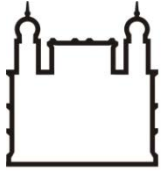


**Fundação Oswaldo Cruz  
Instituto Fernandes Figueira  
Pós-Graduação em Saúde da Criança e da Mulher**

**Síndrome metabólica e fatores prognósticos do câncer de mama no climatério:  
Um estudo de série de casos**

**Laura Zaiden e Ferreira Pinto**

**Rio de Janeiro  
Março 2013**



**Fundação Oswaldo Cruz  
Instituto Fernandes Figueira  
Pós-Graduação em Saúde da Criança e da Mulher**

**Síndrome metabólica e fatores prognósticos do câncer de mama no climatério:  
Um estudo de série de casos**

**Laura Zaiden e Ferreira Pinto**

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

Orientadora: Dra. Lizanka Paola Figueiredo Marinheiro  
Co-orientadora: Dra. Viviane Ferreira Esteves de Matos

**Rio de Janeiro  
Março 2013**

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

P659s Pinto, Laura Zaiden e Ferreira

Síndrome metabólica e fatores prognósticos do câncer de mama no climatério: um estudo de série de casos. Laura Zaiden e Ferreira Pinto./ Rio de Janeiro, 2013.

36f.; il.: tab.

Dissertação (Mestrado em Saúde da Criança e da Mulher) – Instituto Fernandes Figueira, Rio de Janeiro, RJ, 2013.

Orientador: Lizanka Paola Figueiredo Marinheiro

Co-orientadora: Viviane Ferreira Esteves de Matos

Bibliografia: f. 31-35

1. Neoplasias. 2. Climatério. 3. Prognóstico. 4. Síndrome. I. Título.

CDD 22.ed. 616.994

## **Agradecimentos**

À minha orientadora Professora e Doutora Lizanka Paola Figueiredo Marinheiro os meus agradecimentos por todo conhecimento acumulado nesses dois anos e, pelo apoio na construção e conclusão desse trabalho.

À minha co-orientadora e amiga Viviane Ferreira Esteves de Matos minha gratidão pela parceria na elaboração e execução dessa pesquisa. Um agradecimento especial pelo seu incentivo ao meu ingresso no Mestrado Acadêmico e, principalmente, pelas suas palavras de conforto nos momentos mais delicados.

Aos amigos 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 pela colaboração na execução dessa pesquisa.

Ao meu marido Guilherme Pires Gonçalves da Rocha muito obrigada pela sua paciência, paciência e paciência nesse período de tantas dúvidas, correções e noites em claro.

À minha família agradeço a minha vida. A distância não se mede em quilômetros e sim em amor, vocês sempre estiveram e sempre estarão ao meu lado.

## Resumo

### **Síndrome metabólica e fatores prognósticos do câncer de mama no climatério: Um estudo de série de casos**

**Introdução:** Atualmente diversos estudos associam a síndrome metabólica a um aumento do risco de câncer de mama. Além disso, investiga-se a sua contribuição para um pior prognóstico dessa neoplasia. Alguns autores já demonstraram a presença de tumores mais agressivos em pacientes com essa patologia. **Objetivo:** O objetivo desse estudo é descrever os fatores prognósticos do câncer de mama quanto a presença ou não de síndrome metabólica em pacientes no climatério. **Métodos:** Trata-se de um estudo descritivo, de uma série de casos de mulheres de 45 a 70 anos diagnosticadas com câncer de mama no ambulatório de Mastologia do Instituto Fernandes Figueira (IFF/FIOCRUZ), situado no município do Rio de Janeiro. Foram selecionados todos os casos de câncer de mama confirmados por exames histopatológicos no período de abril de 2011 a dezembro de 2012, com um total de 62 pacientes. As informações foram coletadas a partir do banco de dados do Projeto de Doutorado “Papel da síndrome metabólica no desenvolvimento do câncer de mama em mulheres no climatério” e da revisão de prontuários para a coleta de outras informações necessárias. **Resultados:** Foi observado que das 62 pacientes, 46 (74%) tinham síndrome metabólica. Essas apresentaram maior número de tumores com grau histológico III (32,6% -  $p=0,37$ ) e tumores em estádios mais avançados (34,8% vs 31,3% estágio II e 19,6% vs 12,5% estágio III -  $p=0,86$ ). Não houve diferença quanto a positividade dos receptores de estrogênio e dos receptores de progesterona, quanto a superexpressão de HER2, e quanto a presença de metástase axilar. Foi encontrado um maior percentual de realização de quimioterapia neoadjuvante entre as pacientes com síndrome metabólica (39,1% vs 12,5% -  $p=0,11$ ). **Conclusão:** Os resultados desse estudo sugerem os achados da literatura quanto a associação da síndrome metabólica a um pior prognóstico do câncer de mama.

Palavras - chave: Neoplasias da mama/Climatério/Prognóstico/Síndrome X Metabólica

## Abstract

### **Metabolic syndrome and breast cancer prognostic factors in the climacteric A serie of cases study**

**Introduction:** Currently, several studies have linked metabolic syndrome to an increased risk of breast cancer. Furthermore, we investigate its contribution to a worse prognosis of this neoplasm. Some authors have demonstrated the presence of more aggressive tumors in patients with this disease. **Purpose:** The purpose of this study is to describe the prognostic factors of breast cancer regarding the presence or absence of metabolic syndrome in patients in the climacteric. **Methods:** This is a descriptive study of a series of cases with women between 45 and 70 years old attended by the Fernandes Figueira Institute (IFF/FIOCRUZ) mastology clinic, localized in Rio de Janeiro city. All breast cancer cases confirmed by histopathology were selected into the period from April 2011 to December 2012, including a total of 62 patients. Information was collected from the PhD Project “Role of metabolic syndrome in the development of breast cancer in climacteric women” database and from chart review to collect other necessary information. **Results:** We found that from the 62 patients, 46 (74%) had metabolic syndrome. These showed a higher number of tumors with histological grade III (32.6% -  $p = 0.37$ ) and tumors in advanced stages (34.8% vs 31.3% stage II and 19.6% vs 12.5% stage III -  $p = 0.86$ ). There was no difference in the positivity of estrogen receptors and progesterone receptors, in the overexpression of HER2, and the presence of lymph node metastasis. A higher percentage of neoadjuvant chemotherapy among patients with metabolic syndrome was found (39.1% vs 12.5% -  $p = 0.11$ ). **Conclusion:** The results of this study suggest the findings of the literature regarding the association of metabolic syndrome with a poor prognosis of breast cancer.

Keywords: Breast neoplasms/ Climacteric/ Prognosis/ Metabolic syndrome X

## Sumário

	Página
1- Introdução.....	8
2- Artigo.....	12
3- Conclusão.....	29
4- Referências.....	32
5- Anexo 1	
Comprovante de envio para publicação.....	35

## Capítulo 1 – 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 cardiovasculares<sup>1</sup>.

Recentemente, estudos apontaram para uma associação entre essa síndrome e o aumento de risco para desenvolver câncer, como mama, cólon, pâncreas e endométrio. A tabela 1, demonstra os riscos relativos estimados para hiperinsulinemia como preditores de alguns cânceres<sup>2</sup>:

**Tabela 01 - Hiperinsulinemia - preditor de risco: tipos de câncer**

<b>Tipo de câncer</b>	<b>Risco Relativo-IC 95%</b>	<b>Total casos</b>
Colón e reto	1.35(1.13-1.61)	1257
Mama	1.26 (1.06 -1.48)	1164
Endométrio	1.11 (0.74-1.65)	388
Pâncreas	1.70 (1.10-2.63)	209

Fonte - Adaptado de GODSLAN, 2009.

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 ausência<sup>3</sup>.

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 câncer<sup>4</sup>.



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 mulheres<sup>4</sup>.

O aumento da incidência de câncer de mama nas últimas décadas vem sendo acompanhado de um aumento na frequência de síndrome metabólica e diabetes tipo II<sup>3,5</sup>.

A prevalência de síndrome metabólica varia de 22 a 26,8% na população geral e estima-se uma prevalência de 60% em indivíduos obesos. Além disso, ela tem se tornado cada vez mais freqüente nas pacientes climatéricas, o que vem constituindo um verdadeiro problema de saúde pública em todo o mundo<sup>6,7</sup>.

A menopausa induz a redistribuição da gordura corporal levando a um aumento da obesidade abdominal e alterações no metabolismo lipídico, possivelmente iniciando alguns anos antes da data da menopausa. O sobrepeso, a obesidade e, principalmente, o aumento da circunferência abdominal, devido a redistribuição da gordura corporal, são os principais fatores que explicariam o aumento do risco de síndrome metabólica em mulheres na pós-menopausa<sup>8</sup>.

Várias são as hipóteses que tentam explicar a relação entre síndrome metabólica e o aumento do risco para desenvolver câncer de mama. Dentre elas podem ser listadas: os altos níveis de estrogênio circulante devido a sua produção periférica aumentada; a hiperinsulinemia mediante a modulação da via do fator de crescimento insulina-símile; a dislipidemia com os baixos níveis de HDL-colesterol que pioram o perfil hormonal, com o aumento de mitógenos da mama; aumento das adipocitocinas, em especial a leptina, promovendo angiogênese, um mecanismo essencial no desenvolvimento do câncer de mama<sup>3,9,10,11</sup>.

De acordo com vários estudos, pacientes com câncer de mama e síndrome metabólica parecem ter tumores de pior prognóstico<sup>3,10,12,13,14,15</sup>.

Entende-se por fator prognóstico qualquer marcador, à época do diagnóstico ou do tratamento cirúrgico, que possa ser associado ao tempo livre de doença ou sobrevida global na ausência de terapia sistêmica adjuvante. São considerados fatores prognósticos: idade, etnia, tamanho tumoral, tipo histológico, grau histológico, status axilar, receptores de estrogênio e progesterona, HER2, Ki-67, fração fase S, p53 entre outros<sup>16</sup>.

A presença de síndrome metabólica na ocasião do diagnóstico de câncer de mama está associada a tumores maiores, de alto grau e a metástases axilares, acarretando um aumento de risco de recorrência e diminuição de sobrevida dessas pacientes<sup>17,18,19</sup>.

A síndrome metabólica está relacionada a um aumento do risco de mortalidade por câncer de mama em mulheres acima de 60 anos, sendo esta relação descrita por Bjorge(2010), após encontrar um Risco Relativo 1,23 (IC:1,04 - 1,45). Foi também encontrada relação com risco de mortalidade, a glicemia de jejum e os níveis de pressão arterial. A associação mais forte com mortalidade foi evidenciada com altas concentrações de glicose sanguínea<sup>20</sup>.

Alterações sistêmicas advindas da síndrome metabólica incluem: um estado de inflamação crônica sistêmica, o aumento na produção das adipocitocinas, mudança do status imunológico, aumento na produção de insulina que pode estar associado com o aumento da produção do fator de crescimento insulina-símile (IGF). Essas alterações interagem entre si predispondo, tanto o aparecimento do câncer de mama, como a sua progressão<sup>15</sup>.

A associação entre síndrome metabólica e câncer de mama triplo negativo já foi relatada em alguns estudos. Maiti (2009), evidenciou que no grupo das pacientes com tumores triplo negativo 58,1% apresentava síndrome metabólica, e do grupo com tumores não triplo negativo 36,7% apresentavam a síndrome <sup>12</sup>.

Alterações metabólicas associadas à resistência insulínica e alterações na produção de citocinas pelo tecido adiposo são grandes contribuintes para o comportamento agressivo do câncer de mama nas pacientes obesas <sup>9</sup>.

O risco de recorrência do câncer de mama em pacientes com síndrome metabólica mostrou-se aumentado em um estudo realizado por Pasanisi, em 2006 <sup>18</sup>. Outra importante evidência relacionando as alterações metabólicas a um pior prognóstico do câncer de mama foi descrita por Goodwin (2002), que demonstrou que a presença de hiperinsulinemia de jejum está relacionada a tumores de alto grau e metástases axilares, além de um aumento no risco de recorrência e de uma diminuição na sobrevida dessas pacientes <sup>17</sup>.

Healy, em 2010, evidenciou que a presença de síndrome metabólica em pacientes com câncer de mama está associada, na ocasião do diagnóstico, a tumores maiores, em estádios mais avançados e, conseqüentemente, a metástases axilares <sup>19</sup>.

Entretanto, mesmo com estes achados investigativos e apesar da relevância do tema, não há estudos brasileiros sobre a associação entre a síndrome metabólica e os fatores prognósticos do câncer de mama, tornando necessários e oportunos estudos nessa área.

## Capítulo 2 – Artigo

### **Síndrome metabólica e fatores prognósticos do câncer de mama no climatério:**

#### **Um estudo de série de casos**

Laura Zaiden e Ferreira Pinto<sup>1</sup>, Viviane Ferreira Esteves<sup>2</sup>, Melissa Quirino Souza e Silva<sup>3</sup>, Arnaldo César Couto<sup>4</sup>, Lizanka Paola Figueiredo Marinheiro<sup>5</sup>.

<sup>1</sup>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 Mastologia pela Federação Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO)

<sup>2</sup>Mestrado em Saúde da Mulher e da Criança pelo Instituto Fernandes Figueira - Fundação Oswaldo Cruz (IFF/FIOCRUZ)

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

<sup>3</sup> 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).

<sup>4</sup> 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).

<sup>5</sup>Chefe 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

### **Síndrome metabólica e fatores prognósticos do câncer de mama no climatério: Um estudo de série de casos**

**Introdução:** Atualmente diversos estudos associam a síndrome metabólica a um aumento do risco de câncer de mama. Além disso, investiga-se a sua contribuição para um pior prognóstico dessa neoplasia. Alguns autores já demonstraram a presença de tumores mais agressivos em pacientes com essa patologia. **Objetivo:** O objetivo desse estudo é descrever os fatores prognósticos do câncer de mama quanto a presença ou não de síndrome metabólica em pacientes no climatério. **Métodos:** Trata-se de um estudo descritivo, de uma série de casos de mulheres de 45 a 70 anos diagnosticadas com câncer de mama no ambulatório de Mastologia do Instituto Fernandes Figueira (IFF/FIOCRUZ), situado no município do Rio de Janeiro. Foram selecionados todos os casos de câncer de mama confirmados por exames histopatológicos no período de abril de 2011 a dezembro de 2012, com um total de 62 pacientes. As informações foram coletadas a partir do banco de dados do Projeto de Doutorado “Papel da síndrome metabólica no desenvolvimento do câncer de mama em mulheres no climatério” e da revisão de prontuários para a coleta de outras informações necessárias. **Resultados:** Foi observado que das 62 pacientes, 46 (74%) tinham síndrome metabólica. Essas apresentaram maior número de tumores com grau histológico III (32,6% -  $p=0,37$ ) e tumores em estádios mais avançados (34,8% vs 31,3% estágio II e 19,6% vs 12,5% estágio III -  $p=0,86$ ). Não houve diferença quanto a positividade dos receptores de estrogênio e dos receptores de progesterona, quanto a superexpressão de HER2, e quanto a presença de metástase axilar. Foi encontrado um maior percentual de realização de quimioterapia neoadjuvante entre as pacientes com síndrome metabólica (39,1% vs 12,5% -  $p=0,11$ ). **Conclusão:** Os resultados desse estudo sugerem os achados da literatura quanto a associação da síndrome metabólica a um pior prognóstico do câncer de mama.

Palavras - chave: Neoplasias da mama/ Climatério/ Prognóstico/ Síndrome X Metabólica

## Abstract

### Metabolic syndrome and breast cancer prognostic factors in the climacteric A serie of cases study

**Introduction:** Currently, several studies have linked metabolic syndrome to an increased risk of breast cancer. Furthermore, we investigate its contribution to a worse prognosis of this neoplasm. Some authors have demonstrated the presence of more aggressive tumors in patients with this disease. **Purpose:** The purpose of this study is to describe the prognostic factors of breast cancer regarding the presence or absence of metabolic syndrome in patients in the climacteric. **Methods:** This is a descriptive study of a series of cases with women between 45 until 70 years old attended in clinics of mastology at Fernandes Figueira Institute, localized in Rio de Janeiro city. All cases of breast cancer confirmed by histopathology were selected in the period of april 2011 to december 2012, with a total of 62 patients. Information was collected from the database of the PhD Project “Role of metabolic syndrome in the development of breast cancer in climacteric women” and from chart review to collect other necessary information. **Results:** We found that from the 62 patients, 46 (74%) had metabolic syndrome. These showed a higher number of tumors with histological grade III (32.6% -  $p = 0.37$ ) and tumors in advanced stages (34.8% vs 31.3% stage II and 19.6% vs 12.5% stage III -  $p = 0.86$ ). There was no difference in the positivity of estrogen receptors and progesterone receptors, in the overexpression of HER2, and the presence of lymph node metastasis. A higher percentage of neoadjuvant chemotherapy among patients with metabolic syndrome was found (39.1% vs 12.5% -  $p = 0.11$ ). **Conclusion:** The results of this study suggest the findings of the literature regarding the association of metabolic syndrome with a poor prognosis of breast cancer.

Keywords: Breast neoplasms/ Climacteric/ Prognosis/ Metabolic syndrome X

**Introdução:**

A síndrome metabólica (SM) é definida por vários distúrbios, entre eles a resistência insulínica, a dislipidemia e a hipertensão arterial<sup>1</sup>. Sua prevalência varia de 22 a 26,8% na população geral e estima-se uma prevalência de 60% em indivíduos obesos. Além disso, a SM tem se tornado cada vez mais freqüente em pacientes climatéricas<sup>6,7</sup>.

O câncer de mama é o segundo câncer mais frequente no mundo, e o primeiro entre as mulheres. 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 mulheres<sup>4</sup>.

Nas últimas décadas, observou-se um aumento da incidência de câncer de mama, acompanhado de um aumento na frequência de síndrome metabólica e diabetes tipo II<sup>3,5</sup>.

Recentemente, pesquisas apontaram para uma associação entre a SM e o aumento de risco para desenvolver câncer, como mama com RR=1,26 (IC:1,06 - 1,48), cólon com RR=1,35 (IC:1,13 - 1,61) e pâncreas com RR=1,70 (IC:1,10 - 2,63)<sup>2</sup>. E Agnoli, em 2010, evidenciou que em mulheres na pós-menopausa a presença de síndrome metabólica está associada diretamente com risco de câncer de mama<sup>3</sup>. Além disso, vários estudos sugerem que pacientes com câncer de mama e que apresentam síndrome metabólica parecem ter tumores de pior prognóstico<sup>3,10,12,13,14,15</sup>. A presença de síndrome metabólica na ocasião do diagnóstico de câncer de mama está associada a tumores maiores, de alto grau e a metástases axilares, acarretando um aumento de risco de recorrência e diminuição de sobrevida dessas pacientes<sup>17,18,19</sup>.



Sendo assim, o presente estudo teve como objetivo descrever os fatores prognósticos do câncer de mama quanto à presença ou não de síndrome metabólica em pacientes no climatério.

## **Metodologia**

Trata-se de um estudo descritivo, de uma série de casos de mulheres diagnosticadas com câncer de mama no ambulatório de Mastologia do Instituto Fernandes Figueira (IFF/FIOCRUZ), situado na cidade do Rio de Janeiro, RJ. Foram selecionados todos os casos de câncer de mama confirmados por exames histopatológicos no período de abril de 2011 a dezembro de 2012 .

Para este trabalho, foram incluídas mulheres com idade igual ou superior a 45 anos e inferior a 70 anos de idade, diagnosticadas com câncer de mama e que estão no climatério.

Foram excluídos do estudo os casos de câncer de mama com diagnóstico inconclusivo. Além disso, para minimizar a introdução de viés de memória, mulheres com idade igual ou superior a 70 anos de idade não fizeram parte da casuística do estudo.

Para a definição de síndrome metabólica foram utilizados os critérios da International Diabetes Federation (IDF), que considera mulheres com síndrome metabólica aquelas que apresentam circunferência abdominal maior ou igual a 80cm e 2 fatores complementares entre: glicemia  $\geq 100$ mg/dL ou diagnóstico de diabetes; HDL-colesterol  $< 50$ mg/dL ou tratamento para HDL-colesterol baixo; triglicérides  $\geq 150$ mg/dL ou tratamento para triglicérides alto; pressão arterial  $\geq 130/85$ mmHg ou tratamento para hipertensão <sup>21</sup>. Para a definição de climatério foi utilizado o critério

estabelecido pela Sociedade Internacional da Menopausa, em que o climatério é o período que se inicia na pré-menopausa e se prolonga por toda a vida<sup>22</sup>.

Os fatores prognósticos estudados foram: idade, tamanho tumoral, tipo histológico, grau histológico, status axilar, receptores hormonais e HER-2.

O tipo histológico foi definido por patologistas com experiência em câncer de mama do Instituto Fernandes Figueira (IFF/FIOCRUZ).

O Sistema utilizado para definição de grau histológico foi o Scarff Bloom e Richardson (SBR) modificado por Elston e Ellis, classificando os tumores em Grau 1,2 ou 3<sup>23</sup>.

O status axilar caracteriza-se pelo número de linfonodos comprometidos na axila. No caso de pacientes submetidas à pesquisa do linfonodo sentinela, sendo este negativo, foi considerado como ausência de linfonodos comprometidos<sup>16</sup>.

Com relação aos receptores hormonais e HER-2, foi utilizada a técnica de imunohistoquímica. Esses foram realizados pela Divisão de Patologia (DIPAT) do Instituto Nacional do Câncer (INCA), sendo utilizados os seguintes anticorpos: Estrogênio - SP1 (DAKQ); Progesterona - Clone PgR636 (DAKO) e HER2 – Anticorpo Monoclonal de rato liofilizado (NOVOCASTRA). Para os receptores hormonais o resultado é baseado no percentual de marcação nuclear que a amostra apresenta. De acordo com o Consenso de Terapia Adjuvante para Câncer de Mama do ano 2000 são considerados negativos quando não há marcação nuclear (0%) e, considerados positivos, quando há qualquer expressão nuclear de receptores hormonais<sup>24</sup>; e para o HER-2 a interpretação é qualitativa baseada na intensidade da coloração da membrana. Classificando os tumores em 0 – ausência de coloração da membrana; 1+ - fracamente positivo; 2+ - positividade intermediária e 3+ - fortemente positivo<sup>16</sup>.

As informações foram coletadas a partir do banco de dados do Projeto de Doutorado “Papel da síndrome metabólica no desenvolvimento do câncer de mama em mulheres no climatério” que pertence a linha de pesquisa “Estudo das principais comorbidades da mulher no climatério (diabetes, hipertensão arterial, obesidade, osteoporose e distúrbios neurocognitivos), visando um envelhecimento saudável”, do programa de pós-graduação em saúde da mulher e da criança do Instituto Fernandes Figueira. Além disso, foi realizada a revisão de prontuários para a coleta de outras informações necessárias.

As principais variáveis do estudo foram: Idade, etnia, peso, altura, circunferência abdominal, pressão arterial, glicemia, colesterol total e frações, tipo histológico, grau histológico, estadiamento pré-cirúrgico, receptores de estrogênio e progesterona, HER2, manifestação clínica, alterações de imagem, status axilar, tipo de tratamento.

A montagem do banco de dados foi realizada no programa *Microsoft Excel* versão 2007. As frequências absolutas e relativas das observações foram obtidas no pacote estatístico *SPSS 17.0 (Statistical Package for Social Science - Chicago, IL, 2008)*. Os intervalos de confiança das proporções e a significância estatística das médias pelo *teste t de student* (variáveis contínuas) foram obtidos pelo programa *EpiInfo 6.0*.

Este estudo foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Figueira Fernandes (CEP-IFF) sob o nº CAAE 03498812.7.0000.5269.

## **Resultados**

Foram recrutadas 62 pacientes com câncer de mama no climatério. A frequência de idade variou de 45 a 68 anos (média=55,4 + - 6,3), sendo a faixa etária predominante entre 50 e 59 anos (43,5%).

**Tabela 1:** Perfil epidemiológico, clínico e antropométrico de casos de câncer de mama de acordo com a presença ou ausência de Síndrome Metabólica (SM), Rio de Janeiro, 2011-2012.

	Presença de SM	Ausência de SM	p- valor
	n (%)	n (%)	
<b>Idade</b>			
40 – 49	7 (15,2)	8 (50,0)	<b>0,01</b>
50 – 59	21 (45,7)	6 (37,5)	
60 – 69	18 (39,1)	2 (12,5)	
<b>Cor da pele/Etnia</b>			
Branca	15 (32,6)	10 (62,5)	0,11
Preta	9 (19,6)	2 (12,5)	
Parda	22 (47,8)	4 (25,0)	
<b>Escolaridade (em anos)</b>			
< 9	33 (71,7)	8 (50,0)	0,13
9 ou mais	13 (28,3)	8 (50,0)	
<b>Estado civil</b>			
Solteira	12 (26,1)	4 (25,0)	0,52
Casada	24 (52,2)	9 (56,3)	
Divorciada/separada	8 (17,4)	1 (6,3)	
Viúva	2 (4,3)	2 (12,5)	
<b>Uso de contraceptivo</b>			
Não	12 (26,1)	5 (31,3)	0,75
Sim	34 (73,9)	11 (68,8)	
<b>Gravidez</b>			
Não	1 (2,2)	1 (6,3)	0,45
Sim	45 (97,8)	15 (93,8)	
<b>Lactação</b>			
Não	8 (17,4)	5 (31,3)	0,29
Sim	38 (82,6)	11 (68,8)	
<b>HFC mama*</b>			
Não	43 (93,5)	16 (100,0)	0,58
Sim	3 (6,5)	0 (0,0)	
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)**</b>			
<20	1 (2,2)	3 (18,8)	<b>0,05</b>
20 - 25	7 (15,2)	1 (6,3)	
25 - 30	16 (34,8)	8 (50,0)	
>30	22 (47,8)	4 (25,0)	
<b>Obesidade (cm)***</b>			
<80	0 (0,0)	2 (12,5)	<b>0,05</b>
≥80	46 (100,0)	14 (87,5)	
<b>Glicemia (mg/dL)</b>			
<100	8 (17,4)	16 (100,0)	<b>&lt;0,001</b>
≥100	38 (82,6)	0 (0,0)	
<b>Triglicérides (mg/dL)</b>			
<150	15 (32,6)	13 (81,3)	<b>0,01</b>
≥150	31 (67,4)	3 (18,8)	
<b>Hipertensão</b>			
Não	18 (39,1)	10 (62,5)	0,15
Sim	28 (60,9)	6 (37,5)	
<b>TOTAL</b>	<b>46 (100,0)</b>	<b>16 (100,0)</b>	

\*História familiar para câncer de mama

\*\*Índice de massa corporal

\*\*\*Circunferência abdominal(cintura)

O diagnóstico de síndrome metabólica foi observado em 46 (74%) participantes do estudo. Entre as pacientes com síndrome metabólica, além da presença de circunferência abdominal maior ou igual a 80 cm, 38 (82,6%) apresentaram glicemia  $\geq 100$ mg/dL, 19 (43,2%) HDL  $< 50$ mg/dL, 31 (67,4%) triglicérides  $\geq 150$ mg/dL e 28(60,9%) hipertensão arterial. Além disso, 47,8% das pacientes com SM eram obesas (IMC $>30$ ) enquanto entre as pacientes sem SM esse valor foi de 25%. **(Tabela 1)**

Por meio do estudo comparativo entre os fatores prognósticos do câncer de mama e a SM, foi observado que entre as pacientes com SM a idade de maior frequência de câncer de mama foi entre 50-59 anos e entre as pacientes sem SM foi de 40-49 anos. **(Tabela 2)**

O carcinoma ductal infiltrante foi o tipo histológico mais encontrado (47 casos – 75,8%), não havendo diferença estatisticamente significativa entre as pacientes com ou sem síndrome metabólica.

Pacientes com síndrome metabólica apresentaram maior número de tumores com grau histológico III (32,6%). A presença de tumores em estádios mais avançados (II e III) também foi discretamente maior nesse grupo (34,8% vs 31,3% estadio II e 19,6% vs 12,5%estadio III). **(Tabela 2)**

Não houve diferença significativa quanto a positividade dos receptores de estrogênio (69,6% vs 75% -  $p=0,85$ ) e dos receptores de progesterona (67,4% vs 75% -  $p=,81$ ), quanto a superexpressão de HER2 (6,5% vs 6,2% -  $p=0,95$ ) e quanto a presença de metástase axilar (8,7% vs 25% -  $p=0,15$ ).

**Tabela 2:** Fatores prognósticos de casos de câncer de mama com e sem síndrome metabólica, Rio de janeiro, 2011-2012.

	Presença de SM	Ausência de SM	P valor
	n (%)	n (%)	
<b>Idade</b>			
40 – 49	7 (15,2)	8 (50,0)	<b>0,01</b>
50 – 59	21 (45,7)	6 (37,5)	
60 – 69	18 (39,1)	2 (12,5)	
<b>Cor da pele/Etnia</b>			
Branca	15 (32,6)	10 (62,5)	0,11
Preta	9 (19,6)	2 (12,5)	
Parda	22 (47,8)	4 (25,0)	
<b>Classificação do tumor</b>			
CDI	34 (74,0)	13 (81,2)	0,29
CDIS	7 (15,2)	3 (18,8)	
CLI	5 (10,8)	0 (0,0)	
<b>Grau Histológico</b>			
I	7 (15,2)	2 (12,5)	0,37
II	19 (41,3)	10 (62,5)	
III	15 (32,6)	4 (25,0)	
Indefinido	5 (10,9)	0 (0,0)	
<b>Estadiamento</b>			
N0	6 (13,0)	3 (18,8)	0,86
N1	15 (32,6)	6 (37,5)	
N2	16 (34,8)	5 (31,3)	
N3	9 (19,6)	2 (12,5)	
<b>Receptores hormonais Estrógeno</b>			
Negativo	9 (19,6)	3 (18,8)	0,85
Positivo	32 (69,6)	12 (75,0)	
Não realizado	5 (10,9)	1 (6,3)	
<b>Progesterona</b>			
Negativo	10 (21,7)	3 (18,8)	0,81
Positivo	31 (67,4)	12 (75,0)	
Não realizado	5 (10,9)	1 (6,3)	
<b>HER2</b>			
Negativo	26 (56,5)	10 (62,5)	0,95
Positivo	3 (6,5)	1 (6,2)	
Indeterminado	5 (10,9)	1 (6,2)	
Não realizado	12 (26,1)	4 (25,1)	
<b>Status Axilar</b>			
Negativo	24 (52,2)	9 (56,3)	0,15
Positivo	4 (8,7)	4 (25,0)	
Não realizado	18 (39,1)	3 (18,8)	
<b>TOTAL</b>	<b>46 (100,0)</b>	<b>16 (100,0)</b>	

A análise descritiva das manifestações clínicas e radiológicas mostrou que nos dois grupos a maior parte das pacientes apresentavam nódulo palpável ao exame físico

(60,9% vs 56,2% -  $p=0.98$ ) e achado suspeito ou altamente suspeito ao exame de imagem (93,5% vs 100% -  $p=0.89$ ). **(Tabela 3)**

Entre as pacientes com síndrome metabólica 41,3% foram submetidas a cirurgia conservadora vs 50% das pacientes sem síndrome metabólica; 19,6% foram submetidas a mastectomia 37,5% ; e 39,1% realizaram quimioterapia neoadjuvante vs 12,5% das pacientes sem síndrome metabólica ( $p=0,11$ ).

**Tabela 3:** Distribuição dos casos de câncer de mama com e sem síndrome metabólica quanto às manifestações clínicas, alterações de imagem e tratamento primário realizado, Rio de Janeiro, 2011-2012.

	Presença de SM n (%)	Ausência de SM n (%)	P valor
<b>Manifestações clínicas</b>			
Normal	18 (39,1)	7 (43,8)	0,98
Nódulo	28 (60,9)	9 (56,2)	
<b>Alterações de imagem</b>			
Sem achados suspeitos	1 (2,2)	0 (0,0)	0,89
Achados provavelmente benignos	2 (4,4)	0 (0,0)	
Achados suspeitos	26 (56,5)	10 (62,5)	
Achados altamente suspeitos	17 (37,0)	6 (37,5)	
<b>Tratamento</b>			
Cirurgia Conservadora	19 (41,3)	8 (50,0)	0,11
Mastectomia	9 (19,6)	6 (37,5)	
Quimioterapia	18 (39,1)	2 (12,5)	
<b>TOTAL</b>	<b>46 (100,0)</b>	<b>16 (100,0)</b>	

Quando comparados os componentes da síndrome metabólica em relação a presença e ausência de receptores hormonais, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas, exceto com relação a presença de hipertensão e receptores de estrogênio. Entre as pacientes com RE negativo 83,3% eram hipertensas ( $p=0,01$ ). **(Tabela 4)**

**Tabela 4:** Variáveis associadas à síndrome metabólica e a dosagem de estrógeno e progesterona em uma série de casos de câncer de mama, Rio de Janeiro, 2011-2012.

	Estrógeno		P valor	Progesterona		P valor
	Negativo	Positivo		Negativo	Positivo	
<b>Glicemia (mg/dL)</b>						
<100	4 (33,3)	18 (40,9)	0,86	6 (46,2)	16 (37,2)	0,81
≥100	8 (66,7)	26 (59,1)		7 (53,8)	27 (62,8)	
<b>HDL (mg/dL)</b>						
≥50	9 (81,8)	28 (65,1)	0,56	10 (76,9)	27 (65,9)	0,75
<50	2 (18,2)	15 (34,9)		3 (23,1)	14 (34,1)	
<b>Triglicérides (mg/dL)</b>						
<150	4 (36,4)	21 (48,8)	0,75	4 (30,8)	21 (51,2)	0,43
≥150	7 (63,6)	22 (51,2)		9 (69,2)	20 (48,8)	
<b>Obesidade (cm)*</b>						
<80	0 (0,0)	2 (4,5)	0,65	0 (0,0)	2 (4,7)	0,63
≥80	12 (100,0)	42 (95,5)		13 (100,0)	41 (95,3)	
<b>Hipertensão</b>						
Não	2 (16,7)	25 (56,8)	<b>0,01</b>	4 (30,8)	23 (53,5)	0,12
Sim	10 (83,3)	19 (43,2)		9 (69,2)	20 (46,5)	

\* Circunferência abdominal (cintura)

Quando comparadas pacientes com glicemia superior a 100 e inferior a 100, não foram observadas diferenças com relação ao tipo histológico e status axilar. No entanto, o dobro de pacientes com glicemia superior a 100 apresentaram tumores grau III ( $p=0,67$ ). Foram observados resultados semelhantes relativos a hipertensão arterial, pois não houve diferença com relação ao tipo histológico e o status axilar, porém quase o triplo das pacientes com hipertensão arterial apresentaram tumores grau III ( $p=0,23$ ). A circunferência abdominal  $\geq 80$ cm foi observada em 60 das 62 mulheres recrutadas.

**(Tabela 5)**



**Tabela 5:** Variáveis associadas à síndrome metabólica e tipo histológico, grau do tumor e esvaziamento axilar em uma série de casos de câncer de mama, Rio de Janeiro, 2011-2012.

	Classificação do tumor – n(%)			Grau histológico – n(%)				Axila - n(%)	
	CDI	CDIS	CLI	I	II	III	Indefinido	Negativo	Positivo
<b>Glicemia (mg/dL)</b>									
<100	18 (38,3)	3 (33,3)	3 (50,0)	3 (33,3)	12 (41,4)	6 (31,6)	3 (60,0)	13 (39,4)	5 (62,5)
≥100	29 (61,7)	6 (66,7)	3 (50,0)	6 (66,7)	17 (58,6)	13 (68,4)	2 (40,0)	20 (60,6)	3 (37,5)
		P=0,86			P=0,67			P=0,27	
<b>HDL (mg/dL)</b>									
≥50	30 (66,6)	7 (77,8)	4 (66,7)	6 (66,7)	18 (64,3)	13 (72,2)	4 (80,0)	23 (69,7)	7 (87,5)
<50	15 (33,4)	2 (22,2)	2 (33,3)	3 (33,3)	10 (35,7)	5 (27,8)	1 (20,0)	10 (30,3)	1 (12,5)
		P=0,98			P=0,88			P=0,41	
<b>Triglicérides (mg/dL)</b>									
<150	20 (44,4)	5 (55,6)	3 (50,0)	4 (44,4)	14 (50,0)	8 (44,4)	2 (40,0)	14 (42,4)	5 (62,5)
≥150	25 (55,6)	4 (44,4)	3 (50,0)	5 (55,6)	14 (50,0)	10 (55,6)	3 (60,0)	19 (57,6)	3 (37,5)
		P=0,82			P=0,96			P=0,44	
<b>Obesidade (cm)*</b>									
<80	1 (2,1)	1 (11,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (6,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (6,1)	0 (0,0)
≥80	46 (97,9)	8 (88,9)	6 (100,0)	9 (100,0)	27 (93,1)	19 (100,0)	5 (100,0)	31 (93,9)	8 (100,0)
		P=0,34			P=0,50			P=0,98	
<b>Hipertensão</b>									
Não	19 (40,4)	6 (66,7)	3 (50,0)	5 (55,6)	16 (55,2)	5 (26,3)	2 (40,0)	17 (51,5)	3 (37,5)
Sim	28 (59,6)	3 (33,3)	3 (50,0)	4 (44,4)	13 (44,8)	14 (73,7)	3 (60,0)	16 (48,5)	5 (62,5)
		P=0,33			P=0,23			P=0,70	

\* Circunferência abdominal (cintura)

## Discussão

Observou-se alta prevalência de SM entre as participantes do estudo, 74% das pacientes foram diagnosticadas com SM e entre essas 47,8% eram obesas. Segundo estudo de Park, a prevalência de SM varia de 22 a 26,8% na população geral e em torno de 60% em indivíduos obesos <sup>7</sup>.

Capasso e cols. realizaram um estudo caso-controle, no qual encontraram uma maior prevalência de síndrome metabólica (30%) entre as mulheres com câncer de mama na pós-menopausa, quando comparadas com mulheres saudáveis (19%)<sup>25</sup>. Os achados do presente estudo estão em consonância com os achados da literatura por apresentar uma prevalência 74% de SM em pacientes pós-menopausa.

Estudos relacionam a presença de SM a tumores de pior prognóstico <sup>3,10,12,13,14,15</sup>. Healy e cols. demonstraram uma possível associação entre SM e uma biologia tumoral mais agressiva. Segundo este estudo, 78% das pacientes com SM apresentaram estadiamento clínico mais avançado (II-IV) <sup>19</sup>. Em nosso estudo esse percentual foi de 54%. Observamos também um maior número de neoplasias com grau histológico III neste grupo, sugerindo mais um fator de pior prognóstico. Healy também encontrou um maior percentual de metástases axilares entre as pacientes com síndrome metabólica (50% vs 39%, p=0.028) <sup>19</sup>. Entretanto, no presente estudo não foi observada diferença entre as pacientes quanto ao status axilar, possivelmente devido ao reduzido tamanho amostral.

Na avaliação da biologia molecular tumoral (RE,RP e HER2), não foi observada diferença entre as pacientes. Porém, comparando os receptores hormonais com cada componente da síndrome metabólica, foi encontrado mais de 80% dos receptores de estrogênio negativos entre as pacientes hipertensas (p=0,01). Contudo, esse achado não foi reproduzido em outros estudos já realizados. Colonna e cols. encontraram uma pequena associação entre SM e a positividade dos receptores de estrogênio, porém essa

não teve significância estatística ( $p=0,054$ ). Em seu estudo também houve estratificação da análise para cada componente da síndrome metabólica, porém sem diferença entre os grupos<sup>26</sup>.

Não foram observadas diferenças quanto às manifestações clínicas e radiológicas, porém quanto ao tipo de tratamento primário realizado, mais da metade das pacientes submetidas à QT neoadjuvante tinham o diagnóstico de SM. Vale ressaltar, que as indicações de tratamento neoadjuvante na instituição são estritamente para tumores inoperáveis, mostrando maior caráter agressivo dos tumores entre as pacientes com SM, tal resultado é condizente com a literatura<sup>19</sup>. Além disso, Bjorge(2010), demonstrou que a síndrome metabólica está relacionada a um aumento do risco de mortalidade por câncer de mama em mulheres acima de 60 anos ( $RR=1,23$   $IC:1,04 - 1,45$ )<sup>20</sup>.

A frequência de circunferência abdominal  $\geq 80$ cm entre todas as pacientes do estudo foi de aproximadamente 96%, indicando mais uma vez a consonância com as evidências atuais da relação entre a obesidade e o câncer de mama<sup>9,10</sup>. A obesidade, hoje, é um problema mundial, uma vez que sua prevalência tem aumentado significativamente com o passar dos anos. Além de ser o principal fator de risco para síndrome metabólica, a obesidade em si, já é um fator de risco reconhecido para câncer de mama. Mulheres na pós-menopausa e obesas possuem um maior risco de desenvolver câncer de mama<sup>10,13</sup>.

A associação entre a obesidade e um pior prognóstico do câncer de mama também já foi relatada, Kamineni, em uma coorte retrospectiva publicada em 2012, demonstrou que a obesidade pode contribuir para um pior prognóstico do câncer de mama, e que uma maior proliferação do tumor entre as pacientes obesas pode ser uma via que explique em parte o risco aumentado dessas mulheres para um desfecho

adverso<sup>27</sup>. Além disso, Rose em 2004 publicou seus resultados apontando que a associação entre as alterações metabólicas, a resistência insulínica e as alterações na produção de citocinas pelo tecido adiposo seriam grandes contribuintes para o comportamento agressivo do câncer de mama nas pacientes obesas<sup>9</sup>.

A associação entre síndrome metabólica e câncer de mama triplo negativo já foi relatada em alguns por alguns autores. Maiti (2009), evidenciou que no grupo das pacientes com tumores triplo negativo 58,1% apresentava síndrome metabólica, e do grupo com tumores não triplo negativo 36,7% apresentavam a síndrome<sup>12</sup>. Vona-Davis também encontrou em seu estudo associação entre obesidade e tumores triplo negativo<sup>10</sup>. Entretanto apesar das associações descritas por estes autores, no presente estudo, somente 3 mulheres apresentaram tumores triplo-negativo, dentre elas 2 eram portadoras de SM.

Conforme apresentado, uma maior prevalência de SM pode ser encontrada em pacientes com câncer de mama, assim como sua possível contribuição para um pior prognóstico dessa neoplasia. Muitos achados no presente estudo estão condizentes com os resultados encontrados em outros trabalhos. No entanto, na maioria dos resultados não foi observado significância estatística, possivelmente pelo número reduzido de participantes, sugerindo a necessidade de estudos multicêntricos, possibilitando maior casuística para avaliação entre a presença de SM e um pior prognóstico do câncer de mama.

### Capítulo 3 – Conclusão

A associação da síndrome metabólica com câncer de mama e seu pior prognóstico trazem em sua discussão um problema grave de saúde pública no Brasil e no mundo.

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 anos<sup>28</sup>. Esses resultados sugerem um elevado número de mulheres no climatério, e conseqüentemente, um aumento do risco de desenvolvimento de doenças crônicas, dentre elas o câncer de mama.

De acordo com o INCA, a sobrevivência média das pacientes com câncer de mama após cinco anos, na população de países desenvolvidos está em cerca de 85%. Entretanto, nos países em desenvolvimento, como o Brasil, a sobrevivência fica em torno de 60%<sup>4</sup>.

Mudanças nos hábitos de vida poderiam reduzir a tanto incidência do câncer de mama, assim como a sua mortalidade. O INCA, em sua cartilha “Recomendações do INCA Para Reduzir a Mortalidade por Câncer de Mama no Brasil” (2011), reitera que, por meio de uma alimentação saudável, atividade física e o controle do peso corporal, é possível evitar 28% dos casos de câncer de mama<sup>29</sup>.

Atualmente, as principais estratégias e investimentos no combate ao câncer de mama se baseiam no rastreamento mamográfico para detecção precoce dessa neoplasia.

Estudo da Universidade de Stanford mostra claramente a noção da diferença do Termo Gestão de Saúde para Gestão de Assistência à Saúde. Foi detectado que para uma pessoa chegar aos 65 anos de vida e, com qualidade de vida, existem vários fatores, sendo alguns mais importantes que outros: estilo de vida (alimentação, atividades

físicas, vida social, uso de álcool e fumo, etc) correspondem a 53 %; meio ambiente (qualidade do ar, da água, solo, moradia, renda) corresponde a 20 %; herança genética corresponde a 17 %, e por último a assistência em Saúde (hospitais, PA, ESF, SAMU, consultas especializadas, exames especializados etc.) correspondendo a apenas 10 %. No Brasil, a Lei complementar 141, de 16 de janeiro de 2012, no qual define para caráter de despesa, o que é ações e serviços em saúde, direciona essa definição para exatamente esses 10 %, limitando assim, o campo de ação na busca de melhor qualidade de vida para os idosos.

Uma população em envelhecimento representa um desafio crescente ao modelo médico, com sua ênfase atual nos tipos de tratamento de “conserto rápido”. No mundo onde a população idosa crescente está sofrendo de doenças crônicas, uma grande mudança no paradigma médico deverá ser exigida, através da mudança do tratamento agudo em direção ao tratamento a longo prazo: em outras palavras, uma mudança de “curar” para “cuidar”. O objetivo atual deve ser aumentar o número de idosos saudáveis e independentes através de programas de saúde que deverão ser avaliados não somente pela redução da mortalidade, mas principalmente pelo seu impacto sobre os anos livres de doença e incapacidade física, permitindo uma melhor qualidade de vida a população idosa.

Com o envelhecimento da população, nos deparamos cada vez mais com patologias como a resistência insulínica, hipertensão arterial e dislipidemia, promovendo um aumento na incidência de síndrome metabólica com o avançar da idade, especialmente em mulheres na pós-menopausa, onde a ausência de hormônios sexuais parece influenciar no desenvolvimento de doenças cardiovasculares.

Tratando-se de um fator de risco para doença cardiovascular, diabetes e câncer de mama, patologia de alta prevalência em nosso país, a síndrome metabólica tem sido considerada um problema de saúde pública e o seu diagnóstico busca identificar pacientes que necessitam de modificações no seu estilo de vida através de mudanças dos hábitos alimentares, prática de atividade física e perda de peso, objetivando uma vida mais saudável.

Analisando as evidências atuais, pode-se concluir que o combate ao câncer de mama não se resume ao rastreamento mamográfico, uma vez que inúmeras pesquisas demonstraram sua relação com obesidade, síndrome metabólica, e mais recentemente com a deficiência de vitamina D. Portanto, os resultados do nosso estudo, acrescentam a necessidade de se buscar cada vez mais outros fatores relacionados, tanto ao aumento do risco, quanto ao pior prognóstico do câncer de mama para que novas ações de combate possam ser desenvolvidas.

## Capítulo 4 - 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* 22: 2687-2692, 2011.
2. Ian F. Godsland. Insulin resistance and hyperinsulinaemia in the development and progression of cancer. *Clinical Science* (2010) 118, 315–332.
3. Agnoli C, Berrino F, Abagnato CA, Muti P, Panico S, Crosignani P, et al. Metabolic syndrome and postmenopausal breast cancer in the ORDET cohort: A nested case-control study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2009; 8 [Epub ahead of print].
4. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. Estimativa 2012: incidência de câncer no Brasil; 2011. <http://www.inca.gov.br> (acessado em Fevereiro de 2013).
5. Xue F, Michels KB. Diabetes, metabolic syndrome, and breast cancer: A review of the current evidence. *Metabolic syndrome and the onset cancer*, March 15-16, 2006.
6. 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.
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. Lobo RA. Metabolic syndrome after menopause and the role of hormones. *Maturitas*. 2008 May 20;60(1):10-8. Epub 2008 Apr 14.
9. Rose DP, Komninou D, Stephenson GD. Obesity, adipocytokines, and insulin resistance in breast cancer. *Obesity Reviews* 2004; 5(3): 153-165.
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.

\* As referências seguem as normas propostas pelo Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e da Mulher/IFF/FIOCRUZ.



11. Furberg AS, Jasienska G, Bjurstam N, Torjesen PA, Emaus A, Lipson SF, et al. 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.
12. Maiti B, Kundranda MN, Spiro TP, Daw HA. The association of metabolic syndrome with triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2009; 23. [Epub ahead of print].
13. Lorincz AM, Sukumar S. Molecular links between obesity and breast cancer. *Endocrine Related Cancer* 2006; 13(2): 279-92.
14. Rose DP, Haffner SM, Baillargeon J. Adiposity, the Metabolic Syndrome, and Breast Cancer in African-American and White American Women. *Endocrine Reviews* 28(7):763-777, 2007.
15. Donohoe CL, Doyle SL, Reynolds JV. Visceral adiposity, insulin resistance and cancer risk. *Diabetology & Metabolic Syndrome* 2011, 3:12.
16. Bland, Copeland, Barsky, Gradishar, Recht, Urist. *The Breast – Comprehensive Management of Benign and Malignant Diseases*. Saunders Elsevier, fourth edition, 2009.
17. Goodwin PJ, Ennis M, Pritchard KI, Trudeau ME, Koo J, Madarnas Y, et al. Fasting insulin and outcome in early-stage breast cancer: results of a prospective cohort study. *J Clin Oncol*. 2002 Jan 1;20(1):42-51.
18. Pasanisi P, Berrino F, De Petris M, Venturelli E, Mastroianni A, Panico S. Metabolic syndrome as a prognostic factor for breast cancer recurrences. *Int J Câncer*. 2006 Jul 1;119(1):236-8.
19. Healy LA, Ryan AM, Carroll P, Ennis D, Crowley V, Boyle T, et al. Metabolic syndrome, central obesity and insulin resistance are associated with adverse pathological features in postmenopausal breast cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2010 May;22(4):281-8. Epub 2010 Feb 26.
20. 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. Published online July 7, 2010.

\* As referências seguem as normas propostas pelo Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e da Mulher/IFF/FIOCRUZ.

21. Meigs JB, Nathan DM, Wolford JI. The metabolic syndrome (insulin resistance syndrome or syndrome X). UpToDate, Inc. 2008. <http://www.uptodate.com> (Acessado em agosto de 2012).

22. North American Menopause Society. Menopause core curriculum study guide. 2nd. ed. Cleveland (USA): NAMS; 2002.

23. Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology*. 1991 Nov;19(5):403-10.

24. National Cancer Institute, NIH Office of Medical Applications of Research. Adjuvant Therapy for Breast Cancer. NIH Consensus Statement 2000 November 1-3; 17(4): 1-23.

25. Capasso I, Esposito E, Pentimalli F, Crispo A, Montella M, Grimaldi M, et al. Metabolic syndrome affects breast cancer risk in postmenopausal women. National Cancer Institute of Naples experience. *Cancer Biology & Therapy* 10:12, 1240-1243; December 15, 2010; 2010 Landes Bioscience.

26. Colonna SV, Case LD, Lawrence JA. A retrospective review of the metabolic syndrome in women diagnosed with breast cancer and correlation with estrogen receptor. *Breast Cancer Res Treat* (2012) 131:325–331.

27. Kamineni A, Anderson ML, White E, Taplin SH, Porter P, Ballard-Barbash R, et al. Body mass index, tumor characteristics, and prognosis following diagnosis of early-stage breast cancer in a mammographically screened population. *Cancer Causes Control* (2013) 24:305–312.


28. Brasil. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Censo 2010. <http://www.censo2010.ibge.gov.br> (acessado em Fevereiro de 2012).

29. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. Recomendações do INCA para reduzir a mortalidade por câncer de mama. Dezembro, 2011. <http://www.inca.gov.br> (acessado em Fevereiro de 2012).

## Anexo 1 – Comprovante de envio para publicação

Submissões Ativas

Página 1 de 1



PÁGINA INICIAL   SOBRE   PÁGINA DO USUÁRIO   FEBRASGO

Página inicial > Usuário > Autor > **Submissões Ativas**

### Submissões Ativas

ID	MM-DD ENVIADO	SEÇÃO	AUTORES	TÍTULO	SITUAÇÃO
RBGO-1386	03-21	ART	Pinto	SÍNDROME METABÓLICA E FATORES PROGNÓSTICOS DO CÂNCER...	Aguardando designação

1 a 1 de 1 itens

**Iniciar nova submissão**  
[CLIQUE AQUI](#) para iniciar os cinco passos do processo de submissão.

#### USUÁRIO

Logado como:  
**Izaiden**

[Meus periódicos](#)  
[Perfil](#)  
[Sair do sistema](#)

#### AUTOR

Submissões

Ativo **(1)**  
 Arquivo **(0)**  
 Nova submissão

#### IDIOMA

Português (Brasil) ▼

Av. Bandeirantes, 3900  
 Departamento de Ginecologia e Obstetrícia  
 14049-900 - Ribeirão Preto-SP