



**FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA**

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE Mestrado Integrado em Medicina**

**MARIA JOÃO BARROS RIOS DA FONSECA**

***O PAPEL DA OBESIDADE E INFERTILIDADE COMO  
FACTORES DE RISCO DO CANCRO DO  
ENDOMÉTRIO***

**ARTIGO DE REVISÃO**

**ÁREA CIENTÍFICA DE GINECOLOGIA**

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:**

**PROFESSOR DOUTOR FERNANDO MOTA**

**MARÇO/2012**

## Resumo

---

**INTRODUÇÃO:** Nas últimas décadas, tem-se assistido a um aumento da incidência de cancro endometrial, sendo já o quarto cancro mais frequente em mulheres e o mais comum do tracto genital feminino, em países desenvolvidos. Dada a ausência de exames complementares com especificidade e relação custo-efectividade adequados à implementação de programas de rastreio, a prevenção primária, com identificação e controlo dos factores de risco é essencial na prevenção desta patologia.

**OBJECTIVOS:** Este trabalho tem como objectivo o estudo dos mecanismos fisiopatológicos pelos quais a obesidade e a infertilidade constituem factores de risco para o desenvolvimento de cancro do endométrio e as mulheres em que este risco é mais acentuado.

**DESENVOLVIMENTO:** A infertilidade e a obesidade sujeitam o endométrio a estimulação estrogénica prolongada, sem oposição progestativa eficiente, o que promove a proliferação endometrial e favorece o desenvolvimento de cancro do endométrio. Nas últimas décadas, têm sido implicados novos mecanismos fisiopatológicos nesta carcinogénese.

Pensa-se que factores associados à obesidade, como alterações das hormonas endógenas, insulinoresistência, hiperinsulinémia, alterações da secreção de adipocinas e aumento da resposta inflamatória possam desempenhar um papel importante no desenvolvimento de cancro do endométrio.

Algumas formas de infertilidade feminina, ao induzirem desequilíbrios hormonais, podem contribuir para o surgimento de cancro endometrial. Tratamentos de fertilidade a que algumas destas mulheres são submetidas, poderão estar também associados a um maior risco desta patologia.

**CONCLUSÃO:** A obesidade constitui o principal factor de risco modificável para o desenvolvimento de cancro do endométrio. O risco de cancro endometrial num contexto de obesidade é mais significativo em mulheres pós-menopáusicas, com aumento de Índice de Massa Corporal  $\geq$  a 35% ao longo da idade adulta. O aumento da conversão periférica de estrogénios, a hiperinsulinémia e a alteração da secreção de adipocinas associam-se a um maior risco de cancro endometrial, podendo ser utilizados como marcadores de risco. Não há evidência científica que sugira que o aumento da resposta inflamatória constitua um factor de risco independente da obesidade no desenvolvimento de cancro endometrial.

Em relação à infertilidade, apenas há evidência de que os distúrbios associados a ciclos anovulatórios, como a Síndrome do Ovário Poliquístico, estejam associados a um aumento de risco de cancro endometrial. Vários estudos apontam, ainda, para a existência de aumento de risco desta patologia em mulheres submetidas a tratamentos de fertilidade com Citrato de Clomifeno. Porém, este assunto é alvo de controvérsia, sendo fundamental investigação adicional que comprove esta associação.

**PALAVRAS-CHAVE:** Cancro do endométrio, obesidade, infertilidade, agentes indutores de ovulação, factor de risco, Síndrome do Ovário Poliquístico.

## Abstract

---

**INTRODUCTION:** Over the past decades, there has been an increase in the incidence of endometrial cancer, which is now the fourth most common malignancy in women and the most common of the female genital tract, in developed countries. Given the inexistence of an specific and adequate exam to the implantation of screening programs, risk factors identification and control is essential to endometrial cancer prevention.

**OBJECTIVES:** The main purpose of this review is to study the physiopatologic mechanisms through which obesity and infertility increase the risk of endometrial cancer, and women who are at greater risk.

**DEVELOPMENT:** Infertility and obesity expose the endometrium to prolonged estrogenic stimulation, deficiently unopposed by progesterone, which leads to endometrial proliferation and favors the development of endometrial cancer. In recent decades, new factors have been implicated in this carcinogenesis.

Some factors associated with obesity, such as endogenous hormones changes, insulin resistance, hyperinsulinemia, impaired secretion of adipokines and increased inflammatory reaction, are thought to play an important role in the development of endometrial cancer.

Some feminine causes of infertility may increase the risk of endometrial cancer, due to hormone imbalances. Fertility treatments, to which some of those women are submitted, also appear to be associated with a greater risk of endometrial cancer.

**CONCLUSION:** Obesity is the major modifiable risk factor for the development of endometrial cancer. The risk of endometrial cancer with a background of obesity is greater in postmenopausal women, with an increase of Body Mass Index  $\geq 35\%$ , through the adulthood. The increased estrogen peripheral conversion, hiperinsulinemia and impaired secretion of

adipokines are associated with a greater risk of endometrial cancer, and appear to be reliable risk indicators. There isn't scientific evidence to support the role of inflammatory response as an independent risk factor of endometrial cancer.

In relation to infertility, there only is evidence of the association of anovulatory disorders, such as Polycystic Ovary Syndrome, with increased risk of endometrial cancer. Many studies indicate that there might be an association between treatment with Clomiphene Citrate and risk of endometrial cancer. However, this issue is still controversial, requiring additional investigation to confirm this association.

**KEY-WORDS:** Endometrial cancer, obesity, infertility, ovulatory induction agents, risk factor, Polycystic Ovary Syndrome.

## Abreviaturas e acrónimos

---

- ACS – Alto Comissariado da Saúde
- EUA – Estados Unidos da América
- FIGO – *International Federation of Obstetrics and Gynaecology*
- IARC – International Agency for Research on Cancer
- IGFBP – *Insulin Growth Factor Binding Protein*
- IGF-1 – *Insulin-like Growth Factor – 1*
- IL-6 – Interleucina – 6
- IL-12 – Interleucina – 12
- IMC – Índice de Massa Corporal
- L/A – Leptina/Adiponectina
- LH – Hormona Luteinizante
- OMS – Organização Mundial de Saúde
- PA – Perímetro abdominal
- PC – Perímetro da Coxa
- PCR – Proteína C Reactiva
- PCS – Prega Cutânea Subescapular
- RCA – Relação cintura/anca
- RE – Receptores de Estrogénio
- RP – Receptores de Progesterona
- RR – Risco Relativo
- SBHG – *Sex-Hormone Binding Globulin*

- SOP – Síndrome de Ovário Poliquístico
- TNF- $\alpha$  – Factor de Necrose Tumoral  $\alpha$
- VEGF – Factor de Crescimento do Endotélio Vascular
- 17 $\beta$ -HSD – 17 $\beta$ -Hidroxiesteróide Desidrogenase

## Índice

---

Introdução	8
Desenvolvimento	15
1. Obesidade	15
1.1. Factores antropométricos	18
1.2. Hormonas endógenas	20
1.3. Hiperinsulinémia e Insulin-like Growth Factor 1 (IGF-1)	25
1.4. Adipocinas	27
1.4.1. Leptina	28
1.4.2. Adiponectina	29
1.4.3. Relação Leptina/Adiponectina (L/A)	31
1.4.4. Interleucina 6 (IL-6)	31
2. Infertilidade	33
2.1. Agentes indutores da ovulação	39
Conclusão	42
Bibliografia	52

## Introdução

---

A incidência de Cancro do Endométrio tem vindo a aumentar na Europa, nos Estados Unidos da América (EUA) e noutras regiões do globo ao longo das últimas décadas. É, actualmente, o quarto cancro mais comum em mulheres, sendo apenas suplantado pelo cancro colo-rectal, da mama e do pulmão. De entre os 190000 casos de cancro do endométrio diagnosticados a cada ano, cerca de 40% ocorrem na Europa, sendo já a neoplasia maligna mais frequente do tracto genital feminino em países desenvolvidos. Estima-se que a sua incidência seja dez vezes superior nos EUA e na Europa quando comparada com a dos países em desenvolvimento.

O cancro do endométrio é, actualmente, o oitavo com maior taxa de mortalidade nos países desenvolvidos. Em 2008, foram contabilizados 40100 novos casos de cancro do endométrio e 7470 mortes relacionadas com esta patologia nos EUA. Já em 2011, estima-se que tenham sido diagnosticados 43470 novos casos de cancro endometrial, e que esta patologia tenha sido responsável por 7950 mortes (Purdie DM , 2003; Amant F et al., 2005; Evans T et al., 2011; Semaan A et al., 2012).

Apesar dos avanços registados na detecção precoce e tratamento desta patologia, tanto a incidência anual como a mortalidade por cancro do endométrio têm tido uma tendência crescente. Assim, enquanto a incidência e mortalidade de várias patologias do foro oncológico têm estabilizado ou, até mesmo, diminuído na última década, as taxas de cancro do endométrio não têm apresentado semelhante tendência (Amant F et al., 2005; Fader AN et al., 2009).

A incidência de cancro do endométrio em mulheres caucasianas dos EUA é de 24/100.000 mulheres (Van den Bosch T et al., 2011). Trata-se de uma patologia com

predomínio na pós-menopausa, com uma idade média de 61 anos à data do diagnóstico, no entanto, 15% dos casos são diagnosticados na pré-menopausa, tendo aproximadamente 5% destas mulheres idade inferior a 40 anos (Fader NA et al., 2009).

O cancro do endométrio pode ser dividido em 2 grupos – Tipo I e Tipo II – de acordo com a sua fisiopatologia, histologia e manifestações clínicas. O tipo I é responsável por cerca de 80% dos casos de cancro do endométrio. É um tumor do tipo endometrióide, estrógeno-dependente e surge habitualmente num contexto de hiperplasia endometrial prévia (Amant F et al., 2005).

O risco de desenvolver cancro endometrióide é maior em mulheres com elevados níveis circulantes de estrogénios biodisponíveis e níveis de progesterona circulante reduzidos. São vários os factores que ao longo da vida da mulher podem ser causa de hiperesterogenismo, aumentando significativamente o risco de desenvolver esta patologia (Tabela 1).

Deste modo, o efeito mitogénico dos estrogénios é insuficientemente contrabalançado pelo efeito antiproliferativo da progesterona, o que promove a instalação de hiperplasia endometrial, lesão precursora desta neoplasia (Key TJ et al., 1988; Evans T et al., 2011).

A progressão de hiperplasia endometrial para cancro endometrióide varia consoante o seu tipo histológico. Assim, o risco é de 1%, 3%, 8% e 28% para a hiperplasia simples sem atipia, hiperplasia complexa sem atipia, hiperplasia simples com atipia e hiperplasia complexa com atipia, respectivamente (Van den Bosch T et al., 2011).

**Tabela 1 Factores de risco de hiperplasia e cancro do endométrio**

<b>A. Factores endógenos</b>
1. Menarca precoce (estimulação estrogénica precoce)
2. Menopausa tardia (estimulação estrogénica tardia)
3. Obesidade (aumento da produção extraglandular de estrogénios e baixos níveis de SHBG, resultando num aumento dos níveis de estradiol livre)
4. Anovulação (estimulação estrogénica crónica com défice progestativo)
5. Nuliparidade (ausência do efeito dominante da progesterona durante os 9 meses de gravidez)
6. Tumores produtores de estrogénios (estimulação estrogénica crónica com défice progestativo)
7. Insulinorresistência/ diabetes mellitus (estimulação estrogénica crónica com défice progestativo)
8. Hiperandrogenémia (aumento da conversão periférica de androgénios em estrogénios, diminuição da SHBG, disfunção do ciclo menstrual e défice progestativo)
<b>B. Factores exógenos</b>
1. Terapêutica hormonal de substituição com componente exclusivamente estrogénico (estimulação estrogénica crónica com défice progestativo)
2. Tamoxifeno (estimulação estrogénica crónica com défice progestativo)

*Adaptado de Schindler AE et al., 2009*

Do ponto de vista genético, estes tumores estão associados a mutações dos oncogenes KRAS-2 e  $\beta$ -catenina, do gene supressor tumoral PTEN e instabilidade de microssatélites (Smid-Koopman E et al., 2000).

O cancro do endométrio do tipo não endometrióide, também designado Tipo II, é não estrógeno-dependente, surgindo habitualmente em mulheres magras, com atrofia endometrial e mais velhas do que no tipo endometrióide. Apresenta um fenótipo significativamente mais agressivo, sendo menos diferenciado, com frequente invasão profunda do miométrio, invasão metastática ganglionar e baixa sensibilidade aos progestativos, o que lhe confere um pior prognóstico (Amant F et al., 2005).

Mais de 90% das mulheres com cancro endometrial apresentam hemorragia genital anormal em fases precoces de doença. Esta apresentação clínica permite, muitas vezes, que o diagnóstico seja feito em estádios iniciais, o que se associa a um melhor prognóstico e sobrevivência (Bailey J and Murdoch J, 2004).

O estadiamento do cancro do endométrio é feito com base nos critérios da *International Federation of Obstetrics and Gynaecology* (FIGO) (Tabela 2).

O cancro do endométrio tem uma taxa global de sobrevivência a 5 anos de 80%. Apesar de se tratar de uma patologia com bom prognóstico no estágio I e II, com taxas de sobrevivência a 5 anos de 85% e 75%, respectivamente, quando o diagnóstico é feito em estádios avançados o prognóstico torna-se sombrio, com sobrevivência aos 5 anos de 45% no estágio III e de 25% no estágio IV (Van den Bosch T et al., 2011).

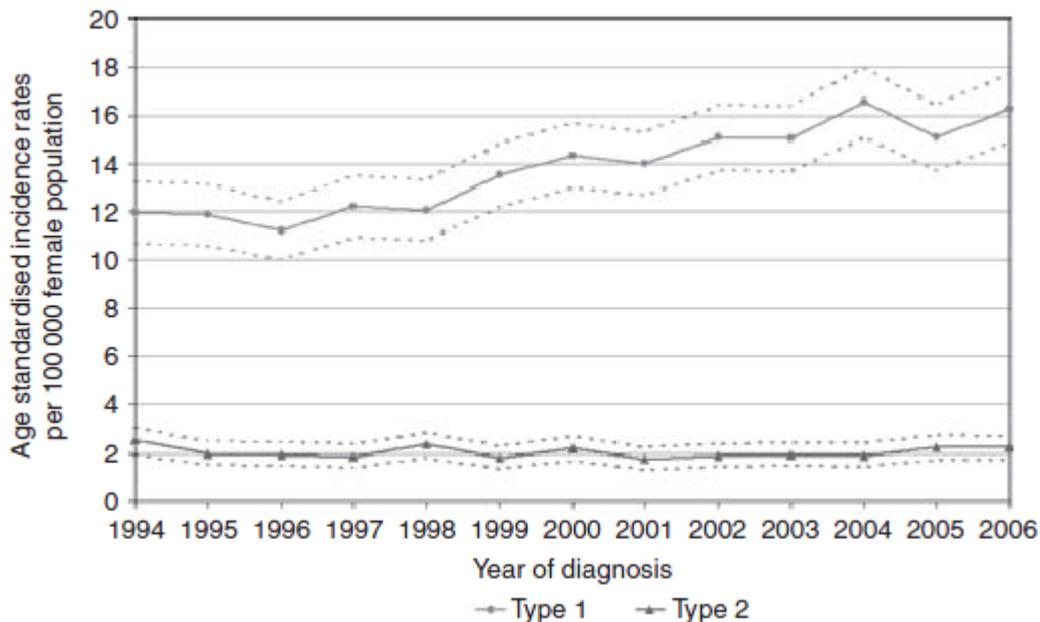
**Tabela 2 Estadiamento FIGO do Cancro do Endométrio**

<b>Estádio</b>	
<b>I</b>	Carcinoma confinado ao corpo uterino
<b>IA</b>	Sem invasão do miométrio ou invasão $\leq \frac{1}{2}$ do miométrio
<b>IB</b>	Invasão $\geq \frac{1}{2}$ do miométrio
<b>II</b>	Carcinoma com envolvimento do estroma cervical, mas confinado ao útero
<b>III</b>	Tumor com infiltração local/regional
<b>IIIA</b>	Invasão da serosa do corpo uterino e/ou anexos
<b>IIIB</b>	Envolvimento vaginal e/ou dos paramétrios
<b>IIIC</b>	Metástases ganglionares pélvicas e/ou para-aórticas
<b>IIIC1</b>	Invasão de gânglios pélvicos
<b>IIIC2</b>	Invasão de gânglios para-aórticos, independentemente da invasão ganglionar pélvica
<b>IV</b>	Invasão da bexiga e/ou mucosa intestinal, e/ou metástases à distância
<b>IVA</b>	Invasão da bexiga e/ou mucosa intestinal
<b>IVB</b>	Metástases à distância, incluindo as intra-abdominais e/ou adenopatias inguinais

*Adaptado de FIGO Committee on Gynecologic Oncology, 2009*

Apesar de corresponder apenas a 20% dos cancros do endométrio diagnosticados, o tipo não-endometrióide é responsável por aproximadamente 50% das recorrências e mortes por cancro do endométrio, com um prognóstico sombrio de 35% de sobrevivência aos 5 anos, independentemente do estágio (Evans T et al., 2011).

Estudos recentes revelam que o aumento da incidência de cancro do endométrio, que se tem vindo a verificar nas últimas décadas, ocorre sobretudo à custa do aumento de casos de cancro do tipo endometrióide, tendo-se assistido, nos últimos 12 anos, a uma estabilização da incidência de cancro endometrial do tipo II (Evans T et al., 2011) (Figura 1).



*Adaptado de Evans T et al., 2011*

**Figura 1** Evolução da incidência dos 2 tipos de cancro endometrial entre 1994 e 2006.

Para este facto contribuem vários aspectos relacionados com o estilo de vida e características demográficas dos países desenvolvidos. O aumento da esperança média de vida, a obesidade, estilo de vida sedentário, nuliparidade e uso de Tamoxifeno (modulador

selectivo dos receptores de estrogénios) no tratamento do cancro da mama, têm vindo a contribuir fortemente para o aumento da incidência de cancro do endométrio.

A obesidade é, actualmente, o factor de risco com maior associação ao desenvolvimento de cancro do endométrio do tipo I. Entre as mulheres diagnosticadas em idades jovens, muitas apresentam obesidade. Como factor de risco isolado, estima-se que seja responsável por aproximadamente 40% dos casos diagnosticados em países desenvolvidos.

A estimativa da gordura corporal de um individuo pode ser obtida através do Índice de Massa Corporal (IMC), que é dado pela razão entre o peso e altura, em  $\text{kg/m}^2$ . Assim, o diagnóstico de excesso de peso é feito para valores de  $\text{IMC} \geq 25\text{kg/m}^2$  e  $< 30\text{kg/m}^2$  e obesidade para valores  $\geq 30\text{kg/m}^2$  (Bergström A et al., 2001).

De acordo com Schmeler KM et al. (2005), uma porção elevada de mulheres com diagnóstico em idades mais jovens apresenta IMC elevado. No entanto, 25% destas mulheres têm peso normal. Num recente estudo de coorte, conduzido pelos mesmos autores, nas mulheres com IMC normal, a nuliparidade, história de infertilidade e ciclos menstruais irregulares estão associados a cancro do endométrio em 57%, 17% e 30% dos casos, respectivamente.

Assim sendo, em mulheres jovens, factores como a nuliparidade e infertilidade parecem desempenhar um papel importante no desenvolvimento de cancro endometrial.

De acordo com o Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine (2008), a infertilidade é definida como a incapacidade de conceber, após um ano de relações sexuais regulares e desprotegidas em mulheres com idade inferior a 35 anos, e após 6 meses em mulheres com idade superior a 35 anos.

A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que 15 a 20% dos casais em países desenvolvidos sofram de infertilidade, havendo uma causa identificável, exclusivamente feminina, em 37% dos casos.

Actualmente, acredita-se que vários factores relacionados com a infertilidade desempenhem um papel importante na carcinogénese endometrial. Deste modo, para além da causa de infertilidade subjacente, a incapacidade persistente de conceber (que se traduz em nuliparidade) e o recurso a certos tratamentos de fertilidade a que estas mulheres são submetidas podem contribuir para o surgimento de desequilíbrio hormonal, facilitando a proliferação celular e desenvolvimento de cancro endometrial.

Embora o cancro endometrial seja habitualmente diagnosticado em estádios iniciais e mais favoráveis de doença, este cancro pode atingir elevados níveis de morbilidade e mortalidade quando diagnosticado tardiamente, pelo que o conhecimento e alerta da comunidade médica para determinados factores de risco constitui uma potente ferramenta na prevenção primária e diagnóstico precoce desta patologia (Evans T et al., 2011; Semaan A et al., 2012).

Posto isto, pretende-se com o presente estudo proceder à revisão da literatura subordinada ao cancro do endométrio e aos mecanismos fisiopatológicos pelos quais a obesidade e infertilidade promovem o desenvolvimento desta patologia.

## Desenvolvimento

---

### 1. OBESIDADE

A obesidade é definida como o resultado clínico de um balanço energético positivo, em que o conteúdo calórico dos nutrientes ingeridos através da dieta ultrapassa largamente a energia consumida pelo organismo. Este facto traduz-se num excesso de gordura corporal (Mastorakos G et al., 2010).

Dada a dificuldade em determinar com exactidão a gordura corporal de cada individuo, recorre-se frequentemente ao cálculo do IMC, que é dado pela razão entre o peso e altura, em  $\text{kg/m}^2$ .

Nas últimas décadas tem-se assistido a um aumento significativo e alarmante da prevalência de obesidade ( $\text{IMC} \geq 30\text{kg/m}^2$ ). Actualmente, a obesidade está entre as 5 condições médicas mais frequentemente diagnosticadas nos países ocidentais, estimando-se que cerca de 1 bilião de adultos em todo o mundo tenha excesso de peso ( $\text{IMC} \geq 25\text{kg/m}^2$  e  $< 30\text{kg/m}^2$ ) (Santana P et al., 2009). Assim, a obesidade é hoje encarada como um problema de saúde pública, atingindo proporções epidémicas. Em 2007, 31% da população dos EUA era obesa e 35% tinha excesso de peso (Viola AS et al., 2008).

À semelhança dos EUA e da Europa, tem-se assistido, em Portugal, a um aumento da prevalência de obesidade. De acordo com dados de 2008 do Alto Comissariado da Saúde (ACS), em 1996, Portugal tinha uma prevalência de obesidade de 11,4% nas mulheres e 10,3% nos homens. Num período de 10 anos, houve um incremento de 43,9% e 55,3% de população obesa em mulheres e homens, respectivamente. Estima-se que 1 em cada 2 adultos portugueses sofram de obesidade ou excesso de peso.

Segundo Kruijsdijk RCM et al. (2009) a obesidade desempenha um importante papel no desenvolvimento de várias patologias do foro oncológico, estando também associada a elevadas taxas de morbimortalidade. Em 2003, aproximadamente 20% das mortes femininas por cancro nos EUA, foram atribuídas ao excesso de peso e obesidade (Calle EE et al., 2003).

Em 2002, a International Agency for Research on Cancer (IARC) classificou como convincente a evidência da associação entre a obesidade e o cancro do endométrio, tendo sido um dos primeiros cancros em que se verificou esta associação e num dos quais ela é mais marcada (Fader AN et al., 2009; Reeves GK et al., 2007; Friedenreich C et al., 2007).

Um recente estudo de coorte multiétnico levado a cabo por Park SL et al. (2010) estudou a relação entre o ganho ponderal ao longo da vida adulta e o risco de desenvolver cancro do endométrio. Os autores concluíram que, mulheres com um IMC  $\geq 21,897 \text{ Kg/m}^2$  aos 21 anos de idade, e com um aumento de IMC  $\geq 35\%$  ao longo da vida adulta, apresentam um risco relativo (RR) de 4,12 de vir a desenvolver cancro do endométrio em comparação com o grupo de referência, em que a variação de IMC se situou entre os -5 e 5%.

Estes dados são concordantes com os obtidos por Schouten LJ et al. (2004) e Friedenreich C et al. (2007), que apontam para um aumento de risco de cancro do endométrio de 1,75 em mulheres que, desde os 20 anos de idade, tenham tido um ganho ponderal superior a 20 Kg (Friedenreich C et al., 2007) ou aumento de IMC superior a  $8\text{Kg/m}^2$  (Schouten LJ et al., 2004).

Adicionalmente, Reneham AG et al. (2008) concluíram, numa recente meta-análise, que um aumento de IMC na ordem dos  $5\text{kg/m}^2$  aumenta em 1,59 o risco de uma mulher vir a desenvolver cancro do endométrio.

Park SL et al. (2010), concluíram ainda haver diferenças significativas entre várias etnias, no que diz respeito ao ganho ponderal durante a vida adulta, e o aumento de risco do cancro do endométrio. De facto, os dados deste estudo indicam que, em mulheres afroamericanas e caucasianas, o risco acrescido de desenvolvimento de cancro do endométrio ocorre a partir de um aumento de  $IMC \geq 35\%$ . Na população nipónica, o aumento de risco é notório para ganhos ponderais muito inferiores ( $\geq 5\%$  do IMC).

Num estudo caso-controlo conduzido por Lu L et al. (2011), com a inclusão de 668 casos de cancro do endométrio e 674 controlos, os autores propuseram-se a avaliar, não só o impacto que o aumento do IMC tem, ao longo da vida, no desenvolvimento de cancro do endométrio, mas igualmente as décadas da vida em que o ganho ponderal pode ter maior relevância e estar associado a um maior risco.

Os autores concluíram que quanto mais cedo na vida da mulher ocorre o aumento ponderal, mais precoce tende a ser a idade de diagnóstico desta patologia. De facto, segundo dados do estudo, para mulheres com um aumento de IMC superior a 35% entre a segunda e terceira décadas de vida, a idade média de diagnóstico ronda os 52 anos de idade, enquanto que em mulheres com aumento de IMC de 5% no mesmo período de tempo, a idade média de diagnóstico é 62,5. A relação entre ganho ponderal ao longo das décadas e maior precocidade de incidência de cancro do endométrio vai-se esbatendo ao longo das décadas, sendo que entre a quinta e sexta décadas de vida, a diferença de idades de diagnóstico situa-se nos 4 anos, valor que já não é estatisticamente significativo.

Os resultados deste estudo sugerem, assim, um poderoso efeito cumulativo de um excesso de gordura corporal prolongado no tempo e o risco de cancro do endométrio, podendo um ganho ponderal considerável em idades jovens (terceira e quarta décadas de vida)

condicionar um diagnóstico mais precoce desta patologia, sobretudo em mulheres cujo excesso de peso se mantenha ou sofra exacerbação ao longo da vida (Lu L et al., 2011).

Embora contribuindo como factor de risco para o desenvolvimento de diversas neoplasias malignas, os mecanismos através dos quais a obesidade promove a tumorigénese variam consoante o tipo de cancro em questão (Fader AN et al., 2009).

O aumento da incidência de cancro do endométrio associado à obesidade deve-se a um conjunto de factores metabólicos, endocrinológicos e indução da produção de vários peptídeos e hormonas esteróides. Estes mecanismos promovem alterações a nível endometrial, promovendo a sua proliferação e degenerescência maligna (Fader AN et al., 2009; Schmandt RE et al., 2011).

### **1.1. Factores antropométricos**

Vários estudos da década de 1990 propuseram-se a avaliar a associação entre obesidade, excesso de peso e a distribuição da gordura corporal, com o risco de desenvolver cancro do endométrio.

Para avaliar a distribuição de gordura corporal, os vários autores recorreram a medidas como o IMC, perímetro da coxa (PC), perímetro abdominal (PA), relação cintura:anca (RCA) e prega cutânea subescapular (PCS) (Folsom AR et al., 1989; Elliot EA et al., 1990; Austin H et al., 1991; Schapira DV et al., 1991; Shu et al., 1992; Swanson et al., 1993; Folsom AR et al., 2000; Xu WH et al., 2005; Friedenreich et al., 2007; Reeve set al., 2011).

A relação entre a distribuição de gordura corporal e um maior risco de vir a desenvolver cancro do endométrio é ainda controversa. Apesar de ser clara a existência de

uma relação positiva entre as várias medições antropométricas e um aumento de risco de surgimento desta patologia, esta associação perde, muitas vezes, a sua significância estatística quando ajustada ao IMC (Folsom AR et al., 2000; Friedenreich C et al., 2007; Reeves KW et al., 2011).

Vários estudos confirmam a associação entre cancro do endométrio e a RCA, com um aumento de risco de 33% para mulheres com  $RCA \geq 0,8530$ , em comparação com aquelas que apresentam uma  $RCA < 0,7554$  (Reeves KW et al., 2011). No entanto, após ajuste do IMC, esta associação perde a sua significância estatística na maioria dos estudos (Folsom AR et al., 2000; Friedenreich C et al., 2007; Reeves KW et al., 2011).

Em oposição, estudos caso-controlo conduzidos por Iemura A et al. (2000), Xu WH et al. (2005) e Xu WH et al. (2006), os dois últimos em população asiática, concluíram que esta associação se mantém estatisticamente significativa, mesmo após ajuste do IMC, verificando-se que, quando comparadas com os controlos, mulheres com  $RCA > 0,855$  apresentam um risco 3,5 vezes superior.

Friedenreich C et al. (2007), conduziram um estudo de coorte europeu, com inclusão de cerca de 220000 mulheres. Neste estudo, com um follow up médio de 7 anos, os autores propuseram-se a avaliar vários parâmetros antropométricos em mulheres pré e pós-menopáusicas, com o objectivo de averiguar quais os factores que conferem maior risco de cancro do endométrio e quais as mulheres mais susceptíveis.

Os autores concluíram haver uma associação estatisticamente significativa, mesmo após ajuste para o IMC, entre um aumento do PA e cancro do endométrio. De facto, mulheres com um  $PA \geq 88\text{cm}$  apresentam um risco relativo de 1,50, quando comparadas com controlos

(PA  $\leq$ 80cm). No entanto, após ajuste de IMC, medidas antropométricas como o PC, PCS e a RCA não se revelaram estatisticamente significativas (Friedenreich C et al., 2007).

Após estratificação das mulheres em pré e pós-menopáusicas, os dados do mesmo estudo sugerem que o aumento de peso na idade adulta está mais associado a um aumento de risco em mulheres pós-menopáusicas. O aumento do IMC e PC associam-se a um maior risco de cancro do endométrio sobretudo em mulheres pós-menopáusicas, enquanto factores antropométricos como o PA e RCA parecem ter um maior impacto no aumento de risco em mulheres pré-menopáusicas (Friedenreich C et al., 2007).

A associação positiva entre obesidade e risco de cancro do endométrio parece ser mais proeminente em mulheres que nunca fizeram contracepção hormonal e não sujeitas a terapêutica hormonal de substituição na pós-menopausa (Friedenreich et al., 2007).

## **1.2. Hormonas endógenas**

Os estrogénios e a progesterona desempenham um papel activo, a nível endometrial, no controlo da sua proliferação. Estas hormonas esteróides exercem a sua função através de receptores de estrogénio (RE) e receptores de progesterona (RP), respectivamente (Ito K et al., 2007).

Existem múltiplas fontes de estrogénios (intrínsecas e extrínsecas), que podem influenciar os seus níveis circulantes (Tabela 3). Ao longo da vida reprodutiva da mulher, as células da camada granulosa dos ovários são a principal fonte de estrogénios. Os estrogénios apresentam-se como um conhecido promotor de crescimento endometrial, estimulando a sua proliferação. A progesterona assume, a nível endometrial, um papel oposto, antiproliferativo,

conferindo ao endométrio protecção contra os efeitos mitogénicos dos estrogénios (Graham JD and Clarke CL, 1997).

### **Tabela 3 Fontes de estrogénios**

1. Produção e secreção glandular (ovário)
2. Metabolismo esteróide extraglandular. Conversão de androgénio em estrogénio em vários tecidos do organismo, pela acção da enzima aromatase
3. Activação dos estrogénios nos tecidos pela conversão de estrona em estradiol
4. Inactivação dos estrogénios pela conversão de estradiol em estrona
5. Estrogénios exógenos
6. Xenoestrogénios

---

*Adaptado de Schindler AE et al., 2009*

O endométrio é um tecido hormono-dependente, cujos componentes, crescimento celular e remodelação respondem aos níveis circulantes de hormonas esteróides durante o ciclo ovulatório normal. Ao longo da idade fértil da mulher, em condições ditas normais, o aumento dos níveis circulantes de estradiol, durante a fase folicular do ciclo menstrual, promove a proliferação celular e crescimento do tecido endometrial, de aproximadamente 2mm (após a fase de reparação pós-menstrual) até 10-12mm, no período peri-ovulatório (Giudice LC, 2006).

Após a ovulação, com o aumento dos níveis plasmáticos de progesterona, o endométrio sofre várias alterações, incluindo a inibição da proliferação endometrial, da síntese de DNA e da actividade mitótica celular. A progesterona reduz, ainda, a produção de receptores de estrogénio e a conversão de estrona na sua forma biologicamente activa, o estradiol (Schindler AE, 2009).

Nesta fase do ciclo, tem inicio a diferenciação celular, com vista à implantação do produto de concepção. A inibição da proliferação endometrial, a cargo de genes regulados

pela progesterona, leva a uma “*down-regulation*” dos receptores de estrogénio a nível epitelial e indução de enzimas metabolizadoras de estrogénios (sulfotransferase e 17 $\beta$ -hidroxiesteróide desidrogenase tipo 2), que diminuem a acção do estradiol no endométrio. A progesterona é ainda responsável pelo “*down-regulation*” dos receptores de androgénios no epitélio e estroma endometrial (Giudice LC, 2006).

Na ausência de implantação embrionária, as baixas concentrações de estradiol e progesterona promovem um estado de inflamação local, com apoptose celular e aumento da produção de metaloproteases e prostaglandinas, resultando este processo na descamação endometrial, que se traduz na menstruação (Giudice LC, 2006).

No cancro do endométrio, principalmente do tipo endometrióide, a exagerada exposição endometrial a estrogénios de origem intrínseca e/ou extrínseca, leva à perda do normal equilíbrio hormonal, ficando o endométrio exposto a elevados níveis de estrogénios, sem eficaz oposição progestativa.

Nas mulheres pós-menopáusicas, quando cessa a produção de estrogénios pelo ovário, a sua principal fonte é a conversão periférica de androgénios, tendo o tecido adiposo um importante papel no desempenho desta função (Allen NE et al., 2008; Boon WC et al., 2010).

Após a menopausa, os androgénios, produzidos pela glândula suprarrenal e ovários, são convertidos em estrona no tecido adiposo, pela acção do enzima aromatase. Posteriormente, a estrona é convertida em estradiol pela acção do enzima 17 $\beta$ -Hidroxiesteróide desidrogenase (17 $\beta$ -HSD) presente nos tecidos periféricos (Simpson ER et al., 1981).

A aromatase é produzida pelas células mesenquimatosas do estroma, incluindo células precursoras dos adipócitos e, em menor grau, os próprios adipócitos maduros. Os níveis de

aromatase aumentam em função da idade e grau de obesidade, o que explica o aumento de estrogénios em circulação observado em mulheres pós-menopáusicas e obesas (Simpson ER et al., 1987).

Deste modo, as alterações do metabolismo das hormonas endógenas, presentes em mulheres com excesso de peso e obesidade, promovem a exposição do endométrio à acção estrogénica sem oposição progestativa, sendo este o principal factor responsável pela associação da obesidade a um maior risco de cancro do endométrio (Fader AN et al., 2009).

Para além de promover um aumento de estrogénios em circulação, a obesidade está associada a um aumento de insulina. A insulina inibe a síntese de “*Sex-hormone binding globulin*” (SHBG), uma proteína que se liga fortemente ao estradiol e à testosterona, impedindo a sua livre difusão para os tecidos-alvo (Plymate SR et al., 1988; Schindler AE, 2009). Com a diminuição da síntese de SHBG, pela acção da insulina, aumentam as concentrações sanguíneas de estradiol e testosterona livres, capazes de facilmente se difundirem para os tecidos-alvo (Allen NE et al., 2008).

O mecanismo exacto pelo qual os estrogénios levam a uma transformação do endométrio normal em hiperplásico, sofrendo, posteriormente, degenerescência maligna não é ainda totalmente conhecido. Porém, a hipótese mais aceite no seio da comunidade científica, sugere que a estimulação estrogénica crónica associada a um défice da acção da progesterona promove uma mitogénese constante, o que contribui para a criação de um ambiente favorecedor de lesão endometrial (Kaaks R et al., 2002; Lacey JR Jr et al., 2008; Schindler AE, 2009).

Estudos prospectivos recentes (Ito K et al., 2007; Lacey JR JV et al., 2008), associam níveis plasmáticos elevados de estrogénios e androgénios (incluindo testosterona e níveis ligeiramente reduzidos de progesterona), a um maior risco de cancro do endométrio.

Por outro lado, resultados obtidos num recente estudo prospectivo de Allen NE et al. (2008), sugerem que um aumento dos níveis circulantes de testosterona livre e, em menor grau, testosterona total aumentam o risco de desenvolver cancro do endométrio na pós-menopausa. Parece ainda haver evidência de que os níveis de SHBG estejam inversamente relacionados com um aumento do risco de cancro. Estes dados vão de encontro aos resultados obtidos por Lukanova A et al. (2004).

Contrariamente ao que se verifica com os estrogénios, a testosterona parece não ter qualquer efeito directo na estimulação da proliferação do tecido endometrial, pelo que o seu papel na carcinogénese correlacionar-se-á, provavelmente, com a sua conversão periférica em estradiol (Tuckerman EM et al., 2000; Allen NE et al., 2008).

Num endométrio normal, durante a idade fértil, a progesterona contrabalança os efeitos proliferativos dos estrogénios, induzindo a diferenciação glandular e decidualização do estroma endometrial (Kaaks R et al., 2002; Schindler AE, 2009). Assim sendo, patologias acompanhadas de défices prolongados de progesterona promovem hiperplasia endometrial, aumentando o risco de malignização.

De entre as condições associadas a um défice de progesterona, são de destacar a nuliparidade, irregularidades dos ciclos menstruais e terapêutica hormonal de substituição prolongada, com componente exclusivamente estrogénico (Schindler AE, 2009).

### **1.3. Hiperinsulinémia e Insulin-like Growth Factor 1 (IGF-1)**

A obesidade acompanha-se de um aumento dos níveis circulantes de insulina e IGF-1. Estes agentes actuam como reguladores do metabolismo energético e do crescimento. Adicionalmente, parecem contribuir, em níveis elevados, para um aumento dos níveis de estrogénios endógenos e para a diminuição dos níveis circulantes de SHBG (Pollak M, 2008).

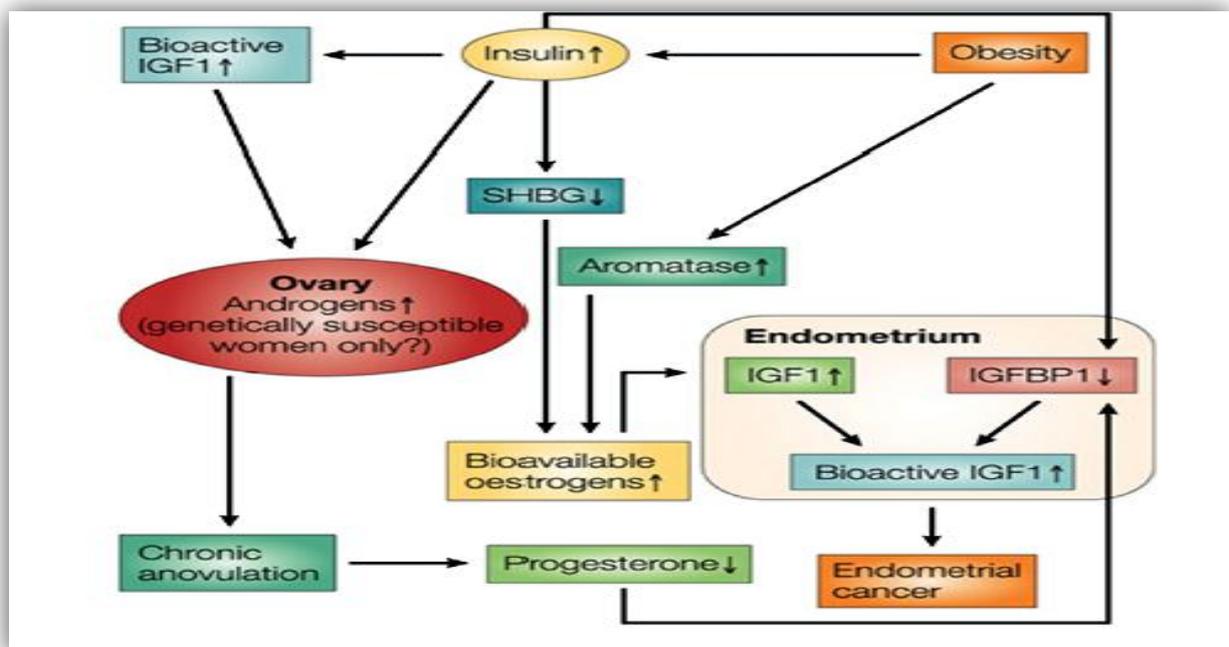
Em indivíduos obesos, o aumento de ácidos gordos em circulação, como consequência do armazenamento de triglicéridos no tecido adiposo, desencadeia insulinoresistência. Esta, por sua vez, vai ser responsável por um aumento da secreção pancreática de insulina (Weiderpass E et al., 2003; Eckel RH et al., 2005; Cust AE et al., 2007). A insulina comporta-se como um agente mitogénico e antiapoptótico, promovendo uma proliferação celular descontrolada. Este efeito proliferativo da insulina assume especial importância nesta patologia, uma vez que as linhas celulares do cancro do endométrio expressam receptores com alta afinidade para a insulina (Nagamani M et al., 1998).

A insulina promove a angiogénese pela indução da expressão do factor de crescimento do endotélio vascular (VEGF), estimula a actividade enzimática das glândulas e do estroma endometriais e ainda a expressão de aromatase. Sendo o estradiol um produto directo da enzima aromatase, ao aumentar a sua expressão, a insulina promove o aumento dos seus níveis circulantes, desencadeando um aumento da proliferação celular (Giudice LC, 2006).

Os níveis sistémicos de IGF-1 estão alterados na população obesa. Actualmente, são conhecidas seis “*IGF-1 binding-proteins*” (IGFBP) que se ligam a este factor, interferindo com a sua ligação aos receptores, e condicionando, assim, a sua bioactividade (Rosemarie E et al., 2011).

Grande parte do IGF-1 em circulação é produzido no fígado e circula acoplado à IGFBP. 75% do IGF em circulação liga-se especificamente à proteína IGFBP-3. Apesar da fracção de IGF livre corresponder apenas a 1% do total, do ponto de vista biológico, esta é a fracção mais activa (Juul A et al., 1997).

A nível endometrial, parece haver evidência de que os estrogénios induzem a produção de IGF-1 no estroma, sendo o IGF-1, por sua vez, responsável por fornecer o estímulo mitogénico necessário à proliferação endometrial. Este efeito é contrabalançado pela progesterona, que promove a síntese local de IGFBP-1, a proteína ligante de IGF-1 que predomina no endométrio (Rosemarie E et al., 2011) (Figura 2).



*Adaptado de Fader NA et al., 2009*

**Figura 2** Vias moleculares envolvidas na obesidade e cancro endometrial.

Desta forma, a obesidade, ao aumentar os níveis circulantes de estrogénios e de insulina, contribui para o aumento do IGF-1 pela promoção do aumento da sua síntese e da diminuição da IGFBP-1, respectivamente (Lukanova A et al., 2004).

Sabe-se actualmente que, de entre as várias funções que desempenham, os adipócitos têm, ainda, a capacidade de sintetizar e libertar IGF-1. Os efeitos que este factor tem na carcinogénese são semelhantes aos da insulina, porém, o seu efeito mitogénico e antiapoptótico é bastante superior (Yu H et al., 2000).

Um dos principais mecanismos pelo qual a insulina parece aumentar o risco de cancro do endométrio é pela inibição da síntese de IGFBP-1 a nível hepático (Brismar K et al., 1994; Lee PD et al., 1997).

#### **1.4. Adipocinas**

O termo adipocina é universalmente adoptado para descrever qualquer proteína secretada pelo tecido adiposo. Citocinas clássicas, factores de crescimento e proteínas sistémicas complementares, são exemplos destas proteínas. As várias adipocinas variam entre si no que diz respeito à sua estrutura proteica e função fisiológica (Prado WL et al., 2009).

Existem duas teorias explicativas do papel do tecido adiposo no incremento de marcadores inflamatórios na obesidade. Uma explicação assenta na premissa de que o tecido adiposo branco estimula a produção e libertação de marcadores inflamatórios por outros órgãos, de onde se destaca o fígado, e a segunda aponta para um papel mais activo do tecido adiposo, sendo ele próprio a fonte de alguns, ou muitos desses marcadores. Ambas as explicações são válidas, sendo igualmente provável que ambos os factores interajam entre si na promoção de um ambiente inflamatório sistémico (Prado WL et al., 2009).

De entre as adipocinas relacionadas com processos inflamatórios, assumem especial destaque, como possíveis mediadores da tumorigénese endometrial, a leptina, adiponectina e, em menor grau, a Interleucina-6 (IL-6) e o Factor de Necrose Tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) (Cymbaluk A et al., 2006; Prado WL et al., 2009).

Na obesidade, o aumento da adiposidade e da inflamação, associados à diminuição da síntese de adiponectina, são factores que promovem a insulinoresistência, o que, por sua vez, leva ao aparecimento de hiperglicémia e um aumento compensatório de produção de insulina. A hiperinsulinémia associa-se a uma diminuição de produção de IGFBP e consequente aumento da biodisponibilidade de IGF-1. O incremento simultâneo de produção de estrogénios é responsável por um aumento adicional da síntese de IGF-1. As vias de sinalização do receptor de IGF-1 contribuem assim, a nível endometrial, para um aumento da sobrevivência das células e de proliferação, fornecendo um ambiente propício para o desenvolvimento de cancro do endométrio (Schmandt RE et al., 2011).

#### **1.4.1. Leptina**

A leptina, uma hormona polipeptídica, codificada pelo gene *ob*, actua como factor de sinalização entre o tecido adiposo e o sistema nervoso central, regulando a ingestão alimentar, o gasto energético e, consequentemente, a massa corporal (Campfield LA et al., 1995). Estudos recentes atribuem à leptina um papel multifactorial no processo proliferativo de vários cancros, entre os quais, o cancro da mama e do endométrio (Boden G, 2001; Rose DP, 2003; Coskun U et al., 2003).

Esta hormona, pró-inflamatória, actua como estimuladora da angiogénese, e apresenta a capacidade de induzir a produção de IL-6, IL-12 e TNF $\alpha$  pelos macrófagos.

Sabe-se ainda que a leptina activa a aromatase, contribuindo desta forma para o aumento de estrogénios em circulação na pós-menopausa, e que reduz a sensibilidade dos tecidos à insulina, desempenhando, deste modo, um papel fundamental no estabelecimento de hiperinsulinémia (Cymbaluk A et al., 2006).

#### **1.4.2. Adiponectina**

A adiponectina, também conhecida como proteína complementar relacionada com o adipócito, é produzida exclusivamente nos adipócitos e está envolvida na resposta inflamatória e na regulação do balanço energético. Esta proteína promove o aumento da sensibilidade à insulina, a inibição da inflamação vascular e antagoniza alguns efeitos classicamente atribuídos às restantes adipocinas, como a hiperinsulinémia, hiperglicemia, inflamação, angiogénese e progressão tumoral. Uma relação idêntica é também observada com a concentração plasmática de Proteína C Reactiva (PCR), sendo a adiponectina capaz de regular negativamente a sua expressão génica no adipócito (Prado WL et al., 2009).

Contrariamente ao que sucede com a grande maioria das adipocinas, a concentração plasmática de adiponectina correlaciona-se inversamente com a obesidade e aumento do IMC (Prado WL et al., 2009).

Assim, a adiponectina parece contribuir para a diminuição do risco de cancro endometrial através da diminuição da insulina circulante. Esta acção é conseguida pelo aumento da oxidação dos ácidos gordos no músculo esquelético, inibição da produção hepática de glicose, melhoria da transdução de sinal da insulina e aumento da sensibilidade periférica à insulina (Cust AE et al., 2007).

A nível endometrial, a adiponectina parece contribuir para uma menor taxa de crescimento e sobrevivência das linhagens de células tumorais, ao activar várias vias de sinalização no endométrio e noutros tecidos. Estas vias de sinalização exercem efeitos em enzimas específicas e factores de transcrição que regulam a resistência à insulina, a proliferação celular, a sinalização proteica, apoptose e angiogénese. Por fim, a adiponectina inibe a proliferação celular, pela inibição de vários factores de crescimento mitogénicos, impedindo a sua ligação aos receptores da membrana (Cust AE et al., 2007).

Recentemente, foi conduzido um estudo caso-controlo europeu em mulheres pré e pós-menopáusicas, com 836 participantes (284 casos e 548 controlos), cujo objectivo foi averiguar a associação entre os níveis de adiponectina circulantes e o risco de cancro do endométrio. A definição de caso, corresponde a mulheres com cancro do endométrio diagnosticado após a primeira colheita de sangue para doseamento da adiponectina e aquelas cujo diagnóstico tenha sido feito durante os 5,1 anos de follow-up.

Os resultados deste estudo referem níveis plasmáticos de adiponectina pré-diagnóstico 15% inferior nos casos do que nos controlos. Nas mulheres com baixos níveis de adiponectina, observou-se igualmente, um aumento dos níveis circulantes de estrogénios e uma diminuição dos níveis de SHBG, IGFBP-1 e IGFBP-2.

Apesar de uma ligeira atenuação dos resultados, a associação entre diminuição dos valores de adiponectina plasmática com cancro do endométrio manteve-se estatisticamente significativa após ajuste para o IMC, perímetro abdominal, SHBG, IGFBP (Cust AE et al., 2007).

### **1.4.3. Relação Leptina/Adiponectina (L/A)**

O estudo da relação L/A tem sido alvo de interesse nas últimas décadas e é já considerada um bom marcador de insulinoresistência tanto em indivíduos diabéticos como não diabéticos. A associação positiva entre um aumento da relação L/A e maior risco de cancro, foi já evidenciada em algumas neoplasias, como a do cólon e mama. Tem também sido reportada a existência de elevados níveis circulantes de leptina em contraste com baixos valores de adiponectina em mulheres com cancro endometrial, o que faz prever que a relação positiva encontrada noutras neoplasias se possa extrapolar para o cancro do endométrio (Ashizawa N et al., 2010).

Num recente estudo caso-controlo com mulheres pós-menopáusicas, 146 com cancro do endométrio e 150 controlos, foi avaliada a relação L/A e a sua associação ao desenvolvimento de cancro do endométrio. Este estudo concluiu haver uma associação positiva entre elevação da relação L/A e cancro do endométrio, com risco significativamente aumentado de vir a desenvolver esta patologia. De acordo com o mesmo estudo, a utilização da relação L/A em oposição aos níveis isolados de leptina ou adiponectina parece constituir um indicador de risco mais fiável. A associação mantém-se positiva mesmo após ajuste para a obesidade e outros factores de enviesamento (Ashizawa N et al., 2010).

### **1.4.4. Interleucina 6 (IL-6)**

Para além do papel que desempenha na carcinogénese endometrial, a IL-6 (amplamente secretada pelos adipócitos em quadros de obesidade) promove a inflamação sistémica e associa-se a um aumento da insulinoresistência. Esta adipocina é ainda o principal factor regulador da produção hepática de PCR. Em combinação, a IL-6 e a PCR

promovem uma diminuição das vias de sinalização da insulina e diminuem a captação de glicose pelas células (Fève B and Bastard JP, 2009).

Existem, actualmente, relatos de alterações na produção de citocinas inflamatórias associadas a vários cancros, incluindo ginecológicos. Estas citocinas parecem favorecer o crescimento tumoral e o aparecimento de metástases.

Dossus L et al. (2010) encontraram, num estudo prospectivo de caso-controlo com 879 participantes, uma associação positiva entre níveis pré-diagnóstico elevados de IL-6 e o risco de cancro do endométrio. Porém, após ajuste para o IMC, esta associação foi amplamente atenuada, perdendo a sua significância estatística. Assim, os resultados deste estudo suportam a hipótese de a inflamação crónica, pela sua associação a insulinoresistência e produção de estrogénios, mediar o aumento de risco de cancro do endométrio relacionado com a obesidade. Porém, não há estudos, até à data, que permitam considerar o IL-6 como factor de risco independente da obesidade (Fève B and Bastard JP, 2009; Dossus L et al., 2010).

## **2. INFERTILIDADE**

A infertilidade é uma condição definida pela incapacidade de conceber, após um ano de relações sexuais regulares e desprotegidas em mulheres com idade inferior a 35 anos, e após 6 meses em mulheres com idade superior a 35 anos (Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, 2008).

De acordo com dados divulgados pela Organização Mundial de Saúde, 15 a 20% dos casais em países desenvolvidos sofrem de infertilidade, sendo identificada uma causa exclusivamente feminina em 37% destes casos. 8% dos casos têm causa exclusivamente masculina e 35% associam-se a uma conjugação de factores do casal (Unuane D et al., 2011).

Na prática clínica, a infertilidade não pode ser entendida como uma doença por si só, mas sim como o resultado de vários distúrbios, desde malformativos, endocrinológicos e auto-imunes a infecciosos e psicológicos.

De entre as causas de infertilidade feminina, 81% devem-se a: distúrbios ovulatórios (25%), endometriose (15%), aderências pélvicas (11%), bloqueio tubar (11%), outras anormalidade tubares (11%) e hiperprolactinémia (7%) (Unuane D et al., 2011).

A infertilidade de causa feminina mais comumente observada é a que se associa a distúrbios da ovulação, podendo esta situação estar associada a vários mecanismos endocrinológicos. A alteração que está na base dos ciclos anovulatórios pode ter origem em alterações do eixo hipotálamo-hipófise (Amenorreia Hipotalâmica e Adenomas Hipofisários Funcionantes), da tiróide (Hipo e Hipertiroidismo), da glândula supra-renal (Hiperplasia Adrenal Congénita, Doença de Addison) e do ovário (Síndrome do Ovário Poliquístico e Falência Ovariana Prematura) (Unuane D et al., 2011).

Mais do que uma simples associação entre a causa de infertilidade e risco de cancro do endométrio, sabe-se, actualmente, que alguns tratamentos de fertilidade a que estas mulheres são submetidas, podem, por si só, promover um desequilíbrio hormonal, contribuindo assim para a proliferação celular e desenvolvimento de cancro.

Uma vez que algumas condições associadas a infertilidade acometem o sistema reprodutivo da mulher, existe alguma preocupação no que respeita à sua saúde futura, com especial enfoque no risco de desenvolvimento de patologias malignas em idades mais jovens que a restante população.

Apesar da maioria das mulheres com cancro do endométrio ser pós-menopáusica, 5-30% têm idade inferior a 50 anos à data do diagnóstico. Como previamente exposto, de entre as mulheres diagnosticadas em idades jovens, uma grande proporção sofre de excesso de peso ou obesidade, com um IMC entre 25-30 kg/m<sup>2</sup> e superior a 30kg/m<sup>2</sup>, respectivamente. No entanto, segundo Schmeler KM et al. (2005), 25% destas mulheres apresenta um IMC normal. Num recente estudo de coorte, conduzido pelos mesmos autores, a nuliparidade, história de infertilidade e ciclos menstruais irregulares estão associados a cancro do endométrio em 57%, 17% e 30% das mulheres com IMC normal, respectivamente.

O diagnóstico de cancro do endométrio em mulheres mais jovens é, de um modo geral, mais difícil do que na pós-menopausa, uma vez que, nas primeiras, as metrorragias poderão ser primariamente interpretadas como patologia uterina benigna.

Com vista a promover um diagnóstico atempado desta patologia em mulheres mais jovens, foram estabelecidos, no decurso da última década, alguns factores de risco associados ao desenvolvimento de cancro do endométrio nesta faixa etária. Assim, sabe-se actualmente que alguns dos factores implicados são a obesidade, nuliparidade, irregularidades do ciclo

menstrual, história familiar e hábitos tabágicos. De entre estes, a nuliparidade, obesidade e irregularidades menstruais em mulheres pré-menopáusicas parecem constituir uma tríade de risco que deve aumentar a suspeição desta patologia em mulheres com sintomatologia associada compatível com cancro endometrial (Haidopoulos D et al., 2010).

Até à data, alguns estudos encontraram uma associação positiva entre infertilidade e cancro do endométrio (Modan B et al., 1998; Venn A et al., 1999; Giudice LC, 2006; Jensen A et al., 2007). De entre as causas de infertilidade, a síndrome de ovário poliquístico (SOP) é a melhor estudada como factor de risco do cancro do endométrio.

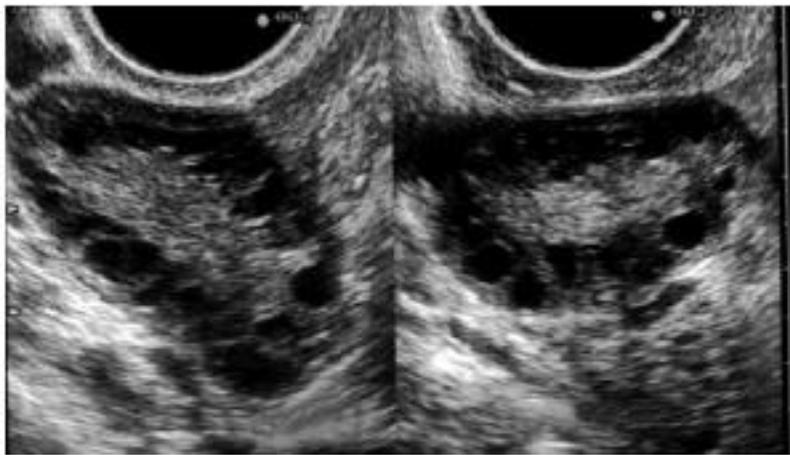
A SOP é um distúrbio endocrinológico frequente que afecta 6-8% das mulheres em idade reprodutiva. Acredita-se que, na base patogénica desta doença, estejam factores hereditários e ambientais, porém, a sua etiologia exacta permanece desconhecida. A identificação desta patologia constitui, muitas vezes, um desafio diagnóstico, em grande parte devido à heterogeneidade de fenótipos pelos quais se pode manifestar (Homburg R, 2006).

A Sociedade Europeia de Embriologia e Reprodução Humana e a Sociedade Americana de Medicina Reprodutiva definiram, em 2003 critérios rigorosos para o estabelecimento do diagnóstico de SOP: Anovulação/Oligo-ovulação (duração de ciclo irregular  $> 45$  dias ou  $< 6$  períodos menstruais num ano); hiperandrogenémia ou hiperandrogenismo clínico e ovário de morfologia poliquística à ecografia (Figura 3), após exclusão de outras patologias que possam culminar com disfunção ovárica e hiperandrogenismo.

Em 50% dos casos de SOP assiste-se a um aumento da hormona luteinizante (LH). A SOP tem um impacto muito significativo na saúde reprodutiva da mulher, estimando-se que seja responsável por 75% dos casos de infertilidade associados a anovulação. Dados de

estudos recentes indicam a existência de uma taxa de abortos precoces (idade gestacional inferior a 12 semanas) 2 vezes superiores nestas mulheres, quando comparadas com controlos (Homburg R, 2006).

Existem vários fenótipos associados à SOP, como a oligomenorreia, amenorreia, obesidade, acne e hirsutismo. (Asuncion M et al., 2000; Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus, 2004; Giudice LC, 2006).



*Adaptado de Balen et al., 2003*

**Figura 3** Ovários poliquísticos (ecografia transvaginal, modo B). É visível um aumento da largura e comprimento de ambos os ovários, bem como da sua área. O número de folículos, com diâmetros entre os 2 e 5 mm, é superior a 12 e a sua disposição é à periferia do ovário. O estroma, hiperecogénico, ocupa a área central dos ovários.

Num estudo realizado por Chen ZJ et al. (2010), com 3313 mulheres a satisfazer os critérios de Roterdão (2003), a prevalência de disfunção menstrual (oligo/amenorreia), hiperandrogenismo e ovários poliquísticos foi de 97.2%, 94.3% e 70%, respectivamente. Ainda de acordo com dados deste estudo, 16.5% das mulheres referiram hirsutismo e 18.1% acne.

O hiperandrogenismo é representado, analiticamente por hiperandrogenémia e clinicamente por hirsutismo. De acordo com a Androgen Excess and PCOS Society (2009), 70% das pacientes com SOP apresentam níveis elevados de testosterona livre e 65 a 75% têm hirsutismo.

A nível ovárico, o hiperandrogenismo vai acelerar a atresia dos folículos pré-antrais, o que resulta na ausência de folículo dominante. O excesso de androgénios circulantes acaba por ser periféricamente convertido em estrogénios, culminando num aumento de estrogénios em circulação. O aumento dos níveis circulantes de estrogénios aumenta a sensibilidade hipofisária, situação que culmina com a hipersecreção de LH, impedindo o correcto desenvolvimento folicular e a ovulação (Blank SK et al., 2007).

Em aproximadamente 75% das mulheres com SOP, são observadas alterações metabólicas, de onde se destacam a insulinoresistência, hiperinsulinémia e dislipidémia. A estes dados acresce ainda o facto de 30 a 50% das pacientes terem excesso de peso ou mesmo obesidade. Assim sendo, a SOP é actualmente definida, não só como uma endocrinopatia ginecológica, mas também como um distúrbio cujas manifestações são, por vezes, sobreponíveis às da síndrome metabólica. As manifestações e complicações desta patologia podem emergir durante a puberdade e permanecer até à pós-menopausa, afectando a mulher de forma significativa ao longo de toda a sua vida (Chen ZJ and Yuhua SHI, 2010).

Nestas pacientes, a anovulação crónica, com exposição do endométrio a níveis elevados de estrogénios sem oposição progestativa eficaz, apresenta-se como o principal factor desencadeante de cancro do endométrio (Chen ZJ and Yuhua SHI, 2010).

O défice crónico de produção de progesterona e IGFBP, hiperinsulinémia e obesidade, são factores amplamente associados à SOP, com um papel preponderante na estimulação

contínua da proliferação endometrial e fraco desenvolvimento endometrial, que se podem traduzir em hiperplasia e, em fases subsequentes, cancro do endométrio (Giudice LC, 2006; Chen ZJ and Yuhua SHI, 2010).

O risco de desenvolver cancro do endométrio foi estimado num grupo de 1270 mulheres com o diagnóstico de “Síndrome de Anovulação Crónica”. O diagnóstico foi baseado na existência de evidência macroscópica ou patológica de SOP ou num diagnóstico prévio de anovulação crónica. Neste estudo de Coulam CB et al. (1983), concluiu-se haver um risco adicional 3 vezes superior nestas mulheres, em comparação com controlos.

Num estudo de coorte conduzido por Modan B et al. (1998), concluiu-se haver risco de cancro do endométrio apenas em mulheres com infertilidade assente em causas hormonais. Esta situação é ainda mais proeminente em mulheres com estrogénia normal, mas com défice crónico de progesterona, culminando numa exposição estrogénica sem oposição progestativa. De facto, neste estudo, o risco de cancro do endométrio nestas mulheres foi 9.4 vezes superior ao da população em geral. Contrariamente, nas mulheres com níveis adequados de progesterona e infertilidade sem causa hormonal subjacente, o aumento de risco não foi estatisticamente significativo.

Causas de infertilidade como a endometriose, patologia tubar, endometrial ou cervical parecem não estar associadas, por si só, a um aumento de risco de cancro do endométrio (AlthuisMD et al., 2005).

A correlação positiva entre infertilidade e aumento do risco de cancro do endométrio é, para muitos autores, controversa. De facto, estudos conduzidos nas últimas décadas por Shu XO et al. (1991), McPherson CP et al. (1996) e Brinton LA et al. (2007) apontam para um

risco mínimo de cancro do endométrio após estabelecimento do diagnóstico de infertilidade, desaparecendo esta associação após ajuste para a paridade.

## **2.1. Agentes indutores da ovulação**

Os agentes indutores da ovulação são usados desde o início da década de 1960 como tratamento de todos os tipos de infertilidade. No decorrer da última década tem sido questionada, no seio da comunidade científica, a segurança destes agentes e os potenciais riscos associados à sua utilização.

Um agente amplamente usado para estes efeitos, o Citrato de Clomifeno, comporta-se como um modulador selectivo dos receptores de estrogénio, aumentando os níveis circulantes de estradiol durante a fase folicular dos ciclos de indução da ovulação. Os moduladores selectivos dos receptores de estrogénios comportam-se como agonistas de estrogénios em alguns tecidos, e como antagonista noutros. Com vista à indução da ovulação, o Citrato de Clomifeno é administrado diariamente, durante 5 dias da fase folicular do ciclo, na dose de 50mg. Por vezes, estas doses podem ascender a 25-250mg diárias, durante 10 dias (Goldstein SR et al., 2000).

A terapêutica com Citrato de Clomifeno tem, geralmente, a duração de 12 meses e, apesar do tempo de semivida do fármaco, por via oral, ser de cerca de 5 dias, podem ser encontrados vestígios em até 6 semanas após administração (Goldstein SR et al., 2000).

No tratamento da infertilidade, o Citrato de Clomifeno actua como um antagonista estrogénico, ocupando os locais de ligação dos receptores de estrogénio a nível do eixo hipotálamo-hipófise, prevenindo, deste modo, o feedback negativo dos estrogénios a este

nível. Estes eventos culminam no aumento de folículos em maturação e dos níveis plasmáticos de estrogénios (Althuis MD et al.,2005).

Assim, o papel deste agente no desenvolvimento de cancro do endométrio, parece estar relacionado a sua acção indirecta no aumento de estrogénios a que o endométrio fica exposto durante a primeira metade do ciclo menstrual. Partindo do princípio de que qualquer estratégia utilizada para aumentar o número de folículos em maturação culmina com níveis suprafisiológicos de estrogénios em circulação, virtualmente qualquer fármaco estimulador da ovulação é um possível promotor de cancro do endométrio. Porém, alguns autores não encontraram qualquer associação estatisticamente significativa entre o uso de outras terapêuticas, como as gonadotrofinas, e aumento de incidência de cancro do endométrio (Althuis MD et al.,2005).

O Citrato de Clomifeno é, do ponto de vista da farmacocinética e perfil toxicológico, muito semelhante ao Tamoxifeno, um factor de risco de cancro do endométrio bem estabelecido na literatura.

Para além de partilharem a estrutura química (trifeniletileno), estes compostos têm a mesma semi-vida plasmática, metabolização no Citocromo P-450 e excreção nas fezes (Goldstein SR et al., 2000).

Contrariamente ao que sucede com o Tamoxifeno, usado numa base diária e por longos períodos de tempo no tratamento de cancro da mama, o Citrato de Clomifeno é apenas utilizado por curtos períodos de tempo durante a indução da ovulação (Bramlett KS and Burris TP, 2003; Althuis MD et al., 2005).

Foram poucos os estudos que, até à data, estabeleceram uma relação entre a terapêutica de infertilidade e cancro do endométrio. Num estudo Israelita conduzido por

Modam B et al. (1998), com 20 anos de follow-up, foram diagnosticados 21 casos de cancro do endométrio em mulheres previamente submetidas a tratamento com agentes indutores da ovulação, acarretando este tratamento um risco 2 vezes superior de cancro endometrial, em comparação com a população em geral. Contrariamente a estes dados, vários estudos de coorte, embora com um período de follow-up inferior ao supra-referido (< 10 anos) e com poucos casos de cancro endometrial (2 a 12 casos), não encontraram associação estatisticamente significativa entre estas duas variáveis (Venn A et al., 1999; Doyle P et al., 2002).

Num recente estudo de coorte retrospectivo, Althuis et al. (2005), fizeram um follow-up de 30 anos de 155658 mulheres inférteis, tendo 58683 sido submetidas a tratamento com Citrato de Clomifeno. As conclusões deste estudo demonstram a existência de um aumento de risco de cancro do endométrio em mulheres tratadas com Citrato de Clomifeno (RR = 1.79), tendo as mulheres não tratadas o mesmo risco que a restante população infértil. De entre as mulheres submetidas a terapêutica indutora da ovulação, o risco é significativamente superior nas nulíparas, obesas e quando a utilização é superior a 6 ciclos menstruais, com um risco relativo de 3.49, 6.02 e 2.16, respectivamente. Foi ainda relatado um aumento de incidência de cancro endometrial nas mulheres submetidas a esta terapêutica há 20 ou mais anos (RR = 2.50), o que sugere a existência de um período de latência entre o momento da terapêutica e o surgimento de neoplasia maligna endometrial. (Althuis MD et al., 2005)

O Citrato de Clomifeno é o tratamento de primeira linha em mulheres com distúrbios anovulatórios, o que complica a interpretação final dos resultados obtidos. Dada a sua indicação terapêutica, permanece obscura a relação do Citrato de Clomifeno com o cancro do endométrio, uma vez que não se poderá afirmar com certeza se o risco advém da doença de base (anovulação) ou da própria medicação (Althuis MD et al., 2005).

## Conclusão

---

O cancro do endométrio é a quarta neoplasia maligna mais frequentemente diagnosticada em mulheres e a mais comum do trato genital feminino em países desenvolvidos. Em 2011, estima-se que tenham sido diagnosticados 43470 casos de cancro endometrial nos EUA, levando à morte de 7950 mulheres. Apesar de ser uma patologia maioritariamente diagnosticada na pós-menopausa, com uma idade média de incidência de 61 anos, em 15% dos casos o diagnóstico é feito na pré-menopausa, tendo aproximadamente 5% destas mulheres idade inferior a 40 anos (Semaan A et al., 2012).

Cerca de 80% dos cancros endometriais diagnosticados são do tipo endometrióide. A grande maioria destes tumores surge num contexto prévio de hiperplasia endometrial. A progressão de hiperplasia endometrial para cancro é de 1%, 3%, 8% e 28% nos casos de hiperplasia simples sem atipia, hiperplasia complexa sem atipia, hiperplasia simples com atipia e hiperplasia complexa com atipia, respectivamente (Van den Bosch T et al., 2011). O cancro endometrial do tipo endometrióide é estrógeno-dependente, caracterizando-se por uma estimulação estrogénica endometrial sem oposição progestativa eficiente. A obesidade, infertilidade, nuliparidade, tumores produtores de estrogénios são factores comumente implicados neste mecanismo, promovendo a instalação de hiperesterogenismo.

O cancro endometrial do tipo não endometrióide é histologicamente mais agressivo e surge no contexto de atrofia endometrial, afectando mulheres mais velhas e, por norma, sem a presença dos factores de risco supracitados.

Uma vez que mais de 90% das mulheres com cancro endometrial apresenta hemorragia genital anormal em fases precoces da doença, o diagnóstico é habitualmente feito

em fases iniciais, conferindo um melhor prognóstico a esta patologia (Bailey J and Murdoch J, 2004).

Apesar de ser uma patologia com uma excelente sobrevivência a 5 anos em estádios iniciais de doença, quando o diagnóstico é feito em estádios avançados o prognóstico torna-se sombrio, com sobrevivência aos 5 anos de 45% e 25% no estágio III e IV, respectivamente (Van den Bosch T et al., 2011).

Tratando-se de um cancro com elevada prevalência, que se assume actualmente, como a 8ª neoplasia com maior taxa de mortalidade, a implementação de formas de prevenção desta doença são fulcrais. Porém, não existe, até à data, qualquer método de prevenção secundária com especificidade e custo-efectividade adequados, pelo que a prevenção primária, com identificação e diminuição dos factores de risco assume um papel fundamental (Van den Bosch T et al., 2011).

Deste modo, deverá ser feito um esforço no sentido de identificar grupos de risco para o desenvolvimento desta patologia, por forma a prevenir a instalação de factores de risco e o aparecimento e progressão desta patologia.

A obesidade atinge proporções epidémicas na sociedade actual. O estilo de vida sedentário e os hábitos alimentares do mundo moderno têm vindo a favorecer a sua instalação ao longo das décadas, estimando-se que nos dias de hoje, 1 em cada 2 portugueses tenham peso superior ao recomendado para a sua estatura (Santana P et al., 2009).

A evidência da associação da obesidade e excesso de peso ao aumento do risco de cancro endometrial é bastante convincente. Apesar da heterogeneidade de resultados obtidos em diferentes estudos, todos os autores são unânimes em afirmar que mulheres com um IMC acima do normal em idades jovens e com um aumento de IMC  $\geq 35\%$  ao longo da vida adulta,

apresentam um risco de desenvolver cancro do endométrio, aproximadamente 4 vezes superior ao observado em mulheres que mantêm um IMC normal ao longo da vida adulta (Schouten LJ et al., 2004; Friedenreich C et al., 2007; Reneham AG et al., 2008; Park SL et al., 2010).

Vários estudos têm sido conduzidos com o objectivo de determinar quais as medidas antropométricas mais fiáveis na avaliação da gordura corporal e do risco de cancro endometrial. Embora a RCA tivesse aparente significância estatística em alguns estudos, após ajuste para o IMC, o risco deixou de ser significativo em vários deles (Folsom AR et al., 2000; Friedenreich C et al., 2007; Reeves GK et al., 2011), mantendo-se significativo noutros três (Iemura A et al., 2000; Xu WH et al., 2005; Xu WH et al., 2006).

Num recente estudo de coorte europeu, Friedenreich C et al. (2007) concluíram que, mulheres com um PA  $\geq$  88cm apresentam um risco relativo de 1.50 de vir a desenvolver cancro endometrial, quando comparadas com controlos (PA  $\leq$ 80cm), mesmo após ajuste para o IMC. Ainda de acordo com estes autores, não há evidência que a relação do PC com maior risco de cancro endometrial permaneça significativa após ajuste do IMC.

Apesar de ainda existir alguma controvérsia no que diz respeito às medidas antropométricas que melhor se correlacionam com o risco de cancro endometrial, todos os autores são unânimes em afirmar uma maior associação entre predomínio de gordura central e cancro do endométrio. Assim, medidas que avaliem de forma indirecta a deposição de gordura a nível abdominal, como o PA, parecem ser mais fiáveis do que medidas de adiposidade periférica como o PC (Friedenreich C et al., 2007).

Apesar do aumento de risco de cancro ser evidente em mulheres com excesso de peso generalizado e também naquelas com um predomínio de gordura central, a obesidade

generalizada parece estar mais associada a aumento de risco em mulheres pós-menopáusicas. Já o predomínio de gordura central, correlaciona-se, de forma mais notória, a um aumento de risco em mulheres pré-menopáusicas (Friedenreich C et al., 2007).

Alguns estudos antropométricos são realizados na população feminina asiática (Xu WH et al., 2005; Xu WH et al., 2006). Muito embora existam significativas variações raciais na prevalência e características da obesidade, são já vários os estudos realizados na população caucasiana, que conferem uma indubitável evidência científica do papel desempenhado pela obesidade e suas características no desenvolvimento de cancro endometrial (Folsom AR et al., 2000; Friedenreich C et al., 2007; Reeves GK et al., 2011)

O principal mecanismo fisiopatológico pelo qual a obesidade aumenta o risco de cancro do endométrio é através de alterações no metabolismo de hormonas endógenas (Fader NA et al., 2009). Na pós-menopausa, a conversão periférica de androgénios em estrogénios ocorre à custa da enzima aromatase, presente em grandes quantidades no tecido adiposo. A criação de um ambiente de hiperesterogenismo, com exposição prolongada do endométrio à acção estrogénica proliferativa sem oposição progestativa, favorece o desenvolvimento de hiperplasia endometrial que poderá evoluir para cancro endometrial (Simpson ER et al., 1981; Simpson ER et al., 1987; Allen NE et al., 2008; Fader AN et al., 2009; Boon WC et al., 2010).

Nas últimas décadas, tem sido dada uma crescente importância a outros produtos secretados pelos adipócitos no aumento do risco de cancro do endométrio. Assim, algumas condições associadas à obesidade, como a hiperinsulinémia, insulinoresistência, secreção de adipocinas e reacção inflamatória, têm sido alvo de interesse no seio da comunidade científica, prevendo-se que possam estar envolvidas na carcinogénese endometrial.

A insulinoresistência, frequentemente associada a obesidade, resulta em hiperinsulinémia e aumento da biodisponibilidade de IGF-1 (pela diminuição de IGFBP em circulação). A nível endometrial, a insulina e o IGF-1 comportam-se como agentes mitogénicos, favorecendo a proliferação celular do endométrio através da ligação directa aos receptores de insulina e de IGF-1 das membranas das células endometriais (Ashizawa N et al., 2010).

O tecido adiposo é responsável pela secreção de adipocinas, de onde se destacam a adiponectina e a leptina, que assumem especial relevo na patogénese do cancro endometrial. A adiponectina correlaciona-se inversamente com o risco de cancro do endométrio, estando em maior risco de desenvolver cancro endometrial as mulheres com baixos níveis desta adipocina. Já a leptina, um agente pro-inflamatório, está presente em maiores concentrações em mulheres diagnosticadas com cancro endometrial (Cust AE et al., 2007; Prado WL et al., 2009).

Actualmente, existe forte evidência científica da associação da leptina e adiponectina ao desenvolvimento de cancro do endométrio, pelo efeito pró e anti-inflamatório que desempenham, respectivamente (Ashizawa N et al., 2010; Maso L et al., 2004; Reeves KW et al., 2011; Schmandt RE et al., 2011).

De acordo com resultados de estudos recentes, o aumento da relação leptina/adiponectina no plasma parece ser um maior preditor deste risco, quando comparada com a pesquisa dos níveis plasmáticos de leptina e adiponectina de forma isolada (Ashizawa N et al., 2010).

A inflamação crónica, pela sua associação a insulinoresistência e produção de estrogénios, está envolvida no aumento de risco de cancro do endométrio relacionado com a

obesidade. Porém, não há estudos, até à data, que permitam considerar o IL-6 como factor de risco independente da obesidade (Fève B and Bastard JP, 2009; Dossus L et al., 2010).

Na sociedade actual, o aumento da prevalência de obesidade é alarmante e não mostra sinais de abrandamento. Assim, dada a associação desta epidemia ao desenvolvimento de cancro do endométrio, é fulcral o estudo e conhecimento dos mecanismos pelos quais a adiposidade contribui para a formação tumoral e sua progressão (Fader NA et al., 2009).

A evidência científica de aumento de risco de cancro do endométrio em mulheres com excesso de peso ou obesidade é bastante convincente, constituindo este grupo um potencial alvo de campanhas de prevenção e de alerta para os clínicos no estabelecimento de um diagnóstico precoce (Fader NA et al., 2009).

De entre as mulheres cujo diagnóstico de cancro endometrial ocorre em idades mais jovens, uma grande proporção sofre de excesso de peso ou obesidade, com um IMC entre 25-30 kg/m<sup>2</sup> e superior a 30kg/m<sup>2</sup>, respectivamente. Porém, de acordo Schmeler KM et al. (2005), 25% destas mulheres apresentam um IMC normal. Num recente estudo de coorte, conduzido pelos mesmos autores, a nuliparidade, história de infertilidade e ciclos menstruais irregulares estão associados a cancro do endométrio em 57%, 17% e 30% das mulheres com IMC normal, respectivamente.

A infertilidade, definida como a incapacidade de conceber após um ano de relações sexuais regulares e desprotegidas em mulheres com idade inferior a 35 anos, e após 6 meses em mulheres com idade superior a 35 anos (Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, 2008), afecta 15 a 20% dos casais em países desenvolvidos havendo uma causa identificável, exclusivamente feminina, em 37% dos casos. De entre as causas

femininas, 25% da infertilidade parece dever-se a distúrbios ovulatórios (Unuane D et al., 2011).

De acordo com Haidopoulos D et al. (2010) a nuliparidade, obesidade e irregularidades menstruais em mulheres pré-menopáusicas parecem constituir uma tríade de risco que deve aumentar a suspeição desta patologia em mulheres com sintomatologia associada. Uma vez que em mulheres mais jovens, com hemorragia genital anormal, a hipótese de patologia uterina benigna se assume como mais provável, o conhecimento e alerta para os factores de risco que, em determinadas mulheres, promovem um precoce de cancro endometrial é essencial para o seu diagnóstico atempado.

De entre as causas femininas de infertilidade, o papel da SOP como factor de risco para o cancro do endométrio é o mais relatado na literatura, com estudos a apontar para um risco cerca de 3 vezes superior, comparativamente à população geral (Coulam CB et al., 1983; Escobedo LG et al., 1991; Chen ZJ, Yuhua SHI, 2010; Giudice LC, 2006).

O risco de desenvolver cancro do endométrio foi estimado num grupo de 1270 mulheres com o diagnóstico de “Síndrome de Anovulação Crónica”. O diagnóstico foi baseado na existência de evidência macroscópica ou patológica de SOP ou num diagnóstico prévio de anovulação crónica. Neste estudo de Coulam CB et al. (1983), concluiu-se haver um risco adicional 3 vezes superior nestas mulheres, em comparação com controlos.

A associação de outras causas de infertilidade a um risco aumentado de cancro do endométrio parece ser escassa. Shu et al. (1991), McPherson et al. (1996) e Brinton et al. (2007) referem um risco mínimo de cancro do endométrio após estabelecimento do diagnóstico de infertilidade, que acaba por se esbater após ajuste para a paridade.

Mais estudos serão necessários para estabelecer uma associação inequívoca entre a neoplasia em questão e as várias causas de infertilidade, para posterior identificação do risco a que esta população está sujeita.

Os agentes indutores da ovulação são utilizados desde o início da década de 1960 como tratamento de todos os tipos de infertilidade. Um agente amplamente usado para estes efeitos, o Citrato de Clomifeno, comporta-se como um modulador selectivo dos receptores de estrogénio, aumentando os níveis circulantes de estradiol durante a fase folicular dos ciclos de indução da ovulação (Goldenstein et al., 2010).

Um recente estudo conduzido por Althuis et al. (2005), com um follow up de 30 anos, aponta para a existência de um aumento de risco de cancro do endométrio em mulheres tratadas com Citrato de Clomifeno, tendo as mulheres não tratadas o mesmo risco que a restante população infértil. De entre as mulheres submetidas a terapêutica indutora da ovulação, o risco é significativamente superior nas nulíparas, obesas e quando a utilização é superior a 6 ciclos menstruais. Parece ainda haver um aumento de incidência de cancro endometrial nas mulheres submetidas a esta terapêutica há 20 ou mais anos o que sugere a existência de um período de latência entre a terapêutica e surgimento de neoplasia maligna endometrial.

Já outros estudos, com follow-up de apenas 10 anos, concluem não haver associação estatisticamente significativa entre cancro do endométrio e terapêutica com indutores da ovulação (Venn A et al., 1999; Doyle P et al., 2002).

Atendendo aos resultados de Althuis et al. (2005), que indicam a existência de um tempo de latência de cerca de duas décadas entre o tratamento com Citrato de Clomifeno e o

surgimento de cancro endometrial, o curto follow-up dos restantes estudos poderá ter enviesado os resultados.

A realização de ensaios clínicos nesta área poderá ajudar a esclarecer a controvérsia que ainda se associa a esta temática, possibilitando um tratamento mais eficaz e seguro destas mulheres no futuro.

O Citrato de Clomifeno é, actualmente, um dos fármacos mais usados em tratamentos de infertilidade. Em 2025, prevê-se que 5.4 a 7.7 milhões de mulheres nos EUA sejam submetidas, anualmente, a tratamentos de infertilidade (Althuis MD et al., 2005).

Assim, é essencial, clarificar a relação entre o uso de Citrato de Clomifeno e desenvolvimento de cancro endometrial. Devem ser feitos esforços no sentido de identificar subgrupos de mulheres inférteis, como por exemplo as que mesmo após terapêutica permanecem incapazes de conceber, que podem necessitar de monitorização mais intensiva, na pesquisa e detecção precoce de anormalidades endometriais quando atingem a menopausa (Althuis MD et al., 2005).

Estudos epidemiológicos têm vindo a sugerir uma possível associação entre infertilidade, terapia de fertilidade e aumento do cancro do endométrio (Coulam CB et al., 1983; Escobedo et al., 1991; Althuis MD et al., 2005; Giudice LC, 2006; Chen ZJ and Yuhua SHI, 2010; Haidopoulos et al., 2010). Nos dias de hoje, os resultados existentes são favoráveis à existência dessa relação, porém, esta evidência é decorrente de vários estudos de coorte e caso-controlo, estudos estes que apenas oferecem uma estimativa do problema.

É fundamental a realização de estudos populacionais mais abrangentes, com um melhor ajuste e controlo de factores como a paridade, uso de contraceptivos, idade da

menarca e da menopausa, que podem coexistir com a infertilidade e ser causa de enviesamento dos resultados.

## Bibliografia

---

- Allen NE, Key TJ, Dossus L, Rinaldi S, Cust A et al. (2008) *Endogenous sex hormones and endometrial cancer risk in women in the European Prospective Investigation into cancer and nutrition (EPIC)*. *Endocrine-Related Cancer*, 15:485-97.
- Althuis MD, Moghissi KS, Westhoff CL, Scoccia B, Lamb EJ, Lubin JH, Brinton LA (2005) *Uterine cancer after use of clomiphene citrate to induce ovulation*. *Am J Epidemiol*, 161:607-15.
- Amant F, Moerman P, Neven P, Timmerman D, Van Limbergen E, Vergote I (2005) *Endometrial cancer*. *The Lancet*, 336:491-505.
- Ashizawa N, Yahata T, Quan J, Adachi S, Yoshihara K, Tanaka K (2010) *Serum leptin-adiponectin ratio and endometrial cancer risk in postmenopausal female subjects*. *Gynecologic Oncology*, 119:65-9.
- Austin H, Austin JM Jr, Partridge EE, Hatch KD, Shingleton HM (1991) *Endometrial Cancer, obesity, and body fat distribution*. *Cancer Res* 51:568-72.
- Bailey J, Murdoch J (2004) *Endometrial cancer*. *Current obstetrics and gynaecology*, 14:337-42.
- Bergström A, Pisani P, Tretli S, et al (2001) *Overweight as an avoidable cause of cancer in Europe*. *Int J Cancer*, 91(3):421-30.
- Blank SK, McCartney CR, Helm KD, Marshall JC (2007) *Neuroendocrine effects of androgens in adult polycystic ovary syndrome and female puberty*. *Semin Reprod Med*, 25(5):352-9.
- Boden G (2001) *Obesity, free fatty acids, insulinoreistance*. *Curr Opin Endocrinol Diab*, 8:235-9.

- Boon WC, Chow JD, Simpson ER (2010) *The multiple roles of estrogens and the enzyme aromatase*. Prog Brain Res, 181:209-32.
- Bramlett KS, Burris TP (2003) *Target specificity of selective estrogen receptor modulators within human uterine cancer cells*. J Steroid Biochem Mol Biol, 86:27-34.
- Brinton LA, Sakoda LC, Lissowska J, Sherman ME, Chatterjee N, Peplonska B, Szeszenia-Dabrowska N, Zatonski W, Garcia-Closas (2007) *Reproductive risk factors for endometrial cancer among Polish Women*. British Journal of Cancer, 96:1450-56.
- Brismar K, Fernqvist-Forbes E, Wahren J, Hall K (1994) *The effect of insulin on the hepatic secretion of IGFBP-1, IGFBP-3 and IGF-I in insulin-dependent diabetes*. J Clin Endocrinol Metab, 79:872-8.
- Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ (2003) *Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults*. N Engl J Med, 348:1625-38.
- Cetin I, Cozzi V, Antonazzo P (2008) *Infertility as a cancer risk factor – A review*. Placenta, 29:5169-77.
- Charneco E, Ortiz AP, Venegas-Rios HL, Romaguera J, Umpierre S (2010) *Clinic-based Case-control Study of the Association between Body Mass Index and Endometrial Cancer in Puerto Rican Women*. P R Health Sci J, 29(3):272-8.
- Chen ZJ, Yuhua SHI (2010) *Polycystic ovary syndrome*. Front Med China, 4(3):280-4.
- Coskun U, Genul N, Toruner FB (2003) *Serum leptin, prolactin and VEGF levels in patients with breast cancer*. Neoplasma, 50:41-6.
- Coulam CB, Annegers JF, Kranz JS (1983) *Chronic anovulation syndrome and associated neoplasia*. Obstet Gynecol, 64:403-7.
- Cust AE, Allen NE, Rinaldi S, Dossus L, Friedenreich C, Olsen A, et al (2007) *Serum levels of C-peptide, IGFBP-1 and IGFBP-2 and endometrial cancer risk; results from*

*the European prospective investigation into cancer and nutrition. Int J Cancer, 120:2656-64.*

- Cust AE, Kaaks R, Friedenreich C, Bonnet F, et al (2007) *Plasma Adiponectin Levels and Endometrial Cancer Risk em Pre- and Postmenopausal Women. J Clin Endocrinol Metab, 92:255-63.*
- Dossus L, Rinaldi S, Becker S, Lukanova A, Tjønneland A, et al (2010) *Obesity, inflammatory markers, and endometrial cancer risk: a prospective case-control study. Endocrine-Related Cancer, 17:1007-19.*
- Doyle P, Maconochie N, Beral V (2002) *Cancer incidence following treatment for infertility at a clinic in the UK. Hum Reprod, 17:2209-13.*
- Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ (2005) *The metabolic syndrome. Lancet, 365:1415-28.*
- Elliott EA, Matanoski GM, Rosenshein NB, Grumbine FC, Diamond EL (1990) *Body fat patterning in women with endometrial cancer. Gynecol Oncol 39:253-8.*
- Escobedo LG, Lee NC, Peterson HB (1991) *Infertility associated endometrial cancer risk may be limited to specific subgroups of infertile women. Obstet Gynecol, 77:124-8.*
- Evans T, Sany O, Pearmain P, Ganesan R, Blann A, Sundar S (2011) *Differential trends in the rising incidence of endometrial cancer by type: data from a UK population-based registry from 1994 to 2006. Br J Cancer, 104(9):1505-10.*
- Fader AN, Arriba LN, Frasure HE, Grueniger VE (2009) *Endometrial cancer and obesity: Epidemiology, biomarkers, prevention and survivorship. Gynecol Oncol, 114(1):121-127.*
- Fève B and Bastard JP (2009) *The role of interleukins in insulin resistance and type 2 diabetes mellitus. Nature Reviews Endocrinology, 5:305-11.*

- FIGO Committee on Gynecologic Oncology (2009) *Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix and endometrium*. International Journal of Gynecology and Obstetrics, 105:103-4.
- Folsom AR, Kaye SA, Potter JD, Prineas RJ (1989) *Association of incident carcinoma of the endometrium with body weight and fat distribution in older women: early findings of the Iowa Women's Health Study*. Cancer Res, 49:6828-31.
- Folsom AR, Kushi LH, Anderson KE, Mink PJ, Olson JE, Hong CP, Sellers TA, Lazovich D, Prineas RJ (2000) *Associations of general and abdominal obesity with multiple health outcomes in older women: the Iowa Women's Health Study*. Arch Intern Med, 160(14):2117-28.
- Fortuny J, Sima C, Bayuga S, Wilcox H, Pulick K, Faulkner S, Zauber AG, Olson SH (2009) *Risk of endometrial cancer in relation to medical conditions and medication use*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 18(5):1448-56.
- Friedenreich C, Cust A, Lahmann PH, Steindorf K, Boutron-Ruault MC (2007) *Anthropometric factors and risk of endometrial cancer: the European prospective investigation into cancer and nutrition*. Cancer Causes Control, 18:399-413.
- Giudice LC (2006) *Endometrium in PCOS: implantation and predisposition to endocrine CA*. Best practice and research clinical endocrinology and metabolism, 20:235-44.
- Goldstein SR, Siddhanti S, Ciaccia AV (2000) *A pharmacological review of selective oestrogen receptor modulators*. Hum Reprod Update, 6:212-24.
- Goodarzi MO, Dumesic DA, Chazenbalk G, Azziz R (2011) *Polycystic Ovary Syndrome: etiology, pathogenesis and diagnosis*. Nat Rev Endocrinol, 7:219-31.

- Goodman MT, Hankin JH, Wilkens LR, Lyu LC, McDuffie K, Liu LQ, Kolonel LN (1997) *Diet, body size, physical activity, and the risk of endometrial cancer*. Cancer Res 57:5077-85.
- Graham JD, Clarke CL (1997) *Physiological action of progesterone in target tissues*. Endocr Rev 18:502-19.
- Haidopoulos D, Simou M, Akkrivos N, Rodolakis A, Vlachos G, Fotiou S, Sotiropoulou M et al. (2010) *Risk factors in women 40 years of age and younger with endometrial carcinoma*. Acta obstetrica et gynecologica, 89:1326-30.
- Homburg R (2006) *Pregnancy complications in PCOS*. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 20(2):281-92.
- Iemura A, Douchi T, Yamamoto S, Yoshimitsu N, Nagata Y (2000) *Body fat distribution as a risk fact of endometrial cancer*. J Ostet Gynaecol Res 26:421-5.
- Ito K, Utsunomiya H, Yaegashi N, Sasano H (2007) *Biological roles of estrogen and progesterone in human endometrial carcinoma – new developments in potencial endocrine therapy for endometrial cancer*. Endocr J, 54(5):667-79.
- Juul A, Holm K, Kastrup KW (1997) *Free insulin-like growth factor I serum levels in 1430 healthy children and adults, and its diagnostic value in patients suspected of growth hormone deficiency*. J Clin Endocrinol Metab, 82:2497-2502.
- Kaaks R, Lukanova A, Kurzer MS (2002) *Obesity, endogenous hormones, and endometrial cancer risk: a synthetic review*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 11:1531-43.
- Key TJ, Pike MC (1988) *The dose-effect relationship between ‘unopposed’ oestrogens and endometrial mitotic rate: its central role in explaining and predicting endometrial cancer risk*. British Journal of Cancer, 57:205-12.

- Kruijsdijk RCM, van der Wall E, Visseren FLJ (2009) *Obesity and cancer: the role of dysfunctional adipose tissue*. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 18(10):2569-78.
- Lacey Jr LV, Ioffe OB, Ronnett BM, Rush BB, Richesson DA, Chatterjee N, Langholz B, Glass AG, Sherman ME (2008) *Endometrial carcinoma risk among women diagnosed with endometrial Hyperplasia: the 34-year experience in a large health plan*. *Br J Cancer*, 98:45-53.
- Lee PD, Guidice LC, Conover CA (1997) *Insulin-like growth factor binding protein-1: recent findings and new directions*. *Proc Soc Exp Biol Med*, 216:319-57.
- Linkov F, Edwards R, Balk J, Yurkovetsky Z, Stadterman B, Lokshin A, Taioli E (2008) *Endometrial hyperplasia, endometrial cancer and prevention: Gaps in existing research of modifiable risk factors*. *European Journal of Cancer*, 44:1632-44.
- Lu L, Risch H, Irwin ML, Mayne ST, Cartmel B, Schawartz P, Rutherford T, Yu H (2011) *Long-term overweight and weight gain in early adulthood in association with risk of endometrial cancer*. *Int J Cancer*, 129:1237-43.
- Lukanova A, Zeleniuch-Jacquotte A, Ludin E et al. (2004) *Prediagnostic levels of C-peptide, IGF-1, IGFBP-1, -2 and -3 and risk of endometrial cancer*. *Int J Cancer*, 108:262-8.
- Mastorakos G, Valsamakis G, Paltoglou G, Creatsas G (2010) *Management of obesity in menopause: Diet, exercise, pharmacotherapy and bariatric surgery*. *Maturitas*: 65:219-24.
- McPherson CP, Sellers TA, Potter JD, Bostick RM, Folsom AR (1996) *Reproductive factors and risk of endometrial cancer*. The Iowa Women's Health Study. *Am J Epidemiol*, 143:1195-1202.

- Modan B, Ron E, Lerner-Geva L, Blumstein T, Menczer J, Rabinovici J, Oelsner G, Freedman L, Mashiach S, Lunenfeld B (1998) *Cancer incidence in a cohort of infertile women*. Am J of epidemiol, 147:1038-42.
- Negamani M, Stuart CA (1998) *Specific binding and growth-promoting activity of insulin in endometrial cancer cells in culture*. Am J Obstet Gynecol, 179:6-12.
- Park SL, Goodman MT, Zhang ZF, Kolonel LN, Henderson E, Setiawan VW (2010) *Body size, Adult BMI Gain and endometrial cancer risk: the multiethnic Cohort*. Int J Cancer, 126(2):490-9.
- Plymate SR, MAtej LA, Jones RE, Friedl KE (1988) *Inhibition of sex hormone-binding globulin production in the human hepatoma (Hep G2) cell line by insulin and prolactin*. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 67:460-4.
- Pollak M (2008) *Insulin and insulin-like growth factor signaling in neoplasia*. Nat Rev Cancer, 8:915-28.
- Polednak AP (2008) *Estimating the number of US incident cancers attributable to obesity and the impact on temporal trends in incidence rates for obesity-related cancers*. Cancer Detection and Prevention, 32:190-99.
- Prado WL, Lofrano MC, Oyama LM, Dâmaso AR (2009) *Obesity and inflammatory adipokines: Practical implications for exercise prescription*. Rev Bras Med Esporte, 15:378-83.
- Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine (2008) *Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss*. Fertility and Sterility; 90:S60.
- Purdie DM (2003) *Epidemiology of endometrial cancer*. Reviews in Gynaecological Practice, 3:217-20.

- Reeves GK, Pirie K, Beral V, Green J, Spencer E, Bull D (2007) *Cancer incidence and mortality in relation to body mass index in the Million Women Study: cohort study*. BMJ, 335:1134.
- Renehan Ag, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M (2008) *Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies*. Lancet, 371:569-78.
- Rose DP (2003) *Breast cancer and obesity*. Nutr Cancer, 45:1-16.
- Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group (2004) *Revised 2003 consensus on diagnostic and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS)*. Hum Reprod, 19(1):41-7.
- Santana P, Santos R, Nogueira H (2009) *The link between local environment and obesity: A multilevel analysis in the Lisbon Metropolitan Area, Portugal*. Social science & Medicine, 68:601-9.
- Schapira DV, Kumar NB, Lyman GH, Cavanagh D, Roberts WS, LaPolla J (1991) *Upper-body fat distribution and endometrial cancer risk*. JAMA, 266:1808-1811.
- Schindler AE (2009) *Progestogen deficiency and endometrial cancer risk*. Maturitas, 62:334-7.
- Schmandt RE, Iglesias DA, Co NN, Lu KH (2011) *Understanding obesity and endometrial cancer risk: opportunities for prevention*. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 205(6):518-25.
- Schmeler KM, Soliman PT, Sun CC, Slomovitz BM, Gershenson DM, Lu KH (2005) *Endometrial Cancer in young normal-weight women*. Gynecologic Oncology, 99:388-92.

- Schouten LJ, Goldbohm RA, van den Brandt PA (2004) *Anthropometry, physical activity, and endometrial cancer risk: results from a Netherlands Cohort Study*. J Natl Cancer Inst, 96:1635-8.
- Semaan A, Ali-Fehmi R, Munkarah AR, Bandyopadhyay S, Morris RT, Rizk S, MERT I, Ruterbusch JJ, Cote ML (2012) *Clinical/pathologic features and patient outcome in early onset endometrial carcinoma: A population based analysis and an institutional perspective from the Detroit metropolitan area, Michigan*. Gynecologic Oncology, 124:265-9.
- Shu XO, Brinton LA, Zheng W, Gao YT, Fan J, Fraumeni Jr. JF (1991) *A population-based case-control study of endometrial cancer in Shanghai*. Int J Cancer, 49:38-43
- Shu XO, Brinton LA, Zheng W, Swanson CA, Hatch MC, Gao YT, Fraumeni Jr. JF (1992) *Relation of obesity and body fat distribution to endometrial cancer in Shanghai, China*. Cancer Res 52:3865-70.
- Simpson ER, Ackerman GE, Smith ME, Mendelson CR (1981) *Estrogen formation in stromal cells of adipose tissue of women: introduction by glucocorticosteroids*. Proc Natl Acad Sci USA, 78:5690-4.
- Simpson ER, Mendelson CR (1987) *Effect of aging and obesity on aromatase activity of human adipose cells*. Am J Clin Nutr, 45:290-5.
- Smid-Koopman E, Blok LJ, Chadha-Ajwani S, Helmerhorst TJM, Brinkmann AO, Huikeshoven FJ (2000) *Gene expression profiles of human endometrial cancer samples using a cDNA-expression array technique: assessment of an analysis method*. Br J Cancer, 83:246-51.
- Speert H (1998) *Carcinoma of the endometrium in young women*. Surg Gynecol Obstet, 88:332-6.

- Swanson CA, Potischman N, Wilbanks GD, Twiggs LB, Mortel R, Berman ML, Barrett RJ, Baumgartner RN, Brinton LA (1993) *Relation of endometrial cancer risk to past and contemporary body size and body fat distribution*. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2:321-7.
- Tuckerman EM, Okon MA, Li TC, Laird SM (2000) Do androgens have a direct effect on endometrial function? An in vitro study. *Fertility and Sterility*, 74:771-9.
- Viola AS, Gouveia D, Andrade L, Aldrichi JM, Viola CFM, Bahamondes L (2008) *Prevalence of endometrial cancer and hyperplasia in non-symptomatic overweight and obese women*. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 48(2):207-13.
- Vrbikova J, Hainer V (2009) *Obesity and polycystic ovary syndrome*. *Obes Facts*, 2:26-35.
- Weiderpass E, Brismar K, Bellocco R, Vainio H, Kaaks R (2003) Serum levels of insulin-like growth factor-I, IGF-binding protein 1 and 3, and insulin and endometrial cancer risk. *Br J Cancer*, 89:1697-1704.
- Yu H, Rohan T (2000) Role of the insulin-like growth factor family in cancer development and progression. *J Natl Cancer Inst*, 92:1472-89.
- Xu WH, Matthews CE, Xiang YB, Zheng W, Ruan ZX, Cheng JR, Gao YT, Shu XO (2005) Effect of adiposity and fat distribution on endometrial cancer risk in Shanghai women. *Am J Epidemiol* 161:939-47.