

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA MULHER

Júnia Franco de Oliveira Neves

**AVALIAÇÃO DO ENDOMÉTRIO DE MULHERES USUÁRIAS DE TAMOXIFENO
POR CÂNCER DE MAMA: Correlação Entre Achados Ultrassonográficos,
Histeroscópicos e Histológicos**

Belo Horizonte

2023

Júnia Franco de Oliveira Neves

**AVALIAÇÃO DO ENDOMÉTRIO DE MULHERES USUÁRIAS DE TAMOXIFENO
POR CÂNCER DE MAMA: Correlação Entre Achados Ultrassonográficos,
Histeroscópicos e Histológicos**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde da Mulher da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial para obtenção do título de Mestre.

Área de concentração: Reprodução Humana e Patologia Ginecológica.

Orientador: Prof. Dr. Clécio Ênio Murta de Lucena – UFMG.

Belo Horizonte

2023

N518a Neves, Júnia Franco de Oliveira.
Avaliação do Endométrio de mulheres usuárias de Tamoxifeno por Câncer de Mama [recursos eletrônicos]: correlação entre achados Ultrassonográficos, Histeroscópicos e Histológicos. / Júnia Franco de Oliveira Neves. - - Belo Horizonte: 2023.
75f.: il.
Formato: PDF.
Requisitos do Sistema: Adobe Digital Editions.

Orientador (a): Clécio Ênio Murta de Lucena.
Área de concentração: Reprodução Humana e Patologia Ginecológica.
Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Tamoxifeno. 2. Endométrio. 3. Ultrassonografia. 4. Histeroscopia. 5. Histologia. 6. Dissertação Acadêmica. I. Lucena, Clécio Ênio Murta de. II. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. III. Título.

NLM: WP 400

Bibliotecário responsável: Fabian Rodrigo dos Santos CRB-6/2697

FOLHA DE APROVAÇÃO



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

CENTRO DE PÓS GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA MULHER

ATA DA DEFESA DA DISSERTAÇÃO DA ALUNA/JÚNIA FRANCO DE OLIVEIRA NEVES

Realizou-se, no dia 09 de agosto de 2023, às 14:00 horas, Faculdade de Medicina UFMG, da Universidade Federal de Minas Gerais, a defesa de dissertação, intitulada *Avaliação do endométrio de mulheres usuárias de tamoxifeno por câncer de mama. Correlação entre achados ultrassonográficos, histeroscópicos e histológicos.*, apresentada por JÚNIA FRANCO DE OLIVEIRA NEVES, número de registro 2020661815, graduada no curso de MEDICINA, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em SAÚDE DA MULHER, à seguinte Comissão Examinadora: Prof(a). Clecio Enio Murta de Lucena - Orientador (UFMG), Prof(a). Rubens Lene Carvalho Tavares (UFMG), Prof(a). Alexandre de Almeida Barra (UFOP).

A Comissão considerou a dissertação:

(x) Aprovada

() Reprovada

Finalizados os trabalhos, lavrei a presente ata que, lida e aprovada, vai assinada por mim e pelos membros da Comissão.

Belo Horizonte, 09 de agosto de 2023.

Prof(a). Clecio Enio Murta de Lucena (Doutor)

Prof(a). Rubens Lene Carvalho Tavares (Doutor)

Prof(a). Alexandre de Almeida Barra (Doutor)



Documento assinado eletronicamente por **Rubens Lene Carvalho Tavares, Professor do Magistério Superior**, em 16/08/2023, às 10:43, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Clécio Ênio Murta de Lucena, Professor do Magistério Superior**, em 20/08/2023, às 15:50, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Alexandre de Almeida Barra, Usuário Externo**, em 20/08/2023, às 22:22, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador 2529650 e o código CRC C7DF6E7C.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitora: Prof^a Sandra Regina Goulart Almeida

Vice-Reitor: Prof Alessandro Fernandes Moreira

Pró-Reitora de Pós-Graduação: Prof^a Isabela Almeida Pordeus

Pró-Reitor de Pesquisa: Prof. Fernando Marcos dos Reis

FACULDADE DE MEDICINA

Diretora: Prof^a Alamanda Kfoury Pereira

Vice-diretora: Prof^a Cristina Gonçalves Alvim

Centro de Pós-Graduação:

Coordenadora: Prof^a Ana Cristina Simões e Silva

Subcoordenadora: Prof^a Teresa Cristina de Abreu Ferrari

Departamento de Ginecologia e Obstetrícia:

Chefe: Prof Gabriel Costa Osanan

Subchefe: Prof^a Márcia Cristina França Ferreira

Programa de Pós-Graduação em Saúde da Mulher:

Coordenadora: Prof^a Zilma Silveira Nogueira Reis

Subcoordenadora: Prof^a Ana Luíza Lunardi Rocha Baroni

Colegiado: Prof Fernando Marcos dos Reis

Prof Henrique Vítor Leite

Prof Eduardo Batista Cândido

Guilherme Bese Moreira

*Ao meu pai (in memoriam),
José Teixeira de Oliveira,
que pelo estudo mudou o seu destino e da sua família.
Educou os três filhos e garantiu tudo que estava ao seu alcance
para que seguíssemos independentes.*

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Selmo Geber, *in memoriam*, por ter acreditado em mim.

Ao Prof. Dr. Rubens Lene, pela disponibilidade, sempre.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Clécio Ênio Murta de Lucena, pelo aprendizado e apoio.

À Prof^a. Dr^a. Myrian Celani, pelo incentivo incansável.

À Dr^a. Ana Paula Brum, por fazer prontamente os ultrassons, cedendo sua experiência e sabedoria.

À equipe do Serviço de Mastologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), em especial à Sheila, Dr^a. Mônica Pimentel, Dr. Rodrigo Otávio e Dr^a. Patrícia Bittencourt.

Ao meu marido, Luis Fernando, pelo apoio e paciência.

Aos meus filhos, Lucas e Paulo, que estão sempre cuidando de mim.

Muito obrigada às pacientes!

RESUMO

Introdução: o tamoxifeno (TAM) se mantém como parte do tratamento do câncer de mama na pré e perimenopausa, cada vez mais usado por período estendido, superior a cinco anos. O espessamento endometrial secundário ao seu uso é achado habitual, com endométrio > 4 mm em 50 a 60% das pacientes, sem relação com doença. **Objetivo:** estabelecer a correlação entre achados ecográficos anormais e histeroscópicos do estudo endometrial com as manifestações clínicas e o diagnóstico histológico em mulheres com história de câncer de mama e uso de TAM. **Método:** trata-se de um estudo retrospectivo no qual foram avaliadas com ultrassom (US) pacientes em tratamento atual ou prévio de câncer de mama e uso de TAM, sintomáticas ou não. Foram consideradas alterações endometriais ao US a espessura ≥ 9 mm ou imagem intracavitária. Também foram revistos prontuários de mulheres submetidas à histeroscopia por alteração endometrial ao US ou sangramento uterino anormal (SUA), com história de câncer de mama e uso de TAM. Para a análise de dados foram incluídas apenas pacientes na pós-menopausa (n=50). Um grupo-controle foi formado com mulheres na pós-menopausa, sem história de câncer de mama, com endométrio ≥ 5 mm, imagem intracavitária ao US ou SUA (n=47). **Resultados:** o US apresentou boa sensibilidade no grupo-caso (94,1%) e especificidade muito insatisfatória (15,2%) em relação ao resultado histológico final, com 63,6% de falso-positivos. A histeroscopia teve sensibilidade também alta (94,1%) e especificidade maior que o US (72,7%). A porcentagem de falso-positivos foi de 36,0%. A maior idade relacionou-se ao anatomopatológico alterado ($p=0,036$). No grupo-controle, o US também apresentou menor eficácia comparado à histeroscopia, mas as alterações endometriais foram mais frequentes. **Conclusão:** a correlação do US com a imagem histeroscópica e com a histologia nas mulheres em uso de TAM é ruim. Apesar da histeroscopia ter melhor acurácia, também não deve ser utilizada como método de triagem, evitando biópsias desnecessárias. US e histeroscopia apresentaram resultados semelhantes no grupo-controle. A histeroscopia realizada ambulatorialmente se mostrou bem tolerável, com ou sem biópsia. Não foi possível determinar a influência do tempo de TAM na presença de alterações endometriais.

Palavras-chave: tamoxifeno; endométrio; ultrassonografia; histeroscopia; histologia.

ABSTRACT

Introduction: Tamoxifen (TAM) remains part of the treatment of pre and perimenopausal breast cancer, increasingly used for an extended period, longer than five years. Secondary endometrial thickening is a common finding, with endometrium > 4 mm in 50 to 60% of patients, unrelated to disease. **Objective:** The objective was to evaluate the correlation between abnormal echographic and hysteroscopic findings of endometrial study with clinical manifestations and histological diagnosis in women with a history of breast cancer and use of TAM. **Method:** This is a retrospective study in which patients undergoing current or previous treatment for breast cancer and use of TAM, symptomatic or not, were initially evaluated with ultrasonography (US). Altered US was considered if endometrial thickness ≥ 9 mm or presence of intracavitary imaging. The medical records of women who underwent hysteroscopy due to endometrial alteration at US or abnormal uterine bleeding (AUB), with a history of breast cancer and use of TAM, were also reviewed. For data analysis, only postmenopausal patients were included (n=50). A control group was formed by postmenopausal women without a history of breast cancer, with endometrial thickness ≥ 5 mm, intracavitary imaging at US or AUB (n=47). **Results:** US had good sensitivity in the case group (94.1%) and very unsatisfactory specificity (15.2%) in relation to the final histological result, with 63.6% of false-positives. Hysteroscopy had also high sensitivity (94.1%) and higher specificity than US (72.7%). The percentage of false-positives was 36.0%. Older age was related to altered anatomopathological findings (p=0.036). In the control group, US was also less effective compared to hysteroscopy, but with more cases with altered histopathology. **Conclusion:** The US correlation with the hysteroscopic image and histology in women using TAM is poor. Although hysteroscopy is more accurate, it should not be used as a screening method either, in order to avoid unnecessary biopsies. US and hysteroscopy showed similar results in the control group. Hysteroscopy performed on an outpatient basis proved to be very tolerable, with or without biopsy. It was not possible to determine the influence of the time of TAM in the diagnosis of endometrial alterations.

Keywords: tamoxifen; endometrium; ultrasonography; hysteroscopy; histology.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Ultrassonografia com espessamento endometrial secundário a atrofia endometrial cística.....	20
Figura 2 - Pacientes do estudo.....	42
Figura 2 - Histeroscopia diagnóstica com endométrio atrófico e DIU de cobre.	52
Figura 3 - Histeroscopia diagnóstica com pólipos endometriais e DIU de cobre...	55

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Efeitos do tamoxifeno em diferentes órgãos.....	18
Quadro 2 - Revisão da literatura: relação entre achados ultrassonográficos, histeroscópicos e histológicos nas usuárias de tamoxifeno para câncer de mama.....	35

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Incidência de alterações benignas e malignas de acordo com US e sintomas, segundo Marchesoni <i>et al.</i>	30
Tabela 2 - Incidência de alterações benignas e malignas de acordo com sintomas, segundo Franchi <i>et al.</i>	31
Tabela 3 - Incidência de alterações benignas e malignas de acordo com sintomas, segundo Gerber <i>et al.</i>	32
Tabela 4 - Comparação entre os grupos de acordo com variáveis clínicas, ultrassom endovaginal, histeroscopia e anatomopatológico.....	44
Tabela 5 - Resultado anatomopatológico final das pacientes do estudo.....	45
Tabela 6 - Avaliação da acuidade pelo ultrassom de acordo com anatomopatológico considerando o grupo-caso.....	45
Tabela 7 - Avaliação da acuidade da visão da cavidade pela histeroscopia de acordo com anatomopatológico considerando o grupo-caso.....	45
Tabela 8 - Avaliação da acuidade pelo ultrassom de acordo com anatomopatológico considerando o grupo-controle.....	46
Tabela 9 - Avaliação da acuidade da visão da cavidade pela histeroscopia de acordo com anatomopatológico considerando o grupo-controle.....	46
Tabela 10 - Associação da espessura endometrial com o resultado anatomopatológico nas pacientes do estudo.....	47

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Acog	<i>American College of Obstetricians and Gynecologists</i>
AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
Atac	<i>The Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination</i>
Atlas	<i>Adjuvant Tamoxifen Longer Against Shorter</i>
AVC	Acidente vascular cerebral
Coep	Comitê de Ética em Pesquisa
DIU	Dispositivo intrauterino
DM	Diabetes <i>mellitus</i>
DUM	Data da última menstruação
E	Especificidade
EBCTCG	<i>Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group</i>
EP	Embolia pulmonar
Febrasgo	Federação Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia
FN	Falso-negativo
FP	Falso-positivo
FSH	Hormônio folículo-estimulante
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HC	Hospital das Clínicas
HDL	Lipoproteína de alta densidade
HER-2	<i>Human epidermal growth factor receptor 2</i>
IA	Inibidor de aromatase
IC	Intervalo de confiança
IMC	Índice de massa corporal
Inca	Instituto Nacional do Câncer
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
LH	Hormônio luteinizante
MHz	Megahertz
MMMT	Tumores mullerianos malignos mistos
NSABP	<i>National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project</i>
RE	Receptor de estrogênio
RP	Receptor de progesterona

RR	Risco relativo
S	Sensibilidade
Serm	<i>Selective estrogen receptor modulator</i>
SUA	Sangramento uterino anormal
TAM	Tamoxifeno
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TNM	Tumor, linfonodo, metástase
TVP	Trombose venosa profunda
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
US	Ultrassom
VPN	Valor preditivo negativo
VPP	Valor preditivo positivo

SUMÁRIO¹

1 INTRODUÇÃO.....	15
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	16
2.1 Câncer de mama.....	16
2.2 Tamoxifeno.....	17
2.3 O ultrassom e as doenças endometriais.....	24
2.4 Acurácia do ultrassom endovaginal e da histeroscopia nas usuárias de tamoxifeno.....	28
3 JUSTIFICATIVA.....	36
4 OBJETIVOS.....	37
4.1 Objetivo geral.....	37
4.2 Objetivos específicos.....	37
5 PACIENTES E MÉTODO.....	38
5.1 Coleta de dados.....	38
5.2 Análise estatística.....	42
5.3 Aspectos éticos.....	43
6 RESULTADOS.....	44
7 DISCUSSÃO.....	49
8 CONCLUSÕES.....	56
REFERÊNCIAS.....	57
APÊNDICES E ANEXO.....	66

¹ Este trabalho foi revisado com base nas novas regras ortográficas aprovadas pelo Acordo Ortográfico assinado entre os países que integram a Comunidade de Países de Língua Portuguesa (CPLP), em vigor no Brasil desde 2009. E foi formatado de acordo com a ABNT NBR 14724 de 2023.

1 INTRODUÇÃO

As pacientes em tratamento de câncer de mama mantêm sua rotina ginecológica e muitas vezes têm ultrassom (US) realizado mesmo assintomáticas (sem sangramento uterino anormal ou achados anormais ao exame físico). O uso de tamoxifeno (TAM) está relacionado a alterações morfológicas no útero que se apresentam ao US como espessamento endometrial. Porém, esse medicamento continua sendo de fundamental importância e os seus benefícios, destacando-se a diminuição da recorrência, superam muito seus efeitos colaterais.

A recomendação para rastreamento de câncer de endométrio existe apenas para mulheres portadoras ou pertencentes a famílias com provável câncer colorretal não polipoide hereditário (síndrome de Lynch), mas achados ao US são indicações frequentes de encaminhamento para biópsia, curetagem uterina semiótica ou histeroscopia. Embora a histeroscopia com biópsia seja o exame padrão-ouro, não está disponível em todos os serviços. Portanto, como todo exame complementar, o US pode ter melhores critérios para sua solicitação e deve ser interpretado caso a caso quando alterado. Depois de identificado alto risco de câncer de endométrio, como sangramento uterino anormal (SUA), os procedimentos a seguir devem ser ágeis.

Avaliar os custos de exames invasivos não é objetivo deste estudo e precisaria de muito maior número de pacientes. De qualquer forma, percebeu-se que o tempo que decorre da indicação até a internação para uma histeroscopia cirúrgica, quando não é possível o procedimento ambulatorial, às vezes é muito longo. Nem sempre se consegue agendar como parte do tratamento do câncer de mama, demandando autorização de internação, muitas de outros municípios. A propedêutica ideal deve permitir histeroscopia diagnóstica seguida de biópsia no primeiro atendimento ou após o US.

Com o objetivo de avaliar os exames realizados em mulheres com história de câncer de mama e uso de TAM para avaliação endometrial, apresenta-se uma revisão da literatura sobre o tema e análise da correlação entre achados ultrassonográficos, histeroscópicos e anatomopatológicos desses casos.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Câncer de mama

O câncer de mama feminino é o mais frequente após o câncer de pele não melanoma. No Brasil, para o triênio 2023 a 2025, são estimados 73.610 novos casos, correspondendo a 66,54 casos por 100 mil habitantes. O maior número ocorre nas regiões metropolitanas e a doença é mais incidente em países mais desenvolvidos, sugerindo uma relação com fatores socioeconômicos (Instituto Nacional do Câncer - Inca, 2023).

Com a melhora da sobrevida, além de tudo que envolve o diagnóstico e tratamento desse câncer, essas mulheres necessitam manter o rastreamento de outras neoplasias, monitoramento de suas comorbidades e estímulo a melhores hábitos de vida, incluindo combate à obesidade e ao alcoolismo. Embora o fator de risco mais importante seja a idade acima de 50 anos, existem outros fatores conhecidos, que podem ser divididos em não modificáveis e modificáveis. Os primeiros são a história familiar, idade no primeiro parto, paridade, idade da menarca, altura, estado menopausal e idade da menopausa, além de polimorfismos genéticos. E os principais fatores de risco modificáveis são o índice de massa corpórea (IMC), a terapia de reposição hormonal, consumo de álcool e tabagismo. Interessante citar que cálculos de risco mostraram que mudanças de hábitos de vida podem evitar casos de câncer em mulheres brancas americanas, com maior impacto em pacientes com maior risco não evitável (Maas *et al.*, 2016).

O tratamento da doença é cirúrgico e a terapia neoadjuvante ou adjuvante é selecionada de acordo com o estado menopausal, o estadiamento e a existência de receptores hormonais. A atualização do estadiamento do câncer de mama pelo *American Joint Committee on Cancer (AJCC)* inclui também os biomarcadores. Assim, o estadiamento patológico/prognóstico, juntamente com as definições anatômicas sobre o tamanho do tumor, estado linfonodal e metástases (TNM), inclui grau tumoral, receptor de estrogênio (RE), receptor de progesterona (RP) e *human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)* (Hortobagyi; Edge; Giuliano, 2018).

A terapia hormonal constitui um dos pilares do tratamento do câncer de mama. Na pré-menopausa, o TAM é a droga de escolha nos tumores com RE positivo, pois os inibidores de aromatase (IA) não são capazes de inibir o funcionamento dos

ovários. Na pós-menopausa, os medicamentos de escolha para esses tumores são os IAs como o anastrozol. Efeitos colaterais que ocorrem com o uso de TAM são menos frequentes com o anastrozol, como corrimento vaginal, SUA, tromboembolismo venoso, câncer de endométrio e isquemia cerebrovascular (Brunton; Hilal-Dandan; Knollmann, 2018; Cuzick *et al.*, 2010).

2.2 Tamoxifeno

O TAM é um modelador seletivo do receptor de estrogênio (Serm). Os Serms se ligam aos REs, exercendo seus efeitos de maneira diferente em órgãos específicos. Existem dois tipos diferentes de RE: RE α e RE β . As diferenças na distribuição desses receptores nos tecidos e a função das proteínas correguladoras explicam as diferenças no efeito dessa droga, por vezes agonista e outras vezes antagonista. O TAM é usado na profilaxia do câncer de mama, na pré e pós-menopausa, como tratamento adjuvante na pré-menopausa pelo período de cinco a 10 anos e na pós-menopausa antes do inibidor da aromatase. Também faz parte do tratamento da doença metastática. No câncer mamário, exerce efeito antagonista à proliferação induzida pelo estrogênio (Brunton; Hilal-Dandan; Knollmann, 2018). Sua ação é agonista sobre o endométrio, no metabolismo ósseo (aumento da densidade mineral óssea), sistema de coagulação e fígado (causa diminuição do colesterol sérico total e das lipoproteínas de baixa densidade e aumento dos níveis de apolipoproteína A-1) (QUADRO 1).

Quadro 1 - Efeitos do tamoxifeno em diferentes órgãos

Antagonista	Agonista
Hipotálamo – pré-menopausa: ↑FSH e ↑LH Indução da ovulação Cistos ovarianos funcionais	Hipotálamo- pós-menopausa: ↓FSH e ↓LH Diminuição dos sintomas climatéricos
Mama: ↓câncer de mama	Fígado: ↑HDL e ↓LDL ↑Fatores de coagulação
	Ossos: ↑ <i>Turnover</i> ósseo
	Endométrio na pós-menopausa: Pólipos, hiperplasia, câncer

FSH: hormônio folículo-estimulante; LH: hormônio luteinizante; HDL: lipoproteína de alta densidade; LDL: lipoproteína de baixa densidade.

Fonte: Nasu *et al.*, 2008.

Trata-se de uma droga rapidamente absorvida após administração oral e tem metabolismo hepático a partir de várias enzimas do citocromo P450, predominantemente CYP2D6. Formam-se N-desmetiltamoxifeno e 4-hidroxitamoxifeno, um metabólito mais potente. Ambos os metabólitos podem ser ainda convertidos em 4-hidróxi-N-desmetil-tamoxifeno (endoxifeno), que conserva alta afinidade pelo ER. Os polimorfismos do CYP2D6, que reduzem sua atividade, levam a níveis plasmáticos mais baixos dos metabólitos mais potentes, mas não resulta em menos eficácia do tratamento ou maior risco de recidiva da doença (Brunton; Hilal-Dandan; Knollmann, 2018).

Além do estímulo endometrial, descrito em mais detalhes a seguir, são efeitos adversos relacionados ao seu mecanismo de ação:

- a) Ondas de calor, atrofia vaginal, irregularidade menstrual, sangramento e/ou corrimento vaginal, prurido vaginal, cistos ovarianos assintomáticos, endometriose (Ashraf *et al.*, 2009; Chalas *et al.*, 2005). Na pré-menopausa, pode também causar amenorreia, sem relação com dosagens de FSH e estradiol (BUIJS *et al.*, 2009);
- b) fenômenos tromboembólicos: metanálise de Braithwaite *et al.* (2003) encontrou risco relativo (RR) de 1,49 (95% intervalo de confiança - IC, 1,16 a 1,90) para acidente vascular cerebral (AVC), 1,88 (95% IC 1,17 a 3,01) para embolia pulmonar (EP) e 1,87 (95% IC 1,33 a 2,64) para trombose venosa profunda (TVP). O maior número dessas pacientes na pós-menopausa. O risco aumenta com a idade e no contexto de grandes cirurgias (Deitcher; Gomes, 2004). Em

mulheres em uso de TAM para profilaxia de câncer de mama, o RR relatado é de 2,30 para TVP e 1,16 para EP, durante o uso da medicação (IQBAL *et al.*, 2012);

- c) são considerados efeitos incomuns depósitos na retina, catarata e diminuição da acuidade visual (Brunton; Hilal-Dandan; Knollmann, 2018).

Os resultados favoráveis do TAM no câncer de mama foram relatados no início da década de 80. Em 1977, o *National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project* (NSABP) iniciou estudo prospectivo, randomizado, em mulheres com câncer de mama operável e com linfonodos axilares positivos. Foram randomizadas 1.891 pacientes para receber quimioterapia com ou sem TAM. No subgrupo em que foi feita a dosagem dos receptores de estrogênio e progesterona, foi observada melhor sobrevida livre de doença e maior sobrevida geral nas mulheres com maior concentração de receptores de estrogênio que receberam TAM (Fisher *et al.*, 1983). Outros protocolos foram iniciados e o TAM continuou demonstrando benefício. Entre janeiro de 1982 e dezembro de 1987, um grupo de 2.644 mulheres com câncer de mama, linfonodos axilares negativos e com RE ≥ 10 fmol foi alocado para receber TAM 10 mg duas vezes por dia ou placebo por cinco anos. Houve diferença significativa na sobrevida livre de doença em quatro anos, com diferença de 26%, principalmente nas mulheres ≤ 49 anos (Fisher *et al.*, 1989).

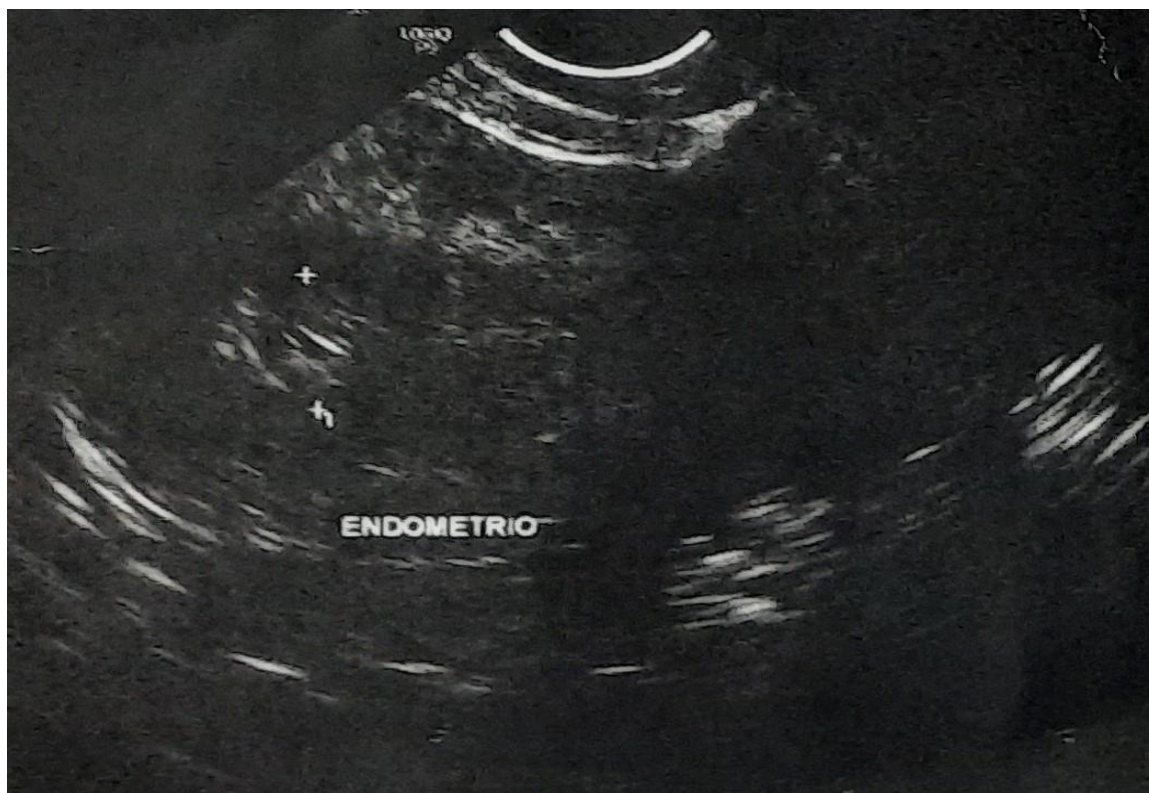
Relatório do *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group* (EBCTCG), com resultados de ensaios randomizados comparando TAM *versus* nenhum tratamento hormonal no câncer de mama inicial, demonstrou importante melhora do prognóstico com o tratamento adjuvante. O fator mais importante para a boa resposta foi a detecção de receptores estrogênicos. Nesses casos, o TAM reduziu à metade a recorrência nos primeiros cinco anos de acompanhamento e em um terço durante os anos cinco a nove. Constataram-se redução da recorrência local, câncer de mama contralateral e metástases a distância, com efeito na mortalidade. A aderência ao tratamento durante cinco anos reduz a mortalidade em 15 anos por câncer de mama em pelo menos um terço (Davies *et al.*, 2011).

Desde o início do seu uso são descritas as alterações endometriais por sua ação hormonal. Está relacionado a aumento do volume uterino e diminuição da impedância ao doppler das artérias uterinas. A espessura endometrial é significativamente maior, mesmo na ausência de doença, com alterações císticas ao

US endovaginal. Na histerossonografia pode ser possível diferenciar uma das causas desse espessamento, as alterações císticas subendometriais (Exacoustos *et al.*, 1995; Goldstein, 1994; Kedar *et al.*, 1994). O anatomopatológico, na maioria dos casos, revela atrofia cística (MCGONIGLE *et al.*, 1998).

Cohen *et al.* (1994) relataram espessura endometrial média de 13,1 X 4,0 mm, comparando pacientes na pós-menopausa, assintomáticas, com câncer de mama, com e sem TAM. A relação da espessura endometrial com o tempo de uso de TAM é controversa. Alguns autores demonstraram relação, outros não (Gupta *et al.*, 2006; Nahari *et al.*, 1999) (FIG. 1).

Figura 1 – Ultrassonografia com espessamento endometrial secundário a atrofia endometrial cística



Paciente em uso de TAM há um ano e seis meses. Assintomática. US endovaginal com endométrio 11,8 mm. Histeroscopia diagnóstica com endométrio atrófico e pólipos endometriais, retirados por histeroscopia cirúrgica. Anatomopatológico: atrofia endometrial cística.
Fonte: a autora, 2023.

Um subprotocolo do NSABP avaliou a ocorrência de outros cânceres primários nas pacientes que receberam TAM *versus* placebo. O único estatisticamente significativo foi o câncer de endométrio, com incidência de 1,6/1.000 mulheres/ano durante o período de acompanhamento e RR calculado de 2,3. A grande maioria dos

casos ocorreu em mulheres com mais de 50 anos (Fisher *et al.*, 1994). A incidência de câncer endometrial invasivo encontrada no NSABP P1, com objetivo de avaliar o TAM para prevenção de câncer de mama em pacientes de alto risco, foi similar, com 2/1.000 mulheres/ano. O RR foi de 2,52, maior nas mulheres com 50 anos ou mais (RR 4,01) e menor nas mulheres com 49 anos ou menos (RR 1,21). Assim como na casuística anterior, não se encontraram evidências de que são cânceres mais agressivos ou de pior prognóstico (Fisher *et al.*, 2005). A maior parte deles é endometriode, mas os raros casos de tumores mullerianos malignos mistos (MMMT) e sarcomas são mais frequentes que na população geral (Bergman *et al.*, 2000; Emons; Mustea; Tempfer, 2020).

Nos últimos 10 anos, o anastrozol passou a ser a primeira escolha para o tratamento hormonal na pós-menopausa. O estudo *The Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination* (Atac) comparou anastrozol, TAM isolado ou em combinação na pós-menopausa. A droga apresentou menor número de câncer de endométrio, eventos tromboembólicos e cerebrovasculares, embora tenha tido maior número de doenças musculoesqueléticas e fraturas. A incidência de câncer de endométrio no grupo do anastrozol e no grupo do TAM por cinco anos, após um acompanhamento médio de 120 meses, foi de 0,2 e 0,8% respectivamente (Cuzick *et al.*, 2010). No subprotocolo que acompanhou anormalidades do endométrio, o acompanhamento de dois anos após avaliação inicial normal mostrou aumento da mediana da espessura endometrial no grupo do TAM e menor número de intervenções no grupo do anastrozol (Duffy *et al.*, 2006).

A troca durante o tratamento pelo IA diminui a espessura do endométrio no US nas mulheres na pós-menopausa, assim como esse deixa de apresentar aparência cística. Reduz também o número das indicações de procedimentos para propedêutica endometrial, independentemente do IMC, idade ou tempo de tratamento prévio (Gerber *et al.*, 2006; Hwang; Hwang, 2019; Markovitch *et al.*, 2009; Valenzano Menada *et al.*, 2008).

Na pré e perimenopausa, o TAM continua sendo a principal terapia endócrina. Além da recomendação do uso por cinco anos, deve ser oferecida a terapia estendida por 10 anos quando há maior risco de recorrência e câncer contralateral. Na pós-menopausa com linfonodos positivos, deve ser oferecida também a terapia estendida incluindo IA. Nos casos com linfonodos negativos, a conduta baseia-se no risco de

recorrência, baseado no estadió inicial, grau tumoral, níveis de receptores hormonais e assinatura genética (Burstein *et al.*, 2014; Burstein; Lacchetti; Griggs, 2019).

A terapia por 10 anos aumenta o risco de câncer de útero, exceto câncer de colo uterino, na maior parte das vezes adenocarcinoma endometrial. O risco é menor nas mulheres mais jovens. O estudo *Adjuvant Tamoxifen Longer Against Shorter* (Atlas) comparou terapia adjuvante com TAM por cinco ou 10 anos. O risco acumulado no grupo de 10 anos, com até 14 anos de acompanhamento, foi de 3,1% (mortalidade de 0,4%) *versus* 1,6% (mortalidade 0,2%). Apenas 10% das pacientes estavam na pré-menopausa (Davies *et al.*, 2013). Revisão sistemática de Fleming *et al.* (2018) obteve o dobro do risco com o uso por 10 anos comparado com cinco anos.

Nas pacientes na pós-menopausa, com tumores de mama RE positivo, é mais frequente a doença endometrial, benigna ou com atipias, mesmo antes do início do tratamento, assim como é maior a medida da espessura endometrial (Lindahl *et al.*, 2008). Alterações à histeroscopia podem chegar a 20%, o que leva a pensar em uma superestimativa dos estudos transversais sobre o efeito do TAM no endométrio.

Garuti *et al.* (2007) encontraram 2,7% de atipias (hiperplasia atípica e câncer de endométrio) em 146 pacientes avaliadas antes do tratamento, após realizar histeroscopias quando endométrio ≥ 4 mm. Foram 105 pacientes as que completaram o seguimento proposto, com 36 (31,5%) novos diagnósticos e nenhuma atipia. A incidência de alterações endometriais antes do tratamento pode ser ainda maior, pois a maioria dos estudos usa a espessura endometrial como primeiro método de rastreamento. López *et al.* (2013) acusaram incidência de 31,3%, a maior parte delas sendo pólipos endometriais, em mulheres na pós-menopausa e antes do tratamento de câncer de mama RE positivo submetidas à histeroscopia. Embora não tenham encontrado alguma atipia, demonstraram que as alterações são mais frequentes em obesas com mais de 60 anos (54,8%) em comparação a não obesas com menos de 60 anos (12,5%).

Durante o tratamento, a doença endometrial mais frequente é o pólipo endometrial. A incidência varia em torno de 20%, dependendo do critério utilizado para propedêutica invasiva. O diagnóstico de pólipo endometrial está relacionado a fatores de risco como sobrepeso, hipertensão arterial sistêmica (HAS) e diabetes *mellitus* (DM). McGonigle *et al.* (2006) acompanharam 45 pacientes na pós-menopausa com endométrio < 5 mm antes do início do tratamento, 16% desenvolveram pólipos endometriais. Biron-Shental *et al.* (2003) diagnosticaram pólipo endometrial em 25,9%

de um grupo de 352 pacientes na pós-menopausa em uso de TAM, primários e recorrentes, 3/118 casos (2,54%) com atipias. Estudo de Jiménez-Lopez *et al.* (2015) sugere a polipectomia com ressecção endometrial para diminuir essas recidivas.

O câncer de endométrio está relacionado a uso de estrogênio isolado, menopausa tardia, DM, nuliparidade, anovulação crônica, predisposição familiar e uso de TAM. As pacientes com câncer de mama dividem com as mulheres com diagnóstico de câncer de endométrio os mesmos fatores de risco. A incidência de atipia endometrial é significativamente maior em pacientes com lesões, principalmente pólipos endometriais, prévias ao tratamento com TAM, mesmo que tenha sido realizada polipectomia. Berlière *et al.* (2000) registraram 11,7% de doença endometrial com atipia nessas pacientes durante acompanhamento de até cinco anos, em contraste com 0,7% nos casos sem alterações na avaliação inicial. Outros fatores relacionados ao diagnóstico de câncer de endométrio durante o tratamento de câncer de mama, além do uso de TAM, incluem história de terapia estrogênica isolada, idade, IMC > 28 e, em menor importância, HAS (Bernstein *et al.*, 1999; Chen *et al.*, 2014; Wijayabahu; Egan; Yaghjian, 2020). O aumento de 10 unidades no IMC está relacionado a aumento no risco de câncer de mama na pós-menopausa (RR: 1,40) e aumento do câncer de endométrio na pré (RR: 1,77) e pós-menopausa (RR: 3,98) (Reeves *et al.*, 2007).

A maior parte desses estudos incluiu apenas pacientes na pós-menopausa e a incidência do câncer de corpo uterino variou com a idade da população estudada e com o tempo de uso da droga. O EBCTCG referiu RR de 2,4, estando estatisticamente significativa apenas na faixa entre 55 e 69 anos no início do tratamento, com RR de 2,96 ($p=0,00002$), a maioria dos estudos com cinco anos de tratamento (Davies *et al.*, 2011).

Deligdisch *et al.* (2000) fizeram revisão de 700 casos de biópsias endometriais, curetagens uterinas e histerectomias em usuárias de TAM para câncer de mama, na pré e pós-menopausa. Excluindo os casos com material insuficiente, encontraram 46% de endométrio atrófico, 23% de pólipos (12,9% deles associados à hiperplasia atípica), 15% de endométrio funcional, 8% de hiperplasia, 3% de metaplasia e 4,7% de câncer. Todos os casos de câncer foram diagnosticados em mulheres na pós-menopausa. Dos 33 casos de câncer, dois eram MMMT (Deligdisch *et al.*, 2000).

Em avaliação retrospectiva de 821 biópsias endometriais, realizadas em mulheres com câncer de mama durante o uso de TAM, também na pré e pós-

menopausa, Jeon *et al.* (2020) relacionaram atipia ou câncer de endométrio em biópsias endometriais a menor paridade, maior espessura endometrial (19,7 X 9,9 mm) e sangramento uterino anormal (50 X 29,3%). Não houve relação com IMC, *status* menopausal, uso de dispositivo intrauterino (DIU) e tempo de TAM (Jeon *et al.*, 2020).

O mesmo grupo encontrou incidência de câncer de endométrio de 0,8% (1/120) em usuárias de TAM para câncer de mama na pré-menopausa. As histeroscopias foram indicadas em caso de sangramento uterino anormal, endométrio ≥ 5 mm ou suspeita de lesão intracavitária ao US. Nessa fase é muito difícil determinar um valor de corte para a normalidade da espessura endometrial. A alteração mais frequente foi o pólipio endometrial, diagnosticado em 41,7% dos casos (50/120). O único caso com atipia, um adenocarcinoma, ocorreu em uma mulher de 50 anos, em uso de TAM há nove anos, com SUA e espessura endometrial de 9 mm (Jeon *et al.*, 2017).

2.3 O ultrassom e as doenças endometriais

O US, apesar de método diagnóstico simples e acessível, principalmente nos grandes centros, não está indicado como método de rastreamento de doenças endometriais na população em geral, de acordo com entidades nacionais e internacionais. Mantém-se como ferramenta de crucial importância na propedêutica ginecológica e na primeira avaliação de pacientes com sangramento uterino anormal (Federação Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia - Febrasgo, 2021).

O rastreamento de câncer de endométrio tem sido recomendado apenas em mulheres portadoras ou pertencentes a famílias com provável câncer colorretal não polipoide hereditário (Síndrome de Lynch). Consenso europeu sobre diagnóstico, tratamento e seguimento do câncer endometrial sugere que, diante de fatores de risco, isto é, uso de estrogênio exógeno, menopausa tardia, nuliparidade, infertilidade ou ciclos anovulatórios, obesidade, DM, HAS e uso de TAM, as pacientes sejam orientadas a relatar sangramento anormal. Diante de uma paciente na pós-menopausa assintomática, com espessura endometrial > 11 mm ou outras anormalidades, como heterogenicidade ao US ou líquido na cavidade uterina, a conduta deve ser individualizada. Para as usuárias de TAM, sugere-se o seguimento com a consulta ginecológica e monitoramento a respeito da ocorrência de sintomas,

principalmente sangramento uterino anormal (Colombo *et al.*, 2016; Smith-Bindman; Weiss; Feldstein, 2004).

O *American College of Obstetrics and Gynecology* (Acog, 2018) não orienta propedêutica imediata em caso de achado incidental de endométrio > 4 mm, embora seja prudente avaliação individualizada dos fatores de risco. A respeito do uso de TAM e câncer de útero, também sugere monitoramento de sintomas, sem valor de corte definido para espessura endometrial como critério para propedêutica invasiva (Acog, 2014).

Metanálise de Breijer *et al.* (2012) avaliou estudos com o total de 3.049 mulheres na pós-menopausa, assintomáticas e constatou espessura endometrial média de 3,2 mm. A prevalência de alterações pré-malignas e malignas foi de 0 a 4,3% e não foi possível determinar um valor de corte. Existe, porém, relação do espessamento endometrial e posterior diagnóstico de câncer de endométrio. A incidência de atipia varia de 3,0 a 4,4% quando a espessura endometrial é > 5 mm em mulheres na pós-menopausa e sem sangramento, excluídas as usuárias de terapia de reposição hormonal e TAM (Louie; Canavan; Mansuria, 2016; Ozelci *et al.*, 2019).

Mesmo considerando pacientes com e sem sangramento vaginal, a espessura endometrial ≥ 5 mm leva a 58 procedimentos para cada caso de atipia (Jacobs *et al.*, 2011). Em pacientes não usuárias de TAM, valor de corte entre 10 e 12 mm tem sido sugerido para indicação de propedêutica invasiva, relacionados a 6,2 e 7,9% de risco de hiperplasia atípica ou câncer de endométrio (Hefler *et al.*, 2018).

Estudos retrospectivos demonstram que pacientes assintomáticas na pós-menopausa, com câncer de endométrio e diagnóstico feito após alteração endometrial ao US, tiveram a mesma sobrevida e tempo livre de doença de mulheres que se apresentaram ao ginecologista após sangramento anormal. Gerber *et al.* (2001) compararam 190 mulheres com câncer de endométrio sintomáticas com 123 mulheres com alteração endometrial encaminhadas para propedêutica. As assintomáticas tiveram 21 casos com atipia, sem diferença no tempo livre de doença e na sobrevida em relação às sintomáticas com menos de oito semanas do primeiro episódio de sangramento.

Gemer *et al.* (2018) reviram 1.607 casos de câncer de endométrio na pós-menopausa, obtendo os mesmos resultados de Gerber *et al.* (2001), embora tenha observado maior proporção de estadios IA nas assintomáticas (82 X 66%), sem

diferença nos outros parâmetros histológicos. Sugeriram que achados incidentais de pólipos ou espessamento devem ser apenas acompanhados e recomendaram repetição do exame em três meses, com seguimento da propedêutica se houver sangramento ou alteração da imagem.

Na pré-menopausa, o risco de câncer de endométrio é baixo, mesmo na vigência de sangramento uterino anormal (0,33%), mais incidente na presença de sangramento intermenstrual. Considerando o risco de hiperplasia atípica e câncer de endométrio, a frequência é de 1,31%. Em metanálise de 2016, Pennant *et al.* (2017) identificaram quatro estudos que relacionaram a atipia à idade nessas pacientes e a diferença foi significativa, com 0,81% antes dos 40 anos, 1,99% de 40 aos 50 anos e 14,12% após 50 anos. Na menacme, a espessura endometrial é muito variável e pode atingir 16,5 mm na fase secretora, em ciclos regulares (Tsuda *et al.*, 2018). Na presença de SUA na perimenopausa, ao realizar o exame na fase proliferativa do ciclo menstrual, considera-se normal espessura endometrial até 12 mm. Esse valor, porém, não pode ser rígido e todo sangramento que persiste ou não responde ao tratamento clínico deve ser investigado, preferencialmente com histeroscopia e biópsia endometrial (Giri; Nayak; Mohapatra, 2021; Kotdawala; Kotdawala; Nagar, 2013).

O Acog orienta à realização de US na propedêutica de SUA na pré-menopausa de acordo com julgamento clínico, pois não há utilidade na simples medida da espessura endometrial. A biópsia endometrial é indicada nas pacientes >45 anos e sangramento anormal e naquelas <45 anos, com história de anovulação crônica com estímulo estrogênico importante e sangramento persistente apesar do tratamento clínico. Outros métodos podem ser necessários, como histerossonografia ou histeroscopia, caso a biópsia não seja suficiente para diagnóstico ou o sangramento persista, pois permitem melhor diagnóstico de lesões focais, como pólipos e miomas submucosos (Giri; Nayak; Mohapatra, 2021; Practice Bulletin, 2012).

O US é uma propedêutica adequada para avaliar o sangramento na pós-menopausa, pois uma espessura ≤ 4 mm tem valor preditivo negativo (VPN) de 99% para câncer de endométrio. Na recorrência do sangramento, deve-se continuar a propedêutica. Em metanálise com quatro pesquisas, Gupta *et al.* (2002) salientaram que, em caso de sangramento, um endométrio na pós-menopausa > 5 mm aumenta a probabilidade de câncer de endométrio de 14 para 31,3%. Valor ≤ 5 mm reduz a probabilidade para 2,5%. Para Timmermans *et al.* (2010), o valor de corte nessas pacientes é de 3 mm.

Giannella *et al.* (2014) e Giannella *et al.* (2019) acompanharam 624 mulheres com sangramento pós-menopausa que foram submetidas à histeroscopia ambulatorial com biópsia (dirigida ou não) ou à ressecção de lesões e propuseram um escore de risco para diminuir o número de intervenções. O espessamento endometrial teve valor preditivo positivo (VPP), principalmente quando acima de 8 mm. Os outros fatores de risco foram sangramento vaginal recorrente, HAS e idade acima de 65 anos. Os mesmos autores analisaram retrospectivamente 240 pacientes na pré-menopausa, encaminhadas para avaliação endometrial por sangramento uterino anormal, todas submetidas à histeroscopia ambulatorial com biópsia. A incidência de hiperplasia endometrial com ou sem atipia e câncer de endométrio foi de 5%. O diagnóstico dessas doenças foi relacionado a IMC > 30, DM e espessura endometrial > 11 mm.

Os pólipos podem ser identificados ao US, apesar de que a histerossonografia e a histeroscopia conseguem diferenciá-los melhor do espessamento endometrial difuso. Também podem ter aparência de alterações císticas ocupando toda a cavidade endometrial. Quanto ao câncer, algumas características da imagem sugeridas para diferenciá-lo da hiperplasia endometrial são: espessamento heterogêneo e irregular, massa polipoide, fluido na cavidade e visibilização de invasão miometrial (Gupta; Desai; Bhatt, 2017; Jo *et al.*, 2021).

O primeiro relato de alterações na imagem endometrial por meio do US endovaginal secundárias ao uso de TAM é de 1994, descritas como endométrio heterogêneo, com múltiplas áreas sonolucidas, sugerindo a existência de pólipo, mas que se mostram subendometriais à histerossonografia (Goldstein, 1994; Strauss *et al.*, 2000). O espessamento endometrial é achado habitual, com endométrio > 4 mm em 50 a 60% das pacientes (Lindahl *et al.*, 2008). Também há uma menor definição dos limites do endométrio e pode ser explicada pela maior frequência de adenomiose (Fong *et al.*, 2003). Embora a maior espessura endometrial esteja relacionada a doenças benignas e malignas, o US endovaginal possui baixo VPP. Na pós-menopausa, tem sido sugerido valor de corte de 10 mm para continuação da propedêutica em pacientes assintomáticas, sendo necessárias mais pesquisas sobre usuárias de TAM na pré-menopausa (Sarioglu *et al.*, 2023). O espessamento endometrial se mantém nos primeiros dois ou três anos após interrupção dessa droga e diminui gradativamente. O mesmo acontece com a troca pelo anastrozol, que reverte

as alterações ultrassonográficas induzidas pelo TAM (Lindahl *et al.*, 2008; Markovitch *et al.*, 2007; Markovitch *et al.*, 2008).

Develioglu *et al.* (2004) avaliaram retrospectivamente 60 mulheres com câncer de mama e uso de TAM, na pré e pós-menopausa (com e sem sangramento) e preconizaram endométrio de 9,5 mm como valor de corte, com sensibilidade (S) de 89% e especificidade (E) de 78% para a existência de doenças, a maior parte pólipos endometriais. Markovitch *et al.* (2004) avaliaram retrospectivamente 279 mulheres na pós-menopausa, assintomáticas, não sendo possível definir um valor de corte. Como já dito anteriormente, consenso europeu sobre diagnóstico, tratamento e seguimento do câncer endometrial e Acog não definem valor de corte de espessamento endometrial que justifique propedêutica invasiva. E as evidências atuais não apoiam propedêutica invasiva em pacientes assintomáticas, na pré ou pós-menopausa (Giri; Nayak; Mohapatra, 2021).

Antes do início do tratamento com TAM, é adequada a avaliação endometrial com US endovaginal, incluindo ou não biópsia endometrial, para excluir doença prévia que poderia ser agravada pelo medicamento. Caso ocorra SUA, deve ser realizada a biópsia endometrial, principalmente se recorrente, mesmo com endométrio fino. Em uma avaliação retrospectiva de pacientes usuárias de TAM e sangramento vaginal na pós-menopausa, Gillespie, Chisholm e Nebge (2019) não encontraram atipia em caso algum com endométrio ≤ 4 mm.

2.4 Acurácia do ultrassom endovaginal e da histeroscopia nas usuárias de tamoxifeno

Desde a percepção da ação proliferativa do TAM no endométrio, estudos vêm acompanhando as pacientes para identificar a melhor maneira de diagnosticar precocemente o câncer de endométrio. A curetagem uterina foi considerada padrão-ouro para investigação endometrial, porém é um procedimento invasivo, que requer internação e anestesia. Por outro lado, a biópsia de endométrio às cegas como método de triagem, realizada com vários tipos de dispositivos, tem impacto irrelevante no diagnóstico precoce dessa doença. Biópsias seriadas em pacientes com TAM foram usadas por Barakat *et al.* (2000), que conduziram 635 biópsias com Pipelle[®] em 111 mulheres na pré e pós-menopausa. A Pipelle[®] é um dispositivo para biópsia endometrial de polipropileno, flexível, com 3,1 mm de diâmetro, extremidade cônica,

que permite a biópsia endometrial por aspiração à vácuo sem necessidade de anestesia. Foram submetidas à curetagem uterina 14 (12,6%) pacientes, por sangramento persistente, biópsias alteradas ou no momento da laparoscopia, com nenhum diagnóstico de atipia. Foram três indicações de histerectomia, uma por hiperplasia com alteração mucinosa, uma por massa pélvica que revelou um leiomiossarcoma e uma por sangramento persistente, com um pólo endometrial na avaliação anatomopatológica.

Bertelli *et al.* (1998) recrutaram pacientes com câncer de mama inicial, todas assintomáticas e pelo menos um mês de TAM, e compararam com as que ainda não tinham iniciado tratamento, por meio de ultrassonografia e biópsia endometrial. Foi realizado o total de 124 biópsias, sem diagnóstico de atipia. Mesmo que tivessem utilizado o valor de corte de 8 mm de espessura endometrial, 43% das pacientes teriam indicação de biópsia.

A histeroscopia, além de ter se tornado aos poucos mais disponível, permite biópsia dirigida, podendo ser realizada em ambiente ambulatorial, com menores custos que procedimentos hospitalares e mais praticidade para as pacientes. A visualização da cavidade uterina tem boa relação com o diagnóstico anatomopatológico, embora todo endométrio não atrófico deva ser biopsiado. Ceci *et al.* (2003) compararam a histeroscopia ambulatorial com biópsia dirigida e o diagnóstico final à histerectomia de 33 pacientes na pós-menopausa em uso de TAM para câncer de mama. Encontraram sensibilidade de 97% e especificidade de 100%, semelhantes à população geral. A biópsia dirigida não confirmou o aspecto visual da cavidade em apenas dois casos. O resultado final não confirmou a biópsia dirigida em outros dois: um foco de hiperplasia atípica em um contexto de atrofia cística e um adenocarcinoma na base de um pólo. Nesse grupo não houve diferença na espessura endometrial entre pacientes com ou sem doença.

Um dos primeiros trabalhos que compararam resultados do US com a histeroscopia e anatomopatológico foi de Exacoustos *et al.* (1995). Foram apenas 38 pacientes na pós-menopausa, usuárias de TAM, o que não permitiu relacionar o espessamento endometrial à atipia. A incidência de pólipos foi de 50%. Todos os casos de hiperplasia, apenas um com atipia, tinham endométrio ≥ 10 mm e não houve relação do espessamento endometrial com tempo de TAM.

Marchesoni *et al.* (2001) analisaram 303 pacientes na pós-menopausa em uso de TAM há pelo menos um ano. Destas, 186 (61,3%) estavam assintomáticas, sem

espessamento endometrial. Com a baixa incidência de doenças nesse grupo, foram interrompidas as histeroscopias. Foram realizadas 117 histeroscopias por sangramento vaginal ou espessura endometrial ≥ 5 mm. Recomendaram avaliação endometrial antes do início do tratamento, com histeroscopia se endométrio ≥ 5 mm e, posteriormente, apenas se ocorrer sangramento durante ou após o tratamento (TAB. 1).

Tabela 1 - Incidência de alterações benignas e malignas de acordo com US e sintomas, segundo Marchesoni *et al.*

Histeroscopia com biópsia	Assintomáticas, endométrio < 5 mm (n=45)	Endométrio ≥ 5 mm (n=83)	Sangramento e endométrio ≥ 5 mm (n=34)
Atrofia	38(84%)	66(79,5%)	11(32,3%)
Pólipo	1(2,2%)	11(13,3%)	4(11,8%)
Hiperplasia simples	5(11%)	1(1,2%)	12(35,3%)
Câncer	0(0%)	1(1,2%)	6(17,6%)
Mioma submucoso	1(2,2%)	4(4,8%)	1(3%)

Fonte: Marchesoni *et al.*, 2001.

A baixa acurácia do US para detecção de anormalidades endometriais, independentemente do valor de corte utilizado, levou à sugestão de realização de histeroscopia em todas as pacientes. Na seleção de 310 pacientes na pós-menopausa feita por Giorda *et al.* (2002), todas avaliadas com ultrassonografia, histeroscopia e biópsia endometrial, o US apresentou VPP muito baixo para alterações hiperplásicas e atípicas, independentemente do valor de corte. Não conseguiram demonstrar associação com nenhuma característica do US, sangramento vaginal ou tempo de uso do TAM. Os três diagnósticos de atipia foram em pacientes assintomáticas.

Garuti *et al.* (2002) também consideraram a histeroscopia o único procedimento capaz de excluir anormalidades, com sensibilidade de 89,2% (não foi capaz de identificar quatro casos de hiperplasia) e especificidade de 98,4%. Examinaram 98 pacientes na pós-menopausa, usuárias de TAM e endométrio ≥ 4 mm com US, histeroscopia e biópsia. Nesse grupo havia significativa proporção de mulheres sintomáticas (32%). Foram seis episódios de câncer endometrial, dois diagnosticados em pólipos endometriais, nenhum com endométrio < 12 mm, mas uma das pacientes era assintomática.

Love *et al.* (1999) encontraram taxa de 46% de falso-positivos (FP) com a espessura endometrial ao US e nenhum diagnóstico de atipia em pacientes assintomáticas. No entanto, pela alta taxa de FP com US endovaginal e considerando que a histeroscopia, mesmo realizada ambulatorialmente e mais disponível, é um procedimento incômodo e necessita de material especializado, nenhum deles é adequado para rastreamento.

Foram acompanhadas, por Franchi *et al.* (1999), 163 pacientes na pós-menopausa, antes e durante o tratamento com TAM, realizando histeroscopia quando espessura endometrial > 4 mm ou com sangramento vaginal. Todos os casos de câncer de endométrio estavam no grupo de mulheres sintomáticas, isto é, com sangramento. Na ocasião, propôs-se que a histeroscopia fosse realizada se espessura endometrial > 9 mm nas assintomáticas, calculando sensibilidade de 84,2%, especificidade de 79,6%, VPP de 44,4% e VPN de 96,3% para detecção de anormalidades endometriais. Aumentando o valor de corte de 4 para 9 mm, reduziria 70% do número de histeroscopias (TAB. 2).

Resultados semelhantes foram relatados por Fung *et al.* (2003), em que 304 pacientes foram avaliadas com US antes do tratamento, em 6 e 12 meses. Todos os casos com atipia apresentavam sangramento anormal ou medida do endométrio \geq 10 mm.

Tabela 2 - Incidência de alterações benignas e malignas de acordo com sintomas, segundo Franchi *et al.*

Histeroscopia com biópsia	Assintomáticas (n=117)	Sintomáticas (n=46)	p
Endométrio atrófico	98 (83,7%)	20 (43,5%)	< 0,001
Pólipo endometrial	14 (12%)	18 (39,1%)	< 0,01
Hiperplasia simples	5 (4,3%)	4 (8,7%)	NS
Hiperplasia atípica	0	0	
Pólipo + hiperplasia	0	2 (4,3%)	NS
Câncer endometrial	0	2 (4,3%)	NS

Fonte: Franchi *et al.*, 1999.

No Hospital das Clínicas (HC) da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), um trabalho de tese de mestrado em 2003 avaliou 64 pacientes na pré e pós-menopausa, em uso de TAM como terapia adjuvante para câncer de mama.

Todas as pacientes incluídas no estudo estavam em amenorreia, com pelo menos seis meses de TAM e apresentavam espessura endometrial ≥ 5 mm. Foram excluídas mulheres com sangramento uterino anormal. O US teve 67,2% de exames FP para alterações benignas e malignas (62,5% entre 5 e 9 mm; 25% entre 10 e 14 mm; 9,4% entre 15 e 19 mm; 1,6% entre 20 e 24 mm; 1,6% > 25 mm). A histeroscopia apresentou sensibilidade de 100%, especificidade de 86%, VPP de 77,8% e VPN de 100% (Medeiros, 2003).

Gerber *et al.* (2000) acompanharam por pelo menos dois anos mulheres na pós-menopausa com câncer de mama, 247 em uso de TAM e 98 sem a medicação. Todas as pacientes tinham espessura endometrial ≤ 5 mm no início do estudo e as usuárias de TAM apresentaram significativo aumento no primeiro ano. Realizaram histeroscopia e dilatação/curetagem se sangramento uterino anormal e endométrio ≥ 5 mm com alteração na morfologia. Pacientes com endométrio > 10 mm, mas morfologia normal, tiveram o US repetido em três meses e boa parte necessitou de curetagem por alteração ou sangramento. Alterações endometriais relacionaram-se a maior IMC e menor idade. Não houve relação significativa com o tempo de uso, embora os casos de câncer tenham sido diagnosticados após três anos de tratamento. A incidência de pólipos assintomáticos foi baixa, provavelmente por excluir endométrio ≤ 5 no início do acompanhamento. Concluíram que o US tem relação ruim com doença, pois para um único diagnóstico de câncer assintomático foram realizados 1.265 exames (Gerber *et al.*, 2000; Gerber *et al.*, 2006) (TAB. 3).

Tabela 3 - Incidência de alterações benignas e malignas de acordo com sintomas, segundo Gerber *et al.*

Histeroscopia + Curetagem	Sintomáticas	Assintomáticas
Pólipo	5 (25%)	9 (17,3%)
Hiperplasia	4 (20%), 2 atípicas	4 (7,7%)
Atrofia	9 (45%)	38 (73,1%)
Câncer	2 (10%)	1 (1,9%)

Fonte: Gerber *et al.*, 2000.

Vosse *et al.* (2002) observaram 406 pacientes na pós-menopausa em uso de TAM, um grupo com a primeira avaliação antes do tratamento, e compararam com grupo-controle de pacientes na pós-menopausa sem terapia de reposição hormonal. A diferença na média da espessura endometrial foi significativa, 8,2 mm no grupo que

já tinha iniciado TAM e 3,4 mm no grupo-controle. O US foi o método de triagem inicial e a histeroscopia com biópsia foi realizada se endométrio > 8 mm. De 256 pacientes, 46 (18%) das usuárias de TAM apresentaram alterações, incluindo um caso de hiperplasia atípica e dois de câncer de endométrio. A estratégia teve VPP de 64% para todas as alterações. Durante o seguimento, mais três casos de câncer foram diagnosticados, um deles em uma paciente com pólipos endometriais antes do tratamento. Todos os episódios de câncer tinham mais de três anos de uso de TAM e três casos foram diagnosticados antes de apresentarem sintomas. Os autores preconizaram avaliação basal e monitoramento após três anos de TAM, caso não haja sangramento vaginal.

Em estudo observacional, longitudinal, Saccardi *et al.* (2013) pesquisaram pacientes com câncer de mama em uso de TAM e realizaram investigação endometrial com US endovaginal e histeroscopia. Foram 151 pacientes elegíveis, entre 35 e 85 anos de idade. A doença mais frequente foi o pólipo endometrial, em 25,2% das histeroscopias. A hiperplasia estromal foi o diagnóstico anatomopatológico em 70,5% dos casos com endométrio entre 5 e 10 mm (foram excluídos casos com material inadequado). Não houve aumento de risco para atipia em pacientes na pré-menopausa, com incidência de 6% e nenhum caso de câncer, semelhante à população geral. A ultrassonografia apresentou melhor eficácia com a espessura endometrial de 10 mm e apenas um caso de atipia em endométrio < 10 mm, mas estava presente o sangramento vaginal. Também orientaram a que o US e a histeroscopia sejam realizados antes do início do tratamento com TAM para identificar mulheres com maior risco e sempre quando houver sangramento uterino anormal. Em revisão recente, os autores reafirmaram a ineficácia do US de rotina (Saccardi *et al.*, 2013; Saccardi *et al.*, 2022). Apesar de tendência ao aumento de atipia com o tempo de tratamento, não houve relação estatisticamente relevante, ao contrário do relato de outros autores (Deligdisch *et al.*, 2000; Franchi *et al.*, 1999; Jung *et al.*, 2018; Vosse *et al.*, 2002).

Jung *et al.* (2018) avaliaram retrospectivamente o total de 46 mulheres na pós-menopausa em uso de TAM há pelo menos 12 meses, 15 com sangramento vaginal (32%). Todas foram submetidas a um US endovaginal e posteriormente à histeroscopia se endométrio \geq 4 mm ou sangramento uterino anormal. A histeroscopia apresentou sensibilidade de 85%, especificidade de 83%, VPP de 79% e VPN de 87%. Embora tenha alta porcentagem de mulheres sintomáticas, houve duas suspeitas de

adenocarcinoma no grupo assintomático e três suspeitas entre as pacientes com sangramento. Em todas elas a atipia foi confirmada (três adenocarcinomas e duas hiperplasias com atipia). Ao contrário da maioria dos autores, Jung *et al.* (2018) defendem o rastreamento de doença endometrial.

Quadro 2 - Revisão da literatura: relação entre achados ultrassonográficos, histeroscópicos e histológicos nas usuárias de tamoxifeno para câncer de mama

Auto r	População acompanhada	Indicação de propedêutica	Acurácia do ultrassom	Acurácia da histeroscopia
Love et al., 1999	357 na pré e pós- menopausa, assintomáticas	a-Endométrio > 5 mm na pós-menopausa b-Endométrio > 8 mm na fase folicular e > 12 mm na fase lútea	Falso-positivos: 46% (VPP 54%) Obs: 0 atipia	-
Franchi et al., 1999	163 na pós- menopausa	a-Endométrio > 4mm b-Sangramento vaginal	Valor de corte > 9 mm para anormalidades: S 86,7% E 78,0% VPP 60,0% VPN 93,9% Assintomáticas: S 84,2% E 79,6% VPP 44,4% VPN 96,3%	-
Vosse et al., 2002	406 na pós- menopausa	Endométrio > 8 mm	Valor de corte >8 mm para anormalidades: VPP 64,0%	-
Garuti et al., 2002	98 na pós- menopausa, 31 com sangramento	Endométrio ≥4 mm. Biópsia com Vabra®, curetagem ou dirigida	Para anormalidades: Valor de corte ≥ 6 mm: S 92,1% E 55,2% VPP 40,6 VPN 95,4 Valor de corte ≥8 mm: S 84,8% E 62,7% VPP 63,6 VPN 88,7	S 89,2% E 98,4%
Giorda et al., 2002	310 na pós- menopausa, 274 assintomáticas e 49 com sangramento	Biópsia: Novak ou dirigida	Para hiperplasia e atipia Valor de corte ≥6 mm: S 87% E 27% VPP 8% VPN 96% Valor de corte ≥ 10 mm: S 36% E 57% VPP 6% VPN 92%	S 50% E 98% VPP 65% VPN 96%
Fung et al., 2003	304 na pós- menopausa 1.061 US seriados	a-Antes do tratamento b-Endométrio > 9 mm e/ou c-Sangramento vaginal	Valor de corte > 9 mm para anormalidades: S 63,3% E 60,4% VPP 43,3% VPN 77,5%	
Medeiros, 2003	64 na pré e pós-menopausa, assintomáticas	Endométrio ≥ 5 mm Todas em amenorreia	Valor de corte ≥ 5 mm para detecção de anormalidades: S 100% E 32,6% VPP 42% VPN 100%	S: 100% E: 86 % VPP:77,8% VPN: 100%
Saccardi et al.,2013	151 na pré e pós-menopausa	a-Endométrio >5 mm b-Sangramento uterino anormal c-"Monitoramento	Valor de corte para atipia 5 mm: S 100% E 15% VPP 4% VPN 100% 10 mm: S 84% E 69% VPP 10% VPN 99%	S 83,3% E 99% VPP 83,3% VPN 99%

3 JUSTIFICATIVA

A maioria dos estudos sobre a eficácia dos exames principais para propedêutica endometrial é antiga, quando foi difundida a histeroscopia, principalmente ambulatorial, que desde o início se mostrou superior à curetagem às cegas e tornou-se padrão-ouro. Também quando a maior parte das pacientes em uso de TAM estava principalmente na pós-menopausa. No entanto, o TAM continua parte importante do tratamento do câncer de mama, sendo usado cada vez mais por período estendido, superior a cinco anos.

As condutas devem ser avaliadas continuamente, buscando-se a padronização de melhores recomendações de propedêutica e acompanhamento de anormalidades identificadas. Os estudos sobre a acurácia dos exames, especificamente na doença endometrial, beneficiam as pacientes contribuindo para diagnóstico precoce e ao mesmo tempo diminuição de procedimentos invasivos desnecessários.

4 OBJETIVOS

4.1 Objetivo geral

Estabelecer a correlação entre achados ecográficos anormais e histeroscópicos do estudo endometrial com as manifestações clínicas e o diagnóstico histológico em mulheres com câncer de mama e uso de TAM.

4.2 Objetivos específicos

- a) Correlacionar os achados de imagem endometriais alterados identificados na ultrassonografia transvaginal com a aparência macroscópica da cavidade endometrial vista na histeroscopia e diagnóstico histológico final.
- b) Identificar as complicações e a tolerabilidade associada à histeroscopia diagnóstica em mulheres usuárias de TAM.
- c) Estabelecer o tempo de uso do TAM associado ao espessamento endometrial e seus achados histeroscópicos.
- d) Comparar os achados com um grupo-controle sem histórico de câncer de mama ou uso de TAM.

5 PACIENTES E MÉTODO

5.1 Coleta de dados

Trata-se de estudo retrospectivo transversal, no qual foram avaliadas pacientes em tratamento atual ou prévio de câncer de mama e uso de TAM e dados de prontuário de pacientes já submetidas à histeroscopia por alteração endometrial ao US ou SUA, também com história de câncer de mama e uso de TAM. Do primeiro grupo, 20 casos, todos na pós-menopausa, foram incluídos na análise de dados; 30 foram do segundo grupo, também todas na pós-menopausa. Considerando a probabilidade de qualquer alteração endometrial, benigna ou maligna, nas pacientes com câncer de mama e usuárias de TAM, se espessura endometrial ≥ 10 mm, encontrou-se cálculo amostral de 62 pacientes (Fung *et al.*, 2003).

Critérios de inclusão:

- a) Pacientes em tratamento atual ou prévio de câncer de mama e uso de TAM;
- b) para as pacientes avaliadas prospectivamente, a assinatura no termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE, APÊNDICE A);
- c) disponibilidade dos dados do US endovaginal, aspecto da cavidade à histeroscopia e do anatomopatológico da biópsia endometrial.

Critérios de exclusão:

- a) Pacientes em quimioterapia, em uso de anastrozol ou de outro inibidor da aromatase;
- b) impossibilidade de realização de US endovaginal.

Durante o período de 1º/03/2020 a 31/03/2023, mulheres que compareciam para consulta no Serviço de Mastologia do Hospital das Clínicas da UFMG e que estavam em uso de TAM foram convidadas a participar deste estudo e foi apresentado o TCLE. Foram realizadas 83 avaliações de 77 pacientes; seis mulheres foram reavaliadas após intervalo de 12 meses. Os dados coletados foram: idade, estado menopausal no início do tratamento, data da última menstruação (DUM), SUA, uso

prévio de anticoncepcional hormonal e/ou terapia de reposição hormonal, história de cirurgias uterinas ou propedêutica endometrial, comorbidades e medicamentos em uso, uso de drogas lícitas e ilícitas, início e tempo de uso do TAM (APÊNDICE B). Foram consideradas usuárias prévias de TAM quando o tempo de interrupção foi superior a seis meses antes do US.

O convite para a pesquisa, a anamnese, o exame físico e a coleta de citologia cervical foram realizados pela autora e todas as informações devidamente registradas em prontuário da instituição.

O US foi feito na maioria das vezes no mesmo dia e com a mesma ultrassonografista, pois não foi repetido se havia exame recente. O aparelho utilizado foi o Sistema de Ultrassom Logiq™ P7 (*General Electric*), com sonda endocavitária de 5 a 9 MHz. A medida da espessura endometrial foi realizada no corte sagital do útero, com magnificação da imagem e apenas corpo uterino na tela. A sonda forma um ângulo de 90 graus com o endométrio e a medida é feita com a soma das camadas anterior e posterior do endométrio, sem incluir líquido intracavitário, se houver. Também foi descrito o aspecto, homogêneo ou heterogêneo, e a existência de alterações, como presença de líquido, imagem sugestiva de pólipos ou mioma submucoso. Definiu-se o valor de corte para indicação de histeroscopia em pacientes assintomáticas o endométrio $\geq 9,0$ mm, valor abaixo do qual o risco de câncer é próximo de zero na ausência de sintomas (Franchi *et al.*, 1999; Fung *et al.*, 2003; Smith-Bindman; Weiss; Feldstein, 2004). Pacientes com ultrassom alterado (espessura endometrial ≥ 9 mm e/ou imagem intracavitária) ou sangramento uterino anormal foram encaminhadas para realização de histeroscopia diagnóstica. Nomeou-se histeroscopia diagnóstica o procedimento realizado ambulatorialmente, com ou sem biópsia.

As histeroscopias diagnósticas foram realizadas no Laboratório de Reprodução Humana do Hospital das Clínicas da UFMG pelo mesmo examinador, utilizando-se o aparelho Karl Storz (*Karl Storz-Endoscope*) com câmera de 2,9 mm, ângulo de visão de 30° e soro fisiológico como meio de distensão. Os exames foram feitos com vaginoscopia, sem espéculo. Quando necessária dilatação do colo, eram utilizados espéculo e anestesia local com lidocaína 2%, sem vasoconstritor. O aspecto do endométrio foi analisado e descrito como atrófico, funcional (proliferativo, secretor ou menstrual), difusamente espessado ou hiperplásico, atrófico com espessamento focal, pólipo endometrial ou sugestivo de câncer. Foi considerado normal quando atrófico

ou funcional. Todos os outros achados foram considerados alterados (Garuti *et al.*, 2001).

A biópsia dirigida foi realizada quando disponíveis tesoura e pinça de preensão, em apenas dois casos. Esse material consiste em pinças semirrígidas utilizadas com camisa de 4,2 mm (*Bettocchi*[®], *Karl Storz-Endoscope*). No endométrio de aspecto atrófico e nas alterações difusas foi empregado biopsiador endometrial do tipo Pipelle[®] para coleta de material para avaliação histológica. As pacientes com alterações focais foram encaminhadas à histeroscopia cirúrgica.

As amostras de endométrio oriundas de biópsias, histeroscopias e hysterectomias encaminhadas ao Departamento de Anatomia Patológica da Faculdade de Medicina da UFMG foram mantidas em formaldeído 10% por 24 a 72 horas e foram então submetidas ao processamento histológico utilizando o Processador Automático de Tecidos Modelo PT05 (Lupetec, São Carlos, SP, Brasil). Amostras constituídas por material escasso ou por aspiração foram centrifugadas para constituição de bloco celular ou de células (*Cell Block*) que também foram mantidas em formaldeído 10% por 24 a 72 horas e submetidas ao processamento histológico. Na etapa de desidratação, as amostras foram imersas em formaldeído 10% por uma hora, seguido de incubação em álcool etílico (*Synth*, Diadema, SP, Brasil) em diferentes concentrações – 70% por uma hora, 95% por uma hora e 99,5% por uma hora. A etapa de diafanização foi realizada mantendo as amostras imersas em acetato de N-butila P.A. (*Synth*, Diadema, SP, Brasil) por uma hora e xileno P.A. (Neon, Suzano, SP, Brasil) por três horas. A infiltração por parafina líquida (Grupo Erviegas/*Easypath*, São Paulo, SP, Brasil) foi realizada a 56° C por duas horas. As amostras foram inseridas em bloco de parafina, seccionadas em cortes de espessura de quatro micrômetros, com o auxílio de um micrótomo modelo Leica RM2125RT (*Leica Biosystem*, Wetzlar, He, Alemanha), e montadas em lâminas histológicas para realização da análise microscópica histopatológica.

A análise histopatológica abordou características da fase do ciclo, do epitélio e do estroma. A fase do ciclo foi classificada em proliferativa ou secretora. As características analisadas no epitélio das glândulas foram presença ou ausência de epitélio colunar, mitose epitelial, hemorragia epitelial (presença de sangue no lúmen da glândula) e foco inflamatório (presença de polimorfonucleares). As características analisadas no estroma foram presença ou ausência de mitose, hemorragia, foco inflamatório (polimorfonucleares no estroma periglandular) e decidualização.

Os resultados das biópsias foram categorizados como normais quando endométrio atrófico ou funcional. Todos os outros foram considerados alterados. Biópsias com material insuficiente foram consideradas como endométrio atrófico se de acordo com avaliação macroscópica da cavidade à histeroscopia. As hiperplasias endometriais seguiram a Classificação das Hiperplasias Endometriais de 2014:

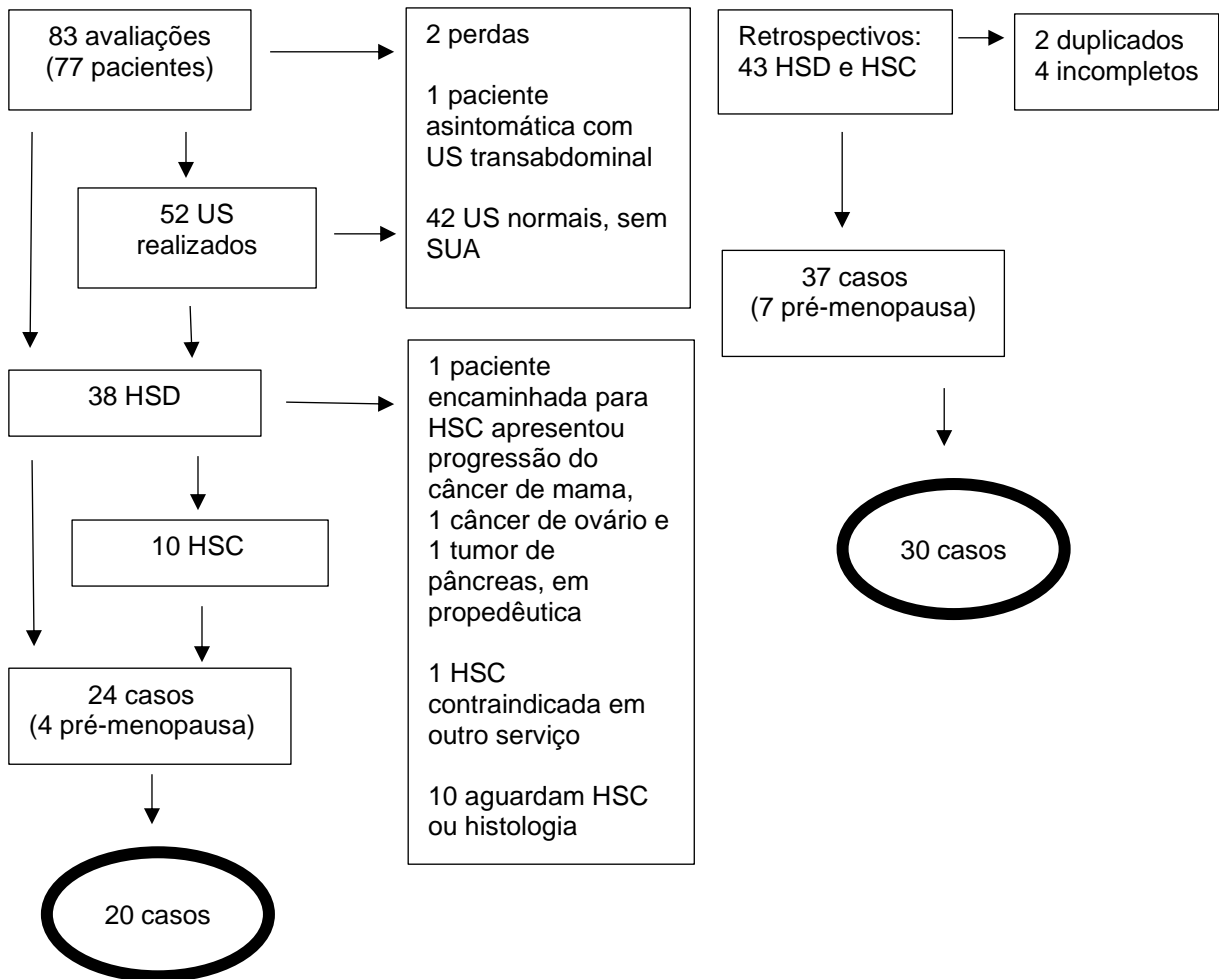
- a) Hiperplasia sem atipia;
- b) hiperplasia atípica/neoplasia intraepitelial endometriode (Emons *et al.*, 2015).

Foram coletados dados do prontuário de 14 pacientes que realizaram histeroscopias cirúrgicas no Hospital das Clínicas da UFMG de 1º/01/2019 a 31/03/2023 e com histórico de tratamento de câncer de mama e uso de TAM. E também de 27 mulheres com as mesmas características que realizaram histeroscopias diagnósticas nos últimos anos, com biópsia no mesmo dia ou encaminhadas à histeroscopia cirúrgica. A biópsia endometrial ambulatorial foi feita com pinça (dirigida), por aspiração ou cureta de Novak. Todos os casos foram encaminhados do ambulatório de Ginecologia para avaliação por alteração no US (espessamento endometrial ou imagem intracavitária) ou SUA.

Com o objetivo de comparar o resultado anatomopatológico final alterado com um grupo-controle, com probabilidade de erro de 5%, poder do teste de 80% e efeito moderado (0,30), o tamanho da amostra seria de no mínimo 88 pacientes, 44 como grupo-caso e 44 como grupo-controle. Assim, um grupo-controle foi formado por 47 pacientes na pós-menopausa, sem história de câncer de mama ou uso de TAM, que realizaram histeroscopias ambulatoriais entre 1º/01/2019 e 31/12/2022 no mesmo serviço. Foram coletados dados dos prontuários sobre idade no momento dos exames, comorbidades, indicação da propeidêutica, US endovaginal, aspecto da cavidade uterina à histeroscopia e histologia.

Para análise de dados foram incluídas apenas pacientes na pós-menopausa em uso atual ou prévio de TAM por pelo menos seis meses antes do US endovaginal ou da histeroscopia. Foi definido como menopausa o relato de última menstruação há ≥ 12 meses no dia do US, independentemente do histórico de quimioterapia.

Figura 2 – Pacientes do estudo



US: ultrassom. SUA: sangramento uterino anormal. HSD: histeroscopia diagnóstica. HSC: histeroscopia cirúrgica.

5.2 Análise estatística

Com o objetivo de avaliar a associação entre duas variáveis do tipo categórica, os testes não paramétricos do qui-quadrado de Pearson e/ou o Teste Exato de Fisher foram aplicados aos dados. Foram utilizados para avaliar se existe influência das variáveis “aspecto do endométrio”, “espessura endometrial”, SUA, HAS e DM no resultado anatomopatológico, por grupo de estudo. A influência da espessura endometrial no anatomopatológico e na histeroscopia em cada grupo não foi possível ser avaliada pelo pequeno número de pacientes em cada categoria.

Quando comparada uma variável do tipo quantitativa, com o objetivo de investigar se existe ou não diferença estatisticamente significativa de médias entre os grupos, foi adotado o teste t de *student* para amostras independentes (teste

paramétrico). Com o objetivo de investigar se existe ou não diferença estatisticamente significativa na distribuição das variáveis IMC e idade na comparação entre resultados normal ou não do anatomopatológico, por grupo de estudo, o teste não paramétrico de Mann-Whitney foi utilizado. Na comparação entre grupos em relação à idade e resultado anatomopatológico, as medianas e quartis são as estatísticas que melhor descrevem os resultados.

Todos os resultados foram considerados significativos para uma probabilidade de significância inferior a 5% ($p < 0,05$).

Para avaliar a acurácia diagnóstica do US e da histeroscopia à luz do resultado anatomopatológico, por grupo de pacientes, foram aplicados os parâmetros de sensibilidade, especificidade, VPP, VPN, falso-positivo (FP) e falso-negativo (FN). Por fim, as Análises de Concordância de Kappa de Cohen foram aplicadas para comparar os resultados do ultrassom e da histeroscopia, em cada grupo.

5.3 Aspectos éticos

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (Coep) da Universidade Federal de Minas Gerais, registrado na Plataforma Brasil com o certificado nº 26397219.4.0000.5149 (ANEXO A).

Todas as pacientes convidadas a participar da pesquisa e avaliadas prospectivamente assinaram o TCLE (APÊNDICE A).

6 RESULTADOS

Os grupos caso e controle foram comparados de acordo com características clínicas (idade, HAS, DM, presença SUA) e resultados dos exames realizados, ultrassom endovaginal, histeroscopia e anatomopatológico (TAB. 4). No grupo-caso, 24% tinham endométrio < 9 mm. Uma porcentagem bem maior do grupo-controle, 53,3%, tinha endométrio abaixo dessa medida, considerada como valor de corte nos casos prospectivos com história de uso de TAM, para encaminhamento à histeroscopia (TAB. 4). No grupo sem câncer de mama ou uso de TAM, pacientes com endométrio entre 5 e 9 mm tinham sido encaminhadas para propedêutica. Nas demais faixas acima dessa medida não houve diferença estatística. Mesmo assim, a porcentagem de resultados de anatomopatológico alterado foi menor no grupo-caso ($p=0,045$) (TAB. 5). Também foi menor a proporção de cavidade uterina alterada à histeroscopia, porém, sem significância estatística.

Tabela 4 – Comparação entre os grupos de acordo com variáveis clínicas, ultrassom endovaginal, histeroscopia e anatomopatológico

	Caso		Controle		p
	n		n		
Idade (média)	50	59,2±8,8 anos	47	61,1±7,7 anos	P=0,265
	n	%	n	%	p
HAS	50	68,0%	43	55,8%	P=0,227
DM	50	20,0%	43	25,6%	P=0,521
SUA	50	44,0%	47	55,3%	P=0,265
Ultrassom alterado	50	88,0%	47	91,5%	P=0,742
Espessura endometrial < 9 mm	50	24,0%	45	53,3%	P=0,036
Cavidade alterada à histeroscopia	50	50,0%	47	68,1%	P=0,071
Anatomopatológico alterado	50	34,0%	46	54,3%	P=0,045

Tabela 5 – Resultado anatomopatológico final das pacientes do estudo

Anatomopatológico	Caso		Controle	
	n	%	n	%
Material escasso	13	26,0%	2	4,3%
Endométrio atrófico	18	36,0%	16	34,8%
Endométrio funcional	2	4,0%	3	6,5%
Hiperplasia endometrial	2	4,0%	1	2,2%
Pólipo	14	28,0%	16	34,8%
Atipia e câncer	1	2,0%	8	17,4%

Sobre a acurácia dos exames, o US apresentou boa sensibilidade no grupo-caso (94,1%) e especificidade muito insatisfatória (15,2%) em relação ao resultado histológico final, com 63,6% de FP. O VPP foi 36,4% e o VPN, 83,3% (TAB. 6). A avaliação da cavidade uterina à histeroscopia nesse grupo teve sensibilidade também alta (94,1%) e especificidade maior que o US (72,7%). A porcentagem de FP foi de 36,0%, com VPP de 64,0% e VPN de 96,0% (TAB. 7).

Tabela 6 - Avaliação da acuidade do ultrassom de acordo com anatomopatológico considerando o grupo-caso

Anatomopatológico	Ultrassom		Total
	Alterado	Normal	
Alterado	16	1	17(34,0%)
Normal	28	5	33(66,0%)
Total	44(88,0%)	6(12,0%)	50(100%)

Tabela 7 - Avaliação da acuidade da visão da cavidade pela histeroscopia de acordo com anatomopatológico considerando o grupo-caso

Anatomopatológico	Histeroscopia		Total
	Alterada	Normal	
Alterado	16	1	17(34,0%)
Normal	9	24	33(66,0%)
Total	25(50,0%)	25(50%)	50(100%)

Na avaliação da acurácia dos exames no grupo-controle, o US apresentou também boa sensibilidade (96,0%) e especificidade ruim (14,3%) em relação ao resultado histológico final, com 42,9% de FP. O VPP foi de 57,1% e o VPN de 75,0%

(TAB. 8). A avaliação da cavidade uterina à histeroscopia nesse grupo teve sensibilidade alta (96,0%) e especificidade também maior que o US (66,7%). A porcentagem de FP foi de 22,6%, VPP de 77,4% e VPN de 93,3% (TAB. 9).

Tabela 8 - Avaliação da acuidade do ultrassom de acordo com anatomopatológico considerando o grupo-controle

Anatomopatológico	Ultrassom		Total
	Alterado	Normal	
Alterado	24	1	25(54,3%)
Normal	18	3	21(45,7%)
Total	42(91,3%)	4(8,7%)	46(100%)

Tabela 9 - Avaliação da acuidade da visão da cavidade pela histeroscopia de acordo com anatomopatológico considerando o grupo-controle

Anatomopatológico	Histeroscopia		Total
	Alterado	Normal	
Alterado	24	1	25(54,3%)
Normal	7	14	21(45,7%)
Total	31(67,4%)	15(32,6%)	46(100%)

A análise de concordância entre os dois exames encontrou índice de Kappa 0,16 no grupo-caso, considerado baixo ou nulo. No grupo-controle foi 0,21, considerada leve. Poderia, porém, chegar a 0,34 e 0,46, respectivamente, pois o intervalo de confiança é muito grande, reflexo da amostra pequena.

A única variável que pode ser relacionada a resultado anatomopatológico alterado é a mediana das idades, especificamente no grupo-caso. A maior idade relacionou-se a anatomopatológico alterado, 66,0 (55,0-69,0) X 55,0 (50,5-61,0) ($p=0,036$). Não houve a mesma diferença no grupo-controle.

Não existiu relação do diagnóstico de HAS ou DM, assim como de SUA com o resultado histológico final alterado nos dois grupos ($p>0,05$). Não se apurou influência estatisticamente significativa do aspecto do endométrio, heterogêneo ou homogêneo no grupo-caso ($p=0,295$). Esse dado não estava disponível para todas as pacientes, assim como não havia essa informação sobre o grupo-controle. O mesmo aconteceu com o IMC ($p=0,150$).

O número de pacientes não foi suficiente para determinar a relação da medida da espessura endometrial com o resultado final alterado (TAB. 10).

Tabela 10 - Associação da espessura endometrial com o resultado anatomopatológico nas pacientes do estudo

	Anatomopatológico					
	Alterado		Normal		TOTAL	
	n	%	n	%	n	%
Grupo-caso: espessura endometrial						
< 9,00 mm	3	25,0	9	75,0	12	100,0
De 9,00 a 10,99 mm	4	25,0	12	75,0	16	100,0
De 11,00 a 14,99 mm	2	20,0	8	80,0	10	100,0
De 15,00 a 19,99 mm	3	50,0	3	50,0	6	100,0
≥ 20,00 mm	5	83,3	1	16,7	6	100,0
TOTAL	17	34,0	33	66,0	50	100,0
Grupo-controle: espessura endometrial						
< 9,00 mm	12	52,2	11	47,8	23	100,0
De 9,00 a 10,99 mm	3	30,0	7	70,0	10	100,0
De 11,00 a 14,99 mm	5	71,4	2	28,6	7	100,0
De 15,00 a 19,99 mm	1	100,0	0	0,0	1	100,0
≥ 20,00 mm	3	100,0	0	0,0	3	100,0
TOTAL	24	54,5	20	45,5	44	100,0

No grupo de pacientes com história de câncer de mama e uso de TAM, foram apenas dois casos com lesão endometrial atípica. Em uma paciente de 45 anos, com HAS, pré-menopausa, fluxo menstrual aumentado e prolongado, em uso de TAM há 1-2 anos, o US mostrou endométrio homogêneo, 13,4 mm de espessura, com DIU Tcu 380. À histeroscopia diagnóstica apresentava endométrio menstrual e DIU. A biópsia foi realizada por aspiração, com histologia compatível com hiperplasia endometrial sem atipias. Foi submetida à histerectomia total três meses e 18 dias após e anatomopatológico revelou hiperplasia glandular atípica e adenomiose.

A segunda paciente tinha 75 anos, portadora de dislipidemia e hipotireoidismo, história de tratamento de câncer de mama e uso de TAM por 12 meses sete anos atrás. Realizou US para propedêutica de massa pélvica, com endométrio de 8 mm e imagem anecoica na cavidade uterina. Não teve SUA, mas relatou secreção vaginal mucosa e abundante há muitos meses. À histeroscopia diagnóstica foi visto

espessamento focal sugestivo de câncer. A biópsia com cureta de Novak teve diagnóstico de atipia, mas necessitou de histeroscopia cirúrgica para confirmação de adenocarcinoma de células claras de alto grau.

Nesse grupo também foram três casos de hiperplasia endometrial sem atipias, todos com sangramento uterino anormal, um na pré-menopausa e dois na pós-menopausa. Os casos pré-menopausa não fizeram parte dos cálculos estatísticos.

No grupo-controle, todas na pós-menopausa, os casos de hiperplasia endometrial sem atipias e de hiperplasia com atipia ou câncer também apresentavam SUA.

Para avaliar a tolerabilidade da histeroscopia ambulatorial pelas pacientes com história de câncer de mama e uso de TAM, atual ou passado, foram considerados apenas os casos prospectivos. Entre as 38 histeroscopias diagnósticas realizadas, sete foram dificultadas por estenose do orifício interno do colo, duas por sangramento ativo e cinco pacientes queixaram dor (36,8%). Não foi possível realizar quatro exames, devido a dor ou estenose (10,5%).

7 DISCUSSÃO

No acompanhamento das mulheres em tratamento de câncer, qualquer suspeita de alteração em novo exame gera muita ansiedade. Sendo o US inadequado para rastreamento de doença endometrial nas assintomáticas e frequentemente com espessamento endometrial nas usuárias de TAM, não deve ser realizado para esse fim (Acog, 2014; Colombo *et al.*, 2016). Muitas vezes, porém, o US endovaginal é realizado na avaliação ginecológica e a paciente é encaminhada para biópsia endometrial por alterações na imagem.

No presente trabalho, a escolha de um valor de corte para espessura endometrial ≥ 9 mm foi baseada em trabalhos que sugeriram esse valor ou que não encontraram atipia abaixo de 10 mm, na ausência de sintomas (Franchi *et al.*, 1999; Saccardi *et al.*, 2013). Foi demonstrada boa sensibilidade do exame, mas especificidade muito ruim. Um fator que pode estar relacionado à acurácia menor do que nos trabalhos citados é a falta de dados finais de pacientes com pólipos endometriais à histeroscopia diagnóstica que foram encaminhadas para histeroscopia cirúrgica e ainda aguardam procedimento, anatomopatológico ou realizaram procedimento em outro serviço. Por isso, não foram incluídas na análise estatística.

Também não foram incluídas mulheres na pré-menopausa, pois o número era muito baixo. A definição de normalidade da espessura endometrial nessas pacientes é mais difícil e, embora existam sugestões, não existe um valor de corte. Zhang *et al.* (2021) avaliaram retrospectivamente apenas pacientes na pré-menopausa no início do tratamento, todas em uso de TAM, excluindo aquelas com > 24 meses de amenorreia. Foram 115 casos, com 29,6% de pólipos, 3,5% de hiperplasia sem atipias e 3,5% de hiperplasias com atipias e nenhum caso de câncer. A espessura endometrial de 15 mm teve VPN de 100% para hiperplasias. Lee, Piao e Jeon (2020), em 284 biópsias na pré-menopausa, com endométrio > 10 mm, pólipos ao US e/ou sangramento vaginal, encontraram sete (2,5%) hiperplasias atípicas e cinco (1,8%) cânceres de endométrio. O único fator significativo foi SUA.

As alterações responsáveis pelo aspecto espessado e heterogêneo do endométrio já foram demonstradas como reversíveis ao longo dos meses que se seguem à interrupção do TAM, o que ocorre de forma lenta, podendo permanecer até dois anos e meio (Fishman *et al.*, 2006; Lindahl *et al.*, 2008). Menada *et al.* (2004) acompanharam 55 pacientes assintomáticas, realizando US no final dos cinco anos

do uso de TAM, em seis meses e em 12 meses. Embora a diminuição da espessura endometrial tenha sido estatisticamente significativa nos seis primeiros meses, a espessura média passou de 11,3 para 9,6 mm. A redução nas medidas continuou nos 12 meses seguintes, embora não tenha sido estatisticamente significativa. Outros autores referiram média menor ao final de seis meses (5,2 mm) (Cohen *et al.*, 2000). Entre seis e 11 meses após, Love e Dixon (2000) demonstraram o retorno à espessura endometrial abaixo de 5 mm em 38% dos ultrassons realizados (20 pacientes com biópsia prévia com endométrio atrófico). Além da diminuição lenta das alterações ao US após interrupção do TAM, as pacientes às vezes são orientadas a interromper a medicação até o término da propeidética. Por esse motivo, no nosso estudo foi considerado uso atual quando a interrupção ocorreu até seis meses antes do US.

Foram incluídas no grupo-caso mulheres com passado de câncer de mama e uso de TAM, pois embora não se espere mais uma simples alteração na imagem ultrassonográfica por efeito da droga, há aumento do risco de câncer de endométrio por pelo menos quatro anos após o término do tratamento (Swerdlow; Jones, 2005). Foram 10 mulheres com esse perfil, sete delas com até quatro anos do término do tratamento.

A histeroscopia com biópsia é considerada o padrão-ouro para propeidética de doença endometrial. A avaliação macroscópica da cavidade teve melhor acurácia que o US nas usuárias de TAM, com VPN de 96%, mas o VPP de 64% foi pior que o descrito por outros autores (Garuti *et al.*, 2002; Saccardi *et al.*, 2013). A atrofia cística aparece como espessamento endometrial e, algumas vezes, em forma de pólipos. Isso explica a concordância baixa ou nula entre os exames nesse grupo. No grupo-controle, porém, também foi ruim. Como dito nos resultados, a comparação entre eles teve intervalo de confiança muito grande. No grupo-controle, o US também não se mostrou bom exame para diagnóstico, com sensibilidade e especificidade semelhantes ao grupo-caso, VPN de 75% e VPP menor, de 57,1%. A histeroscopia também teve melhor acurácia que o US nesse grupo, mas ainda com VPN de 93,3%, reforçando a necessidade de biópsia endometrial.

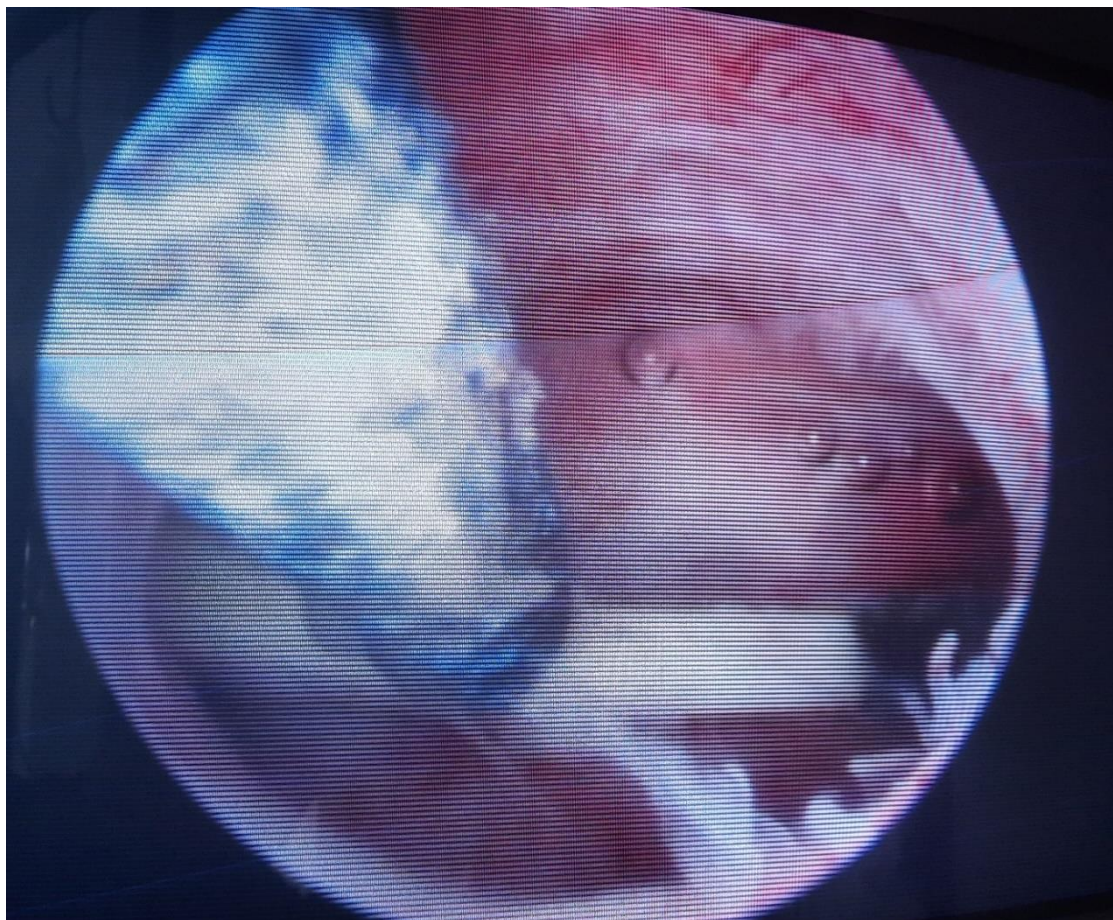
No grupo-controle, sem história de uso de TAM, houve maior proporção de mulheres com endométrio <9 mm. O US alterado, motivo de encaminhamento além do SUA, foi endométrio \geq 5 mm ou constatação de pólipos. Mesmo assim, as alterações benignas ou com atipia foram mais frequentes.

A biópsia endometrial por aspiração no sangramento pós-menopausa, considerando várias técnicas, entre elas a Pipelle®, tem sensibilidade de 82 a 92% e especificidade de 99 a 100% relatadas para detecção de atipia, hiperplasia atípica ou câncer (Van Hanegem *et al.*, 2016). A sensibilidade cai muito quando se consideram doenças benignas, incluindo pólipos. Possui também taxa significativa de material inadequado. A incidência varia de 13 a 31%, sendo maior nos estudos apenas com pacientes na pós-menopausa (Clark *et al.*, 2002; Ilavarasi; Jyothi; Alva, 2019; Van Hanegem *et al.*, 2016).

A acurácia da biópsia às cegas sugere que a propedêutica endometrial deve continuar se persiste o sangramento ou se existe suspeita de doença focal. Garuti *et al.* (2004) avaliaram 176 pacientes usuárias de TAM na pós-menopausa com espessamento endometrial, usando o valor de 4 mm como corte. Compararam a histeroscopia com biópsia realizada com Vabra® e histeroscopia seguida de biópsia dirigida e tiveram 28% de material insuficiente no grupo com biópsia às cegas. Concluíram que a biópsia com Vabra® é tão eficiente quanto a biópsia dirigida para excluir doenças graves, mas a existência de pólipos é subestimada; dois dos seis casos de carcinoma foram diagnosticados nessas lesões.

Nos casos prospectivos, os dispositivos escolhidos para biópsia endometrial nas alterações difusas foram o biopsiador endometrial do tipo Pipelle® (n=11) ou a cureta de Novak (n=2). Nos casos retrospectivos, foram usados também outros dispositivos para biópsia por aspiração. A qualidade da amostra já foi avaliada antes e depois de infusão de soro em um estudo randomizado, embora tenha sido no momento da histerossonografia, e não houve diferença estatisticamente significativa (Vroom *et al.*, 2021). A biópsia de endométrio da presente pesquisa também foi possível sem dificuldades, mesmo nas pacientes usuárias de DIU, realizada em três pacientes na pré-menopausa (FIG. 3). Todas as mulheres com lesões focais à histeroscopia, usuárias de TAM, foram encaminhadas para histeroscopia cirúrgica.

Figura 3 – Histeroscopia diagnóstica com endométrio atrófico e DIU de cobre



Paciente em uso de TAM há sete anos. Apresentou sangramento discreto. US endovaginal com endométrio heterogêneo, espessura de 5 mm. Histeroscopia diagnóstica com endométrio atrófico. Biópsia com dispositivo do tipo Pipelle® confirmou endométrio atrófico. Fonte: a autora, 2023.

A histeroscopia diagnóstica com biópsia realizada ambulatorialmente permite o agendamento mais rápido. Pode ser feita no mesmo dia da consulta e/ou do US. Nos nossos casos prospectivos, o exame deixou de ser realizado em apenas 4/38 (10,5%), uma por sangramento e três por estenose do colo. Vários autores também relatam impedimento principalmente por estenose de colo, variando de 3 a 20% de exames não realizados (Franchi *et al.*, 1999; García *et al.*, 2021; Garuti *et al.*, 2007; Giorda *et al.*, 2002; Mathelin *et al.*, 2007).

Mulheres com câncer de mama com alto risco de desenvolver doença endometrial devem ter acompanhamento adequado e, em caso de alterações, uma propedêutica em tempo hábil. Pelo reduzido número de casos, o presente trabalho não conseguiu demonstrar outros fatores clínicos relacionados a maior risco de doença benigna ou maligna além da idade no grupo-caso. A relação de câncer de

endométrio com a idade existe tanto na pré como na pós-menopausa (Pennant *et al.*, 2017). Também não foi possível relacionar o tempo de uso de TAM às alterações acusadas no exame histológico final.

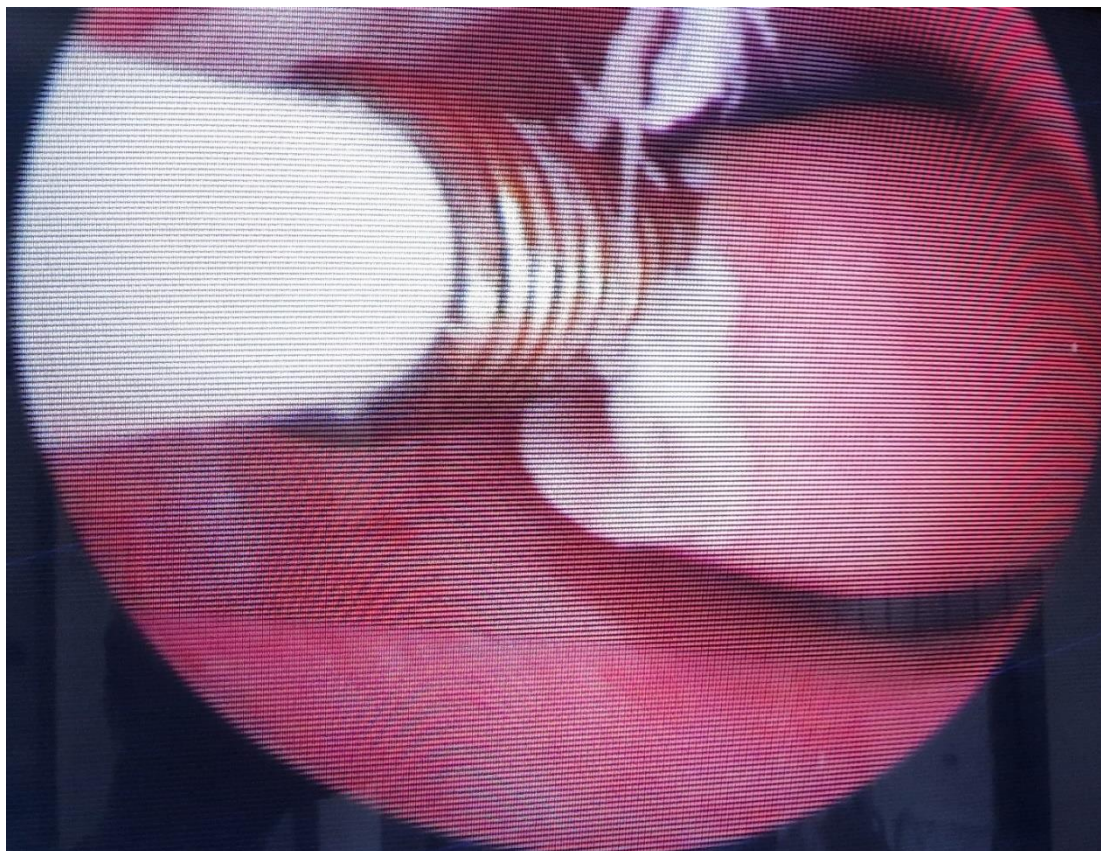
O sangramento vaginal estava presente no único caso de hiperplasia endometrial atípica das pacientes com câncer de mama, diagnosticado em uma paciente na pré-menopausa, assim como nos três casos de hiperplasia endometrial sem atipias. O caso de câncer endometrial não apresentava sangramento, mas relatava mucorreia há alguns meses, que não tinha sido investigada. No grupo-controle, foram nove pacientes com hiperplasia atípica ou câncer e uma com hiperplasia endometrial sem atipias, todas com SUA. A incidência de alterações endometriais (hiperplasia, pólipos e câncer) é maior nas pacientes usuárias de TAM na pós-menopausa e sintomáticas, isto é, que apresentam sangramento vaginal anormal, inquestionavelmente indicação de propeidêutica. Cohen *et al.* (1999) encontraram diferença de 92,9% X 24,6% e não houve diferença estatística em outras variáveis clínicas, como peso e HAS ou DM.

Outro fator de risco relatado na literatura é o diagnóstico prévio de hiperplasia endometrial ou pólipos uterinos. A avaliação prévia ao tratamento com US e/ou histeroscopia ambulatorial é sugerida como parte do cuidado (Marchesoni *et al.*, 2001; Saccardi *et al.*, 2013).

Estudo de Ozelci *et al.*; (2019) comparou achados de espessura endometrial, histeroscopia e anatomopatológico de 266 pacientes na pós-menopausa, não usuárias de terapia de reposição hormonal ou TAM, com endométrio ≥ 6 mm. Todas foram submetidas a histeroscopia diagnóstica, curetagem e histeroscopia cirúrgica em caso de lesões intrauterinas. A histeroscopia não identificou alguns dos casos de atipia. Quatro casos de hiperplasia atípica e seis de câncer endometrial foram descritos como hiperplasia. Outros dois de câncer foram descritos como pólipos. Reforçando que apenas a aparência de um endométrio atrófico dispensaria a realização de biópsia. A concordância da histeroscopia com o anatomopatológico no câncer de endométrio é alta. Cordeiro *et al.* (2009) relataram sensibilidade de 94,1% e especificidade de 98,9% na pós-menopausa. Todas as pacientes tinham endométrio > 4 mm. Entre as 73 sintomáticas nesse grupo, um caso de câncer foi diagnosticado em um pólipo aparentemente benigno. A sensibilidade e especificidade para pólipos endometriais foram de 98,7 e 72,7% respectivamente.

Foram limitações desta pesquisa o reduzido número de casos, a coleta retrospectiva da maioria dos dados, a impossibilidade de realização de biópsia dirigida ambulatorial e o tempo prolongado até realização da histeroscopia cirúrgica. A coleta de dados de prontuários de pacientes submetidas à histeroscopia foi necessária para que se tivesse uma amostra maior, embora não tenhamos alcançado o valor do cálculo amostral. Em 2020, os ambulatórios de ginecologia e o agendamento de histeroscopia ambulatorial foram interrompidos e se mantiveram assim por 17 meses. Durante esse período, não foi possível avaliação de novas pacientes. Até hoje o agendamento cirurgias eletivas não parece normalizado. Algumas pacientes da coorte prospectiva ainda aguardam procedimento ou resultado anatomopatológico (FIG. 4). O tempo entre o US ou a histeroscopia diagnóstica e a histeroscopia cirúrgica, nos casos encaminhados para o procedimento, foi demasiado longo, o que prejudicou a comparação da avaliação visual da cavidade com o anatomopatológico final, embora tenham sido avaliadas também as descrições em fichas cirúrgicas nos prontuários.

Figura 4 – Histeroscopia diagnóstica com pólipo endometrial e DIU de cobre



Paciente apresentou sangramento após um ano de amenorreia. US endovaginal com endométrio de 8,0 mm. Histeroscopia diagnóstica com endométrio atrófico e pólipo encobrindo DIU. Há oito meses aguarda autorização para histeroscopia cirúrgica ou curetagem em sua cidade.
Fonte: a autora, 2023.

A redução da mortalidade por câncer de mama sobrepõe-se muito ao discreto aumento de risco para câncer endometrial (Emons; Mustea; Tempfer, 2020). Além disso, a perspectiva de uso por até 10 anos do medicamento justifica o acompanhamento das alterações e escolha da melhor propeidética, evitando também exames desnecessários.

8 CONCLUSÕES

- a) A correlação do US com a imagem histeroscópica e com a histologia nas mulheres em uso de TAM é ruim. A única variável clínica estudada que se relacionou com resultado anatomopatológico alterado foi a mediana das idades nessas pacientes. Não foi possível relacionar as alterações com a presença de HAS, DM ou SUA. Apesar de a histeroscopia apresentar menor porcentagem de falso-positivos, também não deve ser utilizado como triagem de doença endometrial;
- b) histeroscopia realizada ambulatorialmente se mostrou bem tolerável na usuária de TAM, com ou sem biópsia, sem nenhuma complicação;
- c) não foi possível determinar a influência do tempo de uso de TAM na espessura endometrial no ultrassom e no diagnóstico de alterações endometriais;
- d) os exames mostraram acurácias semelhantes nas pacientes sem histórico de câncer de mama ou uso de TAM, mas a histeroscopia foi realizada com endométrio ≥ 5 mm, mesmo na ausência de sintomas.

REFERÊNCIAS

AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS (ACOG). COMMITTEE OPINION N°. 601: Tamoxifen and uterine cancer. **Obstet Gynecol**, v. 123, n. 6, p. 1394-1397, Jun. 2014.

AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS (ACOG). COMMITTEE OPINION N°. 734: The role of transvaginal ultrasonography in evaluating the endometrium of women with postmenopausal bleeding. **Obstet Gynecol**, v. 131, n. 5, p. e124-e129, May 2018.

ASHRAF, M. *et al.* Tamoxifen use in Indian women--adverse effects revisited. **Asian Pac J Cancer Prev**, v. 10, n. 4, p. 609-612, Oct-Dec. 2009.

BARAKAT, R.R. *et al.* Effect of adjuvant tamoxifen on the endometrium in women with breast cancer: a prospective study using office endometrial biopsy. **J Clin Oncol**, v. 18, n. 20, p. 3459-3463, Oct .2000.

BERGMAN, L. *et al.* Risk and prognosis of endometrial cancer after tamoxifen for breast cancer. Comprehensive Cancer Centres' ALERT Group. Assessment of Liver and Endometrial cancer Risk following Tamoxifen. **Lancet**, v. 356, n. 9233, p. 881-887, Sep. 2000.

BERLIÈRE, M. *et al.* Identification of women at high risk of developing endometrial cancer on tamoxifen. **Eur J Cancer**, v. 36 Suppl 4, p. S35-36, Sep. 2000.

BERNSTEIN, L. *et al.* Tamoxifen therapy for breast cancer and endometrial cancer risk. **J Natl Cancer Inst**, v. 91, n. 19, p. 1654-1662, Oct. 6 1999.

BERTELLI, G. *et al.* Tamoxifen and the endometrium: findings of pelvic ultrasound examination and endometrial biopsy in asymptomatic breast cancer patients. **Breast Cancer Res Treat**, v. 47, n. 1, p. 41-46, Jan. 1998.

BIRON-SHENTAL, T. *et al.* Recurrent endometrial polyps in postmenopausal breast cancer patients on tamoxifen. **Gynecol Oncol**, v. 90, n. 2, p. 382-386, Aug. 2003.

BRAITHWAITE, R.S. *et al.* Meta-analysis of vascular and neoplastic events associated with tamoxifen. **J Gen Intern Med**, v. 18, n. 11, p. 937-947, Nov. 2003.

BREIJER, M.C. *et al.* Capacity of endometrial thickness measurement to diagnose endometrial carcinoma in asymptomatic postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis. **Ultrasound Obstet Gynecol**, v. 40, n. 6, p. 621-629, Dec. 2012.

BRUNTON, L.L.; HILAL-DANDAN, R.; KNOLLMANN, B.C. **As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman e Gilman-13**. Porto Alegre: Artmed, 2018. 8580556155.

BUIJS, C. *et al.* Effect of tamoxifen on the endometrium and the menstrual cycle of premenopausal breast cancer patients. **Int J Gynecol Cancer**, v. 19, n. 4, p. 677-681, May 2009.

BURSTEIN, H.J.; LACCHETTI, C.; GRIGGS, J.J. Adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Focused Update. **J Oncol Pract**, v. 15, n. 2, p. 106-107, Feb. 2019.

BURSTEIN, H.J. *et al.* Adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer: american society of clinical oncology clinical practice guideline focused update. **J Clin Oncol**, v. 32, n. 21, p. 2255-2269, Jul. 20 2014.

CECI, O. *et al.* Comparison of hysteroscopic and hysterectomy findings to assess the diagnostic accuracy of office hysteroscopy in tamoxifen-treated patients with breast cancer. **J Am Assoc Gynecol Laparosc**, v. 10, n. 3, p. 392-395, Aug. 2003.

CHALAS, E. *et al.* Benign gynecologic conditions among participants in the Breast Cancer Prevention Trial. **Am J Obstet Gynecol**, v. 192, n. 4, p. 1230-1239, Apr. 2005.

CHEN, J.Y. *et al.* Endometrial cancer incidence in breast cancer patients correlating with age and duration of tamoxifen use: a population based study. **J Cancer**, v. 5, n. 2, p. 151-155, 2014.

CLARK, T.J. *et al.* Accuracy of outpatient endometrial biopsy in the diagnosis of endometrial cancer: a systematic quantitative review. **Bjog**, v. 109, n. 3, p. 313-321, Mar. 2002.

COHEN, I. *et al.* Endometrial changes with tamoxifen: comparison between tamoxifen-treated and nontreated asymptomatic, postmenopausal breast cancer patients. **Gynecol Oncol**, v. 52, n. 2, p. 185-190, Feb. 1994.

COHEN, I. *et al.* Endometrial pathology in postmenopausal tamoxifen treatment: comparison between gynaecologically symptomatic and asymptomatic breast cancer patients. **J Clin Pathol**, v. 52, n. 4, p. 278-282, Apr. 1999.

COHEN, I. *et al.* Ultrasonographic measurement of endometrial changes following discontinuation of tamoxifen treatment in postmenopausal breast cancer patients. **Bjog**, v. 107, n. 9, p. 1083-1087, Sep. 2000.

COLOMBO, N. *et al.* ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up. **Ann Oncol**, v. 27, n. 1, p. 16-41, Jan. 2016.

CORDEIRO, A. *et al.* Office hysteroscopy after ultrasonographic diagnosis of thickened endometrium in postmenopausal patients. **Gynecol Surg**, v. 6, n. 4, p. 317-322, 2009.

CUZICK, J. *et al.* Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 10-year analysis of the ATAC trial. **Lancet Oncol**, v. 11, n. 12, p. 1135-1141, Dec. 2010.

DAVIES, C. *et al.* Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. **Lancet**, v. 381, n. 9869, p. 805-816, Mar. 2013.

DAVIES, C. *et al.* Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. **Lancet**, v. 378, n. 9793, p. 771-784, Aug. 2011.

DEITCHER, S.R.; GOMES, M.P. The risk of venous thromboembolic disease associated with adjuvant hormone therapy for breast carcinoma: a systematic review. **Cancer**, v. 101, n. 3, p. 439-449, Aug. 2004.

DELIGDISCH, L. *et al.* Endometrial histopathology in 700 patients treated with tamoxifen for breast cancer. **Gynecol Oncol**, v. 78, n. 2, p. 181-186, Aug. 2000.

DEVELIOĞLU, O.H. *et al.* The endometrium in asymptomatic breast cancer patients on tamoxifen: value of transvaginal ultrasonography with saline infusion and Doppler flow. **Gynecol Oncol**, v. 93, n. 2, p. 328-335, May 2004.

DUFFY, S. *et al.* The ATAC ('Arimidex', Tamoxifen, Alone or in Combination) adjuvant breast cancer trial: first results of the endometrial sub-protocol following 2 years of treatment. **Hum Reprod**, v. 21, n. 2, p. 545-553, Feb. 2006.

EMONS, G. *et al.* New WHO Classification of Endometrial Hyperplasias. **Geburt Frauen**, v. 75, n. 2, p. 135-136, Feb. 2015.

EMONS, G.; MUSTEA, A.; TEMPFER, C. Tamoxifen and Endometrial Cancer: A Janus-Headed Drug. **Cancers (Basel)**, v. 12, n. 9, Sep. 2020.

EXACOUSTOS, C. *et al.* Endometrial evaluation in postmenopausal breast cancer patients receiving tamoxifen: an ultrasound, color flow Doppler, hysteroscopic and histological study. **Ultrasound Obstet Gynecol**, v. 6, n. 6, p. 435-442, Dec. 1995.

FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA (FEBRASGO). **Hiperplasia endometrial e câncer do endométrio**. (Protocolo FEBRASGO n. 9/ Comissão Nacional Especializada em Ginecologia Oncológica). São Paulo: FEBRASGO, 2021.

FISHER, B. *et al.* A randomized clinical trial evaluating tamoxifen in the treatment of patients with node-negative breast cancer who have estrogen-receptor-positive tumors. **N Engl J Med**, v. 320, n. 8, p. 479-484, Feb. 1989.

FISHER, B. *et al.* Endometrial cancer in tamoxifen-treated breast cancer patients: findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-14. **J Natl Cancer Inst**, v. 86, n. 7, p. 527-537, Apr. 1994.

FISHER, B. *et al.* Relation of estrogen and/or progesterone receptor content of breast cancer to patient outcome following adjuvant chemotherapy. **Breast Cancer Res Treat**, v. 3, n. 4, p. 355-364, 1983.

FISHER, B. *et al.* Tamoxifen for the prevention of breast cancer: current status of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. **J Natl Cancer Inst**, v. 97, n. 22, p. 1652-1662, Nov. 2005.

FISHMAN, M. *et al.* Changes in the sonographic appearance of the uterus after discontinuation of tamoxifen therapy. **J Ultrasound Med**, v. 25, n. 4, p. 469-473, Apr. 2006.

FLEMING, C.A. *et al.* Meta-analysis of the cumulative risk of endometrial malignancy and systematic review of endometrial surveillance in extended tamoxifen therapy. **Br J Surg**, v. 105, n. 9, p. 1098-1106, Aug. 2018.

FONG, K. *et al.* Transvaginal US and hysterosonography in postmenopausal women with breast cancer receiving tamoxifen: correlation with hysteroscopy and pathologic study. **Radiographics**, v. 23, n. 1, p. 137-151, Jan-Feb. 2003.

FRANCHI, M. *et al.* Endometrial thickness in tamoxifen-treated patients: an independent predictor of endometrial disease. **Obstet Gynecol**, v. 93, n. 6, p. 1004-1008, Jun. 1999.

FUNG, M.F. *et al.* Prospective longitudinal study of ultrasound screening for endometrial abnormalities in women with breast cancer receiving tamoxifen. **Gynecol Oncol**, v. 91, n. 1, p. 154-159, Oct. 2003.

GARCÍA, J.B. *et al.* 147 usefulness of hysteroscopy in the management of breast cancer patients with tamoxifen as an adjuvant treatment. **Int J Gynecol Cancer**, v. 31, n. Suppl 3, p. A152-A153, 2021.

GARUTI, G. *et al.* Accuracy of hysteroscopy in predicting histopathology of endometrium in 1500 women. **J Am Assoc Gynecol Laparosc**, v. 8, n. 2, p. 207-213, May 2001.

GARUTI, G. *et al.* Hysteroscopic assessment of menopausal breast-cancer patients taking tamoxifen; there is a bias from the mode of endometrial sampling in estimating endometrial morbidity? **Breast Cancer Res Treat**, v. 72, n. 3, p. 245-253, Apr. 2002.

GARUTI, G. *et al.* Hysteroscopically targeted biopsies compared with blind samplings in endometrial assessment of menopausal women taking tamoxifen for breast cancer. **J Am Assoc Gynecol Laparosc**, v. 11, n. 1, p. 62-67, Feb. 2004.

GARUTI, G. *et al.* Pretreatment and prospective assessment of endometrium in menopausal women taking tamoxifen for breast cancer. **Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol**, v. 132, n. 1, p. 101-106, May 2007.

GEMER, O. *et al.* Is there a survival advantage in diagnosing endometrial cancer in asymptomatic postmenopausal patients? An Israeli Gynecology Oncology Group study. **Am J Obstet Gynecol**, v. 219, n. 2, p. 181.e181-181.e186, Aug. 2018.

GERBER, B. *et al.* Anastrozole versus tamoxifen treatment in postmenopausal women with endocrine-responsive breast cancer and tamoxifen-induced endometrial pathology. **Clin Cancer Res**, v. 12, n. 4, p. 1245-1250, Feb. 2006.

GERBER, B. *et al.* Effects of adjuvant tamoxifen on the endometrium in postmenopausal women with breast cancer: a prospective long-term study using transvaginal ultrasound. **J Clin Oncol**, v. 18, n. 20, p. 3464-3470, Oct. 2000.

GERBER, B. *et al.* Ultrasonographic detection of asymptomatic endometrial cancer in postmenopausal patients offers no prognostic advantage over symptomatic disease discovered by uterine bleeding. **Eur J Cancer**, v. 37, n. 1, p. 64-71, Jan. 2001.

GIANNELLA, L. *et al.* A risk-scoring model for the prediction of endometrial cancer among symptomatic postmenopausal women with endometrial thickness > 4 mm. **Biomed Res Int**, p. 130569, 2014.

GIANNELLA, L. *et al.* Prediction of endometrial hyperplasia and cancer among premenopausal women with abnormal uterine bleeding. **Biomed Res Int**, p. 8598152, 2019.

GILLESPIE, J.L.; CHISHOLM, G.; NEBGEN, D.R. Use of transvaginal ultrasound in the evaluation of endometrial pathology in women with a history of tamoxifen use and postmenopausal bleeding. **Gynecol Oncol**, v. 154, Issue 1, p. e21, 2019. ISSN 0090-8258, <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2019.03.208>.

GIORDA, G. *et al.* Comparison of ultrasonography, hysteroscopy, and biopsy in the diagnosis of endometrial lesions in postmenopausal tamoxifen-treated patients. **Acta Obstet Gynecol Scand**, v. 81, n. 10, p. 975-980, Oct. 2002.

GIRI, S.K.; NAYAK, B.L.; MOHAPATRA, J. Thickened endometrium: when to intervene? A clinical conundrum. **J Obstet Gynaecol India**, v. 71, n. 3, p. 216-225, Jun. 2021.

GOLDSTEIN, S.R. Unusual ultrasonographic appearance of the uterus in patients receiving tamoxifen. **Am J Obstet Gynecol**, v. 170, n. 2, p. 447-451, Feb. 1994.

GUPTA, A.; DESAI, A.; BHATT, S. Imaging of the endometrium: physiologic changes and diseases: Women's Imaging. **Radiographics**, v. 37, n. 7, p. 2206-2207, Nov-Dec. 2017.

GUPTA, S. *et al.* Effects of tamoxifen therapy on the endometrium in postmenopausal patients of breast cancer. **Ind J Pharmacol**, v. 38, n. 4, p. 289, 2006.

GUPTA, J.K. *et al.* Ultrasonographic endometrial thickness for diagnosing endometrial pathology in women with postmenopausal bleeding: a meta-analysis. **Acta Obstet Gynecol Scand**, v. 81, n. 9, p. 799-816, Sep. 2002.

HEFLER, L. *et al.* Risk of endometrial cancer in asymptomatic postmenopausal patients with thickened endometrium: data from the FAME-Endo study: an

observational register study. **Arch Gynecol Obstet**, v. 298, n. 4, p. 813-820, Oct. 2018.

HORTOBAGYI, G.N.; EDGE, S.B.; GIULIANO, A. New and important changes in the TNM Staging System for breast cancer. **Am Soc Clin Oncol Educ Book**, v. 38, p. 457-467, May 2018.

HWANG, K.R.; HWANG, K.T. Changes in endometrial thickness after conversion from tamoxifen to aromatase inhibitor in postmenopausal breast cancer patients. **Maturitas**, v. 124, p. 166, 2019.

ILAVARASI, C.R.; JYOTHI, G.S.; ALVA, N.K. Study of the efficacy of pipelle biopsy technique to diagnose endometrial diseases in abnormal uterine bleeding. **J Midlife Health**, v. 10, n. 2, p. 75-80, Apr-Jun. 2019.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER (INCA). **Estimativa 2023**: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro, 2023. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativa-2023.pdf>. Acesso em: maio de 2023.

IQBAL, J. *et al.* Endometrial cancer and venous thromboembolism in women under age 50 who take tamoxifen for prevention of breast cancer: a systematic review. **Cancer Treat Rev**, v. 38, n. 4, p. 318-328, Jun. 2012.

JACOBS, I. *et al.* Sensitivity of transvaginal ultrasound screening for endometrial cancer in postmenopausal women: a case-control study within the UKCTOCS cohort. **Lancet Oncol**, v. 12, n. 1, p. 38-48, Jan. 2011.

JEON, J. *et al.* Factors associated with endometrial pathology during tamoxifen therapy in women with breast cancer: a retrospective analysis of 821 biopsies. **Breast Cancer Res Treat**, v. 179, n. 1, p. 125-130, Jan. 2020.

JEON, S.J. *et al.* Endometrial polyp surveillance in premenopausal breast cancer patients using tamoxifen. **Obstet Gynecol Sci**, v. 60, n. 1, p. 26-31, Jan 2017.

JIMÉNEZ-LOPEZ, J.S. *et al.* Effectiveness of transcervical hysteroscopic endometrial resection based on the prevention of the recurrence of endometrial polyps in postmenopausal women. **BMC Womens Health**, v. 15, p. 20, 2015.

JO, H.C. *et al.* Clinicopathological and ultrasound features of endometrial cancer in postmenopausal women: a retrospective study in a single institute in South Korea. **Pan Afr Med J**, v. 38, p. 148, 2021.

JUNG, H. *et al.* Comparative Study on hysteroscopic and histologic examinations of the endometrium in postmenopausal women taking tamoxifen. **J Menopausal Med**, v. 24, n. 2, p. 81-86, Aug. 2018.

KEDAR, R.P. *et al.* Effects of tamoxifen on uterus and ovaries of postmenopausal women in a randomised breast cancer prevention trial. **Lancet**, v. 343, n. 8909, p. 1318-1321, May 1994.

KOTDAWALA, P.; KOTDAWALA, S.; NAGAR, N. Evaluation of endometrium in perimenopausal abnormal uterine bleeding. **J Midlife Health**, v. 4, n. 1, p. 16-21, Jan. 2013.

LEE, M.; PIAO, J.; JEON, M. J. Risk factors associated with endometrial pathology in premenopausal breast cancer patients treated with tamoxifen. **Yonsei Med J**, v. 61, n. 4, p. 317-322, Apr. 2020.

LINDAHL, B. *et al.* Adjuvant tamoxifen in breast cancer patients affects the endometrium by time, an effect remaining years after end of treatment and results in an increased frequency of endometrial carcinoma. **Anticancer Res**, v. 28, n. 2b, p. 1259-1262, Mar-Apr. 2008.

LOUIE, M.; CANAVAN, T.P.; MANSURIA, S. Threshold for endometrial sampling among postmenopausal patients without vaginal bleeding. **Int J Gynaecol Obstet**, v. 132, n. 3, p. 314-317, Mar. 2016.

LOVE, C.D.; DIXON, J.M. Thickened endometrium caused by tamoxifen returns to normal following tamoxifen cessation. **Breast**, v. 9, n. 3, p. 156-157, Jun. 2000.

LOVE, C.D. *et al.* Investigation of endometrial abnormalities in asymptomatic women treated with tamoxifen and an evaluation of the role of endometrial screening. **J Clin Oncol**, v. 17, n. 7, p. 2050-2054, Jul. 1999.

LÓPEZ, D.M. *et al.* Baseline hysteroscopic assessment of endometrium in asymptomatic postmenopausal women with estrogen receptor-positive breast cancer. **Menopause**, v. 20, n. 1, p. 64-71, Jan. 2013.

MAAS, P. *et al.* Breast cancer risk from modifiable and nonmodifiable risk factors among white women in the United States. **JAMA Oncol**, v. 2, n. 10, p. 1295-1302, Oct. 2016.

MARCHESONI, D. *et al.* Endometrial histologic changes in post-menopausal breast cancer patients using tamoxifen. **Int J Gynaecol Obstet**, v. 75, n. 3, p. 257-262, Dec. 2001.

MARKOVITCH, O. *et al.* Aromatase inhibitors reverse tamoxifen induced endometrial ultrasonographic changes in postmenopausal breast cancer patients. **Breast Cancer Res Treat**, v. 101, n. 2, p. 185-190, Jan. 2007.

MARKOVITCH, O. *et al.* Long-term follow-up of postmenopausal breast cancer patients following discontinuation of tamoxifen therapy. **Maturitas**, v. 59, n. 4, p. 387-393, Apr. 2008.

MARKOVITCH, O. *et al.* Long-term "protective" effect of aromatase inhibitors on the endometrium of postmenopausal breast cancer patients. **Breast Cancer Res Treat**, v. 113, n. 2, p. 321-326, Jan. 2009.

MARKOVITCH, O. *et al.* The value of transvaginal ultrasonography in the prediction of endometrial pathologies in asymptomatic postmenopausal breast cancer tamoxifen-treated patients. **Gynecol Oncol**, v. 95, n. 3, p. 456-462, Dec. 2004.

MATHELIN, C. *et al.* Endometrial brush cytology in the surveillance of postmenopausal patients under tamoxifen: a prospective longitudinal study. **Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol**, v. 132, n. 1, p. 126-128, May 2007.

MCGONIGLE, K.F. *et al.* Abnormalities detected on transvaginal ultrasonography in tamoxifen-treated postmenopausal breast cancer patients may represent endometrial cystic atrophy. **Am J Obstet Gynecol**, v. 178, n. 6, p. 1145-1150, Jun. 1998.

MCGONIGLE, K.F. *et al.* Uterine effects of tamoxifen: a prospective study. **Int J Gynecol Cancer**, v. 16, n. 2, p. 814-820, Mar-Apr. 2006.

MEDEIROS, F.A. **Avaliação da histeroscopia como método diagnóstico de alterações endometriais em pacientes sob terapia adjuvante com tamoxifeno para câncer de mama.** Dissertação (Mestrado em Ginecologia e Obstetrícia) - Faculdade de Medicina da UFMG, Belo Horizonte, 2003.

MENADA, M.V. *et al.* Modification of ultrasonographically measured endometrial thickness after discontinuation of adjuvant therapy with tamoxifen in postmenopausal breast cancer patients. **Eur J Gynaecol Oncol**, v. 25, n. 3, p. 321-323, 2004.

NAHARI, C. *et al.* Long-term transvaginal ultrasonographic endometrial follow-up in postmenopausal breast cancer patients with tamoxifen treatment. **Gynecol Oncol**, v. 74, n. 2, p. 222-226, Aug. 1999.

NASU, K. *et al.* Tumorigenic effects of tamoxifen on the female genital tract. **Clin Med Pathol**, v. 1, p. 17-34, 2008.

OZELCI, R. *et al.* The significance of sonographically thickened endometrium in asymptomatic postmenopausal women. **Obstet Gynecol Sci**, v. 62, n. 4, p. 273-279, Jul. 2019.

PENNANT, M.E. *et al.* Premenopausal abnormal uterine bleeding and risk of endometrial cancer. **Bjog**, v. 124, n. 3, p. 404-411, Feb. 2017.

PRACTICE BULLETIN N°. 128: diagnosis of abnormal uterine bleeding in reproductive-aged women. **Obstet Gynecol**, v. 120, n. 1, p. 197-206, Jul. 2012.

REEVES, G.K. *et al.* Cancer incidence and mortality in relation to body mass index in the Million Women Study: cohort study. **BMJ**, v. 335, n. 7630, p. 1134, Dec. 2007.

SACCARDI, C. *et al.* Endometrial surveillance in tamoxifen users: role, timing and accuracy of hysteroscopic investigation: observational longitudinal cohort study. **Endocr Relat Cancer**, v. 20, n. 4, p. 455-462, Aug. 2013.

SACCARDI, C. *et al.* New Light on Endometrial Thickness as a Risk Factor of Cancer: What Do Clinicians Need to Know? **Cancer Manag Res**, v. 14, p. 1331-1340, 2022.

SARIOGLU, E. *et al.* The relationship of endometrial pathologies with endometrial thickness and inflammatory markers in breast cancers using tamoxifen. **Arch Gynecol Obstet**, v. 307, n. 2, p. 565-571, Feb. 2023.

SMITH-BINDMAN, R.; WEISS, E.; FELDSTEIN, V. How thick is too thick? When endometrial thickness should prompt biopsy in postmenopausal women without vaginal bleeding. **Ultrasound Obstet Gynecol**, v. 24, n. 5, p. 558-565, Oct. 2004.

STRAUSS, H.G. *et al.* Significance of endovaginal ultrasonography in assessing tamoxifen-associated changes of the endometrium. A prospective study. **Acta Obstet Gynecol Scand**, v. 79, n. 8, p. 697-701, Aug. 2000.

SWERDLOW, A.J.; JONES, M.E. Tamoxifen treatment for breast cancer and risk of endometrial cancer: a case-control study. **J Natl Cancer Inst**, v. 97, n. 5, p. 375-384, Mar. 2005.

TIMMERMANS, A. *et al.* Endometrial thickness measurement for detecting endometrial cancer in women with postmenopausal bleeding: a systematic review and meta-analysis. **Obstet Gynecol**, v. 116, n. 1, p. 160-167, Jul. 2010.

TSUDA, H. *et al.* Measurement of endometrial thickness in premenopausal women in office gynecology. **Reprod Med Biol**, v. 17, n. 1, p. 29-35, Jan. 2018.

VALENZANO MENADA, M. *et al.* Evaluation of endometrial thickness in hormone receptor positive early stage breast cancer postmenopausal women switching from adjuvant tamoxifen treatment to anastrozole. **Breast**, v. 17, n. 6, p. 631-636, Dec. 2008.

VAN HANEGEM, N. *et al.* The accuracy of endometrial sampling in women with postmenopausal bleeding: a systematic review and meta-analysis. **Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol**, v. 197, p. 147-155, Feb. 2016.

VOSSE, M. *et al.* Endometrial disorders in 406 breast cancer patients on tamoxifen: the case for less intensive monitoring. **Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol**, v. 101, n. 1, p. 58-63, Feb. 10 2002.

VROOM, A.J. *et al.* Endometrial sampling before or after saline contrast sonohysterography in women with postmenopausal bleeding (ESPRESSO trial): A multicenter randomized controlled trial. **Acta Obstet Gynecol Scand**, v. 100, n. 7, p. 1258-1264, Jul. 2021.

WIJAYABAHU, A.T.; EGAN, K.M.; YAGHJYAN, L. Uterine cancer in breast cancer survivors: a systematic review. **Breast Cancer Res Treat**, v. 180, n. 1, p. 1-19, Feb. 2020.

ZHANG, G. *et al.* Value of endometrial thickness in diagnosis of endometrial hyperplasia during selective estrogen receptor modulator therapy in premenopausal breast cancer patients. **J Gynecol Obstet Hum Reprod**, v. 50, n. 8, p. 101929, Oct. 2021.

APÊNDICES E ANEXO

Apêndice A - Termo de consentimento livre e esclarecido

PROJETO DE PESQUISA

AVALIAÇÃO DO ENDOMÉTRIO DE MULHERES USUÁRIAS DE TAMOXIFENO DEVIDO AO CÂNCER DE MAMA: CORRELAÇÃO ENTRE ACHADOS ULTRASSONOGRÁFICOS, HISTEROSCÓPICOS E HISTOLÓGICOS.

Você está sendo convidada a participar voluntariamente de um estudo científico com a proposta de ANALISAR A CONDIÇÃO ENDOMETRIAL EM DECORRÊNCIA DO USO DE TAMOXIFENO PARA CÂNCER DE MAMA.

DADOS PESSOAIS

Nome: _____

DN: _____ CI: _____

OBJETIVOS DO ESTUDO

Correlacionar a ultrassonografia transvaginal, a aparência macroscópica da cavidade uterina e o diagnóstico histológico obtido a partir da biópsia endometrial, se indicada. Analisar as complicações e a tolerabilidade associada à histeroscopia diagnóstica ambulatorial. Correlacionar o tempo de uso do tamoxifeno com a espessura endometrial e os achados histeroscópicos.

JUSTIFICATIVA E RELEVÂNCIA DO PROJETO

O uso do tamoxifeno está relacionado a alterações proliferativas do endométrio (camada interna do útero), entretanto, a utilização do US seriado para avaliação do endométrio ainda é ponto de controvérsia. Este projeto visa conhecer melhor os achados ecográficos e histeroscópicos em mulheres com passado de câncer de mama e usuárias de tamoxifeno, buscando a padronização de melhores

recomendações de propedêutica (exames) e acompanhamento das anormalidades identificadas (repetição de exames ou tratamento).

PROCEDIMENTOS DO ESTUDO

Caso você concorde em participar deste estudo, serão realizados: exame ginecológico e ultrassonografia transvaginal. Esses procedimentos serão realizados no Hospital das Clínicas da UFMG em Belo Horizonte-MG. O seu tratamento será o mesmo caso você participe ou não. Se for observado um padrão endometrial alterado (espessura endometrial maior que 8 mm e/ou aparência fora do habitual), você será submetida à histeroscopia diagnóstica. Todas as histeroscopias ambulatoriais serão realizadas no Serviço de Histeroscopia do Hospital das Clínicas da UFMG - 9º andar - com horário previamente agendado. Caso exista a indicação de histeroscopia cirúrgica, esse procedimento poderá ter sua autorização para outro serviço, por intermédio da Central de Internação.

Caso seja necessária a histeroscopia, o procedimento será explicado pelo médico assistente e será realizada após sua concordância.

ACOMPANHAMENTO, ASSISTÊNCIA E RESPONSÁVEIS

Todo o acompanhamento das pacientes participantes deste estudo será realizado pelo Serviço de Mastologia do Hospital das Clínicas da UFMG, sob responsabilidade direta do Dr. Clécio Ênio Murta de Lucena, pelo Serviço de Ginecologia da mesma instituição, sob responsabilidade da Dr^a. Júnia Franco de Oliveira Neves ou outro membro do serviço por eles designado.

CARÁTER CONFIDENCIAL DOS REGISTROS

Além da equipe de saúde que cuidará de você, seus registros médicos poderão ser consultados pelo Comitê de Ética da instituição de vínculo deste estudo (Universidade Federal de Minas Gerais e Hospital das Clínicas da UFMG) e equipe de pesquisadores envolvidos. Seu nome NÃO será revelado, ainda que informações de seu registro médico possam vir a ser utilizados para propósitos educativos ou de publicação científica, que ocorrerão independentemente dos resultados obtidos.

TRATAMENTO MÉDICO EM CASO DE DANO

Todo e qualquer dano decorrente do desenvolvimento desta pesquisa e que necessite de atendimento médico ficará a cargo da instituição e equipe responsável ou profissionais por eles designados, desde que sejam rigorosamente seguidas as orientações definidas e associadas aos procedimentos propostos.

GARANTIA DE ESCLARECIMENTOS

A pessoa responsável pela obtenção deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido lhe explicou claramente o conteúdo destas informações e se colocou à disposição para responder às suas perguntas sempre que surgirem novas dúvidas. Se preferir, converse com seus familiares, amigos e com a equipe médica responsável antes de tomar uma decisão (Dr^a. Júnia Franco de Oliveira Neves: - 31- 9xxxx.xxxx, de 07:00 às 19:00).

Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa (COEP) do HC-UFMG. No caso de dúvidas éticas, você também pode entrar em contato com:

COEP-UFMG: (31) 3409 4592, coep@prpq.ufmg.br. Av. Antônio Carlos, 6.627, Unidade Administrativa II, 2^o andar, sala 2005, *Campus* Pampulha, Belo Horizonte- MG, CEP 31270-901.

Se você é paciente do Hospital da Baleia: com o comitê ético do Hospital da Baleia – Fundação Benjamin Guimarães: cpe@hospitaldabaleia.org.br.

Você poderá retirar seu consentimento a qualquer momento. Se decidir interromper sua participação durante a pesquisa, a equipe de pesquisadores deve ser comunicada. Você pode ter acesso a qualquer resultado relacionado a esta pesquisa. Se tiver interesse, poderá receber uma cópia deste termo. Você não terá quaisquer custos ou despesas (gastos) pela sua participação nos procedimentos da pesquisa.

CONSENTIMENTO

Li as informações acima e entendi o propósito da solicitação de permissão para o uso das informações contidas no meu registro médico e das informações relacionadas à minha participação neste projeto de pesquisa.

Tive a oportunidade de fazer perguntas e todas foram respondidas. Ficaram claros para mim quais são os procedimentos a serem realizados, riscos e a garantia de esclarecimentos permanentes.

Ficou claro também que a minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso aos dados. Entendo que meu nome não será publicado.

Nome do participante: _____

Assinatura:

Data: ___/___/_____

Nome do responsável pelo participante: _____

Assinatura:

Data: ___/___/_____

Eu, por intermédio deste, dou livremente o meu consentimento para participar desta pesquisa e poderei retirar esse consentimento a qualquer momento, sem penalidade ou perda de qualquer benefício.

Eu, abaixo assinado, expliquei completamente os detalhes relevantes desta pesquisa à paciente indicada e/ou pessoa autorizada para consentir por ela. Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o seu consentimento livre e esclarecido para a participação desta pesquisa. Este documento foi feito em duas vias, contendo duas páginas.

Nome do responsável pela obtenção do termo: _____

Assinatura do responsável pela obtenção do termo:

Data: ___/___/_____.

Apêndice B - Ficha de levantamento para pesquisa

Avaliação do endométrio de mulheres usuárias de tamoxifeno devido a câncer de mama

Data: ___/___/___

Nome: _____

Pront HC: _____

Idade: _____ Paridade: _____ Peso: _____ Estatura: _____

Tel: _____ DN: ___/___/___

1- Menopausa no início do tratamento:

() Não () Sim

DUM: _____ () 0 a 5 anos () 5 anos e 1 dia a 10 anos () Acima de 10 anos

Se não, já percebia sintomas de climatério? (ondas de calor + irregularidade menstrual)

() Não () Sim

2- Sangramento uterino anormal:

() Não () Sim

3- Uso prévio de terapia de reposição hormonal:

() Não () Sim

Quais? () Não se aplica () Estrógeno + Progesterona () Estrógeno

() Progesterona () Estrogênio vaginal () Testosterona () Fitoterápico

4- Uso prévio de anticoncepcional hormonal:

() Não () Sim () Anticoncepcional combinado () Anticoncepcional- progestágeno.

5- Nome do hormônio e dosagem:

() Não se aplica

Nome	1-	2-	3-
Dosagem			
Tempo de uso			

6- Doenças:

() Nenhuma () DM () HAC () Hipercolesterolemia

() Obesidade () Tromboembolismo () AVC () Endometriose

() Outras: _____

7- Medicamentos em Uso:

() Nenhum () Insulina () Antidiabético oral () Anti-hipertensivo

() Anticoagulante () Hormônio tireoidiano () Quimioterápico

() Outros: _____

Nome dos medicamentos e dosagem:

8- Data de início do tamoxifeno:

___/___/___ Dose: _____

9-Tratamento:

- QT neoadjuvante QT adjuvante Radioterapia
 Mastectomia Setorectomia Esvaziamento axilar

10- Vícios:

- Nenhum Tabagismo Etilismo
 Drogas ilícitas: Quais: _____

11- Cirurgias prévias:

- Nenhuma Curetagem pós-aborto Curetagem semiótica Cesariana
 Histeroscopia (indicação: _____)
 Ooforectomia Outra: _____

ACHADOS AO ULTRASSOM:

DATA: ____/____/____

MÉDICO EXECUTANTE: _____

1- Espessura do endométrio: _____ mm

2- Características do endométrio:

- Não descrito Homogêneo Heterogêneo
 Bem delimitado Invasor
 Outra. Qual: _____

3- Imagem vegetante:

- Não No canal cervical Na cavidade uterina
 Outro: _____
 Sugestivo de mioma Sugestivo de pólipos A esclarecer
 Outro: _____

5- Pólipo-medida (longitudinal e transversal): _____

- Não descrito < 10 mm 10,1- 5 mm 15,1-20 mm Acima de 20 mm

6- Doppler do pólipo:

- Não descrito Avascular Vascular

HISTEROSCOPIA AMBULATORIAL:

DATA: ____/____/____

1- Achados:

- Não se aplica

Aspecto do endométrio:

- Atrófico Proliferativo Endométrio difusamente espessado - hiperplásico
 Atrofia com espessamento focal Pólipo Suspeita de câncer

Vascularização: aumentada pouco vascularizado

- Outros: _____

2- Dificuldades:

- Não se aplica Nenhuma Dor
 Estenose cervi Sangrament Lesão muito grande
 Outra: _____

4- Biópsia:

- Não se aplica Não Aspiração por cateter (sonda)
 Aspiração por AMIU Aspiração por Pipelle Novak
 Bettocchi Polipectomia
 Outro: _____

5- Anestesia:

() Não se Aplica () Não () Paracervical () Cervical

6-Anatomopatológico (data: _____) _____

HISTEROSCOPIA CIRÚRGICA:

DATA: ____/____/____

1-Achados:

Endométrio:

() Atrófico () Proliferativo () Endométrio difusamente espessado - hiperplásico

() Atrofia com espessamento focal () Pólipo () Suspeita de câncer

Vascularização: () aumentada () pouco vascularizado

() Outros: _____

2- Dificuldades:

() Não se aplica () Nenhuma

() Estenose cervical () Sangramento () Lesão muito grande

() Outra: _____

4- Biópsia:

() Não se aplica () Não () Polipectomia () Miomectomia

() Biópsia endometrial com ressectoscópio () Curetagem

() Outro: _____

5- Anestesia:

() Não se Aplica () Bloqueio regional () Geral endovenosa () Geral

6-Anatomopatológico (data: _____) _____

Anexo A - Carta de aprovação do Coep

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DO ENDOMÉTRIO DE MULHERES USUÁRIAS DE TAMOXIFENO DEVIDO A CÂNCER DE MAMA. CORRELAÇÃO ENTRE ACHADOS ULTRASSONOGRÁFICOS, HISTEROSCÓPICOS E HISTOLÓGICOS.

Pesquisador: Clécio Enio Murta de Lucena

Área Temática:

Versão: 4

CAAE: 26397219.4.0000.5149

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.611.239

Apresentação do Projeto:

Justificativa da Emenda (PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1978344_E2.pdf0: Inclusão de centro coparticipante, Hospital da Baleia, Belo Horizonte, para coleta de dados em prontuários de pacientes submetidas a histeroscopia cirúrgica por alteração endometrial ou sangramento uterino anormal, com relato de uso atual de tamoxifeno e passado de câncer de mama.

Objetivo da Pesquisa:

Não foram alterados nesta emenda.

São apresentados em PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1978344_E2.pdf:

"Objetivo Primário: Avaliar o endométrio de mulheres com passado de câncer de mama e usuárias de tamoxifeno, estabelecendo a correlação entre achados ecográficos e histeroscópicos do estudo endometrial, com as manifestações clínicas e o diagnóstico histológico.

Objetivo Secundário: Correlacionar a medida da espessura endometrial na ultrassonografia transvaginal com o diagnóstico histológico obtido a partir da histeroscopia diagnóstica. Descrever os achados de imagem identificados na ultrassonografia transvaginal com a aparência macroscópica da cavidade endometrial visto na histeroscopia. Correlacionar o diagnóstico macroscópico da análise visual da cavidade endometrial pela histeroscopia com o diagnóstico histológico final. Analisar as complicações e a tolerabilidade associada a histeroscopia diagnóstica ambulatorial em mulheres usuárias de Tamoxifeno. Avaliar o tempo de uso do Tamoxifeno com a

Endereço: Av. Presidente Antonio Carlos, 6627 2º. Andar 2 Sala 2005 2 Campus Pampulha

Bairro: Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901

UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 5.611.239

espessura endometrial e os achados histeroscópicos."

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Não foram alterados nesta emenda.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Centro coparticipante na Plataforma Brasil: Hospital da Baleia/ Fundação Benjamin Guimarães.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

CartaEmenda.pdf: justificativa da emenda de inclusão de centro coparticipante.

A anuência institucional não foi anexada, contudo, considera-se que a instituição possui a autonomia de aprovar o projeto em seu cenário, e como será submetido em comitê de ética próprio, esclarecemos que não haver óbice ético a este comitê.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Emenda aprovada.

Considerações Finais a critério do CEP:

Tendo em vista a legislação vigente (Resolução CNS 466/12), o CEP-UFMG recomenda aos Pesquisadores: comunicar toda e qualquer alteração do projeto e do termo de consentimento via emenda na Plataforma Brasil, informar imediatamente qualquer evento adverso ocorrido durante o desenvolvimento da pesquisa (via documental encaminhada em papel), apresentar na forma de notificação relatórios parciais do andamento do mesmo a cada 06 (seis) meses e ao término da pesquisa encaminhar a este Comitê um sumário dos resultados do projeto (relatório final).

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_197834_4_E2.pdf	23/08/2022 09:59:54		Aceito
Outros	CartaEmenda.pdf	23/08/2022 09:58:43	Clécio Enio Murta de Lucena	Aceito
Outros	PDFpendenciasProjTamxEndometrio.pdf	13/06/2020 10:24:04	Clécio Enio Murta de Lucena	Aceito
Outros	ParecerGEPprojTAMxEndometrio.pdf	31/05/2020 19:18:31	Clécio Enio Murta de Lucena	Aceito
Outros	ParecerUGONprojTAMxEndometrio.pdf	31/05/2020 19:18:05	Clécio Enio Murta de Lucena	Aceito
TCLE / Termos de	pdfTCLEprojTamoxifenoXEndom.pdf	31/05/2020	Clécio Enio Murta	Aceito

Endereço: Av. Presidente Antonio Carlos, 6627 2º. Andar Sala 2005 Campus Pampulha
Bairro: Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901
UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE
Telefone: (31)3409-4592 **E-mail:** coep@prpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 5.611.239

Assentimento / Justificativa de Ausência	pdfTCLEprojTamoxifenoXEndom.pdf	19:17:03	de Lucena	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	pdfProjTamoxifenoXEndom.pdf	31/05/2020 19:16:33	Clécio Enio Murta de Lucena	Aceito
Outros	SOLICITACAOPRORPRAZOS.pdf	26/03/2020 06:48:15	Clécio Enio Murta de Lucena	Aceito
Outros	FolhaRostoFinalprojCM_Endometrio_TAM.pdf	20/11/2019 07:40:18	Clécio Enio Murta de Lucena	Aceito
Outros	ParecerAprovacaoGOBprojCM_Endometrio_tam.pdf	20/11/2019 07:38:40	Clécio Enio Murta de Lucena	Aceito
Folha de Rosto	FolhadeRostoProjTAMeEndometrio.pdf	14/09/2019 20:17:06	Clécio Enio Murta de Lucena	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BELO HORIZONTE, 29 de Agosto de 2022

Assinado por:

Crissia Carem Paiva Fontainha
(Coordenador(a))

Endereço: Av. Presidente Antonio Carlos, 6627 2º. Andar 2 Sala 2005 2 Campus Pampulha

Bairro: Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901

UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br