

ALEXANDRE DE SOUZA VIOLA

**PREVALÊNCIA DE HIPERPLASIA E CÂNCER DE
ENDOMÉTRIO EM MULHERES ASSINTOMÁTICAS
COM SOBREPESO OU OBESIDADE**

Dissertação de Mestrado

ORIENTADOR: Prof. Dr. LUIS GUILLERMO BAHAMONDES

**Unicamp
2007**

ALEXANDRE DE SOUZA VIOLA

**PREVALÊNCIA DE HIPERPLASIA E CÂNCER DE
ENDOMÉTRIO EM MULHERES ASSINTOMÁTICAS
COM SOBREPESO OU OBESIDADE**

Dissertação de Mestrado apresentada à
Pós-Graduação da Faculdade de Ciências
Médicas da Universidade Estadual de
Campinas para obtenção do Título de
Mestre em Tocoginecologia, área de
Tocoginecologia

ORIENTADOR: Prof. Dr. LUIS GUILLERMO BAHAMONDES

**Unicamp
2007**

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
UNICAMP**

Bibliotecário: Sandra Lúcia Pereira – CRB-8ª / 6044

V811p Viola, Alexandre de Souza
Prevalência de hiperplasia e câncer de endométrio em
mulheres assintomáticas com sobrepeso ou obesidade /
Alexandre de Souza Viola. Campinas, SP: [s.n.], 2007.

Orientador : Luis Guillermo Bahamondes
Dissertação(Mestrado) Universidade Estadual de Campinas.
Faculdade de Ciências Médicas.

1. Sobrepeso. 2. Obesidade. 3. Endométrio. 4. Hiperplasia.
5. Câncer. 6. Pós-menopausa. I. Bahamondes, Luis Guillermo.
II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências
Médicas. III. Título.

Título em inglês: Prevalence of endometrial cancer and hyperplasia in non symptomatic women with overweight or obesity

Keywords: • Overweight
 • Obesity
 • Endometrium
 • Hyperplasia
 • Neoplasm
 • Post-menopause

Titulação: Mestre em Tocoginecologia
Área de concentração: Tocoginecologia

Banca examinadora: Prof Dr Luis Guillermo Bahamondes
 Profª. Dra. Isabel Cristina Guazzelle
 Profª. Dra. Ilza Maria Urbano Monteiro

Data da defesa: 28 - 08 - 2007

BANCA EXAMINADORA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Aluno: ALEXANDRE DE SOUZA VIOLA

Orientador: Prof. Dr. LUIS GUILLERMO BAHAMONDES

Membros:

1.

2.

3.

**Curso de Pós-Graduação em Tocoginecologia da Faculdade
de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas**

Data: 28/08/2007

20753756

Dedico este trabalho...

A Deus Pai, Filho e Espírito Santo

À minha Esposa Carolina e meu filho Lucas

Aos familiares e amigos

Às Mulheres voluntárias

Agradecimentos

À *Instituição Unicamp* pelas condições oferecidas para a realização desta pesquisa e ao incentivo da mesma.

À *Prefeitura Municipal de Vinhedo* pelas condições oferecidas para a realização desta pesquisa e ao incentivo da mesma.

Aos *Professores do curso de pós-graduação do Departamento de Tocoginecologia da Unicamp*.

Aos colegas *Dra. Daniela Gouveia, Dra. Liliana Andrade, Dr. José M. Aldrighi* pelo incentivo, apoio técnico e científico e dedicação na realização deste estudo.

Ao *Cemicamp* e à enfermeiras, *Creuza, Maria Cecília, Maria Margarete, Marina, Nádia, Sara e Ximena*, pela colaboração na realização deste estudo.

Às *Profas. Dras. Ilza Maria Urbano Monteiro e Cássia Raquel Teatin Juliato* pelas valiosas contribuições durante a qualificação.

À *Verônica* pela ajuda em tantas coisas, como na formatação da tese, elaboração da aula.

À *Adriana e Lusía Helena*, pela amizade e ajuda durante a realização deste estudo.

À *Adriele, Juliana e Clarice, minhas secretárias e cooperadoras*, pela ajuda durante a realização deste estudo.

Às auxiliares de enfermagem *Laís, Edite, Eliane, Isabel e Lourdes* pela ajuda no atendimento às pacientes.

Aos estatísticos *Sirlei e José Vilton*, por serem sempre tão atenciosos, simpáticos e eficientes na análise dos dados.

A toda equipe da ASTEC, pela competência e disponibilidade durante a realização deste estudo, principalmente pela paciência da *Rosário* e da *Cylene*.

À *Margarete* e à *Sueli Regina*, pela colaboração durante a realização deste estudo.

Em Especial:

Ao *Prof. Dr. Luis Guillermo Bahamondes*, meu orientador, por todo estímulo e ajuda na realização desta pesquisa, e principalmente, por ser co-responsável por promover um dos momentos mais felizes da minha vida.

Sumário

Símbolos, Siglas e Abreviaturas	viii
Resumo	ix
Summary	xi
1. Introdução	13
2. Objetivos	20
2.1. Objetivo geral	20
2.2. Objetivos específicos	20
3. Publicação	21
4. Conclusões	42
5. Referências Bibliográficas.....	43
6. Anexos	50
6.1. Anexo 1 – Lista de Verificação.....	50
6.2. Anexo 2 – Formulário	51
6.3. Anexo 3 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	53

Símbolos, Siglas e Abreviaturas

ACOs – Anticoncepcionais orais combinados

CAISM – Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher

DP – Desvio padrão

IC – Intervalo de confiança

IGF – *Insulin-like growth factor*

IMC – Índice de massa corporal

OMS (WHO) – Organização Mundial da Saúde

OR – *Odds Ratio*

RR – Risco Relativo

Unicamp – Universidade Estadual de Campinas

Resumo

Objetivos: Determinar a prevalência de hiperplasia e câncer de endométrio em mulheres assintomáticas com sobrepeso ou obesidade. **Sujeitos e métodos:** Realizou-se um estudo de corte transversal no qual 193 mulheres voluntárias do Ambulatório de Reprodução Humana, Departamento de Tocoginecologia, Faculdade de Ciências Médicas, CAISM - Unicamp foram avaliadas com biópsia de endométrio com Pipelle de Cornier. Os achados anatomopatológicos foram catalogados como endométrio normal, hiperplasia ou câncer de endométrio e estes resultados foram comparados com o índice de massa corporal (IMC; kg/m^2). Para a análise dos dados, as mulheres foram divididas em dois grupos: em idade reprodutiva e na pós-menopausa e pelo IMC (kg/m^2) em sobrepeso ou obesidade. **Resultados:** A prevalência de hiperplasia na amostra total foi de 7,3%, na idade reprodutiva de 5,8% e na pós-menopausa de 12,1%. A prevalência de adenocarcinoma de endométrio na amostra total foi de 1,5%, na idade reprodutiva de 1% e na pós-menopausa de 3%. A regressão logística multivariada mostrou que o risco de apresentar hiperplasia e câncer de endométrio foi de 1,19 (IC 95%; 0,36–3,90) para as mulheres na pós-menopausa, de 1,58 (IC 95%; 0,30–8,23) para as que tinham obesidade severa e de 2,72 (IC 95%; 0,65–11,5) para as que tinham

obesidade morbida. Estar na idade reprodutiva, com sobrepeso ou obesidade moderada não alterou o risco. **Conclusões:** No grupo avaliado, mulheres assintomáticas na pós-menopausa com obesidade severa ou mórbida apresentaram risco aumentado de apresentar hiperplasia ou câncer de endométrio. O mesmo não ocorreu com mulheres em idade reprodutiva.

Summary

Objetives: To determine the prevalence of endometrial cancer and hyperplasia in non-symptomatic women with overweight or obesity. **Subjects and methods:** A cross-sectional study was carried-out at the Obstetrics and Gynecology Departament, School of Medicine, Unicamp, with 193 women. The women were evaluated through endometrial biopsy with a Pipelle de Cornier. The hystopathologic findings were classified as normal endometrium, hyperplasia and cancer and those results were compared to the body mass index (BMI; kg/m^2). For the analysis pourpose the women were divided in two groups: at reproductive age and at the post-menopause and by the BMI (kg/m^2) in overweigth and obesity. **Results:** The prevalence of hyperplasia in the total sample was 7.3%, among women at reproductive age of 5.8% and at the post-menopause it was of 12.1%. The prevalence of endometrial cancer at the total sample was 1.5%, among women at reproductive age it was 1% and at the post-menopause of 3%. The logistic regression showed that the risk of endometrial hyperplasia or cancer was of 1.19 (95% CI: 0.36–3.90) for women at the post-menopause, 1.58 (95% CI: 0.30–8.23) for those who presented severe obesity, and of 2.72 (95% CI: 0.65–11.5) for those women with morbid obesity. Be at the reproductive age, with

overweight or moderate obesity did not modify the risk. **Conclusions:** At the evaluated group of women, non-symptomatic women at the post-menopause with severe or morbid obesity presented a high risk to have endometrial hyperplasia or cancer. However, the same was not observed among women at reproductive age.

1. Introdução

As mulheres com sobrepeso ou obesidade apresentam, com maior frequência, alguns tipos de cânceres como o de mama e de cólon e em 30% das mulheres com câncer de endométrio o sobrepeso ou obesidade está presente (Disaia, 2002). Entretanto, a maioria destes dados foi obtida em estudos retrospectivos tipo caso-controle com mulheres já com o diagnóstico de câncer de endométrio ou com sintomas de suspeita do mesmo, como sangramento vaginal na pós-menopausa ou sangramento irregular durante a idade reprodutiva.

No entanto, estes dados apenas expressam que mulheres com câncer de endométrio apresentam como um dos fatores de risco a obesidade. Entretanto, podem não expressar a realidade das mulheres com sobrepeso ou obesidade, as quais, na sua maioria, são assintomáticas quanto ao câncer de endométrio e suas lesões precursoras, da mesma forma como ocorre em mulheres com peso normal.

Por não apresentarem sintomas, habitualmente, estas mulheres não são submetidas rotineiramente a procedimentos que permitam um diagnóstico precoce para este tipo de câncer como a biópsia de endométrio, curetagem

uterina e ultra-sonografia pélvica (Febrasgo, 2002). Rotineiramente, isto ocorre em mulheres sintomáticas, principalmente se estão na pós-menopausa e apresentam sangramento uterino ou se estão ainda na idade reprodutiva e apresentam metrorragia.

A obesidade é considerada uma epidemia global e um problema de saúde pública (WHO, 2003). Está entre as cinco primeiras doenças nos países desenvolvidos e entre as 10 nos países em desenvolvimento (WHO, 2004). Nos Estados Unidos, 31% da população são obesos e outros 35% têm sobrepeso. Destes obesos, 65% são mulheres e 15% crianças ou adolescentes (Hill *et al.*, 2003).

Situação semelhante tem sido observada nos países da América Latina. Segundo o Conselho Latino-Americano de Obesidade [CLAO] (1998), no México, 39% das mulheres urbanas sofrem de obesidade; na Argentina, 27% apresentam obesidade e 32,5% sobrepeso. No Paraguai, a obesidade chega a 35,7% (Filozof *et al.*, 2001) e no Brasil, em 1997, a prevalência da obesidade era de 21% (Monteiro *et al.*, 2000).

Comparando-se os dados de 1974/75 com os de 1989, do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística [IBGE, 2004], observou-se um incremento de 53% da população obesa brasileira. Segundo alguns pesquisadores, neste ritmo, todos os brasileiros serão obesos até a primeira metade do terceiro milênio (Halpern *et al.*, 1990). Hoje, segundo o CLAO, 40% dos obesos no Brasil são mulheres e 27% homens.

Apesar de os distúrbios metabólicos e alterações genéticas poderem explicar o sobrepeso e obesidade, a tendência em ganhar peso tem sido mais atribuída a causas sociais ou comportamentais, como o alto consumo de energia através de dietas com excesso de calorias, e a diminuição do gasto energético devido ao estilo de vida sedentário (CLAO, 1998; Monteiro *et al.*, 2000; Hill *et al.*, 2003).

No primeiro caso, o alto consumo de energia através da ingestão de carboidratos simples (monossacarídeos) e lipídios monoinsaturados levam a um desequilíbrio nutricional com a alta ingestão de calorias e baixa quantidade de outros nutrientes, principalmente proteínas e micronutrientes (Waitezberg, 2004).

Quanto à diminuição do gasto energético, o sedentarismo conseqüente ao desenvolvimento tecnológico tem levado ao acúmulo de gordura central e periférica, ocasionado pela interconversão dos macronutrientes (carboidratos, lipídios e proteínas) dentro do processo metabólico, levando ao sobrepeso e obesidade (Waitezberg, 2004).

A obesidade aumenta o risco para *diabetes mellitus* tipo 2, doenças cardiovasculares, como a hipertensão arterial, e alguns tipos de câncer, segundo *The National Heart Lung and Blood Institute* (NHLBI, 1998). Existe uma associação entre obesidade e cânceres de próstata, no homem, e de mama e endométrio na mulher (CLAO, 1998; Febrasgo, 2002).

Estudos epidemiológicos realizados em diferentes países concluíram que mulheres com câncer de endométrio apresentam, dentre os fatores de risco

identificados, uma tríade caracterizada por obesidade, *diabetes mellitus* tipo 2 e hipertensão arterial (David e Adéle, 2001) e que o aumento do Índice de Massa Corporal (IMC) está associado ao maior risco relativo (RR) de óbito (Anderson *et al*, 2001). A obesidade isolada eleva o RR de desenvolvimento de câncer de endométrio entre 3 e 10 vezes (Soliman *et al.*, 2005).

Com exceção do câncer de cérvix, o de endométrio é o câncer ginecológico mais comum no mundo em desenvolvimento. É o quarto em incidência nas mulheres e o oitavo em mortalidade, quando ajustado por idade (Landis *et al.*, 1999). Por exemplo, a estimativa de casos novos de câncer de endométrio nos Estados Unidos em 1999 foi de 37.400, com 6.400 mortes, diretamente relacionadas a esta doença (David e Adéle, 2001).

Como já foi apontado nos estudos caso-controle, o câncer de endométrio apresenta como fatores de risco a obesidade, diabetes e hipertensão arterial. Por outro lado, o tabagismo, a dieta baixa em lipídios e a atividade física diminuem o risco. A maior incidência ocorre em mulheres brancas, obesas, na pós-menopausa e que vivem na zona urbana. Geralmente têm um bom prognóstico, pois, na maioria das vezes, está confinado ao útero (Swanson *et al.*, 1993; David e Adéle, 2001; Disaia, 2002).

A associação entre a obesidade e o câncer de endométrio em mulheres na pós-menopausa é forte e consistente para alguns autores, porém, para as mulheres em idade reprodutiva, isto não se aplicaria (Torneberg e Carstensen, 1994). No entanto, outros autores encontraram uma forte associação nestas mulheres,

principalmente as que apresentaram um significativo ganho de peso na idade reprodutiva, o qual as leva ao sobrepeso ou obesidade (Swanson *et al.*, 1993).

Por ser a hiperplasia de endométrio, em geral, um estágio prévio ao câncer, esta patologia também estaria vinculada aos mesmos fatores de risco como obesidade, hipertensão arterial e *diabetes mellitus* tipo 2. Entretanto, apresentar hiperplasia de endométrio não significa necessariamente que a mulher virá a ter um câncer de endométrio. Aproximadamente 10% das mulheres com hiperplasia complexa evoluíram para câncer em até cinco anos de seguimento (Kurman *et al.*, 1985; WHO, 1994).

Os mecanismos que determinam as lesões proliferativas e até mesmo o câncer de endométrio tipo 1 não são totalmente conhecidos. O sobrepeso ou a obesidade estaria associado ao câncer de endométrio por promover um aumento da *insulin-like growth factor* (IGF) I devido à hiperinsulinemia, agindo como fator de proliferação local, acarretando hiperplasia ou câncer de endométrio (Potischman *et al.*, 1999; Kaaks *et al.*, 2001; Kaaks *et al.*, 2002) e por aumentar a exposição das células endometriais a altas taxas de estrogênio sérico (Austin, 1991).

A elevação do estrogênio endógeno sérico ocorreria de duas formas. A primeira, pelo processo de aromatização da androstenediona no tecido adiposo, devido ao estado hiperinsulinêmico (Enrior *et al.*, 1984; Garcia *et al.*, 1998; Deruelle *et al.*, 2001; Bianchini *et al.*, 2002; Webb, 2006) e a segunda, pela redução do hormônio carregador de globulina sexual [SHBG] (Davidson *et al.*, 1981; Troisi *et al.*, 1997; Nahás *et al.*, 1998; Chubak *et al.*, 2004; Carvalheira *et al.*, 2006).

Além da obesidade, outras situações que poderiam elevar o estrogênio sérico já foram associadas ao câncer de endométrio, como a síndrome dos ovários policísticos, tumor ovariano secretor de estrogênio, terapia de reposição estrogênica sem oposição de progestogênio, uso de contraceptivos orais combinados com altas doses de estrogênio e baixas doses de progestogênio e uso do tamoxifeno (David e Adele, 2001; Disaia, 2002; Hammond e Johnson, 2004). Assim, por exemplo, um ano de tratamento com estrogênio eqüino conjugado a doses de 0,625mg ou equivalente levaria a um aumento de 20% na taxa de hiperplasia de endométrio (Woodruff e Pickared, 1994).

A obesidade também poderia estar associada com a progressão da carcinogênese endometrial. Quanto mais jovem a mulher apresentar sobrepeso ou obesidade, maior é o tempo de exposição endometrial ao estrogênio e, portanto, mais avançado o estágio da doença no momento do diagnóstico, diminuindo o sucesso do tratamento cirúrgico (David e Adele, 2001; Disaia, 2002; Hammond e Johnson, 2004).

Os estudos sobre a carcinogênese endometrial têm sido feitos, em geral, com mulheres na pós-menopausa, onde a possibilidade de exposição a níveis estrogênicos altos e por períodos longos é mais comum de ocorrer do que em mulheres em idade reprodutiva (Disaia, 2002). Porém, nos últimos 15 anos tem-se observado um aumento da obesidade e, conseqüentemente, do hiperestrogenismo em mulheres durante a idade reprodutiva, segundo o *Centers for Disease Control and Prevention's Behavioral Risk Factor Surveillance System* (CDC's BRFSS, 2002) dos Estados Unidos.

Hoje, mulheres obesas em idade reprodutiva, com história familiar de câncer de endométrio e que apresentem sangramento vaginal irregular ou espessamento do endométrio pela ultra-sonografia, têm procurado ou são encaminhadas ao ginecologista para investigação do câncer de endométrio e de suas lesões precursoras (Disaia, 2002).

Entretanto, isso não é o mais comum. O que habitualmente se vê é que mulheres com obesidade e em idade reprodutiva têm procurado endocrinologistas, nutricionistas e cirurgiões em busca da redução de peso, sem, no entanto, preocuparem-se em procurar um ginecologista para a prevenção do câncer de endométrio, pois na maioria das vezes são assintomáticas.

Embora não existam dúvidas de que um grande número de mulheres com câncer e hiperplasia de endométrio são obesas ou têm sobrepeso, o inverso não está totalmente elucidado. Saber o efeito do sobrepeso ou obesidade e suas consequências sobre o endométrio, nas mulheres assintomáticas, poderá modificar ou não a forma de como se tem cuidado e tratado desta população, em particular. Conhecer a sua real prevalência pode provocar a mudança no protocolo de atendimento e beneficiar estas mulheres com um diagnóstico mais precoce e tratamento mais conservador.

2. Objetivos

2.1. Objetivo geral

Determinar as prevalências de hiperplasia e câncer de endométrio em mulheres assintomáticas com sobrepeso ou obesidade.

2.2. Objetivos específicos

- Determinar a prevalência de hiperplasia de endométrio.
- Determinar a prevalência de câncer de endométrio.
- Determinar as prevalências de hiperplasia de endométrio e de câncer de endométrio em mulheres em idade reprodutiva e na pós-menopausa.
- Correlacionar a hiperplasia endometrial e o câncer de endométrio com o índice de massa corporal.

3. Publicação



ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA

São Paulo, 30 de julho de 2007.

Ilmo. Sr.

Dr. Alexandre de Souza Viola

Comunicamos que em 30 de julho de 2007 recebemos o artigo “**Prevalência de hiperplasia e câncer de endométrio em mulheres assintomáticas com sobrepeso ou obesidade**”, protocolado sob o n.º 6804, de sua autoria, e que o mesmo será analisado pelo Conselho Editorial da Revista da Associação Médica Brasileira para possível publicação.

Atenciosamente,

Prof. Dr. Bruno Caramelli
Editor da Revista da Associação
Médica Brasileira

Prevalence of endometrial cancer and hyperplasia in non-symptomatic overweight and obese women

¹Alexandre S Viola, ²Daniela Gouveia, ³Liliana Andrade, ²Jose M. Aldrighi,
¹Carolina F M Viola, ¹Luis Bahamondes.

¹Department of Obstetrics and Gynecology and ³Department of Pathology, School of Medicine, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Caixa Postal 6181, 13084-971, Campinas, SP, Brazil and ²Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Santa Casa de Misericordia, São Paulo, Brazil

Address for correspondence

Dr. Luis Bahamondes

Caixa Postal 6181

13084-971 Campinas, SP

Brazil

Telephone: +55-19-3289-2856

Fax: +55-19-3289-2440

E-mail: bahamond@caism.unicamp.br

Abstract

Objectives: To determine the prevalence of endometrial hyperplasia and cancer among non-symptomatic women with overweight and obesity.

Subjects and Methods: A cross-sectional study was carried out with 193 women who were submitted to an endometrial biopsy with a Pipelle de Cornier. The findings were categorized as normal, hyperplasia or cancer and these results were compared to the Body Mass Index (BMI; kg/m²). Women were divided in two groups for analysis: at reproductive age and at the post-menopause and by the BMI (kg/m²) as overweight and obesity.

Results: The prevalence of endometrial cancer was 1.0% in women at reproductive age and 3.0% among women at the post-menopause. The prevalence of endometrial hyperplasia was 5.8% in women at reproductive age and 12.1% among women at the post-menopause. The logistic regression showed that be in the post-menopause increase the risk of endometrial hyperplasia and cancer to 1.19 (95%CI: 0.36–3.90); presented severe obesity the OR was 1.58 (95%CI: 0.30–8.23) and morbid obesity the OR was 2.72 (95%CI: 0.65–11.5). Be at reproductive age with overweight or obesity does not increase the risk.

Conclusions: Our results allow that non-symptomatic women at the post-menopause with severe or morbid obesity have a high risk to present endometrial hyperplasia or cancer; however, the same findings were not observed among women at reproductive age.

Key words: overweight, obesity, endometrium, cancer, hyperplasia

Introduction

Obesity is defined as excess body fat; however, due to the fact that it is difficult to measure body fat directly, body mass index (BMI; kg/m^2) is used habitually to measure obesity (1). Obesity is a global epidemic and a public health problem and it is among the first five diseases in the developed countries and among the first 10 in developing countries (2, 3). In the US, 31% of the population are obese and 35% are overweight (4) and in a short time by 2003–2004 the prevalence had increased to almost 34% in women (5). The prevalence of obesity and overweight increase with age. Among adults 20–39 years of age, 26.8% were obese, at 40- to 59-year-old adults 34.8% were obese, and among 60- to 79-year-old adults 35.2% were obese (6). In Brazil, comparing data of 1974/75 with of 1989 (7) it was an increment of 53% of the obese population and 40% of the obese are women.

The tendency to weight increase has been attributed to social or behavioral causes, like high energy intake with high calories diet and low energy expenditure mainly due to sedentary life (4, 8). The obesity increase the risk for type 2 diabetes, blood hypertension and cardiovascular disease (9) and women with endometrial cancer habitually presents obesity, hypertension and type 2 diabetes (10). The obesity, as isolated factor, increases the relative risk (RR) of have endometrial cancer between 2 to 3 folds (11).

Biologically, the obesity could be linked to endometrial cancer through the increment of the insulin-like growth factor I (IGF-I) due to hyperinsulinemia as a local proliferation factor provoking hyperplasia or cancer (12- 14) and due to the high exposition of the endometrial cells to high serum estrogen environment (14, 15). However, the studies with endometrial carcinogenesis were conducted, mainly, with women at the post-menopause when the possibility to exposure to a high estrogens

environment and for long-time is greater than with women at reproductive age (16). However, with the increase of the prevalence of obesity a hyperestrogenism has been also observed in young women (17).

The common rules in many services is that premenopausal obese women, with familiar history of endometrial cancer, irregular uterine bleeding or with high endometrial thickness at the ultrasound examination were referred to investigate endometrial lesions. However, it is common only for symptomatic women. However, it is not common for non-symptomatic women. Habitually, premenopausal obese women have been consulting endocrinologists, nutritionists and bariatric surgeons in order to weight loss; however, if they were have no complaints it is uncommon to look for a gynecologist to evaluate the endometrium. For this reason, the aim of this study was to determine the prevalence of endometrial hyperplasia and cancer in non-symptomatic overweight or obese women.

Subjects and Methods

A cross-sectional study was conducted at the Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas and at the Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Santa Casa de São Paulo, Brazil between March 2005 and 2007. The protocol was approved by both IRB and all women signed an informed consent form.

It was invited to participated 264 women and 193 were selected because they fulfill the inclusion criteria: aged between 18 to 70 years and BMI (kg/m^2) ≥ 25 . Were excluded 71 women because they presented any exclusion criteria: use of hormonal steroids during the 12 months prior to the study, tamoxifen use, ovarian or endometrial tumor, endometriosis, or history of hysterectomy or endometrial ablation.

All women were measured by height (in cm) and weight (in kg) with lighter cloths by the researchers to avoid self-reported errors (18). The BMI (kg/m^2) was categorized as overweight ≥ 25.0 to ≤ 29.5 ; moderate obesity ≥ 30.0 to ≤ 34.9 ; severe obesity ≥ 35.0 to ≤ 39.9 , and morbid obesity ≥ 40.0 (19, 20). After that an endometrial biopsy was taken with a suction curette Pipelle de Cornier (Prodimed, Neuilly-en-Thelle, France). In the group of women at reproductive age the biopsy was taken on the luteal phase of the menstrual cycle and in women at the post-menopause or with irregular menstrual cycles, at any day. The cases with insufficient material were not considered for analysis.

Statistical analysis

For quantitative variables we used the Mann-Whitney, ANOVA, Tukey, and Kruskal-Wallis tests. The significance was established at $p < 0.05$. The relative risk to present endometrial lesions (hyperplasia or cancer) was estimated by the odds ratio (OR) with 95% confidence interval (CI). All the data was presented as mean $\pm$ standard deviation (SD).

Results

Among the 193 women who were recruited, the biopsy was not possible to take in 16 (8.2%) due to cervical stenosis and 177 women performed an endometrial biopsy. One hundred and ten women (62%) were at reproductive age and 67 (38%) at the post-menopause. The age of women at the post-menopause was 56.1 ± 7.8 years old (range 42-70), the parity was 3.7 ± 1.9 (range 0-10), the age at the menopause was at 47.6 ± 5.3 years (range 35-58), and the time elapsed from the menopause to the study was 8.4 ± 7.4

years (range 1-28). For women at reproductive age, the age was 37.3 ± 8.0 years (range 20-55) and the parity was 2.4 ± 1.5 (range 0-8) (Table 1).

Regarding the BMI (kg/m^2) in the group of women at reproductive age it was 35.5 ± 7.0 (range 26.7-66.3) and was distributed in 21 women with overweight, 38 moderate obesity, 30 with severe obesity, and 21 with morbid obesity. The group of women at the post-menopause showed a BMI (kg/m^2) of 37.6 ± 5.9 (range 27.1-64.1) and the distribution was 2, 25, 20, and 20 women with overweight and moderate, severe, and morbid obesity, respectively (Table 1). The characteristics of both groups of women according to the BMI (kg/m^2) were presented at Table 2. The women at reproductive age have less number of children than the post-menopausal women.

Among the 177 endometrial biopsies 41 (23.1%) showed insufficient material for diagnostic. From the 136 biopsies analyzed 124 (91.1%) showed normal endometrium and 12 (8.9%) endometrial hyperplasia or cancer. The histopathologic findings in women with normal endometrium was 70 (51.1%) proliferative, 32 (23.5%) secretor, and 22 (16.7%) atrophic. Among women with endometrial lesions we showed two cases (1.5%) with cancer, nine cases with simple or complex hyperplasia without atypia (6.6%), and one case with simple hyperplasia with atypia (Table 3). Endometrial lesions were observed in 6.8% of the women at reproductive age and in 15.2% among the post-menopausal women. The prevalence of endometrial hyperplasia and cancer was 5.8% and 1.0%, respectively among women at reproductive age. In the post-menopausal women the prevalence was 12.1% and 3.0% for endometrial hyperplasia and cancer, respectively.

The prevalence of endometrial lesions was zero, 6.4%, 17.6%, and 9.4% for women with overweight and moderate, severe or morbid obesity, respectively (Table 4).

The logistic regression showed that be in the post-menopause and obese increased the risk to endometrial lesions to 1.19 (95%CI: 0.36 – 3.90), have severe obesity the OR was 1.58 (95%CI: 0.30 – 8.23) and morbid obesity the OR was 2.72 (95%CI: 0.65–11.5). However, for women at reproductive age overweight or obesity does not increase the risk of endometrial lesions (Table 5).

Discussion

Our results showed that non-symptomatic overweighed or obese women, either at reproductive age or at the post-menopause presented endometrial hyperplasia or cancer. We observed 12 women with some alterations, two (1.1%) with endometrial adenocarcinoma, one among women at reproductive age and other at the post-menopause and 10 women (6.7%) with endometrial hyperplasia, six at the reproductive age and 4 at the post-menopause.

Obesity, abdominal fat deposition, weight increase at adult age, blood hypertension, and type 2 diabetes are very well defined factors linked to endometrial cancer (6, 21). However, most of the studies were designed to evaluate women with the disease (endometrial cancer or hyperplasia) and retrospectively it was evaluated the risk factors. Our study was different to others (22, 23), because we studied women with one of the knowledge risk factors (obesity) and evaluated the prevalence of the disease in non-symptomatic women.

The International Agency for Research in Cancer (24) classified the evidence about the association between obesity and endometrial cancer as “strong or convince” and it was established that the relative risk (RR) of obese women ($\text{BMI; kg/m}^2 \geq 30$) when compared to women with a normal weight was in the order of two to three fold.

However, although the association between endometrial cancer and obesity is strong, it was also stated that the inconsistencies between the relationships observed in some studies could be accounted by the use of the BMI (kg/m^2) because it was unable to evaluate the body fat disposition (24). Nevertheless, as stated above, due to the difficulties to measure body fat directly, BMI (kg/m^2) is used habitually to measure obesity (1).

Additionally, the linkage between endometrial cancer and obesity could be inconsistent because mainly it was evaluated women at reproductive age and at the post-menopause (14), or other evaluated women with uterine abnormal bleeding at the reproductive age or women with uterine bleeding at the post-menopause, and other evaluated only non-symptomatic women (21, 25 – 32). Nevertheless, few studies evaluated the association between BMI (kg/m^2) and endometrial risk among women at reproductive age and the number of women at that age is low (24).

One of the strengths of our study was that we evaluated 110 women at reproductive age and 67 at the post-menopause and we did not found significant association between obesity, even morbid, in women at reproductive age and endometrial hyperplasia and cancer. We expected to have more cases because we excluded users and former users of combined oral contraceptives (COC) because it was described that users of COC presented a low risk of endometrial cancer and may benefit from the protective effect of the progestin compound of the COC (33). Our findings were similar from Friedenreich *et al.* (16) who showed that the association between obesity and endometrial cancer was greater among post-menopausal women than women at reproductive age, and also, never users of COC presented higher risk.

One of the explanations to the fact that we do not found association between endometrial cancer and obesity among women at reproductive years could be because 50% has BMI (kg/m^2) < 35 and it was stated that the influence of obesity in young women only have effect when it is severe or morbid (14).

One European study with more than 223,000 women (16) showed a strong association between the risk of endometrial cancer, obesity and body fat distribution. The RR for obese women (BMI, kg/m^2 $30 - < 40$) when compared to normal weighted women were 1.78, (95%CI: 1.41-2.26) and for women with morbid obesity (BMI, kg/m^2 ≥ 40) it was of 3.02 (95%CI: 1.66-5.52). These data was similar to our findings in which post-menopausal obese women have an OR of 1.58 (95%CI: 0.30-8.23) and on those with morbid obesity the OR was 2.72 (95%CI: 0.65-11.5).

The two to three fold risk increase in the post-menopausal women was similar to previous findings (16, 23, 34 - 36). However, the no relationship observed among women at reproductive age was contradictory to the study from Furberg and Thune (23) in which 24,460 women (aged 20 - 49 years) were followed by 15.7 years. They observed 130 cases of endometrial cancer with a RR of 2.57, (95%CI: 1.61-4.10) for obese women (BMI; kg/m^2 ≥ 30) when compared to women with normal weight (BMI; kg/m^2 < 25). They concluded that in women under 50 years old the high consumption of energy (5,044-6,401 kJ/day) is of high risk when compared to low energy consumption ($< 4,266$ kJ/day) (RR: 3.40, 95%CI: 1.52-7.60) for cancer and the recreational activities could be protective.

It was described that for non-sedentary obese women the RR fall to 0.18 (95%CI: 0.05-0.62) suggesting that the inactivity and the high consume of energy were the main risk factors for endometrial cancer independently of the BMI (kg/m^2). Our sample was

constituted by low income women, and although habitually they did not practice exercise, the day-by-day activities demand a considerable amount of exercise like wash the cloths by hand, carry the children walking to the school, among others.

The increment in the prevalence of obesity observed in the last 15 years among women at reproductive age could pose the possibility of hyperestrogenism (17). However, it was not observed a direct relationship between obesity and endometrial cancer in young women. The high level of estrogens in young women could be the result of anovulation. However, it was also postulated that among young and post-menopausal women two ways were concurred to the risk. The first was due to the androstenedion aromatization at the fat tissue as a consequence of hiperinsulinemia (37) and the second through the reduction of the SHBG (38).

The prevalence of endometrial hyperplasia was 7.3 % and 1.5% for cancer. The incidence of endometrial cancer was between 5.8 and 12.1/100,000 women around the world, independently of the women weight and among women with endometrial cancer, only 2.9% were at reproductive age (22). We observe only one case of endometrial cancer and one case of complex hyperplasia in the group of women at reproductive age and they were at 49 and 42 years old, respectively.

Based on our findings we can conclude that non-symptomatic overweight or obese women could present endometrial hyperplasia or cancer. However, our study only allows recommending the systematic screening of endometrial lesions on obese women at the post-menopause even those non-symptomatic, and not for women at reproductive age. Obesity have a high social costs and a high cost for the health system and the fact that the prevalence of obesity is increasing in most parts of the world with the health

risks associated must be take into account and all the interventions to reduce weight in obese women through the exercise and change of diet habit must be encouraged.

Acknowledgements

This study received partial financial support from the Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) Grant No. 03/08391-7.

References

1. Keys A, Fidanza F, Karvonen MJ, Kimura N, Taylor HL. Indices of relative weight and obesity. *J Chronic Dis* 1972; 25:329–43.
2. World Health Organization, *The global epidemic of obesity*, WHO, Geneva (1997).
3. World Health Organization. Nutrition. Controlling the global obesity epidemic. Geneva: WHO, (Report of a WHO consultation on nutrition) 2003.
4. Hill JO, Wyatt HR, Reed GW, Peters JC. Obesity and the environment: where do we go from here? *Science*, 2003; 299:853-5.
5. Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR, McDowell MA, Tabak CJ, Flegal KM. Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999-2004. *JAMA* 2006; 295:1549–55.
6. Ogden CL, Yanovski SZ, Carroll MD, Flegal KM. The epidemiology of obesity. *Gastroenterology* 2007; 132:2087-112.
7. IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – Estado nutricional, precisão das estimativas e totais da população 2002-2003. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br>.

8. Monteiro CA, Benicio DA, Conde WL, Popkin BM. Shifting obesity trends in Brazil. *Eur J Clin Nutr* 2000;54:342-6.
9. Oguma HD, Sesso RS, Paffenbarger Jr, Lee IM. Weight change and risk of developing type 2 diabetes. *Obes Res* 2005;13:945-51.
10. Chia VM, Newcomb PA, Trentham-Dietz A, Hampton JM. Obesity, diabetes, and other factors in relation to survival after endometrial cancer diagnosis. *Int J Gynecol Cancer* 2007;17:441-6.
11. Soliman PT, Oh JC, Schmeler KM, Sun CC, Slomovitz BM, Gershenson DM, et al. Risk factors for young premenopausal women with endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 2005; 105:575-80.
12. Potischman N, Gail MH, Troisi R, Wacholder S, Hoover RN. Measurement error does not explain the persistence of a body mass index association with endometrial cancer after adjustment for endogenous hormones. *Epidemiology* 1999;10:76-9.
13. Kaaks R, Lukanova A. Energy balance and cancer: the role of insulin and insulin-like growth factors-I. *Proc Nutr Soc* 2001;60:91-106.
14. Kaaks R, Lukanova A, Kurzer MS. Obesity, endogenous hormones, and endometrial cancer risk: a synthetic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002;11:1531-43.
15. Austin H, Austin Jr JM, Partridge EE. Endometrial cancer, obesity and body fat distribution. *Cancer Res* 1991;51:568-72.
16. Friedenreich C, Cust A, Lahmann PH, et al. Anthropometric factors and risk of endometrial cancer: the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Cancer Causes Control* 2007;18:399-413.

17. CDC's Behavioral Risk Factor Surveillance System (BRFSS) 2002; Search to: <http://www.cdc.gov/brfss>. Access in 01 mai 2004.
18. Kuczmarski MF, Kuczmarski RJ, Najjar M. Effects of age on validity of self-reported height, weight, and body mass index: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *J Am Diet Assoc* 2001;101:28-34.
19. World Health Organization WHO Technical Report Series 854. Physical status: the use and interpretation of anthropometry Report of the WHO expert committee, WHO, Geneva, Switzerland (1995).
20. U.S. Department of Health and Human Services and U.S. Department of Agriculture, *Dietary guidelines for Americans* (6th ed.), U.S. Government Printing Office, Washington, DC (2005).
21. Weiderpass E, Persson I, Adami HO, Magnusson C, Lindgren A, Baron JA. Body size in different periods of life, diabetes mellitus, hypertension, and risk of postmenopausal endometrial cancer (Sweden). *Cancer Causes Control* 2000;11:185-92.
22. Crissman JD, Azoury RS, Barnes AE, Schellhas HF. Endometrial carcinoma in women 40 years of age or younger. *Obstet Gynecol* 1981; 57:699-704.
23. Furberg AS, Thune I. Metabolic abnormalities hypertension, hyperglycemia and overweight), lifestyle (high energy intake and physical inactivity) and endometrial cancer risk in a Norwegian cohort. *Int J Cancer* 2003;104:669-76.
24. IARC – The International Agency for Research on Cancer. Working Group: weight control and physical activity. *Handbook of cancer prevention* 2002; 6:1.

25. Le Marchand L, Wilkens LR, Mi MP. Early-age body size, adult weight gain and endometrial cancer risk. *Int J Cancer* 1991;48:807-11.
26. Levi F, La Vecchia C, Negri E, Parazzini F, Franceschi S. Body mass at different ages and subsequent endometrial cancer risk. *Int J Cancer* 1992;50:567-71.
27. Swanson CA, Potoschman N, Wilbanks GD. Relation of endometrial cancer risk to past and contemporary body fat distribution. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1993; 2:321-7.
28. Olson SH, Trevisan M, Marshall JR et al. Body mass index, weight gain, and risk of endometrial cancer. *Nutr Cancer* 1995;23:141-9.
29. French SA, Folsom AR, Jeffery RW, Zheng W, Mink PJ, Baxter JE. Weight variability and incident disease in older women: the Iowa Women's Health Study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1997; 21:217-23.
30. Terry P, Baron JA, Weiderpass E, Yuen J, Lichtenstein P, Nyren O. Lifestyle and endometrial cancer risk: a cohort study from the Swedish Twin Registry. *Int J Cancer* 1999;82:38-42.
31. Schouten LJ, Goldbohm RA, van den Brandt PA. Anthropometry, physical activity, and endometrial cancer risk: results from the Netherlands Cohort Study. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96:1635-8.
32. Trentham-Dietz A, Nichols HB, Hampton JM, Newcomb PA. Weight change and risk of endometrial cancer. *Int J Epidemiol* 2006; 35:151-8.
33. La Vecchia C, Franceschi S, Gallus G et al. Oestrogens and obesity as risk factors for endometrial cancer in Italy. *Int J Epidemiol* 1982;11:120-6.

34. Jonsson F, Wolk A, Pedersen NL et al. Obesity and hormone-dependent tumors: cohort and co-twin control studies based on the Swedish Twin Registry. *Int J Cancer* 2003;106:594-9.
35. Kuriyama S, Tsubono Y, Hozawa A et al. Obesity and risk of cancer in Japan. *Int J Cancer* 2005;113:148-57.
36. Lukanova A, Bjor O, Kaaks R et al. Body mass index and cancer: results from the Northern Sweden Health and Disease Cohort. *Int J Cancer* 2006;118:458-66.
37. Bianchini F, Kaaks R, Vainio H. Weight control and physical activity in cancer prevention. *Obes Rev* 2002;1:166-8.
38. Chubak J, Tworeger SS, Yasui Y, Ulrico CM, Stanczyk FZ, Mctiernan A. Associations between reproductive and menstrual factors and posmenopausal sex hormone concentrations. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004;13:1296-301.

Table 1. Some characteristics of the participating women

Characteristics	Women		P-value
	Reproductive age	Post-menopause	
Age (years)	37.3 ± 8.0	56.1 ± 7.8	< 0.0001
Parity	2.4 ± 1.5	3.7 ± 1.9	< 0.0001
Age at menopause (years)	-	47.3 ± 5.3	-
Years since menopause	-	8.4 ± 7.4	-
BMI (kg/m ²)	35.5 ± 7.0	37.6 ± 5.9	0.0023
Overweight (n)	21	2	
Moderate obesity (n)	38	25	
Severe obesity (n)	30	20	
Morbid obesity (n)	21	20	
Total	110	67	

Table 2. Characteristics of the women according to Body Mass Index

Characteristics	Body Mass Index (kg/m ²)				P-value
	Overweight	Moderate obesity	Severe obesity	Morbid obesity	
<i>At reproductive age</i>					
Age (years)	35.0 ± 5.4	36.9 ± 7.1	37.7 ± 9.2	39.8 ± 9.6	0.2606
Parity	2.0 ± 0.8	2.4 ± 1.4	2.2 ± 1.1	3.2 ± 2.2	0.9251
Total of women	21	38	30	21	
<i>At post-menopause</i>					
Age (years)	48.0 ± 8.5	56.9 ± 7.8	57.6 ± 8.4	54.5 ± 7.0	0.2667
Parity	4.5 ± 2.1	3.7 ± 1.8	3.6 ± 2.2	3.8 ± 1.8	0.0457*
Age at menopause (years)	35.0 ± 14.1	47.4 ± 4.9	49.2 ± 4.5	47.5 ± 4.1	0.1658
Years since menopause	13.0 ± 5.7	9.5 ± 7.8	8.5 ± 7.7	6.5 ± 6.7	0.3299
Total of women	2	25	20	20	

* P-value between women with overweight and morbid obesity.

Table 3. Prevalence of endometrial hyperplasia and cancer according to women groups

Endométrio	Idade reprodutiva n	Pós-menopausa n
Hyperplasia	6	4
Simple and complex without atypia	6	3
Simple with atypia		1
Cancer	1	1
Total of women	7/103 (6.8%)	5/33 (15.2%)

Table 4. Prevalence of endometrial hyperplasia and cancer according to Body mass Index (kg/m²)

Endométrio	Body Mass Index (kg/m²)			
	Overweight n = 23	Moderate obesity n = 47	Severe obesity n = 34	Morbid obesity n = 32
Simple and complex hyperplasia without atypia		3	4	2
Simple hyperplasia with atypia				1
Cancer			2	
Total of women with endometrial lesions	0	3 (6.4%)	6 (17.6)	3 (9.4)

Table 5. Association between endometrial findings with Body Mass Index and women's groups

Characteristics	Endometrial hyperplasia and cancer		Normal endometrium		OR	95% CI
	n	%	n	%		
<i>BMI (kg/m²)</i>						
Overweight		0	23	13,9		-
Moderate obesity	3	25,0	60	36,4	1.00	-
Severe obesity	6	50,0	44	26,7	1.58	(0.30 – 8.23)
Morbid obesity	3	25,0	38	23,0	2.72	(0.65 – 11.5)
<i>Women`s group</i>						
At reproductive age	7	58,3	103	62,4	1.00	-
At post-menopause	5	41,7	62	37,6	1.19	(0.36 – 3.90)

BMI: Body Mass Index; OR: Odds ratio; CI: Confidence Interval

4. Conclusões

- A prevalência de hiperplasia de endométrio foi de 7,3%.
- A prevalência de câncer de endométrio foi de 1,5%.
- As prevalências de hiperplasia de endométrio e de câncer de endométrio em mulheres em idade reprodutiva foram de 5,8 % e de 1,0%, respectivamente, e na pós-menopausa foram respectivamente de 12,1% e 3,0%.
- A correlação da hiperplasia endometrial e do câncer de endométrio com o índice de massa corporal mostrou que mulheres na pós-menopausa e com obesidade severa ou mórbida têm 1,58 a 2,72 vezes mais chance de ter hiperplasia ou câncer endometrial.

5. Referências Bibliográficas

Anderson JW, Konz EC. Obesity and disease management: effects of weight loss on comorbid conditions. The North American Association for the Study of Obesity. Obesity Research, 2001; 9:S326-334.

Austin H, Austin JM Jr, Partridge EE. Endometrial cancer, obesity and body fat distribution. Cancer Research, 1991; 51:568-72.

Bianchini F, Kaaks R, Vainio H. Weight control and physical activity in cancer prevention. Obes Rev, 2002; 1:166-68.

Carvalho JBC, Saad MJA. Doenças Associadas à Resistência à Insulina/ Hiperinsulinemia, não incluídas na Síndrome Metabólica. Arq Bras Endocrinol Metab, 2006; 50:360-67.

CDC's Behavioral Risk Factor Surveillance System (BRFSS) 2002; Disponível em: <http://www.cdc.gov/brfss>. Acesso em 01 de maio de 2004.

Consenso Latino-Americano de Obesidade (CLAO) 1998; Disponível em: <http://www.abeso.org.br/doc/consenso.doc>. Acesso em 24 março 2004.

Chia VM, Newcomb PA, Trentham-Dietz A, Hampton JM. Obesity, diabetes, and other factors in relation to survival after endometrial cancer diagnosis. Int J Gynecol Cancer, 2007; 17:441-6.

Chubak J, Tworeger SS, Yasui Y, Ulrico CM, Stanczyk FZ, Mctiernan A. Associations between reproductive and menstrual factors and postmenopausal sex hormone concentrations. *Cancer Epidemiology Biomarkers Prev*, 2004; 13: 1296-301.

Crissman JD, Azoury RS, Barnes A E, Schellhas HF. Endometrial carcinoma in Women 40 years of age or younger. *Obstet Gynecol*, 1981; 57:699-704.

David MP, Adéle CG. Epidemiology of endometrial cancer. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynecology*, 2001; 15:341-54.

Davidson BJ, Gambone JC, Lagasse LD. Free estradiol in postmenopausal women with and without endometrial cancer. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1981; 52:404-8.

Deruelle P, Leroy JL. Diagnosis of endometrial cancer. *Rev Prat*, 2001; 51:1439-43.

Disaia PJ. Endometrial hyperplasia/estrogen therapy in: *Clinical gynecology oncology* 6th ed, 2002.

Enriori CL, Reforzo Membrives J. Peripheral aromatization as a risk factor for breast and endometrial cancer in postmenopausal women: a review. *Gynecologic Oncology*, 1984; 17:1-21.

Federação Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo), 2002; Disponível em: <http://www.febrasgo.org.br>. Acesso em 01 maio 2004.

Filozof C, Gonzalez C, Sereday M, Mazza C, Braguinsk J. Obesity prevalence and trends in Latin-American countries. *Obes Rev*, 2001; 2:99-106.

French SA, Folsom AR, Jeffery RW, Zheng W, Mink PJ, Baxter JE. Weight variability and incident disease in older women: the Iowa Women's Health Study. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 1997; 21:217-23.

Friedenreich C, Cust A, Lahmann PH, et al. Anthropometric factors and risk of endometrial cancer: the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Cancer Causes Control*, 2007; 18:399-413

Furberg AS, Thune I. Metabolic abnormalities hypertension, hyperglycemia and overweight), lifestyle (high energy intake and physical inactivity) and endometrial cancer risk in a Norwegian cohort. *Int J Cancer*, 2003; 104:669-76.

Garcia MGM, Carvalho MGM, Garcia MM. Análise dos fatores de risco em pacientes com adenocarcinoma endometrial. *Reprod Clim*, 1998; 13:232-236.

Halpern A, Neves M Q, Marsiaj H I, Bernik M N. Survey of obesity in patient applying for a weight reduction program. *Diabetes Res Clin Pract*, 1990; 1:S77-9.

Hammond R, Johnson J. Endometrial hyperplasia. *Obstetrics and Gynecology*, 2004; 14:99-103.

Hill JO, Wyatt HR, Reed GW, Peters JC. Obesity and the environment: where do we go from here? *Science*, 2003; 299:853-5.

IARC - The International Agency for Research on Cancer. Working Group: weight control and physical activity. *Handbook of cancer prevention*, 2002; 6:1.

IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – Estado nutricional, precisão das estimativas e totais da população 2002-2003. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br>. Acessado em 01 maio de 2004

Jonsson F, Wolk A, Pedersen NL, et al. Obesity and hormone-dependent tumors: cohort and co-twin control studies based on the Swedish Twin Registry. *Int J Cancer*, 2003; 106:594-9.

Kaaks R, Lukanova A. Energy balance and cancer: the role of insulin and insulin-like growth factors-I. *Proceedings of the Nutrition Society*, 2001; 60:91-106.

Kaaks R, Lukanova A, Kurzer MS. Obesity, endogenous hormones, and endometrial cancer risk: a synthetic review. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*, 2002; 11:1531-43.

Keys A, Fidanza F, Karvonen MJ, Kimura N, Taylor HL. Indices of relative weight and obesity. *J Chronic Dis*, 1972; 25:329-43.

Kuczmarski MF, Kuczmarski RJ, Najjar M. Effects of age on validity of self-reported height, weight, and body mass index: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *J Am Diet Assoc*, 2001; 101:28-34.

Kuriyama S, Tsubono Y, Hozawa A, et al. Obesity and risk of cancer in Japan. *Int J Cancer*, 2005; 113:148-57.

Kurman RJ, Kaminiski PF, Norris HJ. The behavior of endometrial hyperplasia. A long-term study of "untreated" hyperplasia in 170 patients. *Cancer*, 1985 56:403-12.

La Vecchia C., Franceschi S, Gallus G et al. Oestrogens and obesity as risk factors for endometrial cancer in Italy. *Int J Epidemiol*, 1982; 11:120-26.

Landis SH, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics. *Cancer Statistics*, 1998; 49:8-31.

Le Marchand L, Wilkens LR, Mi MP. Early-age body size, adult weight gain and endometrial cancer risk. *Int J Cancer*, 1991; 48:807-11.

Levi F, La Vecchia C, Negri E, Parazzini F, Franceschi S. Body mass at different ages and subsequent endometrial cancer risk. *Int J Cancer*, 1992; 50:567-71.

Lukanova A, Bjor O, Kaaks R et al. Body mass index and cancer: results from the Northern Sweden Health and Disease Cohort. *Int J Cancer*, 2006; 118:458-66.

Monteiro CA, Benicio DA, Conde WL, Popkin BM. Shifting obesity trends in Brazil. *Eur J Clin Nutr*, 2000; 54:342-6.

Nahás EAP, Pontes A, Nahás Neto J, De Lucca LA. A relação entre obesidade, menopausa e terapia de reposição hormonal. *Reprod Clim*, 1998; 13: 28-31.

Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR, McDowell MA, Tabak CJ, Flegal KM. Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999-2004. *JAMA* 2006; 295:1549-55

Ogden CL, Yanovski SZ, Carroll MD, Flegal KM. The epidemiology of obesity. *Gastroenterology*, 2007; 132:2087-112.

Oguma HD, Sesso RS, Paffenbarger Jr, Lee IM. Weight change and risk of developing type 2 diabetes. *Obes Res*, 2005; 13:945-51.

Olson SH, Trevisan M, Marshall JR et al. Body mass index, weight gain, and risk of endometrial cancer. *Nutr Cancer*, 1995; 23:141-49.

Potishman N, Gail MH, Troisi R, Waccholder S, Hoover RN. Measurement error does not explain the persistence of a body mass index association with endometrial cancer after adjustment for endogenous hormones. *Epidemiology Resources*, 1999; 10:76-79.

Schouten LJ, Goldbohm RA, van den Brandt PA. Anthropometry, physical activity, and endometrial cancer risk: results from the Netherlands Cohort Study. *J Natl Cancer Inst*, 2004; 96:1635-8.

Soliman PT, Oh JC, Schmeler KM, Sun CC, Slomovitz BM, Gershenson DM, et al. Risk factors for young premenopausal women with endometrial cancer. *Obstet Gynecology*, 2005; 105:575-80.

Swanson CA, Potoschman N, Wilblanks GD. Relation of endometrial cancer risk to past and contemporany body fat distribution. *Cancer Epidemiology Biomarks Prev*, 1993; 2:321-7.

Terry P, Baron JA, Weiderpass E, Yuen J, Lichtenstein P, Nyren O. Lifestyle and endometrial cancer risk: a cohort study from the Swedish Twin Registry. *Int J Cancer*, 1999; 82:38–42.

The National Heart, Lung and Blood Institute (NHBLI) Obesity Education Initiative Export Panel. *Obes Res*, 1998; 6:51S.

Tornenberg SA, Carstensen JM. Relationship between Quetelet's index and cancer of breast and female genital tract in 47.000 women follwed for 25 years. *British Journal of Cancer*, 1994; 69:358-61.

Trentham-Dietz A, Nichols HB, Hampton JM, Newcomb PA. Weight change and risk of endometrial cancer. *Int J Epidemiol*, 2006; 35:151-58.

Troisi R, Potishman N, Hoover RN, Siiteri P, Brinton LA. Insulin and endometrial cancer. *Am J Epidemiol*, 2001; 146: 476-82.

US Department of Health and Human Services and U.S. Department of Agriculture, Dietary guidelines for Americans (6th ed.), U.S. Government Printing Office, Washington, DC (2005).

Weiderpass E, Persson I, Adami HO, Magnusson C, Lindgren A, Baron JA. Body size in different periods of life, diabetes mellitus, hypertension, and risk of postmenopausal endometrial cancer (Sweden). *Cancer Causes Control*, 2000; 11:185–192.

Waitezberg, DL. Nutrição oral, enteral e prenteral na pratica clinica. 3 ed.São Paulo:Editora Ateneu, 2004.

Weeb PM Commentary: Weight gain, weight loss, and endometrial cancer. International Journal of Epidemiology, 2006; 35:166-68.

Woodruff JD, Pike RD. Incidence of endometrial hyperplasia in postmenopausal women taking conjugated estrogen alone. The Menopause Study Group. Am J Obstet Gynecol, 1994; 170:1213-23.

World Health Organization (WHO) Technical Report Series 854. Physical status: the use and interpretation of anthropometry Report of the WHO expert committee, WHO, Geneva, Switzerland (1995).

World Health Organization, *The global epidemic of obesity*, WHO, Geneva (1997).

World Health Organization. Nutrition. Controlling the global obesity epidemic. Geneva: WHO, (Report of a WHO consultation on nutrition) 2003.

World Health Organization (WHO). Disponível em <http://www.who.int/nut/obs.htm>. Acessado em: 05 de março de 2004.

6. Anexos

6.1. Anexo 1 – Lista de Verificação

PREVALÊNCIA DE HIPERPLASIA E CÂNCER DE ENDOMÉTRIO EM MULHERES ASSINTOMÁTICAS COM SOBREPESO OU OBESIDADE

Formatado: Fonte: (Padrão)
Arial, 11 pt

Formatado: Fonte: (Padrão)
Arial, 11 pt

Critérios de Inclusão

- ☐ () 18 anos ou mais e inferior a 70 anos.
- ☐ () IMC igual ou maior que 25.

Critérios de Exclusão

- ☐ () Uso de hormônios esteróides nos últimos 12 meses.
- ☐ () Uso de tamoxifeno.
- ☐ () Diagnóstico de tumor de ovário secretor de hormônio.
- ☐ () Diagnóstico de endometriose.
- ☐ () Diagnóstico de ovários policísticos.
- ☐ () Ablação de endométrio.
- ☐ () Histerectomia.

6.2. Anexo 2 – Formulário

PREVALÊNCIA DE HIPERPLASIA E CÂNCER DE ENDOMÉTRIO EM MULHERES ASSINTOMÁTICAS COM SOBREPESO OU OBESIDADE

Formatado: Fonte: (Padrão)
Arial, 11 pt

Formatado: Fonte: (Padrão)
Arial, 11 pt

Formatado: Fonte: (Padrão)
Arial, 11 pt, Negrito

Sessão 1 – Identificação

1.1 Data - ____/____/____ Código - ____

Formatado: Fonte: (Padrão)
Arial, 11 pt, Negrito

Formatado: Fonte: (Padrão)
Arial, 11 pt

Sessão 2 – Características gerais

Formatado: Fonte: (Padrão)
Arial, 11 pt, Negrito

Entrevistador (a): Fazer as seguintes perguntas às voluntárias e preencher os espaços em branco com as respostas

Formatado: Fonte: (Padrão)
Arial, 11 pt, Negrito

Formatado: Fonte: (Padrão)
Arial, 11 pt

2.1 Qual a sua data de nascimento (dia/mês/ano)?

____/____/____

2.2 Qual sua idade (anos completos até o dia de hoje)?

____ anos

2.3 Quantos anos você tinha quando ficou menstruada (menarca)?

____ anos

Formatado: Fonte: (Padrão)
Arial, 11 pt, Negrito

Entrevistador (a): Pergunte à voluntária se ela ainda menstrua. Caso negativo, faça a pergunta abaixo. Caso positivo, passe para a questão 2.5

Formatado: Fonte: (Padrão)
Arial, 11 pt

2.4 Quantos anos você tinha quando sua menstruação acabou (menopausa)?

____ anos

2.5 Qual foi o dia, mês e ano do início da sua última menstruação? ____/____/____

2.6 Qual foi o dia, mês e ano do início da sua penúltima menstruação? ____/____/____

Entrevistador(a): Pergunte à voluntária se ela já engravidou. Caso negativo, passe para a sessão 3. Caso positivo, passe para a questão 2.7.

2.7 Quantos partos você teve?

____ vez(es)

Sessão 3 – Exame físico

3.1 Peso – _____ kg

3.2 Altura – _____ cm

3.3 IMC – _____ kg/cm²

Entrevistador(a): marque a opção referente ao valor encontrado no item 3.3.

- (1) Sobrepeso (25 - 29,9)
- (2) Obesidade moderada (30 - 34,9)
- (3) Obesidade severa (35 - 39,9)
- (4) Obesidade morbididade (40- 50)

Sessão 5 – Resultado da biópsia do endométrio

- (1) Endométrio normal (proliferativo ou secretor)
- (2) Hiperplasia simples
- (3) Hiperplasia simples com atipia
- (4) Hiperplasia complexa
- (5) Hiperplasia complexa com atipia
- (6) Câncer de endométrio
- (7) Atrófico
- (8) Estenose de canal
- (9) Material insuficiente ou inadequado

Nome - _____ Código - _____

H.C. - _____ Telefone - (____) _____ - _____

Endereço - _____

Formatado: Fonte: (Padrão)
Arial, 11 pt, Negrito

Formatado: Fonte: (Padrão)
Arial, 11 pt, Negrito

Formatado: Fonte: (Padrão)
Arial, 11 pt

Formatado: Fonte: (Padrão)
Arial, 11 pt

Formatado: Fonte: (Padrão)
Arial, 11 pt

Formatado: Fonte: (Padrão)
Arial, 11 pt

Formatado: Fonte: (Padrão)
Arial, 11 pt

Formatado: Fonte: (Padrão)
Arial, 11 pt

Formatado: Fonte: (Padrão)
Arial, 11 pt

Formatado: Fonte: (Padrão)
Arial, 11 pt, Negrito

Formatado: Fonte: (Padrão)
Arial, 11 pt

Formatado: Fonte: (Padrão)
Arial, 11 pt, Negrito

Formatado: Fonte: (Padrão)
Arial, 11 pt, Negrito

Formatado: Fonte: (Padrão)
Arial, 11 pt

Formatado: Fonte: (Padrão)
Arial, 11 pt

Formatado: Recuo: Primeira
linha: 35,45 pt, Espaço Antes:
6 pt

Formatado: Fonte: (Padrão)
Arial, 11 pt

Formatado: Fonte: (Padrão)
Arial, 11 pt

Formatado: Fonte: (Padrão)
Arial, 11 pt

Formatado: Fonte: (Padrão)
Arial, 11 pt

Formatado: Fonte: (Padrão)
Arial, 11 pt

Formatado: Fonte: (Padrão)
Arial, 11 pt

Formatado ... [1]

Formatado ... [2]

Formatado ... [3]

Formatado ... [4]

Formatado ... [5]

Formatado ... [6]

6.3. Anexo 3 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

PREVALÊNCIA DE HIPERPLASIA E CÂNCER DE ENDOMÉTRIO EM MULHERES ASSINTOMÁTICAS COM SOBREPESO OU OBESIDADE

Formatado: Fonte: (Padrão)
Arial, 11 pt

Formatado: Fonte: (Padrão)
Arial, 11 pt

Pesquisador responsável: Dr. Alexandre de Souza Viola

Eu, _____, _____ anos,
R.G. _____, residente à _____
_____, prontuário do
H.C. nº _____, fui convidada a participar de uma pesquisa que vai estudar o
endométrio, ou seja, a parte interna do útero, de mulheres com sobrepeso ou obesidade.
Este estudo é necessário para conhecer as características do endométrio destas mulheres
porque não se sabe se são diferentes das características do endométrio de mulheres com
peso normal.

A minha participação no estudo consistirá em fazer um exame ginecológico que
necessita que eu fique deitada de costas, com as pernas dobradas, e um pouco
separadas, cobertas com um lençol. Será colocado um espécuro ou bico de pato na
minha vagina para poder ser feita a biópsia de endométrio, quando será introduzida
uma pequena haste de plástico dentro do meu útero para a retirada de uma amostra de
células do tamanho de um grão de arroz.

Fui informada que durante a biópsia de endométrio poderei sentir cólica
semelhante a da menstruação e que durante alguns dias poderei ter um pequeno
sangramento pela vagina.

Caso os meus exames diagnosticarem alguma alteração, serei corcovada a retornar
a este Ambulatório para ser encaminhada para o tratamento gratuito na UNICAMP.
Também, caso seja necessário, poderei entrar em contato com o responsável da
pesquisa, para tirar qualquer tipo de dúvida.

Entendendo que posso a qualquer momento desistir de participar desta
pesquisa sem nenhum prejuízo do meu atendimento. Sei que não receberei nenhum

reembolso ou indenização financeira. Somente receberei o valor de R\$ 30,00 como ressarcimento pelas possíveis despesas de transporte e o tempo gasto nesta pesquisa.

Entendo que meu nome não constará em nenhum relatório e não se tornará público em nenhuma circunstância. Para tanto, tenho a minha disposição o responsável pela pesquisa, o Dr. Alexandre S. Viola (fone: 19 3788-7176 em horário comercial).

Formatado: Fonte: (Padrão)
Arial, 11 pt, Condensado por
0,2 pt, Kern em 11 pt

Formatado: Fonte: (Padrão)
Arial, 11 pt

Finalmente, aceito participar desta pesquisa por livre e espontânea vontade. Em caso de abusos ou para notificação sobre fatos adversos durante o curso desta pesquisa, sei que posso entrar em contato com a Comissão de Ética em Pesquisa (CEP) pelo telefone (19) 3788-9346 no horário comercial.

Campinas, ____ de _____ de 200____.

Pesquisador

Voluntária

Formatado: Fonte: (Padrão)
Arial, 11 pt

Página 52: [1] Formatado	ROSARIO	8/ 8/ 2007 10:26:00
Fonte: (Padrão) Arial, 11 pt, Sublinhado		
Página 52: [2] Formatado	ROSARIO	8/ 8/ 2007 10:26:00
Fonte: (Padrão) Arial, 11 pt		
Página 52: [3] Formatado	ROSARIO	8/ 8/ 2007 10:26:00
Fonte: (Padrão) Arial, 11 pt		
Página 52: [4] Formatado	ROSARIO	8/ 8/ 2007 10:26:00
Fonte: (Padrão) Arial, 11 pt		
Página 52: [5] Formatado	ROSARIO	8/ 8/ 2007 10:26:00
Fonte: (Padrão) Arial, 11 pt		
Página 52: [6] Formatado	ROSARIO	8/ 8/ 2007 10:26:00
Fonte: (Padrão) Arial, 11 pt		