitiu ao mesmo que escolhesse o melhor local para avaliação dos receptores.

Nossos resultados aparentemente diferem dos achados de KOSHIYAMA et al. (1996) que encontraram positividade dos receptores de estrógeno em 78,8% e nos de progesterona em 54,5% nas glândulas endometriais de mulheres na pós-menopausa. Estes autores não pesquisaram receptores nos pólipos, apenas no endométrio. Neste estudo citado, observou-se uma associação estatisticamente significativa entre a presença de receptores para estrógeno e a idade das mulheres, sendo que as mulheres mais jovens eram as que tinham maior porcentagem de receptor de estrógeno positivo nas glândulas endometriais (idade média 61,7 anos), diferentemente do grupo com receptor negativo para estrógeno, que apresentava idade superior (66,9 anos). Ressalte-se que a idade média das pacientes deste estudo foi de 62,8 anos, semelhante ao grupo de mulheres mais jovens do estudo de KOSHIYAMA et. al., 1996.

Resultados diversos foram encontrados por THIJIS et. al., (2000). Esses autores, estudando mulheres na pós-menopausa, não observaram receptores de estrógeno e de progesterona em 25% dos casos no pólipo e no endométrio adjacente, quando estudadas as células glandulares. Deve-se ponderar que nesse estudo havia um grupo de mulheres (11 de 24) em uso de terapia de reposição hormonal. Em nosso estudo esta proporção foi bem diferente; apenas quatro em 39 mulheres eram usuárias de TRH. Este aspecto não pode ser deixado de lado, se nos lembrarmos que há diferenças de acordo o *status* hormonal (SCHARL et al., 1988; SAEGUSA & OKAYASU, 2000). De acordo com resultados apresentados por SAEGUSA & OKAYASU (2000), o endométrio na mulher menopausada, submetida ou não aos efeitos da TRH, apresenta o mesmo padrão de receptores de estrógeno observado no endométrio da fase proliferativa, diferentemente do observado na fase secretora, na qual, por ação da progesterona, ocorre uma diminuição da expressão dos receptores de estrógeno. Já para KOSHIYAMA et al. (1996), a concentração de receptores hormonais no endométrio tratado com TRH é maior do que no endométrio pós-menopausa normal.

É muito provável que o achado de receptores hormonais traduza um *status* hormonal e a presença de hormônios (endógenos ou exógenos) pode modificar a expressão dos receptores de estrógeno, de progesterona ou ambos. Os grupos de mulheres estudados pelos diferentes autores, incluindo-se este trabalho, não são uniformes; têm características distintas e as conclusões não podem ser generalizadas.

Ainda em relação ao uso de terapia de reposição hormonal, COHEN et al. (1997), não encontraram diferenças estatisticamente significativas na expressão dos receptores de estrógeno e de progesterona no pólipos entre o grupo em uso de terapia de reposição hormonal e o grupo de mulheres na pós-menopausa sem terapia de reposição hormonal. No estudo de THIJSS et al. (2000) a TRH não teve efeito estatisticamente significativo na expressão dos receptores hormonais no pólipo endometrial e no endométrio adjacente, mas os autores apontam uma tendência da intensidade da coloração para os receptores hormonais ser mais forte no pólipo e endométrio adjacente de mulheres usuárias de TRH.

A alta porcentagem de receptores positivos para estrógenos no endométrio de mulheres na pós-menopausa, por nós observadas, vem de encontro a alguns trabalhos que encontram mais receptores de estrógeno no endométrio de mulheres na pós-menopausa do que em mulheres na menacme, sugerindo ser o endométrio um órgão ativo, mesmo após a diminuição da atividade endócrina ovariana. De acordo com NOCI et al. (1996), a atividade dos receptores de estrógeno mantém-se mesmo com o endométrio mostrando-se em estado de atrofia, sugerindo que, muito provavelmente o endométrio está mais quiescente do que propriamente em condição atrófica.

Nossos resultados permitem destacar que a intensidade de coloração dos receptores de estrógeno e o percentual de células coradas estão mais evidentes nas células glandulares do que nas estromais no pólipo. Aproximadamente 60% dos casos apresentaram células glandulares fortemente coradas, e 72% tinham mais que 50% de células coradas. Este achado foi semelhante para as células

glandulares e estromais do endométrio adjacente, onde se observou quase o dobro de expressão dos receptores de estrógeno nas células glandulares em relação as estromais. Os mesmos resultados foram obtidos por THIJS et al., (2000).

Achados semelhantes foram observados na menacme. A maior expressão dos receptores de estrógeno nas células glandulares do endométrio foi detectada por SCHARL et al., (1988). Estes autores relataram que a expressão de receptores de estrógeno no componente glandular é mais intensa que no estromal.

Ao analisarmos nossos resultados com relação aos receptores de progesterona, podemos observar que a intensidade de coloração é mais pronunciada nas células glandulares do que nas estromais do pólipos (90% contra 54%). Em aproximadamente 30% dos casos havia mais de 75% de células glandulares coradas, nos pólipos, contra 2% para as células estromais.

Pudemos observar a mesma distribuição ao estudar os receptores de progesterona no endométrio adjacente. Saliente-se que em três casos (8%), não detectamos receptor de progesterona nas células estromais do endométrio, todos com resultado de endométrio atrófico no anátomo-patológico.

Estes resultados com receptores de progesterona diferentes do observado por PRESS et al., (1988). Segundo os autores, há poucas células estromais do endométrio de mulheres após a menopausa com receptores para progesterona; com relação às células glandulares, aproximadamente a metade demonstra a presença de receptores, geralmente bastante coradas.

Os resultados levam a crer que não parece haver dúvidas que os receptores de estrógenos podem estar presentes no endométrio de mulheres na pós-menopausa. Com relação aos receptores de progesterona, as dúvidas são maiores. Em nosso estudo foram encontrados em quase todas as amostras (com exceção de três casos), sendo a maioria com coloração de forte intensidade. Encontramos maior proporção de expressão de receptores para progesterona que o observado por THIJIS et al. (2000), que, encontrou receptores positivos para progesterona em tecido estromal, em somente um terço dos casos estudados, tanto no pólipos quanto no endométrio.

A análise da comparação entre os receptores de estrógeno e de progesterona mostrou, neste estudo, que havia a mesma proporção de receptores de estrógeno e de progesterona nas células glandulares e estromais do pólipo e nas células glandulares do endométrio, com relação à intensidade de coloração das células. Em aproximadamente 60% dos casos as células glandulares e estromais do pólipo expressaram a mesma intensidade de coloração para os receptores de estrógeno e progesterona, o mesmo ocorreu em 54% das células glandulares do endométrio. Embora em 41% das pacientes houvesse igualdade entre os receptores de estrógeno e de progesterona, com relação às células estromais do endométrio, não se observou diferença estatisticamente significativa. Estes resultados diferem daqueles observados por THIJIS et al. (2000), que encontraram predominância dos receptores de estrógeno quando comparados com a expressão dos receptores para progesterona. O autor ressalta que

encontrou significado estatístico apenas na comparação dos resultados observados nas células estromais do pólipo.

Em estudo realizado na menacme, MITTAL et al. (1996), observaram que as células estromais do pólipo apresentavam redução significativa na intensidade da coloração para os receptores de progesterona, mas não para os receptores de estrógeno; entretanto, não houve diferença estatisticamente significativa na expressão dos receptores hormonais nas células glandulares do pólipo quando comparado com o endométrio normal. Os achados deste estudo sugerem que o pólipo endometrial ocorre em um local onde os receptores de estrógenos se expressam em maior quantidade e/ou os receptores de progesterona estão diminuídos. Devido à expressão negativa dos receptores nas células estromais, o pólipo endometrial pode ser relativamente insensível às alterações cíclicas hormonais, não descamando com a menstruação; conseqüentemente, as células endometriais glandulares no pólipo podem ter mais oportunidade para acumular mutações que eventualmente resultam em hiperplasia e carcinoma.

Um aspecto importante a se discutir quando comparamos estes estudos, está no fato de que os pólipos endometriais apresentam, em geral, diferenças quanto à classificação histopatológica. Na menacme, predominam os pólipos glandulares, ou seja, onde o componente glandular é mais importante. Na menopausa, encontram-se mais freqüentemente pólipos atróficos. Nestes, o componente glandular é pouco expressivo. Esta diferença deve, muito provavelmente, modificar os resultados observados na expressão dos receptores esteróides, principalmente se lembrarmos que encontramos mais receptores na

porção glandular. Lembramos também, que em nossa amostra, quase todos os pólipos apresentavam componente atrófico, sendo divididos em atróficos ou atrófico-císticos, contra apenas três pólipos hiperplásicos. Mais da metade das pacientes apresentaram pólipos atrófico-císticos, e foi verificado que o componente cístico sempre foi receptor negativo para estrógeno e progesterona.

No estudo de PICKARTZ et.al. (1990), os pólipos fibro-glandulares apresentaram coloração dos receptores para estrógenos em 80%-90% das células glandulares e estromais e, em relação aos receptores de progesterona, coraram-se 90% das células do epitélio glandular e 65% das estromais.

Com relação à comparação entre pólipo e endométrio neste estudo, observamos que não houve diferenças na expressão dos receptores de estrógeno (nas células glandulares e estromais) e progesterona (nas células glandulares) no pólipo e endométrio adjacente, de acordo com a intensidade da coloração.

Em mais de 60% dos casos, os receptores de estrógeno nas células glandulares e estromais do pólipo se coraram com a mesma intensidade que no endométrio. Com relação aos receptores de progesterona, foi observado que 69% das células glandulares do pólipo se expressaram similarmente ao endométrio, em relação à intensidade da coloração. Já com relação à avaliação da intensidade dos receptores de progesterona nas células estromais, observou-se maior expressão nas células do pólipo em comparação às células estromais do endométrio.

Estudando-se a porcentagem de células coradas para os receptores hormonais no pólipo com o endométrio adjacente, observamos que somente

nas células estromais os receptores de estrógeno se expressavam na mesma porcentagem que no endométrio. Nas células glandulares não houve diferença estatisticamente significativa na comparação da proporção de células que expressavam receptores de estrógeno no pólipó em relação ao endométrio.

No pólipó houve uma tendência dos receptores de progesterona nas células glandulares, bem como nas células estromais, se expressarem em maior porcentagem no pólipó quando comparado com o endométrio.

No estudo de MITTAL et al. (1996), não houve diferença estatisticamente significativa na expressão dos receptores de estrógeno e progesterona no componente glandular do pólipó endometrial comparado com o endométrio normal. Importante lembrar que as pacientes encontravam-se na menacme.

Nossos resultados diferem dos encontrados por THIJS et al. (2000), que, estudando mulheres na pós-menopausa, compararam os receptores hormonais no pólipó com os do endométrio adjacente, não observando diferença na intensidade da coloração dos receptores exceto nas células estromais do pólipó que se coravam menos intensamente para o receptor de estrógeno do que no endométrio. Neste estudo, a maioria dos casos mostrou receptores de estrógeno nas células glandulares e estromais do pólipó que se coraram com a mesma intensidade que no endométrio. Entretanto, a avaliação da intensidade dos receptores de progesterona mostrou uma expressão maior nas células estromais do pólipó em relação às células estromais do endométrio.

A principal preocupação na avaliação do endométrio de mulheres na pós-menopausa deve-se à maior incidência, nesta faixa etária, para câncer de endométrio. Os estudos feitos com pólipos deixam dúvidas quanto ao risco de malignização desta patologia e estudar os receptores pode ajudar na determinação deste risco. KOSHIYAMA et al. (1996) sugerem que o carcinoma endometrial com padrão de receptores hormonais negativos pode se desenvolver a partir de endométrio muito atrófico, comum em mulheres de faixa etária maior, e que também é receptor hormonal negativo. Similarmente, as células do endométrio na pós-menopausa que são receptores de estrógeno e/ou receptores de progesterona positivas tem um potencial de desenvolver-se em hiperplasia ou adenocarcinoma com padrão de receptores de estrógeno e/ou receptores de progesterona positivos. Portanto, os casos que apresentam receptores positivos nos pólipos poderiam ter maior probabilidade de desenvolverem hiperplasias e até mesmo, neoplasias.

No estudo de PICKARTZ et al. (1990), foi observado que todos os casos de hiperplasia atípica continham receptores de estrógeno nas células glandulares (média de 88%), sendo a maioria fortemente corada. Os receptores de progesterona mostraram aproximadamente o mesmo padrão de coloração dos receptores de estrógeno. A maior expressão dos receptores de progesterona nas lesões pré-cancerosas é destacada pelo autor que faz considerações sobre outros estudos com resultados semelhantes.

Com relação aos pólipos, no entanto, pouco se sabe sobre o comportamento dos receptores de progesterona. Seria o pólipo um local onde os receptores de

progesterona estariam mais intensamente corados e, portanto, se comportaria como uma lesão pré neoplásica? Encontramos em nosso estudo maior expressão dos receptores de progesterona, que estiveram presentes em quase todos os casos e que foram mais corados nas células estromais do pólipo, em relação às do endométrio. Este achado sugere uma possível relação entre as lesões pré-cancerosas e os pólipos nos quais se observa uma maior expressão dos receptores de progesterona. Estudos complementares são necessários para confirmar a hipótese de que os pólipos com uma maior expressão de receptores de progesterona apresentam um risco maior de malignização.

Há controvérsias em relação a melhor conduta com relação aos pólipos endometriais em mulheres após a menopausa. Pouco se conhece a respeito do comportamento dos receptores hormonais presentes no pólipo e no endométrio. Os estudos são escassos na literatura. Provavelmente um dos motivos seja o custo elevado da técnica normalmente empregada para esta análise que utiliza anticorpos monoclonais para estudo dos receptores. Um outro motivo importante é a dificuldade de análise destes receptores, que é realizada de um modo semi-objetivo, necessitando de um profissional competente e experiente. Há influência de componentes subjetivos na realização dos exames. Não há um modelo matemático a orientar o pesquisador, que se deve valer de sua experiência para escolher o local, na lâmina, que lhe parece mais apropriado para fazer a contagem e a avaliação da intensidade de coloração dos receptores.

A influência da TRH no comportamento dos receptores hormonais é controversa. Há dúvidas se a TRH influencia na expressão dos receptores

hormonais. As influências da obesidade e da idade não estão esclarecidas, havendo necessidade de estudos com um número maior de casos, pois em nosso trabalho não foi possível avaliar estas influências devido ao número de casos não ser suficiente para esta análise.

Este trabalho vem colaborar com os estudos sobre a expressão de receptores no pólipo e no endométrio na pós-menopausa. Os achados são relevantes e diferem do observado em alguns anteriores, que identificaram a maior expressão dos receptores para estrógeno como sendo a causa para o desenvolvimento do pólipo. Acreditamos que as alterações observadas nos receptores de progesterona, principalmente no componente estromal do pólipo sejam as mais importantes observações por nós observadas. Entretanto, novos estudos com maior número de casos e a experiência que se inicia devem proporcionar condições para melhor elucidação destas dúvidas.

## 6. Conclusões

---

1. Observou-se receptores para estrógeno em 100% dos casos, em células glandulares e estromais, tanto nos pólipos quanto no endométrio, em relação à intensidade de coloração e à percentagem de células coradas.
2. Em relação à intensidade de coloração e à percentagem de células coradas, observou-se receptores para progesterona em 100% dos casos em células glandulares e estromais dos pólipos e células glandulares do endométrio, e em 92% das células estromais do endométrio.
3. A maioria dos casos corou-se na mesma intensidade para os receptores de estrógeno e para os receptores de progesterona nas células glandulares e estromais do pólipo e do endométrio. Apenas nas células estromais do endométrio não houve diferença estatisticamente significativa. Com relação à percentagem de células coradas, não se observaram diferenças entre os receptores de estrógeno e progesterona, no pólipo ou no endométrio, tanto nas células glandulares quanto nas estromais.

4. A análise da intensidade de coloração das células mostrou que mais de 60% dos casos apresentaram a mesma proporção de receptores de estrógeno e progesterona no pólipo quando comparado com o endométrio, com exceção das células estromais do pólipo que apresentaram maior intensidade de coloração para os receptores de progesterona que as células do endométrio. A avaliação percentual de células coradas mostrou maior proporção de receptores de progesterona nas células glandulares e estromais do pólipo, em relação ao endométrio, e que 64% dos casos apresentavam o mesmo número de receptores para estrógeno, no pólipo e no endométrio, nas células estromais. Não houve diferenças nos receptores de estrógeno nas células glandulares.

## 7. Referências Bibliográficas

---

ALBUQUERQUE NETO, L.C.; SARTORI, M.G.F.; BARACAT, E.C.; GIRÃO, M.J.B.C.; LIMA, G.R. - Postmenopausal genital bleeding. *Rev. Paul. Med.*, **113**:987-91, 1995.

ARCHER, D.F.; McINTYRE-SELTMAN, K.; WILBORN, W.W.Jr.; DOWLING, E.A.; CONE, F.; CREASY, G.W.; KAFRISSSEN, M.E. - Endometrial morphology in asymptomatic postmenopausal women. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, **165**:317-20, 1991.

ARMITAGE, P. - **Statistical methods in medical research**. 3<sup>a</sup>. ed., printing New York, John Wiley & Sons, 1974. 504p.

BAKOUR, S.H.; KHAN, K.S.; GUPTA, J.K. - The risk of premalignant and malignant pathology in endometrial polyps. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, **79**:317-20, 2000.

BEARD, C.M.; KOTTKE, T.E.; ANNEGERS, J.F.; BALLARD, D.J. – The Rochester coronary heart disease project: effect of cigarette smoking, hypertension, diabetes, and steroidal estrogen use on coronary heart disease among 40- to 59-year-old women, 1960 through 1982. *Mayo Clin. Proc.*, **64**: 1471-80, 1989.

- BERGER, U.; WILSON, P.; THETHI, S.; McCLELLAND, R.A.; GREENE, G.L.; COOMBES, R.C. - Comparison of an immunocytochemical assay for progesterone receptor with a biochemical method of measurement and immunocytochemical examination of the relationship between progesterone and estrogen receptors. **Cancer Res.**, **49**:5176-9, 1989.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. – Resolução nº 196/96 sobre pesquisa envolvendo seres humanos. **Inf. Epidemi. SUS**, v.2. 1996.
- BRENTANI, M.M. & FELDMAN, J. - Receptores esteroídicos. In: LIMA, G.R. & BARACAT, E.C. - **Ginecologia endócrina.**, São Paulo, Atheneu, 1995. p. 40-9.
- CACCIATORE, B.; RAMSAY, T.; LEHTOVIRTA, P.; YLÖSTALO, P. - Transvaginal sonography and hysteroscopy in postmenopausal bleeding. **Acta Obstet. Gynecol. Scand.**, **73**:413-6, 1994.
- CARR, B.R. - HRT management: the American experience. **Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.**, **64(Suppl. 1)**:17-20, 1996.
- CARY, N.C. - **Statistical analysis system (SAS), version 6**. Chicago, SAS Institute Inc., 1989.
- CICINELLI, F.; ROMANO, F.; ANASTASIO, P.S.; BLASI, N.; PARISI, C. - Sonohysterography versus hysteroscopy in the diagnosis of endouterine polyps. **Gynecol. Obstet. Invest.**, **38**:266-71, 1994.
- COHEN, I.; BEYTH, Y.; ALTARAS, M.M.; SHAPIRA, J.; TEPPER, R.; CARDOBA, M.; YIAGEL, D.; FIGER, A.; FISHMAN, A.; BERENHEIN, J. - Estrogen and progesterone receptor expression in postmenopausal tamoxifen-exposed endometrial pathologies. **Gynecol. Oncol.**, **67**:8-15, 1997.

- COHEN, M.A.; SAUER, M.V.; KELTZ, M.; LINDHEIM, S.R. - Utilizing routine sonohysterography to detect intrauterine pathology before initiating hormone replacement therapy. *Menopause*, **6**:68-70, 1999.
- CRAVELLO, L.; STOLLA, V.; BRETELLE, F.; ROGER, V.; BLANC, B. – Hysteroscopic resection of endometrial polyps: a study of 195 cases. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, **93**: 131-4, 2000.
- CROSIGNANI, P.G. – Management of hormone replacement therapy: the Italian experience. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, **64(Suppl.1)**:13-5, 1996.
- DEAN, A.G.; DEAN, J.A.; COULOMBIER, D.; BRENDEL, K.A.; SMITH, D.C.; BURTON, A.H.; DICKER, R.C.; SULLIVAN, K.; FAGAN, R.F.; ARNER, T.G. - **Epi Info, version 6: a word processing database and statistics program for epidemiology on microcomputers**. Atlanta, Centers for Disease Control and Prevention, 1994.
- DEMPSTER, D.W. & LINDSAY, R. - Pathogenesis of osteoporosis. *Lancet*, **341**: 797-801, 1993.
- DONES, F.; MANISCALCO, V.; CADILI, G. - L'isteroscopia come metodica diagnostica nelle metrorragie della post-menopausa. *Minerva Ginecol.*, **44**:433-5, 1992.
- DUARTE, G. - Doencas Benignas do Corpo Uterino. In: HALBE, H.W. - **Tratado de ginecologia**. 2ª. ed. São Paulo, Roca, 1993. p.1086-7.
- EL-MARAGHY, M.A.; EL-BADAWY, N.; Wafa, G.A., BISHAI, N. -Progesterone challenge test in postmenopausal women at high risk. *Maturitas*, **19**:53-7, 1994.

- ETTINGER, B.; GENANT, H.K.; CANN, C.E. – Long-term estrogen replacement therapy prevents bone loss and fractures. **Annals of Internal Medicine**, **102**: 319-24, 1985.
- GAMBRELL, R.D.JR.; MASSEY, F.M.; CASTANEDA, T.A.; UGENAS, A.J.; RICCI, A.; WRIGHT, J.M. – Use of the progestogen challenge test to reduce the risk of endometrial cancer. **Obstet. Gynecol.**, **50**:732-8, 1980.
- GAMBRELL, R.D.JR – Strategies to reduce the incidence of endometrial cancer in postmenopausal women. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, **177**:1196-204, 1997.
- GIMPELSON, R.J. & RAPPOLD, H.O. - A comparative study between panoramic hysteroscopy with directed biopsies and dilatation and curettage. A review of 276 cases. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, **158**:489-92, 1988.
- GOLDRATH, M.H. & SHERMAN, A.I. - Office hysteroscopy and suction curettage: can we eliminate the hospital diagnostic and curettage? **Am. J. Obstet. Gynecol.**, **152**:220-9, 1985.
- GOULDING, H.; PINDER, S.; CANNON, P.; PEARSON, D.; NICHOLSON, R.; SNEAD, D.; BELL, J.; ELSTON, C.W.; ROBERTSON, J.F.; BLAMEY, R.W.; et al - A new immunohistochemical antibody for the assessment of estrogen receptor status on routine formalin-fixed tissue samples. **Hum. Pathology**, **26**:291-4, 1995.
- GREDMARK, T.; KVINT, S.; HAVEL, G.; MATTSSON, L.A. - Histopathological findings in women with postmenopausal bleeding. **Br. J. Obstet. Gynaecol.**, **102**:133-6, 1995.
- GULL, B.; KARLSSON, B.; MILSOM, I.; WIKLAND, M.; GRANBERG, S. - Transvaginal sonography of the endometrium in a representative sample of postmenopausal women. **Ultrasound Obstet. Gynecol.**, **7**:322-7, 1996.

HEMMINKI, E.; KENNEDY, D.L.; BAUM, C.; McKINLAY, S.M. - Prescribing of oral contraceptive estrogens and progestins in the United States, 1974-86. ***Am. J. Public Health, 78***:1479-81, 1988.

HERRINGTON, D.M.; REBOUSSIN, D.M.; BROSNIHAN, K.B.; SHARP, P.C.; SHUMAKER, S.A.; SNYDER, T.E.; FURBERG, C.D.; KOWALCHUK, G.J.; STUCKEY, T.D.; ROGERS, W.J.; GIVENS, D.H.; WATERS, D. – Effects of estrogen replacement on the progression of coronary-artery atherosclerosis. ***N. Engl. J. Med., 343***:522-9, 2000.

HOLBERT, T.R. - Screening transvaginal ultrasonography of postmenopausal women in a private office setting. ***Am. J. Obstet. Gynecol., 170***:1699-703, 1994.

HULLEY, S.; GRADY, D.; BUSH, T.; FURBERG, C.; HERRINGTON, D.; RIGGS, B.; VITTINGHOFF, E. - Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. ***JAMA, 280***:605-13, 1998.

JONES III, H.W. - Hiperplasia do endométrio. In: JONES III, H.W.; WENTZ, A.C.; BURNETT, L.S. - **Novak tratado de ginecologia**. 11<sup>a</sup>. ed., Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1988. p.531-57.

KIEL, D.P.; FELSON, D.T.; ANDERSON, J.J.; WILSON, P.W.F.; MOSKOWITZ, M.A. - Hip fracture and the use of estrogens in postmenopausal women. ***N. Engl. J. Med., 317***:1169-74, 1987.

KISH, L. - **Survey sampling**. New York, John Wiley & Sons, 1965. 643p.

- KOSHIYAMA, M.; YOSHIDA, M.; TAKEMURA, M.; YURA, Y.; MATSUSHITA, K.; HAYASHI, M.; TAUCHI, K.; KONISHI, I.; MORI, T. - Immunohistochemical analysis of distribution of estrogen receptors and progesterone receptors in the postmenopausal endometrium. **Acta Obstet. Gynecol. Scand.**, **75**:702-6, 1996.
- KOSS, L.G.; SCHREIBER, K.; OBERLAND, S.G.; MOUSSOURIS, H.F.; LESSER, M. - Detection of endometrial carcinoma and hyperplasia in asymptomatic women. **Obstet. Gynecol**, **64**:1-11, 1984.
- LOBO, R.A. & SPEROFF, L. - Internacional consensus conference on postmenopausal hormone therapy and the cardiovascular system. **Fertil. Steril.**, **61**:592-5, 1994.
- MACK, T.M.; PIKE, M.C.; HENDERSON, B.E.; PFEFFER, R.I.; GERKINS, V.R.; ARTHUR, M.; BROWN, S.E. – Estrogens and endometrial cancer in a retirement community. **N. Engl. J. Med.**, **294**:1262-7, 1976.
- MAIA Jr., H.; MALTEZ, A.; FAHEL, P.; ATHAYDE, C.; COUTINHO, E. - Detection of testosterone and estrogen receptors in the postmenopausal endometrium. **Maturitas**, **38**:179-88, 2001.
- MENCAGLIA, L.; VALLE, R.F.; PERINO, A.; GILARDI, G. – Endometrial carcinoma and its precursors: early detection and treatment. **Int. J. Gynecol. Obstet.**, **31**:107-16, 1990.
- MITTAL, K.; SCHWARTZ, L.; GOSWAMI, S.; DEMOPOULOS, R. - Estrogen and progesterone receptor expression in endometrial polyps. **Int. J. Gynecol. Pathol.**, **15**:345-8, 1996.

- NAKAMURA, S.; DOUCHI, T.; OKI, T.; IJUIN, H.; YAMAMOTO, S.; NAGATA, Y.  
- Relationship between sonographic endometrial thickness and progestin-induced withdrawal bleeding. **Obstet. Gynecol.**, **87**:722-5, 1996.
- NEIS, K.J.; BRANDNER, P.; ULRICH-WINKELSPECHT, K. – The oestrogen receptor (ER) in normal and abnormal uterine tissue. **Eur. J. Cancer**, **36**:30-1, 2000.
- NILAS, L. & CHRISTIANSEN, C. — Bone mass and its relationship to age and the menopause. **J. Clin. Endocrinol. Metabol.**, **65**:697-702, 1987.
- NOCI, I.; BORRI, P.; SCARSELLI, G.; CHIEFFI, O.; BUCCIANTINI, S.;  
BIAGIOTTI, R.; PAGLIERANI, M.; MONCINI, D.; TADDEI, G. -  
Morphological and functional aspects of the endometrium of asymptomatic post-menopausal women: does the endometrium really age? **Hum. Reprod.**, **11**:2246-50,1996.
- O'CONNELL, L.P.; FRIES, M.H.; ZERINGUE, E.; BREHM, W. – Triage of abnormal postmenopausal bleeding: a comparison of endometrial biopsy and transvaginal sonohysterography versus fractional curettage with hysteroscopy. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, **178**:956-61,1998.
- PEREZ-MEDINA, T.; MARTINEZ, O.; FOLGUEIRA, G.; BAJO, J. – Which endometrial polyps should be resected? **J. Am. Assoc. Gynecol. Laparosc.**, **6**:71-4, 1999.
- PERSIANI, P.; PEROTTI, F.; RICCARDI, A.; GALLINA, D.; POLATTI, F.; ZARA, C. – Accuratezza diagnostica dell'ecografia transvaginale nell'approccio alle patologie endometriali benigne e suo confronto con l'isteroscopia con biopsia mirata. **Minerva Ginecol.**, **47**:63-7, 1995.

- PETTERSSON, B.; ADAMI, H.O.; LINDGREN, A.; HESSELIUS, I. - Endometrial polyps and hiperplasia as risk factors for endometrial carcinoma. A case-control study fo curettage specimens. **Acta Obstet. Gynecol. Scand.**, **64**:653-9, 1985.
- PI-SUNYER, F.X. - Obesidade. In: WYNGAARDEN, J.B. & SMITH, L.H. - **Cecil tratado de medicina interna**. 18<sup>a</sup>. ed., Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1988. p.1076-84.
- PICKARTZ, H.; BECKMANN, R.; FLEIGE, B.; DÜE, W.; GERDES, J.; STEIN, H. - Steroid receptors and proliferative activity in non-neoplastic endometria. **Virchows Arch. Pathol. Anat. Histopathol.**, **417**:163-71, 1990.
- PIEGSA, K.; CALDER, A.; DAVIS, J.A.; McKAY-HART, D.; WELLS, M.; BRYDEN, F. - Endometrial status in post-menopausal women on long-term continuos combined hormone replacement therapy (Kliofen). A comparative study of endometrial biopsy, outpatient hysteroscopy and transvaginal ultrasound. **Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.**, **72**:175-80, 1997.
- PRESS, M.F.; UDOVE, J.A.; GREENE, G.L. - Progesterone receptor distribution in the human endometrium. Analysis using monoclonal antibodies to the human. **Am. J. Pathol.**, **131**:112-24, 1988.
- PRITCHARD, J.A. & MacDONALD, P.C. - **Williams/Obstetrícia**. 16 ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1983. p.225-41.
- RESLOVA, T.; TOSNER, J.; RELS, M.; KUGLER, R.; VAVROVA, I. - Endometrial polyps. A clinical study of 245 cases. **Arch. Gynecol. Obstet.**, **262**:133-9, 1999.
- SAEGUSA, M. & OKAYASU, I. - Changes in expression of estrogen receptors alpha and beta in relation to progesterone receptor and pS2 status in normal and malignant endometrium. **Jpn. J. Cancer Res.**, **91**:510-8, 2000.

- SCHARL, A.; VIERBUCHEN, M.; GRAUPNER, J.; FISCHER, R.; BOLTE, A. – Immunohistochemical study of distribution of estrogen receptors in corpus and cervix uteri. **Arch. Gynecol. Obstet.**, **241**:221-33, 1988.
- SNEAD, D.R.; BELL, J.A.; DIXON, A.R.; NICHOLSON, R.I.; ELSTON, C.W.; BLAMEY, R.W.; ELLIS, I.O. - Methodology of immunohistological detection of estrogen receptor in human breast carcinoma in formalin-fixed, paraffin-embedded tissue: a comparison with frozen section methodology. **Histopathology**, **23**:233-8, 1993.
- SNIJDERS, M.P.; de GOEIJ, A.F.; DEBETS-TE BAERTS, M.J., ROUSCH, M.J.; KOUDESTAAL, J., BOSMAN, F.T. – Immunocytochemical analysis of oestrogen receptors and progesterone receptors in the human uterus throughout the menstrual cycle and after the menopause. **J. Reprod. Fertil.**, **94**:363-71, 1992.
- SULLIVAN, J.M.; ZWAAG, R.V.; LEMP, G.F.; HUGHES, J.P.; MADDOCK, V.; KROETZ, F.W.; RAMANATHAN, K.B.; MIRVIS, D.M. – Postmenopausal estrogen use and coronary atherosclerosis. **Ann. Int. Med.**, **108**:358-63, 1988.
- THIJS, I.; NEVEN, P.; VAN HOOFF, I.; TONGLET, R.; VAN BELLE, Y.; DE MUYLDER, X.; VANDERICK, G. – Oestrogen and progesterone receptor expression in postmenopausal endometrial polyps and their surrounding endometrium. **Eur. J. Cancer**, **36**:108-9, 2000.
- TOPPOZADA, M.K.; ISMAIL, A.A.A.; HAMED, R.S.M.; AHMED, K.S.; EL-FARAS, A. – Progesterone challenge test and estrogen assays in menopausal women with endometrial adenomatous hyperplasia. **Int. J. Gynecol. Obstet.**, **26**:115-9, 1988.
- VAN BOGAERT, L.J. - Clinicopathologic findings in endometrial polyps. **Obstet. Gynecol.**, **71**:771-3, 1988.

WORD, B.; GRAVLEE, L.C.; WIDEMAN, G.L. – The fallacy of simple uterine curettage. *Obstet. Gynecol.*, **12**:642-8, 1958.

WENGER, N.K.; SPEROFF, L.; PACKARD, B. – Cardiovascular health and disease in women. *N. Engl. J. Med.*, **329**:247-56, 1993.

WORLD MEDICAL ASSOCIATION. - World Medical Association - **Declaration of Helsinki: Recommendations Guiding Physicians in Biomedical Research Involving Human Subjects**. Somerset West, Republic of South Africa, 1996.

## **8. Bibliografia de Normatizações**

---

FRANÇA, J.L.; BORGES, S.M.; VASCONCELLOS, A.C.; MAGALHÃES, M.H.A.  
– **Manual para normatização de publicações técnico-científicas**. 4<sup>a</sup> ed.,  
Editora UFMG, Belo Horizonte, 1998. 213p.

HERANI, M.L.G. - Normas para apresentação de dissertações e teses.  
BIREME, São Paulo, 1991. 45p.

Normas e procedimentos para publicação de dissertações e teses. Faculdade  
de Ciências Médicas, UNICAMP. Ed. SAD – Deliberação CCPG-001/98.

# 9. Anexos

---

## 9.1. ANEXO 1 – Ficha de Coleta de Dados

### RECEPTORES DE ESTRÓGENO E PROGESTERONA EM PÓLIPOS ENDOMETRIAIS E ENDOMÉTRIO NA PÓS-MENOPAUSA

FICHA

#### I. DADOS GERAIS (Obtidos do prontuário médico)

1. Data de nascimento    \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_.
2. Idade    anos
3. Peso    Kg
4. Altura    cm
5. IMC

#### II. DADOS ESPECÍFICOS (Obtidos da participante entrevistada)

6. Com quantos anos a senhora parou de menstruar?  anos
7. Tempo de menopausa  anos (calculado pelo entrevistador)
8. Quantas vezes a senhora ficou grávida?   
**Se a resposta for nenhuma vez passe para o item 10**
9. Quantos partos a senhora teve?

10. Atualmente está usando algum remédio para menopausa?

( 1 ) Sim

( 2 ) Não (**passa para 13**)

11. Há quanto tempo está usando?

meses

12. Quais os remédios que está usando? \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

13. A senhora já usou algum remédio para a menopausa?

( 1 ) Sim

( 2 ) Não (**fim**)

14. Usou por quanto tempo?

meses

15. Qual ? \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

16. Há quanto tempo parou de usar?

meses

### III. RESULTADOS ANATOMOPATOLÓGICOS E DOS RECEPTORES

17. Data da exérese do pólipo \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

18. Anatomopatológico confirma pólipo?

( 1 ) Sim

( 2 ) Não

19. Anatomopatológico do endométrio normal?

( 1 ) Sim

( 2 ) Não

20. Resultado dos receptores na base do pólipo \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

21. Resultado dos receptores no endométrio adjacente \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

### IV. IDENTIFICAÇÃO

22. HC \_\_\_\_\_

23. Nome \_\_\_\_\_

## 9.2. ANEXO 2 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Eu, Dr.<sup>a</sup> Miriam Belisiário, quero convidar a senhora para participar de uma pesquisa que quer entender melhor o que causa o pólipó endometrial, o pólipó é como uma verruga dentro do útero.

Eu irei primeiro fazer umas perguntas para a senhora, e no centro cirúrgico será retirada esta verruga como se faz normalmente e será também retirado um pequeno pedaço ao lado dela, e então serão mandados para exame. Isto é bem simples e rápido.

O que a senhora quiser saber do estudo a senhora pode perguntar a qualquer momento, agora ou depois. Quero deixar claro que a senhora não é obrigada a participar podendo desistir a qualquer momento, e se se recusar a participar, isto não mudará em nada o seu atendimento médico e hospitalar. E também só eu saberei o seu nome durante a pesquisa, e no final eu retirarei todas as informações que possam identificá-la, para assim não lhe expor a nenhum constrangimento.

Eu, \_\_\_\_\_,  
abaixo-assinado, após ler este termo, aceito participar deste estudo.

---

Miriam Siesler Nóbrega Belisiário

---

Paciente