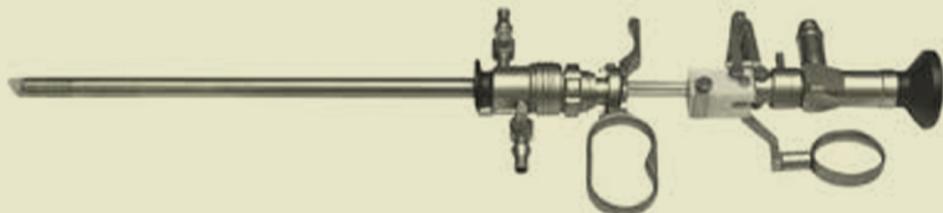


*Prof. Dr. Feres Abrão*

# **Estudo pela imunoexpressão da proteína p53 e do PTEN nos Pólipos Endometriais**



Colocabordores:  
**Prof. Dr. Rogerio Dias**  
**Prof. Dr. Daniel S. Dias**

Apoio:  
**Universidade de Marilia - UNIMAR**

*Prof. Dr. Feres Abrão*

# Estudo pela imunoexpressão da proteína p53 e do PTEN nos Pólipos Endometriais



Colocabordores:  
**Prof. Dr. Rogerio Dias**  
**Prof. Dr. Daniel S. Dias**

Apoio:  
**Universidade de Marilia - UNIMAR**

**Editora chefe**

Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Antonella Carvalho de Oliveira

**Editora executiva**

Natalia Oliveira

**Assistente editorial**

Flávia Roberta Barão

**Bibliotecária**

Janaina Ramos

**Projeto gráfico**

Camila Alves de Cremo

Ellen Andressa Kubisty

Luiza Alves Batista

Nataly Evilin Gayde

Thamires Camili Gayde

**Imagens da capa**

Google Images – WB Surgical

**Edição de arte**

Luiza Alves Batista

2023 by Atena Editora

Copyright © Atena Editora

Copyright do texto © 2023 Os autores

Copyright da edição © 2023 Atena

Editora

Direitos para esta edição cedidos à  
Atena Editora pelos autores.

Open access publication by Atena  
Editora



Todo o conteúdo deste livro está licenciado sob uma Licença de Atribuição Creative Commons. Atribuição-Não-Comercial-NãoDerivativos 4.0 Internacional (CC BY-NC-ND 4.0).

O conteúdo do texto e seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva do autor, inclusive não representam necessariamente a posição oficial da Atena Editora. Permitido o download da obra e o compartilhamento desde que sejam atribuídos créditos ao autor, mas sem a possibilidade de alterá-la de nenhuma forma ou utilizá-la para fins comerciais.

Todos os manuscritos foram previamente submetidos à avaliação cega pelos pares, membros do Conselho Editorial desta Editora, tendo sido aprovados para a publicação com base em critérios de neutralidade e imparcialidade acadêmica.

A Atena Editora é comprometida em garantir a integridade editorial em todas as etapas do processo de publicação, evitando plágio, dados ou resultados fraudulentos e impedindo que interesses financeiros comprometam os padrões éticos da publicação. Situações suspeitas de má conduta científica serão investigadas sob o mais alto padrão de rigor acadêmico e ético.

**Conselho Editorial**

**Ciências Biológicas e da Saúde**

- Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Aline Silva da Fonte Santa Rosa de Oliveira – Hospital Federal de Bonsucesso  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Ana Beatriz Duarte Vieira – Universidade de Brasília  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Ana Paula Peron – Universidade Tecnológica Federal do Paraná  
Prof. Dr. André Ribeiro da Silva – Universidade de Brasília  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Anelise Levay Murari – Universidade Federal de Pelotas  
Prof. Dr. Benedito Rodrigues da Silva Neto – Universidade Federal de Goiás  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Camila Pereira – Universidade Estadual de Londrina  
Prof. Dr. Cirênio de Almeida Barbosa – Universidade Federal de Ouro Preto  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Daniela Reis Joaquim de Freitas – Universidade Federal do Piauí  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Danyelle Andrade Mota – Universidade Tiradentes  
Prof. Dr. Davi Oliveira Bizerril – Universidade de Fortaleza  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Débora Luana Ribeiro Pessoa – Universidade Federal do Maranhão  
Prof. Dr. Douglas Siqueira de Almeida Chaves – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro  
Prof. Dr. Edson da Silva – Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Elizabeth Cordeiro Fernandes – Faculdade Integrada Medicina  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Eleuza Rodrigues Machado – Faculdade Anhanguera de Brasília  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Elane Schwinden Prudêncio – Universidade Federal de Santa Catarina  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Eysler Gonçalves Maia Brasil – Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira  
Prof. Dr. Ferlando Lima Santos – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Fernanda Miguel de Andrade – Universidade Federal de Pernambuco  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Fernanda Miguel de Andrade – Universidade Federal de Pernambuco  
Prof. Dr. Fernando Mendes – Instituto Politécnico de Coimbra – Escola Superior de Saúde de Coimbra  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Gabriela Vieira do Amaral – Universidade de Vassouras  
Prof. Dr. Gianfábio Pimentel Franco – Universidade Federal de Santa Maria  
Prof. Dr. Guillermo Alberto López – Instituto Federal da Bahia  
Prof. Dr. Helio Franklin Rodrigues de Almeida – Universidade Federal de Rondônia  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Iara Lúcia Tescarollo – Universidade São Francisco  
Prof. Dr. Igor Luiz Vieira de Lima Santos – Universidade Federal de Campina Grande  
Prof. Dr. Jefferson Thiago Souza – Universidade Estadual do Ceará  
Prof. Dr. Jesus Rodrigues Lemos – Universidade Federal do Delta do Parnaíba–UFDPar  
Prof. Dr. Jônatas de França Barros – Universidade Federal do Rio Grande do Norte  
Prof. Dr. José Aderval Aragão – Universidade Federal de Sergipe  
Prof. Dr. José Max Barbosa de Oliveira Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Juliana Santana de Curcio – Universidade Federal de Goiás  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Kelly Lopes de Araujo Appel – Universidade para o Desenvolvimento do Estado e da Região do Pantanal  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Larissa Maranhão Dias – Instituto Federal do Amapá  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Lívia do Carmo Silva – Universidade Federal de Goiás  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Luciana Martins Zuliani – Pontifícia Universidade Católica de Goiás  
Prof. Dr. Luís Paulo Souza e Souza – Universidade Federal do Amazonas  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Magnólia de Araújo Campos – Universidade Federal de Campina Grande  
Prof. Dr. Marcus Fernando da Silva Praxedes – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia

Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Maria Tatiane Gonçalves Sá – Universidade do Estado do Pará  
Prof. Dr. Maurilio Antonio Varavallo – Universidade Federal do Tocantins  
Prof. Dr. Max da Silva Ferreira – Universidade do Grande Rio  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Mylena Andréa Oliveira Torres – Universidade Ceuma  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte  
Prof. Dr. Paulo Inada – Universidade Estadual de Maringá  
Prof. Dr. Rafael Henrique Silva – Hospital Universitário da Universidade Federal da Grande Dourados  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Regiane Luz Carvalho – Centro Universitário das Faculdades Associadas de Ensino  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Renata Mendes de Freitas – Universidade Federal de Juiz de Fora  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Sheyla Mara Silva de Oliveira – Universidade do Estado do Pará  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Suely Lopes de Azevedo – Universidade Federal Fluminense  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Taísa Ceratti Treptow – Universidade Federal de Santa Maria  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Vanessa da Fontoura Custódio Monteiro – Universidade do Vale do Sapucaí  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Vanessa Lima Gonçalves – Universidade Estadual de Ponta Grossa  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Welma Emidio da Silva – Universidade Federal Rural de Pernambuco

Estudo pela imunoexpressão da proteína p53 e do PTEN nos pólipos endometriais

**Diagramação:** Letícia Alves Vitral  
**Correção:** Maiara Ferreira  
**Indexação:** Amanda Kelly da Costa Veiga  
**Revisão:** O autor  
**Autor:** Féres Abrão

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)	
A161	Abrão, Féres Estudo pela imunoexpressão da proteína p53 e do PTEN nos pólipos endometriais / Féres Abrão. – Ponta Grossa - PR: Atena, 2023.  Formato: PDF Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader Modo de acesso: World Wide Web Inclui bibliografia ISBN 978-65-258-1890-0 DOI: <a href="https://doi.org/10.22533/at.ed.900230711">https://doi.org/10.22533/at.ed.900230711</a>  1. Doenças do endométrio. I. Abrão, Féres. II. Título. CDD 618.145
<b>Elaborado por Bibliotecária Janaina Ramos – CRB-8/9166</b>	

## DECLARAÇÃO DO AUTOR

O autor desta obra: 1. Atesta não possuir qualquer interesse comercial que constitua um conflito de interesses em relação ao conteúdo publicado; 2. Declara que participou ativamente da construção dos respectivos manuscritos, preferencialmente na: a) Concepção do estudo, e/ou aquisição de dados, e/ou análise e interpretação de dados; b) Elaboração do artigo ou revisão com vistas a tornar o material intelectualmente relevante; c) Aprovação final do manuscrito para submissão.; 3. Certifica que o texto publicado está completamente isento de dados e/ou resultados fraudulentos; 4. Confirma a citação e a referência correta de todos os dados e de interpretações de dados de outras pesquisas; 5. Reconhece ter informado todas as fontes de financiamento recebidas para a consecução da pesquisa; 6. Autoriza a edição da obra, que incluem os registros de ficha catalográfica, ISBN, DOI e demais indexadores, projeto visual e criação de capa, diagramação de miolo, assim como lançamento e divulgação da mesma conforme critérios da Atena Editora.

## DECLARAÇÃO DA EDITORA

A Atena Editora declara, para os devidos fins de direito, que: 1. A presente publicação constitui apenas transferência temporária dos direitos autorais, direito sobre a publicação, inclusive não constitui responsabilidade solidária na criação dos manuscritos publicados, nos termos previstos na Lei sobre direitos autorais (Lei 9610/98), no art. 184 do Código Penal e no art. 927 do Código Civil; 2. Autoriza e incentiva os autores a assinarem contratos com repositórios institucionais, com fins exclusivos de divulgação da obra, desde que com o devido reconhecimento de autoria e edição e sem qualquer finalidade comercial; 3. Todos os e-book são *open access*, desta forma não os comercializa em seu site, sites parceiros, plataformas de e-commerce, ou qualquer outro meio virtual ou físico, portanto, está isenta de repasses de direitos autorais aos autores; 4. Todos os membros do conselho editorial são doutores e vinculados a instituições de ensino superior públicas, conforme recomendação da CAPES para obtenção do Qualis livro; 5. Não cede, comercializa ou autoriza a utilização dos nomes e e-mails dos autores, bem como nenhum outro dado dos mesmos, para qualquer finalidade que não o escopo da divulgação desta obra.

## EPÍGRAFE

"O sábio nunca diz tudo o que pensa, mas pensa sempre tudo o que diz".

Aristóteles

**Aos meus pais, Mamedes Abrão (in memória) e Angelina Bassi Abrão**, que sempre estiveram ao meu lado nos momentos difíceis, o meu eterno agradecimento pela dedicação e esforço em minha formação.

À minha esposa, **Alessandra Gomes S. Abrão**, companheira de longa data, sempre participativa e pelo estímulo ao desenvolvimento profissional e afetivo.

Às minhas filhas, **Chadie e Laila**, maravilhosas e compreensivas à minha ausência em alguns momentos.

## DEDICATÓRIA

## HOMENAGEM

Ao Prof. Adjunto III/Livre Docente Rogério Dias, mestre e amigo, grande influência no despertar do meu interesse acadêmico; orientador participativo e determinante na conclusão desta tese. Conhecemos-nos em decorrência do interesse comum pela “endoscopia ginecológica”, o que nos tornou amigos e contribuiu para que eu o tivesse, honrosamente, como orientador.

# AGRADECIMENTOS

**Aos Médicos** e colegas amigos que encaminharam suas pacientes para a realização de procedimentos endoscópicos sob meus cuidados, confiando, plenamente, em nosso serviço de endoscopia ginecológica.

**Ao Dr Antonio Carlos Pachecco de Almeida** - Cuja amizade é recente; mas de grande valor, como se fosse desde à infância .

**Ao Dr Carlos E. Bacchi** - Medico Patologista que realizou os exames imunoistoquimicos no seu Laboratorio de Patologia em Botucatu com excelente qualidade.

**Ao Dr Francisco P. Dias** – Profissional de grande prestígio e a quem agradeço a confiança em minhas endoscopias ginecológicas.

**Ao Dr Marcos Brasileiro Lopes** – Companheiro de vários anos, sempre prestativo nas cirurgias .

**Ao Dr Jayro Domingues** – Ginecologista respeitado e dedicado com quem iniciamos o serviço de endoscopia em Marília. Confiando, plenamente, em minha pessoa, sempre encaminhou suas pacientes para realização dos procedimentos endoscópicos.

**Ao Prof.Titular Carlos Roberto Padovani** - Pela agilidade e excelência nas análises estatísticas.

**À Ivanil Barros Ivo** - Instrumentadora zelosa no cuidado com o equipamento, instrumentais e acessórios da endoscopia ginecológica, sempre presente na realização dos exames e cirurgias.

**À Márcia Mesquita Serva** - Diretora Executiva do Hospital da Universidade de Marília, pelo apoio ao serviço de endoscopia ginecológica.

**Aos Professores do Programa de Pós-graduação (PPG-GOM)** - Pelos ensinamentos e pelo apoio constante .

**Às funcionárias do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia - Unesp de Botucatu** pela prestimosa ajuda e orientação.

**Aos funcionários da Pós-graduação**, pelo suporte e atenção prestados.

**Às funcionárias da biblioteca**, pela elaboração da ficha catalográfica.

Agradeço à Universidade de Marilia UNIMAR, por me proporcionar um ambiente criativo e amigável para os estudos. Sou grato à direção e a administração dessa instituição de ensino, em especial a Pró-reitora da Universidade de Marilia UNIMAR a excellentíssima Senhora Fernanda Mesquita Serva e Senhora Marcia Mesquita Serva Reis Superintendente do Hospital Beneficente UNIMAR.

## AGRADECIMENTO ESPECIAL

**As Pacientes** que me permitiram realizar este trabalho, colaborando com estudo dos pólipos endometriais.

"A todos aqueles que, involuntariamente, omitimos - a certeza de que este fato não diminue a nossa gratidão"

# ABREVIACÕES

<b>%</b>	Percentagem
<b>*</b>	Asterisco
<b>+</b>	Positivo
<b>&lt;</b>	Menor
<b>=</b>	Igual
<b>&gt;</b>	Maior
<b>ARF</b>	Alternativa Reading Frame
<b>ATM</b>	Atasia Telangiectasia Mutated
<b>ATP</b>	Adenosina Trifosfato
<b>ATR</b>	Ataxia Telangiectasia Related
<b>BE</b>	Biópsia de Endométrio
<b>CC</b>	Câncer de Colo
<b>CDKs</b>	Quinase Adesão Focal
<b>CE</b>	Câncer de Endométrio
<b>CF</b>	Citometria de Fluxo
<b>CO2</b>	Gás Carbônico
<b>D&amp;C</b>	Dilatação e Curetagem
<b>DMII</b>	Diabetes Mellitus tipo 2
<b>DNA</b>	Desoxirribonucleico
<b>DP</b>	Desvio Padrão
<b>EP</b>	Receptores de progesterona
<b>ER</b>	Receptores de estrógenos
<b>ESC</b>	Carcinoma Seroso Endometrial
<b>FAK</b>	Quinase adesão
<b>G0/1/2/3/4</b>	Gestação 0/1/2/3/4
<b>GADD-45</b>	Growth DNA Damage Inducible Arrest
<b>GnRH</b>	Análogos de Gonadotropina
<b>HAS</b>	Hipertensão Arterial Sistêmica
<b>HC</b>	Histeroscopia Cirúrgica
<b>HD</b>	Histeroscopia Diagnóstica
<b>HE</b>	Hiperplasia de Endométrio

## ABREVIACÕES

<b>Hg</b>	Mercúrio
<b>ICQ</b>	Imunocitoquímica
<b>M</b>	Mitose
<b>MDM2</b>	Mouse Double Minute 2
<b>mm</b>	Milímetro(s)
<b>Neg</b>	Negativo
<b>NES</b>	Nuclear Export Signal
<b>NIC</b>	Neoplasia Intra-Epitelial Cervical
<b>NLS</b>	Nuclear Localisation Signals
<b>No C</b>	Número de Casos
<b>p53</b>	Proteína p53
<b>PCR</b>	Polimerase Reativa em Cadeia
<b>PE</b>	Pólipos Endometriais
<b>Prb</b>	Proteína Retinoblastoma
<b>ACH</b>	Anticoncepcionais Hormonais
<b>PTEN</b>	Phosphatase and Tensin Homolog Deleted on Chromosome Ten
<b>RNM</b>	Ressonância Nuclear Magnética
<b>S</b>	Síntese
<b>SUA</b>	Sangramento Uterino Anormal
<b>V</b>	Volts
<b>VPN</b>	Valor Preditivo Negativo
<b>VPP</b>	Valor Preditivo Positivo
<b>W</b>	Watts

## RESUMO

**Objetivo:** Avaliar os pólipos endometriais pelo estudo imunoistoquímico por meio da proteína p53 e da expressão do PTEN como fatores preditivos para riscos de pré-malignidade e malignidade. **Pacientes e Métodos:** Estudo analítico sequencial/prospectivo, cujos dados foram obtidos através de consultas aos prontuários de pacientes com diagnóstico de pólipos endometriais, submetidas a histeroscopias diagnósticas e cirúrgicas/polipectomia no Setor de Endoscopia Ginecológica e Planejamento Familiar da Disciplina de Ginecologia da Faculdade de Medicina de Botucatu (UNESP) e da Clínica “Abrão” de Marília no período de janeiro de 2010 a dezembro 2014. Os pólipos endometriais foram encaminhados, em bloco de parafina, à Consultoria em Patologia-Excelência em Diagnóstico- para avaliação imunoistoquímica, identificando os marcadores p53 e PTEN. Todas as pacientes realizaram, previamente, ultrassonografia transvaginal e histeroscopia diagnóstica. O grupo estudado constituiu-se de 159 pacientes ( $n=159$ ) com diagnóstico de pôlio confirmado pelo exame anátomo patológico. Grupo amostral: as pacientes foram divididas em 2 grupos, assim denominados: Grupo A=120 (pacientes com pólipos endometriais sem atipias) e Grupo B = 39 (pacientes com pólipos endometriais com atipias). O Grupo A foi subdividido em 4 subgrupos, assim denominados: A1- imunohistoquímico p53 negativo e PTEN positivo; A2- imunoistoquímico p53 positivo e PTEN positivo; A3- imunohistoquímico p53 negativo e PTEN negativo e A4- imunoistoquímico p53 positivo e PTEN negativo. O Grupo B foi subdividido em 4 subgrupos, assim denominados: B1- imunoistoquímico p53 negativo e PTEN positivo; B2- imunohistoquímico p53 positivo e PTEN positivo; B3- imunoistoquímico p53 negativo e PTEN negativo e B4 imunoistoquímico p53 positivo e PTEN negativo. **Resultados:** Grupo A=120 pacientes (75,4%) apresentaram no anátomo patológico, pólipos endometriais sem atipias e Grupo B=39 pacientes (24,6%) apresentaram no anátomo patológico, pólipos endometriais com atipias. Obtivemos no subgrupo A1 80 pacientes(66,6%) que apresentaram p53 negativo e PTEN positivo; no subgrupo A2 20 pacientes (16,6%) que apresentaram p53 positivo e PTEN positivo; no subgrupo A3 com 14 pacientes (11,6%) que apresentaram p 53 positivo e PTEN negativo e no subgrupo A4 6 pacientes (5,1 %) que apresentaram p53 negativo e PTEN negativo . No Grupo A, a média de idade foi 57,5 anos, o Índice de Massa Corpórea (IMC) de 28,45, o número médio de gestações 2(duas) , o índice de Aborto foi 16,7%, o de Tabagista 8,3%, o de Hipertensas 46,7%, o de Diabéticas 11,7%, com amenorreia média 10 anos e cerca de 5.8% delas desenvolveram neoplasia maligna de endométrio. Grupo B,

## RESUMO

obtivemos no subgrupos B1 21 pacientes (53,9 %) que apresentaram p53 negativo e PTEN positivo; subgrupo B2 11 pacientes (28,2%) que apresentaram p53 positivo e PTEN positivo; subgrupo B3 4 pacientes (10,2%) que apresentaram p53 positivo e PTEN negativo e subgrupo A4 3 pacientes (7,7%) que apresentaram p53 negativo e PTEN negativo .No grupo B, a média de idade foi 61 anos, o Índice de Massa Corpórea (IMC) de 27, o número médio de Gestações 2 (duas), o índice de foi Aborto 7,7%, o de Tabagista 8,3%, o de Hipertensas 64%, o de Diabéticas 17,9%, com amenorreia média de 10 anos e cerca de 20,5% delas desenvolveram neoplasia maligna de endométrio. **Conclusões:** 1. As pacientes com pólipos endometriais de acordo com os dados clínicos epidemiológicos eram idosas, hipertensas, com sobrepeso, em amenorreia há 10anos, 13,2% eram diabéticas e 9,43 % tinham neoplasia de endométrio. 2. É recomendável realizar a imunoistoquímica dos pólipos endometriais para avaliar os marcadores p53 e PTEN. 3. As pacientes com resultado de p53 positivo e PTEN negativo associados a Hipertensão Arterial Sistêmica e Diabetes Mellitus II, têm maior risco de desenvolver neoplasia maligna de endométrio.

## ABSTRACT

**Objective:** Evaluate the endometrial polyps by immunoistochemical study through the p53 protein and the PTEN expression as predictive factors for pre malignancy and malignancy risks. **Patients and Methods:** Sequential/prospective analytical study whose data were obtained by consultation on medical charts of patients diagnosed with endometrial polyps, submitted to a diagnostic and surgical hysteroscopy/polypectomy in the Gynaecological Endoscopy and Familiar Planning Division of the Gynaecology Discipline at Medical School of Botucatu (UNESP) and “Abrão” Clinic of Marília, from January 2010 to December 2014. The endometrial polyps, in paraffin blocks, were sent Pathology Advisory – Excellence in Diagnosis for immunoistochemical assessment, identifying the markers p53 and PTEN. Previously, transvaginal ultrasonography and diagnostic hysteroscopy were done in all the patients. The group studied was made up of 159 patients (n=159) with confirmed diagnosis of polyps by anatomical pathological examination. Sample group: the patients were divided into 2 groups: Group A=120 (patients with endometrial polyps without atypias) and Group B=39 (patients with endometrial polyps with atypias). Group A was subdivided into 4 subgroups named: A1- immunohistochemical p53 negative and PTEN positive; A2- immunohistochemical p53 positive and PTEN positive; A3- immunoistochemical p53 negative and PTEN negative and A4- immunohistochemical p53 positive and PTEN negative. Group B was subdivided into 4 subgroups named: B1- immunohistochemical p53 negative and PTEN positive; B2- immunohistochemical p53 positive and PTEN positive; B3- immunoistochemical p53 negative and PTEN negative and B4- immunoistochemical p53 positive and PTEN negative.

**Results:** Group A=120 patients (75.4%) presented in the anatomical pathological examination, endometrial polyps without atypias and Group B=39 patients (24.6%) presented endometrial polyps with atypias. Grupo A was divided into subgroups A1 with 80 patients (66.6%) that presented p53 negative and PTEN positive; subgroup A2 with 20 patients (16.6%) presenting p53 positive and PTEN positive; sub group A3 with 14 patients (11.6%) presenting p53 positive and PTEN negative and sub group A4 with 6 patients (5.1%) presenting p53 negative and PTEN negative . In Group A, the average age was 57.5 years, the Body Mass Index (BMI) 28.45, the medium number of Pregnancy was 2 (two), the Abortion rate was 16.7%, Smoking 8.3%, Hypertensive 46.7%, Diabetics 11.7%, with 10 years average amenorrhea, and around 5.8% of them developed endometrium malignant neoplasm. Group B was divided into subgroups B1 with 21 patients (53.9%) that presented p53 negative and PTEN positive; subgroup B2 with 11

## ABSTRACT

patients (28.2%) presenting p53 positive and PTEN positive; subgroup B3 with 4 patients (10.2%) presenting p53 positive and PTEN negative and subgroup A4 with 3 patients (7.7%) presenting p53 negative and PTEN negative . In Group B, the average age was 61 years, the Body Mass Index (BMI) 27, the medium number of Pregnancy was 2 (two), the Abortion rate was 7.7%, Smoking 8.3%, Hypertensive 64%, Diabetics 17.9%, with 10 years average amenorrhea, and around 20.5% of them developed endometrium malignant neoplasm.

**Conclusion:**1- According to the epidemiological clinical data, the patients with endometrial polyps were elderly, hypertensive, overweight, with amenorrhea for 10 years,13,2% were diabetic and 9,43% developed endometrium neoplasm. 2- It is recommended to perform endometrial polyps immunoistochemical to evaluate the markers p53 and PTEN. 3- Patients with p53 positive and PTEN negative associated with Systemic Arterial Hypertension and Diabetes Melittus II take higher risk to develop endometrium malignant neoplasm.

# SUMÁRIO

<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>1</b>
<b>OBJETIVOS .....</b>	<b>8</b>
OBJETIVO GERAL .....	8
OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	8
<b>PACIENTES E MÉTODOS .....</b>	<b>9</b>
DESENHO DO ESTUDO.....	9
SELEÇÃO DAS PACIENTES .....	9
Critérios de Inclusão .....	9
Critérios de Exclusão.....	9
GRUPO AMOSTRAL.....	10
Coleta de dados .....	10
Estudos Imunohistoquímicos .....	10
Método Imunoistoquímico .....	10
Interpretação da expressão do p53 .....	11
Imunoistoquímica - PTEN.....	13
PROCESSAMENTO DO MATERIAL.....	16
Marcadores Imunoistoquímicos (p53, PTEN) .....	16
REAÇÕES DE IMUNOPEROXIDASE.....	16
ANÁLISE DAS REAÇÕES .....	16
SISTEMA IMAGENOLÓGICO, EQUIPAMENTOS E INSTRUMENTAL.....	17
Sistema imagenológico .....	17
Equipamento e Instrumental .....	17
Técnicas de Preparo e Exames.....	19
Técnica de Exame Diagnóstico e Cirúrgico .....	19
VARIÁVEIS E CONCEITOS .....	21
CRITÉRIOS UTILIZADOS PARA O ACHADO HISTEROSCÓPICO.....	21
Macroscopia.....	21

# SUMÁRIO

Morfologia histeroscópica (Hamou-1991):.....	22
<b>CRITÉRIOS UTILIZADOS PARA DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO .....</b>	<b>23</b>
Pólips hiperplásicos .....	23
Pólips Atróficos .....	23
Pólips Funcionais .....	24
Pólips Endometriais Endocervicais (Mistos) .....	24
Pólips Adenomiomatossos .....	25
Adenomioma Polipóide Atípico .....	26
<b>ASPECTOS ÉTICOS.....</b>	<b>26</b>
<b>ANÁLISE ESTATÍSTICA .....</b>	<b>26</b>
<b>RESULTADOS .....</b>	<b>28</b>
<b>DESCRIÇÃO DA CASUÍSTICA.....</b>	<b>28</b>
Idade .....	28
Indice de Massa Corpórea.....	28
Tabagismo .....	28
Hipertensão Arterial Sistemica .....	29
DMII.....	29
Gestações .....	29
Aborto .....	29
Tempo de Amenorréia .....	29
Neoplasia Maligna de Endométrio. ....	29
Tabelas – Dados do grupo A e grupo B .....	30
<b>TABELA DO GRUPO A E GRUPO B:.....</b>	<b>31</b>
<b>DISCUSSÃO .....</b>	<b>32</b>
CONSIDERAÇÕES GERAIS .....	32
DISCUSSÃO DOS RESULTADOS.....	33
<b>CONCLUSÕES.....</b>	<b>35</b>

# SUMÁRIO

<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>36</b>
<b>ANEXOS.....</b>	<b>42</b>
ANEXO 1 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO .....	42
ANEXO 2 .....	44
ANEXO 3 .....	46
ANEXO 4 .....	48
ANEXO 5 .....	51

# INTRODUÇÃO

O endométrio é o local de inúmeras alterações que ocorrem no ciclo menstrual e pode desenvolver diversos quadros histopatológicos que variam desde a atrofia até o câncer, e entre eles, destaca-se o pólipos endometrial<sup>1</sup>. Os pólipos endometriais, do ponto de vista clínico, são estruturas benignas que não denotam por si qualquer processo patológico específico. O termo designa crescimento focal circunscrito da mucosa endometrial a partir da camada basal que causa uma protrusão para a luz da cavidade uterina.<sup>2,3</sup>

Aetiopatogenia dos pólipos é ainda enigmática podendo ocorrer pela ação hormonal<sup>4,5</sup> bem como pela decorrência das alterações cromossômicas das porções gênicas p11, p21, q21, q22.<sup>6</sup>

Por meio da histeroscopia, os pólipos endometriais são classificados em pólipos mucosos e fibrosos podendo apresentar as seguintes formas histológicas: *pólipos hiperplásicos, atróficos, funcionais, endometriais/ endocervicais (mistos), pólipos adenomiomatosos, adenomioma polipóide atípico e pseudopólipos*.<sup>7,8</sup>

A incidência é mais comum entre mulheres na quarta e quinta décadas de vida e duas vezes mais comuns entre as mulheres na pós-menopausa em relação ao período da menarca<sup>9</sup>. A suspeita do diagnóstico dos pólipos pode ser feita pela sintomatologia/sinal e/ou imangenologia (ultrassonografia, histerossalpingografia) e confirmada pela histeroscopia, ressonância magnética e anatómopatológica;<sup>10</sup> destacando-se, a histeroscopia como o principal método de diagnóstico e de terapia.<sup>11,12,13</sup>

Os sintomas mais frequentes se caracterizam por dor abdominal, irregularidade menstrual, dismenorréia e os sinais, por sangramento uterino anormal (hipermenorragia, hipermenorreia, metrorragia e spotting), leucorréia e sinusorragia<sup>14</sup>. Até o presente momento não há consenso sobre o tratamento para o pólipos endometrial<sup>15</sup>. A polipectomia histeroscópica tem sido considerada, entretanto, como uma opção terapêutica mais viável na maioria dos casos, acreditando-se que a remoção da base do pólipos endometrial pode prevenir a sua persistência bem como o retorno do pólipos endometrial<sup>16,17,18,19</sup>.

Os pólipos endometriais têm sido relacionados com várias condições clínicas, e entre elas, a infertilidade primária e secundária. Portanto, em tal situação, é compreensível e aceita a sua remoção<sup>14,18,20,21</sup>. Observa-se que em alteração endometrial é comumente descrita em associação com a medicação tamoxifeno usada no tratamento de câncer de mama na pós-menopausa.<sup>22</sup> Por meio de estudos imunohistoquímicos com p53, a exposição prolongada ao tamoxifeno, mostrou que o medicamento pode inativar o gene p53, agindo como um agente mutagênico em uma fração significativa<sup>23</sup>. Há relatos de que o tamoxifeno

está associado a aumento da incidência de lesões endometriais, como pólipos, hiperplasia e cerca de duas a quatro vezes de risco aumentado de câncer do endométrio em pacientes na pós-menopausa.<sup>24</sup>

A literatura relata que a lesão maligna mais frequente localizada em pólio, é o adenocarcinoma,<sup>25</sup> que tem como lesão precursora a hiperplasia atípica, nos seus diversos graus de intensidade<sup>26,27,28,29,30</sup>. Os dados da literatura nos mostram que os múltiplos fatores de riscos, tais como hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus tipo II, obesidade e longo tempo de menopausa, estão associados, significativamente, com a pré malignidade e malignidade do pólio endometrial<sup>31,32,33,34</sup>.

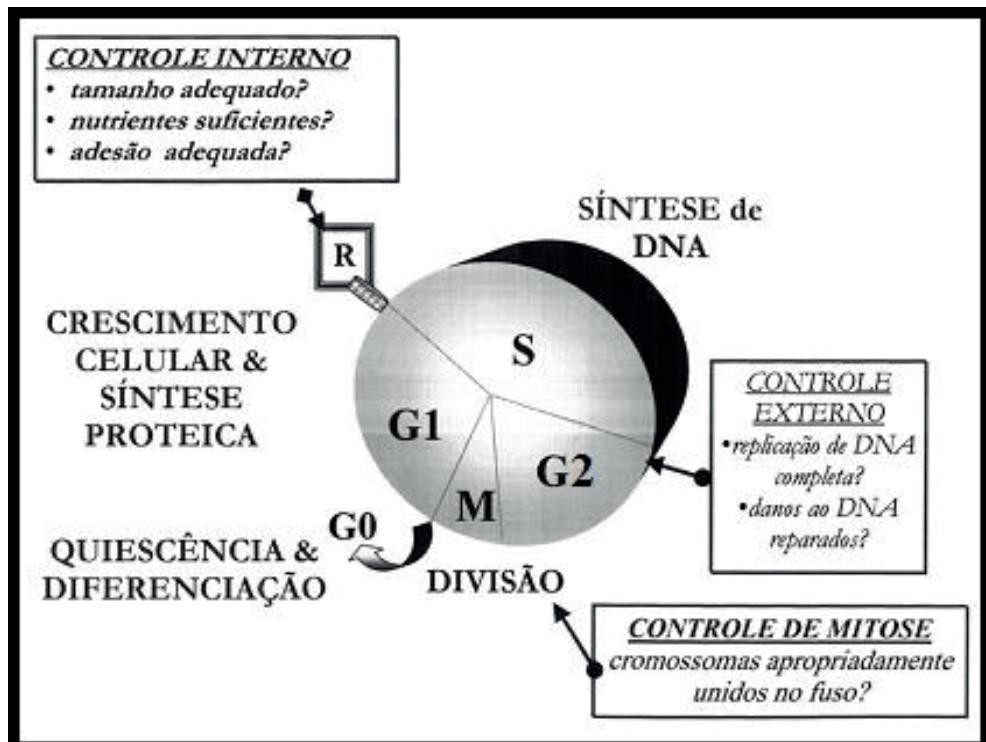
Sendo assim, os pólipos uterinos ganharam, considerável destaque nos estudos imunohistoquímicos,<sup>35</sup> principalmente para avaliar sua pré malignidade e malignidade<sup>36,37,38,39</sup>.

Diante desse fato, o conhecimento do ciclo celular normal é necessário para que se possa entender que pequenas e diferentes alterações em momentos diversos e por ação de estímulos distintos são capazes de desencadear as mais diversas alterações celulares e, por consequência, perpetuar uma nova linhagem celular. Sabe-se que o ciclo celular é o mecanismo pelo qual a célula se capacita para a autoperpetuação. A manutenção da estabilidade genômica é vital nos processos de prevenção do câncer, e dependente da capacidade da célula de reconhecer um DNA danificado, viabilizando o seu reparo ou induzindo sua saída do ciclo celular por apoptose, diferenciação ou senescência celular<sup>40</sup>.

Inicialmente se precisa entender o processo de lesão celular, que pode ser reversível ou irreversível. A lesão celular reversível ocorre quando a célula, agredida pelo estímulo nocivo, sofre alterações funcionais e morfológicas; porém mantém-se viva, recuperando-se quando o estímulo nocivo cessa ou é retirado. A lesão celular é irreversível quando a célula torna-se incapaz de recuperar-se depois de cessada a agressão, caminhando para a morte<sup>41</sup>.

Sabe-se que as lesões celulares levam à alterações bioquímicas e funcionais em um ou mais componentes celulares<sup>42</sup>. A resposta celular depende do tipo da agressão, da sua duração e da sua intensidade; e as consequências da agressão depende do estado e adaptabilidade da célula agredida. A célula que prolifera segue uma ordem sequencial de fases, sendo o período compreendido entre duas divisões mitóticas, denominado de ciclo celular. O período que corresponde à mitose chama-se M, e o período entre uma mitose e a seguinte é conhecido como interfase. A interfase ocupa a maior parte do ciclo e compõem-se de fases sucessivas, G1, S e G2, que compreendem 90% do tempo gasto para a complementação do ciclo celular.<sup>43</sup> A passagem da fase G1 para a S é decisiva por induzir, de forma irreversível, esta célula ao processo de divisão, seja ele normal ou anormal. O

período seguinte, S (síntese), é caracterizado pela replicação do DNA. A próxima fase, G2, assegura a replicação de DNA antes de entrar em mitose. Assim, o produto final do ciclo celular deve ser duas células filhas com integridade genômica e com organelas íntegras, duplicadas e bem distribuídas. Como se conhece, uma das características das células cancerosas é a anulação dos pontos de controle do ciclo celular.<sup>43,44</sup>

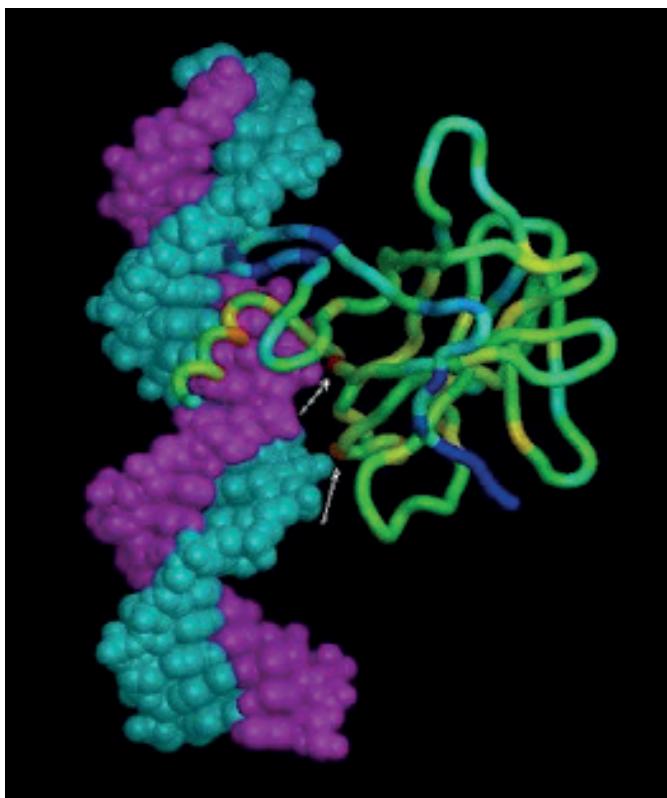


**Figura 1 - Progressão e pontos de controle do ciclo celular.** Fonte: Ward (2002).

O gene p53 é o paradigma de ponto de controle. Uma de suas funções é assegurar que, em resposta à lesão do DNA, a célula pare em G1 e tente reparar o DNA, antes de ele ser duplicado.<sup>45</sup> Na última década tem-se observado grande interesse dos pesquisadores no conhecimento do ciclo celular e na caracterização de oncogenes e seu papel na gênese das neoplasias. Tais estudos mostram a existência de oncoproteínas, isto é, proteínas celulares codificadas por esses genes.<sup>46</sup> De certo modo, há dois tipos de genes que podem causar câncer quando mutados, provocando ou permitindo o crescimento celular descontrolado de um modo geral. O primeiro tipo chama-se proto-oncogene, ou genes promotores de crescimento, cuja atividade normal na célula está relacionada ao crescimento celular. A maioria das células de nosso organismo cresce e se divide (mitose) durante toda nossa vida e os proto-oncogenes tornam esse processo possível. No entanto, um proto-oncogene mutado (chamado de oncogene) pode provocar um crescimento celular descontrolado,

causando a formação de um tumor.

A visão atual é a de que os tumores surgem por um processo no qual ocorrem as mutações somáticas de genes celulares, seguidas de uma seleção clonal da progênie variante com propriedades de crescimento agressivo. Essas alterações consistem na ativação de oncogenes e na inativação de genes supressores de tumor e parece que ambas são necessárias para um fenótipo neoplásico completo.<sup>47</sup> Cerca de mais da metade (70%) dos cânceres humanos possuem principalmente uma deficiência na função do gene p53.



Os genes supressores de tumores, localizados no braço curto do cromossomo humano 17 e codificadores da fosfoproteína p53 (gene p53).

O gene p53, assim denominado devido à massa molecular de seu produto protéico - uma fosfoproteína nuclear com 393 aminoácidos de 53 quilodaltons - foi o primeiro gene de supressão tumoral identificado e originalmente descrito em 1979. Durante quase uma década, o p53 foi tratado como um oncogene, um promotor do ciclo celular.<sup>48,49</sup>

Nas células que apresentam o gene *p53* mutado e a inativação da proteína p53, não ocorre a parada do ciclo celular, necessária para o reparo do DNA.<sup>50</sup> Essas células, geneticamente instáveis, tendem a acumular mutações e rearranjos cromossômicos adicionais, levando a uma rápida proliferação de clones de células com DNA mutado e

transformação neoplásica.<sup>41,50,51,52,53,54,55,56</sup> Uma mutação no gene *p53*, seja pontual ou não, altera de forma significativa a proteína *p53*, o que resulta na incapacidade de efetuar a parada do ciclo celular ou disparar o mecanismo de apoptose.<sup>57,58</sup> Essa proteína (*p53*) pode ser identificada por marcação imunohistoquímica por vários tipos de anticorpos. Os anticorpos monoclonais Pab 240 e 1801 reconhecem formas estruturalmente alteradas da *p53*; enquanto, o Pab 1620 interage com a proteína em sua forma inativa ou mutante com sítio-ativo.<sup>59</sup> Métodos que avaliam o *p53* incluem: Polimorfismo conformacional de fita simples de DNA (SSCP: Strand Conformational Polymorphism); PCR-Heteroduplex; Sequenciamento; Métodos de Detecção da Proteína *p53* - Imunoistoquímica; Imunocitoquímica (ICQ); Citometria de fluxo; Western Blot.<sup>60</sup>

Dados da literatura indicam que 15% dos carcinomas em estádios iniciais e 50% dos carcinomas avançados apresentam o acúmulo da proteína *p53*, sugerindo que as alterações gênicas representam um evento importante no processo de carcinogênese.<sup>61</sup>

Jia e colaboradores (2008) analisaram 139 endométrios, onde foi estudada a mutação do *p53* pela imunoistoquímica, sendo que as mutações do *p53* foram detectadas em 0% no endométrio atrofico, em 43% na displasia endometrial glandular (EmGD), em 72% no Carcinoma Intraepitelial Endometrial Seroso (EIC), e em 96% no Carcinoma Seroso Endometrial (ESC). A maioria das lesões mostrou superexpressão de proteína *p53*, a qual foi significativamente correlacionada com a mutação do gene *p53*. A mutação do gene *p53* é, provavelmente, um dos fatores mais importantes para iniciar a carcinogênese endometrial serosa. Acredita-se que a identificação correta da displasia endometrial glandular nos dará uma oportunidade de diagnóstico precoce e uma alternativa potencialmente terapêutica eficaz para controlar carcinoma de endométrio.<sup>61</sup>

Observa-se, entretanto positividade para a proteína *p53* em ambos os componentes dos carcinomas, sugerindo que a mutação pode ocorrer em fases mais iniciais da oncogênese. Concluiu-se que as mutações do gene *p53* parecem preceder as alterações morfológicas nas células afectadas do endométrio.<sup>62,63</sup>

A positividade da *p53* sugere fortemente a malignização e tem sido relacionada a prognósticos.<sup>64,65</sup> Mutações pontuais no gene supressor *p53* podem explicar, em parte, o rápido crescimento do tumor maligno e seu desfecho desfavorável.<sup>66</sup>

Trahan e colaboradores (2009) estudaram o comportamento do carcinoma papilar seroso em pólipos endometriais e a superexpressão da proteína *p53*. Observaram uma elevada taxa da mutação *p53* no pólipo endometrial. A elevada taxa de superexpressão da proteína *p53* sugere que a mutação no gene *p53* pode ocorrer no início da doença explicando o rápido crescimento do tumor.<sup>66</sup>

A inter-relação do p53 com outro gene de supressão tumoral, também, estudado na oncogênese do pólipos endometrial, o PTEN (*phosphatase and tension homolog deleted on chromosomo ten*), é descrita como genes que participam na carcinogênese de malignidade. Entretanto, o papel de ambos os genes na carcinogênese do endométrio não está, ainda, completamente elucidado.

Jeanic et al (2010) utilizando o DNA isolado pela polimerase em cadeia em 81 casos de câncer do endométrio, encontraram uma incidência de p53 e mutações no gene PTEN em 64,2% dos casos; podendo ser a ocorrência de mutações em p53 e/ou genes de PTEN. Em 16,1%, as mutações ocorreram no p53; no gene PTEN, em 33,3% e, em ambos os genes, p53 e PTEN, foi de 14,8%; porém, em 35,8% dos casos, não foram encontradas mutações.<sup>67</sup> Os resultados do estudo demonstram que a mutação do gene p53 pode ocorrer em alguns dos cânceres endometrioides do endométrio, presença de mutações no gene PTEN também podem ocorrer, sugerindo que ambos os genes participam do desenvolvimento desses tumores.<sup>68</sup>

Em 1997, foi pela primeira vez isolado e sequenciado um novo candidato a gene de supressão tumoral, denominado PTEN.<sup>69</sup> O PTEN codifica uma proteína de 403 aminoácidos, uma fosfatase com dupla especificidade, capaz de modular a proliferação celular, parada do ciclo celular, apoptose, migração e adesão.<sup>70</sup> A ligação da proteína PTEN a FAK (quinase de adesão focal) regula negativamente a ativação dessa quinase, inibindo a proliferação e a migração celulares por meio da interação célula-matriz extracelular.<sup>71</sup> Essa relação é especialmente interessante quando se pensa em invasão e em disseminação tumorais. O PTEN apresenta um segundo substrato de natureza lipídica, representado pelo fosfatidilinositol trifosfato ou PIP3.<sup>72,73,74</sup>

A capacidade da molécula PTEN de bloquear a progressão de G1 tem sido sugerida pela via do p53 e da regulação positiva do p27.<sup>75</sup> Estudos imunohistoquímicos mostram que a distribuição celular do PTEN varia conforme o tecido. Na maioria das células epiteliais, como pele, cólon, mama e próstata, sua marcação ocorre predominantemente no citoplasma; já em neurônios, fibroblastos, tecidos tireoidiano e da medula adrenal sua expressão é mais observada no núcleo.<sup>71</sup> Estudos sobre o PTEN têm demonstrado mutações e/ou deleções em vários tipos de neoplasias humanas: glioblastomas, carcinomas da mama, do endométrio, da próstata, melanomas e carcinomas ovarianos.<sup>76</sup> A inativação do PTEN é reconhecida precocemente nas neoplasias endometriais de padrão endometrioide; em contrapartida, nos carcinomas da próstata e nos melanomas ,representa um evento mais tardio na carcinogênese, predizendo um comportamento mais agressivo dessas neoplasias, especialmente revelada pelas metástases.<sup>77</sup>

Como se percebe, então, alguns trabalhos sugerem que as alterações genômicas e

protéicas do PTEN representem uma via particular da carcinogênese dos tumores; já outros autores acreditam que possam representar uma via comum a outros tipos histológicos. Frente às alterações estruturais e funcionais que ocorrem nessas moléculas durante a carcinogênese, os marcadores de índice de proliferação permitem uma quantificação do crescimento populacional celular frente à perda dos mecanismos controladores do ciclo celular.<sup>78</sup>

Desta forma, diferentes estudos têm sido realizados com marcadores de controles do ciclo celular p53 e PTEN, voltados para a elucidação de vias de carcinogênese, mecanismo de resistência a drogas e como fatores prognósticos em câncer.<sup>79</sup>

Existe necessidade de buscar marcadores que auxiliam na identificação de lesões precursoras do carcinoma de pólio endometrial e que prevejam o comportamento biológico para que possamos dar uma resposta ao tratamento dessas neoplasias que são importantes não só para caracterização diagnóstica como também para otimização da sobrevida.

Ao gene supressor de tumor p53, é atribuído um papel significativo na carcinogênese por possuir como principal função a preservação da integridade do genoma.<sup>44</sup> A relação entre a proteína p53 e a carcinogênese tem sido amplamente comprovada pelo elevado índice de mutações encontradas em tumores malignos de diferentes tecidos. A mutação do p53 é observada em vários carcinomas e tem sido relacionada a um pior prognóstico. Já o PTEN (*phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten*) determina a produção de uma fosfatase que influencia os sinais de sobrevivência celular, de apoptose e de interações célula-matriz extra-celular a qual tem sido estudada em neoplasias como indicadora de possíveis vias de carcinogênese.

O presente estudo visa, então, avaliar os pólipos endometriais pelo estudo imunoistoquímico da expressão da proteína p53 e PTEN, como fatores preditivos para riscos de pré-malignidade e malignidade e correlacionar os achados da imuno expressão com os dados clínicos epidemiológicos, na tentativa de compreender o comportamento dos pólipos endometriais por meio das vias de oncogênese. Acreditamos, desta forma, trazer uma contribuição significativa para o entendimento de futuras condutas terapêuticas às pacientes portadoras dessa alteração endometrial.

# OBJETIVOS

## OBJETIVO GERAL:

Avaliar os pólipos endometriais pelo estudo imunoistoquímico por meio da expressão da proteína p53 e do PTEN como fatores preditivos para riscos de pré-malignidade e malignidade.

## OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

1. Avaliar os aspectos clínicos-epidemiológicos das pacientes com diagnóstico de pólio endometrial com e sem atipia em relação às seguintes variáveis: idade, índice de massa corporal (IMC), tabagismo, hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes mellitus tipo II(DMII), gestações e tempo de amenorreia, comparativamente, com os dados da literatura;
2. Avaliar a expressão dos marcadores p53 e PTEN nos pólipos endometriais sem e com atipias;
3. Avaliar a expressão dos marcadores p53 e PTEN que sugeram a indicação da remoção cirúrgica dos pólipos endometriais.

# PACIENTES E MÉTODOS

## DESENHO DO ESTUDO:

Trata-se de um estudo analítico sequencial/prospectivo, cujos dados foram obtidos por meio de consultas aos prontuários de pacientes com diagnóstico de pólipos endometriais submetidas a histeroscopias diagnósticas e cirúrgicas/polipectomia no Setor de Endoscopia Ginecológica e Planejamento Familiar da Disciplina de Ginecologia da Faculdade de Medicina de Botucatu (UNESP) e da Clínica “Abrão” de Marília, no período de janeiro 2010 a dezembro 2014. Os pólipos endometriais foram encaminhados em bloco de parafina a Ccnsultoria em Patologia-Excelência em Diagnóstico para avaliação pela imunoistoquímica, identificando os marcadores p53 e PTEN .

## SELEÇÃO DAS PACIENTES

No presente estudo foram selecionadas 159 pacientes, as quais tinham realizado, previamente, ultrassografia transvaginal e histeroscopia diagnóstica com diagnóstico de pólio endometrial e, posteriormente, realizado polipectomia histeroscópica e o estudo anátomo patológico.

### Critérios de Inclusão

Os critérios para a inclusão das pacientes foram baseados nos seguintes aspectos:

1. Ficha de avaliação da paciente, contendo dados clínico- epidemiológico, como idade, peso corpóreo, altura, IMC, tabagismo, presença de hipertensão arterial sistêmica, diabete mellitus tipo II, gestações, tempo de amenorréia;
2. Laudo do ultrassom transvaginal;
3. Laudo da vídeo histeroscopia diagnóstica;
4. Laudo do anátomo patológico;
5. Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), assinado pela paciente ou seu responsável.(ANEXO 1)

### Critérios de Exclusão

1. Dados clínicos e epidemiológicos e exames histeroscópicos incompletos;
2. Impossibilidade do diagnóstico ultrassonográfico e histeroscópico de pólio endometrial;
3. Ausência do diagnóstico do anátomo patológico do pólio;
4. Recusa da paciente em participar do estudo.

## **GRUPO AMOSTRAL**

As pacientes foram 159, divididas em 2 grupos assim denominados:

**Grupo A=120** pacientes com pólipos endometriais sem atipias

**Grupo B=39** pacientes com pólipos endometriais com atipias

## **Coleta de dados**

Os dados utilizados neste estudo foram coletados dos prontuários das pacientes, no período de janeiro do ano 2010 a dezembro de 2014, nos quais constavam as fichas com os dados clínicos e epidemiológicos, laudo de exame da ultrassonografia transvaginal, laudo da histeroscopia diagnóstica e laudo histológico do pólipos após polipectomia.

## **Estudos Imunohistoquímicos**

Os pólipos endometriais foram encaminhados, em bloco de parafina, à Consultoria em Patologia-Excelência em Diagnóstico para avaliação imunohistoquímica, dos marcadores p53 e PTEN.

## **Método Imunoistoquímico**

Processou-se a técnica de imunoistoquímica com anti-p53 no Laboratório de Imunopatologia de Botucatu utilizando-se o sistema de amplificação estreptoavidina-biotina para a reação imunoistoquímica. Esta compreende três reagentes e baseia-se na propriedade de ligação da estreptoavidina à biotina. O anticorpo primário (primeiro reagente) liga-se ao antígeno a ser pesquisado de forma específica e sensível, formando o complexo antígeno-anticorpo. O anticorpo secundário (segundo reagente) é desenvolvido, conjugado à biotina e tem a capacidade de reconhecer o anticorpo primário. O terceiro reagente compõe-se por complexo estreptoavidina-biotina, ligado às moléculas de peroxidase. Para a visualização dos complexos, revela-se a reação por meio de um substrato cromogênico.

Submeteu-se cada fragmento ao corte de três micra em lâminas previamente sinalizadas. Desparafinaram-se as lâminas utilizando-se estufa a 5JDC pernoite, imersas em banhos de xilol de 30 minutos e, a seguir, a frio por mais 20 minutos. Logo após esse processo, hidrataram-se as lâminas em álcool etílico nas concentrações decrescentes de 100%, 80% e 70%, lavando-as em água.

Para a recuperação antigênica de tecidos fixados em formol e imersos em parafina, utilizou-se forno de micro-ondas, com potência máxima de 700 Watts, com o intuito de intensificar a coloração imunoistoquímica. As lâminas foram imersas em tampão de citrato de sódio com pH de 6,0 durante 45 minutos e, a seguir, lavadas em água

corrente. Realizou-se bloqueio da peroxidase endógena com quatro banhos em peróxido de hidrogênio a 20 volumes, cada um com duração de 5 minutos. Novamente houve lavagem em água corrente destilada.

Após este procedimento, colocou-se o material em cuba com PBS (solução salina tamponada com fosfatos) em pH (7,4-7,6), com a finalidade de bloquear sítios não específicos.

A seguir, aplicou-se o anticorpo monoclonal primário anti-p53, diluído em BSA 1% (soro albumina bovina) no título 1:6000. Colocaram-se, então, as lâminas em câmara úmida a 4°C pernoite.

Na sequência, lavou-se o material com tampão PBS e, posteriormente foi incubado com anticorpo secundário biotinilado, reagente C do Kit Strepto ABComplex/HRP Duet, Mouse/Rabbit [DAKO K0492, lote 126 (102), na diluição de 1:300, durante 30 minutos. Procedeu-se a nova lavagem com PBS. Em seguida, incubou-se o material com complexo estreptoavidinabiótina-peroxidase: reagentes A (Streptavidin) e B (Biotinylated Peroxidase) do mesmo Kit, por 30 minutos, sendo então lavados com tampão PBS.

Para a revelação da reação utilizou-se um substrato cromogênico, a solução DAB (3-3' -Diaminobenzidina), na proporção de 0,06g para 100 ml de PBs e 1ml de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> a 20 volumes, por cinco minutos a *3JDC*. Lavou-se o material em água corrente e contracorou-se com Hematoxilina de Mayer por três minutos. Após a desidratação do material, em três banhos de álcool etílico em concentrações crescentes e diafanização em três banhos de xanol; as lâminas foram montadas com lamínulas e Entellan®.

Como produto final da reação, observou-se, ao microscópio de luz, a formação de um precipitado nuclear marrom escuro permitindo, então, sua identificação.

Como contraprova, para a verificação da eficácia do anticorpo primário (“controle positivo”), utilizou-se uma lâmina de linfoma.

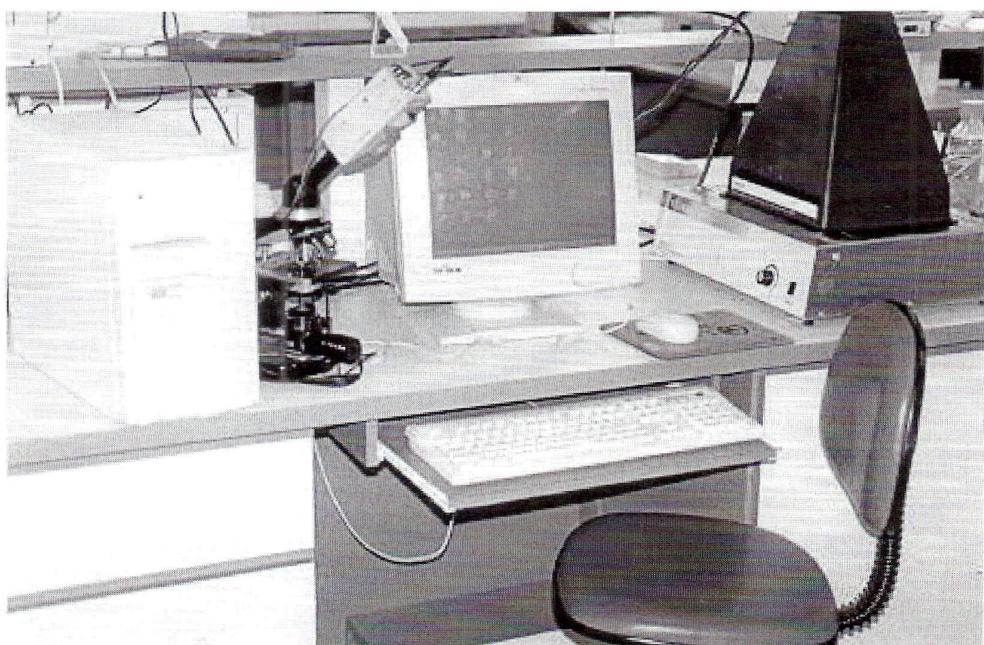
## Interpretação da expressão do p53

Analisou-se a imunoexpressão do p53 nos núcleos das células endometriais no Laboratório de Botucatu Considerou-se a expressão do p53 como positiva quando o núcleo da célula se encontrava em coloração marrom escura e, negativa, na sua ausência ou em casos de núcleos fracamente corados. Avaliou-se somente a presença de p53 no epitélio endometrial.

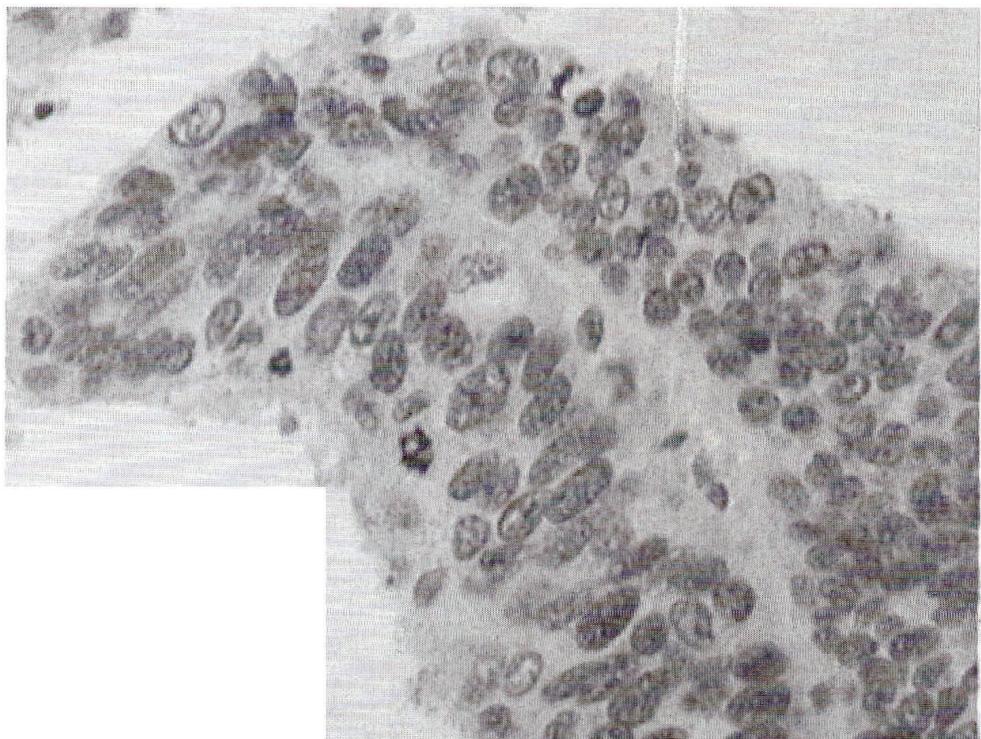
Para a leitura, colocou-se cada lâmina sob a luz de um microscópio de luz com aumento de 400 vezes. Acoplou-se a este microscópio uma vídeocâmara colorida, que transmitia a imagem a um computador (Figura 1). Esta imagem era capturada e analisada

graficamente pelo programa IMAGELAB 2.3, em que se contaram os núcleos das células do epitélio endometrial.

Iniciou-se a contagem pelas áreas mais positivas da amostra com aleatorização dos campos, até totalizar 1000 células. Assim, obteve-se o índice de células (em porcentagem) com imunoexpressão positiva pela relação entre o número de células positivas e o total de células multiplicado por 100. Na Figura 2, observa-se a expressão do p53 no adenocarcinoma endometrioide. Considerou-se, também, a expressão do p53 como positiva quando a porcentagem de células coradas era maior que 10% e negativa, quando a porcentagem de células coradas era menor que 10%.



**Figura 1** - Sistema óptico digital computadorizado utilizado para a contagem de células coradas pelo p53:



**Figura 2** - Fotomicrografia de espécime do adenocarcinoma endometróide, mostrando imunoexpressão do p53 (400 X).

### Imunoistoquímica - PTEN

A expressão imunoistoquímica da proteína PTEN foi obtida por meio da técnica da polímero marcado com peroxidase. Os blocos de TMA (Tissue Microarray) foram seccionados com a espessura de 3mm e estendidos em lâminas de vidro sinalizadas. Foi feita a desparafinização em dois banhos de xanol: o primeiro a 60°C por 30 minutos e o segundo à temperatura ambiente por 20 minutos. Os cortes foram reidratados em série descendente de etanóis, a partir de três passagens em etanol absoluto, seguido por etanol 95%, 85% e 80% durante 5 minutos cada. Com a finalidade de se remover o pigmento formólico, os cortes foram imersos em solução de hidróxido de amônio a 10% e em etanol 95% durante 10 minutos. Logo depois, foi realizada a lavagem em água destilada e, nas lâminas, foram feitos os tratamentos de recuperação antigênica.

A recuperação antigênica da proteína PTEN foi realizada com EDTA (10mM, pH 6.0) em banho-maria a 95°C durante 30 minutos. Em seguida, as lâminas foram lavadas em água corrente por 10 minutos, seguidas por 2(dois) banhos em água deionizada.

Após esse procedimento, realizou-se o bloqueio da peroxidase endógena com

2(dois) banhos de 15 minutos em solução de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (6%) e metanol. Os cortes foram lavados novamente por 10 minutos em água destilada e por mais duas vezes em água deionizada. Logo após, foi realizado tamponamento com três banhos de 5 cinco minutos em solução de tris ph 7,4.

As concentrações e tempo de incubação dos anticorpos primários que foram utilizados estão descritos na Tabela 1. As reações para os anticorpos PTEN foram realizadas manualmente e os anticorpos foram diluídos em solução diluente para anticorpos (*Dakocytomation Antibody Diluent*).

**Tabela 1-** Imunoistoquímica: anticorpos, concentração e tempo

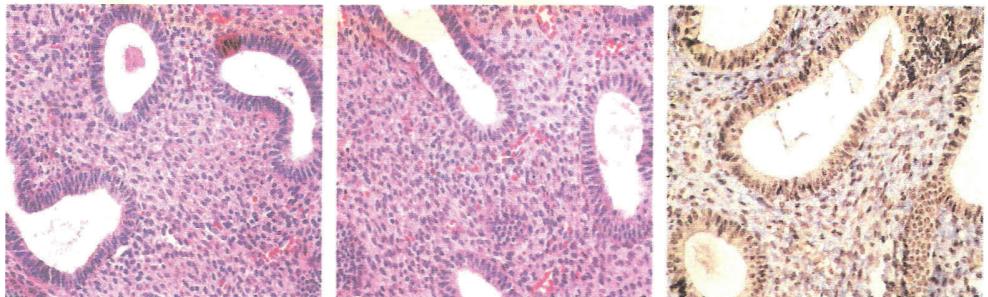
Soro	Tipo	Concentração	Procedencia	Clones	Incubação
p53	<i>monoclonal</i>	1:200	santacruz	A2B1	90 min
PTEN	<i>policlonal</i>	1:500	zymed	p65	60min

Após a incubação dos anticorpos primários, foi feito o tamponamento com 2(dois) banhos em TRIS pH 7,4 e incubação do polímero de alta sensibilidade (DAKO ADVANCE HRP) por 30 minutos. Em seguida, foi realizada a lavagem em TBST pH 7,6 (2 banhos).

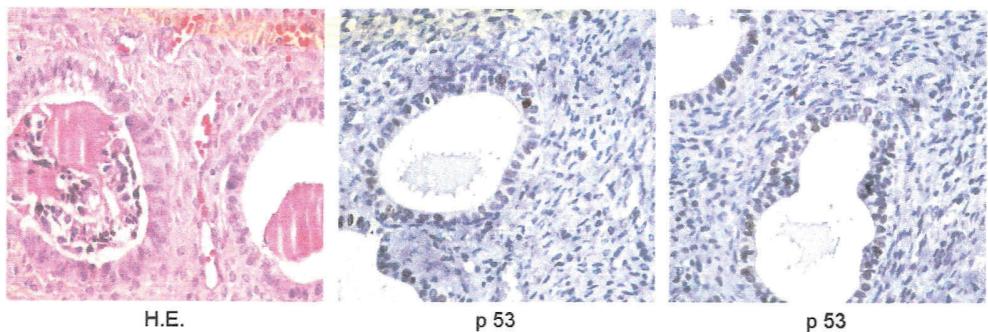
Para a reação de revelação, o cromógeno diaminobenzidina 0,025% (DAB 3,3-diaminobenzidina, Sigma Chemical Co., St Louis, MO/USA) foi utilizado. Após a lavagem, os cortes foram contracorados com hematoxilina de Mayer. Posteriormente, todos os cortes foram desidratados em cadeia ascendente de etanóis, diafanizados em 3 (três) banhos de xilog e montados em resina Permount (Fisher Scientific, Fair Lawn, NJ/USA), para exame ao microscópio de luz.

Foram utilizados como controle positivo para o PTEN carcinoma endometrial. Para o controle negativo, foram utilizados cortes em blocos de parafina que continham endométrio normal. Como controle negativo da reação, foi omitida a incubação do anticorpo primário.

Após a montagem, realizou-se a contagem de 500 células, em cada caso, por meio da escolha de campos aleatórios em regiões mais representativas da lesão, conforme figuras abaixo a, b, c, d.



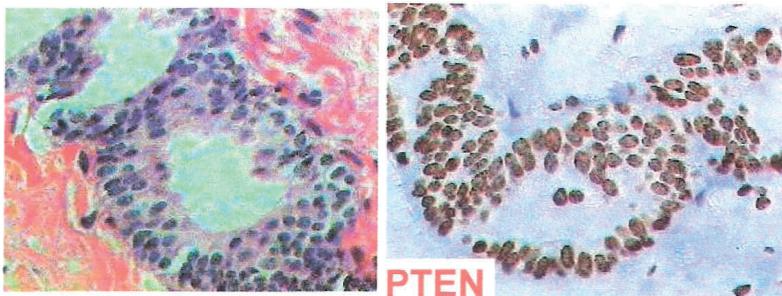
**Figura a** - Pólio endometrial revelando negatividade para a proteína p53 “mutada” e para PTEN.



**Figura b** - Houve positividade em cerca de metade das células epiteliais para a proteína p53 “mutada”.  
Não houve perda de expressão de PTEN.



**Figura c** - Endométrio: resultado imunohistoquímico positivo para PTEN e negativo para p53.



**Figura d** - Pólio glandular endometrial revelando positividade para PTEN nas células epiteliais glandulares e negativo para p53.

## PROCESSAMENTO DO MATERIAL

### Marcadores Imunoistoquímicos (p53, PTEN)

As reações de marcação com anticorpos foram realizadas no Laboratório de Imunoistoquímica, em Botucatu. As reações foram processadas em cortes de parafina, segundo a técnica do Complexo Avitina-Biotina Peroxidase (ABC) com os anticorpos: p53 (DO-7/ DAKO – código M 7001-1) e PTEN (Mx PTEN/MMAC 1/ LABVISION – código MS 1601-S) e coradas pela Diaminobenzidina (DAB). A positividade dos marcadores p53 observada no núcleo e do PTEN no citoplasma, foi processados e lâminas-controle, com antigenicidade positiva reconhecida para cada um dos marcadores foram avaliadas para garantir a eficácia da reação de cada lote de lâminas corado (a saber: controle positivo para o p53 – carcinoma em pólio endometrial; controle PTEN– carcinoma). Controles negativos, também, foram processados.

## REAÇÕES DE IMUNOPEROXIDASE

**Etapa I:** Desparafinização

**Etapa II:** Coloração e montagem das lâminas

## ANÁLISE DAS REAÇÕES

Para a análise quantitativa das reações de imunoistoquímica foi utilizado o programa Imagelab 2000 – Sistema de Processamento e Análise de Imagem (Softium informática Ltda), que se baseia na captura de imagens digitalizadas e subsequente demarcação das células diaminobenzidina positivas (pontos brancos) e negativas (pontos pretos) em áreas de maior reação (*hot spot*).

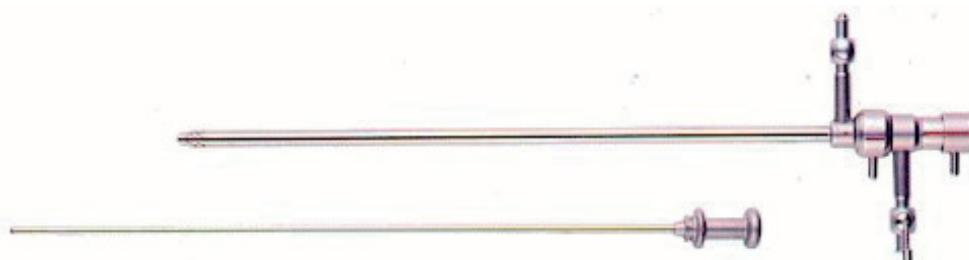
## **SISTEMA IMAGENOLÓGICO, EQUIPAMENTOS E INSTRUMENTAL.**

### **Sistema imanológico**

A ultrassonografia transvaginal foi praticada em todas as pacientes com transdutor vaginal e foram realizados no CDI (Centro de Diagnóstico por Imagem) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu – Universidade Estadual Paulista (UNESP) e Hospital Universitário de Marília, com aparelho da marca GE, transdutor endovaginal de 5,0 MHz, protegido com preservativo descartável e com a paciente em posição semiginecológica, sendo analisada a morfologia da cavidade uterina, o endométrio e a presença de patologias intra uterinas.

### **Equipamento e Instrumental**

A histeroscopia diagnóstica é composta por ópticas da Endoview ou Storz de 30 graus, 2,7, 2,9 e 4mm e camisa externa de 5,2mm ou camisa externa de 3,0mm ou 4,0mm que tem função de proteger a óptica e conduzir gás carbônico (Figura1) e por histeroflator que controla automaticamente pressão do gás carbono máx (Figura 2). As imagens são visualizadas em monitor e documentadas por foto e fita de VHS.

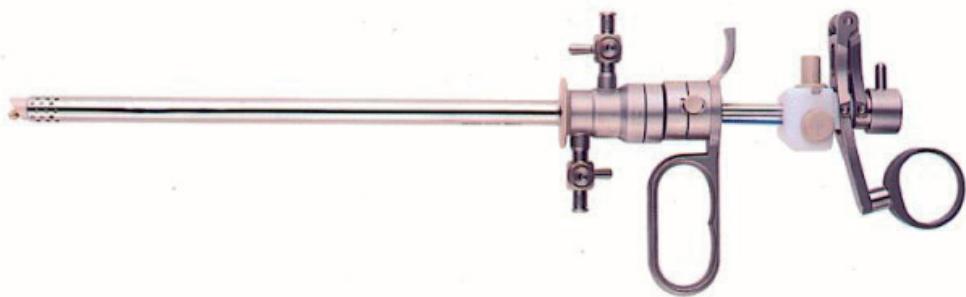


**Figura 1 - Visão panorâmica do Endoscópio Diagnóstico:** Endoscópio rígido com diâmetro de 2,7-2,9mm e camisa diagnóstica com diâmetro de 4,0mm



**Figura 2** - Visão panorâmica do equipamento de vídeo histeroscopia: Insuflador uterino de CO<sub>2</sub>.

Na histeroscopia cirúrgica utiliza-se Ressectoscópio de fluxo contínuo com diâmetro de 8,8mm (Figura 3), acoplado com óptica de 4,0mm, utilizando Hamou Hysteromat (pressão contínua, fluxo variável e aspirador ajustado eletronicamente) e acessórios como eletrodos para corte e coagulação, ligados ao aparelho de cautério na potência de 100v e 70W (Figura 4).



**Figura 3** - Visão panorâmica do Ressectoscópio fluxo contínuo com diâmetro de 8,8mm.



**Figura 4 - Acessórios da vídeo histeroscopia cirúrgica.** Eletrodos para corte, coagulação e vaporização. Hamou Hysteromat (pressão contínua, fluxo variável e aspirador ajustado eletronicamente). Unidade eletrocirúrgica de alta frequência. Fonte de luz fria, câmera de vídeo, monitor e videocassete.

## Técnicas de Preparo e Exames

As pacientes foram informadas, no agendamento do exame, que deviam trazer no dia da histeroscopia diagnóstica, o laudo do resultado do ultrassom trans-vaginal e os exames laboratoriais. Foram orientadas sobre a melhor época para marcar o exame: logo após o término da menstruação e, para as pacientes menopausadas, em qualquer dia. As pacientes foram orientadas a tomar 1 (um) comprimido de anti-inflamatório (Nisulida) 2 (duas) horas antes do exame e 1 (um) de Brometo N butilescopalamina (buscopam) 30 minutos antes do exame.

No dia do agendamento do exame, as pacientes também recebiam um folheto informativo que descreve cada passo do procedimento, a importância da histeroscopia na propedêutica e orientações sobre intercorrências.

No dia do procedimento, as pacientes foram entrevistadas pelo médico histeroscopista, o qual fez identificação, anotação dos dados e orientação quanto à duração do exame, que poderia ser em torno de 3 a 5 minutos, podendo apresentar um discreto desconforto. Salientou, ainda, que, diante de um desconforto não suportável, a paciente poderia solicitar a interrupção do exame.

## Técnica de Exame Diagnóstico e Cirúrgico

### *Técnica Diagnóstica*

O exame pode ser realizado, tanto na primeira como na segunda fase do ciclo menstrual, tomando o cuidado de não haver surpresa de uma gravidez. A primeira fase tem como vantagem um muco mais límpido e um canal hipotônico. A segunda fase nos

proporciona imagens mais estáveis e adequadas para o estudo, principalmente aquelas das alterações funcionais.

Em posição ginecológica, com as nádegas um pouco além da mesa, realizava-se o toque vaginal avaliando a vagina e a posição do útero. Colocava-se o espéculo, expondo o colo e aplicava-se xylocaína tópica, sem vasoconstritor, realizando assepsia do colo com gaze embebido em povidine tópico. Quando a paciente apresentava vagina estreita ou atrofiada era utilizado um meio de distensão líquido, com ou sem uso de espéculo. O exame é caracterizado pela passagem do histeroscópico pelo canal cervical com óptica de 30 graus, 2,7, 2,9 e 4,0mm, sendo acoplada a camisa externa de 5,2mm ou camisa externa de 3,0mm ou 4,0mm que tem função de proteger a óptica e conduzir gás carbônico para distensão da cavidade uterina. Possibilita-se, assim, a sua visualização adequada da cavidade uterina (vista panorâmica).

O histeroflator era calibrado para pressão máxima de 100mmhg, sendo o fluxo máximo de 70ml/min. As pacientes menopausadas com estenose cervical utilizaram um preparo prévio de estrogênio conjugado tópico por dez dias antes do exame. A biopsia foi realizada com a cureta de Novak ou de Pipelle. Após o exame, as pacientes recebiam as orientações adequadas e eram encaminhadas ao Ambulatório.

Os laudos histeroscópicos foram classificados como normais, compatíveis com a fase do ciclo menstrual proliferativo, secretor e atrófico; os laudos patológicos compatíveis com pólipos endometriais foram utilizados para o estudo.

#### *Técnica de cirurgia*

**Avaliação pré-anestésica** - Todas as pacientes passaram por uma avaliação pré-cirúrgica e os exames laboratoriais solicitados foram coagulograma, glicemia de jejum, o hemograma, HIV e sorologia para hepatite B e C. As pacientes foram orientadas a ficarem em jejum 12 horas antes da cirurgia. Não foram realizadas tricotomias.

Realizou-se sedação com propofol quando o procedimento era feito em um curto período de tempo, o que ocorreu na maioria das vezes; entretanto, foi realizada, também, a raqui anestesia. Durante o ato cirúrgico, as pacientes eram sedadas ou anestesiadas, e realizada assepsia com povidine, sondagem vesical, toque vaginal, histerometria, dilatação do colo uterino com as velas de Hegar, até a número 9; em seguida era introduzido o ressectoscópio de fluxo contínuo com diâmetro de 8,8mm, acoplado com óptica de 4,0mm. Utilizamos Hamou Hysteromat (pressão contínua, fluxo variável e aspirador ajustado eletronicamente) e, como meio de distensão líquida, a solução de manitol a 3% e acessórios como eletrodos para corte e coagulação, ligados ao aparelho de cautério na potência de (70W) .

## VARIÁVEIS E CONCEITOS

Foi estabelecido um questionário pelo qual se obtiveram as informações sobre as pacientes, com achado histeroscópicos e resultado histológico de pólipos endometriais. O questionário foi constituído da seguinte forma:

1. Nome completo da paciente.
2. Idade da paciente em anos completos.
3. Peso da paciente em kg.
4. Altura da paciente em metros.
5. IMC- Faixa de 20-25 (normal), faixa de 26-30 (sobrepeso) e maior que 30 (obesa).
6. Presença ou ausência da menstruação
7. Tempo de amenorreia
8. Número de gestações
9. Abortos- Perdas gestacionais no primeiro trimestre
10. Presença ou ausência de Hipertensão Arterial Sistêmica e Diabetes Mellitus II.
11. Achado Histeroscópico de Pólipos Endometriais .
12. Diagnóstico Histológico de Pólipos endometriais sem atipias ou com atipias.

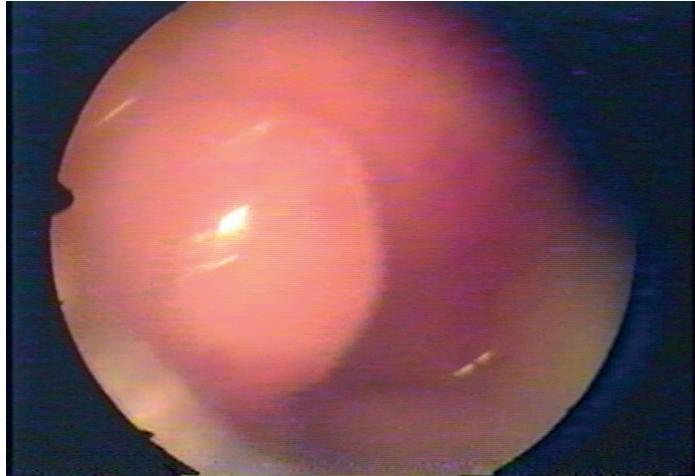
Resultado da Imunohistoquímica pela presença ou ausência da expressão do p53 e PTEN.

## CRITÉRIOS UTILIZADOS PARA O ACHADO HISTEROSCÓPICO

Os critérios utilizados para identificação das imagens histeroscópicas de pólipos cervicais e endometriais foram descritos por Hamou, (1991) e Labastida, (1990) expostos abaixo:

### Macroscopia

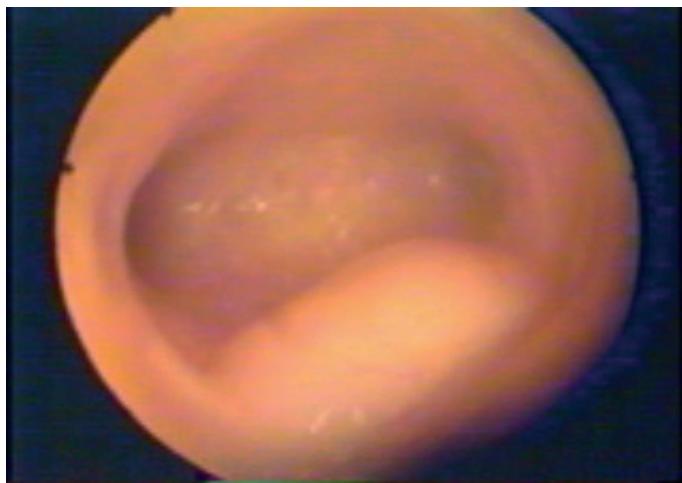
Externamente são visualizadas como massas aveludadas ou lisas, vermelhas ou alaranjadas. São tumorações sésseis ou pediculadas e de formato ovóide ou alongado. O interior é sólido ou contendo cistos. Nascem no endométrio, projetam-se para a cavidade uterina, ulceram e sangram com facilidade. Volume e número são, extremamente, variáveis: desde mínimos até preenchendo toda a cavidade uterina, únicos ou múltiplos. A maioria se encontra entre 2 e 4cm no seu maior diâmetro (Figura 5).



**Figura 5 - Pólipo Endometrial.**

#### **Morfologia histeroscópica (Hamou-1991):**

Pólipo mucoso – Iguais aos pseudopólipos, podem ser sésseis ou pediculados. São maiores que 1cm e móveis. Possuem aparência similar ao endométrio circundante e são frequentemente congestos. Podem ser únicos ou múltiplos (Figura 6).



**Figura 6 - Pólipo endometrial mucoso.**

Pólipo fibroso – Usualmente pediculados, lisos, móveis e têm dificuldade em deformar-se com a pressão da ponta do histeroscópio. Sua superfície, quando avaliada no aumento de 20x, é lisa, pobemente vascularizada e não se identificam orifícios glandulares (Figura 7).



**Figura 7** - Pólipos endometrial fibroso.

## CRITÉRIOS UTILIZADOS PARA DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO

O exame anátomo patológico foi caracterizado pela coleta de material pela biópsia orientada, ou pela polipectomia. As peças cirúrgicas foram colocadas em recipiente contendo formaldeído a 10% e encaminhadas ao laboratório de Patologia da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP ou Hospital da Unimar, de Marília, para o exame anátomo patológico. E após serem embebidas em parafina, foram realizados cortes histológicos, fixados com hematoxilina-eosina para análise. Morfológicamente, os pólipos endometriais podem ser classificados em:

### Pólipos hiperplásicos

São comuns, variando de alguns milímetros até atingir grandes dimensões. Às vezes, são diagnosticados somente na avaliação microscópica. Apresentam superfície irregular e proliferação epitelial com pseudoestratificação e atividade mitótica. O aspecto glandular se assemelha ao da hiperplasia sem atipias, simples ou mista, revelando eosinofilia e células ciliadas. Possuem quantidade moderada de estroma entre as glândulas, similar ao estroma do endométrio proliferativo. O endométrio periférico ao pólipos é, frequentemente, proliferativo ou atrófico, mas pode ser secretor e respondem ao estrógenos (Figura 8).



Figura 8 - Pólipos hiperplásticos

### Pólips Atróficos

Também chamados de pólips inativos, são comuns em mulheres na pós-menopausa. Contêm glândulas atróficas alinhadas em epitélio glandular baixo sem atividade mitótica. As glândulas são dilatadas e de contornos circulares, estroma denso e fibrótico. Considerados, por alguns, pólips hiperplásicos que não apresentam atividade proliferativa (figura 9).

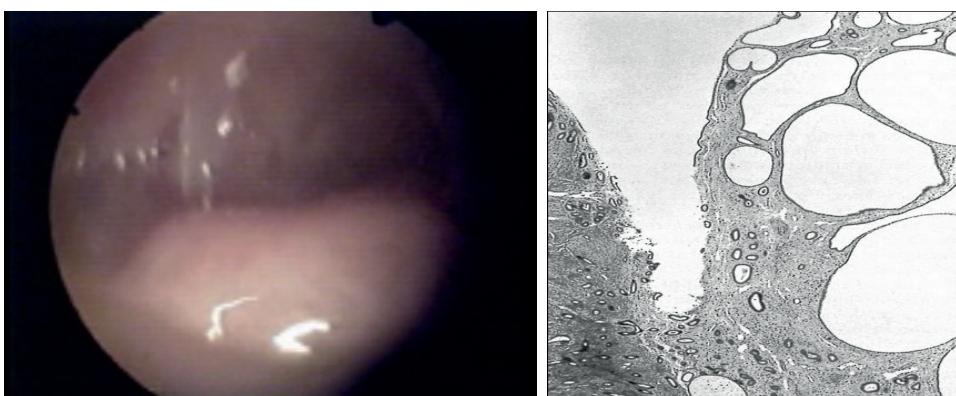
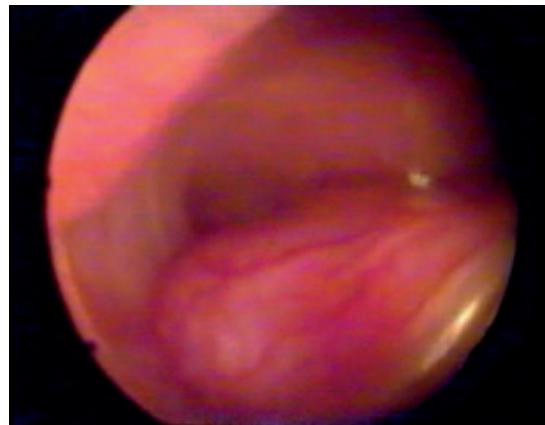


Figura 9 - Pólipos endometriais atróficos.

### Pólips Funcionais

Sensíveis a hormônios, mostram alterações proliferativas ou secretoras. Ocorrem na pré-menopausa e podem ser de difícil diagnóstico. Suas glândulas apresentam distribuições irregulares. Aparência polipóide e estroma denso com vasos de paredes grossas são características importantes para o diagnóstico. Quando secretoras, têm glândulas, frequentemente, pouco desenvolvidas, contrastando com o endométrio adjacente (Figura 10).



**Figura 10** - Pólipos endometriais funcionais.

### Pólipos Endometriais Endocervicais (Mistos)

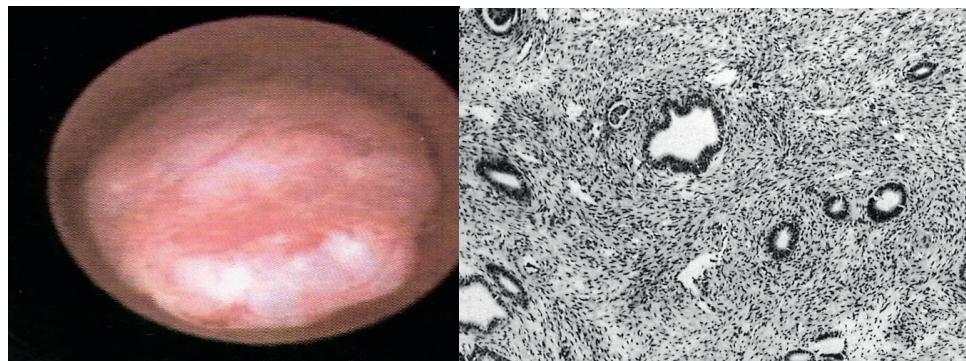
Alguns pólipos localizados na porção superior da endocérvice ou no segmento uterino inferior mostram desenvolvimento glandular com estroma semelhante ao encontrado, conforme (Figura 11).



**Figura 11** - Pólipos endometriais mistos.

### Pólipos Adenomiomatosos

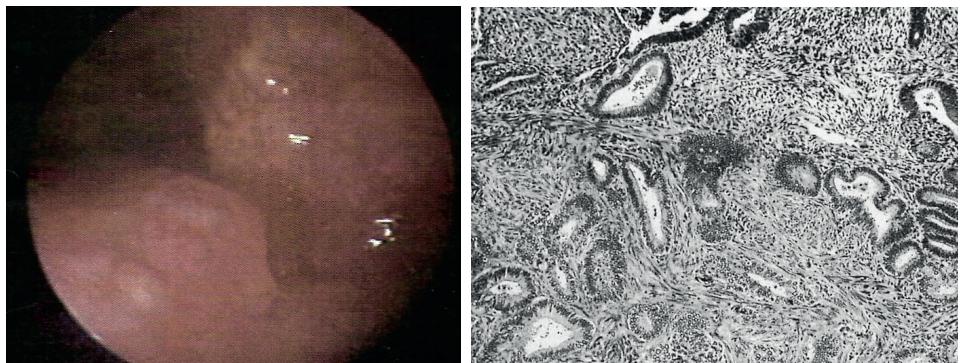
Possuem fibras e feixes irregulares de musculatura lisa no estroma, próximos aos vasos de paredes grossas. As glândulas são revestidas pelo estroma (Figura 12).



**Figura 12 - Pólio endometrial adenomiomatosos.**

### **Adenomioma Polipóide Atípico**

É um pólio incomum, diferente dos demais. Suas glândulas se alinham num epitélio atípico e estão circundadas por células musculares lisas. Exibem atipia nuclear, perda da polaridade e eosinofilia citoplasmática. O músculo liso é composto de pequenos fascículos entrelaçados. Ocorre na pré ou perimenopausa em mulheres com média de idade de 40 anos. É descrito na Síndrome de Turner sob hormonioterapia e no climatério sob reposição hormonal. Apesar da lesão histológica, não evidencia comportamento agressivo (Figura 13).



**Figura 13 - Pólio endometrial atípico.**

### **ASPECTOS ÉTICOS**

O Projeto de Pesquisa foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu (UNESP) e foram respeitados os princípios da declaração de Helsínquia (WORLD MEDICAL ASSOCIATION, 1996) cumprindo-se todas as recomendações do *Guiding Medical Doctors in Biomedical Research involving Human Subjects*, O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foi entregue e a todas as pacientes envolvidas no estudo com orientações adequadas.

O presente estudo recebeu parecer favorável do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista – UNESP, sob o número Of. 820.385/2014 (ANEXO 2)

## ANÁLISE ESTATÍSTICA

Com a finalidade de analisar os resultados das variáveis quantitativas (idade, Índice Massa Corporea (IMC), número de gestações, tempo de amenorreia), empregaram-se testes estatísticos paramétricos quando a variável mostrou-se aderência a distribuição normal de probabilidade (distribuição gaussiana) e não paramétricos na sua ausência da aderência; quando às variáveis qualitativas, utilizou-se o teste de associação de Goldman.

Tabela 1 (segundo atipia, p53 e PTEN) - para idade, número de gestações, tempo de amenorreia aplicou-se técnica da análise de variância não paramétrica para o modelo com três fases complementando com teste de comparações múltiplas de Dunn (ZAR , 2009). Para IMC, aplicou-se técnica da análise de variância para o modelo com três fases complementando com teste de comparações múltiplas de Tuhey (ZAR , 2009). (ANEXO 3)

Tabelas 2,3,4,5,6 (segundo atipia, p53 e PTEN) - Aplicou teste de associação de Goodman envolvendo contrastes de proporções entre e dentro de populações binominais (GOODMAN ,1964 , 1965). (ANEXO 4)

Tabela 7 (apenas atipia) – para idade, número de gestações, tempo de amenorreia utilizou-se teste não paramétrico de Mann Whitney (ZAR ,2009). Para IMC, Teste t Student para amostras independentes. (ANEXO 5)

Tabelas 8,9,10,11,12 (apenas atipia).Aplicou-se teste de associação de Goodman envolvendo contrastes de proporções entre e dentro de populações binominais (GOODMAN,1964, 1965). (ANEXO 6)

# RESULTADOS

## DESCRÍÇÃO DA CASUÍSTICA

Foram avaliadas 159 pacientes com pólipos endometriais em decorrência do exame anátomo patológico. As pacientes foram divididas em dois grupos: Grupo A de 120 pacientes (75,47%) com pólipos endometriais sem atipias e Grupo B de 39 pacientes (24,53%) com pólipos endometriais apresentando atipias. Todos os pólipos endometriais foram avaliados por imunoistoquímica para identificar a expressão do p53 e PTEN e, posteriormente, os grupos A e B foram divididos em sub grupos da seguinte forma : O grupo A; em sub grupo A1 de 80 pacientes (66,6%) com p53 negativo e PTEN positivo; A2 de 20 pacientes, (16,6%) com p53 positivo e PTEN positivo; A3 de 14 pacientes (11,6%) com p53 positivo e PTEN negativo e A4 de 6 pacientes (5,1%) com p53 negativo e PTEN negativo.

O grupo B foi da mesma maneira, dividido em sub grupos, a saber; B1 de 21 pacientes (53,9 %) com p53 negativo e PTEN positivo; B2 de 11 pacientes (28,2%) com p53 positivo e PTEN positivo; B3 de 4 pacientes (10,2%) com p53 positivo e PTEN negativo e B4 de 3 pacientes (7,7%) com p53 negativo e PTEN negativo.

As pacientes dos grupos A e B foram avaliadas quanto a idade, IMC, número de gestações e aborto, tabagismo, presença de hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus tipo II, tempo de amenorréia e neoplasia maligna de endometrio.

### Idade

No grupo A, a média foi de 57 anos 05 meses; a idade mínima de 40 anos e a máxima de 89 anos.

No grupo B, a média foi de 61 anos; a idade mínima de 40 anos e a máxima de 82 anos.

### Índice de Massa Corpórea

No grupo A, o IMC foi de 28,45, tendo desvio padrão de 4,17.

No grupo B, o IMC foi de 27,85, tendo desvio padrão de 3,14.

### Tabagismo

No grupo A 10 pacientes (8,3%) eram fumantes e, no grupo B 4 pacientes (10,3%).

## Hipertensão Arterial Sistêmica

Na variável Hipertensão Arterial Sistêmica observou-se, no grupo A 56 pacientes (46,6%) eram hipertensas e, no grupo B 25 pacientes (64 %).

## DMII

Na variável Diabetes mellitus II, observou-se que no grupo A 14 pacientes (11,7%) eram diabéticas e, no grupo B 7 pacientes (17,9%).

## Gestações

No grupo A, o número médio de gestação foi de 2 (duas), mínimo de 0 e maximo de 13.

No grupo B, o número médio de gestação foi de 2 (duas), mínimo foi de 0 e maximo de 08.

## Aborto

No grupo A, 20 pacientes (16,7%) tiveram abortamento e, no grupo B 3 pacientes (7,7%).

## Tempo de Amenorreia

No grupo A havia 120 pacientes, e dessas, 92 pacientes (77%) encontravam-se na menopausa, sendo o tempo médio de amenorreia 10 anos. Quanto às outras pacientes que compõem este grupo, observou-se que 28 pacientes (23%) ainda menstruavam e, no grupo B 39 pacientes, e destas, 33 pacientes (85%) encontravam-se na menopausa, sendo o tempo médio de amenorreia 10 anos; as 6 (seis) demais pacientes (15%) apresentavam menstruação .

## Neoplasia Maligna de Endometrio.

No grupo A 7 pacientes (5,8%) tiveram Neoplasia Maligna de endométrio e no grupo B, 8 pacientes (20,5%).

Na avaliação dos sub grupos, observamos:

**Grupo A-120 pacientes (75,4%) com pólipos endometriais sem atipias:**

Sub grupo A1: 80 (Oitenta) pacientes (66,6%) com p53 negativo e PTEN positivo, 1 (uma) paciente (1,25%) tiveram neoplasia maligna de endométrio; A2: 20 (Vinte) pacientes

(16,6%) com p53 positivo e PTEN positivo, 2 (duas) pacientes (10%) tiveram neoplasia maligna de endométrio; A3: 14 (Quatorze) pacientes (11,6%) com p53 positivo e PTEN negativo, 3 (três) pacientes (21,4%) tiveram neoplasia maligna de endométrio e A4: 6 (Seis) pacientes (5,1%) com p53 negativo e PTEN negativo, 1 (uma) paciente (16,7%) tiveram Neoplasia maligna de endométrio.

**Grupo B – 39 (Trinta e Nove) pacientes (24,6%) com pólipos endometriais com atipias:**

Subgrupo B1: 21 (Vinte e Uma) pacientes (53,9%) com p53 negativo e PTEN positivo, 1 (uma) paciente (4,8%) desenvolveu neoplasia maligna de endométrio; B2: 11 (Onze) pacientes (28,2%) com p53 positivo e PTEN positivo, 4 (quatro) pacientes (36,3%) desenvolveram neoplasia maligna de endométrio; B3: 4 (Quatro) pacientes (10,2%) com p53 positivo PTEN negativo, 2 (duas) pacientes (50%) desenvolveram neoplasia maligna de endométrio e B4 3 (Três) pacientes (7,69%) com p53 negativo e PTEN negativo, 1 (uma) paciente (33,3%) desenvolveu neoplasia maligna de endometrio.

## Tabelas – Dados do grupo A e grupo B

Grupo A – 120 pacientes com pólipos **sem atipias** = 75,47%

Dados	80 pacientes p53+ e PTEN+ 66,6%	20pacientes p53+ e PTEN+ 16,6%	14pacientes p53+ e PTEN- 11,6%	6 pacientes p53- e PTEN- 5,1%	Total=120 Pacientes 75,47%
Idade	Media=56,5a Min=40 <sup>a</sup> Max=89 <sup>a</sup>	Media=60,5 <sup>a</sup> Min=46 <sup>a</sup> Max=89 <sup>a</sup>	Media=57 <sup>a</sup> Min=40 <sup>a</sup> Max=69 <sup>a</sup>	Media=49,5 <sup>a</sup> Min=42 <sup>a</sup> Max=59 <sup>a</sup>	Media=57,5 <sup>a</sup> Min=40 <sup>a</sup> Max=89 <sup>a</sup>
IMC ***	Media=28,4 <b>(4,52)</b>	Media=28,93 <b>(2,91)</b>	Media=28,1 <b>(2,93)</b>	Media=28,37 <b>(6,17)</b>	Media=28,45 <b>(4,17)</b>
Gestação	Media=2,0 0 a 13	Media=2,0 0 a 6	Media=2,0 0 a 4	Media=2,0 0 a 2	Media=2,0 0 a 13
Aborto	Sim=12(15%) Não=68(85%)	Sim=5(25%) Não=15(75%)	Sim=2(14,3%) Não=12(85,7%)	Sim=1(16,7%) Não=5(83,3%)	S=20(16,7%) N=100(83,3%)
Fumante	Sim=07(8,8%) Não=73(91,3%)	Sim=0(0%) Não=20(100%)	Sim=2(14,3%) Não=12(85,7%)	Sim=1(16,7%) Não=5(83,3%)	S=10(8,3%) N=110(91,7%)
HAS	Sim=39(48,7%) Não=41(51,3%)	Sim=9(45%) Não=11(55%)	Sim=5(35,7%) Não=9(64,3%)	Sim=3(50%) Não=3(50%)	S=56(46,7%) N=64(53,3%)
DMII	Sim=8(10%) Não=72(90%)	Sim=4(20%) Não=16(80%)	Sim=1(7,1%) Não=13(92,9%)	Sim=1(16,7%) Não=5(83,3%)	S=14(11,7%) N=106(88,3%)
Amenoreia	Media=10 Min=1 <sup>a</sup> Max=39 <sup>a</sup> NÃO=18	Media=11 Min=4 <sup>a</sup> Max=39 <sup>a</sup> Não=3	Media=10,0 <sup>a</sup> Min=2 <sup>a</sup> Max=20 <sup>a</sup> Não=4	Media=2,0 <sup>a</sup> Min=0 <sup>a</sup> Max=10 <sup>a</sup> Não=3	Media=10 <sup>a</sup> Min=1 <sup>a</sup> Max=39 <sup>a</sup> Não=28=23%
Neoplasia Maligna	Sim=1(1,25%) Não=79(98,7%)	Sim=2(10%) Não=18(90%)	Sim =3(21,4%) Não=11(78,6%)	Sim=1(16,7%) Não=5(83,3%)	Sim=7(5,8%) Não=113(94,2%)

\*\*\* desvio padrão

Grupo B - 39 pacientes com pólipos endometriais **com atipias** = 24,53%

Dados	21pacientes p53- e PTEN+ 53,89%	11 pacientes p53 + e PTEN + 28,2%	4 pacientes p53 + e PTEN- 10,2%	3 pacientes p53- e PTEN- 7,69%	39pacientes
Idade	Media=63 <sup>a</sup> Min=45 <sup>a</sup> Max=82 <sup>a</sup>	Media=62 <sup>a</sup> Min=40 <sup>a</sup> Max=81 <sup>a</sup>	Media=62,5 <sup>a</sup> Min=56 <sup>a</sup> Max=81 <sup>a</sup>	Media=46 <sup>a</sup> Min=40 <sup>a</sup> Max=53 <sup>a</sup>	Media=61 <sup>a</sup> Min=40 <sup>a</sup> Max=82 <sup>a</sup>
IMC ***	Media=27,63 3,64	Media=28,98 2,06	Media=27,75 2,22	Media=25,45 3,26	Media=27,8 3,14
Gestação	Media=2,0 0 a 5	Media=2,0 2 a 8	Media=2,0 0 a 2	Media=1 0 a 2	M=2,0 0 a 8
Aborto	Sim=2(9,1%) Não=19(90,9%)	Sim=0(0%) Não=11(100%)	Sim=1(25%) Não=03(75%)	Sim=0(0%) Não=3(100%)	S=3=7,7% N=36=92,3%
Fumante	Sim=2(9,1%) Não=19(90,5%)	Sim=1(9,1%) Não=10(90,5%)	Sim=1(25%) Não=3(75%)	Sim=0(0%) Não=3(100%)	S=4=10,3% N=35=89,7%
HAS	Sim=15(71,4%) Não=6(28,6%)	Sim=8(62,5%) Não=3(37,5%)	Sim=1(25%) Não=3(75%)	Sim=1(33,3%) Não=2(66,7%)	S=25=64,% N=14=36%
DM II	Sim=3(14,3%) Não=18(85,7%)	Sim=4(36,4%) Não=7(63,6%)	Sim=0(0%) Não=4(100%)	Sim=0(0%) Não=3(100%)	S=7=17,9% N=32=82,%
Amenorréia	Media=10 <sup>a</sup> Min=1 <sup>a</sup> Max=22 <sup>a</sup> NÃO=2	Media=14 <sup>a</sup> Min=1 <sup>a</sup> Max=25 <sup>a</sup> NÃO=2	Media=10 <sup>a</sup> Min=6 <sup>a</sup> Max=30 <sup>a</sup> NÃO=0	Media=2 <sup>a</sup> Min=1 <sup>a</sup> Max=3 <sup>a</sup> NÃO=2	M=10 <sup>a</sup> Min=1 <sup>a</sup> Max=30 <sup>a</sup> Não=6=15%
Neoplasia maligna	Sim=1(4,8%) Não=20(95,2%)	Sim 4=(36,3%) Não=7(63,6%)	Sim = 2 (50%) Não = 2 (50%)	Sim= 1(33,3%) Não=2(66,7%)	T=8=20,5% Não=31(79,%)

\*\*\* desvio padrão

**TABELA DO GRUPO A E GRUPO B:**

Variavel	Polipos Endometriais=159	Pólipos sem atipias=120(75,47%)	Pólipos com atipias=39(24,53 %)
Idade	59,2 anos	57,5 anos (40 - 89 anos)	61 anos (40 - 82 anos)
IMC	28,15	28,45(4,17*)	27,85(3,14*)
Nº gestações	2	2(0-13)	2(0-8)
Aborto	23(15,43%)	20(16,7%)	3(7,7 %)
Fumante	14(8,8%)	10(8,3%)	4(10,3%)
HAS	81(50%)	56(46,7%)	25(64,1%)
DMII	21(13,2%)	14(11,7%)	7(17,9%)
Tempo amenorreia	10 anos	10 anos(1 a 30 anos )	10anos(1-30 anos)
Neoplasia Maligna	15(9,43%)	7(5,8%)	8(20,5%)

\* desvio padrão

# DISCUSSÃO

## CONSIDERAÇÕES GERAIS

O pólio endometrial é um achado comum no útero, podendo as pacientes ser tanto assintomáticas como sintomáticas. Tem, como principal sintoma/sinal, o sangramento uterino anormal. É a manifestação mais comum em Ginecologia, em particular, no climatério e na pós-menopausa.

O pólio endometrial em várias situações, principalmente na pós menopausa, sempre foi motivo de grande preocupação entre os profissionais médicos; pois, apesar de diagnóstico frequente, a conduta eficaz ainda não está bem definida. Alguns defendem a idéia de que todos os pólipos endometriais deveriam ser retirados, porém outros sugerem que só devem ser retirados aqueles que forem sintomáticos.

O sangramento que pode ocorrer após a menopausa tem, todavia, outras conotações, não devendo existir normalmente. Pode ser sinal clínico de importantes afecções, como o pólio endometrial, ou de maior preocupação, como as neoplasias uterinas, tais como as hiperplasias e o adenocarcinoma.<sup>25,26,27</sup>

No campo da medicina, observa-se um grande número de afecções ginecológicas enigmáticas e mal compreendidas, as quais até o presente momento apresentam controvérsias na literatura. O pólio endometrial é uma delas. Inicialmente é considerado como uma afecção benigna e apresenta alguns aspectos controversos. Diante do diagnóstico de pólio endometrial surge a dúvida quanto à possibilidade de malignização; por esta razão, o nosso interesse em desenvolver o presente estudo tornou-se imperativo. Nossa objetivo, no presente estudo, foi avaliar os pólipos endometriais por meio da análise imunoistoquímica da expressão do p53 e PTEN.

Observa-se na literatura especializada, um verdadeiro vácuo acerca de sua conduta terapêutica. O pólio endometrial, sendo um achado comum, é indicado, frequentemente, para a realização da cirurgia histeroscópica.<sup>11,12,13</sup> Há entretanto, uma preocupação constante quanto ao atendimento de pacientes com diagnóstico de pólio endometrial quando a paciente é assintomática. Procura-se uma resposta sobre quais seriam os pólipos com maior potencial de malignidade e sobre a necessidade de ressecção cirúrgica.<sup>16,17</sup>

Diante desses fatos, focamos nosso estudo na comparação direta dos grupos de pacientes com pólipos endometriais que realizaram imunoistoquímica p53 e PTEN, diagnosticados, anteriormente, pela vídeo histeroscopia e confirmados pelo exame anátomo patológico após polipectomia.

## DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Centramos o estudo na comparação direta com grupos formados e definidos, composto por pacientes que apresentaram pólipos endometriais **sem atipias** e **com atipias**.

Para atingir nosso objetivo, escolheu-se a proteína p53 e o marcador PTEN pelo fato de suas mutações serem encontradas em cerca de 50% chegando até 70% de todos os tumores malignos humanos, incluindo os de bexiga, cérebro, mama, cérvix uterina, cólon e reto, esôfago e tireoide.<sup>61,69,71,76</sup>

Ao analisar a casuística, verificou-se que as pacientes com pólipos endometriais **sem atipias** do grupo A, pertencentes aos sub Grupos A1 de 80 (Oitenta) pacientes (66,7%) apresentaram marcadores normais p53 negativo e PTEN positivo. Entretanto cerca de 1,25% pacientes deste sub grupo A1 desenvolveram neoplasia maligna de endométrio.

As demais pacientes dos sub grupos (A2, A3 e A4) de um total de 40 (Quarenta) pacientes ou seja 33,3% apresentaram seus marcadores alterados, sendo que, no total do grupo A (A1,A2,A3,A4), 5,8 % desenvolveram neoplasia maligna de endométrio, dados, esses, semelhantes aos da literatura.<sup>62,63,66</sup>

Apresentando idade média de 57,5 anos, IMC de 28,45, história de aborto em 16,7%, média de 2 (Duas) gestações, fumantes em 8%, hipertensas 46,5%, diabéticas 11,7%, e tempo médio de amenorreia 10 anos. Notamos, claramente, uma predominância de pacientes idosas, hipertensas e diabéticas, de acordo com os dados da literatura.<sup>9,31,32,33,34</sup> Quando avaliamos os resultados dos sub grupos podemos encontrar neoplasia maligna de endométrio em até 21,4%, como observado no sub grupo A 3, com p53 positivo e PTEN negativo.<sup>67,68</sup>

Ao analisar as pacientes com pólipos endometriais **com atipias** do grupo B, pertencentes ao sub grupo B1 com 21 (Vinte e Uma) pacientes (53,89%) apresentaram marcadores normais p53 negativo e PTEN positivo. Cerca de 4,8% pacientes desse sub grupo B1; porém, desenvolveram neoplasia maligna de endométrio, daso semelhante ao da literatura.<sup>14,67,6</sup> As demais pacientes do sub grupo (B2, B3 e B4), 18 (Dezoito) pacientes(46,11%) apresentaram marcadores alterados p53 e/ou PTEN, sendo que, no total do grupo B(B1,B2,B3,B4), 39 (Trinta e Nove) pacientes (20,6%) desenvolveram neoplasia maligna de endométrio, e tendo como idade média 61 anos, IMC de 27,85, história de aborto em 7,7%, média de 2 (duas) gestações, tabagismo em 10,3%, hipertensas 64,1%, diabéticas 17,9%, e tempo médio de amenorreia de 10 anos.

Nesse estudo, observou-se que a malignização do endométrio pode chegar até 50% quando a imunohistoquímica for p53 positivo e PTEN negativa.

Baseados nestes dados, podemos sugerir que todos os pólipos endometriais

diagnosticados em pacientes devem ser retirados e; para melhor acurácia, deverão ser submetidos à análise da imunoexpressão do p53 e PTEN.

Ao confrontar nossos resultados da imunoexpressão da proteína p53 e PTEN no pólipos endometrial, observamos que a literatura é extremamente, pobre em trabalhos específicos sobre este tema.<sup>66,67,68</sup>

Em vista disso, achamos aconselhável a retirada completa do pólipos endometrial, caso só tenha sido realizada uma biópsia. Ainda que tenha sido retirado todo o pólipos, pode-se sugerir a ressecção de toda a mucosa endometrial por ablação do endométrio, nas pacientes pós menopausadas com fatores predisponentes.

Quanto às pacientes que apresentam maior risco evolutivo pela carga genética ou pelo acúmulo de mutações no sítio da mucosa uterina, pode-se inferir que estarão muito predispostas a terem a neoplasia maligna, principalmente se estiverem em associados fatores que potencializam a formação ou a evolução de pólipos para verdadeiras lesões neoplásicas malignas, tais como Idade, Índice Massa Corpórea, Hipertensão Arterial Sistêmica, Diabetes Mellitus II e Tempo de Amenorréia.

Portanto, acreditamos que em pacientes com pólipos endometrial, associados a fatores predisponentes têm maior possibilidade real de apresentar neoplasia maligna e merecem total atenção e cuidado por parte dos profissionais da saúde.

## CONCLUSÕES

1. As pacientes com pólipos endometriais de acordo com os dados clínicos epidemiológicos eram idosas, hipertensas, com sobrepeso, em amenorreia há 10 anos, 13,2% eram diabéticas e 9,45 % desenvolveram neoplasia de endométrio.
2. É recomendável realizar a imunoistoquímica dos pólipos endometriais para avaliar os marcadores p53 e PTEN.
3. As pacientes que apresentarem p53 positivo e PTEN negativo, associados a Hipertensão Arterial Sistêmica e Diabetes Mellitus II, têm maior risco de desenvolver neoplasia maligna de endométrio.

## REFERÊNCIAS

1. Baracat EC, Haidar MA, Nunes MG, Soares Júnior JM, Lima GR. Climatério. In: Baracat EC, Lima GR. (ORG). Guias de Medicina Ambulatorial e Hospitalar. São Paulo: Manole; 2004. p. 339-45.
2. Buckley CH, Fox H. Biopsy pathology of the endometrium. London: Chapman and Hall Medical; 1989. p.145-8.
3. Davis B. Endometrial stromal polyps in rodents: biology, etiology and relevance to disease in women. *Toxicol Pathol.* 2012; 40 (3): 419-24.
4. Lopes RG, Baracat EC, de Albuquerque Neto LC, Ramos JF, Yatabe S, Depres DB, et al. Analysis of estrogen-and progesterone-receptor expression in endometrial polyps. *J Minim Invasive Gynecol.* 2007 May-June; 14 (3): 300-3.
5. Carvalho S, Campaner AB, Lima SM, Silva MA, Ribeiro PA. Differential expression of estrogen and progesterone receptors in endometrial polyps and adjacent endometrium in postmenopausal women. *Anal Quant Cytol Histol.* 2011; 33 (2): 61-7.
6. Dal Cin P, Vanni R, Marras S, Moerman P, Kools P, Andria M, et al. Four citogenetic subgroups can be identified in endometrial polyps. *Cancer Res.* 1995; 55 (7): 1565-8.
7. Dallenbach-Hellweg G, Poulsen H. Atlas of endometrial histopathology. Heidelberg: Springer-Verlag; 1985. p. 84.
8. Dias R, Pacheco JF, Pontes AG, Leite NJ, Fontana AL. Pólipos Endometriais: Uma revisão. *Femina.* 1998; 26 (7): 579-81.
9. Bogaert LJ. Clinicopathologic findings in endometrial polyps. *Obstet Gynecol.* 1988; 71 (5): 771-3.
10. Gambadauro P, Martínez-Maestre MÁ, Schneider J, Torrejón R. Endometrial polyp or neoplasia? A case-control study in women with polyps at ultrasound. *Climacteric.* 2015 June; 18 (3): 399-404.
11. Yela DA, Ravacci SH, Monteiro IMU, Cristine K, Pereira HM, Gabiatti JRE. Comparative study of transvaginal ultrasound and outpatient hysteroscopy for diagnosing pathologic endometrial lesions in postmenopausal women. *Rev Assoc Med Bras.* 2009; 55 (5): 553-6.
12. Aslam M, Ijaz L, Tariq S, Shafqat K, Meher-Un-Nisa, Ashraf R, et al. Comparison of transvaginal sonography and saline contrast sonohysterography in women with abnormal uterine bleeding: correlation with hysteroscopy and histopathology. *Int J Health Sci.* 2007 Jan; 1 (1): 17-24.
13. Gambadauro P, Martínez-Maestre MÁ, Schneider J, Torrejón R. Malignant and premalignant changes in the endometrium of women with an ultrasound diagnosis of endometrial polyp. *J Obstet Gynaecol.* 2014; 34 (7): 611-5.
14. Abrão F. Estudos dos pólipos endometriais: a importância da polipectomia [Tese de Mestrado]. Botucatu: Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho"; 2006.
15. Motta LDC, Motta LACR, Gagliardi ART, Ferraz EM. Tratamento de pólipos endometriais com agonista do GnRH – goserelin: apresentação de um caso. *J Brás Ginecol.* 1990; 100 (11/12): 433-6.

16. Lieng M, Istre O, Qvigstad E. Treatment of endometrial polyps: a systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2010 Aug; 89 (8): 992-1002.
17. Fernández-Parra J, Oliver AR, Criado SL, Fernández FP, Ventoso FM. Hysteroscopic evaluation of endometrial polyps. *Int J Gynaecol Obstet.* 2006 Nov; 95 (2): 144-8.
18. Miranda SMN, Gomes MT, Silva IDC GD, Girão MJ BC. Endometrial polyps: clinical and epidemiological aspects and analysis of polymorphisms. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2010; 32 (7): 327-333.
19. Lenci MA, Nascimento VA, Grandini AB, Fahmy WM, Depes DDB, Baracat FF, et al. Premalignant and malignant lesions in endometrial polyps in patients undergoing hysteroscopic polypectomy. *Einstein (São Paulo).* 2014; 12 (1): 16-21.
20. Stamatellos I, Apostolides A, Stamatopoulos P, Bontis J. Pregnancy rates after hysteroscopic polypectomy depending on the size or number of the polyps. *Arch Gynecol Obstet.* 2008 May; 277 (5): 395-9.
21. Shen L, Wang Q, Huang W, Wang Q, Yuan Q, Huang Y, et al. High prevalence of endometrial polyps in endometriosis-associated infertility. *Fertil Steril.* 2011 Jun 30; 95 (8): 2722-4.
22. Dalbert, DB, et al. Tamoxifeno y afecciones endometriales en pacientes con cáncer de mama. *Medicina (Buenos Aires).* 2013; 73 (2): 97-103.
23. Berger C, Qian Y, Chen X. The p 53 – Estrogen receptor loop in cancer. *Curr Mol Med.* 2013 Sep; 13 (8): 1229-40.
24. Nasu K, Takai N, Nishida M, Narahara H. Tumorigenic effects of tamoxifen on the female genital tract. *Clin Med Pathol.* 2008; 1: 17-34. Epub 2008 Mar 1.
25. Mittal K, Da Costa D. Endometrial hyperplasia and carcinoma in endometrial polyps: clinicopathologic and follow-up findings. *Int J Gynecol Pathol.* 2008 Jan; 27 (1): 45-8.
26. Campaner AB, Carvalho SD, Lima SM, Santos RED, Galvão MA, Ribeiro PA, et al. Avaliação histológica de pólipos endometriais em mulheres após a menopausa e correlação com risco de malignização. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2006; 28 (1): 18-23.
27. Yasuda M, Katoh T, Hori S, Suzuki K, Ohno K, Maruyama M, et al. Endometrial intraepithelial carcinoma in association with polyp: review of eight cases. *Diagn Pathol.* 2013; 8: 25.
28. Naaman Y, Diment J, Perlman S, Oustinov N, Vaisbuch E, Ben-Arie A. Can malignant potential of endometrial polyps be determined by incorporating the Endometrial Intraepithelial Neoplasia (EIN) classification? *Gynecol Oncol.* 2015; 136 (2): 254-7.
29. Tang Z, Zhou R, Bao D, Liu C, Wei L. Clinical characteristics of 42 cases of malignant endometrial polyps. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* 2014 Mar; 49 (3): 204-7.
30. Elfayomy AK, Soliman BS. Risk factors associated with the malignant changes of symptomatic and asymptomatic endometrial polyps in premenopausal women. *J Obstet Gynaecol India.* 2015; 65 (3): 186-92.

31. Baiocchi G, Manci N, Pazzaglia M, Giannone L, Burnelli L, Giannone E, et al. Malignancy in endometrial polyps: a 12-year experience. *Am J Obstet Gynecol*. 2009 Nov; 201 (5): 462.
32. Gregoriou O, Konidaris S, Vrachnis N, Bakalianou K, Salakos N, Papadias K, et al. Clinical parameters linked with malignancy in endometrial polyps. *Climacteric*. 2009 Oct; 12 (5): 454-8.
33. Bueloni-Dias FN, Spadoto-Dias D, Nahás Neto J, Nahás EAP. Fatores preditivos para a ocorrência de pólipos endometriais em mulheres na pós-menopausa. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2014;36 (11): 489-496.
34. Serhat E, Cogendez E, Selcuk S, Asoglu MR, Arioglu PF, Eren S. Is there a relationship between endometrial polyps and obesity, diabetes mellitus, hypertension? *Arch Gynecol Obstet*. 2014; 290 (5): 937-41.
35. Su T, Sui L. Expression and significance of p63, aromatase P450 and steroidogenic factor-1 in endometrial polyp. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 2014; 49 (8): 604-8.
36. Jarboe EA, Pizer ES, Miron A, Monte N, Mutter GL, Crum CP. Evidence for a latent precursor (p53 signature) that may precede serous endometrial intraepithelial carcinoma. *Mod Pathol*. 2009 Mar; 22 (3): 345-50. Epub 2009 Jan 16.
37. Athanassiadou P, Athanassiades P, Grapsa D, Gonidi M, Athanassiadou AM, Starnati PN, et al. The prognostic value of PTEN, p53, and beta-catenin in endometrial carcinoma: a prospective immunocytochemical study. *Int J Gynecol Cancer*. 2007 May-Jun; 17 (3): 697-704.
38. Yasuda M; Katoh T; Hori S; Suzuki K; Ohno K; Maruyama M, et al. Endometrial intraepithelial carcinoma in association with polyp: review of eight cases. *Diagn Pathol*. 2013; 8: 25.
39. Miranda SP, Traiman P, Cândido EB, Lages EL, Freitas GF, Lamaita RM, et al. Expression of p53, Ki-67, and CD31 proteins in endometrial polyps of postmenopausal women treated with tamoxifen. *Int J Gynecol Cancer*. 2010; 20 (9): 1525-30.
40. Muller PA, Vousden KH, Norman JC. p53 and its mutants in tumor cell migration and invasion. *J Cell Biol*. 2011 Jan 24; 192 (2): 209-18.
41. Arruda JT, Bordini BM, Mirand LCB, Maia DLM, Moura KKVO. Proteína p 53 e o câncer: controvérsias e esperanças. *Estudos, PUC Goiás*. 2008 Jan Fev; 35 (1-2): 123-141.
42. Chang C, Mulholland DJ, Valamehr B, Mosessian S, Sellers WR, Wu H. PTEN nuclear localization is regulated by oxidative stress and mediates p53-dependent tumor suppression. *Mol Cell Biol*. 2008 May; 28 (10): 3281-89.
43. Alberts B. Biologia molecular da célula. ed 4. Porto Alegre: Artmed; 2006.
44. Ward LS. Entendendo o processo molecular da tumorigênese. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2002; 46 (4).
45. Collado M, Blasco MA, Serrano M. Cellular senescence in cancer and aging. *J Cell*. 2007; 130: 223-33.

46. Collado M, Serrano M. The power and the promise of oncogene induced senescence markers. *Nat Rev Cancer.* 2006; 6: 472-6.
47. Lewis JM, Tony Nguyen Truong, Schwartz MA. Integrins regulate the apoptotic response to DNA damage through modulation of p53. *PNAS.* 2001; 99 (6): 3627-32. doi:10.1073/pnas.062698499.
48. Laure'line R, Gilles G, Pierre R. Control of cell migration: a tumour suppressor function for p53? *Biol Cell.* 2006; 98: 141-152.
49. Rivoire WA, Appel MLM, Edelweiss MI, Fleck J, Rivero LF, Mônego HI, et al. P53 and BCL-2 as prognostic markers in endometrial carcinoma. *Pathol Oncol Res.* 2008; 14 (1): 23-30.
50. Cavalcanti Júnior GB, Klumb CE. Avaliação dos métodos de Análise do Gene e proteína p53 nas neoplasias linfóides. *Rev bras hematol hemoter.* 2002; 24 (2): 111-25.
51. Vogestein B, Lane D, Levine AJ. Surfing the p53 network. *Nature.* 2000; 408: 307-10.
52. Leslie NR, Foti M. Non-genomic loss of PTEN function in cancer: not in my gene. *Trends Pharmacol Sci.* 2011 Mar; 32 (3): 131-40.
53. Bossi G, Sacchi A. Restoration of wild-type p53 function in human cancer: relevance for tumor therapy. *Head Neck.* 2007 Mar; 29 (3): 272-84.
54. Golubovskaya VM, Cance WG. FAK and p53 protein interactions anticancer agents. *Med Chem.* 2011; 11 (7): 617-19.
55. Valentina Z, Wolyniec K, Sionov RV, Haupt S, Haupt Y. Tumour suppression by p53: the importance of apoptosis and cellular senescence. *J Pathol.* 2009; 219 (1): 3-15.
56. Morga M, Thorburn J, Pandolfi PP, Thorburn A. Nuclear and cytoplasmic shuttling of TRADD induces apoptosis via different mechanisms. *J Biol Chem.* 2002; 157 (6): 975-84.
57. Viacava FA, Ilambi F, Ou L, Baran K, Green DR, Kriwacki RW. The DNA-binding domain mediates both nuclear and cytosolic functions of p53. *Nat Struct Mol Biol* 2014; 21 (6): 535-43.
58. Buganim Y, Rotter V. p53: Balancing tumour suppression and implications for the clinic. Available online 21 September 2009 *Eur J Cancer.* 2009 Sep; 45 (1): 217-34.
59. Kappes S, Langosch KM, Kressin P, Passlack B, Dworniczak BD, Röhlke P, et al. p53 mutations in ovarian tumors, detected by temperature-gradient gel electrophoresis, direct sequencing and immunohistochemistry. *Int J Cancer.* 1995; 64 (1): 52-59.
60. Klumb CE, Cavalcante Júnior GB. Métodos de análise do gene p53. *Rev bras hematol hemoter.* 2002; 24 (2): 111-25.
61. Jia L, Liu Y, Yi X, Miron A, Crum CP, Kong B, et al. Endometrial glandular dysplasia with frequent p53 gene mutation: a genetic evidence supporting its precancer nature for endometrial serous carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2008 Apr; 14 (8): 2263-69.

62. Zhang X, Sharon X, Jia L, Chen N, Fadare O, Schwartz PE, et al. Molecular identification of "Latent Precancers" for endometrial serous carcinoma in benign-appearing endometrium. *Am J Pathol*. 2009 Jun; 174 (6): 2000-6.
63. Ono K, Hayashi H, Tateno M, Tanaka R, Suzuki RS, Maruyama Y, et al. Uterine superficial serous carcinomas and extensive serous endometrial intraepithelial carcinomas: clinicopathological analysis of 6 patients. *Int J Clin Exp Pathol*. 2014 Oct; 7 (11): 7979-88.
64. Koi C, Hachisuga T, Murakami M, Kurita T, Nguyen TT, Shimajiri S, et al. Overexpression of p53 in the endometrial gland in postmenopausal women. *Menopause*. 2015; 22 (1): 104-7.
65. Neto LC, Soares JM, Giusa-Chiferi MG, Gonçalves WJ, Baracat EC. Expression of p53 protein in the endometrial polyp in postmenopausal women. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2013; 34 (6): 509-12.
66. Trahan S, Tétu B, Raymond PE. Serous papillary carcinoma of the endometrium arising from endometrial polyps: a clinical, histological, and immunohistochemical study of 13 cases. *Hum Pathol*. 2005 Dec; 36 (12): 1316-21.
67. Janiec-Jankowska A, Konopka B, Goluda C, Najmola U. TP53 mutations in endometrial cancers: relation to PTEN gene defects. *Int J Gynecol Cancer*. 2010 Feb; 20 (2): 196-202.
68. Daniilidou K, Frangou-Plemenou M, Grammatikakis J, Grigoriou O, Vitoratos N, Kondi-Pafiti A. Prognostic significance and diagnostic value of PTEN and p53 expression in endometrial carcinoma. A retrospective clinicopathological and immunohistochemical study. *J BUON*; 2013 Jan-Mar;18 (1): 195-201.
69. Gil A, Rodríguez-Escudero I, Stumpf M, Molina M, Cid VJ, Pulido R, et al. A Functional Dessektion of PTEN –Terminus: Implications in PTEN subcellular targeting and tumor suppressor Activity. *PLoS One*. 2015; 10 (4): e0119287. doi:10.1371/journal.pone.0119287. PMC4398541
70. Yin Y, Shen WH. PTEN: a new guardian of the genome.- *Oncogene*. 2008 Sep 18; 27 (41): 5443-53.
71. Poon JS, Eves R, Mak AS. Both lipid-and protein-phosphatase activities of PTEN contribute to the p53-PTEN anti-invasion pathway. *Cell Cycle*. 2010 Nov; 9 (22): 4450-54. Epub 2010 Nov.
72. Ho J, Bassi C, Stambolic V. Characterization of nuclear PTEN and its post translationa lmodifications. *Methods*. 2015 May; 77-78: 104-11.
73. Salmena L, Carracedo A, Pandolfi P. Tenets of PTEN tumor suppression. *Cell*. 2008 May; 133 (3): 403-14.
74. Georgescu MM. PTEN tumor nupressor network in PI3K-Akt pathway control. *Genes Cancer*. 2010; 1 (12).
75. Toulany M, Rodemann HP. The nuclear affairs of PTEN - Phosphatidylinositol 3-kinase/Akt signaling as a key mediator of tumor cell responsiveness to radiation. *Semin cancer biol*. 2015. doi: 10.1016/j.semcancer.2015.07.003. [Epub ahead of print]
76. Skírnisdóttir I, Seidal T. Prognostic impact of concomitant p53 and PTEN on outcome in early stage (FIGO I-II) epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2011 Aug; 21 (6): 1024-31.

77. Sun H, Enomoto T, Fujita M, Wada H, Yoshino K, Keiichiro O, et al. Mutational analysis of the PTEN gene in endometrial carcinoma and hyperplasia. *Am J Clin Pathol.* 2001; 115: 32-38.
78. Utpal KM, Jia MP, Eves R, Raptis L, Alan S. Mak doubles game: Src-Stat3 versus p53-PTEN in cellular migration and invasion. *Mol Cell Biol.* 2010 Nov; 30 (21): 4980-95. Published online 2010 August 23.
79. Yong W. The nuclear affairs of PTEN. "PTEN phosphorylation and nuclear export mediate free fatty acid-induced oxidative stress." *Antioxid redox signal.* 2014; 20 (9): 1382-95.
80. Zar JH. Biostatiscal analysis. 5<sup>a</sup> ed. New Jersey: Prentice Hall, 2009. p 994.
81. Goodman LA. Simultaneous confidence intervals for contrasts among multinomial populations. *The Annals of Mathematical Statistics.* 1964; 35 (2): 716-25.
82. Goodman LA. On simultaneous confidence intervals for multinomial proportions. *Technometrics.* 1965; 7 (2): 247-54.

# ANEXOS

## ANEXO 1 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(TERMINOLOGIA OBRIGATÓRIA EM ATENDIMENTO A RESOLUÇÃO 466/12-CNS-MS)

O Sr(a)\_\_\_\_\_ está sendo convidado(a) a participar de uma pesquisa chamada “**Estudo pela imunexpressão da proteína p53 e do PTEN nos Pólipsos Endometriais**”, que pretende Avaliar os pólipos endometriais por meio do estudo imunoistoquímico da expressão PTEN e da Proteína P53 como fatores preditivos para riscos de pré-malignidade e malignidade nos pólipos endometriais.

O Sr(a). foi selecionado(a) a participar dessa pesquisa por compor lista de pacientes com pólipos endometriais.

Será avaliada a ficha da Sr.(a)\_\_\_\_\_, contendo as informações como, Idade, IMC, tabagismo, hipertensão arterial sistêmica, diabete melitos tipo II, numero de gestação e tempo de amenorreia; e também será avaliado, laudo do Ultrassom vaginal, laudo do anatomo patológico confirmando o pólio endometrial, após a histeroscopia cirúrgica, para estudo imuno histoquímico destes pólipos.

O conhecimento dessas características permitira, avaliar quais as pacientes que terão riscos de desenvolver doenças pré maligna e malignas nos pólipos endometriais.

Caso você não queira participar da pesquisa, é seu direito e isso não vai interferir com seu tratamento ou preferência de agendamento médico, assim como interferências trabalhistas. Você poderá retirar seu consentimento, em qualquer fase da pesquisa sem nenhum prejuízo.

É garantido total sigilo do seu nome, imagem, resultado de exame ou doença, em relação aos dados relatados nesta pesquisa.

Você receberá uma via deste termo, e outra via será mantida em arquivo pelo pesquisador por cinco anos.

Qualquer dúvida adicional, você poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa, através do fone: (14) 3880-1608 / 1609.

### CONCORDO EM PARTICIPAR DA PESQUISA

Nome:\_\_\_\_\_

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

Feres Abrão Data: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_ Assinatura:\_\_\_\_\_

Orientador: Dr. Prof. Adj. Rogério Dias, Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB-UNESP) Fone: (14)3811-6227. E-mail: rd.rdias@yahoo.com.br

Pesquisador(a): Feres Abrão, Rua Lima e Costa, nº 209, cidade Marilia Fone: (14) 3454-9149.

E-mail: clinica.feresabraz@gmail.com



**Consultoria  
em Patologia**  
Excelência em diagnóstico

**Dr. Carlos E. Bacchi**

**Patologista Responsável**

Dra. Maura M. Bacchi  
Dra. Cristiane G. Cançado  
Dra. Sheila C. L. Wludarski  
Dr. Lisandro F. Lopes  
Dr. Eduardo M. de Queiroga

Dra. Bruna Estrozi  
Dr. Marcelo P. T. Moraes  
Dr. Ivison X. Duarte  
Dr. Donizete Scudeler

### RELATÓRIO DE CONSULTA

**Paciente:**

**Idade:**

**Sexo:**



**História Clínica:** Biópsia de endométrio.

**Material Recebido:** Bloco(s) de Parafina (1) e Lâmina(s) (1) rotulado como:

**Procedência:** Marília (SP)

**Patologista/Médico:**

Estudo imuno-histoquímico: Após desparafinado e tratamento dos tecidos com soluções próprias para recuperação de epitópos, utilizando forno de microondas ou vaporizador ou panela de pressão e digestão enzimática (tripeptida ou protease), os cortes histológicos foram incubados com painel de anticorpos monoclonais e/ou polyclonais em associação com técnica avidina-biotina-peroxidase (ABC) e/ou fosfatase alcílica e/ou polímero. Controles positivos e negativos foram utilizados para atestar a fiabilidade das reações. Resultados individuais para os marcadores estudados estão sumarizados na tabela a seguir.

Anticorpos	Clone	Resultado
• Produto do gene supressor tumoral TP53	DO-7	
• PTEN	28H6	

**Conclusão:**

**BIÓPSIA ENDOMETRIAL: RESULTADO IMUNO-HISTOQUÍMICO REVELANDO  
PTEN E PARA PROTEÍNA P53.**

**PARA**

**Bibliografia:**

Quddus MR, Ologun BA, Sung CJ, Steinhoff MM, Lawrence WD. Utility of PTEN expression of endometrial "surface epithelial changes" and underlying atypical endometrial hyperplasia. Int J Gynecol Pathol. 2009 Sep;28(5):471-6.



**Dr. Carlos E. Bacchi**  
Patologista - CRM/SP - 37874-1  
02/09/2011

**Dr. Donizete Scudeler**  
Patologista - CRM/SP - 106.751

Rua Major Leônidas Cardoso, 739 | 18.602-010 | Cx. Postal 151 | Botucatu SP  
Fone/Fax: +55 (14) 3112-5900 | www.conspat.com.br | info@conspat.com.br

## **ANEXO 2**



FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU -UNESP

### **PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

**Título da Pesquisa:** Estudo imunohistoquímico pela expressão do PTEN e p53 nos Pólipos Endometriais

**Pesquisador:** Feres Abrão

**Versão:**3

**CAAE:**32329514.0.0000.5411

**Instituição Proponente:** Departamento de Ginecologia e Obstetrícia

### **DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 820.385

**Data da Relatoria:** 06/10/2014

**Apresentação do Projeto :**Em 159 pacientes, com pólipos endometriais obtidos de histeroscopia cirúrgica, serão avaliados com: 1-Ficha de avaliação da paciente contendo dados clínicos epidemiológicos como idade, IMC, tabagismo, hipertensão arterial sistêmica, diabete mellitus tipo II, gestações e tempo de amenorréia. 2- Laudo da ultrassonografia transvaginal. 3 - Laudo da videohisteroscopia diagnóstica + biópsia, com diagnóstico de pôlio uterino. 4- Laudo do anatopatológico confirmado o diagnóstico de pôlio endometrial após histeroscopia cirúrgica. Os pacientes serão agrupados de acordo com as características dos pólipos endometriais com e sem atipias.

**Objetivo da Pesquisa:** Avaliar os pólipos endometriais por meio do estudo imunoistoquímico da expressão PTEN e da proteína P53 são fatores preditivos para riscos de pré-malignidade e malignidade.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:** Por ser estudo retrospectivo não apresenta risco ao paciente.Benefícios - Realização de diagnóstico preventivo precoce e seguro.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:** Explicitado no parecer anterior.

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:** Apresenta TCLE

adequado ao estudo.

**Recomendações:**

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:** Projeto adequado.

**Situação do Parecer:** Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:** Não

**Considerações Finais a critério do CEP:** Projeto de pesquisa APROVADO, deliberado em reunião do CEP de 06 de Outubro de 2014, sem necessidade de envio à CONEP. Solicitamos aos pesquisadores que apresentem ao CEP, o respectivo “Relatório Final de Atividades” ao final do estudo.

nao

BOTUCATU, 06 de Outubro de 2014

**Assinado por:**

**SILVANA ANDREA MOLINA LIMA**

**(Coordenador)**

## ANEXO 3

**Tabela 1 - Mediana e valores mínimo e máximo das variáveis quantitativas segundo atipias, p53 e PTEN. (Teste de Comparações Múltiplas de Dunn)**

Variável	Atipia	p53	PTEN	
Idade	Sem	( - )	( + )	56,5 (40,0; 89,0)
		( + )	( + )	60,5 (46,0; 89,0)
		( + )	( - )	59,0 (40,0; 69,0)
		( - )	( - )	49,5 (42,0; 59,0)
	Com	( - )	( + )	63,0 (45,0; 82,0)
		( + )	( + )	62,0 (40,0; 81,0)
		( + )	( - )	62,5 (56,0; 81,0)
		( - )	( - )	46,0 (40,0; 53,0)

**Teste de Comparações Múltiplas de Tuhey**

IMC	Sem	( - )	( + )	28,40(4,52) *
		( + )	( + )	28,93(2,91) *
		( + )	( - )	28,10(2,83) *
		( - )	( - )	28,37(6,17) *
	Com	( - )	( + )	27,63(3,64) *
		( + )	( + )	28,98(2,06) *
		( + )	( - )	27,75(2,22) *
		( - )	( - )	25,47(3,26) *

Número de Gestação	Sem	( - )	( + )	2,0(0,0; 13,0)
		( + )	( + )	2,0 (0,0; 6,0)
		( + )	( - )	2,0 (0,0; 4,0)
		( - )	( - )	2,0 (0,0; 2,0)
	Com	( - )	( + )	2,0 (0,0; 5,0)
		( + )	( + )	2,0 (2,0; 8,0)
		( + )	( - )	2,0 (0,0; 2,0)
		( - )	( - )	1,0 (0,0; 2,0)

(Teste de comparações Múltiplas de Dunn)					
Tempo de Amenorreia	Sem	( - )	( + )	10,0 (1,0; 39,0)	
		( + )	( + )	11,0 (4,0; 39,0)	
		( + )	( - )	9,0 (2,0; 20,0)	
		( - )	( - )	9,0 (3,0; 10,0)	
	Com	( - )	( + )	10,0 (1,0; 22,0)	
		( + )	( + )	14,0 (1,0; 25,0)	
		( + )	( - )	10,0 (6,0; 30,0)	
		( - )	( - )	2,0 (1,0; 3,0)	

## ANEXO 4

Tabela 2 - Distribuição de fumantes segundo atipia, p53 e PTEN (Teste de Associação de Goodman)					
Atipia	p53	Pten	Fumantes		Total
			Não	Sim	
Sem	(-)	(+)	73 ( 91,3 %)	7 ( 8,8%)	80
	(+)	(+)	20 (100,0 %)	0 ( 0,0 %)	20
	(+)	(-)	12 (85,7 %)	2 (14,3%)	14
	(-)	(-)	5 (83,3 %)	1 (16,7%)	6
Com	(-)	(+)	19 ( 90,5 %)	2 ( 9,1 %)	21
	(+)	(+)	10 (90,9 %)	1 (9,1 %)	11
	(+)	(-)	3 (75,0 %)	1 (25,0%)	4
	(-)	(-)	3 (100,0 %)	0 (0,0 %)	3
Total Geral					159

Tabela 3 - Distribuição de abortos segundo atipia, p53 e PTEN (Teste de Associação de Goodman)					
Atipia	p53	Pten	Abortos		Total
			Não	Sim	
Sem	(-)	(+)	68 ( 85,0 %)	12 (15,0 %)	80
	(+)	(+)	15 (75,0 %)	5 (25,0 %)	20
	(+)	(-)	12 (85,7 %)	2 (14,3 %)	14
	(-)	(-)	5 (83,3 %)	1 (16,7 % )	6
Com	(-)	(+)	19 ( 90,9 %)	2 ( 9,1 %)	21
	(+)	(+)	11 (100,0 %)	0 (0,0 %)	11
	(+)	(-)	3 (75,0 %)	1(25,0 %)	4
	(-)	(-)	3 (100,0 %)	0 (0,0 %)	3
	Total Geral				159

**Tabela 4 - Distribuição das HAS segundo Atipias, p53 e PTEN  
(Teste de Associação de Goodman)**

Atipia	p53	Pten	HAS		Total
			Não	Sim	
Sem	(-)	(+)	41 ( 51,3 %)	39 ( 48,7%)	80
	(+)	(+)	11 (55,0 %)	9 (45,0 %)	20
	(+)	(-)	9 (64,3 %)	5 (35,7 %)	14
	(-)	(-)	3 (50,0 %)	3 (50,0 % )	6
Com	(-)	(+)	6 ( 28,6 %)	15 (71,4 %)	21
	(+)	(+)	3 (37,5 %)	8 (62,5 %)	11
	(+)	(-)	3 (75,0 %)	1 (25,0 %)	4
	(-)	(-)	2 (66,7 %)	1 (33,3 %)	3
Total Geral					159

**Tabela 5 - Distribuição de DM II segundo atipias, p53 e PTEN  
(Teste de Associação de Goodman)**

Atipia	p53	Pten	DM II		Total
			Não	Sim	
Sem	(-)	(+)	72( 90,0 %)	8(10,0%)	80
	(+)	(+)	16 (80,0 %)	4 (20,0%)	20
	(+)	(-)	13 (92,9 %)	1 (7,1% )	14
	(-)	(-)	5 (83,3 %)	1 (16,7%)	6
Com	(-)	(+)	18 ( 85,7 %)	3(14,3%)	21
	(+)	(+)	7 (63,6 %)	4 (36,4%)	11
	(+)	(-)	4 (100,0 %)	0 (0,0 %)	4
	(-)	(-)	3 (100,0 %)	0 (0,0 %)	3
Total Geral					159

**Tabela 6 - Distribuição de Adenocarcinoma segundo atipias, p53 e PTEN  
(Teste de Associação de Goodman)**

Atipia	p53	Pten	Adenocarcinoma		Total
			Negativo	Positivo	
Sem	(-)	(+)	79 ( 98,8 % )	1 ( 1,2 % )	80
	(+)	(+)	18 (90,0 %)	2 (10,0 %)	20
	(+)	(-)	11 (78,6 %)	3 (21,4 %)	14
	(-)	(-)	5 (83,3 %)	1 (16,7 %)	6
Com	(-)	(+)	20 ( 95,2 % )	1 ( 4,8 % )	21
	(+)	(+)	7 (63,6 %)	4 (36,4 %)	11
	(+)	(-)	2 (50,0 %)	2 (50,0 %)	4
	(-)	(-)	2 (66,7 %)	1 (33,3 %)	3
Total Geral					159

## ANEXO 5

Tabela 7 - Mediana e Valores mínimo e máximo segundo atipia (Teste não paramétrico de Mann Whitney)			
Variável	Atipias		Valor p
	Sem	Com	
Idade	57,5 ( 40,0; 99,0)	61,0 ( 40,0; 82,0)	p< 0,05
IMC * (Teste t Student)	28,45 ( 4,17)	27,85 (3,14)	p> 0,05
Nº Gestação	2,0 ( 0,0; 13,0)	2,0 ( 0,0; 8,0)	p> 0,05
Amenorreia	10,0 ( 1,0; 39,0)	10,0 (1,0; 30,0)	p> 0,05
* Média (desvio padrão)			

Tabela 8 - Distribuição dos abortos segundo atipias ( Teste de associação de Goodman)			
Atipia	Aborto		Total
	Não	Sim	
SEM	100 ( 83,3)	20 ( 16,7)	120
COM	36 ( 92,3)	3 ( 7,7)	39
	Total Geral		159

Tabela 9 - Distribuição de Fumante segunda atipía			
Atipia	Fumante		Total
	Não	Sim	
SEM	110 ( 91,7 )	10 ( 8,3)	120
COM	35 ( 89,7)	4 ( 10,3)	39
	Total Geral		159

Tabela 10 - Distribuição de HAS segunda atipias			
Atipia	HAS		Total
	Não	Sim	
SEM	64 ( 53,3 )	56 ( 46,7)	120
COM	14 ( 35,9)	25 ( 64,1 )	39
	Total Geral		159

<b>Tabela 11-Distribuição de DM II segunda atipias</b>			
<b>Atipia</b>	<b>DM II</b>		<b>Total</b>
	<b>Não</b>	<b>Sim</b>	
<b>SEM</b>	<b>106 ( 88,3 )</b>	<b>14 ( 11,7 )</b>	<b>120</b>
<b>COM</b>	<b>32 ( 82,1 )</b>	<b>7 ( 17,9 )</b>	<b>39</b>
	<b>Total Geral</b>		<b>159</b>

<b>Tabela 12 - Distribuição de Adenocarcinoma segundo Atipias</b>			
<b>Atipia</b>	<b>Adenocarcinoma</b>		<b>Total</b>
	<b>Não</b>	<b>Sim</b>	
<b>SEM</b>	<b>113 ( 94,2 )</b>	<b>7( 5,8 )</b>	<b>120</b>
<b>COM</b>	<b>31 ( 79,5 )</b>	<b>8(20,5)</b>	<b>39</b>
	<b>Total Geral</b>		<b>159</b>

GRUPO A1 - PACIENTES COM PÓLIPOS SEM ATIPIAS E p 53(-) E PTEN (+)												
N.º	NOME	IDADE	I.M.C	G.P.A	FUMANTE	H.A.S	D.M	AMENO	POLIPO ATIPIA	p 53	PTEN	ADENO CARCINOMA
1	R.M	40	26,35	0	N	N	N	N	N	-	+	+
2	M.R.F	55	22,55	1	N	S	N	3A	N	-	+	
3	R.M.S	56	36,72	2	N	S	N	8A	N	-	+	
4	G.E.F	46	24,48	2	N	N	N	N	N	-	+	
5	E.M.J	61	21,05	3/1	N	N	N	11A	N	-	+	
6	M.C.R	67	21,36	2 /1	N	N	S	20A	N	-	+	
7	S.A.S	45	35,8	3	N	S	N	N	N	-	+	
8	M.S	69	31	2	S	S	N	19	N	-	+	
9	E.M.R	59	25,78	2	N	N	N	9A	N	-	+	
10	S.C.	52	25,59	2	N	N	N	2A	N	-	+	
11	M.T.S	56	25,15	2	N	S	S	6A	N	-	+	
12	M.B.S	60	30	2	N	S	N	91	N	-	+	
13	E.C.M.A	58	22,27	3	N	N	N	5A	N	-	+	
14	M.A.P	58	26	2	N	N	N	8A	N	-	+	
15	M.F	53	33,56	0	N	N	S	3A	N	-	+	
16	A.M.R	41	26,03	1/4	N	N	N	N	N	-	+	
17	E.M	54	21,78	1	N	N	N	4A	N	-	+	
18	G.C	35	25,01	0	N	N	N	N	N	-	+	
19	U.L.A	44	23,63	0	N	N	N	N	N	-	+	

20	Z.F.G	50	27,34	2	N	S	N	2A	N	-	+	
21	M.R.A	73	28,13	13	N	S	S	20A	N	-	+	
22	A.R	79	24,3	1	N	S	N	20A	N	-	+	
23	P.S	48	38,71	2/1	N	N	N	N	N	-	+	
24	L.S	44	26,56	0/1	N	N	N	N	N	-	+	
25	H.R	59	32	2/1	S	N	N	9A	N	-	+	
26	U.L.D	52	32,46	2	N	S	N	4A	N	-	+	
27	A.M.P	49	34,77	0	N	N	N	N	N	-	+	
28	L.C.M	42	34,93	0	N	N	N	N	N	-	+	
29	S.M.R	82	26,77	5	N	S	N	30A	N	-	+	
30	W.L.B	65	32,05	5	N	S	N	15A	N	-	+	

GRUPO A1 - PACIENTES COM PÓLIPOS SEM ATIPIAS E p 53(-) E PTEN (+)												
N.º		IDADE	I.M.C	G.P.A	FUMANTE	H.A.S	D.M	AMENO	POLIPO ATIPIA	p 53	PTEN	ADENO CARCINOMA
31		63	38,78	5	N	S	N	18A	N	-	+	
32		63	24,13	2/2	N	S	N	13A	N	-	+	
33		57	31	3	N	S	N	7A	N	-	+	
34		52	24,89	2	N	N	N	3A	N	-	+	
35		48	20,69	3/1	S	N	N	N	N	-	+	
36		52	24,93	2	N	N	N	3A	N	-	+	
37		65	24,13	2/2	N	S	S	13A	N	-	+	
38		65	32,05	5	N	S	N	15A	N	-	+	
39		63	38,28	5	N	S	N	13A	N	-	+	
40		52	21,32	2	N	N	N	4A	N	-	+	
42	A.G.S.A	73	28,16	5	N	S	N	23A	N	-	+	
43	C.A	72	31	3	N	S	N	20A	N	-	+	
44	A.B.A	70	29	2	N	S	N	20A	N	-	+	
45	M.C.A	46	24,5	2	N	N	N	N	N	-	+	
46	S.L.C	53	29	2	N	N	N	N	N	-	+	
47	G.R,A	60	30	2	N	S	N	10A	N	-	+	
48	M.S.C	53	38	3	N	S	N	13A	N	-	+	
49	M.M.A.B	71	30	2	N	S	N	21A	N	-	+	
50	E.T.S	71	31	2	N	N	N	21A	N	-	+	

51	L.P.C	40	26,6	2	N	S	S	30A	N	-	+	
52	A.C	69	31	3	N	N	N	19A	N	-	+	
53	U.F.T	40	29	1	N	N	N	N	N	-	+	
54	M.I.P	60	26	2	N	S	N	N	N	-	+	
55	Z.P.X	63	32	1	N	S	N	13A	N	-	+	
56	I.A.K	64	26	1	N	S	N	14A	N	-	+	
57	A.P.G	73	25,4	2	N	S	N	20A	N	-	+	
58	S.S.Q	51	30,5	2	N	S	N	1A	N	-	+	
59	Y.N	53	29	1	N	S	N	3A	N	-	+	
60	J.K.Q	53	31	2	N	S	N	3A	N	-	+	

GRUPO A1 - PACIENTES COM PÓLIPOS SEM ATIPIAS E p 53(-) E PTEN (+)												
NÚM.	NOME	IDADE	I.M.C	G.P.A	FUMANTE	H.A.S	D.M	AMENO	POLIPO ATIPIA	p 53	PTEN	ADENO CARCINOMA
61	A.M.G	63	30	1	N	N	N	13A	N	-	+	
62	M.M.P	40	31	3	S	N	N	N	N	-	+	
63	I.M.P	56	30	1	N	N	N	6A	N	-	+	
64	T.C.M	65	26	2/1	N	S	N	20A	N	-	+	
65	F.F.G	45	24	2	S	N	S	N	N	-	+	
66	E.J.M	81	27	2/1	S	N	N	30A	N	-	+	
67	J.C	67	28	3	N	N	N	17A	N	-	+	
68	G.K.M	53	24	0	N	N	N	3A	N	-	+	
69	N.R.L	59	31	2	N	N	N	9A	N	-	+	
70	C.R.F	65	29	0	N	S	N	10A	N	-	+	
71	D.M.A	67	27	1	N	S	N	10A	N	-	+	
72	L.S.M	52	31	2	N	S	N	2A	N	-	+	
73	G.M.P	46	29,3	1	N	N	N	N	N	-	+	
74	C.Z.J	59	23,04	4	N	N	N	9A	N	-	+	
75	F.S	99	30,8	1	N	N	N	N	N	-	+	
76	J.O.P	46	26,6	1/1	N	S	N	N	N	-	+	
77	L.G.U	59	24,6	2	N	N	N	9A	N	-	+	
78	B.V.R	40	24,8	0	N	N	N	N	N	-	+	
79	D.R.N	42	23,4	2	S	N	N	N	N	-	+	
80	S.N	58	39,74	2	N	S	S	8A	N	-	+	

GRUPO A2 - PACIENTES COM PÓLIPOS SEM ATIPIA E p 53(+) E PTEN (+)												
NÚM.	NOME	IDADE	I.M.C	G.P.A	FUMANTE	H.A.S	D.M	AMENO	POLIPO ATIPIA	p 53	PTEN	ADENO CARCINOMA
1	D.C.L	53	21,7	2	N	S	N	4A	N	+	+	+
2	R.B	81	28,71	6/1	N	S	N	28A	N	+	+	+
3	I.C.S	69	26,95	3/1	N	N	N	30A	N	+	+	
4	S.E.A	65	31,11	4 /1	N	N	S	15A	N	+	+	
5	S.M	61	26,04	3	N	N	N	11A	N	+	+	
6	R.R.S	89	32,05	3	N	S	N	39A	N	+	+	
7	A.P.T	55	28	2	N	N	N	5A	N	+	+	
8	S.M.R	61	30	2	N	S	N	11A	N	+	+	
9	M.I.R	56	30	1	N	N	S	6A	N	+	+	
10	V.P.S	48	30	0	N	N	N	N	N	+	+	
11	D.B	56	29	2	N	S	N	6A	N	+	+	
12	O.C.J	46	22,6	2	N	N	N	N	N	+	+	
13	F.L.P	70	32,93	4/1	N	S	N	20A	N	+	+	
14	Q.J	55	28	2	N	N	N	5A	N	+	+	
15	M.D.P	60	30	2	N	N	S	10A	N	+	+	
16	R.M.U	61	30	2	N	S	N	11A	N	+	+	
17	F.A	56	30	1	N	N	S	6A	N	+	+	
18	Z.P.G	48	30	0	N	N	N	N	N	+	+	
19	D.R.A	61	28,52	2	N	S	N	10A	N	+	+	
20	P.F	70	32,93	4/1	N	S	N	20A	N	+	+	

GRUPO A3 -PACIENTES COM PÓLIPO SEM ATIPIA E p 53(+) E PTEN (-)												
N.Ú.M.	NOME	IDADE	I.M.C	G.P.A	FUMANTE	H.A.S	D.M	AMENO	POLIPO ATIPIA	p 53	PTEN	ADENO CARCINOMA
1	U.M.J	63	30	1	N	N	N	13A	N	+	-	+
2	E.I.M	40	31	3	S	N	N	N	N	+	-	
3	M.C.R.T	65	26	2/1	N	S	N	20A	N	+	-	+
4	J.T.R	45	24	2	S	N	S	N	N	+	-	+
5	E.B.N	67	28	3	N	N	N	17A	N	+	-	
6	L.C.A	53	24	0	N	N	N	3A	N	+	-	
7	S.A.R	59	31	2	N	N	N	9A	N	+	-	
8	S.M.J	65	29	0	N	S	N	10A	N	+	-	
9	R.H.U	67	27	1	N	S	N	10A	N	+	-	
10	L.N.V	52	31	2	N	S	N	2A	N	+	-	
11	L.K.R	54	29,2	3/1	N	S	N	4A	N	+	-	
12	T.A.F	46	29,3	1	N	N	N	N	N	+	-	
13	Z.P.Q	59	23,04	4	N	N	N	9A	N	+	-	
14	D.P.G	69	30,8	1	N	N	N	N	N	+	-	

GRUPO A4 - PACIENTES COMPÓLIPO SEM ATIPIA E p 53( - ) E PTEN ( - )												
NÚM.	NOME	IDADE	I.M.C	G.P.A	FUMANTE	H.A.S	D.M	AMENO	POLIPO ATIPIA	p 53	PTEN	ADENO CARCINOMA
1	J.M.C	45	24,9	0	N	N	N	N	N	-	-	+
2	E.L.L	46	26,6	1/1	N	S	N	N	N	-	-	
3	L.G.U	59	24,6	2	N	N	N	9A	N	-	-	
4	V.C.A	42	23,4	2	S	N	N	N	N	-	-	
5	S.C.F	58	39,74	2	N	S	S	8A	N	-	-	
6	I.G.T	53	31	2	N	S	N	3A	N	-	-	

GRUPO B1 - PACIENTES COM PÓLIPOS COM ATIPIA E p 53(-) E PTEN (+)												
N.º	NOME	IDADE	I.M.C	G.P.A	FUMANTE	H.A.S	D.M	AMENO	POLIPO ATIPIA	p 53	PTEN	ADENO CARCINOMA
1	A.S.Z	65	38,51	4	N	S	S	10A	S	-	+	+
2	R.A.R	61	28	2	S	S	N	15A	S	-	+	
3	S.R.M	67	26,45	2/1	N	N	N	5A	S	-	+	
4	J.J.M	67	26,11	0	S	S	S	18A	S	-	+	
5	N.B	53	21,34	3	N	N	N	4A	S	-	+	
6	L.M.R	82	26,77	5	N	N	S	22A	S	-	+	
7	M.B	71	31	3	N	S	N	20A	S	-	+	
8	E.L.N	54	25	2	N	S	N	4A	S	-	+	
9	L.I.R	72	24	3	N	S	N	22A	S	-	+	
10	S.G	70	26	3	N	N	N	20A	S	-	+	
11	E.M.S	59	28	3	N	S	N	9A	S	-	+	
12	U.D.V	69	25	0	N	N	N	10A	S	-	+	
13	H.B.M	54	29,2	3/1	N	S	N	4A	S	-	+	
14	J.C.H	45	24,9	0	N	N	N	N	S	-	+	
15	G.A.B	60	26	2	N	S	N	N	S	-	+	
16	G.M.A	63	32	1	N	S	N	13A	S	-	+	
17	W.F.L	64	26	1	N	S	N	14A	S	-	+	

18	Y.M.S	73	25,4	2	N	S	N	20A	S	-	+	
19	I.Y.T	51	30,5	2	N	S	N	1A	S	-	+	
20	J.L.M	53	29	1	N	S	N	3A	S	-	+	
21	N.P.M	53	31	2	N	S	N	3A	S	-	+	

GRUPO B2 - PACIENTES COM PÓLIPOS COM ATIPIA E p 53(+) E PTEN (+)												
NÚM.	NOME	IDADE	I.M.C	G.P.A	FUMANTE	H.A.S	D.M	AMENO	POLIPO ATIPIA	p 53	PTEN	ADENO CARCINOMA
1	R.C.B	60	33,61	2	S	S	N	10A	S	+	+	+
2	I.P.C	81	27,2	8	N	S	S	25A	S	+	+	+
3	T.C.R	62	31,24	5	N	N	N	13A	S	+	+	+
4	L.B.	73	30	2	N	N	N	23A	S	+	+	+
5	D.B	73	28,16	5	N	S	N	23A	S	+	+	
6	F.C.C	40	27	2	N	S	N	N	S	+	+	
7	L.P.A	60	30	2	N	N	S	10A	S	+	+	
8	F.C.D	67	28	2	N	S	S	10A	S	+	+	
9	A.A.C	61	28,52	2	N	S	N	10A	S	+	+	
10	Z.F	40	27	2	N	S	N	N	S	+	+	
11	D.O.L	67	28	2	N	S	S	10A	S	+	+	

GRUPO B3 -PACIENTES COM PÓLIPO COM ATIPIA E p 53(+) E PTEN (-)												
NÚM.	NOME	IDADE	I.M.C	G.P.A	FUMANTE	H.A.S	D.M	AMENO	POLIPO ATIPIA	p 53	PTEN	ADENO CARCINOMA
1	I.S.F.R	56	30	1	N	N	N	6A	S	+	-	+
2	P.J.S	81	27	2/1	S	N	N	30A	S	+	-	+
3	B.B.C	69	25	0	N	N	N	10A	S	+	-	
4	G.J.L	56	29	2	N	S	N	6A	S	+	-	

GRUPO B4- PACIENTES COM PÓLIPO COM ATIPIA E p 53( - ) E PTEN ( - )												
N.º	NOME	IDADE	I.M.C	G.P.A	FUMANTE	H.A.S	D.M	AMENO	POLIPO ATIPIA	P 53	PTEN	ADENO CARCINOMA
1	M.C.O	46	22,6	2	N	N	N	N	S	-	-	
2	B.S.A	40	24,8	0	N	N	N	N	S	-	-	
3	H.L.O	53	29	1	N	S	N	3A	S	-	-	+

TOTAL( T ) = 159 PACIENTES COM PÓLIPOS ENDOMETRIAIS												
IMUNOISTOQUIMICA		X = 120 = 75,41% PÓLIPOS SEM ATIPIAS					Y = 39 = 24,53% PÓLIPOS COM ATIPIAS					
GRUPOS		PACIENTES	%	ADENOCARCINOMA	%	G		PACIENTES	%	ADENOCARCINOMA	%	
A1	P 53( - ) PTEN ( + )	80	66,60	1	1,25	B1	P 53( - ) PTEN ( + )	21	53,89	1	4,75	
A2	P53 ( + ) PTEN ( + )	20	16,60	2	10	B2	P53 ( + ) PTEN ( + )	11	28,2	4	36,3	
A3	P53 ( + ) PTEN ( - )	14	11,60	3	21,4	B3	P53 ( + ) PTEN ( - )	4	10,2	2	50	
A4	P 53( - ) PTEN ( - )	6	5,1	1	16,6	B4	P 53( - ) PTEN ( - )	3	7,69	1	33,3	
TOTAL		120		7	5,8	T		39		8	20,6	

# **Estudo pela imunoexpressão da proteína p53 e do PTEN nos Pólipos Endometriais**

- 🌐 [www.atenaeditora.com.br](http://www.atenaeditora.com.br)
- ✉️ [contato@atenaeditora.com.br](mailto:contato@atenaeditora.com.br)
- 📷 [@atenaeditora](https://www.instagram.com/atenaeditora)
- 👤 [www.facebook.com/atenaeditora.com.br](https://www.facebook.com/atenaeditora.com.br)

# **Estudo pela imunoexpressão da proteína p53 e do PTEN nos Pólipos Endometriais**

- 🌐 [www.atenaeditora.com.br](http://www.atenaeditora.com.br)
- ✉️ [contato@atenaeditora.com.br](mailto:contato@atenaeditora.com.br)
- 📷 [@atenaeditora](https://www.instagram.com/atenaeditora)
- ⬇️ [www.facebook.com/atenaeditora.com.br](https://www.facebook.com/atenaeditora.com.br)