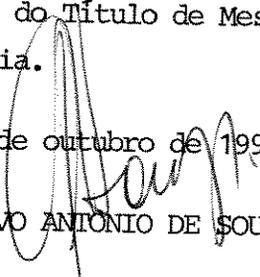


Este exemplar corresponde à versão final da Dissertação de Mestrado do aluno VALDIR TADINI, apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Tocoginecologia da FCM/UNICAMP, para obtenção do Título de Mestre em Medicina, área de Tocoginecologia.

Campinas, 24 de outubro de 1997.

  
PROF. DR. GUSTAVO ANTONIO DE SOUZA  
ORIENTADOR

**VALDIR TADINI**

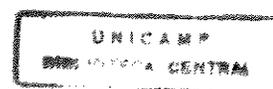
***Níveis plasmáticos de esteróides sexuais endógenos  
e gonadotrofinas em mulheres na pós-menopausa  
com e sem adenocarcinoma de endométrio***

*Dissertação de mestrado apresentada ao Curso de Pós-Graduação da  
Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas  
para obtenção do título de Mestre em Medicina, área de Tocoginecologia*

***Orientador: Prof. Dr. Gustavo Antonio de Souza***

***Co-orientador : Prof. Dr. Aarão Mendes Pinto Neto***

**UNICAMP  
1997**



UNIDADE	BC		
N.º CHAMADA:	T121n		
V.	Ex.		
TCMGO BC	32375		
PROC.	281197		
C	<input type="checkbox"/>	D	<input checked="" type="checkbox"/>
PREÇO	R\$ 11,00		
DATA	03/12/97		
N.º CPD			

CM-00103317-2

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

T121n                      Tadini, Valdir  
                                  Níveis plasmáticos de esteróides sexuais endógenos e  
                                  gonadotrofinas em mulheres na pós-menopausa com e  
                                  sem adenocarcinoma de endométrio / Valdir Tadini.  
                                  Campinas, S.P.: [s.n.], 1997.

Orientadores: Gustavo Antonio de Souza, Aarão  
 Mendes Pinto Neto

Tese (Mestrado) Universidade Estadual de Campinas.  
 Faculdade de Ciências Médicas.

1. Endométrio. 2. Câncer. 3. Hormônios sexuais. I.  
 Gustavo Antonio de Souza. II. Aarão Mendes Pinto Neto.  
 III. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de  
 Ciências Médicas. IV. Título.

**BANCA EXAMINADORA DA TESE DE MESTRADO**

**ALUNO: VALDIR TADINI**

**ORIENTADOR : Prof. Dr. GUSTAVO ANTONIO DE SOUZA**

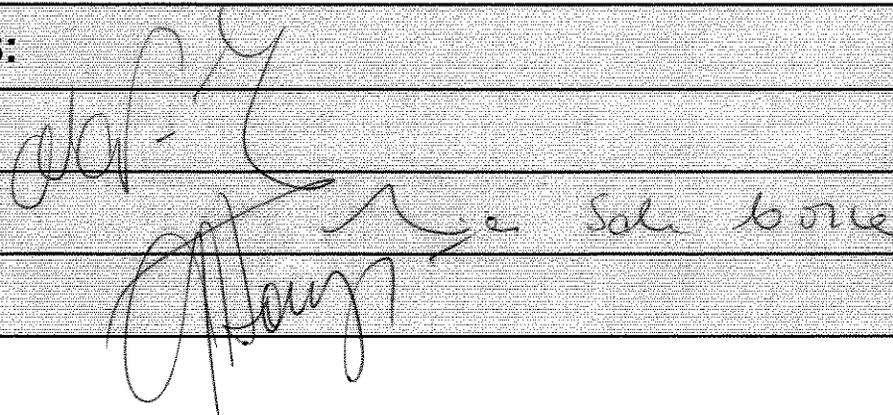
**CO-ORIENTADOR: Prof. Dr. AARÃO MENDES PINTO NETO**

**MEMBROS:**

1.

2.

3.



Handwritten signatures of the board members. The first signature is on line 1, the second is on line 2, and the third is on line 3. The second signature includes the text "e Sal bone" written next to it.

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

**DATA: 24/10/1997**

*Dedico este trabalho:*

*à minha esposa Claudia,  
pelos momentos de amor e compreensão.*

*aos meus filhos Antonio Victor e Giovanna,  
pela alegria de suas vidas.*

*aos meus pais e meus irmãos,  
pela minha formação.*

## **AGRADECIMENTOS**

---

Aos Profs. Drs. Gustavo Antonio de Souza e Aarão Mendes Pinto Neto pela amizade, pelo incentivo ao ingresso na Pós-Graduação e pela orientação neste trabalho.

Ao Prof.Dr. Corintio Mariani Neto, amigo e Diretor Técnico de Departamento do Hospital Maternidade Leonor Mendes de Barros que acreditou em meu potencial no início de minha carreira e até hoje incentiva e apoia o meu progresso e, pelas sugestões neste trabalho.

Ao Prof.Dr. Aníbal Faúndes pelo exemplo como ser humano, professor, médico e pesquisador e ,também, pela colaboração neste trabalho.

Aos Drs. Mauricio de Sena Martins, Cecilia Maria Rotelli e Sylvia Michelina F. Brenna pela amizade e solidariedade nos momentos agradáveis e difíceis compartilhados durante o curso de Pós-Graduação e na execução deste trabalho, em todas as fases.

Aos Prof.Drs. Maria Salete Costa Gurgel e Luiz Carlos Zeferino pela amizade, pelos ensinamentos durante o curso médico e vida profissional, e confiança no meu trabalho.

À Prof.Dra. Ellen Hardy pelo exemplo de perseverança e profissionalismo didático, e pelo meu ingresso à metodologia científica.

À Profa.Dra. Sophie M.F. Derchain pela amizade e admiração e pelas valiosas sugestões neste trabalho.

Ao Prof.Dr. José Guilherme Ceccatti pelos ensinamentos durante a residência médica e nos cursos de metodologia e pelo exemplo de competência na execução de trabalhos científicos.

Ao Prof.Dr. José Carlos Gama da Silva, como amigo pessoal e pelo incentivo ao ingresso na residência médica e na pós- graduação.

Aos Médicos Assistentes do Hospital Maternidade Leonor Mendes de Barros (HMLMB), Drs.Marcelo Giacobbe, Temístocles Pie de Lima e Márcia Maria Auxiliadora de Aquino que se desdobraram na direção de seus serviços durante os meus períodos de dedicação a este trabalho.

Às Assistentes de Direção do HMLMB, Dra. Ivani Baptista e Adm. Maria Monica Rotiroti pelo apoio e ajuda na resolução dos problemas administrativos da Divisão Médica na minha ausência.

Às Secretárias da Diretoria do HMLMB, Sras. Rosana Negrizoli, Lourdes M. Kimura, Arlene P. Primo e Maria Salete Labbate pelo incentivo, dedicação e ajuda na execução dos trabalhos durante o curso de pós-graduação.

Aos funcionários de Enfermagem do Ambulatório de Ginecologia, do Serviço Social e do Same do HMLMB, pelo auxílio no encaminhamento das pacientes para entrevistas, exame clínico e laboratorial.

Aos funcionários do Laboratório de Patologia Clínica do HMLMB pela ajuda na coleta e no preparo das amostras de sangue.

À Dra. Elisabeth Domingues, biomédica que participou da parte laboratorial no início do trabalho e conseguiu a realização das dosagens hormonais no Laboratório da AFIP - Escola Paulista de Medicina, eterna gratidão.

Ao Prof.Dr. Sérgio Tufik, a Dra. Valéria e funcionários do Laboratório de Hormônios da AFIP pela gentileza e extremo profissionalismo que permitiram a realização das dosagens hormonais deste estudo.

Ao Dr. Jorge Manuel Buchid Amarante pela amizade e realização da análise estatística de forma brilhante, neste estudo.

Ao amigo Bruno Nérici pela amizade, disponibilidade, consultoria e assistência técnica para assuntos de informática em várias situações de dificuldades.

Aos amigos do Serviço de Ginecologia do Hospital 9 de Julho: Drs. José Domingos Borges, Fabio Martins Laginha e Romeu de Abreu Neto pelo apoio e incentivo na execução deste trabalho.

Aos funcionários do CEMICAMP pelo apoio técnico na execução do Projeto de Pesquisa.

Aos Funcionários e amigos da ASTEC-CAISM: Sueli A. Chaves, Cilene Camargo, William A. Oliveira, Maria do Rosário R. Zullo, Neder P.Prado, Sueli Regina Silveira, Fernanda Atibaia, e Marisa de Almeida pela amizade, profissionalismo e ajuda na execução dos diapositivos e revisão final deste trabalho.

Aos Médicos Residentes do HMLMB pelo incentivo e colaboração na coleta de dados, e por serem a verdadeira razão de meu retorno a vida acadêmica.

As pacientes que participaram deste estudo com muito respeito e gratidão.

LISTA DE SÍMBOLOS, SIGLAS E ABREVIATURAS	
LISTA DE TABELAS	
LISTA DE ANEXOS	
RESUMO	

1. INTRODUÇÃO.....	1
2. OBJETIVOS .....	15
2.1. GERAL .....	15
2.2. ESPECÍFICOS .....	15
3. SUJEITOS E MÉTODOS.....	17
3.1. DESENHO DO ESTUDO.....	17
3.2. SELEÇÃO DE SUJEITOS .....	17
3.3. TAMANHO AMOSTRAL .....	19
3.4. VARIÁVEIS E CONCEITOS .....	20
3.5. COLETA DE DADOS.....	22
3.6. PROCESSAMENTO E ANÁLISE DOS DADOS.....	24
3.7. ASPECTOS ÉTICOS.....	25
4. RESULTADOS .....	26
4.1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DA AMOSTRA POPULACIONAL DAS MULHERES COM E SEM CÂNCER DE ENDOMÉTRIO .....	27
4.2. COMPARAÇÃO DOS NÍVEIS DE ESTROGÊNIO EM MULHERES COM E SEM CÂNCER DE ENDOMÉTRIO .....	32
4.3. COMPARAÇÃO DOS NÍVEIS DE ANDROGÊNIO EM MULHERES COM E SEM CÂNCER DE ENDOMÉTRIO .....	35
4.4. COMPARAÇÃO DOS NÍVEIS DE GONADOTROFINAS EM MULHERES COM E SEM CÂNCER DE ENDOMÉTRIO .....	40
4.5. COMPARAÇÃO DAS RAZÕES ESTRONA/ANDROSTENEDIONA (E1/A) E ESTRADIOL/ESTRONA (E2/E1) EM MULHERES COM E SEM CÂNCER DE ENDOMÉTRIO .....	43
5. DISCUSSÃO.....	46
6. CONCLUSÕES.....	60
7. SUMMARY .....	62
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	63
9. BIBLIOGRAFIA DE NORMATIZAÇÕES.....	71
10. ANEXOS.....	72

## **SÍMBOLOS, SIGLAS E ABREVIATURAS**

# **SÍMBOLOS, SIGLAS E ABREVIATURAS**

---

---

(A) : androstenediona

AFIP : Associação Fundo de Incentivo à Psicofarmacologia

CAISM : Centro de Assistência Integral à Saúde da Mulher

$\Delta$  : diferenças entre as médias

dl : decilitro

DP : desvio padrão

DTG : Departamento de Tocoginecologia

E1 : estrona

E1/A : estrona/androstenediona

E1/E2 : estrona/estradiol

E1S : sulfato de estrona

E2 : estradiol

E2/E1 : estradiol/estrona

E2L : estradiol livre

E3 : estriol

FSH : hormônio folículo estimulante

GnRH : hormônio de liberação de gonadotrofinas

HMLMB : Hospital Maternidade Leonor Mendes de Barros

IMC: Índice de Massa Corpórea

kg : kilograma

LH : hormônio luteinizante

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

ml : mililitro

mm : milímetro

mUI : mili Unidades Internacionais

n : número de casos

ng : nanograma

OMS : Organização Mundial de Saúde

OR : *Odds ratio*

p : valor do p estatístico

pg : picograma

SBPC : Sociedade Brasileira de Patologia Clínica

SDHEA : sulfato de deidroepiandrosterona

SHBG : globulina ligadora de esteróides

t : valor do t estatístico

(T) : testosterona

(TL) : testosterona livre

TRE : Terapia de Reposição Estrogênica

TRH : Terapia de Reposição Hormonal

UNICAMP : Universidade Estadual de Campinas

UNIFESP: Universidade Federal de São Paulo

## **LISTA DE TABELAS**

---

---

	pág.
TABELA 1. Distribuição percentual das mulheres com e sem câncer de endométrio por idade	27
TABELA 2. Distribuição percentual das mulheres com e sem câncer de endométrio por tempo de menopausa	27
TABELA 3. Distribuição percentual das mulheres com e sem câncer de endométrio por índice de massa corpórea	28
TABELA 4. Distribuição percentual das mulheres com e sem câncer de endométrio por paridade	28
TABELA 5. Distribuição percentual das mulheres com e sem câncer de endométrio por idade na menopausa	29
TABELA 6. Distribuição percentual das mulheres com e sem câncer de endométrio por idade na menarca	30
TABELA 7. Características clínicas das mulheres com e sem câncer de endométrio	31
TABELA 8. Distribuição percentual das mulheres com e sem câncer de endométrio por níveis plasmáticos de estrona (E1)	32
TABELA 9. Distribuição percentual das mulheres com e sem câncer de endométrio por níveis plasmáticos de estradiol (E2)	33
TABELA 10. Comparação das médias dos níveis plasmáticos dos estrogênios em mulheres com e sem câncer de endométrio	34
TABELA 11. Distribuição percentual das mulheres com e sem câncer de endométrio por níveis plasmáticos de androstenediona (A)	35
TABELA 12. Distribuição percentual das mulheres com e sem câncer de endométrio por níveis plasmáticos de sulfato de deidroepiandrostenediona (SDHEA)	36
TABELA 13. Distribuição percentual das mulheres com e sem câncer de endométrio por níveis plasmáticos de testosterona total (T)	37

TABELA 14. Distribuição percentual das mulheres com e sem câncer de endométrio por níveis plasmáticos de testosterona livre (TL)	38
TABELA 15. Comparação das médias dos níveis plasmáticos dos androgênios em mulheres com e sem câncer de endométrio	39
TABELA 16. Distribuição percentual das mulheres com e sem câncer de endométrio por níveis plasmáticos de hormônio folículo estimulante (FSH)	40
TABELA 17. Distribuição percentual das mulheres com e sem câncer de endométrio por níveis plasmáticos de hormônio luteinizante (LH)	41
TABELA 18. Comparação das médias dos níveis plasmáticos de gonadotrofinas em mulheres com e sem câncer de endométrio	42
TABELA 19. Distribuição percentual das mulheres com e sem câncer de endométrio pelos valores obtidos da razão (E1/A)	43
TABELA 20. Distribuição percentual das mulheres com e sem câncer de endométrio pelos valores obtidos da razão (E2/E1)	44
TABELA 21. Comparação das médias dos valores obtidos das razões (E1/A) e (E2/E1) das mulheres com e sem câncer de endométrio	45

## **LISTA DE ANEXOS**

---

---

ANEXO 1A : Check-list para seleção de sujeitos .....	72
ANEXO 1B : Termo de consentimento pós-informação .....	73
ANEXO 2 : Questionário .....	75
ANEXO 3 : Ficha Clínica .....	77
ANEXO 4 : Avaliação de desempenho dos testes .....	78
ANEXO 5 : Quadros resumo das mulheres com e sem câncer	
QUADRO 1 : Resumo das características clínicas das mulheres sem câncer de endométrio	pág. 80
QUADRO 2 : Resumo das dosagens hormonais das mulheres sem câncer de endométrio	pág. 81
QUADRO 3 : Resumo das características clínicas das mulheres com câncer de endométrio	pág. 82
QUADRO 4 : Resumo das dosagens hormonais das mulheres com câncer de endométrio	pág. 83

**RESUMO**

---

---

## RESUMO

---

O aumento da expectativa de vida neste final de século observado, principalmente na população feminina, tornou ainda mais importante o estudo de fatores predisponentes ao câncer genital feminino na pós-menopausa, e dentre eles, o câncer de endométrio merece especial destaque pelo incremento de sua ocorrência. Com o objetivo de contribuir para o esclarecimento de fatores associados a esta neoplasia, foram analisados os níveis plasmáticos dos esteróides sexuais endógenos e gonadotrofinas em mulheres com e sem adenocarcinoma de endométrio. Foi realizado um estudo clínico descritivo comparativo com 20 mulheres na pós-menopausa com adenocarcinoma de endométrio e 20 mulheres na pós-menopausa sem adenocarcinoma de endométrio. A idade, o tempo de menopausa e o índice de massa corpórea foram utilizados como variáveis de emparelhamento. Os níveis plasmáticos de E1, A, SDHEA, T e TL foram dosados pelo método de radioimunoensaio e as dosagens de E2, FSH e LH pelo método de imunoenzimométricoensaio. As concentrações obtidas foram submetidas aos testes estatísticos de análise de variância e comparação de médias. Esta análise mostrou que os níveis E1 e E2 foram similares nos dois grupos e os níveis de androstenediona (A), testosterona total (T) e testosterona livre (TL) foram maiores nas mulheres com adenocarcinoma de endométrio, e os níveis de hormônio luteinizante (LH) foram significativamente menores nestas mulheres. Também observamos que a razão E1/A mostrou valores significativamente menores no grupo de mulheres com adenocarcinoma, enquanto que a razão E2/E1 não apresentou diferenças nos dois grupos. Por fim, a contribuição deste estudo é a de acrescentar a potencialidade da avaliação dos esteróides sexuais endógenos e gonadotrofinas, principalmente os androgênios e o LH, na gênese do câncer de endométrio em mulheres na pós-menopausa.

## **INTRODUÇÃO**

---

## 1. INTRODUÇÃO

---

Apesar dos grandes avanços da medicina e da epidemiologia, sobretudo no último século, ainda são grandes as interrogações sobre os fatores etiológicos da maioria das neoplasias malignas. Assim, muitos estudos têm sido conduzidos e, em determinados tipos de câncer, é possível se aprofundar na identificação de fatores de risco que estão associados ao seu aparecimento, bem como na análise de seus mecanismos de ação, como condição preliminar para a realização de medidas preventivas (BAYLAR III & SMITH, 1986).

Especificamente, em relação às mulheres, merece atenção o fato do câncer ser uma das principais causas de óbito na atualidade, representadas pelos tumores de colo uterino e de mama, os de maior incidência em todas as regiões brasileiras, marcando claramente a peculiaridade da transição epidemiológica verificada em nosso país (KOIFMAN, 1995).

Dessa maneira, a um típico padrão de saúde-doença observado em países subdesenvolvidos, como é o caso da altíssima incidência do câncer do

colo uterino, acopla-se também a elevada incidência do câncer da mama, sabidamente uma neoplasia hormônio-dependente, mais prevalente em países desenvolvidos, como é também o câncer do endométrio, mostrando que se convive em nosso país com diferentes populações, dos pontos de vista socioeconômico e epidemiológico (KOIFMAN, 1995).

O câncer do endométrio tem se tornado um dos temas de maior interesse, sendo a mais comum neoplasia maligna ginecológica (excluindo-se a da mama) nos países desenvolvidos, por algumas causas bem determinadas: o aumento da expectativa de vida da população mundial, com o conseqüente aumento das doenças crônicas e degenerativas e, ainda, a diminuição acentuada da prevalência do câncer do colo uterino, pela prevenção e detecção precoce das lesões pré-malignas com seu tratamento adequado (MAHBOUBI, EYLER, WYNDER, 1982).

As estimativas eram de que 3% das mulheres norte-americanas com 50 anos ou mais, seriam afetadas pelo câncer de endométrio e que este fosse responsável por altas taxas de mortalidade na década de 80 (BENJAMIN & DEUTSCH, 1976). Recentemente, a American Cancer Society estimou que no ano de 1995 ocorreriam 32.800 novos casos nos Estados Unidos da América do Norte (WINGO, TANG, BOLDEN, 1995).

No Brasil, o carcinoma do endométrio é a quinta neoplasia mais freqüente entre as mulheres e, dentre as de causa ginecológica, atinge o

segundo lugar (BRASIL.MINISTÉRIO DA SAÚDE, 1993). Observa-se, ainda, em São Paulo, sua maior incidência: 14/100.000 mulheres. O risco estimado de desenvolver a doença é de uma entre 125 mulheres que tiverem a possibilidade de completar 74 anos de vida (FRANCO, 1994).

As evidências epidemiológicas demonstram que as mulheres afetadas por este câncer apresentam diversos fatores de risco, geralmente, associados à elevação dos níveis de estrogênios. Entre estes fatores estão as características físicas como obesidade; o passado reprodutivo como nuliparidade e menopausa tardia; estados clínicos predisponentes como o diabetes melito, a hipertensão arterial, a anovulação crônica e as neoplasias de outros órgãos como mama e ovário (MacMAHON,1974;GRAY, CHRISTOPHERSON, HOOVER,1977; NYHOLM et al., 1993).

Os mecanismos de ação de cada um destes fatores de risco são muito estudados sendo que alguns apresentam uma forte associação e outros uma relação pouco evidenciada. Pode-se citar a obesidade e a anovulação crônica entre os que apresentam forte associação, tanto com os níveis elevados de estrogênios endógenos quanto à ocorrência da neoplasia. No entanto, ainda existem muitas controvérsias com referência a outros fatores como a hipertensão e o diabetes melito, apesar das conclusões finais também direcionarem-se neste sentido (MAHBOUBI et al., 1982).

Alguns autores descrevem que mulheres diabéticas têm um risco relativo 2,8 vezes maior e as hipertensas, um risco 1,5 vezes maior para desenvolver a doença, controlando-se outros fatores, como: a idade, o peso e a condição socioeconômica (ELWOOD et al., 1977; DISAIA & CREASMAN, 1989).

Reconhece-se, na atualidade, que o aumento da longevidade levará a mulher a viver, pelo menos, um terço de sua existência em estado de hipoestrogenismo crônico e, com o propósito de abolir ou, pelo menos minimizar os efeitos adversos dessa deficiência, tem-se empregado cada vez mais a reposição estrogênica, visando combater não só os sintomas precoces, mas também, fazer a profilaxia de condições patológicas de aparecimento mais tardio como a osteoporose e a doença cardiovascular, além das alterações regressivas nos genitais e na pele e dos distúrbios neuropsíquicos (CAMPBELL & WHITEHEAD, 1977; BRINCAT et al., 1985; ESKIN, 1994; RODRIGUES DE LIMA & BARACAT, 1995).

Embora os estrogênios tragam inúmeros benefícios às mulheres após a menopausa, sabe-se que o seu uso indiscriminado pode produzir alguns efeitos indesejáveis, sobretudo no endométrio, uma mucosa hormônio-dependente, cujas modificações morfológicas obedecem à atividade estrogênica e progesterônica (NOYES, HERTIG, ROCK, 1950). Assim, o uso da terapia de reposição estrogênica (TRE) associa-se quase que diretamente com o aparecimento de hiperplasias ou câncer endometrial (PERSSON, 1985).

Cabe lembrar que foi CULLEN<sup>1</sup>, em 1900, o primeiro a admitir a associação entre hiperplasia e câncer do endométrio, ao observar a coexistência dessas lesões em um mesmo espécime histológico.

GUSBERG (1947) demonstrou que o adenocarcinoma endometrial é precedido, em significativo número de casos, pela hiperplasia adenomatosa que, além do desarranjo arquitetural, apresenta também anormalidades celulares. Este mesmo autor, alguns anos mais tarde, em 1976, observou que o índice de transformação maligna era considerável para as hiperplasias atípicas, cerca de 20%, com risco acumulado de até 30%, quando se considera um período de seguimento maior que dez anos (GUSBERG, 1976; RODRIGUES DE LIMA et al., 1979; LIMA FILHO et al., 1981). KURMAN, KAMINSKI, NORRIS (1985), reafirmaram que as hiperplasias com atipias celulares têm maior risco de malignização.

Em termos prognósticos, sabe-se atualmente, que as hiperplasias atípicas, principalmente as complexas, podem evoluir para o adenocarcinoma de endométrio em cerca de 30% dos casos (BARAKAT et al., 1997).

Há, contudo, adenocarcinomas que não são precedidos pelas hiperplasias. De fato, BOKHMAN (1983), ao analisar pacientes com adenocarcinoma do endométrio, verificou existirem duas formas dessa doença,

---

<sup>1</sup>CULLEN, T.S. apud TeLINDE, R.W. - Carcinoma del cuerpo del utero. In: Te LINDE, R.W. - **Ginecologia operatória**. 2ªed. J.Bernardes Ediciones Cientificas, Buenos Aires, 1958. p.456-66.

isto é, com etiopatogenias distintas. A primeira, observada entre 60% e 70% dos casos, é de evolução lenta, acompanhada de hiperestrogenismo relativo e de alterações do metabolismo dos lipídios e carboidratos. Na segunda forma, as mulheres apresentam idades mais avançadas, não têm hiperestrogenismo, nem distúrbios metabólicos. O tumor, aparentemente, pode se originar em endométrio atrófico ou normal e tem crescimento rápido, ao contrário do outro tipo que é fruto da progressão das hiperplasias.

Em 1981, o Comitê de Estudos sobre Climatério da Organização Mundial de Saúde (OMS), reviu os principais estudos publicados na literatura mundial sobre o uso de estrogênios e o risco de câncer endometrial. Talvez, o ponto mais importante detectado nesta revisão, tenha sido a constatação de que 17 dos 22 estudos publicados desde 1975 foram considerados como demonstrativos da forte associação entre o câncer de endométrio e a TRE. Estes estudos de caso-controle (retrospectivos) relataram um risco relativo que variou de cinco a 15, dependendo da dose e da duração do uso do estrogênio (OMS, 1981).

A diminuição deste risco foi observada com a administração de progestagênios que, epidemiologicamente, demonstrou efetiva prevenção para o desenvolvimento da hiperplasia e do câncer endometriais, também dependentes da dose e duração da sua administração. Existe consenso atual que somente as mulheres com útero intacto ou, excepcionalmente, as que foram submetidas à histerectomia devido a endometriose ou câncer de ovário

do tipo endometrióide, necessitam da adição de progestagênios à TRE. Preconza-se, internacionalmente, a dose de 10mg de acetato de medroxiprogesterona por dia, durante 10 a 12 dias por ciclo menstrual (GAMBRELL Jr., 1986).

De fato, a terapia de reposição hormonal (TRH) combinada, definitivamente diminuiu a incidência do câncer de endométrio a níveis abaixo dos encontrados na população geral. Em compensação, outra condição clínica passou a requerer especial atenção na gênese desta neoplasia: o hiperestrogenismo endógeno pós-menopausa, que pode ocasionar hiperplasias de todos os tipos, inclusive o adenocarcinoma, em mulheres geneticamente predispostas (GREENBLATT, COLLE, MAHESH, 1976; GREENBLATT & STODDARD, 1978; MELDRUM, et al., 1981).

A menopausa e seu período subsequente são marcados por mudanças significativas no padrão hormonal do organismo feminino. Estas alterações se fazem bem nítidas em relação à produção de esteróides sexuais pelo eixo hipotálamo-hipófise-ovário e, também, na atividade da glândula supra-renal (LONGCOPE, 1994).

Nos ovários, observou-se a queda da produção de estrogênios acompanhada pelo decréscimo da síntese de progesterona, decorrentes das diminuições dos compartimentos endócrinos e da sensibilidade dos folículos restantes aos estímulos gonadotróficos. Destaca-se, a partir desta situação, a

função ovariana androgênica com a produção de androstenediona e testosterona pela sua porção estromal (LONGCOPE, 1994).

Devido ao hipoestrogenismo, as atividades hipofisária e hipotalâmica se mantêm exacerbadas, com produção de altos níveis de hormônio folículo estimulante (FSH), hormônio luteinizante (LH) e hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH). Por fim, a glândula supra-renal passa a assumir 95% da produção de androstenediona e 100% da produção de sulfato de deidroepiandrostenediona. (LONGCOPE, 1994).

Estas mudanças ocorridas na pós-menopausa conferem à mulher um perfil estrogênico e androgênico característico desta fase. Em relação aos estrogênios, além da queda dos valores globais, observa-se uma inversão nos níveis séricos das suas frações constituintes, resultando na predominância da estrona (E1) em relação ao estradiol (E2), diferente do encontrado na mulher jovem (GAMBRELL Jr., 1994).

Como já visto, a estrona torna-se então o principal estrogênio pós-menopausa e tem 5% de sua síntese, neste período, realizada a partir do estradiol e 95% pela aromatização da androstenediona (A) através da conversão periférica em fígado, rins, hipotálamo, músculos, pele e, principalmente, tecido adiposo (ENRIORI & REFORZO-MEMBRIVES, 1984; GAMBRELL Jr., 1994).

Estima-se que cerca de 10% das mulheres na pós-menopausa não apresentem o padrão habitual de queda dos esteróides sexuais aqui mencionado, mas ao contrário, mostrem a elevação dos níveis de estrogênios endógenos, tornando-o atualmente, o principal grupo de risco para o câncer de endométrio (LONGCOPE, 1994).

Além disso, neste grupo de mulheres, observa-se a concomitante queda da produção de progesterona, importante fator de proteção do endométrio. Desta maneira, na atualidade, aceita-se que os estrogênios endógenos exerçam um papel importantíssimo na fisiopatologia do câncer de endométrio em mulheres na pós-menopausa (NYHOLM et al., 1993; GAMBRELL Jr., 1994; POTISCHMAN et al., 1996).

Esta hipótese, observada por BENJAMIN & DEUTSCH em 1976, baseava-se em observações que indicavam, entre outras evidências, que mulheres obesas e idosas apresentam alterações nos níveis de estrona (E1) e estradiol (E2) endógenos. Isto também pode ocorrer na menacme, nas mulheres com anovulação crônica e naquelas com tumores funcionantes dos ovários (JACKSON, DOCKERTY, MINN, 1957; RODRIGUES DE LIMA, MIYATA, MATTOSINHO FRANÇA, 1968; NOVAK et al., 1971).

DAVIDSON et al. (1981), também avaliaram o papel do estradiol no desenvolvimento do câncer de endométrio. Em estudo caso-controle pareado, concluíram que as mulheres obesas na pós-menopausa têm altos níveis

circulantes de estradiol livre, demonstrando uma forte associação entre a obesidade e a ocorrência desta neoplasia em mulheres susceptíveis. Resultados semelhantes também foram relatados por VERMEULEM & VERDONCK (1978) e PETERSSON, BERGSTRON, JOHANSSON (1986), quando estudaram as concentrações dos hormônios sexuais em mulheres na pós-menopausa, controladas por idade.

Entretanto, alguns autores consideram que as diferenças entre os níveis dos estrogênios endógenos em mulheres na pós-menopausa com câncer de endométrio, em comparação com mulheres sem câncer são aparentes e, provavelmente, devido às diferenças na massa corpórea entre os casos e os controles (MacDONALD et al., 1978; JUDD et al., 1980).

Em 1978, MacDONALD et al. estudaram o efeito da obesidade sobre a conversão plasmática da androstenediona em estrona em mulheres na pós-menopausa com e sem câncer de endométrio, e concluíram que a obesidade e a idade atuam sinergicamente, potencializando a conversão periférica. Para HENDERSON et al. (1983), estudos sobre a obesidade e o câncer de endométrio revelaram que quando o peso corpóreo for superior a 86 kg existe um risco relativo 17,7 vezes maior de se desenvolver esta neoplasia.

Entretanto, JUDD et al., em 1980, estudando os níveis séricos dos estrogênios e androgênios em mulheres na pós-menopausa com e sem câncer de endométrio, pareadas por idade e percentual de peso ideal, encontraram

concentrações similares de androstenediona e estrona nos casos e nos controles.

É relatado, também, que além do índice de massa corpórea (IMC), quando as pacientes são controladas pela paridade, idade na menopausa, sem evidência de diabetes melito e sem história de uso de estrogênios exógenos, as elevações dos níveis dos esteróides sexuais endógenos e da razão (E1/A) são as importantes diferenças entre as mulheres com e sem adenocarcinoma de endométrio, e propondo a produção de estrona através de rotas alternativas ainda desconhecidas (NYHOLM et al., 1993).

Outra observação a ressaltar é a tendência da elevação dos níveis de androgênios, principalmente, de androstenediona, nas pacientes com adenocarcinoma de endométrio, sugerindo uma aceleração na sua produção pela porção estromal ovariana (CANALOG et al., 1977; NAGAMANI et al., 1988).

Consideradas estas diferentes situações, tem sido proposto que a estrona possui atividade biológica direta nas células do endométrio, sendo assim, um importante esteróide precursor do adenocarcinoma de endométrio após a menopausa (SIITERI, SCHWARTZ, MacDONALD, 1974; CARLSTRÖM et al., 1983).

POTISCHMAN et al.(1996), em estudo caso-controle, avaliaram o *odds ratio* (OR) das variações dos níveis séricos dos esteróides sexuais e suas implicações fisiopatológicas em mulheres na pós-menopausa, sugerindo um aumento da produção local de estrona, devido à ação direta da androstenediona sobre o endométrio, como um importante fator de risco para o desenvolvimento desta neoplasia.

Segundo LUCAS & YEN (1979), um dogma em ginecologia é o conceito de que o adenocarcinoma endometrial está freqüentemente associado a uma desordem endócrino-metabólica. A revisão de literatura descrita acima é muito ilustrativa e bastante controversa em relação a esta teoria.

Embora os estudos considerados procurem mostrar a associação entre as variações dos níveis de esteróides sexuais endógenos e gonadotrofinas em mulheres na pós-menopausa e o adenocarcinoma de endométrio, é necessário responder a duas questões:

- Estas associações serão confirmadas em nossa população?
- Qual perfil hormonal terá maior associação com o risco para a origem e o desenvolvimento do adenocarcinoma de endométrio nesta determinada população?

Foi realizado para tentar responder as questões acima levantadas um estudo em determinada amostra de mulheres brasileiras na pós-

menopausa, separadas em dois grupos, com e sem adenocarcinoma de endométrio, pareadas por: idade, tempo de menopausa e IMC, nas quais foram analisados os níveis plasmáticos de estrogênios e androgênios endógenos, das gonadotrofinas e, também, as razões androstenediona/estrone (E1/A) e estradiol/estrone (E2/E1).

Este estudo foi necessário para tentar conhecer o perfil dos hormônios esteróides sexuais endógenos e das gonadotrofinas, associados ao adenocarcinoma de endométrio na pós-menopausa de um grupo determinado de mulheres brasileiras.

Na possibilidade de identificar um perfil hormonal associado a um maior risco para o adenocarcinoma de endométrio, este achado teria a potencialidade de servir como marcador plasmático, ou até mesmo como fator preditor desta neoplasia. Dependendo do seu grau de acurácia, poderia contribuir na identificação de grupos que mereceriam um seguimento mais apurado, entre as mulheres com idade e características clínicas de risco para este tipo histológico de câncer de endométrio. E, principalmente, contribuir para o melhor conhecimento sobre os esteróides sexuais e as gonadotrofinas, e o seu envolvimento na origem e na evolução do adenocarcinoma de endométrio em mulheres na pós-menopausa.

Sem dúvida, este tema é de grande importância em nível mundial, porém, não se encontrou estudo similar algum indexado, publicado

internacional-mente, com população brasileira ou latino-americana. E ainda, convém destacar que nas últimas décadas, com o incremento da TRH, poucos trabalhos têm dado ênfase aos esteróides sexuais endógenos que, sob o ponto de vista deste estudo, é onde reside a atual problemática sobre a ocorrência do adenocarcinoma de endométrio.

## **OBJETIVOS**

---

---

## 2. OBJETIVOS

---

### 2.1. GERAL

Descrever o perfil hormonal de esteróides sexuais endógenos e das gonadotrofinas em uma amostra de mulheres na pós-menopausa com e sem adenocarcinoma de endométrio, do Ambulatório de Ginecologia Especializada do Hospital Maternidade Leonor Mendes de Barros.

### 2.2. ESPECÍFICOS

- Comparar os níveis plasmáticos de estrogênios endógenos (E1 e E2) em mulheres na pós-menopausa com e sem adenocarcinoma de endométrio.
- Comparar os níveis plasmáticos dos androgênios endógenos ( A, SDHEA, T e TL) em mulheres na pós-menopausa com e sem adenocarcinoma de endométrio.
- Comparar os níveis plasmáticos das gonadotrofinas (FSH e LH) em mulheres na pós-menopausa com e sem adenocarcinoma de endométrio.

- Comparar os valores obtidos da razão  $E1/A$  em mulheres na pós-menopausa com e sem adenocarcinoma de endométrio.
- Comparar os valores obtidos da razão  $E2/E1$  em mulheres na pós-menopausa com e sem adenocarcinoma de endométrio.

## **SUJEITOS E MÉTODOS**

---

---

## 3. SUJEITOS E MÉTODOS

---

### 3.1. DESENHO DO ESTUDO

Foi realizado um estudo clínico descritivo comparativo.

### 3.2. SELEÇÃO DE SUJEITOS

Foram sujeitos do estudo, 40 mulheres na pós-menopausa assistidas no Ambulatório de Ginecologia Especializada do Hospital Maternidade Leonor Mendes de Barros (HMLMB) no período de dezembro de 1995 a março de 1997, e divididas em dois grupos: um grupo composto de 20 mulheres portadoras de adenocarcinoma de endométrio diagnosticado por curetagem uterina, e outro grupo composto de 20 mulheres sem adenocarcinoma de endométrio, segundo critérios clínicos e ultra-sonográficos, emparelhadas por idade, tempo de menopausa e IMC que, após revisão de literatura, tratam-se de variáveis confundidoras da maior importância.

A seleção dos sujeitos foi realizada através de um *check list* (ANEXO 1A), obedecendo os critérios abaixo relacionados:

### **3.2.1. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO:**

- estar menopausada, ou seja, há mais de 12 meses contínuos sem menstruação (OMS, 1981);
- mais de 45 anos de idade;
- diagnóstico anatomopatológico de adenocarcinoma endometrióide do corpo uterino obtido por material de curetagem uterina fracionada.

### **3.2.2. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO:**

- uso de TRE atual ou prévia;
- antecedentes de histerectomia;
- antecedentes de ooforectomia uni ou bilateral;
- antecedentes de tratamento oncológico prévio.

A título de esclarecimento informa-se que durante a seleção dos sujeitos, foram excluídas oito mulheres: duas com adenocarcinoma de endométrio que tinham feito uso de reposição estrogênica, uma mulher em tratamento de câncer mamário e duas mulheres com câncer de endométrio de tipos histológicos diferentes do adenocarcinoma endometrióide.

### 3.3. TAMANHO AMOSTRAL

O cálculo do tamanho amostral para este estudo teve como base a variável nível de estrogênio com os parâmetros descritos por BENJAMIN & DEUTSCH (1976):

- a) média hormonal do nível de estrogênios em mulheres na pós-menopausa sem câncer de endométrio: média = 27pg/ml
- b) desvio padrão = 13,1pg/ml
- c) diferença desejada entre a média hormonal de estrogênios em mulheres pós-menopausadas nos grupos com e sem câncer de endométrio = 15pg/ml.

Considerando um erro alfa de 0,05 e um erro beta de 0,10 o tamanho amostral calculado foi de aproximadamente 20 mulheres com câncer de endométrio e 20 sem câncer de endométrio.

O cálculo foi realizado de acordo com a metodologia de POCOCK (1996).

### 3.4. VARIÁVEIS E CONCEITOS

#### 3.4.1. VARIÁVEIS DE EMPARELHAMENTO

As mulheres com e sem adenocarcinoma de endométrio foram emparelhadas por três características:

- *idade*: expressa em anos completos no momento da admissão ao estudo (padronizamos a variação de + ou - um ano), divididas em três categorias; de 50 a 59 anos, de 60 a 69 anos e 70 anos ou mais.
- *tempo de menopausa*: expresso em anos completos transcorridos após a derradeira menstruação (padronizamos a variação de + ou - um ano), divididas em duas categorias; até 10 anos e maior de 10 anos.
- *índice de massa corpórea*: calculado aplicando-se a fórmula,  $IMC = \text{peso/altura ao quadrado}$ , expresso em valor numérico, medido em  $\text{kg/m}^2$ : padronizamos a variação de + ou - 10%, divididos em três categorias; de 19,0 a 22,9  $\text{kg/m}^2$ , de 23,0 a 30,9  $\text{kg/m}^2$  e 31,0  $\text{kg/m}^2$  ou mais (KEYS et al., 1972).

#### 3.4.2. VARIÁVEIS INDEPENDENTES

- *níveis de estrogênios endógenos*: quantidade de estrogênios endógenos (E1 em pg/ml e E2 em pg/ml), no sangue periférico, expressos em valores numéricos.
- *níveis de androgênios endógenos*: quantidade de androgênios endógenos (androstenediona em pg/ml, SDHEA em ng/ml, testosterona total em ng/dl e testosterona livre em pg/ml), no sangue periférico, expressos em valores numéricos.

- *níveis de gonadotrofinas*: quantidade de gonadotrofinas (FSH em mUI/ml e LH em mUI/ml) no sangue periférico, expressos em valores numéricos.
- *razão E1/A*: valor obtido a partir da divisão dos níveis de estrona pelos níveis de androstenediona, ambos convertidos para a mesma unidade (pmol/ml).
- *razão E2/E1*: valor obtido a partir da divisão dos níveis de estradiol pelos níveis de estrona, ambos em pg/ml.

### 3.4.3. VARIÁVEIS CONTROLADORAS

- *paridade*: número de partos referidos pela mulher - divididas em duas categorias, nulípara e não-nulípara.
- *idade na menopausa*: idade por ocasião da última menstruação, referida pela mulher, expressa em anos completos, e dividida em três categorias; até 41 anos, de 42 a 54 anos e 55 anos ou mais
- *idade na menarca*: idade por ocasião da primeira menstruação, referida pela mulher, expressa em anos completos, dividida em duas categorias; até 15 anos e 16 anos ou mais.

### 3.4.4. VARIÁVEL DEPENDENTE

- *câncer de endométrio*: diagnóstico histopatológico de adenocarcinoma endometrióide do corpo uterino, obtido por curetagem uterina fracionada: com e sem.

Foram consideradas mulheres sem câncer de endométrio as que apresentaram espessura endometrial  $\leq 5$  mm à ultra-sonografia transvaginal (PARSONS, 1993); sem sangramento pós-menopausa, ou outros sinais sugestivos de neoplasia genital.

### **3.5. COLETA DE DADOS**

#### **a - Questionário**

Foi elaborado um instrumento para coleta de informações, na forma de um questionário com perguntas pré-codificadas em duas seções: características pessoais e antecedentes ginecológicos e obstétricos (ANEXO 2). Foi pré-testado com as pacientes do Ambulatório de Ginecologia Especializada do HMLMB, corrigido e aplicado às mulheres do estudo após a seleção realizada através do *check-list* na primeira consulta.

#### **b - Ficha clínica**

Foi elaborada uma ficha para coleta de informações obtidas através de exames clínico e laboratorial divididos em duas seções: dados vitais/biometria e resultado de exames (ANEXO 3). Foi pré-testada com as pacientes do Ambulatório de Ginecologia Especializada do HMLMB, corrigida e aplicada às mulheres do estudo após responderem ao questionário e serem submetidas ao exame clínico e terem suas amostras de sangue colhidas e processadas em laboratório.

#### **c - Amostras de sangue**

Foram colhidos 30ml de sangue de cada paciente em única amostra, por ocasião de seu primeiro retorno após responder ao *check-list* e ao questionário.

O sangue foi retirado de uma veia antecubital e depositado em frascos heparinizados e esterilizados. Posteriormente, foi centrifugado e o plasma obtido para análise ficou armazenado a 20 graus centígrados negativos até o processamento de todo o conjunto no mesmo momento.

#### **d - Técnica de dosagens hormonais**

As amostras foram analisadas através dos métodos de radioimunoensaio com material *Coat-a-count* da *Diagnostic Products Corporation* (E1,T,TL,SDHEA e A) e imuno-enzimométricoensaio com material AIA-PACK da TOSOH II (E2,FSH e LH), onde obtivemos as dosagens dos seguintes hormônios, em cada paciente: estrona, estradiol, testosterona total e livre, androstenediona, sulfato de dehidroepiandrostenediona, hormônio folículo estimulante e hormônio luteinizante. Todas as amostras foram analisadas no Laboratório de Hormônios da Associação Fundo de Incentivos à Psicofarmacologia (AFIP) da Escola Paulista de Medicina - UNIFESP (Certificado IB: 08941212 - 1996 da SBPC), no mês de junho de 1997.

Obs: Dados sobre o desempenho dos testes constam do ANEXO 4.

### 3.6. PROCESSAMENTO E ANÁLISE DOS DADOS

Os questionários e as fichas clínicas pré-codificadas foram revisados manualmente e depois digitados duas vezes para detecção de possíveis erros de preenchimento e inserção no arquivo informatizado, através do programa Epi-Info versão 6.04b, preparando-se, posteriormente um banco de dados para a análise.

A análise estatística foi dividida em duas etapas:

- análise de variância;
- análise descritiva (teste “t” de Student);

(SOARES & BARTMANN, 1985).

Obs: Foram considerados para nível de significância, valores de  $p < 0,05$ .

Foram elaboradas tabelas descritivas de todas as características clínicas e das dosagens hormonais, nos dois grupos estudados. Os procedimentos estatísticos foram realizados com a utilização dos programas Microsoft Excel 7.0 e Epi-Info 6.04b.

Consta do ANEXO 5, um quadro resumo das características clínicas, dos dados vitais/biométricos e das dosagens hormonais referentes a todas as mulheres incluídas neste estudo, caso a caso, para possível consulta.

### **3.7. ASPECTOS ÉTICOS**

O estudo foi desenvolvido somente em pacientes voluntárias e seguindo-se os princípios enunciados na DECLARAÇÃO DE HELSINKI, 1990 e das normas do BRASIL. MINISTÉRIO DA SAUDE, 1993 após a aprovação da Comissão de Ética do Hospital Maternidade Leonor Mendes de Barros e da Comissão de Pesquisa do DTG-CAISM-UNICAMP.

As mulheres foram esclarecidas sobre o estudo de acordo com o Termo de Consentimento Pós-Informado apresentado no ANEXO 1B.

Após serem processados os dados, a ficha e o questionário das mulheres foram identificados apenas com um número para garantir o sigilo da fonte de informações.

## **RESULTADOS**

---

---

## 4. RESULTADOS

---

Os resultados obtidos através das características clínicas da amostra populacional e das análises laboratoriais dos hormônios esteróides sexuais e das gonadotrofinas foram expressos em tabelas , divididos em cinco etapas: a primeira definindo as características clínicas da amostra, a segunda comparando os níveis de estrogênios, a terceira comparando os níveis de androgênios, a quarta comparando os níveis de gonadotrofinas, e a última comparando as razões E1/A e E2/E1.

#### 4.1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DA AMOSTRA POPULACIONAL DAS MULHERES COM E SEM CÂNCER DE ENDOMÉTRIO

##### 4.1.1. IDADE

TABELA 1. Distribuição percentual das mulheres com e sem câncer de endométrio por idade

IDADE (anos)	SEM CÂNCER		COM CÂNCER	
	n	%	n	%
50 - 59	2	10	3	15
60 - 69	13	65	11	55
≥ 70	5	25	6	30
<b>total de mulheres</b>	<b>20</b>		<b>20</b>	

*média das mulheres sem câncer = 65,9 anos DP= 5,875*  
*média das mulheres com câncer = 65,9 anos DP= 6,509*

A distribuição por idade nos dois grupos foi bem próxima e a maior frequência situou-se entre 60 e 69 anos, sendo que aproximadamente 25% das mulheres nos dois grupos tinham 70 anos ou mais.

##### 4.1.2. TEMPO DE MENOPAUSA

TABELA 2. Distribuição percentual das mulheres com e sem câncer de endométrio por tempo de menopausa

TEMPO DE MENOPAUSA (anos)	SEM CÂNCER		COM CÂNCER	
	n	%	n	%
1 - 10	5	25	7	35
> 10	15	75	13	65
<b>total de mulheres</b>	<b>20</b>		<b>20</b>	

*média das mulheres sem câncer = 17,7 anos DP= 8,61*  
*média das mulheres com câncer = 16,8 anos DP= 9,10*

A distribuição por tempo de menopausa nos dois grupos foi bem próxima e as maiores frequências situaram-se acima de 10 anos após menopausa.

#### 4.1.3. ÍNDICE DE MASSA CORPÓREA

TABELA 3. Distribuição percentual das mulheres com e sem câncer de endométrio por índice de massa corpórea

ÍNDICE DE MASSA CORPÓREA (kg/m <sup>2</sup> )	SEM CÂNCER		COM CÂNCER	
	n	%	n	%
19,0 - 22,9	5	25	5	25
23,0 - 30,9	8	40	8	40
≥ 31,0	7	35	7	35
<b>total de mulheres</b>	<b>20</b>		<b>20</b>	

*média das mulheres sem câncer = 28,35 kg/m<sup>2</sup> DP = 5,49*

*média das mulheres com câncer = 28,21 kg/m<sup>2</sup> DP = 6,71*

A distribuição por IMC nos dois grupos foi semelhante e a maioria das mulheres situou-se, quanto ao IMC, acima dos 22,9 kg/m<sup>2</sup>.

#### 4.1.4. PARIDADE

TABELA 4. Distribuição percentual das mulheres com e sem câncer de endométrio por paridade

PARIDADE	SEM CÂNCER		COM CÂNCER	
	n	%	n	%
nulípara	1	5	5	25
não-nulípara	19	95	15	75
<b>total de mulheres</b>	<b>20</b>		<b>20</b>	

*média das mulheres sem câncer = 5,15 partos DP = 3,13*

*média das mulheres com câncer = 3,30 partos DP = 3,13*

A distribuição por paridade nos dois grupos não foi semelhante e a frequência de não-nulíparas foi bem maior nos dois grupos, principalmente, no grupo das mulheres com câncer.

#### 4.1.5. IDADE NA MENOPAUSA

**TABELA 5. Distribuição percentual das mulheres com e sem câncer de endométrio por idade na menopausa**

IDADE NA MENOPAUSA (anos)	SEM CÂNCER		COM CÂNCER	
	n	%	n	%
39 - 41	5	25	5	25
42 - 54	12	60	10	50
≥ 55	3	15	5	25
<b>total de mulheres</b>	<b>20</b>		<b>20</b>	

*média das mulheres sem câncer = 48,9 anos*

*DP = 6,92*

*média das mulheres com câncer = 48,5 anos*

*DP = 6,57*

A distribuição por idade na menopausa nos dois grupos foi bem próxima e, na maioria das mulheres, a idade na menopausa situou-se entre 42 e 54 anos; destacando-se que em 25% das mulheres, nos dois grupos, a menopausa ocorreu antes de 42 anos e, no grupo das mulheres com câncer, 25% delas tiveram a menopausa com 55 anos ou mais, o que é ligeiramente maior que os 15% do outro grupo.

#### 4.1.6. IDADE NA MENARCA

**TABELA 6. Distribuição percentual das mulheres com e sem câncer de endométrio pela idade na menarca**

IDADE NA MENARCA (anos)	SEM CÂNCER		COM CÂNCER	
	n	%	n	%
10 - 15	16	80	18	90
16 - 18	4	20	2	10
<b>total de mulheres</b>	<b>20</b>		<b>20</b>	

*média das mulheres sem câncer = 14 anos DP = 2,20*

*média das mulheres com câncer = 13,1anos DP = 1,55*

A distribuição por idade na menarca não apresentou uma variação importante nos dois grupos, porém, destaca-se que no grupo sem câncer houve 20% de mulheres com menarca ocorrida acima dos 15 anos, em comparação com os 10% encontrados no outro grupo, nesta categoria.

Em resumo, obtiveram-se os seguintes dados em relação às características clínicas:

**TABELA 7. Características clínicas das mulheres com e sem câncer de endométrio, destacando-se as medianas e os valores mínimos e máximos em cada uma delas**

CARACTERÍSTICAS	SEM CÂNCER	COM CÂNCER
	mediana (min - max)	mediana (min - max)
Idade (anos)	65,5 (55 - 76)	65,5 (53 - 77)
Índice massa corpórea (kg/m <sup>2</sup> )	27,8 (21,09 - 40,16)	26,8 (19,3 - 38,8)
Tempo de menopausa (anos)	18 (1 - 34)	17 (2 - 34)
Idade na menopausa (anos)	50 (39 - 65)	50 (40 - 62)
Idade na menarca (anos)	14 (10 - 18)	13 (10 - 16)
Paridade	5 (0 - 14)	2,5 (0 - 10)
<b>total de mulheres</b>	<b>20</b>	<b>20</b>

Os dois grupos são bastante homogêneos quanto à idade, IMC, tempo de menopausa (variáveis de emparelhamento), porém, apresentam pequenas variações em relação à idade na menopausa e na menarca e importante variação em relação à paridade.

## 4.2. COMPARAÇÃO DOS NÍVEIS DE ESTROGÊNIOS EM MULHERES COM E SEM CÂNCER DE ENDOMÉTRIO

### 4.2.1. ESTRONA (E1)

TABELA 8. Distribuição percentual das mulheres com e sem câncer de endométrio por níveis plasmáticos de estrona (E1)

ESTRONA (E1) (pg/ml)	SEM CÂNCER		COM CÂNCER	
	n	%	n	%
0,0 - 6,9	5	25	5	25
7,0 - 11,9	5	25	5	25
12,0 - 26,9	3	15	7	35
27,0 - 39,9	6	30	1	5
≥ 40,0	1	5	2	10
<b>total de mulheres</b>	<b>20</b>		<b>20</b>	

$p = 0,481885$

Não houve variações significativas nos níveis de estrona nos dois grupos. A categoria mais freqüente no grupo com câncer apresentou níveis entre 12,0 e 26,9 pg/ml e, no grupo de mulheres sem câncer, a categoria mais freqüente apresentou níveis entre 27,0 e 39,9 pg/ml.

Observou-se também, que poucas mulheres nos dois grupos apresentaram níveis de 40,0 pg/ml ou mais.

#### 4.2.2. ESTRADIOL (E2)

**TABELA 9. Distribuição percentual das mulheres com e sem câncer de endométrio por níveis plasmáticos de estradiol (E2)**

ESTRADIOL (E2) (pg/ml)	SEM CÂNCER		COM CÂNCER	
	n	%	n	%
≤ 19,9	9	45	8	40
20,0 - 35,9	2	10	2	10
36,0 - 45,9	2	10	3	15
46,0 - 79,9	3	15	5	25
≥ 80,0	4	20	2	10
<b>total de mulheres</b>	<b>20</b>		<b>20</b>	

$p = 0,734135$

Nos dois grupos não foram encontradas variações significativas nos níveis de estradiol. Em relação aos níveis observados, o que chama a atenção é o fato de que, aproximadamente, metade das mulheres nos dois grupos apresentaram dosagens inferiores a 20,0pg/ml e, raramente, dosagens de 80,0pg/ml ou mais.

Em resumo, obtiveram-se os seguintes resultados em relação aos estrogênios:

**TABELA 10. Comparação das médias dos níveis plasmáticos dos estrogênios em mulheres com e sem câncer de endométrio**

ESTROGÊNIOS (pg/ml)	SEM CÂNCER		COM CÂNCER		$\Delta$	t	p
	média	DP	média	DP			
E1	21,11	16,25	17,46	16,29	- 3,65	- 0,68827	0,24979
E2	42,12	29,23	39,12	26,13	-3,00	- 0,33231	0,37164
<b>Total de mulheres</b>	<b>20</b>		<b>20</b>				

As médias dos níveis plasmáticos de estrona (E1) e estradiol (E2) foram menores em mulheres com câncer de endométrio, porém, estas diferenças não se apresentaram estatisticamente significativas.

### 4.3. COMPARAÇÃO DOS NÍVEIS DE ANDROGÊNIOS EM MULHERES COM E SEM CÂNCER DE ENDOMÉTRIO

#### 4.3.1. ANDROSTENEDIONA (A)

**TABELA 11. Distribuição percentual das mulheres com e sem câncer de endométrio por níveis plasmáticos de androstenediona (A)**

ANDROSTENEDIONA (A) (pg/ml)	SEM CÂNCER		COM CÂNCER	
	n	%	n	%
≤ 0,59	5	25	0	0
0,60 - 0,79	2	10	4	20
0,80 - 0,99	4	20	6	30
1,00 - 1,39	6	30	3	15
1,40 - 1,79	3	15	3	15
≥ 1,80	0	0	4	20
<b>total de mulheres</b>	<b>20</b>		<b>20</b>	

$p = 0,09745$

Os níveis plasmáticos de androstenediona foram maiores nas mulheres com câncer, aproximando-se da significância estatística. Observou-se que nenhuma mulher sem câncer apresentou níveis de 1,80 ng/ml ou mais e nenhuma mulher com câncer apresentou níveis menores que 0,60 ng/ml.

#### 4.3.2. SULFATO DE DEIDROEPIANDROSTENEDIONA (SDHEA)

**TABELA 12. Distribuição percentual das mulheres com e sem câncer de endométrio por níveis plasmáticos de sulfato de deidroepiandrostenediona (SDHEA)**

SULFATO DE DEIDROEPIANDROSTENEDIONA (SDHEA) (ng/ml)	SEM CÂNCER		COM CÂNCER	
	n	%	n	%
50,0 - 225,9	5	25	4	20
226,0 - 409,9	6	30	5	25
410,0 - 1199,9	5	25	7	35
≥ 1200,0	4	20	4	20
<b>total de mulheres</b>	<b>20</b>		<b>20</b>	

$p = 0,683503$

As variações dos níveis de sulfato de deidroepiandrostenediona não apresentaram diferenças significativas estatisticamente nos dois grupos e, ainda, a distribuição pelas diversas categorias foram bem uniformes.

### 4.3.3. TESTOSTERONA (T)

**TABELA 13. Distribuição percentual das mulheres com e sem câncer de endométrio por níveis plasmáticos de testosterona total (T)**

TESTOSTERONA TOTAL (T) (ng/dl)	SEM CÂNCER		COM CÂNCER	
	n	%	n	%
5,0 - 24,9	4	20	5	25
25,0 - 41,9	7	35	5	25
42,0 - 49,9	5	25	2	10
≥ 50,0	4	20	8	40
<b>total de mulheres</b>	<b>20</b>		<b>20</b>	

*p = 0,140861*

Os níveis de testosterona total foram maiores nas mulheres com câncer, porém, não apresentando significância estatística. Notou-se, também, que quase metade (40%) das mulheres com câncer apresentaram dosagens de 50,0 ng/dl ou mais, o que difere do outro grupo que apresentou apenas 20% de mulheres nesta categoria.

#### 4.3.4. TESTOSTERONA LIVRE (TL)

**TABELA 14. Distribuição percentual das mulheres com e sem câncer de endométrio por níveis plasmáticos de testosterona livre (TL)**

TESTOSTERONA LIVRE (TL) (pg/ml)	SEM CÂNCER		COM CÂNCER	
	n	%	n	%
0,10 - 0,79	5	25	5	25
0,80 - 1,29	5	25	6	30
1,30 - 1,99	7	35	4	20
2,00 - 2,99	3	15	2	10
≥ 3,00	0	0	3	15
<b>total de mulheres</b>	<b>20</b>		<b>20</b>	

$p = 0,163399$

Em relação aos níveis plasmáticos de testosterona livre, não se observaram diferenças significativas entre os grupos com e sem câncer de endométrio. Vale ressaltar que a grande maioria das mulheres (75%) apresentaram níveis entre 0,10 e 1,99 pg/ml, nos dois grupos; e que somente no grupo das mulheres com câncer, foram encontrados valores de TL de 3,00pg/ml ou mais.

Em resumo, obtiveram-se os seguintes resultados em relação aos androgênios:

**TABELA 15. Comparação das médias dos níveis plasmáticos dos androgênios em mulheres com e sem câncer de endométrio**

ANDROGÊNIOS (pg/ml)	SEM CÂNCER		COM CÂNCER		$\Delta$	t	p
	média	DP	média	DP			
A (ng/ml)	0,90	0,39	1,50	1,53	+0,60	1,66835	0,05582
SDHEA (ng/ml)	612,31	578,99	681,71	485,26	+69,40	0,48614	0,31621
T (ng/dl)	36,56	12,40	45,41	23,21	+8,85	1,62105	0,06074
TL (pg/ml)	1,23	0,66	1,75	1,51	+0,52	1,61740	0,06113
<b>Total de mulheres</b>	<b>20</b>		<b>20</b>				

As médias dos níveis plasmáticos de A,T e TL em mulheres com câncer de endométrio foram maiores do que as das mulheres sem câncer de endométrio, aproximando-se muito da significância estatística. Por outro lado, não se encontraram diferenças significativas entre as médias dos níveis SDHEA em mulheres com e sem câncer de endométrio.

#### 4.4. COMPARAÇÃO DOS NÍVEIS DE GONADOTROFINAS EM MULHERES COM E SEM CÂNCER DE ENDOMÉTRIO

##### 4.4.1. HORMÔNIO FOLÍCULO ESTIMULANTE (FSH)

TABELA 16. Distribuição percentual das mulheres com e sem câncer de endométrio por níveis plasmáticos de FSH

FSH (mUI/ml)	SEM CÂNCER		COM CÂNCER	
	n	%	n	%
5,0 - 41,9	5	25	7	35
42,0 - 59,9	5	25	8	40
60,0 - 99,9	5	25	4	20
≥ 100,0	5	25	1	5
<b>total de mulheres</b>	<b>20</b>		<b>20</b>	

$p = 0,095031$

Os níveis plasmáticos de FSH foram menores nas mulheres com câncer, aproximando-se da significância. Observou-se que a distribuição das mulheres sem câncer é totalmente uniforme em todas as categorias, inclusive, nas dosagens de 100,0 mUI/ml ou mais, enquanto que quase a totalidade (95%) das mulheres com câncer apresentaram níveis abaixo de 100,0 mUI/ml.

#### 4.4.2. HORMÔNIO LUTEINIZANTE (LH)

TABELA 17. Distribuição percentual das mulheres com e sem câncer de endométrio por níveis de LH

LH (mUI/ml)	SEM CÂNCER		COM CÂNCER	
	n	%	n	%
3,0 - 11,9	4	20	9	45
12,0 - 19,9	6	30	8	40
20,0 - 29,9	5	25	2	10
≥ 30,0	5	25	1	5
<b>total de mulheres</b>	<b>20</b>		<b>20</b>	

$p = 0,058003$

Os níveis plasmáticos de LH apresentaram variações entre os dois grupos, sendo menores no grupo de mulheres com câncer, com valores de  $p$  próximos à significância estatística. Observou-se que a maioria (85%) das mulheres com câncer tiveram níveis abaixo de 20,0 mUI/ml, enquanto no outro grupo a distribuição pelas categorias foi bastante uniforme; 25% das mulheres sem câncer apresentaram níveis de 30,0 mUI/ml ou mais em contraposição aos 5% no grupo de mulheres com câncer.

Em resumo, obtiveram-se os seguintes resultados em relação às gonadotrofinas:

**TABELA 18. Comparação das médias dos níveis plasmáticos das gonadotrofinas em mulheres com e sem câncer de endométrio**

GONADOTROFINAS (mUI/ml)	SEM CÂNCER		COM CÂNCER		$\Delta$	t	p
	média	DP	média	DP			
FSH	69,35	34,40	52,88	25,85	-16,47	- 1,85698	0,03944
LH	23,28	12,80	15,45	10,80	-7,83	- 2,56228	0,00952
<b>Total de mulheres</b>	<b>20</b>		<b>20</b>				

As médias dos níveis plasmáticos das gonadotrofinas (FSH e LH) foram menores em mulheres com câncer de endométrio com importante significância estatística em relação aos valores de FSH e, principalmente, em relação aos valores de LH.

#### 4.5. COMPARAÇÃO DAS RAZÕES ESTRONA/ANDROSTENEDIONA (E1/A) E ESTRADIOL/ESTRONA (E2/E1) EM MULHERES COM E SEM CÂNCER DE ENDOMÉTRIO

##### 4.5.1. RAZÃO ESTRONA/ANDROSTENEDIONA (E1/A)

TABELA 19. Distribuição percentual das mulheres com e sem câncer de endométrio por valores obtidos da razão E1/A

Estrona/Androstenediona (E1/A)	SEM CÂNCER		COM CÂNCER	
	n	%	n	%
0,0010 - 0,0089	5	25	5	25
0,0090 - 0,0199	5	25	12	60
0,0200 - 0,0299	5	25	0	0
≥ 0,0300	5	25	3	5
<b>total de mulheres</b>	<b>20</b>		<b>20</b>	

$p = 0,06852$

A razão E1/A foi menor no grupo de mulheres com câncer, e o valor de  $p$  se aproxima da significância estatística. Observou-se, também uma distribuição uniforme das freqüências entre as diferentes categorias em mulheres sem câncer, não observadas no outro grupo. E ainda, nas mulheres com câncer, a grande maioria (85%) apresentou valores entre 0,0010 e 0,0199.

#### 4.5.2. RAZÃO ESTRADIOL/ESTRONA (E2/E1)

TABELA 20. Distribuição percentual das mulheres com e sem câncer de endométrio por valores obtidos da razão E2/E1

ESTRADIOL/ESTRONA (E2/E1)	SEM CÂNCER		COM CÂNCER	
	n	%	n	%
0,50 - 0,99	5	25	3	15
1,00 - 1,69	5	25	2	10
1,70 - 2,99	5	25	5	25
≥ 3,00	5	25	10	50
<b>total de mulheres</b>	<b>20</b>		<b>20</b>	

$p = 0,93831$

Os valores obtidos da razão E2/E1 foram maiores nas mulheres com câncer de endométrio, porém, sem apresentar diferença significativa.

A distribuição das mulheres sem câncer ocorreu de maneira uniforme em relação a razão E2/E1 em todas as categorias, enquanto que a grande maioria (75%) das mulheres com câncer situou-se, em relação aos valores desta razão, acima de 1,7, sendo a metade delas com 3,00 ou mais.

Em resumo, obtiveram-se os seguintes resultados em relação as razões E1/A e E2/E1:

**TABELA 21. Comparação das médias dos valores obtidos das razões E1/A e E2/E1 das mulheres com e sem câncer de endométrio**

RAZÃO	SEM CÂNCER		COM CÂNCER		$\Delta$	t	p
	média	DP	média	DP			
E1/A	0,026	0,025	0,014	0,012	- 0,012	-1,74295	0,04875
E2/E1	4,003	6,068	4,124	3,381	+ 0,121	+ 0,07145	0,47189
<b>Total de mulheres</b>	<b>20</b>		<b>20</b>				

As mulheres com câncer apresentaram menores médias dos valores da razão E1/A ,com diferença significativa estatisticamente.

Os dois grupos apresentam as médias dos valores de E2/E1 bem próximas, apesar do desvio-padrão do grupo de mulheres sem câncer ser praticamente o dobro do outro e maior que as médias.

## **DISCUSSÃO**

---

## 5. DISCUSSÃO

---

O objetivo principal desta investigação foi avaliar os níveis de alguns esteróides sexuais endógenos e das gonadotrofinas em mulheres com e sem adenocarcinoma de endométrio, com a finalidade de verificar se os resultados obtidos em trabalhos anteriores, realizados na Europa e América do Norte, seriam similares em uma amostra de mulheres brasileiras com características físicas, socioeconômicas e hábitos próprios. E ainda, principalmente, procurar contribuir para melhorar os conhecimentos relativos à associação destes hormônios no tocante à origem e ao desenvolvimento desta patologia endometrial, através da identificação de um perfil hormonal preditor em mulheres na pós-menopausa.

Analisando os dados obtidos, observamos maiores níveis circulantes de androstenediona, testosterona total e testosterona livre em mulheres com câncer de endométrio e níveis menores das gonadotrofinas, bem como da razão E1/A, neste grupo.

Cabe destacar que as pacientes incluídas neste estudo foram pareadas uma a uma, por idade, tempo de menopausa e índice de massa corpórea, variáveis que, sabidamente, com maior ou menor grau, poderiam influir nos resultados. Notamos também, bastante semelhança em relação à idade na menarca e à idade na menopausa, porém, apresentam-se bem diferentes em relação a paridade, onde para cada mulher nulípara sem câncer tivemos cinco mulheres nulíparas com câncer.

Em relação aos estrogênios endógenos analisados (E1 e E2), os resultados obtidos são discordantes com os da literatura consultada, que mostram elevações dos níveis plasmáticos de estrona em mulheres na pós-menopausa, principalmente, nas com câncer de endométrio (NYHOLM e al., 1993; POTISCHMAN et al., 1996).

Observamos que, em relação aos níveis de esteróides sexuais, se por um lado os níveis dos estrogênios endógenos, estrona e estradiol (E1 e E2), não apresentaram diferenças significativas nos dois grupos; por outro lado, os níveis de androgênios, principalmente a androstenediona (A), a testosterona total (T) e a testosterona livre (TL) apresentaram-se maiores nas mulheres com câncer de endométrio. Também não encontramos diferenças significativas entre os grupos, em relação aos níveis de SDHEA, semelhantes aos resultados contidos na literatura (JUDD et al., 1980; RODRIGUES DE LIMA, BARACAT, GIRÃO, 1995; POTISCHMAN et al., 1996).

Em relação às gonadotrofinas, encontramos níveis plasmáticos significativamente menores de LH e FSH, o que pode ser considerado um resultado inesperado. Sabe-se que níveis plasmáticos elevados de LH, geralmente, acompanham-se de maior produção de androgênios pelo estroma ovariano na pós-menopausa. Entretanto, esta relação não pôde ser confirmada neste estudo, nem no estudo de BROWN (1974), o qual sugere que a insuficiente produção de LH em mulheres com câncer de endométrio pode ser devido a antecedentes pessoais de distúrbios ovulatórios com decréscimo da fertilidade e exposição prolongada da hipófise aos níveis constantemente elevados dos estrogênios.

Em relação aos níveis plasmáticos de FSH os nossos resultados são concordantes com as observações de BENJAMIN & DEUTSCH (1976), que também relataram a queda dos níveis plasmáticos de FSH em mulheres com câncer de endométrio.

Nesta casuística vimos também que a razão estrona/ androstenediona (E1/A) apresentou-se menor nas mulheres com câncer, o que discorda dos resultados obtidos por NYHOLM et al. (1993), que mostram uma elevação destes valores, principalmente devido a um aumento dos níveis de estrona (E1), em decorrência de rotas alternativas de produção deste esteróide sexual .

A razão estradiol/estrone (E2/E1) mostrou-se bem próxima nos dois grupos, ressaltando, porém, que metade das mulheres com câncer tinham a razão E2/E1 maior ou igual a 3,00, o que discorda do esperado devido a inversão do padrão estrogênico da pós-menopausa, com predominância da estrone sobre o estradiol numa relação de 2 : 1 a 3 : 1, como o relatado por RODRIGUES DE LIMA et al., 1995.

Apesar da importância e da atualidade deste tema há mais de 40 anos, trabalhos experimentais em animais realizados por LIPSCHUTZ (1950) e trabalhos clínicos realizados por JACKSON et al. (1957), com mulheres portadoras da síndrome de Stein-Leventhal demonstraram a ocorrência de tumores ginecológicos relacionados à elevação dos níveis de esteróides sexuais.

Mais recentemente, a ocorrência do câncer de endométrio associada à administração exógena de estrogênios, foi bastante estudada nas décadas de 70 e 80, após o incremento da utilização de TRE para o tratamento dos sintomas do climatério (BENJAMIN & DEUTSCH, 1976; PERSSON, 1985). Os trabalhos analisados pelo Comitê de Estudos sobre Climatério da OMS em 1981, mostraram um aumento do risco relativo de até 15 vezes nas mulheres que foram submetidas a esta terapia sem o uso compensatório de progestagênios (OMS, 1981).

Apesar de vários estudos já terem relatado as associações entre as elevações dos estrogênios e androgênios endógenos e a diminuição dos níveis de gonadotrofinas e o câncer de endométrio nas décadas de 70 e 80, atualmente, voltam a ocupar lugar de destaque as pesquisas sobre o papel dos esteróides sexuais e das gonadotrofinas na ocorrência desta patologia (NAGAMANI et al., 1986; NYHOLM et al., 1993; POTISCHMAN et al., 1996).

Alguns autores têm proposto que as alterações na produção de estrogênio após a menopausa, com predominância da estrona sobre o estradiol, propiciam uma situação endócrina favorável à ocorrência da hiperplasia endometrial e sua posterior malignização. (GAMBRELL Jr., 1994)

Porém, o que se discute é se realmente a estrona pode ser responsabilizada diretamente pela ação patológica sobre o endométrio, ou seria o resultado de uma ação estrogênica persistente sem contraposição progestagênica como o proposto por KORENMAN<sup>2</sup>, nos casos de nuliparidade ou oligoparidade, menopausa tardia e menarca precoce (RODRIGUES DE LIMA et al., 1995).

É clássica também a associação entre a tríade: obesidade, diabetes melito e hipertensão arteria, e o câncer de endométrio, porém, encontramos muitas controvérsias na literatura em relação a estas situações clínicas

---

<sup>2</sup> KORENMAN apud RODRIGUES DE LIMA, G.; BARACAT, E.C.; GIRÃO, M.J.C. - Aspectos endócrinos do carcinoma do endométrio. In: RODRIGUES DE LIMA, G.; BARACAT, E.C.; GIRÃO, M.J.C - *Ginecologia Endócrina*. São Paulo, Atheneu, 1995. p.315-9.

supostamente predisponentes. O que há de efetivamente importante nesta tríade é que, de alguma forma, ocorreria nestas mulheres, mais claramente, uma aceleração da conversão periférica dos esteróides sexuais e/ou uma produção aumentada de androgênios pela glândula supra-renal e ,ainda, uma maior resposta dos receptores citoplasmáticos de estrogênios no endométrio (GUSBERG, 1976).

Outros estudos sugerem que não apenas os níveis plasmáticos de estrogênios, mas sim a sua relação com a androstenediona (E1/A), que poderia refletir uma alteração do ritmo de aromatização dos androgênios para a conversão destes em estrogênios e, também, a relação entre eles, principalmente a razão E1/E2 ou E2/E1, que mostra a proporção do estrogênio mais importante da mulher na menacme (estradiol) e o estrogênio da mulher na pós-menopausa (estrone) .Estes eventos seriam de maior importância na gênese do câncer de endométrio (NYHOLM et al., 1993; RODRIGUES DE LIMA et al., 1995).

Alguns autores, em concordância com o nosso estudo, denotam uma maior importância da combinação entre os estrogênios e androgênios endógenos e das gonadotrofinas, ou seja, uma alteração global destes, predominando as variações mais significantes nos níveis dos androgênios (SIITERI et al., 1974; JUDD et al., 1980; NAGAMANI et al., 1986; PETERSSON et al., 1986).

Diante da revisão de literatura utilizada concluímos que, estudos de comparação dos níveis de esteróides sexuais endógenos e gonadotrofinas em pacientes com e sem câncer de endométrio apresentaram resultados muito discutíveis de acordo com a metodologia empregada para comparação nos dois grupos.

Vale a pena ressaltar, neste aspecto, que estudos que não utilizaram variáveis de emparelhamento apresentaram resultados bem semelhantes aos do nosso trabalho, mostrando um aumento significativo dos níveis de androstenediona e testosterona em mulheres com câncer de endométrio, e reforçando o papel dos esteróides sexuais na gênese desta neoplasia (CANALOG et al., 1976; 1977; NAGAMANI et al., 1986).

Por outro lado, quando se comparou os estrogênios não usando variáveis de emparelhamento o que se mostrou importante foi a obesidade, Por isso controlamos com o IMC, dentre outras variáveis de emparelhamento (MacDONALD et al., 1978; JUDD et al., 1980).

Outro estudo comparativo que utilizou as mesmas variáveis de emparelhamento que as do nosso trabalho, ou seja, o IMC, a idade e o tempo de menopausa, mostrou diferença significativa somente nos níveis plasmáticos de SHBG, globulina ligadora de esteróides (DAVIDSON et al., 1981; PETTERSSON et al., 1986).

NAGAMANI et al.(1988) ao compararem dez mulheres com e sem câncer de endométrio, utilizando as mesmas variáveis de emparelhamento que este estudo, observaram significativas diferenças nas mulheres com câncer, apresentando altos níveis de insulinemia e grande luteinização estromal ovariana.

NYHOLM et al. (1993), utilizando um desenho de estudo igual ao por nós empregado, com cerca de 60 mulheres em cada grupo, observaram diferenças significativas em relação aos níveis de estrona, estradiol, estradiol livre, androstenediona e à razão E1/A, que se apresentaram aumentados no grupo de mulheres com câncer; o que não encontramos em nosso estudo, com exceção da elevação dos níveis da androstenediona. Estas diferenças, em nossa opinião, encontradas entre os dois trabalhos poderiam ser explicadas pela dificuldade de diagnóstico precoce em nosso meio, não detectando a elevação primeira dos estrogênios endógenos, antes da manutenção dos níveis elevados dos androgênios, que ocorreriam num segundo momento.

Recentemente, POTISCHMAN et al. (1996), em estudo prospectivo com cerca de 200 mulheres com e sem câncer de endométrio, em cada grupo, encontraram um aumento dos níveis de estrona e androstenediona confirmando o sugerido por BULLUN et al. (1994), ou seja, um acréscimo da produção local de estrona por aumento do *pool* circulante de androstenediona, ou seja, rotas alternativas de produção de estrona, importante fator associado ao aparecimento da neoplasia endometrial.

Ao nosso ver, foi fundamental a realização deste tipo de estudo, que avalia a associação dos níveis de esteróides sexuais endógenos e gonadotrofinas com o câncer de endométrio, inédito no Brasil; respeitando as características físicas, socioeconômicas e hábitos a que está exposto este grupo de mulheres .

Destacamos, também, a metodologia empregada, realizando estudo clínico descritivo comparativo emparelhado por idade, índice de massa corpórea e tempo de menopausa e, ainda, selecionando os sujeitos dos dois grupos concomitantemente, ou seja, para cada paciente com câncer de endométrio foi pareada uma sem câncer com as mesmas características, no mesmo momento e no mesmo local.

Por último, acreditamos que seja interessante a nossa proposta de avaliação das razões estrona/androstenediona ( $E1/A$ ) e estradiol/estrona ( $E2/E1$ ) em mulheres brasileiras com e sem câncer de endométrio, comparativamente, o que não encontramos na literatura médica consultada.

Ressaltamos as nossas limitações, pois apesar dos cálculos do tamanho amostral terem sido realizados dentro de parâmetros aceitáveis, para possibilitar mais seguramente a generalização dos resultados obtidos neste estudo, seria necessário um número maior de casos observados, com mais de uma dosagem do perfil hormonal e com um intervalo de tempo a ser definido.

As dosagens de estriol (E3), estradiol livre (E2L), sulfato de estrona (E1S) e do SHBG, já apresentados na literatura como fatores coadjuvantes na fisiopatologia do adenocarcinoma de endométrio, foram previstas no projeto original, porém, não foram incluídas neste estudo por dificuldades técnicas e deverão fazer parte da continuação deste trabalho.

Sem dúvida, os estudos para avaliar o perfil hormonal de mulheres na pós-menopausa, propostos por nós, deveriam ser prospectivos e não transversais, ou seja, partindo das dosagens hormonais e ver o *outcome* e não partir da doença e observar o resultado das dosagens hormonais. Por isto, as questões das características do perfil de risco aqui levantadas têm um valor apenas sugestivo e requerem um estudo tipo coorte, abrindo assim, uma importante linha de pesquisa para outros trabalhos .

Futuramente, gostaríamos também de avaliar índices e características de receptores citoplasmáticos no endométrio, assim como, realizar pesquisas de oncogenes relacionados ao adenocarcinoma de endométrio como o *c-myc*, *h-ras* e o *c-jun* (GNATUK & ORY, 1993).

Apesar de nossos resultados não serem definitivos, não há dúvida de que as variações sugestivas dos níveis de esteróides sexuais endógenos e gonadotrofinas na pós-menopausa em pacientes sem uso de TRE, poderão levar a uma forte suspeita da presença de adenocarcinoma de endométrio ou ainda, predizerem a ocorrência desta neoplasia e até preveni-la.

É bem verdade, que principalmente em relação aos estrogênios, além das dosagens realizadas neste estudo, seria importante como já dissemos, a realização das dosagens de E1S, E2L e E3, que poderiam auxiliar na avaliação destas mulheres.

Em se confirmando os resultados em estudos mais extensos, poderíamos avaliar a especificidade e sensibilidade destas dosagens e acrescidas aos métodos já existentes, contribuir para o melhor conhecimento da fisiopatologia e estarmos caminhando no sentido de diminuir a incidência e aumentars as chances de diagnóstico precoce, reduzindo a morbiletalidade do adenocarcinoma de endométrio.

Em termos práticos, as dosagens hormonais poderiam contribuir com os métodos hoje utilizados para rastreamento do adenocarcinoma de endométrio, que se baseiam de forma indireta, na ocorrência de alterações, principalmente, dos esteróides sexuais endógenos ou em sua conseqüência, respectivamente, o teste de progesterona (WEHBA, 1988) e a avaliação da espessura endometrial pela ultra-sonografia transvaginal (PARSONS, 1993).

Apesar dos resultados bastante animadores da associação das variações dos níveis dos esteróides sexuais endógenos e das gonadotrofinas com o o adenocarcinoma de endométrio obtida neste trabalho, uma questão de grande importância clínica não foi respondida. Qual a porcentagem de

mulheres na pós-menopausa com alterações dos esteróides endógenos e gonadotrofinas que apresentam adenocarcinoma de endométrio?

As limitações metodológicas inferidas a este tipo de estudo transversal, impossibilitam responder esta pergunta. Portanto, necessitamos para a continuidade deste estudo, de um acompanhamento rigoroso das mulheres com alterações dos esteróides endógenos e das gonadotrofinas, submetendo-as a estudo anatomopatológico do endométrio, para podermos definir este parâmetro, em termos de pesquisa e, posteriormente, aplicarmos na prática.

Outras importantes questões também poderiam ser esclarecidas em estudo prospectivos:

- Existiria uma faixa predominante etária de risco para a ocorrência desta associação, permitindo assim que restringíssemos as investigações e o seguimento a um menor grupo, o que em termos de saúde pública, teria maior impacto conseguindo diminuir custos e aumentar a abrangência?

Este estudo teve como faixa etária mais freqüente a idade entre 60 e 69 anos, e como já comentamos, as mulheres tinham um diagnóstico tardio se comparados com os observados na Europa e Estados Unidos da América. Portanto, poderíamos confirmar que a investigação mais rigorosa deveria ser

realizada a partir da década anterior, ou seja, após os 50 anos de idade, onde se concentram as mulheres com maior risco da ocorrência do adenocarcinoma de endométrio.

E ainda, qual a periodicidade ideal para a reavaliação da população de mulheres com alterações dos níveis de esteróides sexuais endógenos e das gonadotrofinas e sem câncer de endométrio?

O que dá para se desprender sobre a origem desta neoplasia, principalmente na sua relação de hormônio-dependência, é que a ação dos esteróides sexuais no endométrio é feita de forma lenta e evolutiva, tendo como precursora inicial a alteração hiperplásica e, posteriormente, o adenocarcinoma em mulheres predispostas geneticamente. Deste modo, poderíamos confirmar que a avaliação anual, ou talvez bienal, seria eficaz para o controle destas mulheres supostamente de risco para o adenocarcinoma de endométrio.

Finalmente, seria importante continuarmos investigações detalhadas em relação ao adenocarcinoma de endométrio, abordando duas linhas fundamentais: a melhoria dos elementos utilizados para diagnóstico, com altas sensibilidades e especificidades, e o melhor conhecimento dos mecanismos de ação dos esteróides sexuais endógenos sobre o endométrio, principalmente, da estrona(E1) e da androstenediona (A) .

Esta análise serviria de base para adotarmos um padrão único na investigação desta patologia, tornando melhor a identificação precoce ou até mesmo possibilitando a implementação de medidas preventivas, como o uso de progestagênios e anti-androgênicos, em pacientes de risco para o adenocarcinoma de endométrio.

## **CONCLUSÕES**

---

---

## 6. CONCLUSÕES

---

- Os níveis plasmáticos de estrona (E1) e estradiol (E2) endógenos, como também suas médias, não apresentaram diferenças significativas nas mulheres na pós-menopausa com e sem adenocarcinoma de endométrio ;
- Os níveis plasmáticos de androstenediona (A), testosterona total (T) e testosterona livre (TL) foram maiores no grupo de mulheres na pós-menopausa com adenocarcinoma de endométrio, mas, estas diferenças não foram estatisticamente significativas; porém, suas médias tiveram diferenças bastante próximas da significância estatística. Os níveis plasmáticos do sulfato de deidroepiandrostenediona (SDHEA), como também suas médias, não apresentaram diferenças significativas nos dois grupos;
- Os níveis plasmáticos das gonadotrofinas, e também suas médias, foram significativamente menores no grupo das mulheres na pós-menopausa com adenocarcinoma de endométrio;

- Os valores obtidos da razão  $E1/A$ , e também suas médias, foram significativamente menores no grupo de mulheres na pós-menopausa com adenocarcinoma de endométrio;
- Os valores obtidos da razão  $E2/E1$ , e também suas médias, não apresentaram diferenças significativas entre os dois grupos.

## **SUMMARY**

---

---

## 7. SUMMARY

---

---

The increase of life's expectancy observed in women population at the end of this century became more important the study of predisponent factors of women genital cancer at postmenopausal. Among these, the endometrial carcinoma deserves special eminence because of the increase of its occurrence. Thus, with the objective to contribute by clearing up factors associated to endometrial carcinoma, we analysed steroids endogenous and gonadotrofines levels in these women. It was accomplished by a descriptive and comparative clinical study with 20 postmenopausal women with endometrial cancer and 20 postmenopausal women without endometrial carcinoma. Age, years since menopause and body mass index were used as matching variables. The plasmatic levels of endogenous steroids and gonadotrofines were measured using radio-immuno-assay and immuno-enzimometric-assay and the concentration obtained was submitted to statistical methods (anova and means comparison). This study showed that androstenedione (A), testosterone (T) and free testosterone (TL) levels were higher in women with endometrial carcinoma, and luteinizing hormone (LH) levels were significant lower in these women. It was also observed that the ratio (E1/A) showed lower significant values in the group of the women with endometrial carcinoma. Another ratio (E2/E1) showed the same values in two groups. The objective of this study was to increase the evaluation's potency of steroids endogenous and gonadotrofines, mainly androgens and LH, in the genesis of endometrial carcinoma in postmenopausal women.

## **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

---

---

## 8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

- BARAKAT, R.R.; PARK, R.C.; GRIGSBY, P.W.; MUSS, H.D.; NORRIS, H.J.: -  
Corpus: Epithelial Tumors. In: HOSKINS, W.J.; PEREZ, C.A.; YOUNG, R.C.:  
Principles of Gynecologic Oncology. BAYLAR III, J.C. & SMITH, E.M. -  
"Progress Against Cancer" ? **New Engl. J. Med.**, **314**:1226-32, 1986.
- BENJAMIN, F. & DEUTSCH, S. - Plasma levels of fractionated estrogens and  
pituitary hormones in endometrial carcinoma. **Am. J. Obstet. Gynecol.**,  
**126**: 638-47, 1976.
- BOKHMAN, J.V. - Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. **Gynecol.**  
**Oncol.**, **15**:10-7, 1983.
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Instituto Nacional do Câncer. Coordenação  
de Programas de Controle de Câncer - PRÓ-ONCO.- Câncer no Brasil:  
Dados dos registros de base hospitalar. Rio de Janeiro: Pró-Onco, 1993.  
52p.
- BRINGAT, M.; MONIZ, C.J.; STUDDAD, J.W.; DARBY, A.; MAGOS,  
A.; EMBUREY, G.; VERSI, E. - Long-term effects of the menopause and sex  
hormones on skin thickness. **Br. J. Obstet. Gynecol.**, **92**:256-9, 1985.

BROWN, R. - Clinical features associated with endometrial carcinoma. **Obstet. Gynaec. Brit. Owlth.**, **81**: 933-41, 1974.

BULUN, S.E.; ECONOMOS, K.; MILLER, D.; SIMPSON, E.R. - CYP 19 (aromatase cytochrome P450) gene expression in human malignant endometrial tumors. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, **79**:1831-4, 1994.

CAMPBELL, S. & WHITEHEAD, M.I. - Oestrogen therapy and themenopausal syndrome. **Clin. Obstet. Gynaecol.**, **4**:31-47, 1977.

CANALOG, A.; SALL, S.; GORDON, G.G.; OLIVO J.; SOUTHERN, A.L.- Testosterone metabolism in endometrial cancer. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, **124**:60-4, 1976.

CANALOG, A.; SALL, S.; GORDON, G.G.; SOUTHREN, A.L.- Androstenedione metabolism in patients with endometrial cancer. **Am. J. Obstet. Gynecol.** **129**:553-6, 1977.

CARLSTRÖM, A.K.; Von UEXKULL, K.; EINHORN, N.; FREDRICSON, N.B.; LUNELL, O.; SUNDELIN, P.- Metabolism of the estrone sulfates in human endometrium. **Acta Obstet. Gynecol. Scand.**, **62**:519-24, 1983.

DAVIDSON, B.J.; GAMBONE, J.C.; LAGASSE, L.D.; CASTALDO, T.W.; HAMMOND, G.L.; SIITERI, P.K.; JUDD, H.L. - Free estradiol in postmenopausal women with and without endometrial cancer. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, **52**: 404-8, 1981.

DECLARAÇÃO DE HELSINKI- Recomendaciones para guiar los medicos en la investigacion biomedica en seres humanos- **Bol. Of. Sanit. Panam.** **108**: 626-37, 1990.

DISAIA, P.J. & CREASMAN, W.T. - Adenocarcinoma of the uterus. In: DISAIA, P.J. & CREASMAN, W.T. - *Clinical Gynecology Oncology*, 3a. ed. C. V. Mosby Company, 1989. p.161-97.

ELWOOD, J.M.; COLE, P.; ROTHMAN, K.J.; KAPLAN, S.D. - Epidemiology of uterine cancer. *J. Natl. Cancer Inst.*, **59**: 1055-60, 1977.

ENRIORI, C.L. & REFORZO-MEMBRIVES, J. - Peripheral aromatisation as a risk factor for breast and endometrial cancer in postmenopausal women: a review. *Gynecol. Oncol.*, **17**:1-21, 1984.

ESKIN, B.A. - The Menopause and aging. In:ESKIN, B.A. -The Menopause: comprehensive management. 3a. ed., New York, Mac Graw-Hill, 1994, p.1-26.

FRANCO, E.L. - Epidemiologia do câncer mamário e ginecológico. In: ABRÃO, F.A. *Tratado de oncologia genital e mamária*. São Paulo, Rocca, 1994. p.3-16.

GAMBRELL Jr., R.D. - Prevention of endometrial cancer with progestogens. *Maturitas*, **8**: 159-68, 1986.

GAMBRELL Jr., R.D. - Pathophysiology and epidemiology of endometrial cancer. In: LOBO, R.A. - *Treatment of the postmenopausal woman: basic and clinical aspects*. New York, Raven, 1994. p.355-62.

GNATUK, C.L. & ORY, S.J. - Theories of carcinogenesis endocrine factors. In: GNATUK, C.L. & ORY, S.J. - *Surgical Gynecologic Oncology*. Burgardt, E. New York, Thieme Medical Publ,1993. p.122-35.

GRAY, L.A.; CHRISTOPHERSON, W.M.; HOOVER, R.N. - Estrogens and endometrial carcinoma. *Obstet. Gynecol.*, **49**:385-9, 1977.

- GREENBLATT, R.B.; COLLE, M.L.; MAHESH, V.B. - Ovarian and adrenal steroid production in the postmenopausal woman. **Obstet. Gynecol.**, **47:383-7**, 1976.
- GREENBLATT, R.B. & STODDARD, L.D. - The Estrogen:cancer controversy. **Am. Geriat. Soc.**; **26:1-8**, 1978.
- GUSBERG, S.B. - Precursors of corpus carcinoma: Estrogens and adenomatous hyperplasia. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, **54:905-27**, 1947.
- GUSBERG, S.B. - The individual at high risk for endometrial carcinoma. **Am. J. Obstet. Gynecol.** **126:535-42**, 1976.
- HENDERSON, B.E.; CASAGRANDE, J.T.; PICK, M.C.; MACK, T. ROSARIO, I.; DUKE, A. - The epidemiology of endometrial cancer in young women. **Br. J. Cancer.**, **47:749-56**, 1983.
- JACKSON, R.L.; DOCKERTY, M.B.; MINN, R. -The Stein-Leventhal syndrome - Analysis of 43 cases with special reference to association with endometrial carcinoma. **Am. J. Obstet. Gynec.**, **73:161-73**, 1957.
- JUDD, H.L.; DAVIDSON, B.J.; FRUMAR, A.M.; SHAMONKI, I.M.; LAGASSE, L.D.; BALLON, S.C. - Serum androgens and estrogens in postmenopausal women with and without endometrial cancer. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, **136:859-66**, 1980.
- KEYS, A.; FIDANZA, F.; KARVONEN, M.J.; KIMURA, N.; TAYLOR, H.L. - Indices of relative weight and obesity. **J. Chron. Dis.**, **25:329-43**, 1972.

- KOIFMAN, S. - Incidência de câncer no Brasil. In: KOIFMAN, S. - Os muitos Brasis : Saúde e população na década de 80. São Paulo-Rio de Janeiro, Ed. Hucitec Abrasco, 1995. p.143-76.
- KURMAN, R.J.; KAMINSKI, P.F.; NORRIS, H.J. - The behavior of endometrial hyperplasia. A long-term study of "intreated" hyperplasia in 170 patients. **Cancer**, **56**: 403-12, 1985.
- LIMA FILHO, O.A.; VASSERMAN, J.; BARACAT, E.C.; ALMEIDA, A.M.C.- Hiperplasia atípica e carcinoma do endométrio (análise de 64 casos). **J. Bras. Ginecol.**, **3**: 147-73, 1981.
- LIPSCHUTZ, A. - **Steroid hormones and tumors: tumorigenic and antitumorigenic actions of steroid hormones and steroid homeostasis: experimental aspects.** Baltimore, Williams and Wilkins, 1950. 309p.
- LONGCOPE, C. - The endocrinology of the menopause. In: LOBO, R.A.- **Treatment of the postmenopausal woman: basic and clinical aspects.** New York, Raven, 1994. p.47-53.
- LUCAS, W.E. & YEN, S.S.C. - A study of endocrine and metabolic variables in postmenopausal women with endometrial carcinoma. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, **134**:180-5, 1979.
- MacDONALD, P.C.; EDMAN, C.D.; HENSELL, D.L.; PORTER, J.C.; SIITERI, P.K. - Effect of obesity on conversion of plasma androstenedione to estrone in postmenopausal women with and without endometrial cancer. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, **130**: 448-55, 1978.
- MacMAHON, B. - Risk factors for endometrial cancer. **Gynecol. Oncol.**, **2**:122-9, 1974.

- MAHBOUBI, E.; EYLER, N.; WYNDER, E.L. - Epidemiology of cancer of the endometrium. **Clin. Obstet. Gynecol.**, **25**:5-17, 1982.
- MELDRUM, D.R.; DAVIDSON, B.J.; TATARYN, I.V.; JUDD, H.L. - Changes in circulating steroids with aging in postmenopausal women. **Obstet. Gynecol.**, **57**:624-8, 1981.
- NAGAMANI, M.; HANNIGAN, E.V.; DILLARD Jr., E.A.; VANDINH, T. - Ovarian steroid secretion in postmenopausal women with and without endometrial cancer. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, **62**:508-12, 1986.
- NAGAMANI, M.; HANNIGAN, E.V.; VAN DINH, T.; STUART, C.A. - Hyperinsulinemia and stromal luteinization of the ovaries in postmenopausal women with endometrial cancer. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, **67**:144-8, 1988.
- NOVAK, E.R.; KUTCHMESHGHI, J.; MUPPAS, R.S.; WOODRUFF, J.D. - feminizing gonadal stromal tumors, analysis of the granulosa-theca cells tumors of the ovarian tumor registry. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, **38**:701-6, 1971.
- NOYES, R.W.; HERTIG, A.T.; ROCK, J. - Dating the endometrial biopsy. **Fertil. Steril.**, **1**:3-25, 1950.
- NYHOLM, H.C.J.; NIELSEN, A.L.; LYNDRUP, J.; DREISLER, A.; HAGEN, C.; HAUG, E. - Plasma oestrogens in postmenopausal women with endometrial cancer. **Br. J. Obstet. Gynaecol.**, **100**:1115-9, 1993.
- OMS. - Organização Mundial de Saúde. Report of a WHO Scientific Group. Research on the menopause. WHO technical reports series 670. Geneva, 1981.

- PARSONS, A.K. - Sonography: a new method to evaluate the endometrium. **Menopausal Medicine** 1:9-12, 1993. A quarterly newsletter of the American Fertility Society.
- PERSSON, I. - The risk of endometrial and breast cancer after estrogen treatment :a review of epidemiological studies. **Acta Obstet. Gynecol. Scand., Suppl, 130:59-66, 1985.**
- PETTERSSON, B.; BERGSTRON, R.; JOHANSSON, E.D.B. - Serum estrogens and androgens in women with endometrial cancer. **Gynecol. Oncol., 25:223-33, 1986.**
- POCOCK, S.J.: - The role of external evidence in data monitoring of a clinical trial. Medical statistic unit, London School of Hygiene and Tropical Medicine, U.K.; **State Med.,15:1285-93. 1996.**
- POTISCHMAN,N.; HOOVER, R.N.; BRINTON, L.A.; SIITERI, P.; DORGAN, J.F.; SWANSON, C.A.; BERMAN, M.L.; MORTEL,R.; TWIGGS, L.B.; BARRET, R.J.; WILBANKS, G.D.; PERSKY,V.; LURAIN,J.R. - Case-Control study of endogenous steroid hormones and endometrial cancer. **J. Natl. Cancer Inst., 88:1127-35, 1996.**
- RODRIGUES DE LIMA, G.; MIYATA, C.C.; MATTOSINHO FRANÇA, L.C. - Síndrome de Stein-Leventhal e adenocarcinoma do endométrio. **Folha Med., 56:39-43, 1968.**
- RODRIGUES DE LIMA, G.; MIYADA, C.C.; GRABERT, H.; GUIDUGLI NETTO, J.; DE FREITAS, V.; MAGALHÃES, J.; ALTENFELDER, A. - Contribuição ao estudo do carcinoma endometrial : aspectos clínicos e terapêuticos. **Ginecol. Obstet. Bras., 2:373-405, 1979.**

- RODRIGUES DE LIMA, G. & BARACAT, E.C. - Síndrome do Climatério: conceito, fisiopatologia, quadro clínico e diagnóstico. In: RODRIGUES DE LIMA, G. & BARACAT, E.C. - Ginecologia Endócrina. São Paulo, Atheneu, 1995. p.253-99.
- RODRIGUES DE LIMA, G.; BARACAT, E.C.; GIRÃO, M.J.C. - Aspectos endócrinos do carcinoma do endométrio. In: RODRIGUES DE LIMA, G.; BARACAT, E.C.; GIRÃO, M.J.C. - **Ginecologia Endócrina**. São Paulo, Atheneu, 1995. p.315-9.
- SIITERI, P.K.; SCHWARTZ, B.E.; Mac DONALD, P.C. - Estrogen receptors and the estrone hypothesis in relation to endometrial and breast cancer. **Gynecol. Oncol.**, **2**:228-38, 1974.
- SOARES, J.F. & BARTMANN, F.C. - **Introdução aos métodos estatísticos em oncologia**. Belo Horizonte, Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica, 1985, 99p.
- Te LINDE, R.W. - Carcinoma del cuerpo del utero. In: Te LINDE, R.W. - **Ginecologia Operatória**. Buenos Aires, 2a. ed. J. Bernardes Ediciones Científicas, 1958. p.455-66.
- VERMEULEM, A. & VERDONCK, L. - Sex hormone concentrations in post-menopausal women. **Clin. Endocrinol.**, **9**:59-66, 1978.
- WEHBA, S. - **Teste da progesterona para detecção de lesões hiperplásicas do endométrio em mulheres na pós-menopausa**. São Paulo, 1988 [Tese - Doutorado - Escola Paulista de Medicina].
- WINGO, P.A.; TANG, T.; BOLDEN, S.: - Cancer Statistics 1995. **CA Cancer J. Clin.**, **45**:9-11, 1995.

## **BIBLIOGRAFIA DE NORMATIZAÇÕES**

## **9. BIBLIOGRAFIA DE NORMATIZAÇÕES**

---

1. HERANI, M.L.G. - Normas para apresentação de dissertações e teses.  
BIREME, São Paulo, 1991. 45p.
2. Normas e procedimentos para publicação de dissertações e teses.  
Faculdade de Ciências Médicas, UNICAMP. Ed. SAD - OF. CIR/  
PRPG/06/95 - Normas ABNT. 1995. 8p.

**ANEXOS**

---

---

## ANEXO 1 A

**Níveis plasmáticos de esteróides sexuais endógenos e  
gonadotrofinas em mulheres na pós-menopausa com  
adenocarcinoma de endométrio.**

## "CHECK-LIST"

NOME: REG. HMLMB .....

Confira as seguintes características	aceita	excluída
	sim	não
1. Está menopausada	( )	( )
2. Idade $\geq$ 45 anos	( )	( )
	não	sim
3. Uso de TRH	( )	( )
4. Histerectomizada	( )	( )
5. Ooforectomizada	( )	( )
6. Fez tratamento oncológico prévio	( )	( )
<hr/>		
	sim	não
7. Tem diagnóstico histopatológico de adenocarcinoma de endométrio	( )	( )
Se resposta negativa, ao item 7,		
8. Teve sangramento após a menopausa	( )	( )
9. Espessura do endométrio $\leq$ 5 mm ao US	( )	( )

## ANEXO 1 B

### TERMO DE CONSENTIMENTO PÓS-INFORMADO

NOME : .....

REGISTRO HMLMB : ..... NÚMERO:.....

Declaro que fui entrevistada pelo Dr. Valdir Tadini, que me convidou a participar do estudo “Níveis plasmáticos de esteróides sexuais endógenos e gonadotrofinas em mulheres na pós-menopausa com câncer de endométrio “.

O Dr. Tadini explicou-me que :

1. Estou na pós- menopausa.
2. Como parte do estudo para a qual fui convidada, será feito um exame que é a dosagem de hormônios .
3. Para fazer este exame deverei tirar 30ml de sangue, em seringa descartável numa única vez, da maneira como sempre é feito neste hospital, sem possíveis problemas à minha saúde.
4. Esta coleta do sangue será no dia ...../...../....., às 8 horas da manhã, no laboratório de patologia clínica deste hospital, onde deverei procurar uma funcionária do Setor de Coleta que me encaminhará para fazer o exame.

5. Deverei comparecer em jejum, desde às 10 horas da noite do dia anterior, e, após o exame, receberei café da manhã fornecido pelo laboratório.

6. O resultado do exame será fornecido a mim e permanecerá arquivado junto ao meu prontuário.

7. Não sou obrigada a participar deste estudo, sendo que a minha não participação não levará a qualquer prejuízo na continuidade do meu tratamento.

8. Mesmo tendo aceitado participar do estudo, poderei a qualquer hora voltar atrás de minha decisão e abandoná-la.

Este documento foi lido em voz alta pelo Dr. Tadini , que me esclareceu as dúvidas, e minha assinatura indica que concordei em participar do estudo.

data : ...../...../.....

-----  
assinatura da voluntária

Eu certifico que expliquei todos os passos do documento acima, bem como os riscos e benefícios da participação.

Valdir Tadini

data : ...../...../.....

-----  
assinatura do pesquisador

## ANEXO 2

### QUESTIONÁRIO SOBRE HORMÔNIOS E CÂNCER DE ENDOMÉTRIO NA PÓS-MENOPAUSA

REG . HMLMB .....

NÚMERO -----

GRUPO:

1 COM CÂNCER

2 SEM CÂNCER

DATA DA ENTREVISTA : ...../...../.....

ENTREVISTADOR : .....

REVISÃO E CODIFICAÇÃO : 1. DATA : ...../...../..... RUBRICA.....

2. DATA : ...../...../..... RUBRICA.....

.....

.

destacar aqui

DADOS PESSOAIS

NOME :

Nº DO PRONTUÁRIO :

ENDEREÇO :

## SEÇÃO 1 : CARACTERÍSTICAS PESSOAIS E FAMILIARES

1.1 . Qual a data de seu nascimento ? ( usar documento )

DIA..... MÊS ..... ANO .....

1.2 . Quantos anos a Sra. fez no seu último aniversário

..... anos

## SEÇÃO 2 : ANTECEDENTES GINECOLÓGICOS E OBSTÉTRICOS

2.1 . Com quantos anos a Sra. teve a primeira menstruação ( ficou mocinha ) ?

..... ANOS

2.2 . Quantos partos a Sra. teve ?

NÚMERO DE PARTOS: .....NENHUM .....1 OU MAIS ( QUANTOS ? .....)

2.3 . Quantos anos a Sra. tinha quando sua menstruação parou ?

—— ANOS ..... NÃO SABE .....NÃO LEMBRA

2.4 . Há quanto tempo isto aconteceu ?

—— MESES OU —— ANOS ..... NÃO SABE/ NÃO LEMBRA

## ANEXO 3

### FICHA CLÍNICA

#### 1. IDENTIFICAÇÃO :

Nº DO PRONTUÁRIO : .....

DIAGNÓSTICO:

COM CÂNCER Nº ----

SEM CÂNCER Nº ----

#### 2. DADOS VITAIS / BIOMETRIA

2.1 . PESO ..... kg

2.4 . QUADRIL ..... cm

2.2 . ALTURA ..... cm

2.5 . PRESSÃO ARTERIAL :

2.3 . CINTURA ..... cm

min ..... max ..... mmHg.

#### 3. RESULTADOS DE EXAMES :

##### 3.1 . HORMÔNIOS :

E1 .....pg/ml

Testosterona livre .....pg/ml

E1 S .....NA.....pg/ml

SDHEA .....ng/ml

E2 .....pg/ml

Androstenediona .....ng/ml

E2 livre .....NA.....pg/ml

FSH .....mUI /ml

Testosterona .....ng/dl

LH .....mUI /ml

##### 3.2 ULTRA-SONOGRAFIA:

Espessura do endométrio .....mm

Nota: NA = não avaliado neste estudo

## ANEXO 4

### AVALIAÇÃO DE DESEMPENHO DOS TESTES

Dados dos desempenhos dos testes:

- Estrona:       detecção mínima = 1,2 pg/ml  
                  precisão = intra-ensaio (coeficiente de variação= 6,46%)  
  interensaio (coeficiente de variação= 9,10%)
  
- Estradiol:     detecção mínima = 15 pg/ml  
                  precisão = intra-ensaio (coeficiente de variação= 3,90%)  
  interensaio (coeficiente de variação= 6,43%)
  
- Testosterona: detecção mínima = 0,2 ng/ml  
                  precisão = intra-ensaio (coeficiente de variação= 10,86%)  
  interensaio (coeficiente de variação= 11,20%)
  
- Testosterona livre: detecção mínima = 0,15 pg/ml  
                  precisão = intra-ensaio (coeficiente de variação= 3,83%)  
  interensaio (coeficiente de variação= 4,20%)

- Androstenediona: detecção mínima = 0,02 ng/ml

precisão = intra-ensaio (coeficiente de variação= 4,30%)

interensaio (coeficiente de variação= 6,03%)

- SDHEA : detecção mínima = 3,80ng/ml

precisão = intra-ensaio (coeficiente de variação= 10,76%)

interensaio (coeficiente de variação= 11,23%)

- FSH : detecção mínima = 0,30 mIU/ml

precisão = intra-ensaio (coeficiente de variação= 3,63%)

interensaio (coeficiente de variação= 5,43%)

- LH : detecção mínima = 1,00 mIU/ml

precisão = intra-ensaio (coeficiente de variação= 3,23%)

interensaio (coeficiente de variação= 3,00%)

## ANEXO 5

**QUADRO 1: RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DAS MULHERES SEM CÂNCER DE ENDOMÉTRIO**

Nº DA PACIENTE	IDADE	PARIDADE	MENARCA	MENOPAUSA	TEMPO DE MENOPAUSA	ÍNDICE MASSA CORPÓREA
01	62	07	13	52	10	23,20
02	60	03	10	50	10	35,11
03	76	02	18	49	27	32,44
04	64	03	13	42	22	21,09
05	73	05	15	39	34	21,64
06	73	02	18	54	19	33,59
07	73	04	12	40	33	35,41
08	60	05	17	49	11	31,25
09	73	04	14	53	20	24,44
10	61	06	12	55	06	30,22
11	69	08	15	50	19	33,64
12	69	14	18	52	17	26,56
13	66	09	15	42	24	22,50
14	56	07	11	41	15	25,73
15	66	02	13	55	15	25,14
16	61	04	13	39	20	22,90
17	65	06	15	41	24	29,11
18	55	00	14	54	01	21,40
19	67	07	14	54	13	25,34
20	65	03	11	55	10	40,16

## ANEXO 5

**QUADRO 2: RESUMO DAS DOSAGENS HORMONAIS DAS MULHERES SEM CÂNCER DE ENDOMÉTRIO**

Nº DA PACIENTE	E1 pg/ml	E2 pg/ml	T ng/dl	TL pg/ml	SDHEA ng/ml	A ng/ml	E1/A	E2/E1	FSH mU/ml	LH mU/ml	ENDOM mm
01	8,7	19,9	31,0	0,6	404,3	1,2	0,00777	2,28	28,4	12,8	04
02	35,0	97,5	50,5	1,3	2311,0	1,3	0,00289	2,78	11,0	6,6	05
03	37,7	19,9	37,7	1,6	277,3	0,83	0,04877	0,52	56,6	18,4	03
04	4,1	19,9	16,2	0,3	169,0	0,2	0,02198	4,85	38,0	25,0	02
05	8,6	53,0	21,0	0,8	104,7	0,54	0,01710	6,16	42,0	23,2	03
06	3,0	81,0	16,0	0,1	160,0	0,53	0,00606	27,0	90,4	9,9	04
07	3,9	40,0	22,2	0,9	188,9	0,6	0,00697	10,25	98,1	25,1	04
08	11,7	19,9	40,0	2,3	650,7	1,5	0,00837	1,70	94,8	53,1	04
09	34,5	32,5	42,7	1,7	1257,7	0,8	0,04625	0,94	51,7	15,7	04
10	19,8	23,0	35,0	1,4	407,0	0,8	0,02654	1,16	82,4	15,2	04
11	33,8	53,5	42,8	1,2	204,3	1,0	0,03624	1,58	107,2	32,9	03
12	63,2	107,0	57,5	1,4	1293,6	0,6	0,11296	1,66	49,5	11,2	05
13	26,0	41,0	40,1	0,9	1004,2	1,5	0,01860	1,57	58,7	13,0	04
14	34,2	19,9	60,5	2,1	1507,8	1,4	0,02619	0,58	40,0	12,1	04
15	26,0	19,9	42,5	1,7	439,3	1,2	0,02323	0,76	129,0	30,6	04
16	20,5	19,9	67,5	3,2	674,0	1,1	0,02001	0,97	76,6	42,7	03
17	6,8	19,9	30,3	0,6	274,1	0,4	0,01823	2,92	101,4	50,7	03
18	11,6	19,9	44,1	0,9	233,3	1,3	0,00958	1,71	116,4	29,3	03
19	9,4	85,5	27,6	1,6	416,2	1,1	0,00917	9,09	70,6	20,7	05
20	37,6	59,5	43,2	2,6	668,7	0,8	0,05040	1,58	19,5	9,7	05

**ANEXO 5**  
**QUADRO 3: RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DAS MULHERES COM CÂNCER DE ENDOMÉTRIO**

Nº DA PACIENTE	IDADE	PARIDADE	MENARCA	MENOPAUSA	TEMPO DE MENOPAUSA	ÍNDICE MASSA CORPÓREA
01	61	07	13	51	10	23,04
02	61	00	14	52	09	38,80
03	77	01	14	49	28	38,02
04	65	10	13	44	21	19,30
05	74	00	10	40	34	22,60
06	74	08	16	56	18	35,15
07	74	03	12	40	34	35,34
08	59	07	13	50	09	31,25
09	74	03	14	43	21	23,01
10	60	03	14	55	05	30,60
11	68	02	14	50	18	37,74
12	70	01	13	62	08	28,34
13	66	00	16	41	25	20,52
14	57	04	13	41	16	24,68
15	65	06	14	51	14	23,30
16	62	00	13	41	21	20,94
17	65	02	11	42	23	28,13
18	53	00	11	51	02	21,34
19	68	02	11	56	12	25,39
20	66	07	13	55	09	36,76

## ANEXO 5

**QUADRO 4: RESUMO DAS DOSAGENS HORMONAIS DAS MULHERES COM CÂNCER DE ENDOMÉTRIO**

Nº DA PACIENTE	E1 pg/ml	E2 pg/ml	T ng/dl	TL pg/ml	SDHEA ng/ml	A ng/ml	E1/A	E2/E1	FSH mUI/ml	LH mUI/ml
01	2,8	19,9	31,6	1,1	690,0	0,84	0,00375	7,10	45,9	15,2
02	28,2	48,0	72,3	4,1	1311,3	2,35	0,01286	1,70	54,7	10,9
03	26,8	19,9	96,8	2,9	1342,7	7,7	0,00373	0,74	33,7	13,4
04	2,64	19,9	22,0	0,6	351,9	1,8	0,00157	7,53	6,6	9,4
05	8,9	59,0	20,7	0,7	362,3	0,82	0,01163	6,62	99,4	26,0
06	44,6	46,5	58,5	1,2	1167,0	1,3	0,03683	1,04	56,4	11,40
07	69,0	36,5	78,5	1,8	1267,3	1,55	0,04771	0,52	67,5	22,0
08	21,7	57,5	59,5	1,3	1055,9	1,3	0,01792	2,64	35,0	14,5
09	10,1	19,9	43,7	0,9	407,7	0,96	0,01129	1,97	44,3	9,6
10	12,2	119,0	43,9	1,0	166,2	1,2	0,01090	11,71	37,3	17,9
11	9,0	29,0	5,4	0,3	225,2	0,7	0,01361	3,22	27,9	9,0
12	21,4	22,5	40,9	2,9	1610,0	1,9	0,01208	1,05	56,5	16,4
13	4,5	45,5	32,8	0,4	330,0	0,62	0,00778	10,11	68,4	8,6
14	9,6	37,0	55,2	1,8	444,6	0,93	0,01106	3,85	59,9	10,9
15	23,0	19,9	20,1	0,9	686,5	1,6	0,01541	0,86	51,6	3,1
16	7,2	19,9	21,6	0,9	202,8	0,8	0,00979	2,76	74,7	15,4
17	20,5	84,0	39,0	0,7	241,0	0,7	0,03147	4,09	122,7	55,7
18	2,2	19,9	71,5	5,8	57,5	0,85	0,00277	9,04	39,0	12,9
19	5,6	19,9	36,1	1,3	104,3	0,66	0,00908	3,55	48,0	18,3
20	19,3	46,0	58,1	4,5	610,0	1,47	0,01408	2,38	28,1	8,5