

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO
DEPARTAMENTO DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA

RODRIGO HUDARI GARCIA

**Avaliação ultrassonográfica da espessura endometrial em pacientes na pós -
menopausa como preditor de câncer de endométrio: revisão sistemática**

Ribeirão Preto

2022

RODRIGO HUDARI GARCIA

**Avaliação ultrassonográfica da espessura endometrial em pacientes na pós -
menopausa como preditor de câncer de endométrio: revisão sistemática**

Versão Original

Dissertação apresentada à
Faculdade de Medicina de
Ribeirão Preto da Universidade
de São Paulo para obtenção de
título de Mestre em Ciências
Médicas.

Área de concentração:
Ginecologia e Obstetrícia
Opção: Tocoginecologia

Orientador: Prof. Dr. Júlio César
Rosa e Silva

Ribeirão Preto

2022

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial desse trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Garcia, Rodrigo Hudari

Avaliação ultrassonográfica da espessura endometrial em pacientes na pós - menopausa como preditor de câncer de endométrio: revisão sistemática. Ribeirão Preto, 2022.

64p.: il.; 30 cm

Dissertação de Mestrado, apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP.

Orientador: Rosa e Silva, Júlio César.

1. Espessamento endometrial. 2. Neoplasia endometrial. 3. Ultrassonografia.

Nome: Garcia, Rodrigo Hudari

Título: Avaliação ultrassonográfica da espessura endometrial em pacientes na pós-menopausa como preditor de câncer de endométrio: revisão sistemática.

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do Título de Mestre em Ciências.

Aprovado em:

Banca examinadora:

Prof Dr:

Instituição:

Julgamento:

Prof Dr:

Instituição:

Julgamento:

Prof Dr:

Instituição:

Julgamento:

À minha esposa Tainá pelo carinho, companheirismo e compreensão sempre

À minha filha Lara que é a razão pela qual mantenho desejo de perseguir meus sonhos

À minha mãe Telma por ser a base que me trouxe até aqui

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Júlio Cesar Rosa e Silva pelo auxílio imensurável na minha formação como especialista em Ginecologia e Obstetrícia, posteriormente em Endoscopia Ginecológica e atualmente na jornada da realização deste mestrado como orientador.

Ao Setor de Cirurgia Ginecológica do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto pelo companheirismo e ensinamentos ao longo de todos esses anos de convívio.

Ao Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo pela oportunidade de realização deste mestrado.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) por meio do Programa de Excelência Acadêmica (PROEX)

RESUMO

GARCIA, R. H. **Avaliação ultrassonográfica da espessura endometrial em pacientes na pós-menopausa como preditor de câncer de endométrio: revisão sistemática.** 2022. Dissertação Mestrado – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2022.

A neoplasia maligna endometrial é a principal neoplasia ginecológica em países desenvolvidos e se apresenta na quarta colocação entre os cânceres que acometem mulheres em todo o mundo, estando somente atrás de neoplasias mamárias, de pulmão e colorretal. A idealização de um método não invasivo, com alta sensibilidade e especificidade é almejado na prática clínica e a ultrassonografia transvaginal tem notoriedade neste cenário por se tratar de um exame de baixo custo, curva de aprendizado rápida e acessível a maioria da população. No entanto, a identificação de qual parâmetro recorrer para as tomadas de decisões quanto investigação ou não de doenças malignas endometriais permanece incerta. Desta maneira, o presente estudo teve por objetivo a realização de revisão sistemática da literatura a fim de obter qual o ponto de corte de espessura endometrial mais adequado para a investigação invasiva uterina. As bases de dados avaliadas foram PUBMED, SCOPUS e EMBASE, com critérios de inclusão artigos com pacientes em amenorréia há mais de 12 meses sintomáticas ou assintomáticas, sem uso de tamoxifeno, com avaliação ultrassonográfica transvaginal da espessura endometrial e sua correlação com o anatomopatológico de neoplasia endometrial. Foram obtidos 31 estudos elegíveis para a análise, sendo 21 estudos com pacientes sintomáticas, quatro com assintomáticas, três com ambas, sintomáticas e assintomáticas, e três com pacientes em uso de Terapia Hormonal (TH). Os resultados apontam que a espessura endometrial em pacientes menopausadas sintomáticas com maior evidência de correlação com achados neoplásicos é de 5mm, porém nenhum valor de espessura endometrial foi conclusivo para pacientes assintomáticas e para as pacientes em uso de terapia hormonal. Desta maneira, a individualização dos casos analisados, em especial para estes últimos grupos, bem como a realização de novos estudos prospectivos e com menor heterogeneidade devem ser realizados.

Palavras-chave: Espessamento endometrial; neoplasia endometrial; ultrassonografia

ABSTRACT

GARCIA, R. H. Ultrasonographic evaluation of endometrial thickness in postmenopausal patients as a predictor of endometrial cancer: a systematic review. 2022. Master's Dissertation – Faculty of Medicine, University of São Paulo, Ribeirão Preto, 2022.

Endometrial malignant neoplasm is the main gynecological neoplasm in developed countries and ranks fourth among cancers that affect women worldwide, second only to breast, lung and colorectal neoplasms. The idealization of a non-invasive method, with high sensitivity and specificity, is desired in clinical practice and transvaginal ultrasound is well-known in this scenario because it is a low-cost exam, with a fast learning curve and accessible to the majority of the population. However, the identification of which parameter to use for decision making regarding the investigation or not of endometrial malignancies remains uncertain. Thus, the present study aimed to carry out a systematic review of the literature in order to obtain the most appropriate endometrial thickness cut-off point for uterine invasive investigation. The databases evaluated were PUBMED, SCOPUS and EMBASE, with inclusion criteria articles with symptomatic or asymptomatic patients with amenorrhea for more than 12 months, without tamoxifen use, with transvaginal ultrasound evaluation of endometrial thickness and its correlation with the anatomopathological findings of endometrial neoplasm. A total of 31 studies eligible for analysis were obtained, 21 studies with symptomatic patients, four with asymptomatic patients, three with both, symptomatic and asymptomatic patients, and three with patients using hormonal therapy. The results indicate that the endometrial thickness in symptomatic menopausal patients with greater evidence of correlation with neoplastic findings is 5mm, but no value of endometrial thickness was conclusive for asymptomatic patients and for those using hormone replacement therapy. In this way, the individualization of the analyzed cases, especially for these last groups, as well as the performance of new prospective studies with less heterogeneity must be carried out.

Keywords: Endometrial thickness; Endometrial neoplasm; Ultrasound

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Escala de avaliação de qualidade de <i>Newcastle – Ottawa</i> -----	24
Tabela 2 – Estudos com avaliação de pacientes assintomáticas -----	27
Tabela 3 – Número de pacientes assintomáticas com achados histológicos compatíveis com atrofia endometrial, achados benignos ou malignos -----	29
Tabela 4 – Número de pacientes assintomáticas com achados histológicos compatíveis com achados benignos ou malignos -----	29
Tabela 5 – Avaliação da espessura endometrial média referente aos achados anatomopatológicos de pacientes assintomáticas -----	30
Tabela 6 – Divisão da quantidade de pacientes assintomáticas com relação a achados histopatológicos e espessura endometrial ao ultrassom menor ou maior que 11 mm --	30
Tabela 7 – Ponto de corte ideal de espessura endometrial ao ultrassom, bem como sua sensibilidade, especificidade, VPP e VPN em pacientes assintomáticas -----	31
Tabela 8 - Estudos com avaliação de pacientes sintomáticas -----	32
Tabela 9 - Número de pacientes sintomáticas com achados histológicos compatíveis com atrofia endometrial, achados benignos ou malignos -----	38
Tabela 10 - Número de pacientes sintomáticas com achados histológicos compatíveis com achados benignos ou malignos -----	39
Tabela 11 – Avaliação da espessura endometrial média referente aos achados anatomopatológicos de pacientes sintomáticas -----	39
Tabela 12 – Divisão da quantidade de pacientes sintomáticas com relação a achados histopatológicos e faixas de espessuras endometriais ao ultrassom (mm) -----	40
Tabela 13 - Ponto de corte ideal de espessura endometrial ao ultrassom, bem como sua sensibilidade, especificidade, VPP e VPN em pacientes sintomáticas -----	41
Tabela 14 - Estudos com avaliação de pacientes sintomáticas em uso de terapia de reposição hormonal -----	42

Tabela 15 - Número de pacientes em uso de TH com achados histológicos compatíveis com atrofia endometrial, achados benignos ou malignos -----	43
Tabela 16 – Avaliação da espessura endometrial média referente aos achados anatomopatológicos de pacientes em uso de TH -----	44
Tabela 17 – Divisão da quantidade de pacientes em uso de TH com relação a achados histopatológicos e faixas de espessuras endometriais ao ultrassom (mm) -----	44
Tabela 18 - Ponto de corte ideal de espessura endometrial ao ultrassom, bem como sua sensibilidade, especificidade, VPP e VPN em pacientes em uso de TH -----	45
Tabela 19 – Avaliação da qualidade dos estudos incluídos na revisão sistemática segundo o Score de Newcastle – Ottawa -----	46

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 - Evolução da incidência global pelo índice de desenvolvimento social da neoplasia endometrial entre os anos de 1990 e 2017. -----15
- Figura 2 - Evolução da prevalência global pelo índice de desenvolvimento social da neoplasia endometrial entre os anos de 1990 e 2017. -----16
- Figura 3- Fluxograma demonstrando processo de pesquisa e seleção dos estudos elegíveis- 26

LISTA DE SIGLAS

EE	Espessura endometrial
MM	Milímetros
TH	Terapia Hormonal
USTV	Ultrassonografia transvaginal
ACS	<i>American Cancer Society</i>
SOGC	<i>Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada</i>
ACOG	<i>American College of Obstetricians and Gynecologists</i>
IETA	<i>International Endometrial Tumor Analysis</i>
NOS	<i>Newcastle – Ottawa Quality Assessment Scale</i>
DGO	Departamento de Ginecologia e Obstetrícia
VPP	Valor preditivo positivo
VPN	Valor preditivo negativo

SUMÁRIO

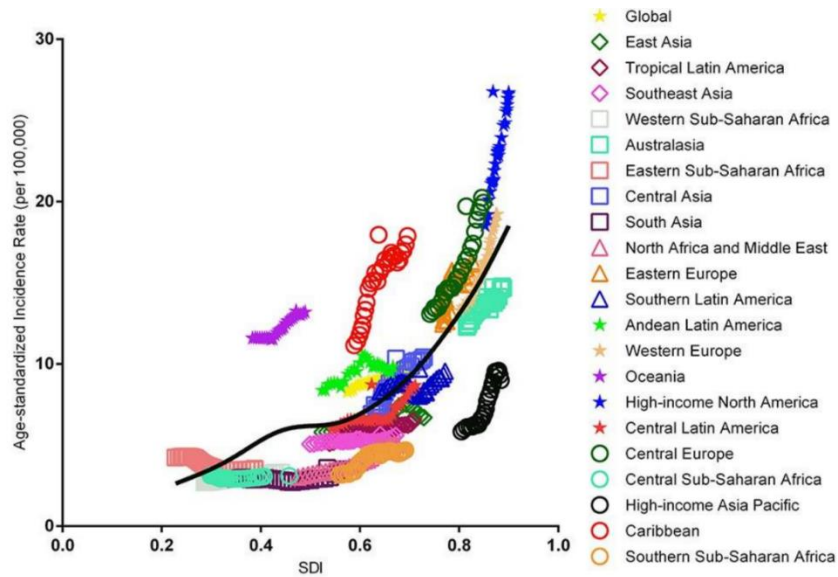
1- INTRODUÇÃO	14
2- METODOLOGIA	20
3- RESULTADOS	25
3.1 – Seleção dos artigos	25
3.2 – Avaliação das pacientes assintomáticas	27
3.3 – Avaliação das pacientes sintomáticas	32
3.4 – Avaliação das pacientes em uso de TH	42
3.5 – Avaliação da qualidade dos estudos	46
4- DISCUSSÃO	48
5- CONCLUSÃO	54
6- REFERÊNCIAS	55
7- ANEXOS	61
7.1 – Aprovação da comissão de pesquisa do DGO	61
7.2 – Tabelas utilizadas nas extrações dos dados da revisão	62
7.2.1 – Dados obtidos de estudos com pacientes assintomáticas	62
7.2.2 – Dados obtidos de estudos com pacientes sintomáticas	63
7.2.3 – Dados obtidos de estudos com pacientes em uso de TH	64

1- INTRODUÇÃO

A neoplasia maligna endometrial é a principal neoplasia ginecológica em países desenvolvidos (FERLAY et al., 2019) e se apresenta na quarta colocação entre os cânceres que acometem mulheres em todo o mundo, estando somente atrás de neoplasias mamárias, de pulmão e colorretal (FERLAY et al., 2019; MORICE et al., 2016). A crescente de novos casos diagnosticados desta enfermidade ao longo dos últimos anos se deve principalmente a fatores individuais como a exposição ininterrupta ou em excesso a estrogênios endógenos e exógenos, o que está relacionado à obesidade, diabetes, menacme precoce ou menopausa tardia, nuliparidade, terapia hormonal indiscriminada e uso de tamoxifeno (CONCIN et al., 2021; GRADY et al., 1995; PURDIE; GREEN, 2001; RENEHAN et al., 2008). Causas genéticas ou familiares, como as associadas a síndrome de Lynch, correspondem a aproximadamente 10% de todos os casos de câncer endometrial (ACOG, 2016).

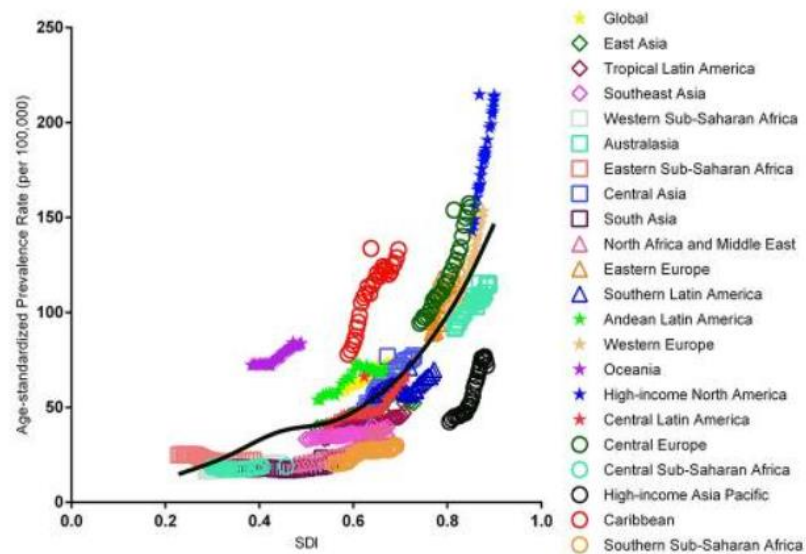
O aumento progressivo de achados malignos na cavidade uterina pode ser confirmado ao serem analisados os dados referentes às últimas estimativas de incidência de neoplasia endometrial no mundo. Em estudo realizado para avaliação de tais dados em 2019, foram analisadas informações extraídas entre os anos de 1990 e 2017, com a divisão global em 21 regiões, e foi observado o aumento da incidência e prevalência do câncer de endométrio dentro deste período em 19 das regiões estudadas (ZHANG et al., 2019). Cabe salientar que esses aumentos foram mais acentuados nas regiões mais desenvolvidas do mundo conforme visualizado nos gráficos a seguir (Gráficos 1 e 2), e as duas regiões em que foram observados decréscimos nos números avaliados são pertencentes à África Sub-saariana nas porções Central e Leste.

Figura 1 – Evolução da incidência global pelo índice de desenvolvimento social da neoplasia endometrial entre os anos de 1990 e 2017.



(ZHANG et al., 2019)

Figura 2 – Evolução da prevalência global pelo índice de desenvolvimento social da neoplasia endometrial entre os anos de 1990 e 2017.



(ZHANG et al., 2019)

Em números absolutos, a avaliação global dos dados obtidos nos últimos anos corrobora com o evidenciado anteriormente, tendo o Brasil 6540 novos casos e 1944 óbitos ao ano em 2020 (INCA, 2020), na Europa 121.578 novos casos e 29.638 óbitos ao ano em 2018 (FERLAY et al., 2019) e nos Estados Unidos da América, estima-se 65.950 novos casos e 12.550 óbitos por neoplasia de endométrio em 2022 (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2022)

Apesar de poder ser encontrada em mulheres na pré menopausa em 5 – 30% dos casos (SOLIMAN et al., 2005), as que mais são acometidas por esta morbidade são as mulheres menopausadas. A apresentação clínica mais comum que sugere neoplasia endometrial é o sangramento pós menopausa, estando presente em 75-90% dos casos positivos (BENNETT et al., 2011; CANSINO, 2018). Apesar deste sinal não ser específico de doença maligna, uma vez que a principal causa de sangramento no período da pós-menopausa é a atrofia endometrial, correspondendo esta a 80-90% dos casos (CLARKE et al., 2018), toda paciente com tal queixa deve ser investigada com exame físico e de imagem, e se necessário, amostra endometrial.

Até a década de 1990, as pacientes menopausadas que apresentassem sangramento vaginal eram selecionadas para realização de biópsia para avaliação anatopatológica do tecido endometrial, principalmente com dilatação e curetagem (GOLDSTEIN et al., 2002; GULL et al., 2003), expondo as pacientes a uma gama elevada de procedimentos desnecessários, riscos cirúrgicos inerentes ao procedimento e diagnósticos imprecisos (COOPER; STEGMANN, 2004).

A partir de então, a ultrassonografia transvaginal (USTV) foi introduzida com maior frequência na prática médica, e atualmente é o exame de escolha inicial para a investigação complementar nos casos de suspeita neoplásica endometrial. Características ultrassonográficas uterinas investigadas pelo grupo *International Endometrial Tumor Analysis* – IETA (EPSTEIN et al., 2018), como endométrio espessado, vascularização aumentada, e a presença de líquido dentro da cavidade uterina, podem estar associadas a risco elevado de câncer (BROMBOLY et al., 2021; SMITH-BINDMAN et al., 1998a; TABOR; WATT; WALD, 2002). Ao se deparar com estes achados ultrassonográficos temos respaldo para prosseguir com a investigação com exames invasivos, especialmente em mulheres

menopausadas em que a ação estrogênica sobre o endométrio se encontra reduzida e aumentos nos valores da espessura endometrial podem predizer achados malignos (EPSTEIN; BLOMQUIST, 2014).

A espessura endometrial, caracterizada pelo valor máximo antero-posterior do endométrio evidenciado em imagens ultrassonográficas uterinas em seu eixo longitudinal foi proposto e é tido até o momento por diversos protocolos como a característica mandatória ou não de prosseguir com investigação complementar invasiva uterina em pacientes menopausadas, tanto sintomáticas quanto assintomáticas. Demais achados ultrassonográficos como os descritos anteriormente, bem como a individualização da indicação de obtenção de material endometrial a partir de características pessoais de cada paciente são propostos como complementos para a identificação daquelas mais propensas a apresentarem alterações endometriais malignas e pré-malignas, porém a identificação de um valor específico de espessura endometrial ideal para esse seguimento permanece como objetivo de diversos estudos conduzidos até os dias atuais.

A indicação da USTV como método inicial na investigação de casos de sangramento vaginal nas pacientes menopausadas se dá devido a alta acessibilidade ao método, baixo custo na sua realização, visualização próxima da área a ser estudada, aumento exponencial da qualidade das imagens obtidas com o incremento de tecnologias dos aparelhos ultrassonográficos e curva de aprendizado rápida de seus operadores.

Segundo a *American Cancer Society (ACS)* e o *American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG)*, não há evidência para a realização de rastreamento em pacientes na pós-menopausa assintomáticas, devendo esta investigação complementar estar reservada para as pacientes com alto risco, como as pacientes portadoras de Síndrome de Lynch devido ao risco de neoplasia endometrial entre 22 e 50% durante a vida (SMITH; COKKINIDES; EYRE, 2006), nas pacientes com sangramento pós-menopausa com baixa propensão a neoplasias uterinas, ou sangramento uterino anormal na menopausa.

Mesmo com estas recomendações, inúmeros casos de pacientes menopausadas submetidas a ultrassonografia transvaginal para rotina ginecológica ou por demais avaliações ginecológicas, tais como, dor pélvica, com achados de supostos espessamentos endometriais são referendadas à especialistas em cirurgia minimamente invasiva e centros de endoscopia

ginecológica para investigação complementar, expondo estas pacientes aos riscos cirúrgicos e onerando significativamente o sistema de saúde de forma indevida.

Apesar de bem aceito, a avaliação ultrassonográfica transvaginal como método de escolha nos casos suspeitos de câncer endometrial, diversos estudos foram realizados sem haver um consenso de qual o valor de corte da espessura endometrial ideal para o seguimento da investigação com método invasivo como histeroscopia, biópsia endometrial ambulatorial ou dilatação e curetagem uterina sob sedação para a obtenção de material intrauterino para análise histopatológica.

Em 1998, Smith-Bindman et al. publicaram a metanálise mais difundida nos meios médicos e até hoje seguida por diversos guidelines com valor de pontos de corte de espessura endometrial para paciente menopausadas sintomáticas sugerindo que valores abaixo de 5 mm de espessura teriam aproximadamente 1% de risco de neoplasia, o que não justificaria a realização de métodos invasivos para tal prosseguimento de investigação complementar. Já as pacientes com valores iguais ou superiores a 5mm teriam 7,3% de probabilidade de serem diagnosticadas com alterações malignas ou pré malignas endometriais, justificando a realização de biópsia endometrial. (SMITH-BINDMAN et al., 1998b). Em 2004 o mesmo autor propôs em outro trabalho que as pacientes assintomáticas que evidenciassem espessuras endometriais igual ou superiores a 11mm na avaliação ultrassonográfica apresentariam 6,7% de probabilidade de acometimento maligno ou pré-maligno endometrial, similar ao encontrado nas pacientes sintomáticas com valores igual ou acima de 5mm, o que também justificaria a abordagem mais invasiva no seguimento da investigação endometrial destas pacientes (SMITH-BINDMAN; WEISS; FELDSTEIN, 2004).

Apesar de bem aceito pela comunidade científica, diversas publicações surgiram propondo outros pontos de corte de espessura endometrial como ideal para seguimento de investigação invasiva e outros ainda colocam como ideal a investigação complementar em todas as pacientes sintomáticas na pós menopausa, como proposto no trabalho realizado por Tabor *et al.* em 2002, onde foi evidenciada uma espessura endometrial média de 3,7 mm e encontrada uma taxa de 4% de falsos negativos nesta amostra, o que para os autores se mostra como uma taxa elevada e inaceitável, tendo portanto como conclusão do estudo a realização de avaliação endometrial com dilatação e curetagem em todas as pacientes menopausadas

que apresentem quadro de sangramento vaginal ao longo da vida (TABOR; WATT; WALD, 2002).

Ao se tratar de comorbidades como o cancer endometrial, a busca incessante por um valor de eco endometrial ideal se dá devido às consequências graves que um resultado falso negativo pode proporcionar. Desta maneira, a busca por um *cut off* “ótimo”, onde a sensibilidade e especificidade do método chegue o mais próximo de 100% é que gera a quantidade significativa de artigos a este respeito. E mais, o temor pelas consequências potencialmente trágicas destes falsos negativos é que justifica por vezes a realização indevida de procedimentos cirúrgicos em vários casos falso positivos.

Visto a divergência na literatura de qual o valor de corte ideal de espessura endometrial obtido pela ultrassonografia transvaginal em pacientes com suspeita de câncer de endométrio para seguimento de investigação com procedimentos invasivos para obtenção de material endometrial para análise, esta revisão tem por finalidade a busca sistemática de artigos sobre o tema e a verificação da taxa de sensibilidade e especificidade, além dos valores preditivos positivo e negativo do valor encontrado de espessura endometrial de cada estudo com pacientes com neoplasia endometrial comprovadas histologicamente, a fim de identificar aquelas que seriam mais elegíveis para o seguimento com investigação com biópsia endometrial e quais não se beneficiariam do métodos.

2 - METODOLOGIA

Este estudo foi conduzido de acordo com os itens pré-estabelecidos para revisões sistemáticas e meta-análises (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses -PRISMA) (MOHER et al., 2009).

A revisão sistemática foi realizada utilizando as plataformas digitais Pubmed, Scopus e Embase. Os termos que foram utilizados para a pesquisa das publicações referentes ao tema em questão foram baseadas no *Medical Subject Headings* (MeSH), vocabulário produzido pela *National Library of Medicine* afim de catalogar, indexar e pesquisar informações relacionadas à saúde. Tais termos utilizados para a confecção da pesquisa foram : *endometrial thickness, endometrial neoplasms, ultrasonography* e *postmenopause*, e seus desdobramentos.

A estratégia de busca adotada nas plataformas digitais referidas anteriormente foi a a seguir: (((((Endometrial neoplasm) OR (Endometrial Cancers)) OR (Endometrial Carcinoma)) OR (Cancer of Endometrium)) OR Endometrioid Carcinoma)) OR (Endometrioid Adenocarcinoma) AND ((Ultrasonography) OR (Diagnostic Ultrasound)) OR (Ultrasound Imaging) AND (((Postmenopause) OR (Postmenopausal Period) OR (Post Menopause) OR (Post Menopausal Period) OR (Menopause) AND (Endometrial Thickness)).

Foram incluídos os artigos das plataformas acima citadas até junho de 2020, quando se deu o início deste trabalho. Não houve restrição quanto a idioma de publicação dos artigos estudados.

Os critérios de elegibilidade foram ensaios clínicos e estudos observacionais que contemplassem a avaliação ultrassonográfica transvaginal da espessura endometrial em pacientes menopausadas assintomáticas ou com sangramento vaginal pós menopausa e a correlação com achados benignos ou malignos identificados em procedimentos invasivos da cavidade uterina, sendo esta realizada através de amostra ambulatorial, histeroscopia com biópsia ou dilatação e curetagem sob sedação.

Foram excluídos desta revisão artigos que continham mulheres que não se enquadrassem como menopausadas (amenorréia há pelo menos 12 meses sem uso de métodos hormonais para tal), em uso de tamoxifeno, avaliação de outros métodos de imagem que não ultrassonografia transvaginal ou outros parâmetros ultrassonográficos que não a espessura endometrial, que não correlacionassem a espessura endometrial a neoplasia endometrial, que não separassem no estudo as pacientes pós menopausadas das pacientes na menacme, que fossem relatos de casos ou que se enquadrassem como revisões ou *Guidelines*.

Dois pesquisadores realizaram de forma independente a seleção dos estudos nos bancos de dados referidos anteriormente, utilizando as palavras chaves mencionadas acima. Após a obtenção de todos os artigos existentes nessas fontes de dados que preencham tais requisitos, foram excluídos os artigos duplicados, e posteriormente lidos os títulos e *abstracts* dos remanescentes, afim de excluir os que não se enquadraram nos critérios de elegibilidade. Ao final desta avaliação inicial, foram lidos os artigos completos dos que permaneceram afim de obter aqueles que foram incorporados à esta revisão sistemática e exclusão dos que por algum motivo não contemplaram todos os requisitos para tal.

As divergências que por ventura pudessem ocorrer ao final desta pesquisa dos bancos de dados para a confecção desta revisão sistemática realizadas individualmente pelos dois pesquisadores poderiam ser discutidas entre os envolvidos e se não ocorresse um consenso dos artigos que deveriam ser incluídos, um terceiro pesquisador seria acionado para decisão final. Nesta revisão, não houve divergências entre os dois revisores, não sendo necessária a avaliação de um terceiro pesquisador.

Para cada estudo avaliado, os dados de interesse para a confecção desta revisão, quando presentes, foram o número da amostra avaliada, se as pacientes presentes na investigação eram do grupo sintomático ou assintomático, a quantidade de pacientes presentes nos grupos com achados de atrofia, achados benignos ou alterações malignas ou pré-malignas, e para cada subdivisão destas, qual o valor de espessura endometrial média. Estas informações foram usadas como base para a avaliação e confecção da resposta principal deste estudo na tentativa de caracterizar quais as mulheres que se beneficiariam com o seguimento invasivo de avaliação endometrial na suspeita de alterações ultrassonográficas

que pudessem corresponder a neoplasia e quais o seguimento clínico seria mais indicado pois a hipótese de benignidade do quadro seria sobressalente.

A avaliação da qualidade dos estudos incluídos para a produção final desta revisão foi realizada a partir da ferramenta *Newcastle – Ottawa Quality Assessment Scale* (NOS) (WELLS, GA *et al.*), que consiste em três divisões denominadas Seleção, Comparabilidade e Desfecho, com pontuações que podem chegar até 9 pontos, sendo que a seção de Seleção pode chegar até 4 pontos, Comparabilidade 2 pontos e Desfecho 3 pontos. Estudos com pontuação de 0 – 4 foram considerados de baixa qualidade, pontuando de 5 - 7 com moderada qualidade, e 8 – 9 pontos com alta qualidade. As questões a serem avaliadas em cada seção são listadas a seguir.

- Seleção:

Representatividade dos expostos: se a seleção dos expostos são representativos da comunidade.

Seleção dos não expostos: se os não expostos fazem parte da mesma comunidade dos expostos

Determinação da exposição: como a exposição a um fator foi determinada (registro seguro ou entrevista estruturada com mascaramento)

Se o desfecho de interesse não estava presente ao início do estudo

- Comparabilidade:

Comparabilidade da coorte baseada no desenho do estudo ou análise dos dados: Se o estudo é controlado por um ou mais fatores.

- Resultado:

Determinação do desfecho: se a avaliação dos resultados foram realizadas de forma cega ou por registros seguros

Se o seguimento foi suficiente para a ocorrência dos desfechos

Adequação de seguimento das coortes: se o seguimento foi completo ou houve pequena perda de seguimento durante a realização do estudo

A tabela completa original com os itens a serem avaliados na análise de qualidade da escala *Newcastle – Ottawa* pode ser verificada abaixo (Tabela 1).

Tabela 1 - Escala de avaliação de qualidade de *Newcastle – Ottawa*

Selection
1) <u>Representativeness of the exposed cohort</u> a) truly representative of the average _____ (describe) in the community - b) somewhat representative of the average _____ in the community - c) selected group of users eg nurses, volunteers d) no description of the derivation of the cohort
2) <u>Selection of the non exposed cohort</u> a) drawn from the same community as the exposed cohort - b) drawn from a different source c) no description of the derivation of the non exposed cohort
3) <u>Ascertainment of exposure</u> a) secure record (eg surgical records) - b) structured interview - c) written self report d) no description
4) <u>Demonstration that outcome of interest was not present at start of study</u> a) yes - b) no
Comparability
1) <u>Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis</u> a) study controls for _____ (select the most important factor) - b) study controls for any additional factor - (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.)
Outcome
1) <u>Assessment of outcome</u> a) independent blind assessment - b) record linkage - c) self report d) no description
2) <u>Was follow-up long enough for outcomes to occur</u> a) yes (select an adequate follow up period for outcome of interest) - b) no
3) <u>Adequacy of follow up of cohorts</u> a) complete follow up - all subjects accounted for - b) subjects lost to follow up unlikely to introduce bias - small number lost - > ____ % (select an adequate %) follow up, or description provided of those lost) - c) follow up rate < ____% (select an adequate %) and no description of those lost d) no statement

3 - RESULTADOS

3.1 - SELEÇÃO DOS ARTIGOS

Inicialmente foram identificados um total de 2.129 estudos a partir da pesquisa das palavras chaves *endometrial thickness*, *endometrial neoplasms*, *ultrasonography* e *postmenopause*, e seus desdobramentos nas plataformas digitais selecionadas.

Após exclusão dos artigos duplicados, obteve-se 965 estudos a serem analisados os títulos e resumos.

Excluídos 412 artigos em que os títulos ou resumos não correlacionavam avaliação da espessura endometrial obtida por ultrassonografia transvaginal com neoplasia de endométrio, permanecendo 553 artigos para leitura na íntegra a fim de avaliação de inclusão nos critérios de elegibilidade.

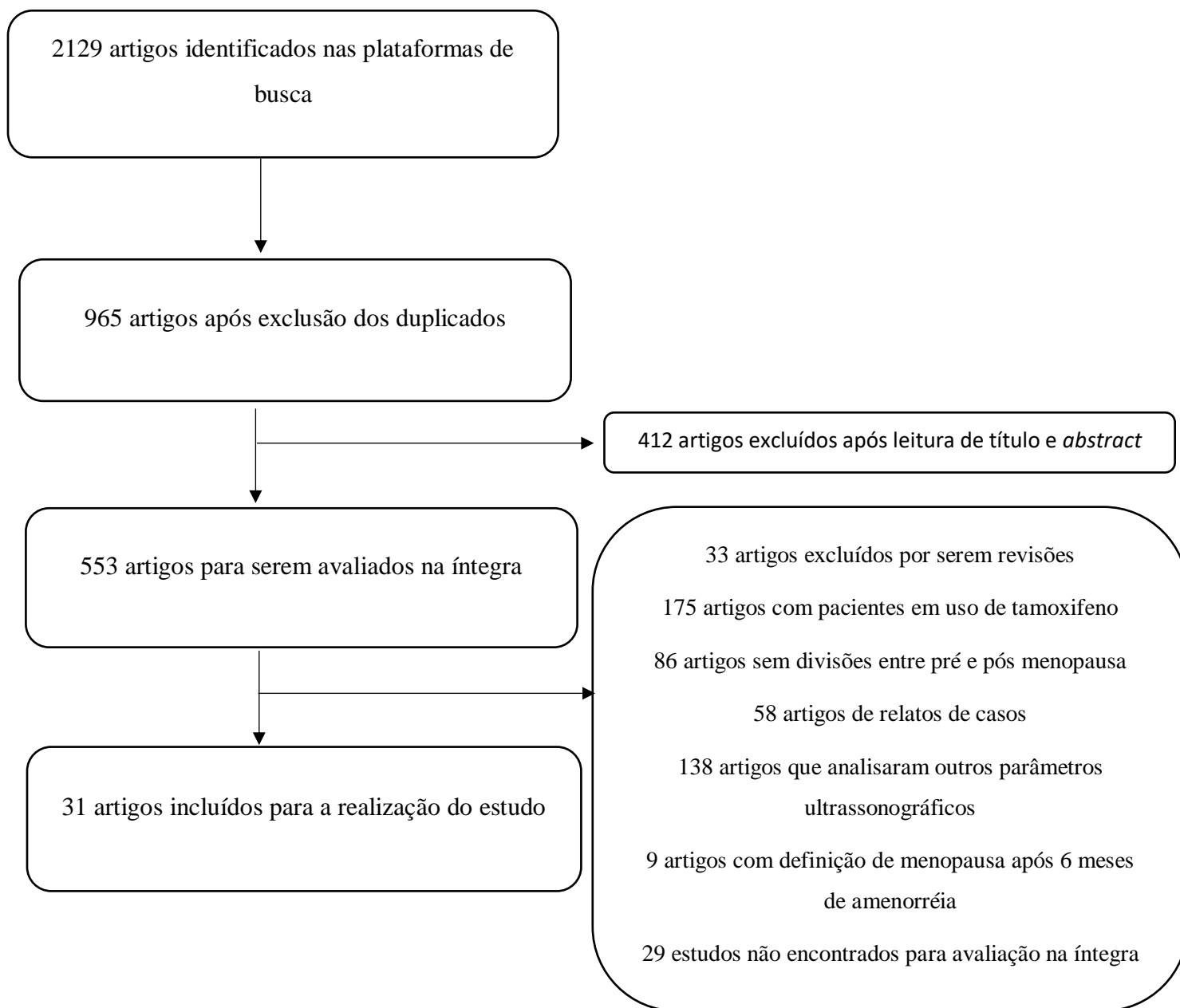
Após realização de tal avaliação, foram excluídos 33 estudos por se tratarem de revisões sistemáticas e metanálises sobre o tema, 175 estudos que incluíram em suas análises pacientes em uso de tamoxifeno para neoplasia mamária, 86 estudos em que não foram discriminadas nas avaliações pacientes na menacme daquelas que se encontravam na pós menopausa, 58 publicações por se tratarem de relatos de caso, 132 estudos em que a avaliação endometrial não foi realizada por ultrassonografia transvaginal ou que outros parâmetros ultrassonográficos, tais como vascularização endometrial, avaliação volumétrica uterina ou fluidos intrauterinos, foram investigados em detrimento a espessura endometrial, 9 estudos em que o critério de inclusão de pacientes menopausadas foi ter 6 meses de amenorreia e não 12 meses como preconizado em nossa avaliação e 29 estudos em que não foram encontradas o artigo na íntegra para análise, e sim somente o resumo ou apresentação em anais de congressos. Todos os estudos que não foram identificados em sua íntegra nas plataformas digitais foram solicitados aos autores por e-mail, no entanto não houve resposta deles, sendo então excluídos desta revisão.

Desta maneira, após a exclusão destes estudos pelos motivos expostos, 31 estudos foram selecionados para a confecção deste trabalho. 21 destes abordaram achados em pacientes sintomáticas (sangramento pós-menopausa), quatro estudos foram realizados com

pacientes assintomáticas, três abordaram tanto pacientes sintomáticas quanto assintomáticas e as análises dos dados foram realizadas separadamente para cada grupo, e três estudos abordaram pacientes sintomáticas porém em uso de terapia hormonal, totalizando 10.467 pacientes incluídas neste estudo.

A sistematização da escolha dos artigos contidos neste estudo pode ser evidenciada no fluxograma abaixo (Figura 3).

Figura 3. – Fluxograma do processo de pesquisa e seleção dos estudos elegíveis



3.2 - AVALIAÇÃO DAS PACIENTES ASSINTOMÁTICAS

Nas plataformas pesquisadas e seguindo os critérios de inclusão e exclusão estabelecidos na confecção deste trabalho, foram obtidos sete estudos em que a avaliação endometrial e a sua possível correlação com achados malignos e pré-malignos eram presentes. A autoria destes artigos, bem como seu ano de publicação, desenho e número de participantes pertencentes a cada estudo pode ser verificado na Tabela 2 a seguir.

Tabela 2 - Estudos com avaliação de pacientes assintomáticas

Título	Autor	Ano	Desenho	Amostra
Importance of transvaginal ultrasonography before endometrial sampling in asymptomatic postmenopausal patients	Kanmaz, AG. <i>et al.</i>	2019	coorte retrospectivo	213
Evaluation of the diagnostic role of transvaginal ultrasound measurements of endometrial thickness to detect endometrial malignancy in asymptomatic postmenopausal women	Yasa, C. <i>et al</i>	2016	coorte retrospectivo	276
Diagnostic value of sonography for detecting endometrial pathologies in postmenopausal women with and without bleeding	Seckin, B. <i>et al</i>	2015	transversal prospectivo	328
[Value of ultrasound in early detection of endometrial carcinoma]	Pertl, B. <i>et al</i>	1996	transversal prospectivo	19
Threshold for endometrial sampling among postmenopausal patients without vaginal bleeding	Louie, M; Canavan, TP; Mansuria, S.	2016	coorte retrospectivo	462
Transvaginal sonography of the endometrium in south Indian postmenopausal women	Kekre, AN; Jose, R; Seshadri, L.	1997	transversal prospectivo	36
The significance of sonographically thickened endometrium in asymptomatic postmenopausal women	Ozelci, R. <i>et al</i>	2019	coorte retrospectivo	266

Fonte: Próprio autor

A fins didáticos, doravante neste artigo os estudos acima serão denominados da seguinte maneira:

Estudo 1 - *Importance of transvaginal ultrasonography before endometrial sampling in asymptomatic postmenopausal patients.*

Estudo 2 - *Evaluation of the diagnostic role of transvaginal ultrasound measurements of endometrial thickness to detect endometrial malignancy in asymptomatic postmenopausal women.*

Estudo 3 - *Diagnostic value of sonography for detecting endometrial pathologies in postmenopausal women with and without bleeding.*

Estudo 4 - *Value of ultrasound in early detection of endometrial carcinoma.*

Estudo 5 - *Threshold for endometrial sampling among postmenopausal patients without vaginal bleeding.*

Estudo 6 - *Transvaginal sonography of the endometrium in south Indian postmenopausal women.*

Estudo 7 - *The significance of sonographically thickened endometrium in asymptomatic postmenopausal women.*

Cinco destes estudos trouxeram em suas avaliações a quantidade de pacientes estudadas com as divisões dos achados obtidos após avaliação endometrial entre atrofia endometrial, achados benignos ou achados malignos (Tabela 3), já outros dois estudos apresentaram seus achados com divisões de pacientes com anatomopatológico benigno ou maligno, não evidenciando em suas amostragens alterações sugestivas de atrofia do endométrio (Tabela 4).

Tabela 3 – Número de pacientes assintomáticas com achados histológicos compatíveis com atrofia endometrial, achados benignos ou malignos

Título	Atrofia endometrial	Achados benignos	Achados malignos
Estudo 2	42	217	17
Estudo 3	174	150	4
Estudo 4	1	15	3
Estudo 6	27	9	
Estudo 7	10	244	12

Fonte: Próprio autor

Tabela 4 – Número de pacientes assintomáticas com achados histológicos compatíveis com achados benignos ou malignos

Título	Achados benignos	Achados malignos
Estudo 1	192	21
Estudo 5	446	16

Fonte: Próprio autor

Ao avaliar a espessura endometrial média encontrada em cada subgrupo estudado, quatro estudos trazem os valores ultrassonográficos obtidos para cada achado anatomopatológico correspondente (Tabela 5). Três estudos não expuseram os valores ultrassonográficos de espessura endometrial média de cada achado, mas sim realizaram a divisão pelo número de pacientes com espessura endometrial abaixo ou acima de 10 mm ao

ultrassom e a partir daí quantas apresentaram achados anatomopatológicos compatíveis com atrofia, achados benignos ou malignos (Tabela 6).

Tabela 5 – Avaliação da espessura endometrial média referente aos achados anatomopatológicos de pacientes assintomáticas

Título	Atrofia	EE atrofia	Benigno	EE benigno	Maligno	EE maligno
Estudo 1			192	6,85mm (1-35)	21	12,15 mm (4 - 27)
Estudo 5			446		16	12,1 mm (5 - 27,5)
Estudo 6	27	2,37 mm + - 0,74	9	9,75 mm + - 3,57		
Estudo 7	10	8,3 mm + - 2,1	244	11,1 mm + - 4,78	12	15,5 mm + - 2,0

Fonte: Próprio autor

Tabela 6 – Divisão da quantidade de pacientes assintomáticas com relação a achados histopatológicos e espessura endometrial ao ultrassom menor ou maior que 11 mm

Título	Atrofia EE < 11 mm	Atrofia EE > 11 mm	Benigno EE < 11 mm	Benigno EE > 11 mm	Maligno EE <11 mm	Maligno EE > 11 mm
Estudo 2	38	4	153	64	11	6
Estudo 3	171	3	116	34	0	4
Estudo 4	0	1	3	12	1	2

Fonte: Próprio autor

A partir destes dados obtidos, cada estudo realizou a análise a fim de avaliar qual o ponto de corte ideal de espessura endometrial em pacientes assintomáticas evidenciado em exame ultrassonográfico em que a investigação intrauterina com biópsia estaria indicada para exclusão de doença neoplásica, bem como a sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo (VPP) e valor preditivo negativo (VPN) dos mesmos.

O estudo 3 em sua conclusão não encontrou um valor ideal de espessura endometrial que fosse critério de indicação de investigação invasiva uterina por si só, avaliando que seus dados foram inconclusivos neste quesito. Os demais estudos apontaram valores que justificariam a avaliação endometrial invasiva a partir dos mesmos com aumento de probabilidade de alterações endometriais a partir de então, bem como as análises estatísticas destes, que podem ser evidenciado na Tabela 7 a seguir.

Tabela 7 – Ponto de corte ideal de espessura endometrial ao ultrassom, bem como sua sensibilidade, especificidade, VPP e VPN em pacientes assintomáticas

Título	Ponto de corte	Sensibilidade	Especificidade	VPP	VPN
Estudo 1	8,35 mm	67,97%	71,43%	95,60%	19,61%
Estudo 2	5 mm	94,1%	10,4%	6,4%	96,4%
Estudo 4	6mm	96%	24%	16%	97%
Estudo 5	14 mm	36,4%	88,2%	7,1%	98,3%
Estudo 6	4 mm	97%	98%	97%	94%
Estudo 7	10,5mm	77%	62%		

Fonte: Próprio autor

3.3 - AVALIAÇÃO DAS PACIENTES SINTOMÁTICAS

Da mesma forma, foram selecionados nestas plataformas 24 estudos com pacientes sintomáticas em que os autores avaliaram a relação da espessura endometrial em achados de ultrassonografia transvaginal com neoplasia e que preenchiam os critérios de elegibilidade desta revisão. A autoria destes artigos, bem como seu ano de publicação, desenho e número de participantes pertencentes a cada estudo pode ser verificado na Tabela 8 a seguir.

Tabela 8 - Estudos com avaliação de pacientes sintomáticas

Título	Autor	Ano	Desenho	Amostra
Value of endometrial thickness assessed by transvaginal ultrasound for the prediction of endometrial câncer in patients with postmenopausal bleeding	Schramm, A. <i>et al</i>	2017	coorte retrospectivo	254
Value of ultrasonography to predict the endometrial câncer in postmenopausal bleeding	Bouزيد, A; Ayachi, A; Mourali, M.	2015	coorte retrospectivo	117
Endometrial Thickness as Measured by Transvaginal Ultrasound and the Corresponding Histopathologic Diagnosis in Women with Postmenopausal Bleeding	Patel, V. <i>et al</i>	2016	coorte retrospectivo	304
Combination of endometrial thickness and time since				

menopause in predicting endometrial cancer in women with postmenopausal bleeding	Bruchim, I. <i>et al</i>	2004	transversal	95
Diagnostic value of sonography for detecting endometrial pathologies in postmenopausal women with and without bleeding	Seckin, B. <i>et al</i>	2015	coorte prospectivo	274
Reappraisal of endometrial thickness for the detection of endometrial cancer in postmenopausal bleeding: a retrospective cohort study	Wong, A .S. <i>et al</i>	2015	coorte retrospectivo	4383
The diagnostic value of endometrial thickness and volume measurements by three-dimensional ultrasound in patients with postmenopausal bleeding	Gruboeck, K. <i>et al</i>	1996	transversal	97
Transvaginal ultrasonography and uterine artery Doppler in diagnosing endometrial pathologies and carcinoma in postmenopausal bleeding	Develioglu, O.H. <i>et al</i>	2003	transversal	97
Transvaginal sonography of the endometrium in women with postmenopausal bleeding	Grigoriou, O. <i>et al</i>	1996	transversal	250
Value of ultrasound in early detection of endometrial carcinoma	Pertl, B. <i>et al</i>	1996	coorte prospectivo	150

Investigating women with postmenopausal bleeding: The utility of endometrial thickness in transvaginal ultrasound	Palipana, D. <i>et al</i>	2020	coorte retrospectivo	222
Transvaginal sonography and endometrial thickness in patients with postmenopausal uterine bleeding	Malinova, M; Pehlivanov, B.	1995	coorte prospectivo	118
Endometrial disease diagnosed by transvaginal ultrasound and dilatation and curettage	Büyük, E. <i>et al</i>	1999	coorte prospectivo	54
Evaluation of endometrial thickness measured by endovaginal ultrasound in women with postmenopausal bleeding	Dørum, A. <i>et al</i>	1993	coorte retrospectivo	100
Transvaginal ultrasound, uterine biopsy and hysteroscopy for postmenopausal bleeding	Giusa-Chiferi, M.G. <i>et al</i>	1996	coorte prospectivo	80
The sensitivity and specificity of vaginal sonography in detecting endometrial abnormalities in women with postmenopausal bleeding	Wolman, I. <i>et al</i>	1996	coorte prospectivo	54
Endometrial assessment by transvaginal sonography and histological findings after D & C in women	Conoscenti, G. <i>et al</i>	1995	coorte retrospectivo	149

with postmenopausal bleeding				
An algorithm including results of gray-scale and power Doppler ultrasound examination to predict endometrial malignancy in women with postmenopausal bleeding	Epstein, E. <i>et al</i>	2002	coorte prospectivo	82
Transvaginal sonographic assessment of premalignant and malignant changes in the endometrium in postmenopausal bleeding	Fistonic, I. <i>et al</i>	1997	coorte prospectivo	103
Transvaginal sonography of the endometrium in câncer Indian postmenopausal women	Kekre, A.N; Jose, R; Seshadri, L.	1997	coorte prospectivo	44
Transvaginal sonography and hysteroscopy in postmenopausal bleeding	Cacciatore, B. <i>et al</i>	1994	coorte prospectivo	45
Predictive value of endometrial thickness in detecting endometrial malignancy in patients with postmenopausal bleeding	Kaya, O. <i>et al</i>	2014	coorte retrospectivo	380
The accuracy of transvaginal ultrasonography in the diagnosis of endometrial abnormalities	Dijkhuizen, F.P.H.L.J. <i>et al</i>	1996	coorte retrospectivo	69
An ultrasound risk-scoring model for prediction of endometrial 35âncer in post-menopausal	Madkour N.M. <i>et al</i>	2017	coorte retrospectivo	53

women (using IETA terminology)				
--------------------------------	--	--	--	--

Fonte: Próprio autor

Como anteriormente realizado com os estudos que avaliaram pacientes assintomáticas, os artigos que avaliaram pacientes sintomáticas serão denominados da seguinte maneira:

Estudo 8 - *Value of endometrial thickness assessed by transvaginal ultrasound for the prediction of endometrial câncer in patients with postmenopausal bleeding.*

Estudo 9 - *[Value of ultrasonography to predict the endometrial câncer in postmenopausal bleeding]*

Estudo 10 - *Endometrial Thickness as Measured by Transvaginal Ultrasound and the Corresponding Histopathologic Diagnosis in Women With Postmenopausal Bleeding*

Estudo 11 - *Combination of endometrial thickness and time since menopause in predicting endometrial câncer in women with postmenopausal bleeding*

Estudo 12 - *Diagnostic value of sonography for detecting endometrial pathologies in postmenopausal women with and without bleeding*

Estudo 13 - *Reappraisal of endometrial thickness for the detection of endometrial câncer in postmenopausal bleeding: a retrospective cohort study*

Estudo 14 - *The diagnostic value of endometrial thickness and volume measurements by three-dimensional ultrasound in patients with postmenopausal bleeding*

Estudo 15 - *Transvaginal ultrasonography and uterine artery Doppler in diagnosing endometrial pathologies and carcinoma in postmenopausal bleeding*

Estudo 16 - *Transvaginal sonography of the endometrium in women with postmenopausal bleeding*

Estudo 17 - *[Value of ultrasound in early detection of endometrial carcinoma]*

Estudo 18 - *Investigating women with postmenopausal bleeding: The utility of endometrial thickness in transvaginal ultrasound*

Estudo 19 - *Transvaginal sonography and endometrial thickness in patients with postmenopausal uterine bleeding*

Estudo 20 - *Endometrial disease diagnosed by transvaginal ultrasound and dilatation and curettage*

Estudo 21 - *Evaluation of endometrial thickness measured by endovaginal ultrasound in women with postmenopausal bleeding*

Estudo 22 - *Transvaginal ultrasound, uterine biopsy and hysteroscopy for postmenopausal bleeding*

Estudo 23 - *The sensitivity and specificity of vaginal sonography in detecting endometrial abnormalities in women with postmenopausal bleeding*

Estudo 24 - *Endometrial assessment by transvaginal sonography and histological findings after D & C in women with postmenopausal bleeding*

Estudo 25 - *An algorithm including results of gray-scale and power Doppler ultrasound examination to predict endometrial malignancy in women with postmenopausal bleeding*

Estudo 26 - *Transvaginal sonographic assessment of premalignant and malignant changes in the endometrium in postmenopausal bleeding*

Estudo 27 - *Transvaginal sonography of the endometrium in cancer Indian postmenopausal women*

Estudo 28 - *Transvaginal sonography and hysteroscopy in postmenopausal bleeding*

Estudo 29 - *Predictive value of endometrial thickness in detecting endometrial malignancy in patients with postmenopausal bleeding*

Estudo 30 - *The accuracy of transvaginal ultrasonography in the diagnosis of endometrial abnormalities*

Estudo 31 - *An ultrasound risk-scoring model for prediction of endometrial cancer in post-menopausal women (using IETA terminology)*

Igualmente como ocorrido com os estudos em que foram investigadas pacientes assintomáticas, na análise dos que incluíram pacientes com sangramento pós-menopausa observou-se que 20 destes estudos trouxeram em seus dados o número de pacientes com relação às divisões dos achados obtidos após avaliação endometrial entre atrofia endometrial, achados benignos ou achados malignos (Tabela 9). Nos outros quatro estudos restantes, seus achados foram apresentados com divisões de pacientes com anatomopatológico benigno ou maligno, não evidenciando em suas amostragens alterações sugestivas de atrofia do endométrio (Tabela 10).

Tabela 9 - Número de pacientes sintomáticas com achados histológicos compatíveis com atrofia endometrial, achados benignos ou malignos

Título	Atrofia endometrial	Achados benignos	Achados malignos
Estudo 10	148	116	40
Estudo 11	68	13	14
Estudo 12	138	128	8
Estudo 13	3521	694	168
Estudo 14	66	20	11
Estudo 15	4	51	42
Estudo 16	162	19	69
Estudo 17	10	119	21
Estudo 19	37	24	57
Estudo 20	28	10	16
Estudo 21	50	35	15
Estudo 22	29	30	21
Estudo 23	30	13	11
Estudo 24	62	67	20
Estudo 26	52	37	14
Estudo 27	9	27	8
Estudo 28	8	33	4
Estudo 29	68	283	29
Estudo 30	13	43	13
Estudo 31	11	32	10

Fonte: Próprio autor

Tabela 10 - Número de pacientes sintomáticas com achados histológicos compatíveis com achados benignos ou malignos

Título	Achados benignos	Achados malignos
Estudo 8	173	81
Estudo 9	86	31
Estudo 18	175	47
Estudo 25	63	19

Fonte: Próprio autor

A análise das médias de espessamentos endometriais encontrados nos casos de atrofia endometrial, achados benignos ou de achados pré-malignos e malignos nas pacientes sintomáticas pode ser observado em 22 artigos existentes, conforme exposto na tabela 11. Dois estudos não quantificaram por médias de espessuras endometriais dos subgrupos avaliados, mas sim dividiram as integrantes dos estudos em faixas de espessura endometrial para cada achado anatomopatológico, sendo tais divisões pacientes com espessura endometrial abaixo de 5mm, entre 5 e 10mm, e acima de 10mm. Três outros estudos que já foram expostos na tabela 11 também realizaram esta avaliação complementar com divisões por faixa endometrial e achados histopatológicos (Tabela 12).

Tabela 11 – Avaliação da espessura endometrial média referente aos achados anatomopatológicos de pacientes sintomáticas

Título	Atrofia	EE atrofia	Benigno	EE benigno	Maligno	EE maligno
Estudo 8			173	9 mm (1-47)	81	14,3 mm (1 - 49)
Estudo 9			86	12,5 mm	31	18,5 mm
Estudo 10	148	7,3mm +-5,2	116	10,5 mm +- 6,5	40	20 mm +- 12,2
Estudo 11	68	6,2 mm(2 - 20)	13	10 mm (2 - 15)	14	9,4 mm (5 - 43)
Estudo 13	3521	3,2 mm	694		168	15,7 mm

Estudo 14	66	5,3 mm (1-20)	20	15,6 mm (7 - 27)	11	29,5 mm (13,4 - 51)
Estudo 15	4		51	6,8 mm + - 6,8	42	19,5 mm + - 9,9
Estudo 16	162	3,4 mm + - 1,2	19	8,5 mm + - 4,2	69	12,3 mm + - 4,5
Estudo 18			175	8,6 mm (7,8 - 9,7)	47	14,2 mm (10,9 - 17,6)
Estudo 19	37	3,1 mm + - 1,7	24	14,4 mm + - 5,4	57	18,4 mm + - 8,2
Estudo 20	28	4 mm(2 - 7)	10	11,6 mm (5 - 26)	16	7,2 (3 - 23)
Estudo 21	50	4 mm (1 - 9)	35	6,8 mm (1 - 23)	15	20 mm (2 - 30)
Estudo 22	29	2,79 mm (1 - 6)	30		21	23,05 mm (8 - 60)
Estudo 23	30	4,0 mm + - 1,9	13	5,5 mm + - 3,6	11	11,5 mm + - 5,4
Estudo 24	62	4,3 mm + - 2,7	67	10,1 mm + - 5,3	20	13,8 mm + - 10,2
Estudo 25			63	9 mm (5 - 53)	19	18 mm (7 - 44)
Estudo 26	52	6,2 mm (3 - 14)	37	12,9 mm (7 - 19)	14	14,1 (8 -17)
Estudo 27	9	2,3 mm + - 0,5	27	7,3 mm + - 2,1	8	12,5 mm + - 5,8
Estudo 28	8	3,9 mm (2 - 7)	33	14,4 mm (2 - 32)	4	20,3 mm (10 - 34)
Estudo 29	68	4 mm + - 1,9	283	9,3 mm + - 4,3	29	12,3 mm + - 5,7
Estudo 30	13	1,5 mm (1 - 5)	43		13	7,2 mm (4 - 18)
Estudo 31	11		32	9,9 mm (5 -15)	10	18,6 mm (9 -32)

Fonte: Próprio autor

Tabela 12 – Divisão da quantidade de pacientes sintomáticas com relação a achados histopatológicos e faixas de espessuras endometriais ao ultrassom (mm)

Título	Atrofia EE < 5	Atrofia EE 5 – 10	Atrofia EE > 10	Benigno EE < 5	Benigno EE 5 – 10	Benigno EE > 10	Maligno EE < 5	Maligno EE 5 – 10	Maligno EE > 10
Estudo 10	53	20	3	62	55	8	33	41	29
Estudo 12	81	20		53	59	2	4	49	6
Estudo 16	151			11	36	4		28	20
Estudo 17	4	31	1	3	40	2	3	48	18
Estudo 19	35			2	4	5		20	52

Fonte: Próprio autor

Com estes dados, cada estudo com pacientes sintomáticas avaliou o ponto ideal de espessura endometrial ao exame de imagem ultrassonográfico que seria prudente o seguimento de investigação com biópsia endometrial nas pacientes neste grupo de mulheres analisadas, bem como a identificação de sensibilidade, especificidade valor preditivo positivo e valor preditivo negativo de cada ponto (Tabela 13).

Tabela 13 - Ponto de corte ideal de espessura endometrial ao ultrassom, bem como sua sensibilidade, especificidade, VPP e VPN em pacientes sintomáticas

Título	Ponto de corte	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	VPP (%)	VPN (%)
Estudo 8	5 mm	90,1	26,6	36,5	85,2
Estudo 9	16 mm	80	70		
Estudo 10	5 mm	87,5	34,5	13,5	95,9
Estudo 11	6mm	96	53		
Estudo 12	8,2 mm	75	74		
Estudo 13	3 mm	97	45,3		
Estudo 14	15 mm	83,3	88,2	54,2	
Estudo 15	9,6 mm	90	79		
Estudo 16	5 mm	98,2	97,8		
Estudo 17	6mm	96	24	16	97
Estudo 18	3mm	93	10,7		
Estudo 19	6mm	100	64		
Estudo 20	3mm	100	13		
Estudo 21	5mm	80	60	26	94,4
Estudo 22	8mm	100	62,3	45,24	100
Estudo 23	5mm	89	83		
Estudo 24	4mm	95,2	47,1	56,2	93,2
Estudo 25	10,5mm	88	61		
Estudo 26	5mm	100	19,1	16,3	100
Estudo27	4mm	97	98	97	94
Estudo 28	5mm	95,7	45,5	64,7	
Estudo 29	10,8mm	84	52	20	99
Estudo 30	3mm	97	74	75	97
Estudo 31	12mm	90	78,3		

Fonte: Próprio autor

3.4 – AVALIAÇÃO DAS PACIENTES EM USO DE TH

Na pesquisa realizada para inclusão de trabalhos que atendiam aos critérios de elegibilidade desta revisão, foram observados três estudos em que a população estudada se tratava de pacientes menopausadas sintomáticas, porém em uso de terapia de reposição hormonal concomitante ao momento da avaliação, e desta maneira foram agrupados tais trabalhos para avaliação individualizada dos mesmos parâmetros abordados anteriormente nesta dissertação.

Na tabela 14, é possível observar a descrição dos títulos destes estudos analisados, bem como seus autores, o ano de sua publicação, o desenho do estudo e a amostra populacional avaliada por cada artigo.

Tabela 14 - Estudos com avaliação de pacientes sintomáticas em uso de terapia hormonal

Título	Autor	Ano	Desenho	Amostra
Prediction of endometrial malignancy in women with postmenopausal bleeding and sonographic endometrial thickness ≥ 4.5 mm	Opolskiene, G; Sladkevicius, P; Valentin, L.	2011	coorte prospectivo	261
Endometrial thickness as measured by endovaginal ultrasonography for identifying endometrial abnormality	Granberg, S. <i>et al</i>	1991	coorte prospectivo	205
Transvaginal ultrasonography of the endometrium in women with postmenopausal bleeding - A Nordic multicenter study	Karlsson, B. <i>et al</i>	1995	coorte retrospectivo	1129

Fonte: Próprio autor

Assim como realizado nos estudos anteriores avaliados até o momento, nas próximas citações tais estudos em questão serão denominados da seguinte forma:

Estudo 32 - *Prediction of endometrial malignancy in women with postmenopausal bleeding and sonographic endometrial thickness ≥ 4.5 mm*

Estudo 33 - *Endometrial thickness as measured by endovaginal ultrasonography for identifying endometrial abnormality*

Estudo 34 - *Transvaginal ultrasonography of the endometrium in women with postmenopausal bleeding - A Nordic multicenter study*

Nos três artigos avaliados, a realização da divisão das pacientes incluídas nos estudos após descrição do anatomopatológico obtido referente a atrofia endometrial, achados benignos ou alterações malignas foi obtido (Tabela 15).

Tabela 15 - Número de pacientes em uso de TH com achados histológicos compatíveis com atrofia endometrial, achados benignos ou malignos

Título	Atrofia	Achados benignos	Achados malignos
Estudo 32	24	169	68
Estudo 33	157	30	18
Estudo 34	667	348	114

Fonte: Próprio autor

Todos os artigos avaliados com pacientes em uso de terapia de reposição hormonal e sangramento vaginal pós menopausa expuseram valores de espessura endometrial média referentes aos achados anatomopatológicos estudados (Tabela - 16) e dois artigos realizaram a divisão do número de pacientes em relação a faixa endometrial ultrassonográfica encontrada e os achados anatomopatológicos obtidos após biópsia endometrial (Tabela 17).

Tabela 16 – Avaliação da espessura endometrial média referente aos achados anatomopatológicos de pacientes em uso de TH

Título	Atrofia	EE atrofia	Benigno	EE benigno	Maligno	EE maligno
Estudo 32	24		169	10,2 mm (4,5 - 75,6)	68	20,8 mm (6,4-59)
Estudo 33	157	3,4 mm (2 - 11)	30	13,5 mm (6 - 35)	18	18,2 mm (9 - 35)
Estudo 34	667	3,9 mm (1 - 22)	348	11,9 mm (2 - 72)	114	21,1 mm (5 - 68)

Fonte: Próprio autor

Tabela 17 – Divisão da quantidade de pacientes em uso de TH com relação a achados histopatológicos e faixas de espessuras endometriais ao ultrassom (mm)

Título	Atrofia EE < 5	Atrofia EE 5 – 10	Atrofia EE > 10	Benigno EE < 5	Benigno EE 5 – 10	Benigno EE > 10	Maligno EE < 5	Maligno EE 5 – 10	Maligno EE > 10
Estudo 33	150	6	1	0	14	16	0	1	17
Estudo 34	562	88	17	39	140	169	2	13	99

Fonte: Próprio autor

A confecção das análises estatísticas a partir dos dados obtidos segundo cada autor observou melhor ponto de corte da espessura endometrial para prosseguir com a avaliação invasiva uterina a fim de diferenciar alterações neoplásicas de achados benignos ou atrofia endometrial, incluindo os dados de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo foram os contidos na tabela 18.

Tabela 18 - Ponto de corte ideal de espessura endometrial ao ultrassom, bem como sua sensibilidade, especificidade, VPP e VPN em pacientes em uso de TH

Título	Ponto de corte	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	VPP (%)	VPN (%)
Estudo 32	15,3 mm	70	81		
Estudo 33	5 mm	100	96	88,3	
Estudo 34	4 mm	96	68	61	97

Fonte: Próprio autor

3.5 - AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DOS ESTUDOS

A avaliação da qualidade dos estudos incluídos nesta revisão sistemática se deu por intermédio do Score de Newcastle – Ottawa, e pode ser pormenorizado conforme a tabela 19 a seguir. Estudos com pontuação de 0 – 4 foram considerados de baixa qualidade, pontuando de 5 - 7 com moderada qualidade, e 8 – 9 pontos com alta qualidade.

Tabela 19 – Avaliação da qualidade dos estudos incluídos na revisão sistemática segundo o Score de Newcastle - Ottawa

Estudo	Seleção	Comparabilidade	Resultado
Kanmaz, AG. <i>et al.</i>	****	*	***
Yasa, C. <i>et al</i>	****	*	***
Seckin, B. <i>et al</i>	****	**	***
Pertl, B. <i>et al</i>	****	**	**
Louie, M; Canavan, TP; Mansuria, S.	***	**	***
Kekre, AN; Jose, R; Seshadri, L.	****	*	***
Ozelci, R. <i>et al</i>	****	**	***
Schramm, A. <i>et al</i>	***	**	***
Bouزيد, A; Ayachi, A; Mourali, M.	****	*	***
Patel, V. <i>et al</i>	****	**	**
Bruchim, I. <i>et al</i>	***	**	***
Wong, A .S. <i>et al</i>	****	**	***
Gruboeck, K. <i>et al</i>	****	**	***
Develioglu, O.H. <i>et al</i>	****	**	**
Grigoriou, O. <i>et al</i>	***	**	***
Palipana, D. <i>et al</i>	***	**	***
Malinova, M; Pehlivanov, B.	****	*	***
Büyük, E. <i>et al</i>	****	**	***
Dørum, A. <i>et al</i>	***	**	***
Giusa-Chiferi, M.G. <i>et al</i>	****	**	***
Wolman, I. <i>et al</i>	****	*	***

Conoscenti, G. <i>et al</i>	****	*	***
Epstein, E. <i>et al</i>	***	**	***
Fistonic, I. <i>et al</i>	****	**	**
Cacciatore, B. <i>et al</i>	****	**	***
Kaya, O. <i>et al</i>	****	**	***
Dijkhuizen, F.P.H.L.J. <i>et al</i>	***	**	***
Madkour N.M. <i>et al</i>	****	*	***
Opolskiene, G; Sladkevicius, P; Valentin, L.	****	**	**
Granberg, S. <i>et al</i>	***	**	***
Karlsson, B. <i>et al</i>	***	**	***

Fonte: Próprio autor

4 – DISCUSSÃO

Os estudos selecionados nesta revisão que avaliaram espessamento endometrial ao exame ultrassonográfico transvaginal em pacientes menopausadas sintomáticas foram os mais representativos nesta pesquisa, totalizando 24 artigos e corroborando a importância deste grupo na avaliação pormenorizada diante dos potenciais riscos que estas pacientes podem estar sujeitas quando deparadas com tal queixa clínica.

O valor de espessura endometrial obtido por intermédio da ultrassonografia transvaginal neste grupo de mulheres que se mostrou mais sensível na identificação de neoplasia endometrial dentre os artigos estudados foi 5mm, com sensibilidade variando de 87,5% a 100%, e tendo sete estudos analisados indicando tal valor como indicativo de prosseguir avaliação endometrial invasiva (CACCIATORE et al., 1994; DØRUM et al., 1993; FISTONIC et al., 1997; KALOVIDOUROS et al., 1996; PATEL et al., 2017; SCHRAMM et al., 2017; WOLMAN et al., 1996). No entanto, a especificidade evidenciada nestes mesmos estudos para tal corte, variou entre 26,6% - 97,8%.

Valores ao redor de 5mm também foram observados em um quantidade significativa de estudos avaliados nesta revisão, com quatro artigos sugerindo com valor de referência de espessura endometrial ideal 3mm (BÜYÜK et al., 1999; PALIPANA et al., 2020; PAUL et al., 1991; WONG et al., 2016), dois artigos referindo o valor de 4mm como o mais adequado para seguir a investigação endometrial com biópsia (CONOSCENTI et al., 1995; KEKRE; SESHADRI, 1997) e três artigos sugerindo o valor de 6mm (BRUCHIM et al., 2004; MALINOVA; PEHLIVANOV, 1995; PERTL et al, 1996) como o preferível para tal seguimento, com sensibilidades variando entre 93% a 100 %, porém a sensibilidade variou entre 10,7 – 98%.

Ainda neste grupo de mulheres avaliadas nos artigos selecionados para a confecção desta revisão, valores notadamente elevados em relação ao usual de espessuras endometriais na distinção de achados benignos de malignos foram observados, com dois estudos apresentando valor de 8mm como o ideal para investigação (GIUSA-CHIFERI et al., 1996; SECKIN et al., 2016), um artigo com 9mm de espessura endometrial (DEVELIOGLU et al., 2003), dois artigos com 10mm {Formatting Citation}, um artigo com 12mm (MADKOUR,

2017), um artigo com 15mm (GRUBOECK, K. et al, 1996) e outro com 16mm de espessura endometrial ao exame de imagem (BOUZID; AYACHI; MOURALI, 2015).

Todos os estudos avaliados com pacientes assintomáticas inseridos nesta revisão apresentaram pontos de espessura endometrial ao exame ultrassonográfico como ideais para diferenciação de achados benignos e malignos intrauterinos diferentes entre si. Um estudo apresentou como valor sugerido 4mm (KEKRE; SESHADRI, 1997), outro 5mm (YASA et al., 2016), outro 6mm (PERTL et al, 1996), outro 8mm (KANMAZ et al., 2019), outro 10mm (OZELCI et al., 2019) e outro 14mm (LOUIE; CANAVAN; MANSURIA, 2016). Ainda um estudo analisado nesta busca (SECKIN, B. et al, 2015), não conseguiu identificar um valor específico para a indicação de seguimento de investigação endometrial nas pacientes menopausadas assintomáticas, definindo a conclusão de sua análise como inconclusivo quanto a denominação deste ponto de corte.

Como observado nas avaliações anteriores, houve discrepância entre os valores de espessuras endometriais propostos como ideais para a diferenciação entre acometimento benigno ou maligno intrauterino dos estudos incluídos em que a população analisada estava em uso de terapia hormonal. Todos os estudos apresentaram valores de corte diferentes entre si, com um estudo apontando 4mm (KARLSSON et al., 1995) como ponto de corte ideal, outro evidenciando melhores achados com 5mm (GRANBERG et al., 1991) e outro com 15,3mm (OPOLSKIENE; SLADKEVICIUS; VALENTIN, 2011).

A busca constante ao longo dos anos para se identificar um valor de espessura endometrial à ultrassonografia transvaginal que seja o mais sensível e específico possível, norteia o delineamento de diversos estudos. Este desejo se torna ainda mais intenso ao se tratar de comorbidade como a neoplasia endometrial, na qual mesmo que um exame apresente um valor de falso negativo considerado baixo, a repercussão e os possíveis agravos decorrentes desta investigação falha podem ocasionar desfechos potencialmente severos.

Por outro lado, a extensa variedade de artigos com inúmeras variáveis buscando uma resposta concreta à indagação de qual o valor de corte endometrial seria indicado investigação com procedimentos invasivos uterinos para a obtenção de biópsias endometriais e, desta maneira, evitar procedimentos desnecessários e riscos inerentes aos mesmos são frequentes e nos confundem.

A heterogeneidade das características das pacientes que compõem o grupo daquelas com diagnóstico neoplásico endometrial, tanto no que se refere as características fenotípicas quanto na sintomatologia e na expressão clínica da doença podem ser fatores que promovam a divergência por vezes apresentadas nos resultados dos artigos sobre o tema.

É sabido que mulheres na menopausa que apresentam sangramento vaginal se enquadram em um grupo de risco para investigação de existência ou não de acometimento endometrial por doença neoplásica tendo em vista que este é o principal sinal clínico que é evidenciado quando o câncer endometrial está presente (BENNETT et al., 2011; CANSINO, 2018). No entanto, a identificação de quais pacientes seriam elegíveis para a realização de investigação invasiva com histeroscopia diagnóstica, biópsia endometrial ambulatorial, dilatação e curetagem uterina, entre outros métodos de obtenção de amostras endometriais de maneira rotineira quando apresentam sangramento vaginal e quais se beneficiariam de realização de exame de imagem e por vezes seguimento ambulatorial permanece divergente.

Tal achado de 5mm de eco endometrial ao ultrassom transvaginal como o ideal na maior parte dos artigos analisados nesta revisão vai de encontro com os achados clássicos conhecidos na literatura. Em 1998, Smith - Bindman et al. publicaram a primeira revisão substancial sobre o tema com achados de que pacientes na menopausa com sangramento vaginal e espessura endometrial ao exame ultrassonográfico inferiores a 5mm teriam menos que 1% de probabilidade de neoplasia endometrial, não se justificando a instauração de procedimentos subsequentes invasivos. Em meta-análise recente, Beverly, L. *et al*, evidenciaram as mesmas afirmativas, com espessura endometrial ideal para avaliação endometrial invasiva somente acima de 5mm, apresentando sensibilidade de 96,2 % e especificidade de 51,5%.

Outros estudos sugerem valores mais baixos para prosseguir a intervenção com procedimentos invasivos. Timmermans, A. *et al*. em 2010 em sua metanálise, propuseram realização de investigação endometrial a partir de espessuras endometriais ultrassonográficas avaliadas em 3mm, uma vez que a sensibilidade encontrada com este valor foi de 98%, enquanto as obtidas ao serem realizadas com as espessuras de 4mm e 5mm foram de 95% e 90% respectivamente.

Em contraponto, alguns autores preconizam com embasamento justamente no fato de que falsos negativos acarretam repercussões graves para as pacientes acometidas pela enfermidade e que a especificidade do método por vezes se mantém em níveis não tão elevados, na realização da investigação endometrial invasiva em todas as pacientes com quadro de sangramento vaginal após a menopausa. Tabor *et al.* em meta-análise realizada em 2002 evidenciou que com uma espessura endometrial média de 3,7mm ao ultrassom transvaginal, a taxa de falsos negativos era encontrada. Este valor no entendimento dos autores se mostrou como uma taxa elevada e inaceitável, tendo como conclusão do estudo a realização de avaliação endometrial com dilatação e curetagem em todas as pacientes menopausadas sintomáticas.

Valores elevados de espessura endometrial são normalmente achados em estudos em que modelos matemáticos são propostos para avaliação de risco de neoplasia endometrial com avaliação de diversas variáveis e sendo a avaliação ultrassonográfica uma delas, como evidenciado em trabalho de Burbus, N. *et al.* no qual o valor sugerido para a pontuação na escala matemática proposta e, levando em conta outras variáveis clínicas e constitucionais da paciente, é de 14mm.

A elevada quantidade de estudos presentes na seleção desta revisão com indicações de espessuras endometriais acima das usualmente reconhecidas como indicadores de avaliação complementar pode estar relacionado a heterogeneidade dos resultados com anatomopatológico benignos encontrados nas amostras analisadas, como pólipos endometriais e leiomiomas uterinos, bem como a amostragem pequena no número de pacientes contidas em cada estudo referido acima, o que pode ter causado o valor ideal de espessura endometrial ao exame de imagem para a diferenciação entre achados benignos e neoplasia mais elevados.

Tendo em vista a divergência de achados e a heterogeneidade dos estudos existentes sobre o tema, o ACOG em sua última publicação em 2018 a respeito de neoplasia endometrial entendeu que pacientes menopausadas com sangramento vaginal devam ser avaliadas quanto ao risco elevado ou não de neoplasia endometrial em relação a características pessoais. Se a paciente apresenta por exemplo idade avançada, obesidade, diabetes tipo 2, histórico familiar de neoplasia ginecológica ou alteração em citologia sugestiva de atipia glandular, a avaliação

endometrial com histeroscopia é aconselhada mesmo sem a realização de exames de imagem complementar. No entanto, se a paciente em questão tem baixa probabilidade de neoplasia endometrial e apresenta sangramento pós menopausa, a realização de exame de imagem com ultrassonografia transvaginal é aconselhável e o seguimento com histeroscopia diagnóstica para biópsia endometrial é aconselhável a partir de 4 mm de espessura ao exame de imagem, uma vez que abaixo deste valor o VPN é $> 99\%$, com especificidade variando entre 42,1% a 51,5%. A exceção são pacientes com sangramento recorrente e espessura endometrial ao ultrassom transvaginal menor que 4mm, pois nestes casos carcinoma endometrial tipo 2 deve ser descartado.

O grupo de pacientes menopausadas assintomáticas que são usualmente encaminhadas para a avaliação em centros especializados com suspeita de espessamento endometrial ou neoplasia endometrial, são decorrentes da realização indevida de ultrassonografia transvaginal na rotina ginecológica ou em achados de exame após ser feito tal exame devido queixas ginecológicas como dor abdominal e prolapso genital, e com achado incidental de espessamento endometrial (SACCARDI, C. et al., 2022).

A falta de consenso quanto a espessura endometrial encontrada em exames de imagem em pacientes assintomáticas como um preditor de alteração neoplásica é materializada ao realizar buscas nas plataformas digitais a respeito do tema. Na busca realizada para a confecção desta revisão, diversos estudos apresentaram algum critério de exclusão que poderiam conter vieses no resultado final do grupo avaliado, permanecendo sete estudos com preenchimento dos critérios de elegibilidade, e destes, a heterogeneidade dos pontos de cortes avaliados como ideais para identificação de alterações benignas e malignas endometriais corrobora a dificuldade de consenso quanto ao tema.

Em 2004, Smith – Bindman *et al* propuseram que as pacientes assintomáticas que evidenciassem espessuras endometriais igual ou superiores a 11mm na avaliação ultrassonográfica apresentariam 6,7% de probabilidade de acometimento maligno ou pré-maligno endometrial, similar ao encontrado nas pacientes sintomáticas com valores igual ou acima de 5mm, justificando a abordagem mais invasiva no seguimento da investigação endometrial destas pacientes. Corroborando tal achado, em metanálise realizada sobre avaliação endometrial em pacientes menopausadas assintomáticas que apresentavam

espessura endometrial inferior ou superior a 11mm conduzidas por Alcázar *et al*, observou-se o achado de alterações neoplásicas endometriais nas pacientes com espessuras endometriais superiores a 11mm na proporção de três vezes mais achados neste grupo em relação às pacientes que apresentaram espessuras endometriais ao ultrassom transvaginal entre 5-10mm.

Tendo em vista a discrepância nos achados dos valores de espessuras endometriais a serem obtidos como ideais nas pacientes assintomáticas durante a menopausa, os *Guidelines* internacionais variam conforme cada instituição, sem ser unanimidade a realização ou não de obtenção de biópsia endometrial nestes grupos. Conforme exposto anteriormente, segundo o ACOG a realização de histeroscopia para a avaliação da cavidade uterina está indicada somente em pacientes sintomáticas com espessura endometrial superior a 4mm ou se a paciente é integrante de grupo de risco para neoplasia endometrial, não sendo viável a investigação endometrial com biópsia de pacientes assintomáticas que por ventura tenham achado incidental de alterações na espessura endometrial devido a exposição destas mulheres a riscos injustificáveis neste processo. Já a *Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada* (SOGC), em suas diretrizes preconizam a realização de investigação endometrial conforme Smith – Bindman e Alcázar evidenciaram em seus estudos, orientando os profissionais de saúde a realização de histeroscopia com avaliação endometrial nas pacientes em que a espessura endometrial ao exame de imagem for superior a 11mm, porém levando em conta ainda achados aumentados de risco para neoplasia endometrial como idade avançada, obesidade, diabetes, hipertensão, uso de TH, tamoxifeno e menopausa tardia.

Observamos uma escassez de estudos que abordem pacientes em uso de terapia hormonal e investigação endometrial, com a identificação nas plataformas analisadas e dentro do período estudado somente de três artigos sobre o tema.

O sangramento vaginal em pacientes menopausadas em uso de terapia hormonal, em sua extensa maioria, se deve à alterações benignas do endométrio, tais como pólipos endometriais, cervicites, interações medicamentosas e alterações hepáticas (BURBOS, N. *et al.*, 2012), sendo reservado a uma menor parcela desta população alterações malignas, independente do ciclo ou via de administração das medicações utilizadas (HANGGI, W. *et al.* 1997) .

5 – CONCLUSÃO

Com a presente revisão sistemática realizada é observada a crescente importância quanto ao tema abordado, tendo em vista a incidência e prevalência crescendo globalmente, em especial nos países mais desenvolvidos das alterações endometriais malignas, no entanto a heterogeneidade dos estudos analisados, em especial no que tange a realização ou não de investigação complementar em grupos de pacientes assintomáticas durante o período da menopausa ou naquelas que fazem uso de terapia de reposição hormonal não permitem a identificação de um ponto de corte ideal de espessura endometrial ao exame ultrassonográfico que justifiquem a abordagem intrauterina para investigação complementar.

Em pacientes com presença de sangramento vaginal pós menopausa, espessuras endometriais elevadas apresentam maior probabilidade de evidência de neoplasia intrauterina, com a maioria dos estudos evidenciando valores entre 3mm e 6mm como ideais para seguimento da investigação, sendo que a maior parte dos estudos compreende que 5mm seria o ponto de corte ideal para tal seguimento.

A individualização dos casos, com a avaliação de fatores constitucionais de risco de cada paciente, juntamente com a identificação de outros fatores ultrassonográficos como vascularização endometrial e presença ou não de fluidos intrauterinos, podem constituir importantes fatores na decisão de investigação endometrial para suspeita de neoplasia em conjunto com os achados de espessura endometrial

Os achados heterogêneos de diversos artigos e a escassez de estudos, em especial de grupos como pacientes em uso de terapia hormonal e de mulheres com suposto espessamento endometrial assintomáticas, sugerem que novos estudos são necessários para a tentativa de identificação de um ponto de corte ideal de espessura endometrial ao exame ultrassonográfico transvaginal para validar a investigação endometrial à procura de neoplasia intrauterina. No caso de pacientes na menopausa e com sangramento vaginal, a espessura endometrial de 5 mm parece ser adequada na identificação das pacientes elegíveis para investigação invasiva uterina.

6 - REFERÊNCIAS:

ACOG. Practice bulletin - Endometrial Cancer. **Acog**, v. 123, n. 5, p. 1118–1132, 2016.

AMERICAN CANCER SOCIETY. **Key Statistics for Endometrial Cancer How common is endometrial cancer?** Disponível em: <<https://www.cancer.org/cancer/endometrial-cancer/about/key-statistics.html>>. Acesso em: 13 maio. 2022.

BENNETT, G. L. et al. ACR appropriateness criteria[®] on abnormal vaginal bleeding. **Journal of the American College of Radiology**, v. 8, n. 7, p. 460–468, 2011.

BOUZID, A.; AYACHI, A.; MOURALI, M. Valeur de l'échographie pour prédire le cancer de l'endomètre dans les métrorragies post-ménopausiques. **Gynécologie Obstétrique et Fertilité**, v. 43, n. 10, p. 652–658, 1 out. 2015.

BROMBOLY, W. H. EL et al. Endometrial thickness measurement for detecting endometrial cancer in women with postmenopausal bleeding. **Egyptian Journal of Hospital Medicine**, v. 82, n. 4, p. 587–592, 2021.

BRUCHIM, I. et al. Combination of endometrial thickness and time since menopause in predicting endometrial cancer in women with postmenopausal bleeding. **Journal of Clinical Ultrasound**, v. 32, n. 5, p. 219–224, jun. 2004.

BÜYÜK, E. et al. Endometrial disease diagnosed by transvaginal ultrasound and dilatation and curettage. **Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica**, v. 78, n. 5, p. 419–422, 1999.

CACCIATORE, B. et al. Transvaginal sonography and hysteroscopy in postmenopausal bleeding. **Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica**, v. 73, n. 5, p. 413–416, 1994.

CANSINO, C. The Role of Transvaginal Ultrasonography in Evaluating the Endometrium of Women With Postmenopausal Bleeding. **The American College of Obstetricians and Gynecologists**, v. 131, n. 734, p. 124–129, 2018.

CLARKE, M. A. et al. Association of endometrial cancer risk with postmenopausal bleeding in women a systematic review and meta-analysis. **JAMA Internal Medicine**, v. 178, n. 9, p. 1201–1208, 2018.

CONCIN, N. et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. **International Journal of Gynecological Cancer**, v. 31, n. 1, p. 12–39, 2021.

CONOSCENTI G, MEIR YJ, FISCHER-TAMARO L, MAIERON A, NATALE R, D'OTTAVIO G, RUSTICO M, M. G. Endometrial assessment by transvaginal sonography and histological findings after D & C in women with postmenopausal bleeding. **Ultrasound Obstet Gynecol**, v. 6, p. 108–115, 1995.

COOPER, J. M.; STEGMANN, B. J. Clinical evaluation of abnormal uterine bleeding. **Cancer of the Uterus**, v. 8, n. 34, p. 195–227, 2004.

DEVELIOGLU, O. H. et al. Transvaginal ultrasonography and uterine artery Doppler in diagnosing endometrial pathologies and carcinoma in postmenopausal bleeding. **Archives of Gynecology and Obstetrics**, v. 268, n. 3, p. 175–180, ago. 2003.

DØRUM, A. et al. Evaluation of endometrial thickness measured by endovaginal ultrasound in women with postmenopausal bleeding. **Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica**, v. 72, n. 2, p. 116–119, 1993.

EPSTEIN, E. et al. An algorithm including results of gray-scale and power Doppler ultrasound examination to predict endometrial malignancy in women with postmenopausal bleeding, **Ultrasound Obstet Gynecol**, v. 20, p. 181 - 189, 2002.

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.

EPSTEIN, E.; BLOMQVIST, L. Imaging in endometrial cancer. **Best Practice and Research: Clinical Obstetrics and Gynaecology**, v. 28, n. 5, p. 721–739, 2014.

FERLAY, J. et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. **International Journal of Cancer**, v. 144, n. 8, p. 1941–1953, 2019.

FISTONIC, I. et al. Transvaginal Sonographic Assessment of Premalignant and Malignant Changes in the Endometrium in Postmenopausal Bleeding. **J Clin Ultrasound**, v. 25, p. 431 - 435, 1997.

GIUSA-CHIFERI, M. G. et al. Transvaginal ultrasound, uterine biopsy and hysteroscopy for postmenopausal bleeding. **International Journal of Gynecology & Obstetrics**, v. 55, p. 39 - 44, 1996 .

GOLDSTEIN, R. B. et al. Evaluation of the Woman With Postmenopausal Bleeding. **Ultrasound Quarterly**, v. 18, n. 1, p. 61–69, 2002.

GRADY, D. et al. Hormone replacement therapy and endometrial cancer risk: A meta-analysis. **Obstetrics and Gynecology**, v. 85, n. 2, p. 304–313, 1995.

GRANBERG, S. et al. Endometrial thickness as measured by endovaginal ultrasonography for identifying endometrial abnormality. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 164, n. 1 PART 1, p. 47–52, 1991.

GULL, B. et al. Can ultrasound replace dilation and curettage? A longitudinal evaluation of postmenopausal bleeding and transvaginal sonographic measurement of the endometrium as predictors of endometrial cancer. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 188, n. 2, p. 401–408, 2003.

INCA. **No Title**. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-do-corpo-do-uterio>>. Acesso em: 13 maio. 2022.

K GRUBOECK 1, D JURKOVIC, F LAWTON, M SAVVAS, A TAILOR, S. C. The diagnostic value of endometrial thickness and volume measurements by three-dimensional ultrasound in patients with postmenopausal bleeding. **Ultrasound Obstet Gynecol**, v. 8, p. 272–6, 1996.

KALOVIDOUROSB, A. et al. Transvaginal sonography of the endometrium in women with postmenopausal bleeding. **Maturitas**, v. 23, p. 9 - 14, 1996.

KANMAZ, A. G. et al. Importance of transvaginal ultrasonography before endometrial sampling in asymptomatic postmenopausal patients. **Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction**, v. 48, n. 1, p. 25–28, 1 jan. 2019.

KARLSSON, B. et al. Transvaginal ultrasonography of the endometrium women with postmenopausal bleeding-A Nordic multicenter study in. **Am J Obstet Gynecol**, v. 172, p. 1488 - 94, 1995.

KAYA, O. et al. Predictive value of endometrial thickness in detecting endometrial malignancy in patients with postmenopausal bleeding. **Haseki Tip Bulteni**, v. 52, n. 3, p. 164–167, 2014.

KEKRE, A. N.; JOSE', R.; SESHADRI', L. Transvaginal Sonography of the Endometrium in South Indian Postmenopausal Women. **Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology**. v. 37, p . 449, 1997]

LOUIE, M.; CANAVAN, T. P.; MANSURIA, S. Threshold for endometrial sampling among postmenopausal patients without vaginal bleeding. **International Journal of Gynecology and Obstetrics**, v. 132, n. 3, p. 314–317, 1 mar. 2016.

MADKOUR, N. M. An ultrasound risk-scoring model for prediction of endometrial cancer in post-menopausal women (using IETA terminology). **Middle East Fertility Society Journal**, v. 22, n. 3, p. 201–205, 1 set. 2017.

MALINOVA, M.; PEHLIVANOV, B. Transvaginal sonography and endometrial thickness in patients with postmenopausal uterine bleeding. **European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology**. v. 58, p. 161 - 165, 1995.

MOHER, D. et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses : the PRISMA statement. v. 2535, n. July, p. 1–8, 2009.

MORICE, P. et al. Endometrial cancer. **The Lancet**, v. 387, n. 10023, p. 1094–1108, 2016.

OPOLSKIENE, G.; SLADKEVICIUS, P.; VALENTIN, L. Prediction of endometrial malignancy in women with postmenopausal bleeding and sonographic endometrial thickness ≥ 4.5 mm. **Ultrasound in Obstetrics and Gynecology**, v. 37, n. 2, p. 232–240, fev. 2011.

OZELCI, R. et al. The significance of sonographically thickened endometrium in asymptomatic postmenopausal women. **Obstetrics and Gynecology Science**, v. 62, n. 4, p. 273–279, 1 jul. 2019.

PALIPANA, D. et al. Investigating women with postmenopausal bleeding: The utility of endometrial thickness in transvaginal ultrasound. **Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology**, v. 60, n. 5, p. 773–775, 1 out. 2020.

PATEL, V. et al. Endometrial Thickness as Measured by Transvaginal Ultrasound and the Corresponding Histopathologic Diagnosis in Women with Postmenopausal Bleeding. **International Journal of Gynecological Pathology**, v. 36, n. 4, p. 348–355, 2017.

PAUL, F. et al. The Accuracy of Transvaginal Ultrasonography in the Diagnosis of Endometrial Abnormalities. **Obstet Gynecol.** v. 87, p. 345 - 349, 1991.

PURDIE, D. M.; GREEN, A. C. Epidemiology of endometrial cancer. **Best Practice and Research: Clinical Obstetrics and Gynaecology**, v. 15, n. 3, p. 341–354, 2001.

RENEHAN, A. G. et al. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. **The Lancet**, v. 371, n. 9612, p. 569–578, 2008.

SCHRAMM, A. et al. Value of endometrial thickness assessed by transvaginal ultrasound for the prediction of endometrial cancer in patients with postmenopausal bleeding. **Archives of Gynecology and Obstetrics**, v. 296, n. 2, p. 319–326, 1 ago. 2017.

SECKIN, B. et al. Diagnostic value of sonography for detecting endometrial pathologies in postmenopausal women with and without bleeding. **Journal of clinical ultrasound : JCU**, v. 44, n. 6, p. 339–346, 8 jul. 2016.

SMITH-BINDMAN, R. et al. Endovaginal ultrasound to exclude endometrial cancer and other endometrial abnormalities. **Journal of the American Medical Association**, v. 280, n. 17, p. 1510–1517, 1998a.

SMITH-BINDMAN, R. et al. Endovaginal ultrasound to exclude endometrial cancer and other endometrial abnormalities. **Journal of the American Medical Association**, v. 280, n. 17, p. 1510–1517, 1998b.

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

SMITH, R. A.; COKKINIDES, V.; EYRE, H. J. American Cancer Society Guidelines for the Early Detection of Cancer, 2006. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 56, n. 1, p. 11–25, 2006.

SOLIMAN, P. T. et al. Risk factors for young premenopausal women with endometrial cancer. **Obstetrics and Gynecology**, v. 105, n. 3, p. 575–580, 2005.

TABOR, A.; WATT, H. C.; WALD, N. J. Endometrial thickness as a test for endometrial cancer in women with postmenopausal vaginal bleeding. **Obstetrics and Gynecology**, v. 99, n. 4, p. 663–670, 2002.

WOLMAN, I. et al. The Sensitivity and Specificity of Vaginal Sonography in Detecting Endometrial Abnormalities in Women with Postmenopausal Bleeding. **J Clin Ultrasound**, v. 24, p. 79 - 82, 1996.

WONG, A. S. W. et al. Reappraisal of endometrial thickness for the detection of endometrial cancer in postmenopausal bleeding: A retrospective cohort study. **BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology**, v. 123, n. 3, p. 439–446, 2016.

YASA, C. et al. Evaluation of the diagnostic role of transvaginal ultrasound measurements of endometrial thickness to detect endometrial malignancy in asymptomatic postmenopausal women. **Archives of Gynecology and Obstetrics**, v. 294, n. 2, p. 311–316, 1 ago. 2016.

ZHANG, S. et al. Global , Regional , and National Burden of Endometrial Cancer , 1990 – 2017 : Results From the Global Burden of Disease Study , 2017. v. 9, n. December, p. 1–12, 2019.

7 – ANEXOS

7.1 - Aprovação da comissão de pesquisa do DGO



**FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO-USP
DEPARTAMENTO DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA**

Av. Bandeirantes, 3900 - 8º andar - Ribeirão Preto-SP - CEP 14049- 900
Fone (016) 3602-2583 - Fax (016) 3602-1524

Ribeirão Preto, 20 de outubro de 2020.

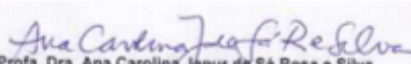
Ilmo. Sr. Prof. Dr.
Julio Cessar Rosa e Silva

Prezado Professor,

O projeto intitulado **Avaliação ultrassonográfica da espessura endometrial em pacientes na pós menopausa como preditor de câncer de endométrio: revisão sistemática**, protocolado sob nº 721 de sua autoria foi analisado pela Comissão de Pesquisa do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia.

Informamos que o projeto foi **APROVADO** para ser desenvolvido em nosso Departamento, devendo o protocolo ser registrado no PROSPERO (~~International prospective register of systematic reviews~~), antes do início da coleta de dados.

Atenciosamente,


Prof. Dra. Ana Carolina Japur de Sá Rosa e Silva
Presidente da Comissão de Pesquisa do DGO/FMRP-USP

