

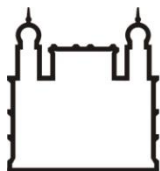


**Fundação Oswaldo Cruz
Instituto Nacional da Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente
Fernandes Figueira IFF
Pós-Graduação em Saúde da Criança e da Mulher**

**PAPEL DA SÍNDROME METABÓLICA NO DESENVOLVIMENTO
DO CÂNCER DE MAMA EM MULHERES NO CLIMATÉRIO**

Viviane Ferreira Esteves de Mattos

**Rio de Janeiro
Julho 2013**



Fundação Oswaldo Cruz
Instituto Nacional da Saúde da Mulher, da Criança e do
Adolescente Fernandes Figueira IFF
Pós-Graduação em Saúde da Criança e da Mulher

PAPEL DA SÍNDROME METABÓLICA NO DESENVOLVIMENTO DO CÂNCER DE MAMA EM MULHERES NO CLIMATÉRIO

Viviane Ferreira Esteves de Mattos

Tese apresentada à Pós-Graduação em Saúde da Criança e da Mulher como parte dos requisitos para a obtenção do título de Doutor em Ciências.

Orientadora: Prof. Dra. Lizanka Paola Figueiredo Marinheiro
Co-orientadora: Prof. Dr. Roberto José da Silva Vieira

**Rio de Janeiro
Julho 2013**

Ficha Catalográfica

FICHA CATALOGRÁFICA NA FONTE
INSTITUTO DE COMUNICAÇÃO E INFORMAÇÃO
CIENTÍFICA E TECNOLÓGICA EM SAÚDE
BIBLIOTECA DA SAÚDE DA MULHER E DA CRIANÇA

M444p Mattos, Viviane Ferreira Esteves de
Papel da síndrome metabólica no desenvolvimento do câncer de mama em mulheres no climatério. Viviane Ferreira Esteves de Mattos/ Rio de Janeiro, 2013.
85f.; il.

Tese (Doutorado em Ciências da Saúde da Criança e da Mulher) – Instituto Fernandes Figueira, Rio de Janeiro, RJ, 2013.

Orientadora: Prof^a Dra. Lizanka Paola Figueiredo Marinheiro
Coorientador: Prof. Dr. Roberto José da Silva Vieira

Bibliografia primeiro artigo: f. 30-32

Bibliografia segundo artigo: f. 50-52

Bibliografia terceiro artigo: f. 71-73

1. Neoplasia da mama - câncer. 2. Fatores de Risco. 3. Climatério. 4. Síndrome X metabólica I. Título.

CDD 22.ed. 616.99449

Dedicatória

*Dedico esta tese a minha filha Valentina que me
apresentou o amor incondicional*

Agradecimentos

À minha orientadora Professora e Doutora Lizanka Paola Figueiredo Marinheiro os meus agradecimentos por todo conhecimento acumulado nesses quatro anos e, pelo apoio na construção e conclusão desse trabalho. Seu carinho e dedicação foram fundamentais para realização desta tese.

Ao Prof. Dr. Roberto Vieira, co-orientador e grande mestre, pela iniciação na mastologia, pelo auxílio na elaboração desta tese e por todos os ensinamentos para minha formação acadêmica.

Aos amigos Laura Zaiden e Ferreira Pinto, Melissa Quirino Souza e Silva e Arnaldo César Couto meus agradecimentos pela parceria na elaboração e execução dessa pesquisa.

Aos professores, funcionários e colegas de turma da pós-graduação meu reconhecimento, gratidão e eterna amizade.

Aos médicos, enfermeiros, funcionários e pacientes do Instituto Fernandes Figueira, em especial a equipe do Laboratório de Análises Clínicas e a Enfermeira Sílvia pela colaboração na execução dessa pesquisa.

Ao laboratório Sérgio Franco – DASA / Diagnóstico da América RJ, pela parceria na realização das dosagens.

Ao meu marido Leonardo pelo seu incentivo e amor, sem ele tudo perderia o significado.

Aos meus pais, Victor e Celeste, e ao meu Irmão, Mário Victor, pelas bases morais, educacionais e pelo grande apoio e carinho durante toda minha jornada.

Resumo

O câncer de mama tem sido motivo de constante e crescente preocupação, visto que, no mundo, é o segundo tipo de câncer mais frequente e o primeiro entre as mulheres. A síndrome metabólica é definida por vários distúrbios, dentre eles a resistência insulínica, a dislipidemia e a hipertensão arterial. Recentemente, estudos apontaram para uma associação entre essa síndrome e o aumento de risco para desenvolver câncer de mama. O objetivo geral deste estudo foi identificar a relação entre a síndrome metabólica e o câncer de mama e seus objetivos específicos foram pesquisar o papel da síndrome metabólica na gênese do câncer de mama, pesquisar o papel da história familiar, história reprodutiva, tabagismo, alcoolismo, exposições profissionais e outros fatores de risco do câncer de mama e identificar entre os diferentes marcadores de risco da síndrome metabólica aqueles associados ao risco de desenvolver câncer de mama, que podem ser alvo de políticas de prevenção primária. Para tal, foi realizado um estudo epidemiológico do tipo caso-controle de base hospitalar, com casos incidentes de câncer de mama, em mulheres atendidas nos ambulatórios de mastologia e ginecologia do Instituto Fernandes Figueira (IFF/FIOCRUZ), no Rio de Janeiro, no período de abril de 2011 a fevereiro de 2013. Participaram do estudo 218 pacientes, entre 45 e 69 anos, 68 casos e 150 controles. A diferença entre as proporções da distribuição de frequências das variáveis de interesse em casos e controles foi calculada utilizando o teste de qui-quadrado e teste exato de Fisher (two-sided). Odds Ratio (OR) com intervalo de confiança de 95% (IC 95%) foi a medida utilizada para avaliar a magnitude de associação. A Síndrome metabólica pode estar associada ao aumento do risco câncer de mama, porém não houve significância estatística, enquanto que a atividade física se apresentou como fator de proteção. Com relação aos componentes da síndrome metabólica, os níveis pressóricos e o aumento da glicemia se apresentaram como fatores de risco para o desenvolvimento de câncer. A resistência à insulina mostrou-se um fator de risco importante e a leptina um fator protetor. Vida saudável, juntamente com a oferta da prevenção secundária do câncer de mama, evitaria muitos adoecimentos e mortes decorrentes de diagnóstico tardio do câncer de mama.

Palavras-Chave: Síndrome X metabólica, câncer de mama, fatores de risco, climatério.

Abstract

Breast cancer has been the subject of constant and growing concern because is the most common cancer in women in the world and is the second most common type of cancer. The metabolic syndrome is characterized by abdominal obesity, high blood glucose levels, impaired glucose tolerance, dyslipidemia, and hypertension. Recently, several studies have examined the association of the metabolic syndrome with breast cancer. The aim of this study was to identify the relationship between metabolic syndrome and breast cancer, study the role of metabolic syndrome in the genesis of breast cancer, examine the role of family history, reproductive history, smoking, alcohol and other risk factors for breast cancer and to research association of the individual components of the metabolic syndrome with breast cancer, which may be the focus for primary prevention. A case-control study of postmenopausal women was conducted in women of gynecology and mastology sectors in Fernandes Figueira Institute (IFF / FIOCRUZ) from april 2011 to February 2013. The study included 218 patients between 45 and 69 years, 68 breast cancer cases and 150 controls. To compare case and control groups, according to frequency distribution was used chi-square test or Fisher's exact test (two-sided). Odds Ratio (OR) with a confidence interval of 95% (95% CI) was used to assess the magnitude of association. The metabolic syndrome may be associated with increased risk of breast cancer, but there was no statistical significance, while physical activity is presented as a protective factor. With respect to the individual components of the metabolic syndrome, increased blood pressure and high levels of blood glucose were presented as risk factors for the development of cancer. Insulin resistance proved to be an important risk factor and leptin a protective factor. Healthy living, along with the supply of secondary prevention of breast cancer, prevent many illnesses and deaths caused by late diagnosis of breast cancer.

Keywords: Metabolic X Syndrome, breast cancer, risk factors, climacteric

Sumário

	Página
1- Introdução e detalhamento de materiais e métodos.....	9
2- Artigo	
<i>Síndrome metabólica e câncer de mama – Revisão da literatura</i>	19
3- Artigo	
<i>Avaliação dos fatores de risco para câncer de mama em mulheres no climatério no Rio de Janeiro – Brasil</i>	33
4- Artigo	
<i>Papel da síndrome metabólica no desenvolvimento do câncer de mama em mulheres no climatério</i>	53
5- Conclusão	74
6- Anexos	
Questionário	76
Consentimento livre e esclarecido	84

CAPÍTULO 1 – INTRODUÇÃO E DETALHAMENTO DE MATERIAIS E MÉTODOS

1.1 - Introdução

O câncer de mama tem sido motivo de constante e crescente preocupação, visto que, no mundo, é o segundo tipo de câncer mais frequente e o primeiro entre as mulheres. De acordo com dados da Organização Mundial de Saúde (OMS), ocorreram 1.383.523 novos casos e 458.367 mortes por câncer de mama no ano de 2008¹. É nos países mais desenvolvidos que se concentra mais da metade de novos casos, sendo a Holanda o país com a maior incidência. Também nos Estados Unidos são encontradas taxas elevadas, assim como na Europa, Austrália, Nova Zelândia e no sul da América do Sul, especialmente no Uruguai e na Argentina². Nos Estados Unidos, a Sociedade Americana de Cancerologia indica que uma em cada dez mulheres tem a probabilidade de desenvolver um câncer de mama durante a sua vida³. Todavia, a África e a Ásia possuem, em sua maioria, baixas taxas².

A incidência de câncer de mama feminina apresentou mundialmente um crescimento contínuo, na última década, o que pode ser resultado de mudanças sócio-demográficas, acessibilidade aos serviços de saúde, além do envelhecimento da população⁴.

A neoplasia mamária representa a principal causa de morte por câncer nas mulheres brasileiras desde 1980, apresentando curva ascendente com tendência à estabilização nos últimos anos. Segundo dados do Instituto Nacional do Câncer (INCA), no Brasil, em 1979, a taxa bruta de mortalidade

era de 5,77 para 100.000 mulheres, em 2005, foram registradas 502.000 mortes decorrentes deste tipo de câncer. Já em 2012, a estimativa de casos novos foi de 52.680, com uma taxa estimada de 52 casos para cada 100.000 mulheres⁵.

Seu prognóstico é relativamente bom, se diagnosticado nos estádios iniciais. Estima-se que a sobrevida média geral cumulativa, após cinco anos, seja de 65% (variando de 53 e 74%) nos países desenvolvidos, e de 56% (49 e 51%) para os países em desenvolvimento. Na população mundial, a sobrevida média após cinco anos é de 61%^{5,6}.

A partir dos 25 anos de idade, nas mulheres, pode ser observada uma curva de incidência ascendente, com a maioria dos casos de câncer concentrados entre os 40 e 69 anos, predominando entre aquelas que vivem nas grandes cidades, de classe social mais elevada. As diferenças nas taxas de incidência do câncer de mama podem estar relacionadas a fatores, tais como padrão alimentar, hormonal e reprodutivo e a fatores genéticos das diferentes populações^{5,7}.

A síndrome metabólica foi descrita, pela primeira vez, em 1988 e é definida por vários distúrbios, dentre eles a resistência insulínica, a dislipidemia e a hipertensão arterial⁸.

O aumento da incidência de síndrome metabólica no mundo vem sendo observado ao longo das últimas décadas e se tornou um problema de saúde pública. Estima-se uma prevalência de síndrome metabólica de 22 a 26,8% na população geral e de 60% em indivíduos obesos. No Brasil, um estudo de Petri (2009) encontrou uma prevalência de 39,6 em Botucatu, São Paulo⁹.

A relação da síndrome metabólica com outras doenças já está bem estabelecida^{10,11}. Atualmente, diversos autores vêm tentando correlacioná-la a casos de neoplasia, sendo o câncer de mama um possível tumor associado^{12,13,14,15}.

Um estudo prospectivo de Agnoli (2010), em mulheres na pós-menopausa, evidenciou que a presença de síndrome metabólica está associada diretamente com risco de câncer de mama, sendo que o risco se tornava maior quando três ou mais componentes da síndrome estavam presentes¹⁶.

Com o envelhecimento da população, cada vez mais nos deparamos com patologias como o câncer e doenças cardio-vasculares. A incidência de câncer de mama vem aumentando na última década, paralelamente ao aumento da frequência de síndrome metabólica, principalmente em mulheres no climatério.

Os estudos epidemiológicos sobre câncer de mama analisaram essencialmente a participação dos fatores reprodutivos, a história familiar, o uso de contraceptivos e a exposição a pesticidas. Ainda hoje, não é possível identificar um fator de risco que pode ser, isoladamente, responsável pelo câncer de mama. Fatores de risco em mulheres incluem idade, história familiar de câncer de mama, diagnóstico confirmado de hiperplasia atípica, densidade da mama aumentada, história de menarca precoce ou menopausa tardia, uso de contraceptivos orais ou reposição de hormônios orais (estrogênio e progesterona) pós-menopausa, nuliparidade ou primeira gravidez após 30 anos de idade e consumo de bebidas alcoólicas. No entanto, nenhum deles atua sozinho e a gênese do câncer de mama permanece ainda obscura¹⁷.

Alguns estudos descrevem associações de componentes isolados da síndrome como hipertensão, diabetes ou obesidade^{13,18,19}. Outros autores analisam a relação da síndrome metabólica com o câncer de mama^{20,21} e no Brasil um autor publicou um estudo caso-controle sobre o tema²². No entanto, nenhum estudo nacional correlacionou a síndrome metabólica com seus marcadores bioquímicos como o IGF1, insulina e leptina e câncer de mama.

Assim, o objetivo geral deste estudo foi identificar a relação entre a síndrome metabólica e o câncer de mama e os objetivos específicos foram pesquisar o papel da síndrome metabólica na gênese do câncer de mama, pesquisar o papel da história familiar, história reprodutiva, tabagismo, alcoolismo, exposições profissionais e outros fatores de risco do câncer de mama e identificar entre os diferentes marcadores de risco da síndrome metabólica aqueles associados ao risco de desenvolver câncer de mama, que poderiam ser alvo de políticas de prevenção primária

Considerando-se a multiplicidade de fatores que possam estar envolvidos na gênese do câncer de mama, a possibilidade de identificar fatores ainda pouco conhecidos e a escassez de estudos nacionais, esta tese pretende contribuir para o conhecimento atual sobre a relação da síndrome metabólica na gênese do câncer de mama.

1.2 - Metodologia

Optou-se pela realização de um estudo epidemiológico do tipo caso-controle, com casos incidentes de câncer de mama, em mulheres atendidas no Instituto Fernandes Figueira (IFF/FIOCRUZ), no Rio de Janeiro, no período de abril de 2011 a fevereiro de 2013.

Crêterios de elegibilidade para os casos

Foram incluídas no estudo 68 mulheres com mais de 45 anos de idade, com câncer de mama, no climatério, atendidas no hospital.

Foram incluídos apenas casos com confirma o histológica. Os casos com mais de 70 anos de idade foram excluídos devido ao possível viés de memória.

Crêterios de elegibilidade de controles

As mulheres recrutadas para o grupo controle foram selecionadas entre as pacientes atendidas no Serviço de Ginecologia, nas quais a investiga o clínica descartou a presença de câncer de mama. Foram incluídas 150 mulheres entre 45 e 70 anos de idade, no climatério, atendidas no mesmo período de tempo em que foram recrutados os casos. Mulheres com história de câncer, com condi o de saúde física ou emocional que dificultasse a entrevista, foram excluídas.

Defini o de síndrome metabólica

A defini o de síndrome metabólica utilizada no presente estudo foi a International Diabetes Federation (IDF)¹⁰. De acordo com esta defini o, foram consideradas mulheres com síndrome metabólica aquelas que apresentarem circunferência abdominal maior ou igual a 80cm e 2 fatores complementares entre: glicemia > 100mg/dLD ou diagnóstico de diabetes; HDL-colesterol < 50mg/dL ou tratamento para HDL-colesterol baixo; triglicerídeos > 150mg/dL ou tratamento para triglicerídeos alto; pressão arterial > 130/85 mmHg ou tratamento para hipertensão.

Todas as mulheres incluídas no estudo, casos e controles, foram submetidas à análise antropométrica visando categorizar em grupos portadores de síndrome metabólica e grupos não portadores de síndrome metabólica.

Definição de Climatério

A menopausa das mulheres brasileiras ocorre em média aos 48,6 anos de idade. Pré-menopausa é um período que se inicia aproximadamente ao redor dos 45 anos de idade e se caracteriza pelo aparecimento de perturbações menstruais. Perimenopausa ou climatério é o período que se inicia na pré-menopausa e termina um ano depois da menopausa. Essa definição é da Organização Mundial da Saúde e diverge da definição da Sociedade Internacional da Menopausa que prolonga o tempo de vigência do climatério até a velhice²³.

Neste estudo foi utilizada a definição da Sociedade Internacional da Menopausa.

Tamanho mínimo da amostra

O tamanho da amostra foi calculado pelos seguintes parâmetros: significância de 5% (bi-caudal); e poder de 80% para detectar um risco relativo de 2,5 vezes, supondo uma prevalência de exposição do fator de risco (síndrome metabólica) de 26,8% na população feminina. O tamanho mínimo da amostra foi de 67 casos e 134 controles-hospitalares (razão 1 caso: 2 controles).

Coleta de informações

A história de exposição aos fatores de risco de interesse foi obtida a partir de entrevista oral individual, no momento do diagnóstico, na qual se utilizou um questionário estruturado (Anexo1). Este questionário foi validado no país, e já foi utilizado para pesquisa de fatores de risco no Instituto Nacional do Câncer.

As variáveis antropométricas avaliadas foram: índice de massa corpórea (peso/altura²), circunferência abdominal e medida de pressão arterial.

Com relação aos marcadores de síndrome metabólica, foram dosados a glicemia, colesterol total e frações, insulina, fator de insulina símile (IGF-I) e leptina, no sangue periférico.

Além disso, para os casos, foram colhidas informações sobre a data do diagnóstico clínico, exame clínico das mamas, data e laudo histopatológico, estadiamento pré-cirúrgico, tamanho do tumor, receptores hormonais, data e resultado da mamografia, data da cirurgia e tratamento.

Todas as pacientes que concordarem em participar do estudo assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido (Anexo2).

Variáveis do estudo: idade, naturalidade, profissão, padrão menstrual, história obstétrica, amamentação, idade da menarca e da menopausa, uso de anticoncepcional ou terapia de reposição hormonal, história pessoal de doença mamária, história pessoal e familiar de câncer, tabagismo, etilismo, dieta, índice de massa corpórea (peso/altura²), circunferência abdominal, medida de pressão arterial, glicemia, colesterol total e frações, insulina, fator de insulina símile (IGF-I) e leptina.

Análise dos dados

Os dados foram digitados em planilha Excel e analisados pelo software Statistical Package for Social Science - SPSS 15.0. A diferença entre as proporções da distribuição de frequências das variáveis de interesse em casos e controles foi calculada utilizando o teste de qui-quadrado e teste exato de Fisher (two-sided). Odds Ratio (OR) com intervalo de confiança de 95% (IC 95%) foi a medida utilizada para avaliar a magnitude de associação. A estratégia de modelagem para avaliar a possível associação entre a exposição de interesse e o desenvolvimento de câncer de mama foi realizada pela regressão logística não condicional, sendo obtidas razões de chance ajustadas por variáveis selecionadas e seus respectivos intervalos de confiança pelo uso do software Statistical Package for Social Science - SPSS 15.0.

Considerações éticas

O projeto está registrado no Comissão de Ética e Pesquisa do IFF:

NO CAEE: 0067.0.008.000-10

NO FOLHA DE ROSTO: 381221

NO REGISTRO NO CEPIFF: 0067/10

1.3 – Referências

1. World Health Organization, International Agency for Research on Cancer (homepage na internet). Geneva, Switzerland: WHO, 1981. Cancer Incidence and Mortality Worldwide in 2008. <http://www.who.int/en/> (acessado em junho 2013)
2. Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Teppo L, Thomas DB. Cancer incidence in five continents Vol IX. Lyon (France): IARC; 2007.
3. American Cancer Society. Overview: Breast Cancer; 2012. <http://www.cancer.org> (acessado em Junho de 2013)

4. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. Câncer no Brasil: dados dos registros de câncer de base populacional, volume IV; 2010. <http://www.inca.gov.br> (acessado em Junho de 2013).
5. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. Estimativa 2012: incidência de câncer no Brasil; 2011. <http://www.inca.gov.br> (acessado em Junho de 2013).
6. Aoki K, Kurihara M, Hayakawa N, et al. Death rates for malignant neoplasms for selected sites by sex and five-year age group in 33 countries, 1953-57 to 1983-87. Nagoya University: Nagoya; 1992.
7. Davids SL, Schapira MM, McAuliffe TL, et al. Predictors of pessimistic breast cancer risk perceptions in a primary care population. *J Gen Intern Med* 2004; 19(4): 310-5.
8. Rosato V, Bosetti C, Talamini R, Levi F, Montella M, Giacosa A, Negri E, La Vecchia C. Metabolic syndrome and the risk of breast cancer in postmenopausal women. *Ann Oncol* 2011; 22(12): 2687-92.
9. Petri Nahas EA, Padoani NP, Nahas-Neto J, Orsatti FL, Tardivo AP, Dias R. Metabolic syndrome and its associated risk factors in Brazilian postmenopausal women. *Climacteric*. 2009;12(5):431-8.
10. Meigs JB, Nathan DM, Wolfsdorf JI. The metabolic syndrome (insulin resistance syndrome or syndrome X). UpToDate, Inc. 2008. <http://www.uptodate.com> (acessado em junho de 2013).
11. Goodwin PJ, Ennis M, Bahl M, Fantus IG, Pritchard KI, Trudeau ME, et al. High insulin levels in newly diagnosed breast cancer patients reflect underlying insulin resistance and are associated with components of the insulin resistance syndrome. *Breast Cancer Res Treat* 2009; 114: 517–525.
12. Gnagnarella P, Gandini S, La Vecchia C, Maisonneuve P. Glycemic index, glycemic load, and cancer risk: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2008; 87(61): 793-801.
13. Vona-Davis L, Howard-McNatt M, Rose DP. Adiposity, type 2 diabetes and the metabolic syndrome in breast cancer. *Obes Rev* 2007; 8(5): 395-408.
14. Rose DP, Komninou D, Stephenson GD. Obesity, adipocytokines, and insulin resistance in breast cancer. *Obesity Reviews* 2004; 5(3): 153-165.
15. Park YW, Zhu S, Palaniappan L, Heshka S, Carnethon MR, Heymsfield SB. The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Intern Med* 2003; 163(4): 427-36.

16. Agnoli C, Berrino F, Abagnato CA, Muti P, Panico S, Crosignani P, Krogh V. Metabolic syndrome and postmenopausal breast cancer in the ORDET cohort: A nested case-control study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2010; 20 (1): 41-8.
17. Harris JR, Lippman ME, Morrow, M, organizadores. *Diseases of the breast*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009.
18. Rose DP, Haffner SM, Baillargeon J. Adiposity, the metabolic syndrome, and breast cancer in African-American and white American women. *Endocr Rev* 2007; 28(7): 763-77.
19. Godsland IF. Insulin resistance and hyperinsulinaemia in the development and progression of cancer. *Clin Sci* 2009;118(5):315-32.
20. Rosato V, Bosetti C, Talamini R, Levi F, Montella M, Giacosa A, et al. Metabolic syndrome and the risk of breast cancer in postmenopausal women. *Annals of Oncology* 2011; 22(12): 2687-2692.
21. Russo A, Autelitano M, Bisanti L. Metabolic syndrome and cancer risk. *Eur J Cancer* 2008; 44(2): 293-7.
22. Porto LA, Lora KJ, Soares JC, Costa LO Metabolic syndrome is an independent risk factor for breast cancer. *Arch Gynecol Obstet*. 2011. 284(5):1271-6.
23. Halbe HW, Fonseca AM, Bagnoli VR. *Epidemiologia do Climatério. Sinopse de Ginecologia e Obstetrícia* 2002; 2: 36-39.

CAPÍTULO 2 – ARTIGO

Síndrome metabólica e câncer de mama – Revisão da literatura

Viviane Ferreira Esteves¹, Lizanka Paola Figueiredo Marinheiro², Roberto José da Silva Vieira³.

¹ Pós-graduanda (Doutorado) em Saúde da Mulher e da Criança do Instituto Fernandes Figueira (IFF) da Fundação Oswaldo Cruz – FIOCRUZ – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

Mestrado em Saúde da Mulher e da Criança pelo Instituto Fernandes Figueira - Fundação Oswaldo Cruz (IFF/FIOCRUZ).

Título de especialista em Mastologia pela Sociedade Brasileira de Mastologia (SBM)

⁵Chefe do Serviço de Endocrinologia do Instituto Fernandes Figueira (IFF) da Fundação Oswaldo Cruz – FIOCRUZ – Rio de Janeiro (RJ), Brasil;

Professora de Medicina Clínica aplicada a Saúde da Mulher e da Criança da Pós-graduação em Saúde da Mulher e da Criança do Instituto Fernandes Figueira (IFF) da Fundação Oswaldo Cruz – FIOCRUZ – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

⁶Chefe do Departamento de Ginecologia do Instituto Fernandes (IFF) da Fundação Oswaldo Cruz – FIOCRUZ – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

Chefe do Serviço de Mastologia Instituto Fernandes (IFF) da Fundação Oswaldo Cruz – FIOCRUZ – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

Mestrado e Doutorado em Saúde da Mulher e da Criança pelo Instituto Fernandes Figueira - Fundação Oswaldo Cruz (IFF/FIOCRUZ)

Resumo

A síndrome metabólica é definida por vários distúrbios, dentre eles a resistência insulínica, a dislipidemia e a hipertensão arterial. O câncer de mama é o segundo câncer mais frequente no mundo, e o primeiro entre as mulheres. Recentemente, estudos apontaram para uma associação entre essa síndrome e o aumento de risco para desenvolver câncer de mama. O objetivo deste estudo foi revisar a literatura que aborda a inter-relação entre estas duas comorbidades e verificar se existe relação entre a síndrome metabólica e o câncer de mama. Foi realizado um estudo de revisão da literatura sobre o tema síndrome metabólica e câncer de mama. A busca foi realizada no pubmed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) e lilacs (<http://lilacs.bvsalud.org>), sem restrição de data, utilizando os descritores síndrome X metabólica, câncer de mama e climatério. No cruzamento dos descritores foram encontrados 225 artigos. Somente 18 artigos foram incluídos no estudo por abordarem o tema síndrome metabólica como fator de risco. A maioria era revisão da literatura, 10 artigos, 5 estudos de caso-controle e 3 coortes. Estudos demonstram uma associação entre síndrome metabólica e câncer de mama e os componentes da síndrome metabólica, incluindo a adiposidade visceral, a resistência à insulina, a hiperglicemia e a hiperinsulinemia, o HDL-colesterol baixo e a hipertensão também foram relacionados ao risco aumentado de câncer de mama. O conhecimento científico acumulado até o momento nos permite supor que existe uma correlação entre a síndrome metabólica e o desenvolvimento de câncer de mama no climatério.

Palavras-Chave: Síndrome X metabólica, câncer de mama, climatério

Abstract

The metabolic syndrome is characterized by abdominal obesity, high blood glucose levels, impaired glucose tolerance, dyslipidemia, and hypertension. Breast cancer has been the subject of constant and growing concern because it is the most common cancer in women in the world and is the second most common type of cancer. Recently, several studies have examined the association of the metabolic syndrome with breast cancer. The aim of this study was to review the literature that addresses the interrelationship between these two comorbidities and check whether there is an association between metabolic syndrome and breast cancer. A review of literature through PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) and lilacs (<http://lilacs.bvsalud.org>) articles with the keywords breast cancer, metabolic syndrome and climacteric, without restriction of date of publication. Among 225 articles assessed, 18 were selected in which the association between breast cancer and metabolic syndrome were properly reported. Most were literature review, 10 articles, 5 case-control studies and 3 cohort studies. Studies show an association between metabolic syndrome and breast cancer and the components of metabolic syndrome, including visceral adiposity, insulin resistance, hyperglycemia and hyperinsulinemia. HDL-cholesterol and hypertension were also related to increased risk of breast cancer. Scientific knowledge accumulated so far allows us to assume that there is a correlation between metabolic syndrome and the development of breast cancer in postmenopausal.

Keywords: Metabolic X Syndrome, breast cancer, climacteric

INTRODUÇÃO

A síndrome metabólica é definida por vários distúrbios, entre eles a resistência insulínica, a dislipidemia e a hipertensão arterial. Ela foi descrita pela primeira vez em 1988 e identificada como um fator de risco para as doenças cardiovasculares¹.

Recentemente, estudos apontaram para uma associação entre essa síndrome e o aumento de risco para desenvolver câncer, como mama, cólon, pâncreas e endométrio².

Agnoli (2010) realizou um estudo prospectivo em mulheres na pós-menopausa evidenciando que a presença de síndrome metabólica está associada diretamente com risco de câncer de mama. E que o risco se tornava maior quando três ou mais componentes da síndrome estavam presentes comparados com a sua ausência³.

O câncer de mama é o segundo câncer mais frequente no mundo, e o primeiro entre as mulheres. Além disso, cerca de 1,4 milhões de novos casos foram esperados para o ano de 2008, em todo o mundo, representando cerca de 23% de todos os tipos de câncer⁴.

No Brasil, de acordo com o Instituto Nacional do Câncer (INCA), a estimativa de casos novos para 2012 foi de 52.680, com uma taxa estimada de 52 casos para cada 100.000 mulheres⁴.

Neste estudo, o objetivo foi revisar a literatura que aborda a inter-relação entre estas duas comorbidades e tentar responder se existe relação entre a síndrome metabólica e o câncer de mama.

METODOLOGIA

Foi realizado um estudo de revisão da literatura sobre o tema síndrome metabólica e câncer de mama. A busca foi realizada no pubmed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) e lilacs (<http://lilacs.bvsalud.org>), sem restrição de data, utilizando os descritores síndrome X metabólica, câncer de mama e climatério.

Foram incluídos estudos caso-controle, estudo de coorte e revisões da literatura com objetivo de avaliar o risco de câncer de mama em pacientes com síndrome metabólica.

RESULTADOS

No cruzamento dos descritores foram encontrados 225 artigos. Destes, somente 60 estavam realmente relacionados a síndrome metabólica e câncer de mama.

Somente 18 artigos somente foram incluídos no estudo por abordarem o tema síndrome metabólica como fator de risco. A maioria era revisão da literatura, 10 artigos, 5 estudos de caso-controle e 3 coortes.

DISCUSSÃO

A síndrome metabólica já possui uma relação bem estabelecida com risco de diabetes tipo II, doença cardiovascular, doença hepática e renal⁵. Resultados da Coorte de Framingham Heart Study mostraram que o risco para desenvolvimento de diabetes tipo II em pacientes com síndrome metabólica era de aproximadamente 60% em homens e 45% em mulheres⁶.

Sua prevalência varia de 22 a 26,8% e tornou-se uma doença comum, principalmente em mulheres no climatério⁷.

A obesidade é o principal fator de risco para síndrome metabólica, no entanto idade, raça, tabagismo, alta ingestão de carboidratos e sedentarismo também estão associados⁷.

Existem diversas definições para a síndrome metabólica e as mais utilizadas são as diretrizes do *The National Cholesterol Education Program (NCEP/ATPIII)* e da *International Diabetes Federation (IDF)* descritas na Tabela¹⁵.

Exposito (2013), em sua revisão, encontrou associação da síndrome metabólica com diversos tipos de câncer em homens e mulheres: endométrio (RR1.61, P = 0.001), pâncreas (RR1.58, P < 0.0001), mama na pós-menopausa (RR1.56, P = 0.017), reto (RR 1.52, P = 0.005), e coloretal (RR 1.34, P = 0.006), a associação com câncer de ovário não apresentou associação significativa (RR 1.26 P = 0.054)⁸.

A obesidade e a diabetes tipo II foram identificados como fatores de risco para câncer de mama, por vários autores, principalmente em mulheres na pós-menopausa^{8,9,10,11,12,13,14}. Além disso, estariam associados a um estadiamento mais avançado e um pior prognóstico³.

Um estudo brasileiro desenvolvido por Porto e colaboradores (2010) encontrou uma prevalência de síndrome metabólica de 59,2% em pacientes com câncer de mama e 37% no grupo de controle (p < 0,005), apresentando uma OR 2,49 (CI=1,17-5,30)¹⁵. Outros estudos também apontam a síndrome metabólica como fator de risco para câncer de mama^{8,13,14}.

Tabela 1.
Definições de Síndrome Metabólica⁵

Parâmetros	NCEP/ATPIII	IDF
	-	Cintura \geq 94cm (homens) e \geq 80cm em mulheres
Nº de anormalidades	\geq 3	e \geq 2
Glicemia	\geq 100mg/dLD ou tratamento para hiperglicemia	\geq 100mg/dLD ou diagnóstico de diabetes
HDL-colesterol	< 40mg/dL (homens); < 50mg/dL (mulheres) ou tratamento para HDL- colesterol baixo	< 40mg/dL (homens); < 50mg/dL (mulheres) ou tratamento para HDL- colesterol baixo
Triglicerídeos	\geq 150mg/dL ou tratamento para triglicerídeos alto	\geq 150mg/dL ou tratamento para triglicerídeos alto
Obesidade	Cintura \geq 102cm (homens) ou \geq 88cm (mulheres).	
Hipertensão	\geq 130/85 mmHg ou tratamento para hipertensão	\geq 130/85 mmHg ou tratamento para hipertensão

Estudos demonstram uma associação entre síndrome metabólica e câncer de mama triplo negativo, 58.1% das pacientes com tumores triplo negativos são portadoras de síndrome metabólica enquanto que 36.7% das pacientes com tumores não triplo-negativos apresentam alterações metabólicas ($P = 0.004$)¹⁶.

Reeves (2012) na coorte prospectiva Study of Osteoporotic Fractures observou que mulheres com dois ou mais componentes da síndrome possuíam maior risco (HR 1,30; CI 1,01-1,68) quando comparadas com aquelas sem componentes, principalmente para tumores com receptores de estrogênio e progesterona positivos¹³.

Os componentes da síndrome metabólica, incluindo a adiposidade visceral, a resistência à insulina, a hiperglicemia e a hiperinsulinemia, o HDL-colesterol baixo e a hipertensão também foram relacionados ao risco aumentado de câncer de mama^{9,10,17}. Diversas hipóteses tentam explicar a correlação entre a obesidade e o risco aumentado de desenvolver câncer de mama.

Produção Periférica de estrogênio

Um dos mecanismos bioquímicos inclui a produção periférica do estrogênio, redução da proteína carreadora dos hormônios sexuais, com elevação do estradiol livre bioativo no plasma. Rose e colaboradores (2004) encontraram níveis de estrogênio circulante maiores e diretamente relacionados à maior obesidade em mulheres na pós-menopausa. Por conseguinte, estas mulheres teriam uma maior predisposição a tumores receptor de estrogênio positivo¹¹.

Hipertensão

O aumento da pressão arterial pode aumentar o risco de câncer através da modificação e bloqueio da apoptose, além de afetar o turn-over celular¹⁸.

A coorte realizada por Russo e colaboradores (2008) encontrou uma associação positiva entre hipertensão e câncer de mama e endométrio¹⁸.

Hiperinsulinemia e IGF

Fatores relacionados ao metabolismo da glicose exercem um papel relevante em doenças crônicas, inclusive o câncer. A hiperinsulinemia, especialmente, tem sido sugerida como um potencial mecanismo para gênese do câncer através da modulação da via do fator de crescimento insulina símile (IGF). A insulina estimula a síntese de DNA, atua como fator de crescimento celular *in vitro*, e pode aumentar a atividade de fatores de crescimento insulina símile, como o IGF-I. Este, por sua vez, estimula a proliferação e diferenciação celular e pode inibir a apoptose. A insulina também diminui a secreção hepática das proteínas carreadoras de IGF, influencia nas concentrações de hormônios sexuais e reduz as concentrações das suas proteínas carreadoras⁹.

O mecanismo pelo qual o estrogênio estimula a proliferação celular é através da ativação dos receptores de estrogênio- α (ER- α). A insulina e o IGF podem ativar os receptores ER- α , mesmo na ausência de estrogênio. Juntos, IGF-I e estradiol aumentam a ativação do receptor a níveis maiores que os observados, sugerindo uma atividade sinérgica¹⁹.

Além disso, a insulina ativa a expressão de leptina que promove a progressão do câncer de mama em vias autócrinas e parácrinas²⁰.

A metformina, um hipoglicemiante oral, que atua na modulação dos receptores de insulina, também demonstrou propriedades anti-tumorais e vem sendo considerada como uma droga para prevenir os tumores relacionados a obesidade²¹.

Dislipidemia

Um estudo prospectivo observou que o HDL-colesterol sérico está inversamente relacionado ao risco de câncer de mama em mulheres no climatério. Os baixos níveis de HDL-colesterol refletem de maneira desfavorável no perfil hormonal, com aumento de mitógenos da mama, estrogênio, androgênios, insulina e fator de crescimento insulina símile (IGF-I)²².

Uma coorte realizada pelo French E3N mostrou que durante um follow up de 12 anos, pacientes usuárias de drogas redutoras de colesterol sérico apresentaram menor risco de desenvolver câncer de mama primário (RR= 0.79, IC 95% = 0.68 - 0.93). Este estudo está de acordo com a literatura, onde moléculas hipolipidêmicas são efetivas na inibição da proliferação de células do câncer de mama²³.

Estudos prospectivos indicam que a síndrome metabólica é um importante fator de risco para mulheres na pós menopausa. Segundo Agnoli (2010), dentre todos os componentes da síndrome metabólica, o HDL-colesterol e os triglicerídeos são os que possuem a associação mais significativa com o câncer de mama, apesar de todos os componentes contribuírem para o aumento do risco, através de múltiplos mecanismos de interação³.

Adipocitocinas

As adipocitocinas são polipeptídeos produzidos exclusivamente pelos adipócitos e atuam por mecanismos endócrinos, parácrinos e autócrinos²⁴.

A leptina é uma proteína composta por 167 aminoácidos, e possui uma estrutura semelhante às citocinas, do tipo interleucina 2 (IL-2), sendo produzida principalmente no tecido adiposo. Seu pico de liberação ocorre durante a noite e às primeiras horas da manhã, e sua meia-vida plasmática é de 30 minutos²⁴.

A adiponectina é uma proteína amplamente expressa no tecido adiposo. Os seus níveis plasmáticos variam de 5-30 mg/l em indivíduos magros e representam 0,01% das proteínas plasmáticas. Ela está presente na corrente sanguínea em três formas diferentes e a expressão do seu RNA-mensageiro varia de acordo com o tecido alvo sendo menor no tecido adiposo visceral do que no tecido subcutâneo. Em contraste com outras adipocinas, ela tem sua expressão reduzida em indivíduos obesos com resistência a insulina e diabetes do tipo 2, assim como em pacientes com doença coronariana¹¹.

As adipocitocinas, entre elas a leptina, promovem angiogênese, enquanto que as adiponectinas possuem efeito inibitório. A obesidade, hiperinsulinemia e a síndrome metabólica possuem uma produção aumentada de leptina e diminuída de adiponectina. A angiogênese é essencial para o desenvolvimento e progressão do câncer de mama. Assim, é plausível que o aumento da leptina e a redução da adiponectina possuam um efeito adverso no câncer de mama^{10,11}. Além disso, existe evidência experimental de que algumas adipocitocinas agem diretamente nas células do câncer de mama, estimulando sua proliferação e capacidade invasiva^{11,24}.

Outros marcadores moleculares, como o fator de necrose tumoral (TNF- α), interleucina-6 (IL-6), inibidor do ativador de plasminogênio 1 (PAI-1) vêm sendo, recentemente, relacionados ao aumento do risco de câncer de mama em mulheres com síndrome metabólica^{19,25}.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com o envelhecimento da população, cada vez mais nos deparamos com patologias como o câncer e doenças cardio-vasculares. A incidência de câncer de mama vem aumentando na última década, paralelamente ao aumento da frequência de síndrome metabólica, principalmente em mulheres no climatério.

O conhecimento científico acumulado até o momento nos permite supor que existe uma correlação entre a síndrome metabólica e o desenvolvimento de câncer de mama no climatério.

REFERÊNCIAS

1. Rosato V, Bosetti C, Talamini R, Levi F, Montella M, Giacosa A, et al. Metabolic syndrome and the risk of breast cancer in postmenopausal women. *Annals of Oncology* 2011; 22(12): 2687-2692.
2. Godsland IF. Insulin resistance and hyperinsulinaemia in the development and progression of cancer. *Clinical Science* 2010; 118 (5): 315–332.
3. Agnoli C, Berrino F, Abagnato CA, Muti P, Panico S, Crosignani P, Krogh V. Metabolic syndrome and postmenopausal breast cancer in the ORDET cohort: A nested case-control study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2010; 20 (1): 41-8.
4. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. Estimativa 2012: incidência de câncer no Brasil; 2011. <http://www.inca.gov.br> (acessado em Junho de 2013).

5. Meigs JB, Nathan DM, Wolfsdorf JI. The metabolic syndrome (insulin resistance syndrome or syndrome X). UpToDate, Inc. 2008. <http://www.uptodate.com> (acessado em junho de 2013).
6. Wilson PW, D'Agostino RB, Parise H, Sullivan L, Meigs JB. Metabolic syndrome as a precursor of cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2005; 112(20): 3066-72.
7. Park YW, Zhu S, Palaniappan L, Heshka S, Carnethon MR, Heymsfield SB. The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Intern Med* 2003; 163(4): 427-36.
8. Esposito K, Chiodini P, Capuano A, Bellastella G, Maiorino MI, Rafaniello C, Giugliano D. Metabolic syndrome and postmenopausal breast cancer: systematic review and meta-analysis. *Menopause*. 2013 Apr 8. [Epub ahead of print]
9. Gnagnarella P, Gandini S, La Vecchia C, Maisonneuve P. Glycemic index, glycemic load, and cancer risk: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2008; 87(61): 793-801.
10. Vona-Davis L, Howard-McNatt M, Rose DP. Adiposity, type 2 diabetes and the metabolic syndrome in breast cancer. *Obes Rev* 2007; 8(5): 395-408.
11. Rose DP, Komninou D, Stephenson GD. Obesity, adipocytokines, and insulin resistance in breast cancer. *Obesity Reviews* 2004; 5(3): 153-165.
12. Park YW, Zhu S, Palaniappan L, Heshka S, Carnethon MR, Heymsfield SB. The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Intern Med* 2003; 163(4): 427-36.
13. Reeves KW, McLaughlin V, Fredman L, Ensrud K, Cauley JA. Components of metabolic syndrome and risk of breast cancer by prognostic features in the study of osteoporotic fractures cohort. *Cancer Causes Control* 2012; 23(8): 1241-51.
14. Capasso I, Esposito E, Pentimalli F, Crispo A, Montella M, Grimaldi M, De Marco M, Cavalcanti E, D'Aiuto M, Fucito A, Frasci G, Maurea N, Esposito G, Pedicini T, Vecchione A, D'Aiuto G, Giordano A. Metabolic syndrome affects breast cancer risk in postmenopausal women: National Cancer Institute of Naples experience. *Cancer Biol Ther* 2010; 15; 10(12):1240-3.
15. Porto LA, Lora KJ, Soares JC, Costa LO. Metabolic syndrome is an independent risk factor for breast cancer. *Arch Gynecol Obstet* 2011; 284(5):1271-6.

16. Maiti B, Kundranda MN, Spiro TP, Daw HA. The association of metabolic syndrome with triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 121(2): 479-83.
17. Doyle SL, Donohoe CL, Lysaght J, Reynolds JV. Visceral obesity, metabolic syndrome, insulin resistance and cancer. *Proc Nutr Soc* 2012; 71(1): 181-9.
18. Russo A, Autelitano M, Bisanti L. Metabolic syndrome and cancer risk. *Eur J Cancer* 2008; 44(2): 293-7.
19. Lorincz AM, Sukumar S. Molecular links between obesity and breast cancer. *Endocr Relat Cancer* 2006; 13(2): 279-92.
20. Bartella V, Cascio S, Fiorio E, Auriemma A, Russo A, Surmacz E. Insulin-dependent leptin expression in breast cancer cells. *Cancer Res* 2008; 68(12): 4919-27.
21. Becker S, Dossus L, Kaaks R. Obesity related hyperinsulinaemia and hyperglycaemia and cancer development. *Arch Physiol Biochem* 2009; 115(2): 86-96.
22. Furberg AS, Jasienska G, Bjurstam N, Torjesen PA, Emaus A, Lipson SF, Ellison PT, Thune I. Metabolic and hormonal profiles: HDL cholesterol as a plausible biomarker of breast cancer risk. The Norwegian EBBA Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14(1): 33-40.
23. Fagherazzi G, Fabre A, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F. Serum cholesterol level, use of a cholesterol-lowering drug, and breast cancer: results from the prospective E3N cohort. *Eur J Cancer Prev* 2010;19(2): 120-5.
24. Alokail MS, Al-Daghri N, Abdulkareem A, Draz HM, Yakout SM, Alnaami AM, Sabico S, Alenad AM, Chrousos GP. Metabolic syndrome biomarkers and early breast cancer in Saudi women: evidence for the presence of a systemic stress response and/or a pre-existing metabolic syndrome-related neoplasia risk? *BMC Cancer*. 2013;13:54.
25. Beaulieu LM, Whitley BR, Wiesner TF, Rehault SM, Palmieri D, Elkahloun AG, Church FC. Breast cancer and metabolic syndrome linked through the plasminogen activator inhibitor-1 cycle. *Bioessays* 2007; 29(10): 1029-38.

CAPÍTULO 3 – ARTIGO

Avaliação dos fatores de risco para câncer de mama em mulheres no climatério no Rio de Janeiro - Brasil

Viviane Ferreira Esteves¹, Laura Zaiden e Ferreira Pinto², Melissa Quirino Souza e Silva³, Arnaldo César Couto⁴, Lizanka Paola Figueiredo Marinheiro⁵, Roberto José da Silva Vieira⁶.

¹ Pós-graduanda (Doutorado) em Saúde da Mulher e da Criança do Instituto Fernandes Figueira (IFF) da Fundação Oswaldo Cruz – FIOCRUZ – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

Mestrado em Saúde da Mulher e da Criança pelo Instituto Fernandes Figueira - Fundação Oswaldo Cruz (IFF/FIOCRUZ).

Título de especialista em Mastologia pela Sociedade Brasileira de Mastologia (SBM)

² Pós-graduanda (Mestrado) em Saúde da Mulher e da Criança do Instituto Fernandes Figueira (IFF) da Fundação Oswaldo Cruz – FIOCRUZ – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

Título de especialista em Mastologia pela Sociedade Brasileira de Mastologia (SBM)

Título de especialista em Ginecologia e obstetrícia pela Federação Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO)

³ Mestrado em Saúde da Mulher e da Criança pelo Instituto Fernandes Figueira - Fundação Oswaldo Cruz (IFF/FIOCRUZ)

Título de especialista em Mastologia pela Sociedade Brasileira de Mastologia (SBM)

Residência Médica em Mastologia pelo Instituto Nacional de Câncer (INCA).

⁴ Professor Adjunto do Centro Universitário Estadual da Zona Oeste (UEZO) – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

Doutorado em Ciências, com ênfase em Epidemiologia de doenças crônicas, pela Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca - Fundação Oswaldo Cruz (ENSP/FIOCRUZ)

Mestrado em Ciências, com ênfase em Epidemiologia Ambiental, pela Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca - Fundação Oswaldo Cruz (ENSP/FIOCRUZ).

⁵Chefe do Serviço de Endocrinologia do Instituto Fernandes Figueira (IFF) da Fundação Oswaldo Cruz – FIOCRUZ – Rio de Janeiro (RJ), Brasil;

Professora de Medicina Clínica aplicada a Saúde da Mulher e da Criança da Pós-graduação em Saúde da Mulher e da Criança do Instituto Fernandes Figueira (IFF) da Fundação Oswaldo Cruz – FIOCRUZ – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

⁶Chefe do Departamento de Ginecologia do Instituto Fernandes (IFF) da Fundação Oswaldo Cruz – FIOCRUZ – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

Chefe do Serviço de Mastologia Instituto Fernandes (IFF) da Fundação Oswaldo Cruz – FIOCRUZ – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

Mestrado e Doutorado em Saúde da Mulher e da Criança pelo Instituto Fernandes Figueira - Fundação Oswaldo Cruz (IFF/FIOCRUZ)

Resumo

O câncer da mama é o tipo de câncer que mais acomete as mulheres em todo o mundo, tanto em países em desenvolvimento quanto em países desenvolvidos. Atualmente não é possível identificar um fator de risco que pode ser, isoladamente, responsável pelo câncer de mama, mas acredita-se que seja decorrente da interação entre fatores ambientais e genéticos. O objetivo deste estudo foi avaliar os fatores de risco para câncer de mama em mulheres no climatério no Rio de Janeiro - Brasil. Para tal, foi realizado um estudo caso-controle de base hospitalar, com casos incidentes de câncer de mama, em mulheres atendidas nos ambulatórios de mastologia e ginecologia do Instituto Fernandes Figueira (IFF/FIOCRUZ), no Rio de Janeiro, no período de abril de 2011 a fevereiro de 2013. Participaram do estudo 218 pacientes, entre 45 e 69 anos, sendo 68 casos e 150 controles. A diferença entre as proporções da distribuição de frequências das variáveis de interesse em casos e controles foi calculada utilizando o teste de qui-quadrado e teste exato de Fisher (two-sided). Odds Ratio (OR) com intervalo de confiança de 95% (IC 95%) foi a medida utilizada para avaliar a magnitude de associação. A Síndrome metabólica pode estar associada ao aumento do risco câncer de mama, enquanto que a atividade física apresentou como fator de proteção. Os resultados sugerem que vida saudável, juntamente com a oferta da prevenção secundária do câncer de mama, poderia evitar muitos adoecimentos e mortes decorrentes de diagnóstico tardio do câncer de mama.

Palavras Chave: Câncer de mama, fatores de risco, climatério

Abstract

Breast cancer is a kind of cancer that affects more women around the world, both in developing countries as well in developed countries. Even today, it is not possible to identify a risk factor that can be singly responsible for breast cancer. The aim of this study was to evaluate the risk factors for breast cancer in postmenopausal women in Rio de Janeiro - Brazil. A case-control study of postmenopausal women was conducted in women of gynecology and mastology sectors in Fernandes Figueira Institute (IFF / FIOCRUZ) from april 2011 to February 2013. The study included 218 patients between 45 and 69 years, 68 breast cancer cases and 150 controls. To compare case and control groups, according to frequency distribution was used chi-square test or Fisher's exact test (two-sided). Odds Ratio (OR) with a confidence interval of 95% (95% CI) was used to assess the magnitude of association. The metabolic syndrome may be associated with increased risk of breast cancer while physical activity is presented as a protective factor. Healthy living, along with the supply of secondary prevention of breast cancer, prevent many illnesses and deaths caused by late diagnosis of breast cancer.

Keywords: Breast cancer, risk factors, climacteric

INTRODUÇÃO

O câncer da mama é o tipo de câncer que mais acomete as mulheres em todo o mundo, tanto em países em desenvolvimento quanto em países desenvolvidos¹. Cerca de 1,4 milhões de casos novos dessa neoplasia foram esperados para o ano de 2008 em todo o mundo, o que representa 23% de todos os tipos de câncer¹. Em 2012, eram esperados, para o Brasil, 52.680 casos novos de câncer da mama, com uma taxa estimada de 52 casos a cada 100 mil mulheres¹.

O crescimento da população idosa é um fenômeno mundial e estima-se que nos próximos 30 anos a proporção de pessoas com idade acima de 65 anos dobrará de 12% para 22-25% nos EUA e Canadá². Similarmente, na Europa estima-se que esta população crescerá de 21,4 milhões no ano 2000 para 35,7 milhões no ano de 2025³. No Brasil, as projeções mais conservadoras indicam que em 2020, o país será o sexto do mundo em número de idosos, com um contingente superior a 30 milhões de pessoas idosas⁴. Com o envelhecimento da população, é provável observar um aumento no número de patologias como o câncer.

Atualmente não é possível identificar um fator de risco que pode ser, isoladamente, responsável pelo câncer de mama, mas acredita-se que seja decorrente da interação entre fatores ambientais e genéticos. Diversos fatores de risco são descritos na literatura como idade, história familiar de câncer de mama, diagnóstico confirmado de hiperplasia atípica, densidade da mama aumentada, história de menarca precoce ou menopausa tardia, uso de contraceptivos orais ou reposição de hormônios orais (estrogênio e progesterona) pós-menopausa, nuliparidade ou primeira gravidez após 30 anos

de idade e consumo de bebidas alcoólicas. No entanto, nenhum deles atua sozinho e a gênese do câncer de mama permanece ainda obscura⁵.

Estudos epidemiológicos sobre câncer de mama visando estabelecer fatores de risco e proteção são amplamente realizados, no entanto, existe uma escassez de estudos nacionais sobre o tema, principalmente em mulheres no climatério. Diante disso, o objetivo deste estudo foi avaliar os fatores de risco para câncer de mama em mulheres no climatério no Rio de Janeiro - Brasil.

METODOLOGIA

Foi realizado um estudo caso-controle de base hospitalar, com casos incidentes de câncer de mama, em mulheres atendidas nos ambulatórios de mastologia e ginecologia do Instituto Fernandes Figueira (IFF/FIOCRUZ), no Rio de Janeiro, no período de abril de 2011 a fevereiro de 2013.

Participaram do estudo 218 pacientes, entre 45 e 69 anos, sendo 68 casos e 150 controles. A definição de climatério baseou-se na Sociedade Internacional da Menopausa sendo o período que se inicia na pré-menopausa até a velhice⁶. Considerou-se como caso as mulheres com comprovação histopatológica de neoplasia mamária maligna que não haviam recebido qualquer tipo de tratamento até o momento do recrutamento para a pesquisa. O grupo controle foi composto por mulheres atendidas no mesmo período de tempo em que foram recrutados os casos, porém, com investigação clínica, laboratorial e radiológica negativas para neoplasias. As mulheres com história pregressa de neoplasia maligna, portadoras de morbidades que pudessem dificultar a realização da entrevista foram excluídas do estudo.

A síndrome metabólica em mulheres é definida pela Internacional Diabetes Federation (IDF) como circunferência abdominal maior ou igual a 80 e 2 ou mais dos seguintes fatores: pressão arterial maior ou igual 130/85 mmHg ou tratamento para hipertensão; glicemia maior ou igual a 100mg/dLD ou diagnóstico de diabetes; HDL colesterol < 50mg/dL ou tratamento para HDL-colesterol baixo; e triglicerídeos maior ou igual a 150 ou tratamento para triglicerídeos alto.

O tamanho da amostra foi calculado para um estudo de risco de síndrome metabólica e câncer de mama. Assim utilizou os seguintes parâmetros: significância de 5% (bi-caudal); e poder de 80% para detectar um risco relativo de 2,5 vezes, supondo uma prevalência de exposição do fator de risco (síndrome metabólica) de 26,8% na população feminina.

Todas as participantes assinaram o termo de consentimento livre esclarecido (TCLE) e foram submetidas à entrevista para preenchimento de questionário estruturado contendo informações socioeconômicas e clínicas de interesse. Este questionário foi validado no país, e já foi utilizado para pesquisa de fatores de risco no Instituto Nacional do Câncer.

As principais variáveis de estudo foram: idade, naturalidade, escolaridade, profissão, padrão menstrual, história obstétrica, amamentação, idade da menarca e da menopausa, uso de anticoncepcional ou terapia de reposição hormonal, história pessoal de doença mamária, história pessoal e familiar de câncer, tabagismo, etilismo, dieta, circunferência abdominal, medida de pressão arterial, glicemia, colesterol total e frações.

A diferença entre as proporções da distribuição de frequências das variáveis de interesse em casos e controles foi calculada utilizando o teste de

qui-quadrado e teste exato de Fisher (two-sided). A estratégia de modelagem para avaliar a possível associação entre a exposição de interesse e o desenvolvimento de câncer de mama foi realizada pela regressão logística não condicional, sendo obtidas razões de chance ajustadas por variáveis selecionadas e seus respectivos intervalos de confiança (IC 95%) pelo uso do software Statistical Package for Social Science - SPSS 15.0.

O projeto está registrado no Comissão de Ética e Pesquisa do IFF: N^o CAEE: 0067.0.008.000-10 N^o FOLHA DE ROSTO: 381221 N^o REGISTRO NO CEPIFF: 0067/10.

RESULTADOS

Participaram do estudo 218 mulheres, sendo 68 casos e 150 controles. A maior parte, 44,1% dos casos e 48% dos controles, encontrava-se na faixa de 50 a 59 anos. Não houve diferença estatisticamente significativa com relação a cor/raça, moradia e estado civil. Com relação a escolaridade, 58,7% dos controles e 35,3% dos casos apresentavam 9 anos ou mais de estudo, sendo essa diferença estatisticamente significativa (**Tabela1**).

Com relação ao perfil hormonal, também não houve diferença estatisticamente significativa entre as proporções em casos e controles. A maior parte das pacientes (97,1% dos casos e 93,3% dos controles) já havia engravidado pelo menos uma vez, e amamentou seus filhos (82,1% e 82,4% respectivamente). Mais da metade das participantes do estudo encontrava-se na menopausa, 73,5% dos casos e 64,7% dos controles. Não foi observado diferenças estatisticamente significativas entre casos e controles para as

médias de idade da menarca, idade da 1ª gestação e idade da última menstruação (**Tabela 2**).

Tabela 1 – Perfil epidemiológico de casos de câncer de mama e controles, Rio de Janeiro, RJ, 2013.

	Casos	Controles	p valor
	n (%)	n (%)	
Idade			
40 a 49 anos	17 (25,0)	59 (39,3)	
50 a 59 anos	30 (44,1)	72 (48,0)	
60 ou mais	21 (30,9)	19 (12,7)	0,03
Escolaridade			
< 9 anos	44 (64,7)	62 (41,3)	
9 anos ou mais	24 (35,3)	88 (58,7)	0,01
Cor/Raça			
Branca	30 (44,1)	64 (42,7)	
Preta	11 (16,2)	26 (17,3)	
Amarela	0 (0,0)	1 (0,7)	
Parda	27 (39,7)	59 (39,3)	0,91
Estado civil			
Solteira	16 (23,5)	26 (17,3)	
Casada/União consensual	36 (52,9)	82 (54,7)	
Separada/Divorciada	11 (16,2)	24 (16,0)	
Viúva	5 (7,4)	18 (12,0)	0,30
Moradia			
Rural	8 (11,8)	8 (5,3)	
Urbano	68 (88,2)	142 (94,7)	0,08
TOTAL	68 (100,0)	150 (100,0)	

Tabela 2 – Perfil hormonal de casos de câncer de mama e controles, Rio de Janeiro, RJ, 2013.

	Casos	Controles	p valor
	n (%)	n (%)	
Gestação			
Não	2 (2,9)	10 (6,7)	
Sim	66 (97,1)	140 (93,3)	0,35
Número de Gestações			
0	2 (2,9)	10 (6,7)	
1	14 (20,6)	22 (14,7)	
2	17 (25,0)	35 (23,3)	
3	11 (16,2)	41 (27,3)	
4	15 (22,1)	23 (15,3)	
5 ou mais	9 (13,2)	19 (12,7)	0,32
Lactação			
Não	12 (17,9)	25 (17,6)	
Sim	55 (82,1)	117 (82,4)	0,96
Menopausa			
Não	18 (26,5)	53 (35,3)	
Sim	50 (73,5)	97 (64,7)	0,12
Idade Menarca*	13 (2,2)	12,8 (1,9)	0,53
Idade 1ª Gestação*	23,9 (5,0)	24,6 (5,9)	0,44
Idade última menstruação*	46,7 (5,8)	45,8 (7,2)	0,41
	68 (100,0)	150 (100,0)	

*Média (Desvio-padrão)

O Uso de contraceptivos orais e reposição hormonal não apresentaram diferenças estatisticamente significativas (**Tabela 3**).

O etilismo e a realização de atividade física apresentaram diferenças significativas. Mulheres que fazem atividade física pelo menos uma vez por semana apresentaram OR=0,28 (IC95%=0,11-0,72), quando comparadas com quem nunca faz atividade física. Quem pratica exercício raramente também

apresentou efeito protetor, porém sem significância estatística (OR=0,41; IC95%=0,16-1,09). As análises das proporções de mulheres que consumiram bebida alcoólica no último mês apresentaram diferença estatisticamente significativa em relação a mulheres que não tinham consumo etílico. Assim, o etilismo apresentou um efeito protetor limítrofe com OR=0,54 (IC95%=0,29-0,98). Com relação ao tabagismo, foi observado um discreto efeito de risco no desenvolvimento de câncer de mama (OR=1,26; IC95%=0,71-2,24), porém sem significância estatística (**Tabela 4**).

Tabela 3 – Uso de Contraceptivos orais e Reposição hormonal em casos de câncer de mama e controles, Rio de Janeiro, RJ, 2013.

	Casos	Controles	p valor
	n (%)	n (%)	
Uso de Contraceptivos			
Não	19 (27,9)	32 (21,3)	
Sim	49 (72,1)	118 (78,7)	0,30
Tempo (anos) de Uso CO*	9,8 (8,3)	9,5 (8,0)	0,81
Uso de Reposição hormonal			
Não	58 (85,3)	122 (84,7)	
Sim	10 (14,7)	22 (15,3)	0,91
Tempo (anos) Reposição hormonal*	2,3 (1,9)	3,4 (1,9)	0,36
	68 (100.0)	150 (100.0)	

*Média (DP)

A história familiar de câncer de mama em parentes de 1o grau foi relatada por 6,0% dos casos e 7,4% dos controles, não sendo esta diferença estatisticamente significativa, assim como a história familiar de câncer de mama em parentes de 2o grau. Já a história progressiva de patologia mamária benigna apresentou diferença estatisticamente significativa. Entre as patologias

mamárias progressas estavam incluídas alterações fibrocísticas, fibroadenoma e hiperplasias (**Tabela 5**).

Tabela 4 – Perfil dos hábitos de vida de casos de câncer de mama e controles, Rio de Janeiro, RJ, 2013.

		Casos n (%)	Controles n (%)	p valor
Tabagismo				
	Não	31 (45,6)	77 (51,3)	
	Sim	37 (54,4)	73 (48,7)	0,60
Etilismo				
	Não	47 (69,1)	82 (54,7)	
	Sim	21 (30,9)	68 (45,3)	0,05
Atividade física				
	Nunca	48 (70,6)	78 (52,0)	
	Raramente	5 (7,4)	24 (16,0)	
	Pelo menos 1x por semana	6 (8,8)	35 (23,3)	
	Todos os dias	9 (13,2)	13 (8,7)	0,01
Alimentação				
Frutas / Sucos de fruta				
	Nunca	0 (0,0)	0 (0,0)	
	Raramente	7 (10,3)	16 (10,7)	
	Pelo menos 1x por semana	30 (44,1)	63 (42,0)	
	Todos os dias	31 (45,6)	71 (47,3)	0,96
Salada verde				
	Nunca	0 (0,0)	1 (0,7)	
	Raramente	11 (16,2)	22 (14,7)	
	Pelo menos 1x por semana	38 (55,9)	75 (50,0)	
	Todos os dias	19 (27,9)	52 (34,7)	0,69
Legumes e vegetais				
	Nunca	0 (0,0)	0 (0,0)	
	Raramente	3 (4,4)	9 (6,0)	
	Pelo menos 1x por semana	35 (51,5)	53 (35,3)	
	Todos os dias	30 (44,1)	88 (58,7)	0,08

Alimentos gordurosos/ Frituras/ Carne vermelha/ Queijo/ Ovos			
Nunca	0 (0,0)	0 (0,0)	
Raramente	5 (7,4)	11 (7,3)	
Pelo menos 1x por semana	39 (57,4)	92 (61,3)	
Todos os dias	24 (35,3)	47 (31,3)	0,84
TOTAL	68 (100.0)	150 (100.0)	

Tabela 5 – História Familiar de Câncer e Histórico de patologias mamárias em casos de câncer de mama e controles, Rio de Janeiro, RJ, 2013.

	Casos	Controles	p valor
	n (%)	n (%)	
HFC de Mama 1º grau			
Não	141 (94,0)	63 (92,6)	
Sim	9 (6,0)	5 (7,4)	0,77
HFC de Mama 2º grau			
Não	114 (76,0)	50 (73,5)	
Sim	36 (24,0)	18 (26,5)	0,74
História de patologias na mama			
Não	54 (79,4)	97 (64,7)	
Sim	14 (20,6)	53 (35,3)	0,04
TOTAL	68 (100.0)	150 (100.0)	

No presente estudo foi observado que 73,5% dos casos e 63,3% dos controles apresentavam síndrome metabólica, observando um discreto aumento nas estimativas de risco (OR=1,29; IC95%:0,60-2,73), porém, sem significância estatística (**Tabela 6**).

Tabela 6 – Síndrome Metabólica em casos de câncer de mama e controles, Rio de Janeiro, RJ, 2013.

	Casos (n=68), (%)	Controles (n=150), (%)	OR Bruta (IC 95%)	OR ajustada* (IC 95%)
Síndrome Metabólica				
Não	18 (26,5)	55 (36,7)	1,00	1,00
Sim	50 (73,5)	95 (63,3)	1,61 (0,86-3,03)	1,29 (0,60-2,73)

*Ajustada por idade, escolaridade, moradia, uso de contraceptivos, histórico de patologias nas mamas, etilismo, menopausa, gravidez e lactação

DISCUSSÃO

Até o momento o câncer de mama não pode ser evitado. No entanto, existem fatores de risco bem estabelecidos pela literatura internacional⁵.

A idade permanece como fator de risco mais importante para mulheres considerando o câncer de mama, sua incidência aumenta com idade¹. No Brasil a maior proporção de casos de neoplasias nas glândulas mamárias encontra-se em mulheres acima dos 50 anos⁷. No presente estudo 75% das pacientes apresentaram idade superior a 50 anos. No entanto, é importante considerar que este trabalho visa analisar os fatores de risco em pacientes no climatério, não incluindo pacientes com menos de 45 anos.

Apesar do status nutricional não apresentar diferença estatisticamente significativa, é preciso destacar no presente estudo, o fato de a maior parte das pacientes apresentarem síndrome metabólica (73,5% dos casos e 63,3% dos controles). Esses valores são maiores que os encontrados em outros estudos brasileiros. Porto e colaboradores (2011) encontraram uma prevalência de síndrome metabólica de 59,2% nas pacientes com câncer de mama e 37% no grupo controle⁸. Segundo a International Diabetes Federation (IDF) (2013), 20 a 25% da população mundial apresenta síndrome metabólica⁹.

No presente estudo quanto a escolaridade, foi observada diferença estatisticamente significativa entre as proporções de casos e controles para mulheres que estudaram mais que 9 anos e não encontrou diferença significativa com relação ao local de residência (morar em área rural ou urbana). Já um trabalho brasileiro desenvolvido por Inumaru e colaboradores (2012) em Goiás, mostrou que ter baixa renda e morar em área rural são fatores de risco para câncer de mama. Uma possível explicação para esses achados pode ser o menor acesso a programas de saúde que possibilitem uma melhor qualidade de vida¹⁰.

Com relação à história familiar de câncer de mama, existe um maior consenso na literatura e a maioria dos trabalhos a consideram como fator de risco significativo para a neoplasia maligna de mama¹¹. Todavia, no presente estudo não foi observado diferenças estatisticamente significativas entre as proporções de casos e controles para o histórico de câncer mama pessoal e familiar. No entanto, é importante ressaltar que cerca de 5 a 10% dos casos de câncer de mama e ovário são hereditários. Mulheres portadoras de mutação no gene BRCA1 estão particularmente susceptíveis ao desenvolvimento de câncer de mama e ovário antes dos 35 anos, com risco de 45 a 60% e 20 a 40% respectivamente¹². Aos 70 anos esse risco pode chegar a 71% para câncer de mama e 63% para o de ovário¹³. Mutações no gene BRCA2 também aumentam o risco de câncer de mama em 25 a 40% aos 35 anos e 84% aos 70 anos. O mesmo se verifica em relação ao câncer de ovário, onde o risco pode chegar a 27% aos 70 anos^{12,13}.

Os fatores hormonais também contribuem com o risco de desenvolvimento de câncer de mama. Sabe-se que o estrogênio tem um

importante papel no câncer de mama ao induzir o crescimento das células do tecido mamário, o que aumenta o potencial de alterações genéticas e, conseqüentemente, desenvolvimento do câncer. Por isso, qualquer fator que leve a um aumento no estrogênio poderá levar também a um aumento no risco de adoecer por câncer de mama¹⁴. Aqueles que aumentam a exposição ao estrogênio como menarca precoce, menopausa tardia e primeira gestação em idades mais avançadas estão associados a maior risco¹⁵. Por outro lado, amamentar é um fator protetor no desenvolvimento de câncer mamário e um benefício maior é observado com uma duração da amamentação mais longa¹⁵. Pode-se observar na tabela 2 que não foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre as pacientes estudadas.

A terapia de reposição hormonal, segundo o estudo Women's Health Initiative é um fator de risco confirmado para câncer de mama. No entanto é limitado ao uso de estrogênio associado a progesterona¹⁶. Diferente da terapia de reposição hormonal, os estudos sobre uso de contraceptivos hormonais são controversos¹⁷. Também não houve diferença significativa com relação ao uso de terapia de reposição hormonal e uso de contraceptivos orais no presente estudo.

O risco de câncer de mama também está associado a uma história pregressa de patologia mamária. As lesões proliferativas sem atipia são associadas a um pequeno aumento do risco (RR=1.5 a 2.0). As lesões proliferativas com atipia (hiperplasia ductal e lobular atípica) estão associadas com cinco vezes mais risco⁵. A maioria dos estudos encontra um risco aumentado de câncer de mama em mulheres com mamas densas¹⁸. Além disso, mulheres que tiveram câncer em uma das mamas apresentam um

elevado risco de desenvolver a doença na mama contra-lateral¹⁹. No presente estudo observou-se uma diferença significativa em pacientes com patologias mamárias prévias. Essas incluíam lesões de baixo risco como fibroadenomas e alterações fibrocísticas e lesões de risco aumentado como as hiperplasias ductais com atipias. Esse achado corrobora os encontrados na literatura^{5,18,19}.

O consumo regular de bebidas alcoólicas tem sido consistentemente associado com um modesto aumento na incidência de câncer de mama²⁰. Em uma análise conjunta de 6 coortes prospectivas realizada por Smith-Warner (1998), o consumo de adicional de 10g de álcool por dia foi associado ao acréscimo de 9% no risco de desenvolver câncer de mama e se o consumo for superior a 30g por dia o risco pode aumentar em até 43%²¹. Nas pacientes analisadas no presente estudo foi observado uma diminuição do risco em pacientes usuárias de álcool. Porém, uma dificuldade de estudos caso-controle é o tempo necessário para considerar fatores de exposição. Alguns estudos consideram fator de exposição quando superior a 1 ano. No presente estudo, foi considerado o consumo no último mês para minimizar o viés de memória o que pode justificar esse resultado.

Com relação a atividade física, encontrou-se uma diferença estatisticamente significativa em mulheres que fazem atividade física pelo menos uma vez por semana quando comparadas com quem nunca faz atividade física. Esse resultado aponta para um fator de proteção naquelas pacientes que realizam exercícios. O efeito protetor da atividade física é descrito pela World Cancer Research Fund (WCRF) pelo American Institute for Cancer Research (AICR), entre outros²². A atividade física regular

provavelmente tem um efeito protetor por diminuir os ciclos anovulatórios, reduzir inflamação, controlar o peso e aumentar a resistência a insulina.

Esta investigação é o primeiro estudo de caso-controle sobre os fatores de risco e de proteção para câncer de mama em uma população do Rio de Janeiro - Brasil. Os resultados desta pesquisa sugerem a associação entre atividade física e síndrome metabólica e câncer de mama. A falta de associação de algumas variáveis com câncer de mama no presente estudo pode ser explicada parcialmente pelo viés de memória, o que é muito comum em estudos caso-controle.

CONCLUSÃO

Observou-se que a síndrome metabólica pode estar associada ao aumento do risco de câncer de mama, enquanto que a atividade física se apresentou como fator de proteção.

Apesar da importância de se conhecer os fatores envolvidos na etiologia do câncer de mama, visto que é um importante problema de Saúde Pública mundial, alguns deles ainda não estão bem elucidados. Vida saudável, juntamente com a oferta da prevenção secundária do câncer de mama, evitaria muitos adoecimentos e mortes decorrentes de diagnóstico tardio do câncer de mama.

REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. Estimativa 2012: incidência de câncer no Brasil; 2011. <http://www.inca.gov.br> (acessado em Junho de 2013).
2. Danilovich N, Maysinger D, Sairam MR. Perspectives on reproductive senescence and biological aging: studies in genetically altered follitropin

- receptor knockout [FORKO] mice. *Exp Gerontol*, v.39, n.11-12, p.1669–1678, 2004.
3. Organização Mundial de Saúde (OMS). Prevention and management of osteoporosis prevention. Technical Report Series no. 921. Geneva: 2003.
 4. Veras R. Envelhecimento populacional contemporâneo: demandas, desafios e inovações. *Rev Saúde Pública*, v.43, n.3, p.548-54, 2009.
 5. Harris JR, Lippman ME, Morrow, M, organizadores. Diseases of the breast. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009.
 6. Halbe HW, Fonseca AM, Bagnoli VR. Epidemiologia do Climatério. *Sinopse de Ginecologia e Obstetrícia* 2002; 2: 36-39.
 7. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. SISMAMA Informação para o avanço das ações de controle do câncer de mama no Brasil; 2012. <http://www.inca.gov.br> (acessado em Junho de 2013).
 8. Porto LA, Lora KJ, Soares JC, Costa LO Metabolic syndrome is an independent risk factor for breast cancer. *Arch Gynecol Obstet* 2011; 284(5):1271-6.
 9. Meigs JB, Nathan DM, Wolfsdorf JI. The metabolic syndrome (insulin resistance syndrome or syndrome X). UpToDate, Inc. 2008. <http://www.uptodate.com> (acessado em junho de 2013).
 10. Inumaru LE, Quintanilha MIGD, Silveira EA, Naves MMV. Risk and Protective Factors for Breast Cancer in Midwest of Brazil. *J Environ Public Health*. 2012; 2012: 356851.
 11. Constanza, M. E; Chen, W. Y. Epidemiology and risk factors for breast cancer. Disponível em: <<http://www.uptodate.com>> (acessado em Junho 2013).
 12. Ferla, R. et al. Founder mutations in BRCA1 and BRCA2 genes. *Annals of Oncology*, v.18, n.6, p.vi93-98, 2007.
 13. Levy-Lahad, E; Friedman, E. Cancer risks among BRCA1 and BRCA2 mutation carries. *British Journal of Cancer*, v.96, p.11-15, 2007.
 14. Thuler LC. Considerações sobre a prevenção do câncer de mama feminina. *Rev. bras. cancerol* 2003;49(4): 227-238.
 15. Stuckey A. Breast cancer: epidemiology and risk factors. *Clin Obstet Gynecol* 2011; 54(1): 96-102.
 16. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, et al. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal

- women: the women's health initiative randomized trial. *JAMA*. 2003;289: 3243–3253.
17. Cibula D, Gompel A, Mueck AO, La Vecchia C, Hannaford PC, Skouby SO, Zikan M, Dusek L. Hormonal contraception and risk of cancer. *Hum Reprod Update* 2010; 16(6): 631-50.
 18. Aitken Z, McCormack VA, Highnam RP, Martin L, Gunasekara A, Melnichouk O, Mawdsley G, Peressotti C, Yaffe M, Boyd NF, dos Santos Silva I. Screen-film mammographic density and breast cancer risk: a comparison of the volumetric standard mammogram form and the interactive threshold measurement methods. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2010;19(2):418-28.
 19. Thuler LCS, Leal PR, Costa CR. Influência do silicone na gênese do câncer de mama. *Revista Brasileira de Cancerologia* 2003; 49(1): 9-15.
 20. Zhang SM, Lee IM, Manson JE, Cook NR, Willett WC, Buring JE. Alcohol consumption and breast cancer risk in the Women's Health Study. *Am J Epidemiol*. 2007; 165(6): 667-76.
 21. Smith-Warner SA, Spiegelman D, Yaun SS, van den Brandt PA, Folsom AR, Goldbohm RA, Graham S, Holmberg L, Howe GR, Marshall JR, Miller AB, Potter JD, Speizer FE, Willett WC, Wolk A, Hunter DJ. Alcohol and breast cancer in women: a pooled analysis of cohort studies. *JAMA*. 1998; 279(7): 535-40.
 22. World Cancer Research Fund (WCRF), American Institute for Cancer Research (AICR) Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: A Global Perspective. Washington, DC, USA: AICR; 2007. (Acessado em Junho de 2013).

CAPÍTULO 4 – ARTIGO

Papel da síndrome metabólica no desenvolvimento do câncer de mama em mulheres no climatério

Viviane Ferreira Esteves¹, Laura Zaiden e Ferreira Pinto², Melissa Quirino Souza e Silva³, Arnaldo César Couto⁴, Roberto José da Silva Vieira⁵, Lizanka Paola Figueiredo Marinheiro⁶.

¹ Pós-graduanda (Doutorado) em Saúde da Mulher e da Criança do Instituto Fernandes Figueira (IFF) da Fundação Oswaldo Cruz – FIOCRUZ – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

Mestrado em Saúde da Mulher e da Criança pelo Instituto Fernandes Figueira - Fundação Oswaldo Cruz (IFF/FIOCRUZ).

Título de especialista em Mastologia pela Sociedade Brasileira de Mastologia (SBM)

² Pós-graduanda (Mestrado) em Saúde da Mulher e da Criança do Instituto Fernandes Figueira (IFF) da Fundação Oswaldo Cruz – FIOCRUZ – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

Título de especialista em Mastologia pela Sociedade Brasileira de Mastologia (SBM)

Título de especialista em Ginecologia e obstetrícia pela Federação Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO)

³ Mestrado em Saúde da Mulher e da Criança pelo Instituto Fernandes Figueira - Fundação Oswaldo Cruz (IFF/FIOCRUZ)

Título de especialista em Mastologia pela Sociedade Brasileira de Mastologia (SBM)

Residência Médica em Mastologia pelo Instituto Nacional de Câncer (INCA).

⁴ Professor Adjunto do Centro Universitário Estadual da Zona Oeste (UEZO) – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

Doutorado em Ciências, com ênfase em Epidemiologia de doenças crônicas, pela Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca - Fundação Oswaldo Cruz (ENSP/FIOCRUZ)

Mestrado em Ciências, com ênfase em Epidemiologia Ambiental, pela Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca - Fundação Oswaldo Cruz (ENSP/FIOCRUZ).

⁵Chefe do Departamento de Ginecologia do Instituto Fernandes (IFF) da Fundação Oswaldo Cruz – FIOCRUZ – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

Chefe do Serviço de Mastologia Instituto Fernandes (IFF) da Fundação Oswaldo Cruz – FIOCRUZ – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

Mestrado e Doutorado em Saúde da Mulher e da Criança pelo Instituto Fernandes Figueira - Fundação Oswaldo Cruz (IFF/FIOCRUZ)

⁶Chefe do Serviço de Endocrinologia do Instituto Fernandes Figueira (IFF) da Fundação Oswaldo Cruz – FIOCRUZ – Rio de Janeiro (RJ), Brasil;

Professora de Medicina Clínica aplicada a Saúde da Mulher e da Criança da Pós-graduação em Saúde da Mulher e da Criança do Instituto Fernandes Figueira (IFF) da Fundação Oswaldo Cruz – FIOCRUZ – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

Resumo

O câncer da mama é o tipo de câncer que mais acomete as mulheres em todo o mundo, tanto em países em desenvolvimento quanto em países desenvolvidos. A síndrome metabólica tornou-se um grande problema de saúde pública e representa uma condição comum em países com alta incidência de obesidade e padrões dietéticos ocidentais. Alguns estudos observaram associações entre os componentes isolados da síndrome metabólica como hipertensão, diabetes ou obesidade e o desenvolvimento de câncer de mama. O objetivo deste estudo foi avaliar a associação entre a síndrome metabólica e o câncer de mama em mulheres no climatério e identificar dentre os diferentes marcadores de risco da síndrome metabólica aqueles associados ao risco de desenvolver câncer de mama. Para tal, foi realizado um estudo caso-controle de base hospitalar, com casos incidentes de câncer de mama, em mulheres atendidas nos ambulatórios de mastologia e ginecologia do Instituto Fernandes Figueira (IFF/FIOCRUZ), no Rio de Janeiro, no período de abril de 2011 a fevereiro de 2013. Participaram do estudo 218 pacientes, entre 45 e 69 anos, sendo 68 casos e 150 controles. A diferença entre as proporções da distribuição de frequências das variáveis de interesse em casos e controles foi calculada utilizando o teste de qui-quadrado e teste exato de Fisher (two-sided). Odds Ratio (OR) com intervalo de confiança de 95% (IC 95%) foi a medida utilizada para avaliar a magnitude de associação. Foi observado que 73,5% dos casos e 63,3% dos controles apresentavam síndrome metabólica (OR=1,29; IC95%:0,60-2,73). Alguns dos componentes da síndrome foram associados ao aumento do risco de câncer de mama, incluindo glicemia (OR=5,26; IC95%:2,36-11,76) e pressão arterial (OR=2,85; IC95%:1,41-5,78). Foi observada uma redução de risco em pacientes com HDL-colesterol<50 (OR=0,41; IC95%:0,20-0,84). Com relação ao índice HOMA-IR, pacientes com valores acima de 3,6 ou acima de 4,6 apresentaram aumento do risco para câncer de mama com OR=2,28 (IC95%:1,12-4,63) e OR=2,36 (IC95%:1,04-5,44), respectivamente. O aumento de IGF-1 circulante não se apresentou como fator de risco para câncer de mama e a leptina aumentada mostrou ser um fator protetor OR=0,42 (IC95%:0,22-0,83). Em conclusão observou-se que a síndrome metabólica pode estar associada ao aumento do risco de câncer de mama, porém não houve significância estatística. Com relação aos componentes da síndrome metabólica os níveis pressóricos e o aumento da glicemia se apresentaram como fatores de risco para o desenvolvimento de câncer. A resistência à insulina mostrou-se um fator de risco importante e a leptina um fator protetor.

Palavras-Chave: Síndrome X metabólica, câncer de mama, climatério.

Abstract

Breast cancer is a type of cancer that affects more women around the world, both in developing countries as in developed countries. The metabolic syndrome has become a major public health problem and is a common condition in countries with high incidence of obesity and Western dietary patterns. Recently, several studies have examined the association of the metabolic syndrome with breast cancer. The aim of this study was to identify the relationship between metabolic syndrome and breast cancer and to research association of the individual components of the metabolic syndrome with breast cancer, which may be the focus for primary prevention. A case-control study of postmenopausal women was conducted in women of gynecology and mastology sectors in Fernandes Figueira Institute (IFF / FIOCRUZ) from april 2011 to February 2013. The study included 218 patients between 45 and 69 years, 68 breast cancer cases and 150 controls. To compare case and control groups, according to frequency distribution was used chi-square test or Fisher's exact test (two-sided). Odds Ratio (OR) with a confidence interval of 95% (95% CI) was used to assess the magnitude of association. It was observed that 73.5% of cases and 63.3% of controls had metabolic syndrome (OR=1,29; IC95%:0,60-2,73). Some of the components of the syndrome have been associated with increased risk of breast cancer, including blood glucose (OR=5,26; IC95%:2,36-11,76) and blood pressure (OR=2,85; IC95%:1,41-5,78). There was a reduction in risk in patients with HDL-cholesterol <50 (OR=0,41; IC95%:0,20-0,84). With respect to the HOMA-IR, patients with values above 3.6 or above 4.6 showed increased risk for breast cancer with OR=2.28 (IC95%:1,12-4,63) and OR=2.36 (IC95%:1,04-5,44), respectively. The increase of circulating IGF-1 did not appear as a risk factor for breast cancer and increased leptin was shown to be a protective factor OR=0.42 (IC95%:0,22-0,83). In conclusion it was observed that the metabolic syndrome may be associated with increased risk of breast cancer, but there was no statistical significance. With respect to the components of the metabolic syndrome and increased blood pressure levels of blood glucose were presented as risk fator for the development of cancer. Insulin resistance proved to be an important risk factor and leptin a protective factor.

Keywords: Metabolic X Syndrome, breast cancer, climacteric

INTRODUÇÃO

O câncer da mama é o tipo de câncer mais incidente entre as mulheres em todo o mundo, tanto em países em desenvolvimento quanto em países desenvolvidos¹. Cerca de 1,4 milhões de casos novos dessa neoplasia foram esperados para o ano de 2008 em todo o mundo, o que representa 23% de todos os tipos de câncer¹. Em 2012, eram esperados, para o Brasil, 52.680 casos novos de câncer da mama, com um risco estimado de 52 casos a cada 100 mil mulheres¹.

Estima-se que, nos Estados Unidos, cerca de um terço de mortes por câncer é causado por má alimentação, sedentarismo e excesso de peso². A síndrome metabólica tornou-se um grande problema de saúde pública e representa uma condição comum em países com alta incidência de obesidade e padrões dietéticos ocidentais³. Caracteriza-se por uma conjunto de fatores de risco para doenças cardiovasculares e diabetes tipo 2, que incluem adiposidade central, aumento da glicemia, da pressão arterial e dos triglicérides e diminuição da HDL colesterol^{3,4}.

Alguns estudos sugerem a presença de associação de componentes isolados da síndrome como hipertensão, diabetes ou obesidade e câncer de mama^{4,5,6}. Além disso, outros autores avaliaram a associação entre a síndrome metabólica com o neoplasia de mama^{7,8,9,10}.

A causa da síndrome metabólica continua sendo um desafio para os especialistas, mas a resistência à insulina e adiposidade central são considerados fatores significativos¹¹. Estudos recentes têm sugerido que o câncer da mama também está associado com a resistência à insulina e ao

aumento das adipocitocinas^{12,13}. Além disso, Appleby (2010) sugere que níveis aumentados de IGF-1 podem aumentar o risco para câncer de mama¹⁴.

Sendo assim, o objetivo deste estudo foi avaliar a associação entre a síndrome metabólica e o câncer de mama em mulheres no climatério e identificar dentre os diferentes marcadores de risco da síndrome metabólica aqueles associados ao risco de desenvolver câncer de mama, que poderiam ser alvo de políticas de prevenção primária.

METODOLOGIA

Foi realizado um estudo caso-controle de base hospitalar, com casos incidentes de câncer de mama, em mulheres atendidas nos ambulatórios de mastologia e ginecologia do Instituto Fernandes Figueira (IFF/FIOCRUZ), no Rio de Janeiro, no período de abril de 2011 a fevereiro de 2013.

Participaram do estudo 218 pacientes no climatério, entre 45 e 69 anos, sendo 68 casos e 150 controles. A definição de climatério baseou-se na Sociedade Internacional da Menopausa sendo o período que se inicia na pré-menopausa até a velhice¹⁵. Considerou-se como caso as mulheres com comprovação histopatológica de neoplasia mamária maligna que não haviam recebido qualquer tipo de tratamento até o momento do recrutamento para a pesquisa. O grupo controle foi composto por mulheres atendidas no mesmo período de tempo em que foram recrutados os casos, porém, com investigação clínica, laboratorial e radiológica negativas para neoplasias. As mulheres com história pregressa de neoplasia maligna, portadoras de morbidades que pudessem dificultar a realização da entrevista foram excluídas do estudo.

O tamanho da amostra utilizou os seguintes parâmetros: significância de 5% (bi-caudal); e poder de 80% para detectar um risco relativo de 2,5 vezes, supondo uma prevalência de exposição do fator de risco (síndrome metabólica) de 26,8% na população feminina.

Todas as participantes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) e foram submetidas à entrevista para preenchimento de questionário estruturado contendo informações socioeconômicas e clínicas de interesse. Este questionário foi validado no país, e já foi utilizado para pesquisa de fatores de risco no Instituto Nacional do Câncer.

A síndrome metabólica em mulheres foi definida pela Internacional Diabetes Federation (IDF) como circunferência abdominal maior ou igual a 80 e 2 ou mais dos seguintes fatores: pressão arterial maior ou igual 130/85 mmHg ou tratamento para hipertensão; glicemia maior ou igual a 100mg/dLD ou diagnóstico de diabetes; HDL colesterol < 50mg/dL ou tratamento para HDL-colesterol baixo; e triglicerídeos maior ou igual a 150 ou tratamento para triglicerídeos alto. Medidas de cintura foram feitas usando o ponto médio entre a última costela e a crista ilíaca.

A coleta de sangue foi realizada em jejum e coletado em tubos contendo EDTA. As amostras foram imediatamente centrifugadas durante 20 min e as amostras de plasma foram armazenadas a -20 ° C. Os níveis de glicemia, colesterol total, HDL-colesterol e triglicerídeos foram medidos por método enzimático em um aparelho Cobas Integra /400/700/800 auto analisador. O valor do LDL-colesterol foi calculado de acordo com a fórmula de Friedewald. Os procedimentos foram idênticos para casos e controles.

Duas alíquotas do material coletado foram armazenadas e posteriormente enviadas, para dosagem de insulina, IGF-1 e leptina. A dosagem das concentrações de leptina foi realizada por meio de radioimunoensaio convencional (RIA), utilizando-se o Human Leptin RIA kit – catálogo HL-81K, fabricado por Linco Research, Inc. O valor de referência de leptina foi modificado pelo laboratório em 2012, assim foram considerados para fim de análise valores normais e anormais. A dosagem de IGF-1 foi realizada utilizando ensaio imunoradiométrico IGF-1 - IRMA – CTAs, cujos valores de referência são 41 a 45 anos - 95 a 251; 46 a 50 anos - 94 a 217; 51 a 55 anos - 77 a 242; 56 a 60 anos - 55 a 229 e 61 a 80 anos - 20 a 204. Para fins de análise, os valores de referência foram categorizados em valores normais, abaixo e acima do normal.

Os níveis de insulina no plasma foram medidos usando o método de Quimioluminescência, equipamento Unicel, Beckman. O índice de HOMA-IR (Modelo de avaliação da Homeostase) é um cálculo que se fundamenta nas dosagens da insulinemia e da glicemia, ambas de jejum, descrito em 1985 por David Matheus¹⁶. Sua finalidade é determinar a resistência à insulina e a capacidade funcional das células beta pancreáticas e define-se como HOMA-IR: $\text{insulina jejum (mU/mL)} \times \text{glicose jejum (mmol/L)} / 22,5$. Segundo a literatura, observa-se divergências no valor de referência para o índice HOMA-IR¹⁶. Diante disso, no presente estudo foram utilizados dois valores para análise $\text{HOMA-IR} \leq 3,6$ e $\leq 4,6$.

As principais variáveis de estudo foram: circunferência abdominal, medida de pressão arterial, glicemia, colesterol total e frações, índice de massa

corpórea ($IMC = \text{peso}/\text{altura}^2$), insulina, fator de insulina símile (IGF-I), leptina, índice HOMA-IR.

A diferença entre as proporções da distribuição de frequências das variáveis de interesse em casos e controles foi calculada utilizando o teste de qui-quadrado e teste exato de Fisher (two-sided). A estratégia de modelagem para avaliar a possível associação entre a exposição de interesse e o desenvolvimento de câncer de mama foi realizada pela regressão logística não condicional, sendo obtidas razões de chance ajustadas por variáveis selecionadas e seus respectivos intervalos de confiança (IC 95%) pelo uso do software Statistical Package for Social Science - SPSS 15.0.

O projeto está registrado no Comissão de Ética e Pesquisa do IFF: N^o CAEE: 0067.0.008.000-10 N^o FOLHA DE ROSTO: 381221 N^o REGISTRO NO CEPIFF: 0067/10.

RESULTADOS

Participaram do presente estudo 218 mulheres, sendo 68 casos e 150 controles. A maior parte, 44,1% dos casos e 48% dos controles, encontrava-se na faixa de 50 a 59 anos. Não houve diferença estatisticamente significativa com relação a cor/raça, moradia e estado civil. Com relação à escolaridade, 58,7% dos controles e 35,3% dos casos tinham 9 anos ou mais de estudo, sendo essa diferença estatisticamente significativa (**Tabela 1**).

No presente estudo foi observado que 73,5% dos casos e 63,3% dos controles apresentavam síndrome metabólica, revelando um discreto aumento nas estimativas de risco ($OR=1,29$; $IC_{95\%}:0,60-2,73$), porém, sem significância estatística (**Tabela 2**).

Tabela 1 – Perfil epidemiológico de casos de câncer de mama e controles, Rio de Janeiro, RJ, 2013.

	Casos	Controles	p valor
	n (%)	n (%)	
Idade			
40 a 49 anos	17 (25,0)	59 (39,3)	
50 a 59 anos	30 (44,1)	72 (48,0)	
60 ou mais	21 (30,9)	19 (12,7)	0,03
Escolaridade			
< 9 anos	44 (64,7)	62 (41,3)	
9 anos ou mais	24 (35,3)	88 (58,7)	0,01
Cor/Raça			
Branca	30 (44,1)	64 (42,7)	
Preta	11 (16,2)	26 (17,3)	
Amarela	0 (0,0)	1 (0,7)	
Parda	27 (39,7)	59 (39,3)	0,91
Estado civil			
Solteira	16 (23,5)	26 (17,3)	
Casada/União consensual	36 (52,9)	82 (54,7)	
Separada/Divorciada	11 (16,2)	24 (16,0)	
Viúva	5 (7,4)	18 (12,0)	0,30
Moradia			
Rural	8 (11,8)	8 (5,3)	
Urbano	68 (88,2)	142 (94,7)	0,08
TOTAL	68 (100.0)	150 (100.0)	

Além disso, alguns dos componentes da síndrome foram associados ao aumento do risco de câncer de mama, incluindo glicemia (OR=5,26; IC95%:2,36-11,76) e pressão arterial (OR=2,85; IC95%:1,41-5,78). Foi observada uma redução de risco em pacientes com HDL-colesterol<50 (OR=0,41; IC95%:0,20-0,84) (**Tabela 3**).

Tabela 2 – Síndrome Metabólica em casos de câncer de mama e controles, Rio de Janeiro, RJ, 2013.

	Casos (n=68), (%)	Controles (n=150), (%)	OR Bruta (IC 95%)	OR ajustada* (IC 95%)
Síndrome Metabólica				
Não	18 (26,5)	55 (36,7)	1,00	1,00
Sim	50 (73,5)	95 (63,3)	1,61 (0,86-3,03)	1,29 (0,60-2,73)

*Ajustada por idade, escolaridade, moradia, uso de contraceptivos, histórico de patologias nas mamas, etilismo, menopausa, gravidez e lactação

Tabela 3 – Componentes para definição de com síndrome metabólica em casos de câncer de mama e controles, Rio de Janeiro, RJ, 2013.

	Casos	Controles	OR bruta
Glicemia (mg/dL)			
<100	10 (20,0)	54 (56,8)	1,00
≥100	40 (80,0)	41 (43,2)	5,26 (2,36-11,76)
HDL (mg/dL)			
≥50	30 (60,0)	35 (36,8)	1,00
<50	20 (40,0)	60 (63,2)	0,41 (0,20-0,84)
Triglicérides (mg/dL)			
<150	16 (32,0)	25 (26,3)	1,00
≥150	34 (68,0)	70 (73,7)	0,68 (0,32-1,45)
CA (cm)*			
<80	0 (0,0)	1 (1,1)	1,00
≥80	50 (100,0)	94 (98,9)	NR
Hipertensão			
Não	21 (42,0)	64 (67,4)	1,00
Sim	29 (58,0)	31 (32,6)	2,85 (1,41-5,78)
	50 (100,0)	95 (100,0)	

A **Tabela 4** apresenta a associação entre o índice de massa corpórea (IMC) com o câncer de mama e com a síndrome metabólica. O IMC aumentado não apresentou aumento do risco para câncer de mama, mas apresentou

associação positiva, estatisticamente significativa, para valores superior a 30 e a presença de síndrome metabólica (OR=5,02; IC95%:2,08-12,13).

Tabela 4 – Índice de Massa Corpórea (IMC) em casos e controles e na presença ou ausência de síndrome metabólica, Rio de Janeiro, RJ, 2013.

	Casos n (%)	Controles n (%)	OR bruta	Síndrome Metabólica		OR bruta
				Presente n (%)	Ausente n (%)	
IMC						
< 20	10 (14,7)	4 (2,7)	2,60 (0,54-12,45)	3 (2,1)	5 (6,8)	0,54 (0,11-2,59)
20 - 24,9	4 (5,9)	26 (17,3)	1,00	19 (13,1)	17 (23,3)	1,00
25 - 30	27 (39,7)	61 (40,7)	1,15 (0,49-2,72)	50 (34,5)	38 (52,1)	1,18 (0,54-2,56)
> 30	27 (39,7)	59 (39,3)	1,19 (0,50-2,81)	73 (50,3)	13 (17,8)	5,02 (2,08-12,13)

Com relação ao índice HOMA-IR, pacientes com valores acima de 3,6 e acima de 4,6 apresentaram aumento do risco para câncer de mama com OR=2,28 (IC95%:1,12-4,63) e OR=2,36 (IC95%:1,04-5,44), respectivamente. Além disso, pacientes com IMC aumentado (valores >30) apresentam aumento do risco de resistência a insulina (**Tabela 6**).

Tabela 5 – Índice HOMA-IR em casos de câncer de mama e controles, Rio de Janeiro, RJ, 2013.

	Casos n (%)	Controles n (%)	OR bruta
HOMA-IR			
<3,6	37 (67,3)	117 (82,4)	1,00
≥ 3,6	18 (32,7)	25 (17,6)	2,28 (1,12-4,63)
HOMA-IR			
<4,6	43 (78,2)	127 (89,4)	1,00
≥ 4,6	12 (21,8)	15 (10,6)	2,36 (1,04-5,44)

Tabela 6 – Associação do índice de massa corpórea (IMC) e índice HOMA-IR, Rio de Janeiro, RJ, 2013.

	HOMA-IR			HOMA-IR		
	<3,6 n (%)	≥ 3,6 n (%)	OR bruta	<4,6 n (%)	≥ 4,6 n (%)	OR bruta
IMC						
< 20	1 (2,3)	8 (5,2)	4,50 (0,25-79,84)	1 (3,7)	8 (4,7)	4,50 (0,22-78,87)
20 - 24,9	1 (2,3)	36 (23,5)	1,00	1 (3,7)	36 (21,3)	1,00
25 - 30	16 (37,2)	58 (37,9)	9,93 (1,26-78,12)	10 (37,0)	64 (37,9)	5,63 (0,69-45,74)
> 30	27 (62,8)	51 (33,3)	17,64 (2,28-136,23)	15 (55,6)	61 (36,1)	8,85 (1,12-69,85)

O aumento de IGF-1 circulante não se apresentou como fator de risco para câncer de mama e a leptina aumentada mostrou ser um fator protetor OR=0,42 (IC95%:0,22-0,83).

Tabela 7 – Leptina e IGF-1 em casos de câncer de mama e controles, Rio de Janeiro, RJ, 2013.

	Casos (n=68), (%)	Controles (n=150), (%)	OR Bruta (IC 95%)
Leptina			
Níveis normais	35 (66,0)	58 (45,3)	1,00
Acima	18 (34,0)	70 (54,7)	0,42 (0,22-0,83)
IGF-1			
Abaixo	5 (9,4)	19 (14,8)	0,59 (0,21-1,69)
Níveis normais	47 (88,7)	106 (82,9)	1,00
Acima	1 (1,9)	3 (2,3)	0,75 (0,08-7,42)
TOTAL	53 (100,0)	128 (100,0)	

DISCUSSÃO

A síndrome metabólica já possui uma associação bem estabelecida com risco de diabetes tipo II, doença cardiovascular, doença hepática e renal³. Resultados da Coorte de Framingham Heart Study observaram que o risco para desenvolvimento de diabetes tipo II em pacientes com síndrome metabólica era de aproximadamente 60% em homens e 45% em mulheres¹⁷.

Estudos atuais sugerem uma associação entre síndrome metabólica e câncer de mama¹⁸. Capasso e colaboradores (2010) observaram uma prevalência de síndrome metabólica de 30% em pacientes com câncer de mama e 19% nos controles com uma OR=1,31 (IC95%=1,07-1,23) quando somente 3 componentes da síndrome estavam presentes e uma OR=1,69 (IC95%=0,94-3,05) quando possuíam quatro ou cinco componentes¹⁹.

Uma coorte prospectiva conduzida por Kabat e colaboradores (2009) apresentou um aumento do risco de câncer em pacientes com síndrome metabólica nos 3-5 anos que antecederam o diagnóstico com um RR= 1,84 (IC95%=1,12-3,01). No entanto, a presença de síndrome metabólica no momento do diagnóstico não apresentou uma associação estatisticamente significativa (RR=1,12; IC95%=0,78-1,62)²⁰. No presente estudo foi observado um discreto aumento nas estimativas de risco de síndrome metabólica e câncer de mama, porém sem significância estatística (OR=1,29; IC95%:0,60-2,73).

Porto e colaboradores (2010) desenvolveram um estudo caso-controle brasileiro que encontrou uma prevalência de síndrome metabólica de 59,2% em pacientes com câncer de mama e 37% no grupo de controle ($p < 0,005$), apresentando um aumento do risco de desenvolver câncer de mama em pacientes com síndrome metabólica (OR=2,49; CI95%:1,17-5,30)⁹. É preciso

destacar, no presente estudo, o fato de a maior parte das pacientes apresentar síndrome metabólica (73,5% dos casos e 63,3% dos controles). Esses valores são maiores que os encontrados em outros estudos brasileiros e maiores que os descritos pela IDF (2013), onde 20 a 25% da população mundial apresenta síndrome metabólica^{9,10,11}.

Os resultados de estudos que relatam sobre os componentes individuais da síndrome metabólica têm sido inconsistentes¹⁸. O aumento da adiposidade central tem sido associada com aumento do risco de câncer de mama na pós-menopausa²¹, mas nem todos os estudos encontraram essa associação²². No presente estudo, somente uma paciente apresentou circunferência abdominal <80 cm o que impossibilitou a análise de risco.

Com relação ao perfil lipídico, estudos prospectivos observaram que o HDL-colesterol sérico está inversamente relacionado ao risco de câncer de mama em mulheres no climatério²³. Moorman (1998) em um estudo de caso-controle observou que HDL-Colesterol foi inversamente associado com o câncer de mama entre mulheres na pré-menopausa, mas positivamente associada com a doença em mulheres na pós-menopausa²⁴. Han (2005) demonstrou que os níveis de triglicérides séricos foram associados positivamente com o risco de desenvolver câncer de mama²⁵. Pode-se observar na **Tabela 3** que os níveis diminuídos de HDL-colesterol apresentaram um fator de proteção. Este resultado não é corroborado pelas referências e pode demonstrar uma característica própria das pacientes estudadas. Já os níveis de triglicérides não mostraram uma diferença significativa.

A coorte realizada por Russo e colaboradores (2008) encontrou uma associação positiva entre hipertensão e câncer de mama e endométrio²⁶. No presente estudo a hipertensão arterial apresentou como fator de risco para câncer de mama (OR=2,85; IC95%: 1,41-5,78).

Finalmente, tem sido sugerido que a diabetes do tipo 2 pode ser associada com 10% a 20% de aumento de risco de câncer de mama RR de câncer da mama^{27,28}. Altos níveis de glicose plasmática em jejum e hiperinsulinemia também foram associados a um maior risco, tanto na pré como na pós-menopausa²⁸. Os achados desta pesquisa corroboram os da literatura uma vez que pacientes com aumento dos níveis pressóricos apresentam risco aumentado para desenvolvimento de câncer (OR=5,26; CI95%: 2,36-11,76).

A hiperinsulinemia pode fornecer o mecanismo unificador pelo qual a síndrome metabólica pode ser associada com aumento do risco de câncer de mama^{13,20,28}. A insulina estimula a síntese de DNA, atua como fator de crescimento celular *in vitro*, e pode aumentar a atividade de fatores de crescimento insulina símile, como o IGF-I. Este, por sua vez, estimula a proliferação e diferenciação celular e pode inibir a apoptose. A insulina também diminui a secreção hepática das proteínas carreadoras de IGF, influencia nas concentrações de hormônios sexuais e reduz as concentrações das suas proteínas carreadoras²⁹. Até o momento não há uma definição padrão para os valores de índice HOMA-IR¹³. No presente estudo foram utilizados os valores de índice HOMA-IR > 3,6 e HOMA-IR > 4,6 para definir pacientes com resistência à insulina¹⁶. Observou-se que pacientes com resistência à insulina apresentaram um risco aumentado para o desenvolvimento de câncer de

mama, considerando um valor HOMA-IR $\geq 3,6$ (OR=2,28; CI95%:1,12-4,63) ou HOMA-IR $\geq 4,6$ (OR=2,36; CI95%:1,04-5,44).

O índice de massa corpórea (IMC) aumentado é associado ao aumento do risco de câncer de mama por alguns autores^{21,22,30}. No presente estudo não foi encontrada tal associação estatisticamente significativa. No entanto, observou-se um aumento do risco de síndrome metabólica em pacientes com IMC maior que 30 (OR=5,02; CI95%;2,08-12,13). Além disso pacientes com IMC > 30 apresentam risco aumentado para resistência à insulina OR=17,64 (CI95%:2,28-136,23) se considerarmos HOMA-IR $\geq 3,6$ e OR=8,85 (CI95%:1,12-69,85) se considerarmos HOMA-IR $\geq 4,6$; e pacientes com IMC 25-30 apresentam risco aumentado se considerarmos HOMA-IR $\geq 3,6$ (OR=9,93; CI95%:1,26-78,12).

Apesar dos mecanismos moleculares específicos subjacentes ao desenvolvimento da síndrome metabólica não serem completamente conhecidos, acredita-se que esta condição tenha etiologia multifatorial¹⁰, na qual está presente um estado de inflamação crônica, com aumento dos níveis circulantes de marcadores inflamatórios, como a interleucina-6 e o fator de necrose tumoral, assim como a leptina. Além disso, acredita-se que estejam envolvidos na gênese da síndrome metabólica o estado de hiperinsulinemia, com aumento das concentrações de fator de crescimento do tipo insulina (IGF-1)¹⁰. Key e colaboradores (2010) descreveram um aumento do risco de câncer de mama em pacientes com concentrações de IGF-1 altas (OR=1.28; CI95%; 1.14-1.44; $p < 0.0001$)³¹. No presente estudo não foi encontrado aumento do risco em concentrações anormais nas pacientes analisadas.

Com relação à leptina observou-se um efeito protetor em pacientes com níveis aumentados de leptina (OR=0,42; CI95%:0,22-0,83). Este novo dado contraria os achados da literatura^{32,33,34}. Gross (2013) encontrou um aumento do risco para desenvolvimento de câncer em pacientes com níveis aumentados de leptina (OR=1,98; CI95%:1,20-3,29)¹².

CONCLUSÃO

Observou-se que a síndrome metabólica pode estar associada ao aumento do risco de câncer de mama, porém não houve significância estatística. Com relação aos componentes da síndrome metabólica os níveis pressóricos e o aumento da glicemia se apresentaram como fatores de risco para o desenvolvimento de câncer. A resistência à insulina mostrou-se um fator de risco importante e a leptina um fator protetor.

Este estudo é o primeiro a descrever a associação entre o câncer de mama com a presença de síndrome metabólica e seus componentes, além de estudar a resistência insulínica e os marcadores bioquímicos como a leptina e IGF-1.

Analisando as evidências atuais, pode-se concluir que o combate ao câncer de mama não se resume ao rastreamento mamográfico. Políticas públicas devem ser traçadas com fim de melhorar a qualidade de vida e por conseguinte tentar diminuir a incidência de câncer de mama.

REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. Estimativa 2012: incidência de câncer no Brasil; 2011. <http://www.inca.gov.br> (acessado em Junho de 2013).
2. Esposito K, Chiodini P, Capuano A, Bellastella G, Maiorino MI, Rafaniello C, Giugliano D. Metabolic syndrome and postmenopausal breast cancer: systematic review and meta-analysis. *Menopause*. 2013 Apr 8. [Epub ahead of print].
3. Meigs JB, Nathan DM, Wolfson JI. The metabolic syndrome (insulin resistance syndrome or syndrome X). UpToDate, Inc. 2008. <http://www.uptodate.com> (acessado em junho de 2013).
4. Vona-Davis L, Howard-McNatt M, Rose DP. Adiposity, type 2 diabetes and the metabolic syndrome in breast cancer. *Obes Rev* 2007; 8(5): 395-408.
5. Rose DP, Haffner SM, Baillargeon J. Adiposity, the metabolic syndrome, and breast cancer in African-American and white American women. *Endocr Rev* 2007; 28(7): 763-77.
6. Godsland IF. Insulin resistance and hyperinsulinaemia in the development and progression of cancer. *Clin Sci* 2009;118(5):315-32.
7. Rosato V, Bosetti C, Talamini R, Levi F, Montella M, Giacosa A, et al. Metabolic syndrome and the risk of breast cancer in postmenopausal women. *Annals of Oncology* 22: 2687-2692, 2011.
8. Russo A, Autelitano M, Bisanti L. Metabolic syndrome and cancer risk. *Eur J Cancer* 2008; 44(2): 293-7.
9. Porto LA, Lora KJ, Soares JC, Costa LO. Metabolic syndrome is an independent risk factor for breast cancer. *Arch Gynecol Obstet* 2011; 284(5):1271-6.
10. Feitosa FS, Serrano Junior CV, Takemura RL, Moreira GH, Giglio AD. Síndrome metabólica e câncer de mama: revisão sistemática. *Rev Bras Clin Med*. São Paulo, 2012 nov-dez;10(6):513-20.
11. International Diabetes Federation. The IDF consensus worldwide definition of the METABOLIC SYNDROME 2006. <http://www.idf.org/metabolic-syndrome> (acessado em Junho de 2013)
12. Gross A, Newschaffer CJ, Hoffman Bolton JA, Rifai N, Visvanathan K. Adipocytokines, Inflammation, and Breast Cancer Risk in Postmenopausal Women: A prospective study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2013 May 7. [Epub ahead of print].

13. Goodwin PJ, Ennis EM, Bahl M, Fantus GI, Pritchard KI, Trudeau ME, Koo J, Hood N. High insulin levels in newly diagnosed breast cancer patients reflect underlying insulin resistance and are associated with components of the insulin resistance syndrome *Breast Cancer Res Treat* (2009) 114:517–525
14. Appleby PN, Reeves GK, Roddam AW, Palli D, Panico S, Tumino R, Sacerdote C, van Gils CH, van Noord P, Grobbee DE, Bueno-de-Mesquita HB, Gonzalez CA, Agudo A, Chirlaque MD, Barricarte A, Larrañaga N, Quiros JR, Bingham S, Khaw KT, Key T, Allen NE, Lukanova A, Slimani N, Saracci R, Riboli E, Kaaks R. Insulin-like growth factor 1 (IGF1), IGF binding protein 3 (IGFBP3), and breast cancer risk: pooled individual data analysis of 17 prospective studies. *Lancet Oncol.* 2010;11(6): 530-42.
15. Halbe HW, Fonseca AM, Bagnoli VR. *Epidemiologia do Climatério. Sinopse de Ginecologia e Obstetrícia* 2002; 2: 36-39.
16. Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care.* 2004;27(6):1487-95.
17. Wilson PW, D'Agostino RB, Parise H, Sullivan L, Meigs JB. Metabolic syndrome as a precursor of cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2005; 112(20): 3066-72
18. Reeves KW, McLaughlin V, Fredman L, Ensrud K, Cauley JA Components of metabolic syndrome and risk of breast cancer by prognostic features in the study of osteoporotic fractures cohort. *Cancer Causes Control* 2012; 23(8): 1241-51.
19. Capasso I, Esposito E, Pentimalli F, Crispo A, Montella M, Grimaldi M, De Marco M, Cavalcanti E, D'Aiuto M, Fucito A, Frasci G, Maurea N, Esposito G, Pedicini T, Vecchione A, D'Aiuto G, Giordano A. Metabolic syndrome affects breast cancer risk in postmenopausal women: National Cancer Institute of Naples experience. *Cancer Biol Ther* 2010; 15; 10(12):1240-3.
20. Kabat GC, Kim M, Chlebowski RT, Khandekar J, Ko MG, McTiernan A, Neuhaus ML, Parker DR, Shikany JM, Stefanick ML, Thomson CA, Rohan TE. A longitudinal study of the metabolic syndrome and risk of postmenopausal breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009; 18(7): 2046-53.
21. Krebs EE, Taylor BC, Cauley JA, Stone KL, Bowman PJ, Ensrud KE. Measures of adiposity and risk of breast cancer in older postmenopausal women. *J Am Geriatr Soc* 2006; 54:63–9.
22. Lahmann PH, Hoffmann K, Allen N, et al. Body size and breast cancer risk: findings from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Int J Cancer* 2004;111:762–71.
23. Furberg AS, Jasienska G, Bjurstam N, Torjesen PA, Emaus A, Lipson SF, Ellison PT, Thune I. Metabolic and hormonal profiles: HDL cholesterol as a

- plausible biomarker of breast cancer risk. The Norwegian EBBA Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14(1): 33-40.
24. Moorman PG, Hulka BS, Hiatt RA, et al. Association between high-density lipoprotein cholesterol and breast cancer varies by menopausal status. *Cancer Causes Control* 1998;7:483–8.
 25. Han C, Zhang H-T, Du L, et al. Serum levels of leptin, insulin, and lipids in relation to breast cancer in China. *Endocrine* 2005;26:19–24.
 26. Russo A, Autelitano M, Bisanti L. Metabolic syndrome and cancer risk. *Eur J Cancer* 2008; 44(2): 293-7.
 27. Ian F. Godsland. Insulin resistance and hyperinsulinaemia in the development and progression of cancer. *Clinical Science* (2010) 118, 315–332.
 28. Bjorge T, Lukanova A, Jonsson H, et al. Metabolic Syndrome and Breast Cancer in the Me-Can (Metabolic Syndrome and Cancer) Project. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010;19:1737-1745.
 29. Gnagnarella P, Gandini S, La Vecchia C, Maisonneuve P. Glycemic index, glycemic load, and cancer risk: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2008; 87(61): 793-801.
 30. Inumaru LE, Quintanilha MIGD, Silveira EA, Naves MMV. Risk and Protective Factors for Breast Cancer in Midwest of Brazil. *J Environ Public Health*. 2012; 2012: 356851.
 31. Key TJ, Appleby PN, Reeves GK, Roddam AW. Endogenous Hormones and Breast Cancer Collaborative Group, Insulin-like growth factor 1 (IGF1), IGF binding protein 3 (IGFBP3), and breast cancer risk: pooled individual data analysis of 17 prospective studies. *Lancet Oncol*. 2010;11(6):530-42.
 32. Rose DP, Komninou D, Stephenson GD. Obesity, adipocytokines, and insulin resistance in breast cancer. *Obesity Reviews* 2004; 5(3): 153-165.
 33. Alokail MS, Al-Daghri N, Abdulkareem A, Draz HM, Yakout SM, Alnaami AM, Sabico S, Alenad AM, Chrousos GP. Metabolic syndrome biomarkers and early breast cancer in Saudi women: evidence for the presence of a systemic stress response and/or a pre-existing metabolic syndrome-related neoplasia risk? *BMC Cancer*. 2013;13:54.
 34. Woo Oh S, Park CY, Lee ES, Yoon YS, Lee ES. Adipokines, insulin resistance, metabolic syndrome, and breast cancer recurrence: a cohort study. *Breast Cancer Research* 2011, 13:R34

CAPÍTULO 5 – CONCLUSÃO

Atualmente, o câncer é um dos problemas de saúde pública mais complexos que o sistema de saúde brasileiro enfrenta, dada a sua magnitude epidemiológica, social e econômica. Ressalta-se que pelo menos um terço dos casos novos de câncer que ocorre anualmente no mundo poderia ser prevenido¹.

Por sua vez, a síndrome metabólica, reconhecida como uma entidade complexa que associa fatores de risco cardiovasculares bem estabelecidos, já ganha a dimensão como um dos principais desafios da prática clínica nesse início de século².

Com o envelhecimento da população, cada vez mais nos deparamos com patologias crônicas como a síndrome metabólica e o câncer de mama. O Censo de 2010, realizado pelo IBGE, evidenciou, além do envelhecimento da população feminina brasileira, um aumento no percentual de mulheres, quando comparado aos homens, em todas as faixas etárias, principalmente a partir dos 45 anos³. Esses resultados sugerem um elevado número de mulheres no climatério. Assim, associação da síndrome metabólica com câncer de mama traz em sua discussão um problema grave de saúde pública no Brasil e no mundo.

No presente estudo observou-se uma possível associação de síndrome metabólica com o aumento do risco câncer de mama, enquanto que atividade física se apresentou como fator de proteção. Os componentes da síndrome metabólica, como a hipertensão, aumento da glicemia plasmática e a

resistência à insulina se apresentaram como fatores de risco para câncer de mama, já a leptina aumentada se apresentou como fator de proteção.

O estudo dos fatores de risco pode possibilitar a identificação de fatores modificáveis que aumentam a incidência de casos de câncer de mama, ressaltando-se o estilo de vida da mulher, entre eles a dieta, a obesidade e o sedentarismo. Nos últimos anos, a Política Nacional de Promoção da Saúde no Brasil tem intensificado a atuação na perspectiva de promoção da qualidade de vida e ampliação das oportunidades para práticas saudáveis⁴.

Vida saudável, juntamente com a oferta da prevenção secundária do câncer de mama, evitaria muitos adoecimentos e mortes decorrentes de diagnóstico tardio do câncer de mama.

REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. Estimativa 2012: incidência de câncer no Brasil; 2011. <http://www.inca.gov.br> (acessado em Junho de 2013).
2. Meigs JB, Nathan DM, Wolfson JI. The metabolic syndrome (insulin resistance syndrome or syndrome X). UpToDate, Inc. 2008. <http://www.uptodate.com> (acessado em Junho de 2013).
3. Brasil. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Censo 2010. <http://www.censo2010.ibge.gov.br> (acessado em Junho de 2013).
4. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Política nacional de promoção da saúde. Brasília, DF, 2006. 60 p.

Somando o salário destas pessoas (incluindo pessoas que trabalham, aposentadorias, benefícios do INSS), qual a renda bruta mensal da família?

R\$ |_|_|. |_|_|_|,00

Que idade a Senhora tinha quando menstruou pela primeira vez?

|_|_| Anos de idade

|_| Nunca menstruou

|_| Não sei / Não estou segura

A Senhora já parou de menstruar?

|_| Sim, parei de menstruar com |_|_| anos de idade

|_| Não

|_| Não sei / Não estou segura

A senhora já engravidou alguma vez na vida?

|_| Sim

|_| Não

Se a senhora já engravidou, quantas vezes a senhora ficou grávida?
(Inclua todas as gestações, mesmo que tenha ocorrido aborto ou a criança tenha nascido morta)

|_|_| número de gestações

|_| Não sei / Não estou segura

Que idade a senhora tinha quando teve seu primeiro filho?

|_|_| anos

A senhora já abortou alguma vez? (inclua abortos espontâneos e provocados)

|_| Sim

|_| Não

Quantos abortos a senhora já sofreu?

|_|_| abortos (inclua o número de abortos espontâneos e provocados)

|_| Não sei / Não estou segura

A senhora já amamentou?

|_| Sim

|_| Não

Quanto tempo a Senhora amamentou, somando todos os períodos?

meses
 Não sei / Não estou segura

A senhora usa ou usou hormônio/remédio para tratar menopausa?

- Sim, uso atualmente
 Sim, já usei mas atualmente não uso mais
 Não, nunca usei

Se SIM, por quantos anos usou hormônio/remédio para tratar menopausa?

anos

A senhora usa ou usou pílulas anticoncepcionais?

- Sim, uso atualmente
 Sim, já usei mas atualmente não uso mais
 Não, nunca usei

Se SIM, por quantos anos usou pílulas anticoncepcionais?

anos

A senhora já teve câncer de mama?

- Sim, na mama direita
 Sim, na mama esquerda
 Não

A senhora já teve câncer de ovário?

- Sim
 Não

A senhora já teve câncer de endométrio (útero)?

- Sim
 Não

A senhora já teve alguma doença na mama?

- Sim; QUAL: _____
 Não

Sua mãe ou irmã têm ou tiveram câncer de mama antes dos 50 anos de idade [MAIS DE UMA RESPOSTA PERMITIDA]?

- Sim, mãe

Sim, irmã

Não

Algum outro familiar tem ou teve câncer de mama (incluindo parentes de segundo grau e homens)?

Sim

Não

A senhora já recebeu radiação sobre o tórax (por exemplo, radiografias, abreugrafias, radioterapia etc)?

Sim

Não

A senhora já esteve exposta a pesticidas ou agrotóxicos usados na lavoura?

Sim

Não

No último mês, sem contar seu trabalho habitual, com que frequência a Senhora realizou alguma atividade física ou exercício como correr, praticar esportes ou fazer caminhada?

Todos os dias

Pelo menos uma vez por semana

Raramente

Nunca

Não sei / Não estou segura

Não desejo responder

Com que frequência a senhora come frutas ou bebe suco de frutas?

Todos os dias

Pelo menos uma vez por semana

Raramente

Nunca

Não sei / Não estou segura

Não desejo responder

Com que frequência a senhora come salada verde?

Todos os dias

Pelo menos uma vez por semana

Raramente

Nunca

Não sei / Não estou segura

Não desejo responder

Com que frequência a senhora come legumes e vegetais?

- Todos os dias
- Pelo menos uma vez por semana
- Raramente
- Nunca
- Não sei / Não estou segura
- Não desejo responder

Com que frequência a senhora come alimentos gordurosos, frituras, carne vermelha, queijo, ovos?

- Todos os dias
- Pelo menos uma vez por semana
- Raramente
- Nunca
- Não sei / Não estou segura
- Não desejo responder

Nos últimos 30 dias, com que frequência a senhora fez uso de alguma bebida alcoólica? (Por exemplo: uma lata de cerveja, um copo de vinho, um coquetel, um copo de licor, cachaça, vodka ou whisky)

- Todos os dias
- Alguns dias
- Nunca
- Não sei / Não estou seguro(a)
- Não desejo responder

A Senhora alguma vez na vida fumou **cigarros**?

- Sim
- Não

Pense bem, somando todos os cigarros que a Senhora **fumou na vida inteira**, o total passa de **5 maços** ou 100 cigarros?

- Sim
- Não
- Não sei / Não estou segura

Quantos anos a Senhora tinha quando começou a fumar cigarros regularmente?

- | Anos
- Nunca fumou regularmente
- Não sei / Não estou segura

Atualmente, a Senhora fuma cigarros?

- Sim
- Não

Em média, quantos cigarros a Senhora fuma por dia?

- Menos de 1
- | Cigarros por dia
- Não sei / Não estou segura

A senhora faz uso de medicações para tratamento de hipertensão?

- Sim
- Não

A senhora faz uso de medicações para tratamento de colesterol alto?

- Sim
- Não

Obrigada por sua atenção.

EXAME CLÍNICO

Peso: |__||__||__|, |__| Kg

Altura: |__|, |__||__| m

Circunferência abdominal: |__||__||__|, |__| cm

Pressão Arterial: |__||__||__| / |__||__||__| mmHg

RESULTADO DAS DOSAGENS LABORATORIAIS

Glicemia: |__||__||__| mg/dL

Colesterol total: |__||__||__| mg/dL

HDL: |__||__||__| mg/dL

LDL: |__||__||__| mg/dL

Triglicerídeos: |__||__||__| mg/dL

Estradiol: |__||__||__| pg/mL

Progesterona: |__||__||__| pg/mL

FSH: |__||__||__| mUI/mL

LH: |__||__||__| mUI/mL

Prolactina: |__||__||__| ng/mL

Testosterona total: |__||__||__| ng/dL

SHBG: |__||__||__| nmol/L

Insulina: |__||__||__| mU/L

IGF1 (Fator de insulina símile): |__||__||__| µg/L

Leptina: |__||__||__| ng/ml

PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA

Data do diagnóstico clínico: ___/___/___

Resultado do exame histopatológico:

--

Data do resultado histopatológico: ___/___/___

Estadiamento pré-cirúrgico: |_|_|

Tamanho do tumor: |_|_| cm

Receptores hormonais: |_| Estrogênio |_| Progesterona

Resultado do Exame clínico das mamas:

- normal ou ausência de nódulo, tumor ou secreção mamilar
- nódulo ou tumor mama direita
- nódulo ou tumor mama esquerda
- descarga mamilar cristalina por ducto único mama direita
- descarga mamilar cristalina por ducto único mama esquerda

Data da Mamografia: ___/___/___

Resultado da mamografia:

BI-RADS:

- Categoria 0 – Avaliação adicional com ultra-sonografia
- Categoria 1 – Sem achados mamográficos
- Categoria 2 – Achados benignos
- Categoria 3 – Achados provavelmente benignos
- Categoria 4 – Achados suspeitos
- Categoria 5 – Achados altamente suspeitos

Outras informações importantes:

Data da Cirurgia: ___/___/___

Tratamento:

--

ANEXO 2

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO



Ministério da Saúde
FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
Instituto Fernandes Figueira



PROJETO DE PESQUISA: PAPEL DA SÍNDROME METABÓLICA NO DESENVOLVIMENTO DO CÂNCER DE MAMA EM MULHERES NO CLIMATÉRIO
PESQUISADOR RESPONSÁVEL: VIVIANE FERREIRA ESTEVES DE MATTOS
INSTITUIÇÃO RESPONSÁVEL PELA PESQUISA: INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA
ENDEREÇO: AVENIDA RUI BARBOSA, 716 – 4º ANDAR – FLAMENGO – RIO DE JANEIRO
TELEFONE: 2554-1700
ORIENTADOR: PROFA. DRA. LIZANKA MARINHEIRO

Prezada senhora,

Convidamos a sra. a participar voluntariamente de nossa pesquisa visando a produção da Tese de Doutorado intitulada "PAPEL DA SÍNDROME METABÓLICA NO DESENVOLVIMENTO DO CÂNCER DE MAMA EM MULHERES NO CLIMATÉRIO".

Pedimos que leiam as informações abaixo antes de nos fornecer seu consentimento:

CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Este é um projeto de pesquisa realizado pelo Instituto Fernandes Figueira (IFF). A finalidade deste estudo é avaliar se mulheres no climatério com síndrome metabólica apresentam risco aumentado para o desenvolvimento do câncer de mama.

Este câncer é o que mais causa mortes entre as mulheres brasileiras e a maior parte dos casos ocorre entre mulheres que têm entre 40 e 69 anos de idade. Hoje, sabe-se que vários fatores estão relacionados ao câncer de mama, entre eles a idade, história familiar, número de filhos, amamentação, tabagismo, idade da primeira e da última menstruação e uso de hormônios.

Além desses, os pesquisadores estão sempre buscando outros fatores de risco que possam estar relacionados ao câncer de mama. A síndrome metabólica é constituída por alterações na pressão, nos níveis de colesterol e na glicose e por aumento da gordura central, sendo esta a gordura localizada principalmente na barriga. Os estudos mostram que estas alterações podem estar envolvidas. Entretanto, precisamos de pesquisas em mulheres brasileiras para conhecer a relação desta síndrome com o câncer de mama.

A senhora foi selecionada para ser uma das 201 mulheres que participará deste estudo porque atende aos critérios para inclusão na pesquisa. Sua participação será valiosa já que os resultados deste estudo são importantes para o desenvolvimento de estratégias de prevenção do câncer de mama no Brasil.

APROVADO

Válido Até 31/12/2012

Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos
INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA - IFF/FIOCRUZ
Telefons. 2552-8491 / 2554-1700 r. 1730

medicina
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos
INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA - IFF/FIOCRUZ

Objetivos do estudo

A pesquisa tem como objetivo avaliar a relação da síndrome metabólica com o câncer de mama, identificar marcadores desta síndrome que poderiam estar relacionados com o desenvolvimento do câncer de mama e estudar outros fatores de risco que poderiam estar envolvidos.

Os possíveis marcadores de síndrome metabólica são alterações nos níveis de colesterol, na glicose, na insulina e outros hormônios produzidos pela gordura como a leptina e o fator de crescimento insulina similar. Um dos objetivos da pesquisa é identificar se estes marcadores estão envolvidos com o aumento do risco de desenvolver câncer de mama.

Como será feito o estudo

Se a senhora concordar em participar deste estudo, será solicitado que a senhora responda a um questionário com seu nome, endereço, idade, número de filhos, amamentação, história familiar, alguns hábitos como uso de hormônios, alimentação, fumar e beber bebidas alcoólicas. Posteriormente, a senhora terá sua altura, peso, circunferência abdominal e pressão arterial medidas.

Após o exame clínico de rotina, a senhora será submetida a coleta de sangue aonde serão dosados glicemia, colesterol total e frações, hormônios femininos e masculinos e outros marcadores de síndrome metabólica: insulina, fator de insulina similar (IGF-I) e leptina.

A dosagem dos marcadores da síndrome metabólica não vai interferir em nada nas condutas de seu médico. Todo seu acompanhamento e tratamento serão feitos com base no problema que a fez procurar o Instituto Fernandes Figueira.

Não será necessária nenhuma consulta extra exclusivamente para o estudo. O resultado será acompanhado diretamente no laboratório e incluído na sua ficha. É importante lembrar que a senhora deve continuar todo seu tratamento conforme as recomendações de seu médico.

Desconfortos e riscos

O único exame extra a ser realizada é a dosagem de marcadores de síndrome metabólica. No entanto, é realizada na mesma coleta de sangue de outras dosagens que fazem parte do acompanhamento de rotina das pacientes atendidas no Instituto Fernandes Figueira. A quantidade de sangue a ser colhida equivale a uma colher de sopa aproximadamente (25mL). Este procedimento não oferece nenhum risco para a sua saúde, somente algumas pessoas podem apresentar um hematoma discreto no local da coleta.

Benefícios esperados

A principal finalidade da nossa pesquisa é avaliar a relação da síndrome metabólica com o câncer de mama. Vale ressaltar que o resultado deste estudo poderá contribuir para a identificação de fatores de risco para o desenvolvimento do câncer de mama.

Além disso, ao conhecer esses fatores de risco, você poderá conhecer mais a própria saúde, passando a tomar maiores cuidados.

Liberdade de recusar

A sua participação no estudo é totalmente voluntária. A senhora terá total liberdade para recusar a participação na pesquisa e poderá se desligar quando o

Válido Até 31/12/2012

Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos
INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA - IFF/FIOCRUZ
Telefone: 2552-8491 / 2564-1700 r. 1730

ME Figueira
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos
INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA - IFF/FIOCRUZ

desejar, assim como poderá ter acesso ao material. Caso a senhora não deseje participar, isso não vai interferir em nada no seu tratamento neste hospital.

Confidencialidade

Todas as informações obtidas neste estudo são confidenciais, uma vez que seu nome não será associado às análises a serem realizadas. O armazenamento das amostras sanguíneas será por código, respeitando a confidencialidade, e as amostras serão utilizadas somente para o atual projeto. Caso sua amostra fique armazenada por mais de 5 anos, ou seja utilizada para outro fim, um novo termo de consentimento livre e esclarecido deve ser assinado de acordo com a resolução vigente no país 346/2007.

Os questionários ficarão num arquivo trancado no Instituto Fernandes Figueira. Os resultados serão entregues como de rotina durante sua consulta com o médico que lhe acompanha.

Os resultados serão divulgados com vistas à defesa da tese acima referida, como também poderão ser difundidos em artigos, congressos, simpósios, reuniões, conferências, mesas redondas e demais meios de divulgação científica.

Em caso de dúvidas

Caso tenha qualquer dúvida sobre esta pesquisa, pergunte ao profissional que está lhe atendendo. A senhora poderá pedir todos os esclarecimentos que julgar necessários, antes, durante e depois da realização da pesquisa. Se a senhora concordar em participar e desejar ter outras informações poderá contatar os responsáveis técnicos pela pesquisa no Instituto Fernandes Figueira: Dra. Lizanka Marinheiro ou Dra. Viviane Esteves no telefone 2554-1700, departamento de ginecologia, ou o médico que está lhe atendendo neste momento, Dr. _____, no telefone _____.

Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do Instituto Fernandes Figueira (CEPIFF).

Eu, _____, abaixo assinada, concordo em participar voluntariamente deste estudo. Declaro que li e entendi todas as informações referentes ao mesmo e que todas as minhas perguntas foram adequadamente respondidas pelo pesquisador.

_____ Nome do responsável	_____ Assinatura	_____ Data da Assinatura
_____ Nome do pesquisador	_____ Assinatura	_____ Data da Assinatura

Dra Viviane Esteves
Av. Rui Barbosa, 716 Flamengo / RJ
Tel.: 2554-1813
Email: vfesteves@yahoo.com.br

Profª Drª Lizanka Marinheiro
Av. Rui Barbosa, 716 Flamengo / RJ
Tel.: 2554-1813
Email: lizanka@globo.com

Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos – CEPIFF
Instituto Fernandes Figueira / FIOCRUZ – RJ/MS
Av. Rui Barbosa, 716 – 1º andar Prédio de Genética Médica
Flamengo – RJ CEP: 22.250-020 – Tel. 2554-1730
cepiff@iff.fiocruz.br

APROVADO

Válido Até 31/12/2012

Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos
INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA - IFF/FIOCRUZ
Telefone. 2552-6491 / 2554-1700 f. 1730

M. Marinho
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos
INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA - IFF/FIOCRUZ