

**Universidade Brasil – Campus Itaquera**  
**Instituto Científico e Tecnológico da Universidade Brasil**  
**Programa de Pós-Graduação em Engenharia Biomédica**

**FABIANA ALVAREZ DOMICINIANO**

**ACHADOS DE ULTRASSONOGRAFIA 3D COM POWER DOPPLER  
EM PACIENTES COM SANGRAMENTO UTERINO PÓS MENOPAUSA  
– UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DE LITERATURA COM  
METANÁLISE**

*3D ULTRASONOGRAPHY FINDINGS WITH POWER DOPPLER IN  
PATIENTS WITH UTERINE BLEEDING AFTER MENOPAUSE - A  
SYSTEMATIC LITERATURE REVIEW WITH METANALYSIS*

São Paulo, SP

2021

**FABIANA ALVAREZ DOMICINIANO**

**ACHADOS DE ULTRASSONOGRAFIA 3D COM POWER DOPPLER  
EM PACIENTES COM SANGRAMENTO UTERINO PÓS MENOPAUSA  
– UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DE LITERATURA COM  
METANÁLISE**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Engenharia Biomédica da Universidade Brasil, como parte dos requisitos necessários para obtenção do título de Mestre em Engenharia Biomédica

Profa. Dra. Priscila Pereira Fávero  
**Orientador**

Prof. Dr. Ricardo Scarparo Navarro  
**Coorientador**

São Paulo – SP  
2021

Ficha catalográfica elaborada pelo Sistema de Bibliotecas da Universidade Brasil,  
com os dados fornecidos pelo (a) autor (a).

D713a DOMICINIANO, Fabiana Alvarez

Achados de ultrassonografia 3D com Power Doppler em pacientes com sangramento uterino pós menopausa – uma revisão sistemática de literatura com metanálise / Fabiana Alvarez Domiciniano -- São Paulo: Universidade Brasil, 2021.

62 p. : il. color.

Dissertação de Mestrado defendida no Programa de Pós-graduação do Curso de Engenharia Biomédica da Universidade Brasil.

Orientação: Profa. Dra. Priscila Pereira Fávero.

Coorientação: Prof. Dr. Ricardo Scarparo Navarro.

1. Câncer de Endométrio. 2. Ultrassom; 3D. 4. Power Doppler I. Fávero, Priscila Pereira. II. Navarro, Ricardo Scarparo. III. Título.

CDD 620.82



## TERMO DE APROVAÇÃO

FABIANA ALVAREZ DOMICIANO

**"ACHADOS DE ULTRASSONOGRAFIA 3D COM POWER DOPPLER EM PACIENTES  
COM CÂNCER DE ENDOMÉTRIO – UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DE LITERATURA  
COM METANÁLISE"**

Dissertação aprovada como requisito parcial para obtenção do título de **Mestre no Programa de Pós-Graduação em Engenharia Biomédica** da Universidade Brasil, pela seguinte banca examinadora:

Prof.(a). Dr.(a) Priscila Pereira Fávero (presidente-orientadora)

Prof.(a). Dr.(a) Ricardo Scarparo Navarro (UNIVERSIDADE BRASIL)

Prof.(a). Dr.(a) Lázaro Pinto Medeiros Neto (UNIVERSIDADE BRASIL)

Prof.(a). Dr.(a) Francílio de Carvalho Oliveira (CENTRO UNIVERSITÁRIO UNINOVAFAPÍ)

São Paulo, 26 de novembro de 2020  
Presidente da Banca Prof(a). Dr(a) Priscila Pereira Fávero

Houve alteração do Título: sim ( ) não ( ):

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_



## Termo de Autorização

### Para Publicação de Dissertações e Teses no Formato Eletrônico na Página WWW do Respectivo Programa da Universidade Brasil e no Banco de Teses da CAPES

Na qualidade de titular(es) dos direitos de autor da publicação, e de acordo com a Portaria CAPES no. 13, de 15 de fevereiro de 2006, autorizo(amos) a Universidade Brasil a disponibilizar através do site <http://www.universidadebrasil.edu.br>, na página do respectivo Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu*, bem como no Banco de Dissertações e Teses da CAPES, através do site <http://bancodeteses.capes.gov.br>, a versão digital do texto integral da Dissertação/Tese abaixo citada, para fins de leitura, impressão e/ou *download*, a título de divulgação da produção científica brasileira.

A utilização do conteúdo deste texto, exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, fica condicionada à citação da fonte.

Título do Trabalho: **“ACHADOS DE ULTRASSONOGRAFIA 3D COM POWER DOPPLER EM PACIENTES COM CÂNCER DE ENDOMÉTRIO – UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DE LITERATURA COM METANÁLISE”**

Houve alteração do Título: sim ( ) não ( x)

Autor(es):

Discente: **Fabiana Alvarez Domiciano**

Assinatura: \_\_\_\_\_

Orientador(a): **Prof. Dr. Priscila Pereira Fávero**

Assinatura: \_\_\_\_\_

Coorientador(a): **Prof. Dr. Ricardo Scarparo Navarro**

Assinatura: \_\_\_\_\_

Data: 26/11/2020

## **DEDICATÓRIA**

Dedico este trabalho à minha mãe Maria, verdadeiramente a maior mestra da minha vida. À minha irmã gêmea Fernanda, exemplo de coragem e perseverança por nunca desistir, mesmo após a recidiva do câncer de mama, durante a gravidez em plena pandemia por Coronavírus. Ao meu marido Antonio e meus filhos José, João e Cadu, pelo amor e felicidade que me inspiram todos os dias. À minha orientadora Priscila, por todo carinho e incentivo, ao meu co-orientador Ricardo pela oportunidade e aos meus amigos do grupo AEE pela colaboração e paciência.

*“A ciência nunca resolve um problema sem  
criar pelo menos outros dez”.*

**George Bernard Shaw**

## RESUMO

**Introdução:** Recentemente foram introduzidos como ferramenta diagnóstica para o Câncer Endometrial (CE) os achados do ultrassom 3D com Power Doppler. Tendo isso em vista, o objetivo principal desta revisão sistemática foi avaliar os achados de ultrassom power doppler – Volume Endometrial (VE), Índice de Fluxo Vascular (IFV), Índice de Vascularização (IV) e Índice de Fluxo (IF) - para determinar se esses parâmetros podem melhorar a detecção de CE e estimar, a partir de uma metanálise, os valores da média combinada desses parâmetro para pacientes com achados benignos e malignos. **Método:** Realizamos Revisão Sistemática de acordo com as diretrizes de itens de relatório preferidos para revisões sistemáticas e meta-análises (PRISMA) limitada as línguas inglês, português e espanhol de estudos publicados entre janeiro de 2000 a janeiro de 2020. Uma estimativa combinada da mediana geral dos achados do US com Power Doppler das pacientes do grupo benigno e maligno foi calculada usando um modelo de efeitos aleatórios com ponderação de variância inversa e visualizada usando um Forest Plot. **Resultados:** 6 estudos foram incluídos nesta metanálise o que resultou em um total de 652 mulheres com sangramento uterino no período pós-menopausa. A estimativa média combinada de volume endometrial para mulheres com achados benignos foi de 4,51 mL (IC 95% 3,10 – 5,91). A estimativa média combinada para achados malignos foi de 8,42 mL (IC 95% 6,11 – 10,74). A média combinada de VI no grupo benigno foi de 4,04 (IC 95% 2,05 – 6,04) enquanto no maligno foi de 14,04 (IC 95% 10,65 – 17,43). Para o índice de fluxo a média combinada para o grupo benigno foi de 21,67 (IC 95% 16,95 – 26,38). A média combinada para achados malignos foi de 27,84 (IC 95% 22,78 – 32,90). Por fim, para o VFI a média combinada para os endométrios com achados de malignidade foi de 4,458 (IC 95% 1,41 – 7,49). Foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre a média combinada dos grupos ( $p < 0,001$ ). **Conclusão:** Até o presente momento, este é o primeiro estudo que se propôs a estimar valores médios dos achados de ultrassom 3D com Power Doppler a partir da combinação dos estudos descritos na literatura e também é a primeira revisão sistemática específica a incluir todos os dados do US 3D Power Doppler A estimativa média combinada de cada um desses parâmetros é de extrema importância para a prática clínica.

**Palavras-chave:** Câncer de Endométrio; Ultrassom; 3D; Power Doppler.

## ABSTRACT

**Introduction:** Recently, 3D ultrasound findings with Power Doppler have been introduced as a diagnostic tool for Endometrial Cancer (EC). With this in mind, the main objective of this systematic review was to evaluate the findings of ultrasound power doppler - Endometrial Volume (LV), Vascular Flow Index (IFV), Vascularization Index (IV) and Flow Index (IF) - to determine whether these parameters can improve the detection of FB and estimate, from a meta-analysis, the combined mean values of these parameters for patients with benign and malignant findings. **Method:** We conducted a systematic review according to the preferred reporting item guidelines for systematic reviews and meta-analyzes (PRISMA) limited to the English, Portuguese and Spanish languages of studies published between January 2000 and January 2020. A combined estimate of the median The overall findings of the US with Power Doppler of patients in the benign and malignant group were calculated using a random effects model with inverse variance weighting and visualized using a Forest Plot. **Results:** 6 studies were included in this meta-analysis which resulted in a total of 652 women with uterine bleeding in the post-menopausal period. The combined mean endometrial volume estimate for women with benign findings was 4.51 mL (95% CI 3.10 - 5.91). The combined mean estimate for malignant findings was 8.42 mL (95% CI 6.11 - 10.74). The combined mean of VI in the benign group was 4.04 (95% CI 2.05 - 6.04) while in the malignant group it was 14.04 (95% CI 10.65 - 17.43). For the flow index, the combined mean for the benign group was 21.67 (95% CI 16.95 - 26.38). The combined mean for malignant findings was 27.84 (95% CI 22.78 - 32.90). Finally, for the VFI the combined mean for the endometriums with malignancy findings was 4.458 (95% CI 1.41 - 7.49). A statistically significant difference was found between the combined mean of the groups ( $p < 0.001$ ). **Conclusion:** To date, this is the first study that has proposed to estimate average values of 3D ultrasound findings with Power Doppler from the combination of studies described in the literature and it is also the first specific systematic review to include all data from the US 3D Power Doppler The combined average estimate of each of these parameters is extremely important for clinical practice.

**Keywords:** Endometrial cancer; Ultrasound; 3D; Power Doppler

## **DIVULGAÇÃO E TRANSFERÊNCIA DE CONHECIMENTO**

O sangramento pós-menopausa é uma condição comum, afetando aproximadamente 10% das mulheres pós-menopausa, na investigação desse sintoma é extremamente importante investigar o câncer de endométrio. A detecção precoce do câncer é uma estratégia para encontrar um tumor numa fase inicial e, assim, possibilitar maior chance de tratamento. Essa detecção pode ser feita por meio da investigação com exames clínicos, laboratoriais ou radiológicos. Recentemente começou a ser integrado a prática a investigação a partir dos achados de ultrassom 3D com Power Doppler. O presente estudo, reuniu estudos já realizados sobre o tema e os analisou em conjunto, o que é chamado como metanálise. A partir dessa combinação, foram encontradas diferenças significativas nos parâmetros: volume endometrial, índice de vascularização e índice de vascularização-fluxo entre pacientes com doenças benignas e malignas. Esses achados sugerem o que já havia sido descrito em estudos histológicos do câncer endometrial, que existe maior vascularização e maior fluxo dentro desses vasos em tecidos malignos. Deste modo, o presente estudo pode auxiliar profissionais que trabalham com o tema, pois demonstrou a utilidade prática do ultrassom 3D com Power Doppler.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Exemplificação da medida da espessura do Endométrio na US-2D .....	28
Figura 2 - Exemplo da utilização do power doppler em uma paciente com diagnóstico de câncer de endométrio.....	32
Figura 3 - Artigos identificados e avaliados para elegibilidade .....	38
Figura 4 - Demonstração gráfica do risco de viés em cada domínio do QUADAS-2 para os estudos incluídos.....	39
Figura 5 - Média Combinada do Volume Endometrial e as média e intervalos de confiança de 95% reportadas pelos estudos incluídos na análise. (A) Benigno, (B) Maligno.....	43
Figura 6 - Média Combinada do índice de Vascularização ( <i>Vascular Index</i> ) e as média e intervalos de confiança de 95% reportadas pelos estudos incluídos na análise. (A) Benigno, (B) Maligno.....	44
Figura 7 - Média Combinada do Índice de Fluxo ( <i>Flow Index</i> ) e as média e intervalos de confiança de 95% reportadas pelos estudos incluídos na análise. (A) Benigno, (B) Maligno.....	45
Figura 8 - Média Combinada do Índice de Vascularização-Fluxo ( <i>Vascularization Flow Index</i> ) e as média e intervalos de confiança de 95% reportadas pelos estudos incluídos na análise. (A) Benigno, (B) Maligno .....	46

## **LISTA DE TABELAS**

Tabela 1 - Descrição sistemática dos estudos incluídos na presente metanálise.....40

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ACS	Sociedade Americana de Câncer (do inglês, <i>American Cancer Society</i> )
CE	Câncer Endometrial
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CID 10	Classificação Internacional de Doenças
DM	Diabete mellitus
FIGO	Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (do francês, <i>Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique</i> )
GOG	Grupo de Ginecologia Oncológica (do inglês, <i>Gynecologic Oncology Group</i> )
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
IC	Intervalo de confiança
IDH	Índice de desenvolvimento humano
IMC	Índice de massa corporal
TC	Tomografia computadorizada
TNM	Classificação de Tumores Malignos (do inglês, <i>TNM Classification of Malignant Tumours</i> )
USTV	Ultrassonografia transvaginal
VI	Índice de Vascularização
FI	Índice de Fluxo
VFI	Índice de Fluxo de Vascularização

# SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>16</b>
<b>2. REVISÃO DE LITERATURA .....</b>	<b>19</b>
2.1 SANGRAMENTO UTERINO ANORMAL NA PÓS-MENOPAUSA .....	19
2.2 CAUSAS DE SANGRAMENTO UTERINO ANORMAL DO PERÍODO PÓS-MENOPAUSA .....	19
2.3 PÓLIPOS ENDOMETRIAIS.....	20
2.4 HIPERPLASIA ENDOMETRIAL .....	20
2.5. CÂNCER DE ENDOMETRIO.....	21
2.5.1 Epidemiologia do Câncer de Endométrio .....	21
2.5.2. Etiologia e etiopatogenia do câncer de endométrio .....	21
2.5.3. Fatores de Risco .....	22
2.5.4. Fatores de Proteção.....	24
2.5.5. Investigação Clínica e Diagnóstico .....	24
2.6 INVESTIGAÇÃO ULTRASSONOGRÁFICA EM PACIENTES COM SANGRAMENTO UTERINO NO PERÍODO PÓS MENOPAUSA .....	26
2.6.1. Ultrassonografia Transvaginal 2D (US-2D).....	26
2.6.2 Limitações do US-2D.....	28
2.6.3 Achados de Ultrassonografia Tridimensional e Angiografia Power Doppler .....	28
<b>3. OBJETIVOS.....</b>	<b>33</b>
3.1 OBJETIVO GERAL: .....	33
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	33
<b>4. MÉTODO .....</b>	<b>34</b>
4.1. PROTOCOLO .....	34
4.2. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO .....	34
4.3. ESTRATÉGIA DE BUSCA.....	35
4.4. SELEÇÃO DOS ESTUDOS .....	35
4.5. EXTRAÇÃO DE DADOS .....	36
4.6. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA DOS ESTUDOS .....	36
4.6. SÍNTESE E ANÁLISE DOS DADOS.....	36
<b>5. RESULTADOS .....</b>	<b>38</b>
5.1. RESULTADOS DA BUSCA .....	38
5.2. QUALIDADE DOS ESTUDOS .....	39
5.2. CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS DA AMOSTRA .....	40
5.3. ANÁLISE DOS ACHADOS DO ULTRASSOM POWER DOPPLER .....	42

5.4. VOLUME ENDOMETRIAL .....	43
5.5. ÍNDICE VASCULARIZAÇÃO .....	44
5.6. ÍNDICE DE FLUXO.....	45
5.7. ÍNDICE DE VASCULARIZAÇÃO-FLUXO .....	46
<b>6. DISCUSSÃO .....</b>	<b>47</b>
<b>7. CONCLUSÃO .....</b>	<b>51</b>
<b>8. REFERÊNCIAS .....</b>	<b>52</b>
<b>APÊNDICE A.....</b>	<b>60</b>
<b>APÊNDICE B .....</b>	<b>62</b>

## 1. INTRODUÇÃO

O sangramento pós-menopausa é uma condição comum, afetando aproximadamente 10% das mulheres pós-menopausa (FELIX; BRINTON, 2018). Embora seu exame exija a exclusão do câncer endometrial (CE), a maioria dos sangramentos no período pós-menopausa tem uma etiologia benigna e menos de 10% dessas mulheres serão diagnosticadas com câncer (CLARKE et al., 2018). Ainda assim, a investigação imediata é crucial, uma vez que a sobrevida em cinco anos para pacientes com CE localizada é de aproximadamente 95%, enquanto metástases regionais e à distância diminuem a sobrevida para menos de 70% e 20%, respectivamente (LONG et al., 2020).

A literatura associa alguns fatores de risco para o CE, como menarca precoce, menopausa tardia e terapia de estrogênio aumentam consideravelmente o risco de câncer do endométrio, assim como a obesidade, o diabetes mellitus e a hipertensão (BURBOS et al., 2010b). Desses fatores, o fator de risco mais prevalente relacionado a essa patologia é a estimulação estrogênica, prolongada e sem interrupções (EWIES; MUSONDA, 2010).

São estimados 6.540 novos casos por ano (2020 – INCA) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020). O sinal mais comum de câncer de endométrio é o sangramento vaginal fora do período menstrual. Sangramento vaginal anormal inclui: sangramento entre os ciclos menstruais; sangramento vaginal mais intenso que o habitual ou qualquer sangramento vaginal em mulher que já se encontra na menopausa. (LEE, D. O.; JUNG; KIM, 2011)

A detecção precoce do câncer é uma estratégia para encontrar um tumor numa fase inicial e, assim, possibilitar maior chance de tratamento. A detecção pode ser feita por meio da investigação com exames clínicos, laboratoriais ou radiológicos.

Atualmente, a ultrassonografia é considerada o método de primeira escolha para mulheres com sangramento pós-menopausa (EPSTEIN et al., 2018). Na última década, o ultrassom tridimensional (US-3D) tornou-se disponível para a prática clínica. Tem sido usado principalmente em obstetrícia (BEGA, G et al., 2001). No entanto, o interesse em ginecologia está aumentando, especificamente em oncologia ginecológica (ALCAZAR, 2005). O ultrassom tridimensional supera algumas das principais limitações do ultrassom bidimensional convencional, que

tradicionalmente é empregado na investigação de pacientes com sangramento pós-menopausa e suspeita de CE (BEGA, George et al., 2003).

Com esta tecnologia o corte de um órgão em qualquer plano desejado pode ser obtido. Com o US-3D, o volume de uma região de interesse pode ser adquirido e armazenado. Este volume pode ser analisado posteriormente de várias maneiras, como navegação virtual, exibição multiplanar e renderização da superfície e da imagem obtida (ABDELKHALEK; MANSOUR; FAROUK, 2016). Outra habilidade importante do US-3D é o cálculo de volume da região de interesse, utilizando o *Virtual Organ Computer-aided AnaLysis* (VOCALTM) (PANDEY et al., 2018). Esses cálculos podem ser obtidas mesmo em estruturas com formato irregular, como é, por exemplo, o endométrio de diversas pacientes com CE. Este método demonstrou maior precisão em relação as estimativas de volume vindas do US-2D (FARRELL et al., 2001).

A vascularização dos tecidos dentro da região de interesse também pode ser avaliada utilizando ultrassom 3D com Power-Doppler (3D-PD) e o programa VOCALTM. Esta técnica permite uma reconstrução tridimensional da rede vascular da região e também fornece cálculos automáticos de três índices vasculares, denominados – Índice de Vascularização (VI), Índice de Fluxo (FI) e Índice de vascularização-fluxo (VFI). Esses índices são baseados e relacionados à quantidade total e relativa de informações do power Doppler (*voxels* – unidades de um gride regular em um espaço tridimensional) dentro do volume de interesse (GALVÁN et al., 2010). O VI reflete a quantidade de vasos dentro do volume de interesse, enquanto reflete a intensidade do fluxo no momento da varredura 3D. O VFI representa o produto do VI e FI e representa o fluxo sanguíneo e a vascularização (EPSTEIN et al., 2018). Existem evidências científicas oriundas de estudos *in vivo* e *in vitro* de que esses achados estejam realmente associados ao número de vasos e ao fluxo dentro do tecido (RAINE-FENNING et al., 2008; RIZZO et al., 2011).

Estas novas abordagens para avaliar a vascularização do tecido são especialmente interessantes em oncologia porque se sabe que a árvore vascular nos tumores malignos costuma ser diferente dos benignos (KONERDING et al., 1999) e a densidade dos microvasos, nomeadamente a angiogênese, no tecido tumoral é maior do que nos benignos tecido (ORRE et al., 1998).

Diversos estudos já descreveram a utilidade e a acurácia desses índices em diferenciar lesões endometriais benignas e malignas, entretanto, não há disponível

valores de corte bem estabelecidos que definam e caracterizem essas lesões. Tendo isso em vista, o objetivo do presente estudo é realizar uma revisão sistemática de literatura sobre os achados de US-3D com Power Doppler e a partir de uma metanálise estimar os valores médios combinados de cada índice em pacientes com sangramento pós-menopausa e compará-los entre achados benignos e malignos.

## 2. REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 SANGRAMENTO UTERINO ANORMAL NA PÓS-MENOPAUSA

A Organização Mundial da Saúde define menopausa como a cessação permanente da menstruação resultante da perda da atividade folicular ovariana (WHO, 1994). Pelo fato de “ciclos” anovulatórios com episódios de amenorreia de vários meses frequentemente precede a menopausa, não há consenso em relação ao intervalo apropriado de amenorréia que precede um episódio de sangramento que permitiria a definição de sangramento uterino (SUA) pós-menopausa. Tradicionalmente, um episódio de sangramento 12 meses após o último período menstrual será considerado como um sangramento pós-menopausa (MUNRO, 2014).

O SUA representa cerca de 5% das visitas de pacientes pós-menopausa ao consultório de ginecologia (MALLINGER; QUICK, 2019). A sua causa mais comum é a atrofia da mucosa vaginal ou do endométrio, entretanto todas as pacientes com esse sintoma devem ser investigadas para outras lesões de endométrio, tais como a hiperplasia endometrial e o câncer de endométrio (CE), estudos têm demonstrado um aumento de sua incidência nas últimas décadas, principalmente na presença de fatores de risco coexistentes, como diabetes, hipertensão e obesidade (DENERIS, 2016). Deste modo, a investigação e o correto diagnóstico dessas lesões é de extrema necessidade.

### 2.2. CAUSAS DE SANGRAMENTO UTERINO ANORMAL DO PERÍODO PÓS-MENOPAUSA

Três grandes estudos demonstraram que as causas mais comuns de sangramento vaginal pós-menopausa são: atrofia do trato genital (44,5–59,0%), pólipos endometriais (9,2– 12,0%), hiperplasia endometrial (EH; 2,0–9,9%) e carcinoma endometrial (5,0 –10,0%) (BURBOS et al., 2010a; GREDMARK et al., 1995; KARLSSON et al., 1995). Outras causas, como lesões vulvares, vaginais e cervicais, endometrite e efeito hormonal devem ser consideradas, porém são mais raras (TURNBULL et al., 2013).

A seguir será descrita uma breve revisão sobre as principais causas de SUA.

### 2.3 PÓLIPOS ENDOMETRIAIS

Pólipos endometriais advêm da hiperplasia de tecidos localizados nas glândulas endometriais e estroma ao redor de um núcleo vascular formando uma projeção frequentemente do fundo uterino e se estendendo em direção ao orifício interno (KIM, K.-R. et al., 2004). Os pólipos podem ser únicos ou múltiplos, medindo de alguns milímetros a centímetros, e podem ser sésseis ou pedunculados. A causa exata dos pólipos é desconhecida, mas as possíveis etiologias incluem fatores genéticos, bioquímicos e hormonais. A prevalência dos pólipos varia de 7,8% a 34,9% das mulheres e parece aumentar com a idade (SAVELLI et al., 2003). A maioria dos pólipos endometriais são benignos, mas uma grande revisão de mais de 10.000 mulheres sugere que a incidência de malignidade é de 1,7% em mulheres na pré-menopausa, enquanto o risco em mulheres na pós-menopausa é de 5,4% (LEE, S. C. et al., 2010). Fatores de risco para pólipos em desenvolvimento incluem idade, uso de tamoxifeno, aumento dos níveis de endógeno ou exógeno estrogênio, obesidade e síndrome de Lynch. Os pólipos endometriais podem ser diagnosticados com precisão usando ultrassom transvaginal (USTV), histeroscopia diagnóstica e histerossalpingografia (MARNACH; LAUGHLIN-TOMMASO, 2019).

### 2.4. HIPERPLASIA ENDOMETRIAL

A hiperplasia do endométrio é definida pela presença de espessamento do endométrio com proliferação de glândulas de tamanho e formato irregulares e aumento da relação tecido glandular/estroma (BARAKAT et al., 2013). Pode ser simples ou complexa, dependendo da arquitetura das glândulas endometriais e da atipia celular que pode estar presente ou ausente. A Organização Mundial da Saúde categoriza hiperplasia endometrial em quatro grupos: hiperplasia simples sem atipia; hiperplasia complexa sem atipia; hiperplasia atípica simples e hiperplasia atípica complexa (SCULLY et al., 1994). Kurman *et al.* (1985) relataram o risco de progressão para carcinoma para os grupos de hiperplasia endometrial acima de 1%, 3%, 8% e 29%, respectivamente. Uma revisão da literatura relatou que 17-52% das amostras de hiperplasia atípica complexa apresentaram carcinoma endometrial concomitante na amostra de histerectomia (TRIMBLE et al., 2006). Um novo sistema de classificação foi proposto recentemente e descreve duas categorias de

hiperplasia: neoplasia intraepitelial endometrial, que representa uma verdadeira condição pré-cancerosa, e hiperplasia endometrial que engloba alterações endometriais devido ao efeito anovulatório ou persistente do estrogênio (MUTTER, 2000).

## 2.5. CÂNCER DE ENDOMETRIO

### 2.5.1 Epidemiologia do Câncer de Endométrio

O Câncer de Endométrio (CE) é o sexto câncer mais frequente entre as mulheres no mundo, sendo o segundo câncer genital mais frequente, acometendo principalmente mulheres no período pós-menopausa, entretanto 14% dos casos ocorrem em mulheres na pré-menopausa e 5% em mulheres com menos de 40 anos de idade (HUIJGENS; MERTENS, 2013). O CE é a doença ginecológica mais comum nos Estados Unidos, com taxas de incidência ascendentes, provavelmente devido ao aumento da prevalência de seus fatores de risco, como a obesidade, Diabetes Mellitus (DM) e Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) e pelo aumento na expectativa de vida (LONG et al., 2020). No Brasil, estima-se a ocorrência de 6.600 novos casos diagnosticados apenas em 2020. A mortalidade estimada é de 1,8% (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020).

A idade média do diagnóstico nos EUA é de 62 anos. A maioria das mulheres (67%) com CE são diagnosticadas em um estágio inicial com câncer confinado ao útero. Aproximadamente 21% terão disseminação regional para linfonodos pélvicos e órgãos circundantes (por exemplo, estruturas anexiais), e cerca de 8% terão disseminação distante metástases (MORICE et al., 2016).

### 2.5.2. Etiologia e etiopatogenia do câncer de endométrio

O CE é uma doença heterogênea e de etiologia não bem estabelecida. A hipótese de um modelo dualístico, proposta por Bokhman et al. (1983), sugere que existam dois grupos distintos de doença (BOKHMAN JV., 1983):

- Tipo I: representado pelo adenocarcinoma endometrióide de baixo grau (grau 1 e 2), mais frequente e de melhor prognóstico. Secundário a hiperplasia atípica do endométrio ou neoplasia intraepitelial endometrial (NIE), com

fisiopatologia baseada na prolongada estimulação do estrogênio. Pode apresentar mutações no genéticas e no gene de supressão tumoral PTEN.

- Tipo II: representado pelo adenocarcinoma seroso, de células claras e endometrióide pouco diferenciado. Representam aproximadamente 10% dos casos de câncer de endométrio. Apresentam pior prognóstico e parecem estar associados a uma sequência de mutações genéticas, por exemplo mutação no gene p53. O carcinoma seroso do endométrio pode ser também correlacionado à displasia glandular endometrial (INSTITUTE, 2018).

Os dois tipos podem se desenvolver a partir de pólipos endometriais. (BUELONI-DIAS et al., 2014). Além disso, alguns padrões de expressão genética de expressão de enzimas (como as histonas acetiltransferases e histonas desacetilases). A Sirtuina 1 (SIRT1) pertencente a família das enzimas Sir 2 de histonas desacetilases, em situação de estresse promove a inibição do gene p53 (supressor tumoral) (MARC, 2008).

### **2.5.3. Fatores de Risco**

A literatura associa alguns fatores de risco como menarca precoce, menopausa tardia, idade avançada, terapia de estrogênio aumentam consideravelmente o risco de câncer do endométrio, assim como a obesidade, o diabetes mellitus e a hipertensão (BURBOS et al., 2010b; EWIES; MUSONDA, 2010).

Quanto a idade, o CE é uma doença que afeta principalmente mulheres na pós-menopausa, com idade média de 60 anos no momento do diagnóstico. O pico de incidência específica por idade é de 75 a 79 anos, com 85% dos casos ocorrendo após os 50 anos e apenas 5 % antes dos 40 anos de idade (BARAKAT et al., 2013). Mulheres jovens na pré-menopausa com diagnóstico de CE tendem a ter índice de massa corporal aumentado, ciclos anovulatórios e/ou apresentam predisposição genética para desenvolver CE (PASSARELLO; KURIAN; VILLANUEVA, 2019b).

A síndrome metabólica é um agrupamento de fatores de risco associados a um risco aumentado de diabetes, acidente vascular encefálico, doenças cardíacas e outras condições graves de saúde. Os fatores de risco para a síndrome metabólica incluem HAS, triglicerídeos elevados, colesterol HDL diminuído, obesidade central e hiperglicemia. DM tipo 2 e HAS foram associados a um risco aumentado de CE; no

entanto, acredita-se que esse risco esteja relacionado à obesidade concomitante (BURKE et al., 2014).

A exposição prolongada ao estrogênio, é um fator de risco para CE tipo I. A exposição ao estrogênio pode vir de formas exógenas e endógenas. A exposição exógena inclui terapia de reposição hormonal. A exposição endógena pode ocorrer com anovulação crônica, tumores produtores de estrogênio e obesidade (CLARKE et al., 2018). A seguir estão os fatores de risco associados ao excesso de estrogênio:

**1. Obesidade:** a obesidade é o fator de risco mais proeminente para hiperplasia evoluindo para carcinoma maligno do endométrio (PASSARELLO; KURIAN; VILLANUEVA, 2019a). Acredita-se que a obesidade contribua para o risco de CE devido à conversão periférica excessiva de andrógenos em estrona nas células adiposas. Esse estrogênio adicional causa aumento da proliferação do revestimento endometrial e frequentemente leva à carcinogênese. Além disso, níveis elevados de insulina associados ao excesso de gordura corporal aumentam o crescimento do tumor endometrial, que pode se dar diretamente pela ligação à insulina ou aos receptores do IGF-I, ou indiretamente pela inibição da síntese da globulina de ligação a hormônios sexuais, aumentando assim a biodisponibilidade do estrogênio (BUELONI-DIAS et al., 2014; BURBOS et al., 2010b). Além disso, mulheres obesas na pré-menopausa têm maior probabilidade de sofrer de anovulação crônica, outro fator de risco para CE (PDQ SCREENING AND PREVENTION EDITORIAL BOARD, 2002).

**2. Terapia de Reposição Hormonal:** A reposição de estrogênio por meio de medicamentos para controlar os sintomas da menopausa é um exemplo de exposição exógena ao estrogênio. A reposição de estrogênio isolado pode aumentar o risco de desenvolver CE em até 20 vezes, com a duração do uso aumentando o risco. Esse risco é significativamente reduzido com o uso concomitante de progesterona (THE AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS, 2015).

**3. Fatores Reprodutivos:** O início precoce da menarca (<12 anos), nuliparidade, infertilidade, menopausa tardia e anovulação crônica (por exemplo, síndrome do ovário policístico) são fatores reprodutivos associados ao aumento da exposição ao estrogênio e consequente aumento do risco para CE (PASSARELLO; KURIAN; VILLANUEVA, 2019b).

**4. Terapia com tamoxifeno:** Embora o tamoxifeno reduza significativamente o risco de câncer de mama e recorrência do câncer de mama, o uso da terapia com tamoxifeno também foi associado a um risco aumentado de desenvolver CE (BURKE et al., 2014; KHAFAGA; GOLDSTEIN, 2019). O tamoxifeno é um modulador seletivo do receptor de estrogênio e atua como um antagonista do estrogênio nos tecidos mamários, mas como agonista do estrogênio nos tecidos ósseo e endometrial. A maioria dos estudos demonstrou que o risco relativo aumentado de desenvolver CE para mulheres que tomam tamoxifeno é duas a três vezes maior do que para a população em geral (BURBOS et al., 2010a; KIM, A. et al., 2015). Mulheres que tomam tamoxifeno devem ser prontamente avaliadas ao relatar quaisquer sintomas vaginais anormais; entretanto, nenhum monitoramento adicional além do atendimento ginecológico de rotina é recomendado .

#### **2.5.4. Fatores de Proteção**

Os fatores de proteção estão relacionados com medidas que atenuem ou evitem os fatores de riscos já detalhados. Um destaque para a realização de atividades físicas, que ajudam a manter o peso corporal adequado, com consequente redução dos níveis de estrogênio circulante, melhora da resistência à insulina e redução da inflamação.

#### **2.5.5. Investigação Clínica e Diagnóstico**

Apesar de ser uma doença prevalente, não existem evidências que o rastreamento populacional para neoplasia do endométrio seja efetivo (SHULMAN, 2010). Tanto o *American College of Obstetrics* quanto a *Society of Gynecologic Oncology* concordam que a triagem de rotina para CE não deve ser realizada (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2018). Portanto, o diagnóstico geralmente se dá a partir de investigação clínica de pacientes de maior suspeita, como aquelas no período pós menopausa, em vigência de sangramento vaginal não especificado (OPOLSKIENE; SLADKEVICIUS; VALENTIN, 2009).

##### *2.5.5.1 História Clínica e Exame Físico*

As informações obtidas do histórico da paciente são importantes para identificar a causa do sangramento e avaliar o risco de uma patologia subjacente. O objetivo do exame físico é determinar a causa do sangramento (vulvar, vaginal, cervical, uretral, bexiga ou intestino), avaliar o tamanho do útero e avaliar a presença de massas anexiais. A gravidez deve ser sempre considerada no diagnóstico diferencial em mulheres na pré-menopausa (DENERIS, 2016; MERCÉ et al., 2007; TURNBULL et al., 2013).

As indicações para encaminhamento para atenção secundária devem incluir:

1. todas as mulheres que apresentam sangramento vaginal pós-menopausa;
2. mulheres com 45 anos ou mais com sangramento vaginal irregular;
3. mulheres com menos de 45 anos com sangramento vaginal irregular e fatores de risco para HE ou CE, como síndrome do ovário policístico, obesidade ou uso de tamoxifeno (KHAFAGA; GOLDSTEIN, 2019).

#### *2.5.5.2. Exames Complementares*

Após uma anamnese detalhada, se houver suspeição clínica de CE, deve-se lançar mão e exames complementares. O exame de imagem mais utilizado na prática clínica é a Ultrassonografia (US) com o objetivo de se avaliar a Espessura do Endométrio (EE). O endométrio em mulheres na pós-menopausa é fino na ausência de patologia, devido à falta de estimulação hormonal pelos ovários. A ultrassonografia transvaginal de duas dimensões tem se mostrado em vários estudos um teste útil para a avaliação inicial do endométrio em mulheres sintomáticas na pós-menopausa. A EE de parede dupla é medida em uma visão sagital através da parte mais espessa de uma camada basal para a outra. Para mulheres com uma medição de EE na ultrassonografia abaixo de um limite de corte definido, nenhuma investigação adicional é necessária. Para pacientes com valores de EE maiores que o limite de corte, a biópsia do endométrio deve ser realizada. O próximo tópico abordará especificamente sobre os achados de US no CE.

A biópsia de endométrio é o método padrão-ouro para o diagnóstico de neoplasias do útero, pois a partir desta é possível realizar a análise histopatológica da amostra retirada e definir o diagnóstico (LEE, D. O.; JUNG; KIM, 2011). Esta pode ser realizada através de aspirado endometrial, curetagem uterina ou histeroscopia. Essa última apresenta as menores taxas de falsos negativos, pois além de permitir a retirada de uma amostra de tecido, permite uma inspeção visual

da cavidade uterina, aumentando também a qualidade da amostra retirada, sendo portanto o melhor método (CRITCHLEY et al., 2004).

## 2.6 INVESTIGAÇÃO ULTRASSONOGRÁFICA EM PACIENTES COM SANGRAMENTO UTERINO NO PERÍODO PÓS MENOPAUSA

### 2.6.1. Ultrassonografia Transvaginal 2D (US-2D)

US-2D é um método de imagem apropriado para avaliar mulheres que apresentam sangramento uterino anormal, pois é um método seguro, econômico e amplamente disponível nos serviços de saúde e é capaz de diagnosticar causas estruturais de sangramento uterino anormal por meio do exame da cavidade uterina. O achado mais importante para pacientes com suspeita de CE é a medida da espessura do endométrio (GUPTA et al., 2007; KHAFAGA; GOLDSTEIN, 2019). Antes de abordar especificamente sobre a mensuração da EE, é necessário um breve esclarecimento sobre a fisiologia endometrial.

O endométrio é um tecido que sofre constantes alterações devido a estímulos hormonais extrínsecos, como o uso de tamoxifeno e de terapia de reposição hormonal, e intrínsecos, iniciando com a menarca as alterações correspondentes ao ciclo menstrual até a menopausa, quando então ocorre sua atrofia. A dinâmica endometrial durante o ciclo menstrual decorre de alterações na sua camada funcional. Sua descamação durante a fase menstrual (1º ao 5º dias do ciclo) faz o endométrio atingir menos de 4 mm de espessura. Na fase proliferativa (6º ao 14º dias do ciclo) ela sofre um espessamento e chega a medir de 4 a 8 mm. Após a ovulação o endométrio atinge sua espessura máxima, cerca de 16 mm, caracterizando a fase secretora (BOZZA et al., 2010). Na pós-menopausa o endométrio torna-se inativo por ausência de estímulos hormonais. Nessa fase, a espessura endometrial média é cerca de 4 mm na ausência de reposição hormonal, o que caracteriza a atrofia endometrial, podendo variar em um mesmo paciente em até 4 mm nos exames subseqüentes, embora a média de variação seja de 2 mm (EPSTEIN et al., 2018; LANE; WONG-YOU-CHEONG, 2009).

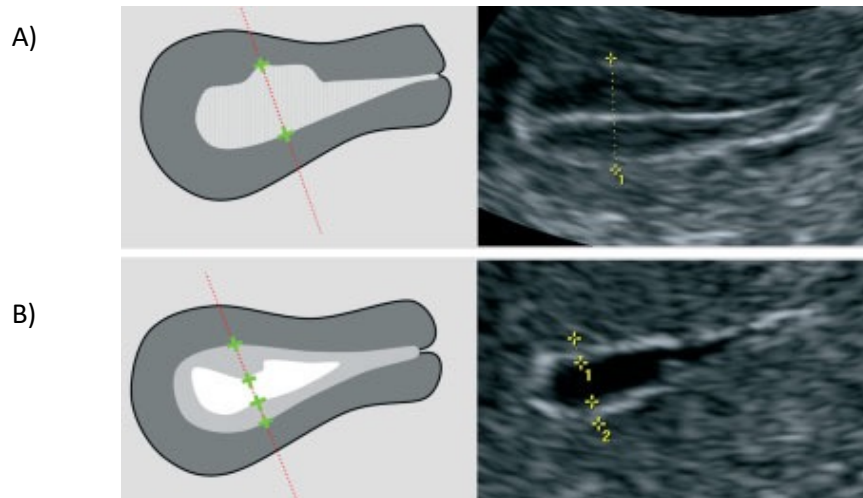
A avaliação endometrial pela ultrassonografia transvaginal (USTV) pode ter relevância clínica na triagem para o câncer endometrial. No entanto, a falta de padronização de termos e definições utilizados para descrever os achados da

ultrassonografia do endométrio e da cavidade uterina tornavam a metanálise de estudos com populações pequenas de pouco valor (LEONE et al., 2010). Por esta razão, em 2008, no Congresso Mundial de Ultrassonografia em Obstetrícia e Ginecologia realizada em Chicago (EUA), foi formado o Grupo Internacional de Análise de Tumores do Endométrio – IETA. A declaração IETA é um consenso para termos, definições e medidas que podem ser utilizadas para descrever os aspectos do endométrio e da cavidade uterina pela US em escala de cinza, análise Doppler e histerossonografia. Os termos e definições do IETA, foram atualizados em 2018 e podem formar a base para estudos prospectivos com a finalidade de prever o risco de diferentes patologias endometriais baseado na sua aparência ultrassonográfica (EPSTEIN et al., 2018).

Segundo a padronização desse consenso o USTV é realizado com transdutor de alta frequência, entre 7 a 10 MHz e com a bexiga vazia, sendo considerado superior para a avaliação endometrial em relação ao US transabdominal. A espessura endometrial é a medida máxima no plano sagital, que é aquele que divide o corpo humano em direita e esquerda, e inclui ambas as camadas endometriais (espessura endometrial dupla). A medição da espessura total da camada dupla é relatada em milímetros, arredondada para uma casa decimal (LEONE et al., 2010).

A figura a seguir exemplifica como o endométrio é medido. Na Figura 1A é possível observar como é feito, na ausência de líquido intracavitário. Já a Figura 2B mostra como é feito quando existe fluido intracavitário presente, a espessura de ambas as camadas individuais são medidas no plano sagital e a soma é registrada. Em todos os casos a medição deve ser feita na região de maior espessura. Se o endométrio estiver espessado assimetricamente, as espessuras endometrial anterior e posterior também devem ser relatadas separadamente.

Figura 1 - Exemplificação da medida da espessura do Endométrio na US-2D



Fonte: Adaptado de Leone et al., 2010

### 2.6.2 Limitações do US-2D

Apesar de amplamente disponível e com custos acessíveis, o USTV apresenta baixa sensibilidade e especificidade para avaliar as lesões intracavitárias, relatadas como apenas 56% e 73%, respectivamente (KELEKCI et al., 2005). Embora a cavidade endometrial seja uma estrutura tridimensional, cada imagem ultrassonográfica é uma imagem instantânea em 2D congelada e uma visão única de eixo longo podem não refletir completamente toda a cavidade uterina (GOLDSTEIN, 2010). A avaliação tridimensional pode ser útil para garantir que toda a cavidade endometrial seja inspecionada. Um útero com alterações anatômicas, pacientes com obesidade acentuada, cavidades com miomas coexistentes, adeniose ou cirurgia uterina anterior podem impedir uma avaliação endometrial satisfatória (GUPTA et al., 2007; KHAFAGA; GOLDSTEIN, 2019).

### 2.6.3 Achados de Ultrassonografia Tridimensional e Angiografia Power Doppler

Dada as limitações da US-2D e a necessidade de um estudo multidimensional da cavidade uterina, a Ultrassonografia Tridimensional (US-3D) e a angiografia Power Doppler (PD) foram introduzidas como uma nova ferramenta de diagnóstico ultrassonográfico.

Nos últimos dez anos, a progressiva e rápida evolução dos aparelhos de ultrassom e das técnicas de captura de imagem, permitiram ampla utilização da

ultrassonografia tridimensional (US-3D), nas diferentes especialidades médicas (ABDELKHALEK; MANSOUR; FAROUK, 2016; LIU et al., 2019). O princípio da técnica tridimensional assemelha-se à tomografia computadorizada e ressonância magnética (RM). Consiste na captura contínua de planos sequenciais bidimensionais. Ao final da varredura tridimensional, é fornecida imagem nos três planos ortogonais: longitudinal ou sagital; transversal ou axial; frontal ou coronal. O bloco de imagens processado poderá ser armazenado e, posteriormente, trabalhado nas inúmeras técnicas disponíveis, como multiplanar, modo de superfície, modo de transparência máxima (Raio X) e mínima, modo TUI (*Tomographic Ultrasound Imaging*), modo STIC (*Spatial-temporal Image Correlation*), e modo VOCAL (*Virtual Organ Computer Aided Analysis*) (KHAFAGA; GOLDSTEIN, 2019)

O ultrassom tridimensional supera algumas das principais limitações do ultrassom bidimensional convencional (BEGA et al., 2003). Com esta tecnologia o corte de um órgão em qualquer plano desejado pode ser obtido. Com o US-3D, o volume de uma região de interesse pode ser adquirido e armazenado. Este volume pode ser analisado posteriormente de várias maneiras, como navegação virtual, exibição multiplanar e renderização da superfície e da imagem obtida (ABDELKHALEK; MANSOUR; FAROUK, 2016).

Uma importante característica dos tumores malignos é sua vascularização, a qual está tanto relacionada as características de malignidade da lesão, quanto desempenhando papel no crescimento tumoral e no potencial metastático deste (FOLKMAN, 1995; KIM, A. et al., 2015). A ultrassonografia Doppler bidimensional (2D) permite a avaliação in vivo da vascularização do tumor, que por sua vez reflete a angiogênese do tumor (HATA; HATA; KITAO, 1996; LEONE et al., 2010). Essa técnica tem sido aplicada para avaliar a angiogênese no câncer de endométrio e sua correlação com características tumorais, entretanto essa técnica não demonstra alta correlação com as características in vivo do tumor e tem apresentado resultados conflitantes (GRECO et al., 2002; LEE, C., 2000).

Acredita-se que uma das principais vantagens da US3D, em relação à bidimensional, refere-se à melhor avaliação volumétrica das estruturas, proporcionando melhor acurácia e reprodutibilidade. Inúmeros estudos, inicialmente, in vitro e, posteriormente, in vivo confirmam estes dados.

King *et al.* (2016) avaliaram - por modelo experimental - a acurácia da US-3D. Utilizaram uma estrutura de metal com inúmeros pregos fixados, submersa em água.

Foram efetuadas medidas do comprimento, angulação e volume deste modelo, e, posteriormente, foram comparados com valores preestabelecidos por cálculo físico. Obtiveram erros médios da distância entre os planos de 4% e entre volumes de 1,6% ( $0,64 \pm 0,72\text{mL}$ ). Concluíram que a avaliação tridimensional apresenta taxa de erro menor que 0,4% e representa método com boa aplicabilidade clínica.

Ricabona *et al.* (2014), em estudo experimental, avaliaram - por US-3D e US-2D - o volume de 21 balões imersos em água, com diferentes formas e volumes. Encontraram um erro médio absoluto de  $12,6\% \pm 8,7\%$  na avaliação bidimensional; sendo consideravelmente maior que o valor obtido na avaliação tridimensional a qual apresentou erro de  $6,4\% \pm 4,4\%$ . Esta diferença foi mais evidente nos modelos com formas irregulares (US-2D,  $17,3\% \pm 12,1\%$ ; US-3D,  $7,1\% \pm 4,6\%$ ).

A avaliação da fidedignidade (confiabilidade) e validade da ultrassonografia tridimensional foi estudada por Farrel *et al.* (2001). Estes autores utilizaram método *in vitro*, representado por balões, de diferentes volumes, imersos em compartimento com água recoberto por membrana de látex e modelo *in vivo*, representado por 16 mulheres com miomatose uterina. Os exames bidimensionais foram realizados somente no cálculo volumétrico dos balões e tridimensionais para ambos os métodos. Concluíram que, para objetos com contornos regulares (balões), o cálculo volumétrico pela US-2D e US-3D é confiável e válido, mas prevalece o valor da US-3D para objetos irregulares (útero).

Estudo desenvolvido por Strommen *et al.* (2014) em que foram avaliados e comparados volumes *in vitro* (balões com volume 0,1mL a 10,0mL) e *in vivo* (rins de ratas), a US3D forneceu boa concordância entre os volumes dos balões com o volume real. Contudo, na avaliação *in vivo* os resultados obtidos não proporcionaram boa correlação entre volume estimado e real.

Salienta-se que, na avaliação tridimensional, a obtenção de um maior número de planos para cálculo volumétrico de estruturas irregulares ou regulares tem maior acurácia. Neste contexto, Pang *et al.* (2006) realizaram medida volumétrica de 20 balões imersos em ágar-gel; destes, 10 apresentavam formas regulares, e 10, formas irregulares, com volumes variando entre 2,2mL e 14,7mL. Foram realizadas mensurações volumétricas no modo tridimensional, utilizando-se 16, 8, 4 e 2 planos. Os resultados foram interessantes. Inicialmente, concretizou-se a afirmação que a US3D apresenta melhor acurácia na avaliação volumétrica de estruturas com

formatos tanto irregulares como regulares, contudo, a utilização de um maior número de planos não proporcionou melhores resultados.

A ultrassonografia bidimensional (USG-2D) nem sempre consegue avaliar adequadamente a cavidade endometrial uma vez que há grande variabilidade nos resultados de medidas da espessura (MORICE et al., 2016). Além disso, variabilidades anatômicas do útero também podem dificultar a captação do plano sagital, e delimitação da espessura endometrial, como por exemplo, em malformações mullerianas onde a mulher pode apresentar até duas cavidades endometriais ou septos que dividem a cavidade e na ultrassonografia bidimensional irá aparecer apenas como uma cavidade, o que limita a avaliação (DENERIS, 2016). Ou então, quando aparecem leiomiomas ou tumores dentro da cavidade endometrial, na ultrassonografia 3D podemos separar essa nodulação da medida endometrial mas na ultrassonografia 2D não podemos. A medida do volume endometrial pode refletir melhor a morfologia do endométrio (LIU et al., 2019).

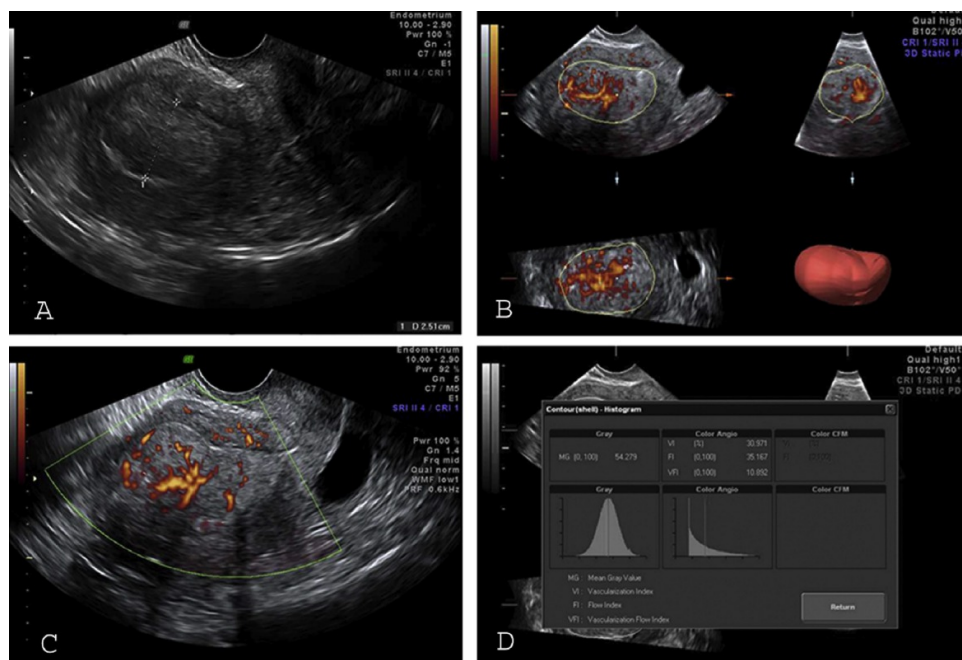
O US-3D e a angiografia PD permitem além da aquisição do volume endometrial de forma 3D, a avaliação da vascularização de todo o endométrio por meio do mapeamento PD 3D. Usando o software *Virtual Organ Computer-aided AnaLysis* (VOCAL™), três índices de vascularização podem ser calculados automaticamente, denominados – Índice de Vascularização (VI), Índice de Fluxo (IF) e Índice de vascularização-fluxo (VFI). Esses índices são baseados e relacionados à quantidade total e relativa de informações do power Doppler (*voxels* – unidades de um gride regular em um espaço tridimensional) dentro do volume de interesse (GALVÁN et al., 2010). O VI mede a razão entre o número de *voxels* coloridos e o número total de *voxels*, apresentado em percentual e reflete a quantidade de vasos dentro do volume de interesse. Enquanto o FI reflete mede a intensidade média do sinal do power Doppler (0–100) e reflete a intensidade do fluxo no momento da varredura 3D. O VFI representa o produto do VI e FI e representa o fluxo sanguíneo e a vascularização (EPSTEIN et al., 2018). O *power* Doppler avalia a amplitude dos sinais recebidos, indicando o número de células em movimento, tornando-o mais sensível para avaliar pequenos vasos e baixas velocidades de fluxo, o que permite detectar mínimas alterações no fluxo sanguíneo (OPOLSKIENE et al., 2010). Esta característica é muito importante na avaliação de vasos de baixa resistência (GALVÁN et al., 2010). Com o advento da ultrassonografia

tridimensional, o *power Doppler* começou a ser empregado para análise tridimensional de fluxos e vasos sanguíneos (KIM, A. et al., 2015)

Existem evidências científicas oriundas de estudos *in vivo* e *in vitro* de que esses achados estejam realmente associados ao número de vasos e ao fluxo dentro do tecido (RAINE-FENNING et al., 2008; RIZZO et al., 2011). Além disso, essa técnica tem demonstrado alta reprodutibilidade, pois o examinador apenas faz a obtenção da imagem, seguindo um protocolo instituído pelo *software*, e a obtenção dos valores de cada índice é calculado automaticamente (ALCÁZAR; JURADO, 2011; OPOLSKIENE et al., 2010). Outrossim, as imagens ficam salvas, sendo possível explorá-las em um segundo momento e permite também a atuação de profissionais de diferentes áreas na interpretação desta via telemedicina (BEGA et al., 2003).

A Figura 2 apresenta um exemplo de um caso relatado na literatura de como os dados são obtidos e processados.

Figura 2 - Exemplo da utilização do power doppler em uma paciente com diagnóstico de câncer de endométrio



Legenda: **A** - ultrassonografia 2D mostrou endométrio espessado. **B** - A ultrassonografia 3D mostrou aumento significativo do volume endometrial. **C** - Padrão vascular global múltiplo no power Doppler. **D** - Índices vasculares estavam elevados sugerindo doença maligna. Posteriormente foi confirmado pela biópsia que se tratava de um caso de câncer endometrial.

Fonte: Adptado de Pandei et al., (2018)

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1 OBJETIVO GERAL:**

Avaliar a utilidade dos parâmetros de ultrassonografia 3D e Power Doppler na diferenciação de lesões endometriais benignas e malignas em pacientes pós-menopausa.

#### **3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

Realizar uma revisão sistemática de estudos que avaliem parâmetros ultrassonográficos 3D e Power Doppler em pacientes com sangramento uterino no período da pós-menopausa.

Descrever o perfil epidemiológico das mulheres acometidas pelo câncer de endométrio a partir dos estudos incluídos na revisão sistemática;

Estimar a média combinada de cada um dos parâmetros do ultrassom 3D e Power Doppler em pacientes com achados benignos e malignos a partir de uma metanálise e comparar a média combinada entre os grupos;

## 4. MÉTODO

### 4.1. PROTOCOLO

Esta revisão foi conduzida seguindo as diretrizes do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis* (PRISMA) (LIBERATI et al., 2009). A questão de pesquisa foi formulada a partir da utilização da estratégia PICO.

O modelo PICOS representa um acrônimo do inglês *Population* (paciente ou problema), *Intervention* (Intervenção), *Comparison* (Comparação), *Outcomes* (Desfecho) e *Study design* (Desenho do estudo). Dentro das Revisões Sistemáticas e Práticas Baseadas em Evidências esses itens são os elementos fundamentais da pesquisa e da construção da pergunta para a busca bibliográfica, a estratégia PICO pode ser utilizada para construir questões de diferentes estudos (HIGGINS; GREEN., 2011).

O resultado da pergunta de pesquisa formulada foi: Qual utilidade dos parâmetros de ultrassonografia 3D e Power Doppler na diferenciação de lesões endometriais benignas e malignas?

### 4.2. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Foram incluídos séries de casos, relatos de casos, coortes retrospectivas ou prospectivas, estudos randomizados, revisões sistemáticas sobre o tema que apresentavam pacientes com sangramento uterino no período pós-menopausa avaliado por ultrassonografia e que descrevessem os achados de vascularização com o uso do power doppler e ultrassom 3D publicados entre janeiro de 2000 a janeiro de 2020. O período pós menopausa foi escolhido pois a incidência do CE é maior nessa população, outrossim, o padrão do tecido endometrial de pacientes na menacme é distinto de mulheres na pós menopausa e os valores dos índices vasculares e do volume endometrial são sabidamente diferentes nestas (BOZZA et al., 2010).

Os estudos foram incluídos nesta análise se relatassem: achados de Ultrassonografia 3D com Doppler – Volume do Endométrio, Índice de Vascularização, Índice de Fluxo e Índice de vascularização-fluxo com uma medida de tendência central e de dispersão correspondente, e os dados epidemiológicos da

amostra. Só foram incluídos casos em que houve a confirmação histopatológica da doença para evitar o viés de confusão, ou seja, incluir no estudo patologias que não o câncer de endométrio propriamente dito. Os estudos foram incluídos se contivessem dados originais e resultados relatando sangramento pós-menopausa.

Foram excluídos estudos que não avaliaram todos os parâmetros do ultrassom 3D com power doppler, que avaliavam outras patologias e que não deixavam claro a confirmação histopatológica do CE.

#### 4.3. ESTRATÉGIA DE BUSCA

Foi realizada uma revisão sistemática limitada as línguas inglês, português e espanhol de estudos publicados entre janeiro de 2000 a janeiro de 2020. A pesquisa foi realizada a partir do banco de dados Medline via PubMed, EMBASE e Cochrane. Buscas manuais de estudo também foram realizadas e consideradas: (1) lista de referência de artigos de revisões sistemáticas anteriores e seus estudos incluídos; (2) Base de registros de Estudos Randomizados. A literatura obscura foi desconsiderada. A estratégia de busca incluiu os seguintes descritores: (*Endometrial cancer; endometrial bleeding, gynecologic cancer*) AND (*Ultrassound; power doppler, 3D; three-dimensional*) com seus respectivos termos correspondentes em Português e Espanhol. O operador booleano OR foi aplicado entre os termos.

#### 4.4. SELEÇÃO DOS ESTUDOS

A seleção dos estudos foi realizada por dois revisores cegos e independentes, em caso de dúvida ou discordância o orientador desse estudo deu a decisão final. A primeira etapa compreendeu as buscas nas bases de dados, neste momento os estudos duplicados foram excluídos. Em seguida, foram lidos os títulos e resumos dos estudos encontrados a partir da busca descrita no item anterior, sendo aplicado os critérios de elegibilidade previamente definidos nesta revisão. Os estudos selecionados na primeira etapa, foram lidos integralmente, sendo novamente aplicado os critérios de elegibilidade, determinando, então, a inclusão ou não na pesquisa.

#### 4.5. EXTRAÇÃO DE DADOS

Os seguintes dados de cada artigo foram registrados em planilha pré-definida: Título, autor principal, desenho do estudo, país, critérios de inclusão/exclusão, dados demográficos agregados em nível de estudo, achados clínicos relevantes, parâmetros de ultrassonografia com Doppler. Todos os dados foram disponibilizados publicamente e a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) não foi necessária.

#### 4.6. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA DOS ESTUDOS

A qualidade dos estudos selecionados e o risco de viés foi avaliada pela autora usando a Avaliação da Qualidade da Precisão do Diagnóstico Lista de verificação de estudos (QUADAS-2) (WHITING et al., 2003). Os parâmetros utilizados pelo QUADAS-2 apresentadas no Apêndice A.

#### 4.6. SÍNTESE E ANÁLISE DOS DADOS

Uma estimativa combinada da mediana geral dos achados do US com Power Doppler das pacientes do grupo benigno e maligno foi calculada usando um modelo de efeitos aleatórios com ponderação de variância inversa, que pressupõe que a diferença vista entre os estudos vem do acaso (erro aleatório/amostral), nestes casos o peso dado para cada estudo tenta minimizar o erro amostral (ou seja, estudo maior ganha peso maior na análise) e visualizada usando um Forestplot, um gráfico que apresenta os valores da medida de tendência central com o intervalo de confiança de 95% da variável de interesse para cada estudo.

Gráfico em floresta ou gráfico de floresta (do inglês: *forest plot*), também conhecido como blobograma, é uma exibição gráfica de resultados estimados de uma quantidade de estudos científicos sobre a mesma questão, junto com os resultados gerais. Foi desenvolvido para uso em pesquisa médica como um meio de apresentar graficamente uma metanálise dos resultados de estudos randomizados controlados. Nos últimos vinte anos, técnicas metanalíticas semelhantes têm sido aplicadas em estudos observacionais (na epidemiologia ambiental, por exemplo)

e *forest plots* são frequentemente usados na apresentação de resultados de estudos como estes (HIGGINS JPT, THOMAS J, CHANDLER J, CUMPSTON M, LI T, PAGE MJ, 2019).

São frequentemente apresentados em duas colunas. A coluna da esquerda lista os nomes dos estudos (frequentemente estudos randomizados controlados ou estudos epidemiológicos), comumente em ordem cronológica de cima para baixo. A coluna da direita é uma mostra da medida de efeito (por exemplo, a razão de possibilidades) para cada um destes estudos (frequentemente representada por um quadrado), incorporando os intervalos de confiança representados pelas linhas horizontais (GALVÃO; PANSANI; HARRAD, 2015). O gráfico pode ser disposto em uma escala logarítmica natural quando são usadas razões de possibilidades ou outras medidas de efeito baseadas em razões a fim de manter os intervalos de confiança simétricos em relação às médias de cada estudo e garantir que não se dê ênfase indevida a razões de possibilidades superiores a 1 quando comparadas àquelas inferiores a 1. A área de cada quadrado é proporcional ao peso do estudo na metanálise. A medida de efeito geral metanalisada é frequentemente representada no diagrama como uma linha vertical tracejada. A medida de efeito metanalisada é frequentemente representada como um losango, cujos pontos laterais indicam o intervalo de confiança para esta estimativa (STRECH; TILBURT, 2008).

A porcentagem da variação total entre os estudos devido à heterogeneidade foi avaliada com o índice  $I^2$ , para aqueles cujo valor de  $I^2$  foi maior de 50% utilizou-se o modelo de efeitos randômicos para estimar o peso dado a cada estudo para o cálculo da média ponderada (HIGGINS JPT, THOMAS J, CHANDLER J, CUMPSTON M, LI T, PAGE MJ, 2019). Utilizou-se o teste t de Student para amostras não pareadas na comparação da média combinada dos valores de cada grupo.

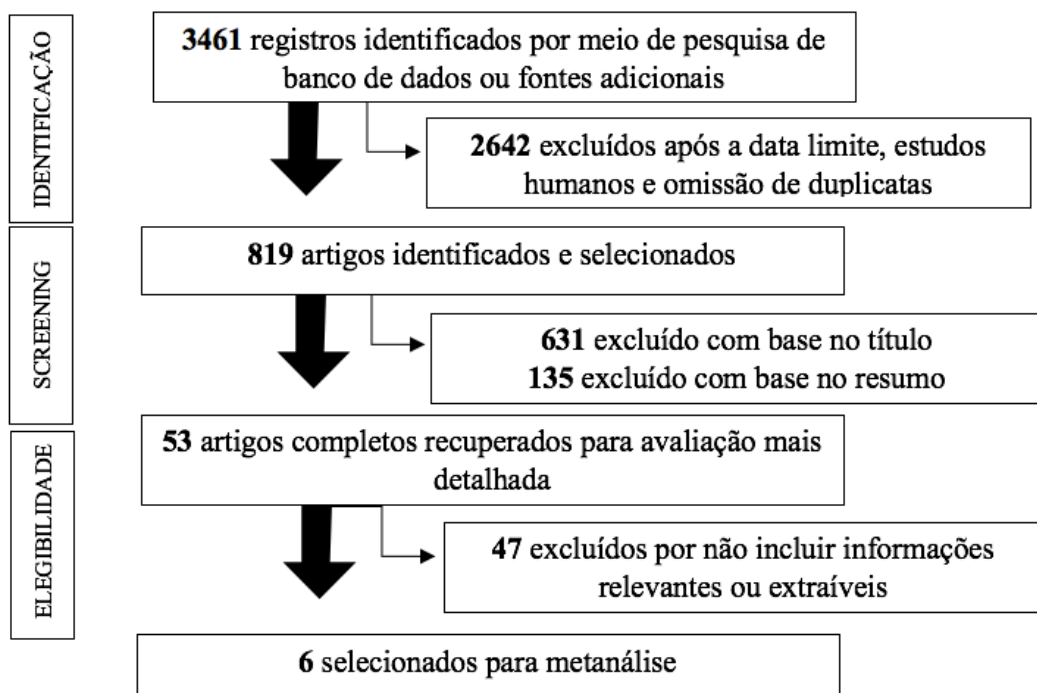
Todos os testes foram bicaudais e os valores finais de P abaixo de 0,05 foram considerados estatisticamente significativos. Todas as análises foram realizadas com o software comprehensive meta-analysis versão 2.0 e os valores foram extraídos do software para o Evidence Partners que gerou o Forest Plot.

## 5. RESULTADOS

### 5.1. RESULTADOS DA BUSCA

A busca inicial no PubMed identificou 3461 artigos. 2642 foram excluídos após aplicação do limite de data, retirada de duplicata e seleção de estudos em humanos. 819 artigos tiveram seus títulos e resumos lidos na íntegra, após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão 53 artigos foram selecionados para serem lidos na íntegra. Diversos estudos não apresentavam os valores médios para o grupo e não descreviam se se tratava de pacientes no período pós-menopausa. Por fim, 6 estudos foram incluídos nesta metanálise o que resultou em um total de 652 mulheres com sangramento uterino no período pós-menopausa (ALCÁZAR; JURADO, 2011; EL-SHARKAWY et al., 2016; KIM, A. et al., 2015; LIU et al., 2019; MERCÉ et al., 2007; PANDEY et al., 2018). A Figura 3 apresenta um fluxograma que descreve o processo de identificação, *screening* e elegibilidade dos estudos avaliados.

Figura 3 - Artigos identificados e avaliados para elegibilidade



Fonte: Autoria Própria




## 5.2. QUALIDADE DOS ESTUDOS

Todos os estudos incluídos foram considerados com moderada/boa qualidade. A Figura 4 apresenta o risco de viés e a aplicabilidade para cada domínio do QUADAS-2 para os estudos incluídos. A fonte mais comum de viés foi a não descrição sobre o cegamento dos resultados do ultrassom no momento da avaliação histológica. Outra fonte de potencial viés foi a falta de informações sobre o intervalo de tempo entre a realização da ultrassonografia e o diagnóstico histológico. Apesar de todos os estudos descreverem a confirmação histopatológica da lesão, nem todos utilizaram-se dos mesmos métodos dentro de sua amostra para coleta do material, sendo que algumas pacientes foram submetidas à histeroscopia e outras a curetagem. Todos os estudos apresentaram baixo risco de viés para o exame teste (neste caso US-3D), pois os valores são calculados pelo *software*, o que minimiza esse viés.

Figura 4 - Demonstração gráfica do risco de viés em cada domínio do QUADAS-2 para os estudos incluídos

	<u>Risco de Viés</u>				<u>Aplicabilidade</u>		
	Seleção de Pacientes	Teste Índice	Padrão de Referência	Fluxo e Tempo	Seleção de Pacientes	Teste Índice	Padrão de Referência
Alcazar, 2009	+	+	?	+	+	+	+
El-Sharkawy, 2016	+	+	+	?	+	+	+
Klm 2015	+	+	?	+	+	+	+
Liu 2019	?	+	+	+	+	+	?
Mercé, 2007	+	+	+	?	+	+	+
Pandey, 2018	?	+	?	?	?	+	+

	Alto		Incerto		Baixo
---	------	---	---------	---	-------

Fonte: Autoria Própria

## 5.2. CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS DA AMOSTRA

A Tabela 1 apresenta detalhes dos estudos incluídos no estudo. As características dos grupos foram separadas por grupo em benigno e maligno conforme o achado histopatológico proveniente da biópsia, os estudos que descreviam os achados específicos da biópsia tiveram seus dados descritos na tabela. Foi observado que, em todos os estudos, as pacientes do grupo de câncer de endométrio apresentaram maior idade quando comparada às do grupo benigno, essa diferença se mostrou estatisticamente significativa em todos os estudos. Outro achado importante descrito por todos os estudos foi o valor médio significativamente maior da espessura de endométrio no grupo maligno. As conclusões principais dos estudos também são apresentadas na tabela que se segue.

Tabela 1 - Descrição sistemática dos estudos incluídos na presente metanálise

<b>Estudo, Ano</b>	<b>País</b>	<b>Tipo de Estudo</b>	<b>de Características dos Grupos</b>	<b>Conclusões</b>
<b>Mercé, 2007</b>	Espanha	Prospectivo	<b>Grupo Hiperplasia:</b> n = 29 Idade: 52,34 (DP: 11,31); IMC: 26,57 (DP: 8,05); DM, HAS: 20,6%; EE: 13,7 mm. <b>Grupo Carcinoma:</b> n = 55 Idade: 66,04 (DP: 10,56); IMC: 28,3 (SD:7,1); DM, HAS: 17 (30,91); EE: 16,32 mm.	Volume endometrial e os parâmetros de vascularização avaliados pela angiografia power Doppler 3D são capazes de discriminar entre hiperplasia e carcinoma endometrial, e são mais úteis do que a EE, além disso contribuem com novos parâmetros morfológicos e marcadores angiogênicos tumorais não invasivos para avaliação de doenças hiperplásicas endometriais.
<b>Alcazar 2009</b>	Espanha	Prospectivo	<b>Grupo Hiperplasia</b> endometrial (13) EE: 9,21; pólipos (23) EE: 11,38; cisto atrófico (14) EE: 9,41; mioma submucoso (5) EE: 9,21mm.	<b>Benigno:</b> Os resultados mostram que o Ultrassom Power Doppler 3D pode ser útil para a previsão de câncer endometrial em mulheres com sangramento pós-menopausa e endométrio espessado na ultrassonografia

			<p><b>Grupo Maligno:</b> Câncer basal. endometrial (n=44). EH: 16,34 mm.</p> <p>Idade média de toda amostra: 63,1 anos (48 – 84).</p>	
Kim, 2015	Coreia	Prospectivo	<p><b>Grupo Benigno:</b> n = 146 En. Proliferativo (29); En. Secretor (11); Dissociação glandular estromal (10); Endometrite (11); Atrofia curvas características de (53); Pólipo (15); Hiperplasia (17).</p> <p><b>Grupo Maligno:</b> n = 28 Idade: 61,04 (DP: 7,28); IMC: 29,28 (DP: 8,16); EE: 14,29 (DP: 3,6).</p>	<p>A espessura endometrial e o VFI foram mais precisos no diagnóstico de hiperplasia endometrial de acordo com as características de operação do receptor. Além disso, todos os parâmetros do endométrio, como espessura, volume, VI, FI e VFI, têm pontuações mais altas para malignidade endometrial em mulheres com sangramento endometrial pós-menopausa.</p>
El-Sharkawy, 2016	Egito	Coorte Transversal	<p><b>Grupo Benigno:</b> n = 68 En. Normal (20); Hiperplasia (25); Proliferativo (16); Atrófico (7).</p> <p><b>Grupo Maligno:</b> n = 10 Hiperplasia atípica (4); Adenocarcinoma (6);</p>	<p>A US-3D e o power Doppler, especialmente o VI, podem ser úteis para discriminar entre endométrio benigno e maligno em mulheres na pré-menopausa com sangramento uterino anormal antes de recorrer a procedimentos invasivos, como histeroscopia e curetagem endometrial. No entanto, devido ao nosso tamanho de amostra relativamente pequeno, mais estudos em séries maiores são necessários para confirmar esses dados.</p>
Pandey, 2018	Índia	Prospectivo	<p><b>Grupo Benigno:</b> n = 33 Idade: 35-44: 5; 45-54: 18;</p>	<p>O US-3D e o power Doppler são ferramentas confiáveis</p>

			>55: 10. IMC: <25: 24; para diferenciar lesões >25: 9. EE: 12 (IQR: 8,16). endometriais benignas e <b>Grupo Maligno:</b> 35-44: 3; malignas, com o VFI sendo a 45-54: 9; >55: 19. IMC: medida mais eficaz. No <25: 16; >25: 15. EE: 20 entanto, a utilidade da (IQR: 15,32). ferramenta 3-D para a diferenciação entre as características do tumor precisa de validação adicional.
Liu, 2019	China	Prospectivo	<p><b>Grupo Benigno:</b> n = 86 Houve diferenças Pólipo (34); Hiperplasia estatisticamente significativas (40); Mioma submucoso entre os dois grupos na (4); En. Proliferativo (4); espessura endometrial, VI, FI e En. Secretor (4) VFI. A sensibilidade e Idade: 41,63 (DP: 13,7); especificidade da espessura EE: 1,50 (p25 1,3; p75 1,8) endometrial foram relativamente altas. Não houve diferença significativa em quaisquer parâmetros do endométrio entre os diferentes estágios ou fases da fase Ia do câncer de endométrio (todos P&gt; 0,05). A ultrassonografia transvaginal com Doppler 3D é valiosa na diferenciação de lesões endometriais benignas e malignas.</p>

---

DP Desvio Padrão; EE: Espessura do Endométrio; EN: Endométrio; IMC Índice de Massa Corporal; HAS Hipertensão Arterial Sistêmica; DM Diabetes Mellitus; IQR Intervalo Interquartil; VI Índice Vascular; FI Índice de Fluxo; VFI Índice de Fluxo-Vascularização

Fonte: Autoria Própria

### 5.3. ANÁLISE DOS ACHADOS DO ULTRASSOM POWER DOPPLER

Os 6 estudos continham dados completos de suas populações sobre o Volume Endometrial (VE), VI, FI e VFI. O conjunto de estudos incluídos resultou em um total de 652 mulheres com sangramento uterino no período pós-menopausa, dessas 57,51% (n=375) apresentaram achados benignos à biópsia enquanto 42,48% (n=277) diagnóstico histopatológico de câncer endometrial.

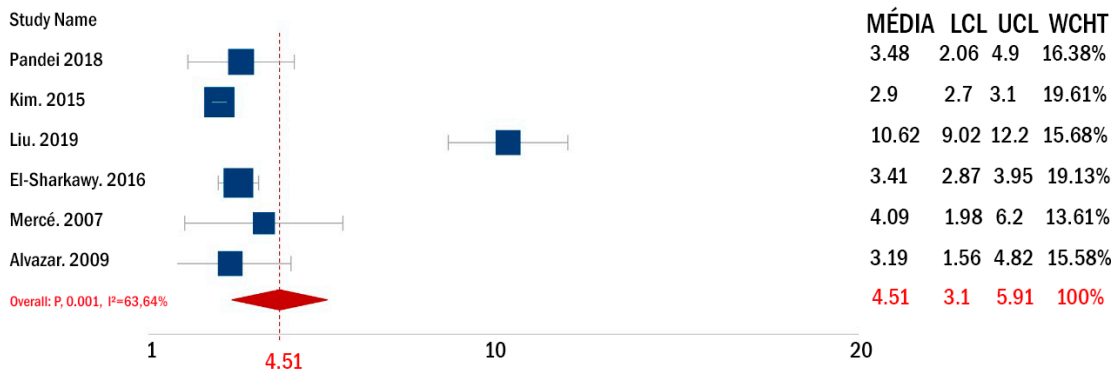
### 5.4. VOLUME ENDOMETRIAL

A média do volume endometrial nos estudos variou de 2,9 mL a 10,62 mL no grupo benigno e 5,56 mL a 28,94 mL no grupo de malignidade. Entre esses estudos, a estimativa média combinada de volume endometrial para mulheres com achados benignos foi de 4,51 mL (IC 95% 3,10 – 5,91), com  $I^2$  63,64% (p-heterogeneidade 0,001). A estimativa média combinada para achados malignos foi de 8,42 mL (IC 95% 6,11 – 10,74) com  $I^2$  61,47% (p-heterogeneidade 0,001). Houve uma diferença estatisticamente significativa entre a média combinada dos dois grupos ( $p < 0,001$ ).

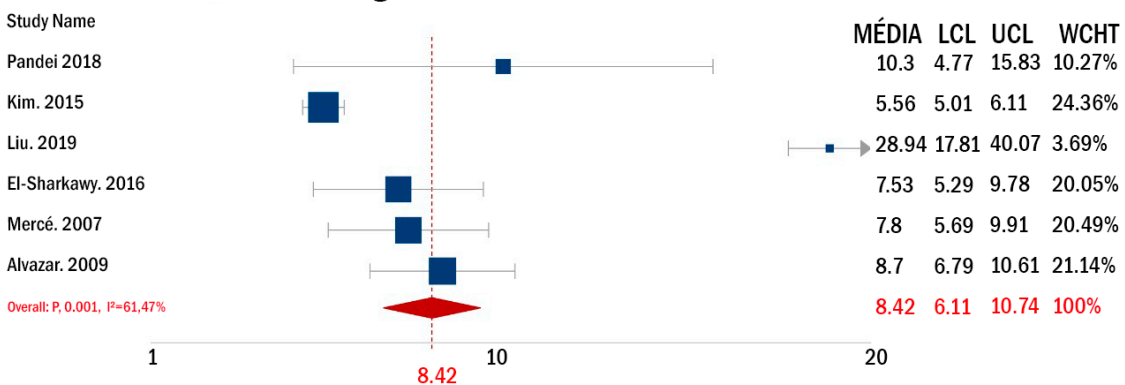
A Figura 5 apresenta os valores médios reportados por cada estudo e um forestplot que sumariza os dados.

Figura 5 - Média Combinada do Volume Endometrial e as média e intervalos de confiança de 95% reportadas pelos estudos incluídos na análise. (A) Benigno, (B) Maligno

#### Volume Endometrial Benigno



#### Volume Endometrial Maligno



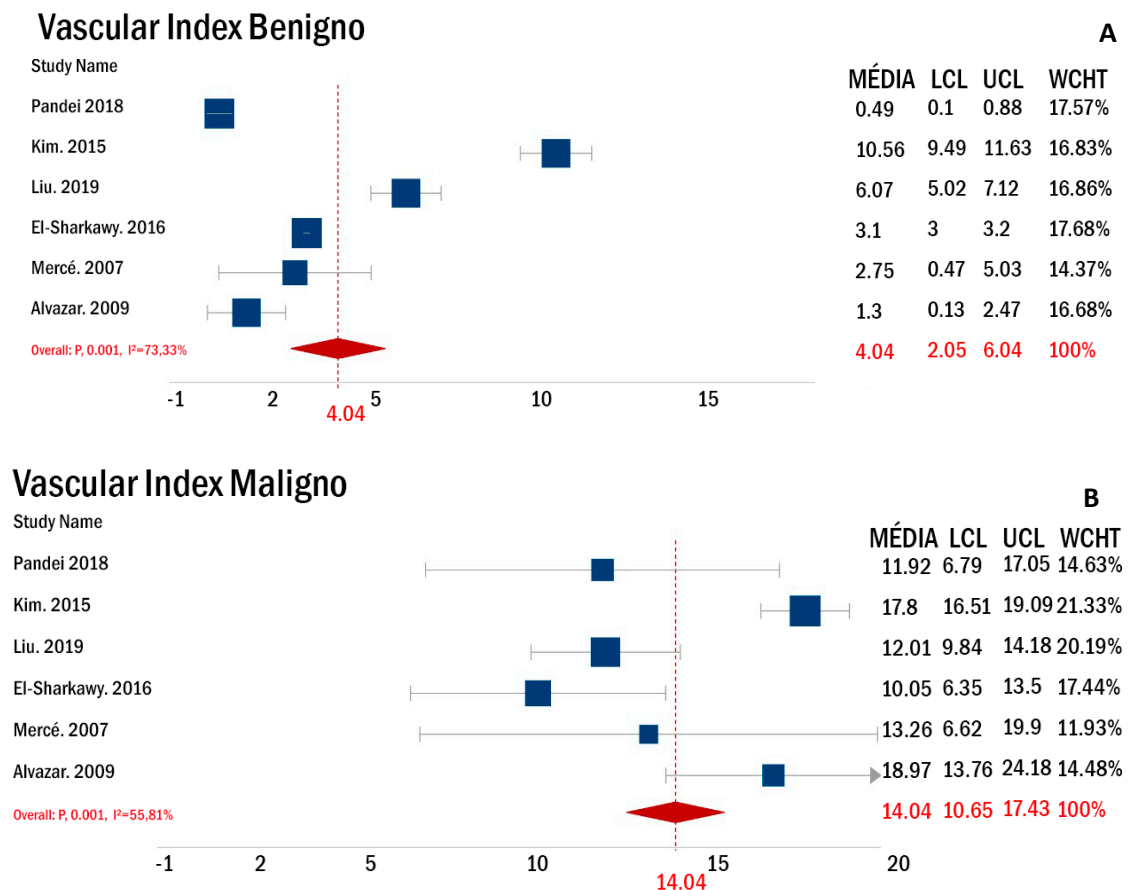
Legenda: : WCHT- Peso, referente a análise randômica; LCL e UCL- Intervalo de confiança inferior e superior, respectivamente.

Fonte: Autoria Própria

### 5.5. ÍNDICE VASCULARIZAÇÃO

A média do índice de vascularização no endométrio do grupo benigno variou de 0,49 a 10,56 e no grupo maligno de 10,05 a 18,97. A média combinada de VI no grupo benigno foi de 4,04 (IC 95% 2,05 – 6,04) com I<sup>2</sup> 72,33% (p-heterogeneidade 0,001) enquanto no maligno foi de 14,04 (IC 95% 10,65 – 17,43) com I<sup>2</sup> 55,81% (p-heterogeneidade 0,001). Foi encontrada uma diferença estatisticamente significativa entre as médias combinadas dos grupos ( $p < 0,001$ ). A Figura 6 apresenta os valores médios reportados por cada estudo e um forestplot que sumariza os dados.

Figura 6 - Média Combinada do índice de Vascularização (*Vascular Index*) e as média e intervalos de confiança de 95% reportadas pelos estudos incluídos na análise. (A) Benigno, (B) Maligno



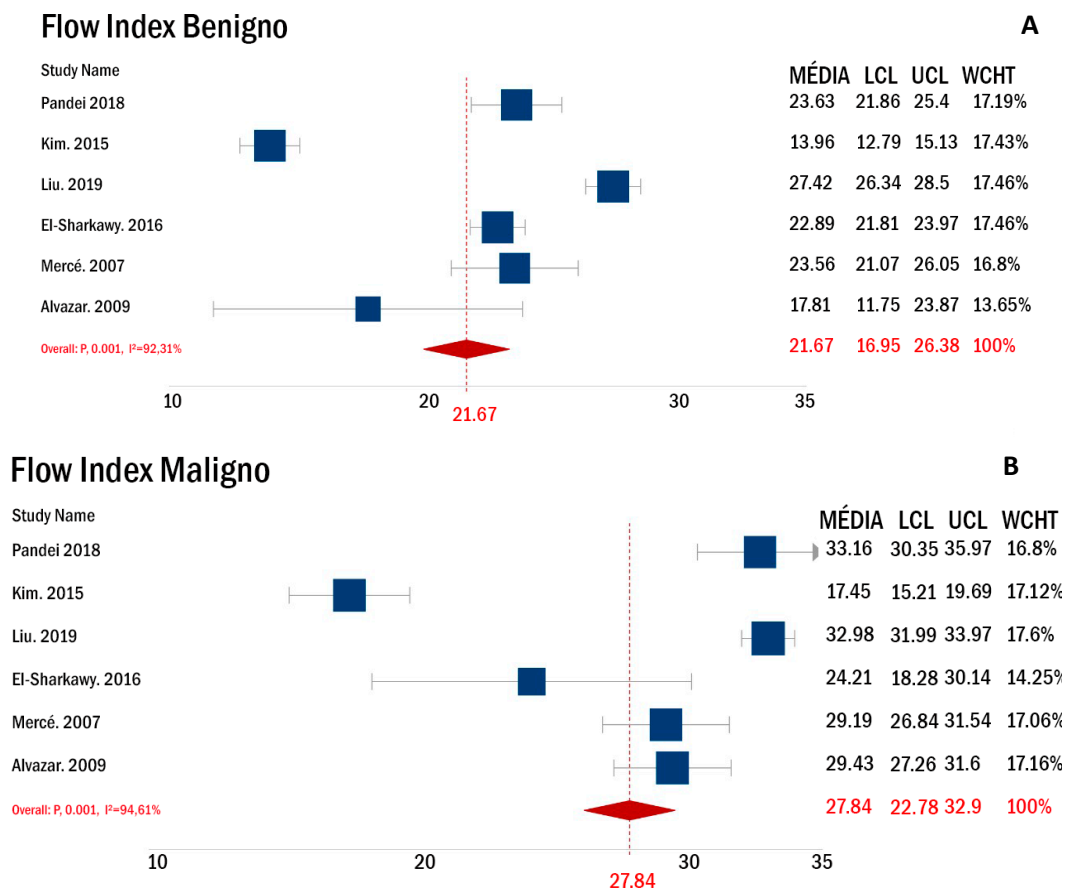
Legenda: : WCHT- Peso, referente a análise randômica; LCL e UCL- Intervalo de confiança inferior e superior, respectivamente.

Fonte: Autoria Própria

### 5.6. ÍNDICE DE FLUXO

A média do índice de fluxo no endométrio do grupo benigno variou nos estudos de 13,96 a 27,42 e de 17,45 a 33,16 no grupo de malignidade. A média combinada para o grupo benigno foi de 21,67 (IC 95% 16,95 – 26,38) com I<sup>2</sup> 92,31% (p-heterogeneidade 0,001). A média combinada para achados malignos foi de 27,84 (IC 95% 22,78 – 32,90) I<sup>2</sup> 94,61% (p-heterogeneidade 0,001). Não foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre a média combinada do grupo benigno e maligno ( $p = 0,192$ ) A Figura 7 apresenta os valores médios reportado por cada estudo e um forest plot que sumariza os dados.

Figura 7 - Média Combinada do Índice de Fluxo (Flow Index) e as média e intervalos de confiança de 95% reportadas pelos estudos incluídos na análise. (A) Benigno, (B) Maligno



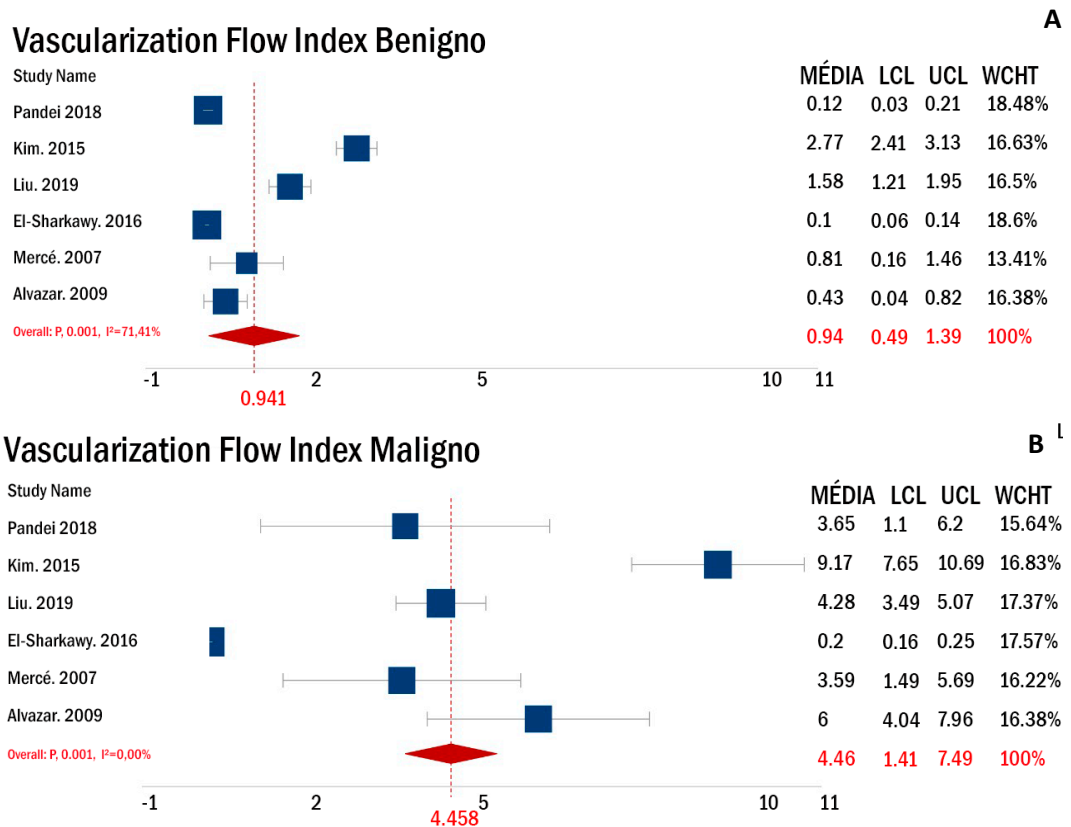
Legenda: : WCHT- Peso, referente a análise randômica; LCL e UCL- Intervalo de confiança inferior e superior, respectivamente.

Fonte: Autoria Própria

### 5.7. ÍNDICE DE VASCULARIZAÇÃO-FLUXO

A média do índice de fluxo de vascularização no grupo benigno variou nos estudos de 0,10 a 0,277, enquanto no grupo de malignidade variou entre 0,200 a 9,17. A média combinada para o grupo benigno foi de 0,941 (IC 95% 0,491 – 1,392) com I<sup>2</sup> 71,41% (p-heterogeneidade 0,001). A média combinada para os endométrios com achados de malignidade foi de 4,458 (IC 95% 1,41 – 7,49) com I<sup>2</sup> 94,61% (p-heterogeneidade 0,001). Foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre a média combinada dos grupos ( $p < 0,001$ ). A Figura 8 apresenta os valores médios reportado por cada estudo e um forest plot que sumariza os dados.

Figura 8 - Média Combinada do Índice de Vascularização-Fluxo (Vascularization Flow Index) e as média e intervalos de confiança de 95% reportadas pelos estudos incluídos na análise. (A) Benigno, (B) Maligno



Legenda: : WCHT- Peso, referente a análise randômica; LCL e UCL- Intervalo de confiança inferior e superior, respectivamente.

Fonte: Autoria Própria

## 6. DISCUSSÃO

Até o presente momento, este é o primeiro estudo que se propôs a estimar valores médios dos achados de ultrassom 3D com Power Doppler a partir da combinação dos estudos descritos na literatura e também é a primeira revisão sistemática específica a incluir todos os dados do US 3D Power Doppler. A estimativa média combinada de cada um desses parâmetros é de extrema importância para a prática clínica. Por se tratar de uma modalidade recente como instrumento de diagnóstico em ginecologia, os parâmetros de normalidade e que sugerem malignidade não estão tão bem fundamentados e definidos. Este estudo é uma contribuição no entendimento desses parâmetros e pode colaborar para futuras elaborações de protocolos e *guidelines*.

Cerca de 80% das mulheres com neoplasia endometrial encontravam-se na pós-menopausa e 90% apresentavam sangramento uterino anormal (BURBOS et al., 2010a). A etiologia apresenta importante relação com a estimulação do endométrio pelo estrogênio. Apesar deste câncer ser muito comum, geralmente sua manifestação não é tão agressiva, desde que diagnosticado precocemente, o que valoriza a necessidade em melhorar nossa acurácia diagnóstica (TRIMBLE et al., 2006).

Tradicionalmente, a espessura endometrial é um método testado e bem aceito no rastreamento do câncer de endométrio (GUPTA et al., 2007; LONG et al., 2020). Recentemente, o estudo deste foi objetivo de pesquisa de uma metanálise, reportada por Long *et al.* (2020) que descreveu a média combinada dos valores de CE para população estudada. No entanto, apesar da importância da espessura do endométrio para o diagnóstico de CE, sua estimativa e os achados de ultrassom normal podem não fornecerem uma imagem precisa do endométrio, especialmente quando o revestimento é irregular ou indistinto (MERCÉ et al., 2007). Mulheres que já apresentam cicatriz uterina de cirurgia prévia (cesária, miomectomia), com áreas de fibrose e atrofia, algumas doenças como adenomiose, alterações anatômicas como malformação mulleriana, pólipos endometriais, leiomiomas submucosos, a diferenciação entre endométrio e miométrio nem sempre é bem nítida e a espessura da cavidade endometrial pode ser assimétrica e irregular nos diferentes segmentos uterinos (istmo, corpo, fundo) (MARNACH; LAUGHLIN-TOMMASO, 2019). Algumas doenças difusas com miomatose uterina e até neoplasias do aparelho reprodutor em

estágio mais avançado limitam a avaliação do endométrio, podendo distorcer a interface entre endométrio e miométrio bem como sua limitação, se utilizarmos o método de aferição da espessura endometrial pela USTV 2D convencional, que é mais utilizado atualmente (ROSSI et al., 2012).

Neste sentido, diversos autores sugerem que os índices de fluxos e os padrões vasculares calculados no 3D Power Doppler são ferramentas úteis no diagnóstico desta patologia (ALCÁZAR; JURADO, 2011; EL-SHARKAWY et al., 2016; MERCÉ et al., 2007; PANDEY et al., 2018).

O ultrassom tridimensional pode processar todo o endométrio, mesmo no plano coronal, e o volume desejado é calculado com o *software* VOCAL ou outro programa integrado. É aceito que o volume calculado pelo *software* VOCAL pode representar o verdadeiro volume do tecido (MARTINS et al., 2007). A combinação de ultrassom 3D e angiografia sensitiva com Doppler permite uma melhor visualização dos vasos, mesmo para arteríolas ou veias com velocidade lenta. Os parâmetros vasculares calculados, mesmo que relativos, podem fornecer índices comparáveis. O VI mede o número de voxels coloridos no volume, que representa os vasos no tecido e é expresso em porcentagem. FI é o valor médio da cor nos voxels coloridos, que indica a intensidade média do fluxo sanguíneo e é expresso como um número inteiro de 0 a 100. VFI é o valor médio de todos os voxels coloridos no volume, que representa a vascularização e fluxo sanguíneo, e também é expresso como um número inteiro de 0 a 100 (KIM, A. et al., 2010).

Gruboeck *et al.* (1996) analisaram o valor diagnóstico do volume endometrial em pacientes com sangramento pós-menopausa para o diagnóstico de câncer endometrial. Eles descobriram que o volume endometrial era superior à medição da espessura endometrial para detectar câncer endometrial em uma série de 97 mulheres com sangramento pós-menopausa. Eles relataram que um volume endometrial  $\geq 13,0$  mL detectaria todos os cânceres endometriais com uma taxa de falsos positivos de 1,2%. Eles incluíram todas as pacientes sem considerar a espessura endometrial e apenas onze casos de câncer endometrial (GRUBOECK et al., 1996).

Mais de uma década depois, Mansour *et al.* (2007) chegaram às mesmas conclusões que Gruboeck *et al.* (1996) comparando o volume e a espessura endometrial em uma série de 170 mulheres com sangramento pós-menopausa (MANSOUR et al., 2007). Neste estudo, a média combinada do volume endometrial

foi de 8,4 mL, aos se observar a Figura 5 que apresentou o forest plot para esta variável é possível perceber que o limite superior dos estudos não ultrapassam 13mL, o maior valor, 12,22 mL, foi encontrado no artigo de Liu *et al.* (2019). Deste modo, o presente estudo corrobora com o que foi encontrado pelos outros autores, de que valores acima de 13mL apresentariam alta especificidade para o diagnóstico de câncer de endométrio. Cabe destacar também que estudo de Opolskiene *et al.* (2010) não encontraram diferenças entre o volume e a espessura endometrial em termos de sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de câncer endometrial (OPOLSKIENE *et al.*, 2010).

No presente estudo, foi encontrada diferença estatisticamente significativa das médias combinadas em todos os parâmetros vasculares, exceto no índice de fluxo. O estudo de El Sharkawy (2016) também demonstrou que o volume endometrial, VI, FI e o IFV estavam significativamente aumentados em pacientes com endométrio maligno, entretanto não encontrou diferença significativa no FI. Tais achados sugerem o que já foi observado por outros autores de que principalmente a vascularização e não o fluxo dentro do tumor que determina sua natureza maligna (EL-SHARKAWY *et al.*, 2016; OPOLSKIENE *et al.*, 2010; PANDEY *et al.*, 2018).

O estudo de Abdelkhalek *et al.* (2016), entretanto, descreveu que o melhor parâmetro encontrado em seu estudo foi o VFI (ABDELKHALEK; MANSOUR; FAROUK, 2016). Porém, esse achado ainda corrobora com o que foi dito anteriormente, de que o componente que sugere a malignidade do tumor é o quão vascularizado este é, e tanto VFI quanto o VI avaliam isso.

Como foi observado nos resultados, em todos os parâmetros testados foi encontrada alta heterogeneidade dos estudos pelos valores de  $I^2$ . Os autores do presente estudo consideram que isso se deve a variação que existe entre quem realiza o exame. Apesar dos parâmetros serem estimados por um software, as imagens são obtidas por profissionais e diferentes angulações ou mesmo configurações do US podem interferir nos resultados. Deste modo acreditamos que isso seja uma das explicações para a heterogeneidade e também para os largos intervalos de confiança encontrados.

Foi observado que, em todos os estudos, como pacientes do grupo de câncer de endométrio adolescente maior idade quando comparada ao grupo benigno, essa diferença se apresentou estatisticamente significando em todos os estudos. Outro achado importante descrito por todos os estudos foi o valor médio completo da

espessura maior de endométrio no grupo maligno. Este estudo de metanálise busca ferramentas de avaliação mas não ignora o que já existe tradicionalmente que é a avaliação da espessura endometrial.

O câncer de endométrio, devido à atividade mitótica elevada, libera vários fatores de crescimento que aumentam a vascularização e angiogênese permitindo o crescimento tumoral na medida que oferece nutrientes e oxigênio.

No sentido de se avaliar toda cavidade endometrial e não apenas uma porção, e de se avaliar também a vascularização que como citado anteriormente se mostra importante, foi avançada na prática um novo método de avaliação. Um US-3D PD vem se mostrando excelente instrumento para melhorar a sensibilidade diagnóstica. Visto que avaliar apenas uma espessura endometrial numa única medida e topografia tem alto valor preditivo negativo e baixa especificidade para avaliar endométrio.

Por fim, algumas limitações do US-3D precisam ser destacadas, é importante enfatizar que as informações US-3D são baseadas na aquisição e reformatação de dados advindos da US-2D convencionais. Portanto, não é surpreendente que este método esteja sujeito aos mesmos problemas que afetam US-2D, como perfis corporais desfavoráveis, artefatos de movimento e sombreamento e técnicas de varredura inadequadas. Embora o US-3D possa melhorar a compreensão geral da anatomia, ele não compensa as técnicas de digitalização deficientes.

Sugerimos que após a realização de outros estudos prospectivos sobre o tema, seja realizada uma nova combinação estatística dos dados e que a partir disso seja identificado valores de sensibilidade, especificidade e ponto de corte ideal para cada parâmetro e o seu real valor prognóstico para pacientes com CE. Pretendemos no doutorado desenvolver um ensaio clínico para implementar na prática o uso do USTV 3D PD para o rastreamento de alterações endometriais suspeitas de malignidade e confirmar os valores médios descritos por esse estudo.

## 7. CONCLUSÃO

O presente estudo se destaca por ser o primeiro que se propôs a estimar valores médios dos achados de ultrassom 3D com Power Doppler a partir da combinação dos estudos descritos na literatura em uma metanálise e também se destaca por ser a primeira revisão sistemática específica a incluir todos os dados do US 3D Power Doppler. A estimativa média combinada de cada um dos parâmetros do US-3D é de extrema importância para a prática clínica. Por se tratar de uma modalidade recente como instrumento de diagnóstico em ginecologia, os parâmetros de normalidade e que sugerem malignidade não estão tão bem fundamentados e definidos. Neste sentido, o presente estudo responde ao objetivo primário proposto, de demonstrar qual a utilidade dos índices do USG 3D Power Doppler. Espera-se que marcadores e instrumentos diagnósticos possuam valores que consigam discriminar achados benignos dos malignos, e a partir da comparação da estimativa da média combinada de cada um dos índices, demonstramos que o EV, VI, FI e o VFI possuem valores distintos estatisticamente significativos nos grupos benigno e maligno. Este estudo não teve como objetivo avaliar a sensibilidade e especificidade de cada um dos índices, porém sugerimos que tal estimativa seja feita em revisões sistemáticas ou metanálise posteriores. Por fim, acredita-se que realizamos uma importante contribuição no entendimento dos parâmetros dessa modalidade de rastreamento recente no diagnóstico de câncer de endométrio a qual pode colaborar para futuras elaborações de protocolos e *guidelines*, bem como instrumentalizar ginecologistas em sua prática clínica quanto aos valores compatíveis com a normalidade de cada um dos índices avaliados.

## 8. REFERÊNCIAS

- ABDELKHALEK, Y. I.; MANSOUR, M. G.; FAROUK, O. Three dimensional transvaginal sonography and power Doppler angiography in the differentiation between endometrial hyperplasia and endometrial carcinoma in postmenopausal women with abnormal uterine bleeding. **Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine**, v. 47, n. 4, p. 1795–1801, 2016. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ejrm.2016.08.014>
- ALCAZAR, J. Three-Dimensional Ultrasound in Gynecology: Current Status and Future Perspectives. **Current Women's Health Reviews**, v. 1, n. 1, p. 1–14, 2005. Available at: <https://doi.org/10.2174/1573404052950221>
- ALCÁZAR, J. L.; JURADO, M. Three-dimensional ultrasound for assessing women with gynecological cancer: A systematic review. **Gynecologic Oncology**, v. 120, n. 3, p. 340–346, 2011. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2010.10.023>
- AMERICAN CANCER SOCIETY. **Cancer facts & figures**. [S. l.], 2018.
- BARAKAT, R. *et al.* **Principles and practice of gynecologic oncology**. Ed 6.ed. Philadelphia, PA: [s. n.], 2013.
- BEGA, G *et al.* Three-dimensional ultrasonographic imaging in obstetrics: present and future applications. **Journal of Ultrasound in Medicine**, v. 20, n. 4, p. 391–408, 2001. Available at: <https://doi.org/10.7863/jum.2001.20.4.391>
- BEGA, George *et al.* Three-dimensional Ultrasonography in Gynecology. **Journal of Ultrasound in Medicine**, v. 22, n. 11, p. 1249–1269, 2003. Available at: <https://doi.org/10.7863/jum.2003.22.11.1249>
- BOKHMAN JV. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. **Gynecologic Oncology**, v. 15, p. 10–17, 1983.
- BOZZA, A. C. C. *et al.* Artigo de Revisão Espessura endometrial na pós-menopausa Postmenopausal endometrium thickness. v. 2, n. 1, p. 17–21, 2010.
- BUELONI-DIAS, F. N. *et al.* Fatores preditivos para a ocorrência de pólipos endometriais em mulheres na pós-menopausa. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetria**, v. 36, n. 11, p. 489–496, 2014. Available at: <https://doi.org/10.1590/SO100-720320140005090>
- BURBOS, N. *et al.* Age-related differential diagnosis of vaginal bleeding in postmenopausal women: a series of 3047 symptomatic postmenopausal women. **Menopause International**, v. 16, n. 1, p. 5–8, 2010a. Available at:

<https://doi.org/10.1258/mi.2010.010005>

BURBOS, N. *et al.* Predicting the risk of endometrial cancer in postmenopausal women presenting with vaginal bleeding: The Norwich DEFAB risk assessment tool. **British Journal of Cancer**, v. 102, n. 8, p. 1201–1206, 2010b. Available at: <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6605620>

BURKE, W. M. *et al.* Endometrial cancer: A review and current management strategies: Part I. **Gynecologic Oncology**, v. 134, n. 2, p. 385–392, 2014. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2014.05.018>

CLARKE, M. A. *et al.* Association of Endometrial Cancer Risk With Postmenopausal Bleeding in Women. **JAMA Internal Medicine**, v. 178, n. 9, p. 1210, 2018. Available at: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2018.2820>

CRITCHLEY, H. *et al.* Evaluation of abnormal uterine bleeding: comparison of three outpatient procedures within cohorts defined by age and menopausal status. **Health Technology Assessment**, v. 8, n. 34, p. 195–227, 2004. Available at: <https://doi.org/10.1201/b14149-8>

DENERIS, A. PALM-COEIN Nomenclature for Abnormal Uterine Bleeding. **Journal of Midwifery and Women's Health**, v. 61, n. 3, p. 376–379, 2016. Available at: <https://doi.org/10.1111/jmwh.12440>

EL-SHARKAWY, M. *et al.* Three-dimensional ultrasonography and power Doppler for discrimination between benign and malignant endometrium in premenopausal women with abnormal uterine bleeding. **BMC Women's Health**, v. 16, n. 1, p. 1–6, 2016. Available at: <https://doi.org/10.1186/s12905-016-0297-3>

EPSTEIN, E. *et al.* Ultrasound characteristics of endometrial cancer as defined by International Endometrial Tumor Analysis (IETA) consensus nomenclature: prospective multicenter study. **Ultrasound in Obstetrics and Gynecology**, v. 51, n. 6, p. 818–828, 2018. Available at: <https://doi.org/10.1002/uog.18909>

EWIES, A. A. A.; MUSONDA, P. Managing postmenopausal bleeding revisited: What is the best first line investigation and who should be seen within 2 weeks? A cross-sectional study of 326 women. **European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology**, v. 153, n. 1, p. 67–71, 2010. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2010.06.009>

FARRELL, T. *et al.* The reliability and validity of three dimensional ultrasound volumetric measurements using an in vitro balloon and in vivo uterine model. **BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology**, v. 108, n. 6, p. 573–

- 582, 2001. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2001.00148.x>
- FELIX, A. S.; BRINTON, L. A. Cancer Progress and Priorities: Uterine Cancer. **Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention**, v. 27, n. 9, p. 985–994, 2018. Available at: <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-18-0264>
- FOLKMAN, J. Angiogenesis in cancer, vascular, rheumatoid and other disease. **Nature Medicine**, v. 1, n. 1, p. 27–30, 1995. Available at: <https://doi.org/10.1038/nm0195-27>
- GALVÁN, R. *et al.* Three-dimensional power Doppler angiography in endometrial cancer: Correlation with tumor characteristics. **Ultrasound in Obstetrics and Gynecology**, v. 35, n. 6, p. 723–729, 2010. Available at: <https://doi.org/10.1002/uog.7633>
- GALVÃO, T. F.; PANSANI, T. de S. A.; HARRAD, D. Principais itens para relatar Revisões sistemáticas e Meta-análises: A recomendação PRISMA. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 24, n. 2, p. 335–342, 2015. Available at: <https://doi.org/10.5123/S1679-49742015000200017>
- GOLDSTEIN, S. R. Modern Evaluation of the Endometrium. **Obstetrics & Gynecology**, v. 116, n. 1, p. 168–176, 2010. Available at: <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e3181dfd557>
- GRECO, P. *et al.* Intratumoral blood flow characteristics and prognostic factors in patients with endometrial carcinoma. **Archives of Gynecology and Obstetrics**, v. 267, n. 1, p. 1–3, 2002. Available at: <https://doi.org/10.1007/s004040100236>
- GREDMARK, T. *et al.* Histopathological findings in women with postmenopausal bleeding. **BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology**, v. 102, n. 2, p. 133–136, 1995. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.1995.tb09066.x>
- GRUBOECK, K. *et al.* **The diagnostic value of endometrial thickness and volume measurements by three-dimensional ultrasound in patients with postmenopausal bleeding.** [S. l.: s. n.], 1996. Available at: <https://doi.org/10.1046/j.1469-0705.1996.08040272.x>
- GUPTA, J. K. *et al.* Ultrasonographic endometrial thickness for diagnosing endometrial pathology in postmenopausal bleeding: a meta-analysis. **Journal of Obstetrics and Gynaecology**, v. 27, n. 4, p. 406–408, 2007. Available at: <https://doi.org/10.1080/01443610701327438>
- HATA, K.; HATA, T.; KITAO, M. Intratumoral Blood Flow Analysis in Endometrial

- Cancer: Does It Differ among Individual Tumor Characteristics? **Gynecologic Oncology**, v. 61, n. 3, p. 341–344, 1996. Available at: <https://doi.org/10.1006/gyno.1996.0153>
- HIGGINS, J. P. T.; GREEN., S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. **The Cochrane Collaboration.**, v. Version 5., 2011. Available at: [www.handbook.cochrane.org](http://www.handbook.cochrane.org)
- HIGGINS JPT, THOMAS J, CHANDLER J, CUMPSTON M, LI T, PAGE MJ, W. V. (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. **2nd Edition. Chichester (UK)**, v. John Wiley, p. 1–23, 2019.
- HUIJGENS, A. N. J.; MERTENS, H. J. M. M. Factors predicting recurrent endometrial cancer. **FVV in ObgyN**, 2013, v. 5, n. 3, p. 179–186, 2013.
- INSTITUTE, N. C. **Cancer Stat Facts: Uterine Cance**. [S. /], 2018.
- KARLSSON, B. *et al.* Transvaginal ultrasonography of the endometrium in women with postmenopausal bleeding — a Nordic multicenter study. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 172, n. 5, p. 1488–1494, 1995. Available at: [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(95\)90483-2](https://doi.org/10.1016/0002-9378(95)90483-2)
- KELEKCI, S. *et al.* Comparison of transvaginal sonography, saline infusion sonography, and office hysteroscopy in reproductive-aged women with or without abnormal uterine bleeding. **Fertility and Sterility**, v. 84, n. 3, p. 682–686, 2005. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2005.03.036>
- KHAFAGA, A.; GOLDSTEIN, S. R. Abnormal Uterine Bleeding. **Obstetrics and Gynecology Clinics of North America**, v. 46, n. 4, p. 595–605, 2019. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ogc.2019.07.001>
- KIM, A. *et al.* Diagnostic utility of three-dimensional power Doppler ultrasound for postmenopausal bleeding. **Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 54, n. 3, p. 221–226, 2015. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2013.10.043>
- KIM, A. *et al.* Relationship between endometrial and subendometrial blood flow measured by three-dimensional power Doppler ultrasound and pregnancy after intrauterine insemination. **Fertility and Sterility**, v. 94, n. 2, p. 747–752, 2010. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.03.084>
- KIM, K.-R. *et al.* A Diagnostically Useful Histopathologic Feature of Endometrial Polyp. **The American Journal of Surgical Pathology**, v. 28, n. 8, p. 1057–1062, 2004. Available at: <https://doi.org/10.1097/01.pas.0000128659.73944.f3>
- KONERDING, M. A. *et al.* Evidence for characteristic vascular patterns in solid

- tumours: quantitative studies using corrosion casts. **British Journal of Cancer**, v. 80, n. 5–6, p. 724–732, 1999. Available at: <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6690416>
- LANE, B. F.; WONG-YOU-CHEONG, J. J. Imaging of Endometrial Pathology. **Clinical Obstetrics and Gynecology**, v. 52, n. 1, p. 57–72, 2009. Available at: <https://doi.org/10.1097/GRF.0b013e318196153c>
- LEE, C. Angiogenesis of endometrial carcinomas assessed by measurement of intratumoral blood flow, microvessel density, and vascular endothelial growth factor levels. **Obstetrics & Gynecology**, v. 96, n. 4, p. 615–621, 2000. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0029-7844\(00\)00976-5](https://doi.org/10.1016/S0029-7844(00)00976-5)
- LEE, D. O.; JUNG, M. H.; KIM, H. Y. Prospective comparison of biopsy results from curettage and hysteroscopy in postmenopausal uterine bleeding. **The journal of obstetrics and gynaecology research**, v. 37, n. 10, p. 1423–1426, 2011. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1447-0756.2011.01558.x>
- LEE, S. C. *et al.* The Oncogenic Potential of Endometrial Polyps. **Obstetrics & Gynecology**, v. 116, n. 5, p. 1197–1205, 2010. Available at: <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e3181f74864>
- LEONE, F. P. G. *et al.* Terms, definitions and measurements to describe the sonographic features of the endometrium and intrauterine lesions: A consensus opinion from the International Endometrial Tumor Analysis (IETA) group. **Ultrasound in Obstetrics and Gynecology**, v. 35, n. 1, p. 103–112, 2010. Available at: <https://doi.org/10.1002/uog.7487>
- LIBERATI, A. *et al.* The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: Explanation and elaboration. **PLoS Medicine**, v. 6, n. 7, 2009. Available at: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000100>
- LIU, M. J. *et al.* Application of transvaginal three-dimensional power Doppler ultrasound in benign and malignant endometrial diseases. **Medicine**, v. 98, n. 46, p. e17965, 2019. Available at: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000017965>
- LONG, B. *et al.* Ultrasound detection of endometrial cancer in women with postmenopausal bleeding: Systematic review and meta-analysis. **Gynecologic Oncology**, v. 157, n. 3, p. 624–633, 2020. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2020.01.032>
- MALLINGER, W. D.; QUICK, C. M. Benign and Premalignant Lesions of the Endometrium. **Surgical Pathology Clinics**, v. 12, n. 2, p. 315–328, 2019. Available

at: <https://doi.org/10.1016/j.path.2019.01.003>

MANSOUR, G. M. *et al.* Endometrial volume as predictor of malignancy in women with postmenopausal bleeding. **International Journal of Gynecology and Obstetrics**, v. 99, n. 3, p. 206–210, 2007. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2007.07.024>

MARC, C. da S. A expressão da enzima Sirtuina 1 (SIRT1) no câncer de endométrio. **Pontífica Universidade Católica**, p. 1–59, 2008.

MARNACH, M. L.; LAUGHLIN-TOMMASO, S. K. Evaluation and Management of Abnormal Uterine Bleeding. **Mayo Clinic Proceedings**, v. 94, n. 2, p. 326–335, 2019. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2018.12.012>

MARTINS, W. P. *et al.* Reliability and validity of tissue volume measurement by three-dimensional ultrasound: An experimental model. **Ultrasound in Obstetrics and Gynecology**, v. 29, n. 2, p. 210–214, 2007. Available at: <https://doi.org/10.1002/uog.3916>

MERCÉ, L. T. *et al.* Clinical usefulness of 3-dimensional sonography and power Doppler angiography for diagnosis of endometrial carcinoma. **Journal of Ultrasound in Medicine**, v. 26, n. 10, p. 1279–1287, 2007. Available at: <https://doi.org/10.7863/jum.2007.26.10.1279>

MINISTÉRIO DA SAÚDE, B. **Estimativa 2020 Incidência de Câncer no Brasil**. [S. l.: s. n.], [s. d.].

MORICE, P. *et al.* Endometrial cancer. **The Lancet**, v. 387, n. 10023, p. 1094–1108, 2016. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00130-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00130-0)

MUNRO, M. G. Investigation of women with postmenopausal uterine bleeding: clinical practice recommendations. **The Permanente journal**, v. 18, n. 1, p. 55–70, 2014. Available at: <https://doi.org/10.7812/tpp/13-072>

MUTTER, G. L. Endometrial Intraepithelial Neoplasia (EIN): Will It Bring Order to Chaos? **Gynecologic Oncology**, v. 76, n. 3, p. 287–290, 2000. Available at: <https://doi.org/10.1006/gyno.1999.5580>

OPOLSKIENE, G. *et al.* Three-dimensional ultrasound imaging for discrimination between benign and malignant endometrium in women with postmenopausal bleeding and sonographic endometrial thickness of at least 4.5 mm. **Ultrasound in Obstetrics and Gynecology**, v. 35, n. 1, p. 94–102, 2010. Available at: <https://doi.org/10.1002/uog.7445>

OPOLSKIENE, G.; SLADKEVICIUS, P.; VALENTIN, L. Two- and three-dimensional

saline contrast sonohysterography: interobserver agreement, agreement with hysteroscopy and diagnosis of endometrial malignancy. **Ultrasound in Obstetrics and Gynecology**, v. 33, n. 5, p. 574–582, 2009. Available at: <https://doi.org/10.1002/uog.6350>

ORRE, M. *et al.* Increased microvessel density in mucinous compared with malignant serous and benign tumours of the ovary. **British Journal of Cancer**, v. 77, n. 12, p. 2204–2209, 1998. Available at: <https://doi.org/10.1038/bjc.1998.367>

PANDEY, H. *et al.* Utility of three dimensional (3-D) ultrasound and power Doppler in identification of high risk endometrial cancer at a tertiary care hospital in southern India: A preliminary study. **Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 57, n. 4, p. 522–527, 2018. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2018.06.007>

PASSARELLO, K.; KURIAN, S.; VILLANUEVA, V. Endometrial Cancer: An Overview of Pathophysiology, Management, and Care. **Seminars in Oncology Nursing**, v. 35, n. 2, p. 157–165, 2019a. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.soncn.2019.02.002>

PASSARELLO, K.; KURIAN, S.; VILLANUEVA, V. Endometrial Cancer: An Overview of Pathophysiology, Management, and Care. **Seminars in Oncology Nursing**, v. 35, n. 2, p. 157–165, 2019b. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.soncn.2019.02.002>

PDQ SCREENING AND PREVENTION EDITORIAL BOARD. **Endometrial Cancer Prevention (PDQ®): Patient Version**. [S. l.: s. n.], 2002. *E-book*.

RAINE-FENNING, N. J. *et al.* Determining the relationship between three-dimensional power Doppler data and true blood flow characteristics: an in-vitro flow phantom experiment. **Ultrasound in Obstetrics and Gynecology**, v. 32, n. 4, p. 540–550, 2008. Available at: <https://doi.org/10.1002/uog.6110>

RIZZO, G. *et al.* Histomorphometric characteristics of first trimester chorionic villi in pregnancies with low serum pregnancy-associated plasma protein-A levels: relationship with placental three-dimensional power doppler ultrasonographic vascularization. **The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine**, v. 24, n. 2, p. 253–257, 2011. Available at: <https://doi.org/10.3109/14767058.2010.482627>

ROSSI, A. *et al.* Assessment of endometrial volume and vascularization using transvaginal 3D power Doppler angiography in women with postmenopausal bleeding. **International Journal of Gynecology and Obstetrics**, v. 119, n. 1, p. 14–17, 2012. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2012.05.023>

SAVELLI, L. *et al.* Histopathologic features and risk factors for benignity, hyperplasia, and cancer in endometrial polyps. **American Journal of Obstetrics and**

**Gynecology**, v. 188, n. 4, p. 927–931, 2003. Available at: <https://doi.org/10.1067/mob.2003.247>

SCULLY, R. E. *et al.* **Histological Typing of Female Genital Tract Tumours**. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 1994. Available at: <https://doi.org/10.1007/978-3-642-85014-1>

SHULMAN, L. P. Endometrial Thickness Measurement for Detecting Endometrial Cancer in Women With Postmenopausal Bleeding: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Yearbook of Obstetrics, Gynecology and Women's Health**, v. 2010, n. 1, p. 305–306, 2010. Available at: [https://doi.org/10.1016/s1090-798x\(10\)79202-x](https://doi.org/10.1016/s1090-798x(10)79202-x)

STRECH, D.; TILBURT, J. Value judgments in the analysis and synthesis of evidence. **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 61, n. 6, p. 521–524, 2008. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2008.01.001>

THE AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS. Practice Bulletin No. 149. **Obstetrics & Gynecology**, v. 125, n. 4, p. 1006–1026, 2015. Available at: <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000462977.61229.de>

TRIMBLE, C. L. *et al.* Concurrent endometrial carcinoma in women with a biopsy diagnosis of atypical endometrial hyperplasia. **Cancer**, v. 106, n. 4, p. 812–819, 2006. Available at: <https://doi.org/10.1002/cncr.21650>

TURNBULL, H. *et al.* Investigation and management of abnormal peri-menopausal bleeding. **Menopause International**, v. 19, n. 4, p. 147–154, 2013. Available at: <https://doi.org/10.1177/1754045313498587>

WHITING, P. *et al.* The development of QUADAS: A tool for the quality assessment of studies of diagnostic accuracy included in systematic reviews. **BMC Medical Research Methodology**, v. 3, p. 1–13, 2003. Available at: <https://doi.org/10.1186/1471-2288-3-25>

WHO, S. G. on R. on the M. Research on the menopause in the 1990s : report of a WHO scientific group. **World Health Organization.**, 1994.

## APÊNDICE A

### Avaliação do Risco de Viés pelo QUADAS-2

#### Risco de Viés

##### **Domínio:** *Seleção de Pacientes*

- Foi incluída uma amostra consecutiva ou aleatória de pacientes?
- Foi evitado um desenho de caso-controle?
- O estudo evitou exclusões inadequadas?
- A seleção de pacientes poderia ter introduzido viés?

##### **Domínio:** *Teste índice*

- Os resultados do teste de índice foram interpretados sem o conhecimento dos resultados do padrão de referência?
- A conduta ou interpretação do teste de índice pode ter introduzido viés?

##### **Domínio:** *Padrão de Referência*

- É provável que os padrões de referência classifiquem corretamente a condição-alvo?
- Os resultados do padrão de referência foram interpretados sem o conhecimento dos resultados dos testes de índice?
- O padrão de referência, sua conduta ou sua interpretação podem ter introduzido viés?

##### **Domínio:** *Fluxo e tempo*

- Houve um intervalo apropriado entre o teste de índice e o padrão de referência?
- Todos os pacientes receberam o mesmo padrão de referência?
- Todos os pacientes foram incluídos na análise?
- O fluxo do paciente poderia ter introduzido viés?

#### Questões de aplicabilidade

##### **Domínio:** *Seleção de Pacientes*

- Há preocupações de que os pacientes incluídos e o ambiente não correspondam à questão da revisão?

**Domínio:** *Teste índice*

- Há preocupações de que o teste do índice, sua conduta ou interpretação difiram da pergunta da revisão?

**Domínio:** *Padrão de Referência*

- O padrão de referência, sua conduta ou sua interpretação podem ter introduzido viés?

Fonte: (WHITING et al., 2003)

## APÊNDICE B

A planilha com todos os dados extraídos do estudo bem como os valores inseridos nos Forrestplots e os cálculos empreendidos estão disponibilizados para acesso público no Link a seguir:

[https://docs.google.com/spreadsheets/d/1C1Bxtp5YxaUEQqbus9UY8lzO\\_sdpSHtx2t-d7cxQiOo/edit?usp=sharing](https://docs.google.com/spreadsheets/d/1C1Bxtp5YxaUEQqbus9UY8lzO_sdpSHtx2t-d7cxQiOo/edit?usp=sharing)