

**UNIVERSIDADE DE PERNAMBUCO
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
CURSO DE MESTRADO EM TOCOGINECOLOGIA**

Lakymê Ângelo Mangueira Porto

**SÍNDROME METABÓLICA E CÂNCER DE MAMA
EM MULHERES CLIMATÉRICAS**

Recife
2007

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

**UNIVERSIDADE DE PERNAMBUCO
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
CURSO DE MESTRADO EM TOCGINECOLOGIA**

Lakymê Ângelo Mangueira Porto

**SÍNDROME METABÓLICA E CÂNCER DE MAMA
EM MULHERES CLIMATÉRICAS**

Dissertação aprovada pela Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Pernambuco, para a obtenção do título de Mestre em Medicina.

Área de Concentração: Tocoginecologia

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Laura Olinda Bregieiro Fernandes Costa

Recife
2007

**UNIVERSIDADE DE PERNAMBUCO
REITOR**

Prof. Dr. Carlos Fernando de Araújo Calado

VICE-REITOR

Prof. Dr. Reginaldo Inojosa Carneiro Campello

PRÓ-REITOR DE PÓS-GRADUAÇÃO

Prof^a. Dr^a. Viviane Colares Soares de Andrade Amorim

COORDENADOR DE PÓS-GRADUAÇÃO

Prof. Dr. Fernando Buarque de Lima Neto

DIRETOR DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

Prof. Dr. Marcelo Lins Cirne de Azevedo

COORDENADOR DE PÓS-GRADUAÇÃO DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

Prof. Dr. Rivaldo Mendes de Albuquerque

COORDENADOR DO PROGRAMA DE TOCGINECOLOGIA

Prof^a. Dr^a. Laura Olinda Bregieiro Fernandes Costa

SÍNDROME METABÓLICA E CÂNCER DE MAMA EM MULHERES CLIMATÉRICAS

Lakymê Ângelo Mangueira Porto

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Laura Olinda Bregieiro Fernandes Costa

Data da defesa: 19 de março de 2007

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Antônio Simão dos Santos Figueira Filho
Universidade de Pernambuco

Prof. Dr. Geraldo de Aguiar Cavalcanti
Universidade de Pernambuco

Prof. Dr. João Esberard Beltrão de Vasconcelos Neto
Universidade de Pernambuco

DEDICATÓRIA

A Deus, pelo amor infinito.

Ao meu filho, Mário Moacyr Porto Bisneto, ser mais importante da minha vida, que foi gerado, nasceu e desenvolveu o seu primeiro ano de vida durante o período de curso desse mestrado, sofrendo em decorrência da minha ausência, mas sorrindo, dando-me força para continuar a lutar em busca deste ideal.

Ao meu esposo, companheiro, amante e amigo, Mário Moacyr Porto Neto, que me incentivou, passo a passo, para a conclusão desse curso, festejando junto comigo, quando em vitórias, e me levantando, sem permitir que eu desistisse, quando em momento de desespero.

Aos meus pais, Maria Aparecida Ângelo Mangueira e José Rodrigues Mangueira, facilitadores e incentivadores do meu crescimento profissional.

Aos meus irmãos Márcia Anita, Inácio Neto e Manuel Ângelo, pela admiração, pelo estímulo e pela sintonia.

AGRADECIMENTOS

Aos meus Mestres, pelo ensino profissional e pessoal, que engrandeceu minha formação, em especial a Dra. Laura Olinda Bregieiro Fernandes Costa, pela paciência e desempenho na orientação desta tese.

Aos funcionários do CISAM, Norma Maria de Barros Moura e Jailson Pereira dos Santos, que me ajudaram nas grandes dificuldades técnicas enfrentadas.

Aos meus colegas de turma do mestrado, local de formação de grandes amizades, pelo auxílio na elaboração deste projeto de pesquisa.

Aos acadêmicos de medicina, Juliana Coutinho, Karla Lora, Daniel e Tâmara, que tiveram participação essencial para a coleta dos dados desta pesquisa.

A Banca Examinadora, Prof. Dr. Antônio Simão dos Santos Figueira Filho, Prof. Dr. Geraldo de Aguiar Cavalcanti e Prof. Dr. João Esberard Beltrão de Vasconcelos Neto, que muito contribuíram para a conclusão final desta tese.

SIGLAS E ABREVIATURAS

ACHO – Anticoncepcional hormonal oral

CA – Circunferência abdominal

CISAM – Centro Integrado de Saúde Amaury de Medeiros

DM – Diabetes *mellitus*

HDL – *High density lipoproteins*

IBGE – Fundação Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

IMC – Índice de massa corporal

NCEP-ATP III – *Third Report of the National Cholesterol Education Program*

OMS – Organização Mundial da Saúde

SHBG – Globulina carreadora de hormônios esteróides

SM – Síndrome metabólica

TH – Terapia hormonal

UPE – Universidade de Pernambuco

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Distribuição das características demográficas das 162 pacientes, segundo grupo caso e controle – Pernambuco e Paraíba – Dezembro de 2005 / Janeiro 2007	59
Tabela 2 – Distribuição das 162 pacientes de acordo com os fatores de risco para câncer de mama e prática de atividades físicas, segundo grupo caso e controle – Pernambuco e Paraíba – Dezembro de 2005 / Janeiro 2007	60
Tabela 3 – Distribuição dos parâmetros relacionados à síndrome metabólica de 162 pacientes, segundo grupo caso e controle – Pernambuco e Paraíba – Dezembro de 2005 / Janeiro 2007	62
Tabela 4 – Distribuição dos parâmetros de análise multivariada das variáveis com significância estatística na análise bivariada – Pernambuco e Paraíba – Dezembro de 2005 / Janeiro 2007	64
Tabela 5 – Distribuição dos tipos histológicos de câncer de mama diagnosticados em 81 pacientes do grupo caso– Pernambuco e Paraíba – Dezembro de 2005 / Janeiro 2007 ...	94

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1– Distribuição da síndrome metabólica de 162 pacientes, segundo grupo caso e controle – Pernambuco e Paraíba – Dezembro de 2005 / Janeiro 2007	63
Gráfico 2 – Distribuição das doenças benignas de mama, diagnosticadas nas 12 pacientes do grupo caso e 36 pacientes do grupo controle - Pernambuco e Paraíba – Dezembro de 2005 / Janeiro 2007	93

RESUMO

Com o objetivo de avaliar a inter-relação dos componentes da síndrome metabólica com o câncer de mama, visto que a síndrome pode ser diagnosticada e tratada com medidas multidisciplinares que envolve nutrição, exercícios e redução do estresse, foram elaborados dois artigos. No primeiro, sob título Síndrome metabólica e câncer de mama em mulheres climatéricas, abordou-se os fatores de risco para câncer de mama, com especial ênfase para a obesidade, a resistência insulínica e a síndrome metabólica. Inclui-se ainda a atualização do assunto relativo às bases moleculares da associação entre obesidade e câncer de mama. No segundo artigo, sob título Síndrome metabólica e câncer de mama – estudo caso controle de 162 mulheres climatéricas, foram apresentados os resultados do estudo analítico, do tipo caso controle, com comparação entre 81 portadoras e 81 não portadoras de câncer de mama, com o objetivo de avaliar a associação entre essa neoplasia maligna e síndrome metabólica, conceituada de acordo com os critérios do Terceiro Relato do Painel III do Tratamento de Adultos, do *National Cholesterol Education Program (NCEP-ATP III, 2002)*, exceto pela glicemia que foi admitida como igual ou maior que 100 mg/dL. A pesquisa foi realizada no serviço de mastologia do Hospital Napoleão Laureano, e no serviço de ginecologia do Hospital de Guarnição de João Pessoa - João Pessoa, Paraíba, assim como no serviço de mastologia do Hospital Universitário Oswaldo Cruz e no serviço de ginecologia e climatério do Centro Integrado de Saúde Amaury de Medeiros, na cidade de Recife, Pernambuco, no período de 01 de Dezembro de 2005 a 10 de Janeiro de 2007. Os resultados da pesquisa pareceram confirmar a complexidade de um mecanismo molecular por meio do qual síndrome metabólica e câncer de mama estariam interligados em mulheres menopausadas. No futuro, se as pesquisas puderem confirmar essa associação, a manutenção do peso adequado para a idade e estatura de cada mulher, poderá reduzir o risco de câncer de mama. Por outro lado, a elucidação dessa associação também poderá auxiliar no desenvolvimento de terapêutica medicamentosa capaz de reduzir o crescimento celular mediado pela hiperinsulinemia e, portanto, o crescimento tumoral, inibindo diretamente a proliferação de células epiteliais mamárias.

Palavras-chave: Câncer de mama. Fatores de risco. Mama/metabolismo. Síndrome. Resistência à insulina.

ABSTRACT

Aiming to evaluate the interrelation of metabolic syndrome components with breast cancer, since the syndrome can be diagnosed and treated with multidisciplinary procedures involving nutrition, exercises and stress reduction, two articles were written. In the first one, under heading metabolic syndrome and breast cancer in climateric women, the author analyzed risk factors for breast cancer, with special emphasis for obesity, insulin resistance and metabolic syndrome, including the subject update concerning to molecular basis of the association between obesity and breast cancer. Within the second article, under heading metabolic syndrome and breast cancer – a case control study of 162 climateric women, the author presented the results of an analytical, case control study, with comparison between 81 carriers and 81 non carriers of breast cancer, objectifying to evaluate the association between this malignant neoplasia and metabolic syndrome, appraised in accordance to criteria of the Third Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (*NCEP-ATP III, 2002*), admitting glicemia equal or superior to 100 mg/dL. The research was carried through in the mastology service of Hospital Napoleão Laureano, and in the gynecology service of Hospital de Guarnição de João Pessoa - João Pessoa, Paraíba, Brazil, as well as in the mastology service of Hospital Universitário Oswaldo Cruz and in the gynecology and climateric service of Centro Integrado de Saúde Amaury de Medeiros, at Recife, Pernambuco, Brazil, from December 01 2005 and January 10 2007. The results of the research seemed to confirm the complexity of a molecular mechanism by means of metabolic syndrome and breast cancer would be linked in menopausal women. In the future, if the researches confirm this association, the maintenance of weight, adjusted for age and height, will be able to reduce the risk of breast cancer. Otherwise, the elucidation of this association may help the development of drug therapy capable to reduce cellular growth, mediated by hyperinsulinemia and, therefore, the tumoral growth, inhibiting directly the proliferation of mammary epithelial cells.

Key words: Breast cancer. Risk factors. Breast/metabolism. Syndrome. Insulin resistance.

SUMÁRIO

RESUMO	9
ABSTRACT	10
INTRODUÇÃO	14
OBJETIVOS	17
Geral	17
Específicos	17
ARTIGO I - SÍNDROME METABÓLICA E CÂNCER DE MAMA EM MULHERES CLIMATÉRICAS	18
RESUMO	20
ABSTRACT	21
Introdução	22
Fatores de risco para câncer de mama	24
Síndrome metabólica como fator de risco para câncer de mama	30
Referências Bibliográficas	38
ARTIGO II - SÍNDROME METABÓLICA E CÂNCER DE MAMA – ESTUDO CASO CONTROLE DE 162 MULHERES CLIMATÉRICAS	49
RESUMO	51
ABSTRACT	52
Introdução	53
Sujeitos e métodos	55
Resultados	58
Caracterização dos grupos.....	58
Caracterização da síndrome metabólica	61
Relação entre síndrome metabólica e câncer de mama	62
Discussão	64
Referências bibliográficas	70

CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	75
Referências bibliográficas totais.....	77
APÊNDICE A – PROTOCOLO DE LEVANTAMENTO DE DADOS	89
APÊNDICE B - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO... 92	
APÊNDICE C – DOENÇAS BENIGNAS DA MAMA REFERIDAS POR 162 PACIENTES.....	93
APÊNDICE D - CARACTERIZAÇÃO DO CÂNCER DE MAMA NAS PACIENTES DO GRUPO CASO	94
APÊNDICE E – DECLARAÇÃO DE COMPROMISSO DAS PESQUISADORAS.....	95
ANEXO A – APROVAÇÃO DA PESQUISA PELO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA.....	97
ANEXO B – AUTORIZAÇÃO DE REALIZAÇÃO DA PESQUISA NO CENTRO DE ONCOLOGIA DO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO OSWALDO CRUZ	99
ANEXO C – AUTORIZAÇÃO DE REALIZAÇÃO DA PESQUISA NO CISAM	101
ANEXO D – AUTORIZAÇÃO DE REALIZAÇÃO DA PESQUISA NO HOSPITAL NAPOLEÃO LAUREANO	103
ANEXO E – AUTORIZAÇÃO DE REALIZAÇÃO DA PESQUISA NO HOSPITAL DE GUARNIÇÃO DE JOÃO PESSOA.....	105
ANEXO F – PROJETO DE PESQUISA.....	107
1. INTRODUÇÃO	111
2. JUSTIFICATIVA	116
3. OBJETIVOS.....	117
Objetivo Geral.....	117
Objetivos Específicos	117
4. SUJEITOS E MÉTODOS	118

Local de Estudo.....	118
Desenho do Estudo.....	118
População do Estudo.....	119
Tamanho da Amostra.....	119
Seleção de Sujeitos.....	120
5. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO.....	121
Variáveis de Análises	122
Definição de Termos e Variáveis	124
Variáveis Dependentes	124
Variáveis Independentes	124
Procedimentos, Técnicas, Testes e Exames.....	127
Acompanhamento dos Sujeitos	131
Coleta de Dados	131
Instrumento para Coleta de Dados.....	131
Procedimentos para Coleta de Dados	132
6. PROCESSAMENTO E ANÁLISE DOS DADOS	133
Processamento dos Dados	133
Análise de Dados	133
7. RESULTADOS	134
8. ASPECTOS ÉTICOS	136
9. ORÇAMENTO.....	137
10. CRONOGRAMA	138
11. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	139
12. ANEXOS	143

INTRODUÇÃO

O câncer de mama é considerado o maior problema de saúde pública do mundo. Entre as neoplasias malignas que acometem o sexo feminino, já ocupa o primeiro lugar nos países desenvolvidos e é a mais freqüente causa de morte por neoplasia entre as mulheres (JEMAL *et al*, 2005).

Segundo Dumitrescu e Cotarla, a natureza multifatorial dessa patologia é amplamente reconhecida, mas seus determinantes permanecem objetos de pesquisa e de controvérsia, havendo consenso quanto à ação de fatores genéticos, hormonais, nutricionais, morfológicos e relacionados à exposição à radiação (DUMITRESCU; COTARLA, 2005).

Existem vários fatores de risco (previsíveis ou não) associados ao seu aparecimento. Obesidade e resistência insulínica estão positivamente associadas a esse tipo de neoplasia maligna, em mulheres, principalmente na pós-menopausa, e também integram os critérios diagnósticos da síndrome metabólica (SM). Esta última tem sido considerada uma pandemia de proporções alarmantes (FORD; GILES; DETZ, 2002; LINDSAY; HOWARD, 2004). Ainda de acordo com os autores acima se estimam que 23% da população adulta dos Estados Unidos da América e entre 50% a 60% da população acima de 50 anos de idade é portadora dessa síndrome.

A resistência insulínica tem sido considerada como o substrato comum da SM, cujos componentes principais são: hipertensão arterial sistêmica, obesidade abdominal, dislipidemia, hiperglicemia, e, como componentes secundários, hiperandrogenismo, microalbuminúria, hiperuricemia e diminuição da fibrinólise (BLAHA; ELASY, 2006; GRUNDY *et al.*, 2005; SINAGRA *et al.* 2002; TEIXEIRA; MACHADO, 2001).

Atualmente, à exceção da resistência insulínica, cada um dos componentes da síndrome metabólica tem tratamento voltado para o alcance de metas específicas de bom controle.

A insulinoresistência é hoje um grave problema e sua magnitude cresce na velocidade em que pioram os hábitos alimentares e aumenta o sedentarismo. Apesar da existência de diversos estudos mostrando que a resistência insulínica/síndrome metabólica é uma condição tratável através de mudanças nos hábitos alimentares, atividades físicas, usos de drogas e perda de peso (CHU *et al*, 2002; ERIKSSON; LINDGÄRDE, 1991; GRUNDY *et al.*, 2005; PAN, 1997; SBH, 2004; SCHNEIDER *et al.*, 2006; SJOSTROM *et al*, 1999), segundo Einhorn permanece sendo subdiagnosticada e subtratada, levando, conseqüentemente, uma grande parcela da população a permanecer sob alto risco de desenvolvimento de determinadas patologias, como é o caso do câncer de mama (EINHORN, 2003). Schneider afirma que o grande valor do diagnóstico da síndrome metabólica consiste em identificar pacientes com risco aumentado para desenvolvimento dessas patologias, que poderiam se beneficiar com mudanças no estilo de vida ou da terapia farmacológica (SCHNEIDER *et al.*, 2006).

Assim, objetivou-se avaliar a inter-relação dos componentes da síndrome metabólica e o câncer de mama, para enfatizar essa associação, visto que a primeira pode ser diagnosticada e tratada com medidas multidisciplinares envolvendo nutrição, exercícios e redução do estresse, para assim limitar o status de resistência à insulina e suas possíveis conseqüências para o desenvolvimento do câncer de mama.

A dissertação em pauta está composta por dois artigos. No primeiro, sob título Síndrome metabólica e câncer de mama em mulheres climatéricas, aborda-se os fatores de risco para câncer de mama, com especial ênfase para a obesidade e a síndrome metabólica, incluindo a atualização do assunto, relativo às bases moleculares da associação entre obesidade e câncer de mama.

No segundo artigo, sob título Síndrome metabólica e câncer de mama – estudo caso controle de 162 mulheres climatéricas, são apresentados os resultados de uma pesquisa, com comparação entre portadoras e não portadoras de câncer de mama, com o objetivo de avaliar a associação entre síndrome metabólica e essa neoplasia maligna.

OBJETIVOS

Geral

Avaliar a associação da síndrome metabólica e câncer de mama em mulheres climatéricas.

Específicos

- *^{*} Avaliar a frequência de alguns fatores de risco para câncer de mama na população estudada, tais como: menarca precoce, menopausa tardia, primeira gestação completa em idade avançada, uso de anticoncepcional hormonal oral, e antecedentes familiares;
- *^{*} Avaliar a frequência dos fatores de risco, que apresentam como substrato comum a resistência insulínica, em mulheres climatéricas com câncer de mama: hipertensão arterial, obesidade abdominal, hiperglicemia e dislipidemia;
- *^{*} Avaliar a prevalência da síndrome metabólica em mulheres climatéricas com câncer de mama.

**ARTIGO I - Síndrome metabólica e câncer de mama em
mulheres climatéricas**

Síndrome metabólica e câncer de mama em mulheres climatéricas

Metabolic Syndrome and breast cancer in climateric women

Lakymê Ângelo Mangueira Porto¹

Laura Olinda Bregieiro Fernandes Costa²

Endereço para correspondência

Lakymê Ângelo Mangueira Porto

Avenida Manoel Morais, 51, apto 301 – Manaíra

João Pessoa – Paraíba CEP 58038-230

Fone: (83) 3226-3263 (83) 3224-2575

Endereço eletrônico: lakymeporto@gmail.com

¹ Mastologista do Hospital Napoleão Laureano, João Pessoa, Paraíba, Brasil

² Professora Adjunta da Disciplina de tocoginecologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Pernambuco – Recife, Pernambuco, Brasil

RESUMO

O câncer de mama é um grave problema de saúde pública, que cresce à medida que eleva sua incidência e taxa de mortalidade. A natureza multifatorial dessa neoplasia é amplamente reconhecida, mas seus determinantes permanecem objetos de pesquisa e de controvérsia. Sendo assim, muito se tem pesquisado no sentido de identificar fatores que controlados, atuem na redução da incidência e da recidiva dessa patologia. As pesquisas atuais têm sido dirigidas para a inter-relação entre alterações metabólicas e o câncer de mama, consideradas de caráter sistêmico ou mesmo no sítio mamário, que admite o adipócito como sede de tais alterações. Dentre os fatores metabólicos estão a obesidade, a hiperinsulinemia e, mais recentemente, a síndrome metabólica. Esta última consiste em uma conjunção de fatores que tem a resistência insulínica como substrato comum (hipertensão arterial, obesidade abdominal, hiperglicemia e dislipidemia). Isso se tornou um grave problema que cresce na velocidade em que pioram os hábitos alimentares e aumenta o sedentarismo. No futuro, se as pesquisas puderem confirmar essa associação, a manutenção do peso adequado poderá reduzir o risco de câncer de mama. Por outro lado, a elucidação dessa associação poderá auxiliar no desenvolvimento de terapêutica medicamentosa capaz de reduzir o crescimento celular mediado pela hiperinsulinemia.

Palavras-chave: Câncer de mama. Fatores de risco. Mama/metabolismo. Síndrome. Resistência à insulina.

ABSTRACT

Breast cancer is a serious public health problem, which grows as its incidence and mortality rate raise. The multifactorial nature of this neoplasia is widely recognized, but its determinants remain controversy and object of researches. For this reason, much has been searched to identify factors, that controlled, can act upon incidence and recidive reduction of this pathology. Current researches have been directed to the interrelation between metabolic alterations and breast cancer, considered as systemic characteristics or located in mammary tissue, admitting adipocyte as the site of such alterations. Amongst the metabolic factors, there are: obesity, hyperinsulinemia and, more recently, metabolic syndrome. The last one consists on a conjunction of factors that has the insulin resistance as common substratum (arterial hypertension, abdominal obesity, hyperglycemia and dislipidemia), and is considered as another serious problem that grows with the same speed as alimentary habits get worse and sedentary increases. In the future, if the researches confirm this association, adequate weight maintenance will be able to reduce breast cancer risk, and, on the other hand, the briefing of this association will help the development of therapeutical drugs capable to reduce cellular growth mediated by hyperinsulinemia.

Key words: Breast cancer. Risk factors. Breast/metabolism. Syndrome. Insulin resistance.

Introdução

O câncer de mama é considerado um grave problema de saúde pública no mundo. Baseado em Jemal, entre as neoplasias malignas que acometem o sexo feminino, o câncer de mama já ocupa o primeiro lugar nos países desenvolvidos e é a mais freqüente causa de morte por neoplasia entre as mulheres (JEMAL *et al.*, 2005).

Baseado em Jemal e Souza a incidência mundial dessa doença vem crescendo, não apenas devido a um maior número de campanhas educativas e emprego mais freqüente do exame mamográfico, mas também por uma evolução real (JEMAL *et al.*, 2005; SOUZA *et al.*, 1998a).

Estima-se que 12% das mulheres americanas, ao longo da vida, desenvolverão carcinoma da mama, sendo que 3,5% irão a óbito pela doença (JEMAL *et al.*, 2005). Nos Estados Unidos, é a segunda causa de morte e a principal causa de mortalidade isolada na população feminina de 40 a 49 anos de idade (NATIONAL CANCER INSTITUTE, 1998; SIROVICH; SOX JR, 1999). No Brasil, também é a primeira causa de mortalidade por neoplasia entre mulheres, comparável a que se observa na população mundial (BRASIL, 2005; PISANI *et al.*, 1999).

Para a avaliação da magnitude do problema, as análises têm priorizado as estimativas da taxa bruta de mortalidade por 100.000 habitantes. A taxa de mortalidade mundial por câncer de mama é de 13,3:100.000 habitantes, havendo diferenças entre países industrializados desenvolvidos e aqueles em desenvolvimento, cujas taxas brutas correspondem a 30,9:100.000 e 8,9:100.000 habitantes respectivamente. Ferlay diz que as maiores taxas estão na Europa, América do Norte e Austrália (FERLAY *et al.*, 2004).

A taxa mais elevada de mortalidade nesses países é explicada pelo aumento da expectativa de vida da população feminina, e portanto, maior

número de mulheres na pós-menopausa, prolongadamente expostas aos fatores de risco, tais como ambientais e estilo de vida da população. Para Ghafoor também tem sido referida a difusão do uso da terapia hormonal e a maior prevalência de obesidade nessa população (GHAFOOR *et al.*, 2003).

No Brasil, entretanto, tais informações raramente estão disponíveis em âmbito nacional ou regional. Tal como em vários países em desenvolvimento, no Brasil não se conhece o número real de casos novos que são diagnosticados a cada ano pelos serviços de saúde, em função da ausência de um sistema de registro de câncer que cubra todo território nacional. Isso aumenta a importância das estimativas de incidência e permite o planejamento, a organização e o aprimoramento das ações para prevenção e controle do câncer de mama.

O Instituto Nacional do Câncer estima para o ano de 2006, 48.930 casos novos de câncer de mama, sendo 7.120 na região Nordeste, que corresponde a uma taxa bruta de 27,16:100.000 mulheres (BRASIL, 2005). Nos estados da Paraíba e de Pernambuco, as estimativas da doença seguem padrões semelhantes ao mundial e ao brasileiro, como o câncer mais incidente em mulheres, exceção feita ao câncer de pele não-melanômico. Para o estado da Paraíba, no ano de 2006, estima-se diagnóstico de 350 novos casos. Isso corresponde à taxa bruta de 19,97:100.000 mulheres, menor que os 1.930 novos casos, estimados para o estado de Pernambuco, cuja taxa bruta é de 44,03:100.000 mulheres. Desses casos, 150 casos novos e 750 casos novos, devem ocorrer nas respectivas capitais (BRASIL, 2005).

A natureza multifatorial do câncer de mama é amplamente reconhecida, mas seus determinantes permanecem objeto de pesquisa e de controvérsia. Assim, há o consenso quanto à ação de fatores genéticos, hormonais, nutricionais, morfológicos e relacionados à exposição à radiação (DUMITRESCU; COTARLA, 2005) .

O artigo em questão se propõe fazer uma revisão sobre os fatores de risco para câncer de mama, com ênfase na síndrome metabólica.

Fatores de risco para câncer de mama

As alterações do equilíbrio de controle hormonal, de acordo com Dumitrescu e Cotarla, por aumento da concentração dos hormônios estimulantes (estradiol, progesterona, insulina, cortisol e hormônio do crescimento) ou redução dos hormônios antagonistas do crescimento celular (prolactina e ocitocina), podem estar implicadas na carcinogênese (DUMITRESCU; COTARLA, 2005). Devido à alta taxa de proliferação de lóbulos e ácinos, durante o ciclo menstrual e na gestação, uma célula com alteração de DNA sofrerá múltiplas mitoses e pode levar a fenótipos de malignidade. Assim, todo processo fisiológico ou exógeno (terapia hormonal, histerectomia e ooforectomia em idade jovem, multiparidade, lactação prolongada), capaz de reduzir os níveis séricos dos hormônios estimulantes, atua como fator de proteção ao câncer de mama (CALLEFI, 1999; DUMITRESCU; COTARLA, 2005)

De acordo com a *American Council on Science and Health*, os fatores de risco são classificados em quatro categorias, conforme as evidências científicas que embasam cada um (MAKANEM; MUÑOZ, 2002; MORGAN; GLADSON, 1998):

- Fatores de risco estabelecidos - comprovados por estudos científicos, metodologicamente corretos e controlados: sexo, idade, antecedentes pessoais de câncer de mama, antecedentes familiares, história de doenças benignas proliferativas, exposição prolongada a estrógenos endógenos, exposição a radiações ionizantes e obesidade pós-menopausa.

- Fatores de risco aparentes – referidos por uma grande parte dos estudos, não se pode afirmar com segurança uma relação causal com o câncer de mama: nuliparidade, terapia hormonal e uso de contraceptivo hormonal.

- Fatores de risco controversos - sobre os quais há evidências que apóiam e outras que negam sua relação com o câncer de mama: lactação, uso de dietilestilbestrol, aborto, dieta rica em gordura, ingestão de álcool e tabagismo.

- Fatores de risco especulativos - são aqueles para os quais existem poucos estudos que confirmem sua relação com o câncer de mama, mas essa relação é fisiologicamente plausível: uso de fitoestrógenos, exposição a xenoestrógenos, obesidade pré-menopausa, exposição a radiações eletromagnéticas em ambiente ocupacional ou doméstico, volume mamário e traumatismo mamário.

Em relação a esses fatores de risco, são pertinentes algumas considerações. O câncer de mama é predominantemente uma doença do sexo feminino, devido às características de hormônio dependência para o desenvolvimento desse órgão, no entanto, pode ocorrer em homens. Jemal diz que nos Estados Unidos, em 2005, foram estimados 212.930 novos casos, dos quais 0,8% em homens; e dos 40.870 óbitos, 1,1% nesse sexo (JEMAL *et al.*, 2005). Em relação à idade, a incidência é crescente, e potencializada pela concomitância de outros fatores de risco, principalmente após a menopausa. A probabilidade de uma mulher de 30 anos desenvolver carcinoma de mama é de 1:2400; se tiver 50 anos, é de 1:58. No entanto se nessa idade tiver antecedente familiar de primeiro grau de câncer de mama, a chance aumenta para 1:2 (FIGUEIRA FILHO *et al.*, 2002; MAKANEN; MUÑOZ, 2002). Além dos antecedentes ou descendentes de primeiro grau (mãe, irmã e filha) com câncer de mama (BERRINO; MICHELI; BELLATI, 2002), admite-se hoje o aumento de risco quando da existência de parentes de segundo grau (BRUMINI, 2001; SOUZA *et al.*, 1998b). A ampliação da linhagem de risco foi consequência dos avanços em biologia molecular.

Para Pascalicchio alterações genéticas, como mutações dos genes oncosupressores BRCA-1, BRCA-2 e BRCA-3, estão associadas a esse tipo de neoplasia, pois 50% a 70% dos casos de carcinomas mamários são positivos para BRCA-1, 15% a 20% para BRCA-2 e 1% para BRCA-3

(PASCALICCHIO; FRISTACH; BARACAT, 2001). Esse conhecimento teve numerosas implicações sociais e médicas, porque, segundo Honrado, o conhecimento de ser portadora do gen mutante BRCA originou um estado de quase pânico em mulheres de países desenvolvidos que têm acesso à determinação, principalmente quando na presença de história familiar de câncer de mama (HONRADO; BENITEZ; PALACIOS, 2005).

Veronesi *et al.*, em 2005, comprovam que a positividade para BRCA se associa a um prognóstico igual, ou melhor, do que pacientes BRCA negativo (*wild type* – WT). Segundo esses autores, o antecedente familiar de câncer de mama, por si só, não exerce impacto sobre o prognóstico, e sugere não ser o câncer de mama uma característica autossômica dominante, mas, sim, uma mutação adquirida. A teoria da mutação adquirida tem sido considerada plausível, já que uma paciente portadora de câncer de mama tem uma probabilidade de quase 1%, a cada ano de segmento, de desenvolver novo câncer na mama contralateral, probabilidade essa correspondente à de novas mutações (COLDITZ; ROMER, 2000; HONRADO; BENITEZ; PALACIUS, 2005). Tavassoli relata também que apenas aproximadamente 20% das mulheres com câncer de mama referem esse antecedente e cerca de 5% desses casos estão relacionados à característica autossômica dominante (TAVASSOLI, 1999).

Uma grande variedade de modificações morfológicas pode ocorrer nas mamas, tanto fisiológicas, durante o desenvolvimento mamário, quanto patológicas. A relação entre essas modificações e o risco para o desenvolvimento de câncer já foi estabelecida. Quanto às hiperplasias, esse risco varia de 1,9, na ausência de atipia, para 5,3 na presença de atipia (DUPONT; PAGE, 1985; DUPONT *et al.*, 1999), e para 11 vezes quando além da presença de atipia há relato de câncer de mama em antecedente ou descendente de primeiro grau (DE VITA; HELLMAN JR; ROSENBERG, 2005).

Em relação à exposição de radiação, o aumento de risco de câncer de mama é diretamente proporcional à dose e inversamente proporcional à idade da mulher no momento de exposição. Há, portanto, para

De Vita e To Kunagam, dois períodos de maior risco: na puberdade e entre 40 e 50 anos de idade (DE VITA; HELLMAN JR; ROSENBERG, 2005; TO KUNAGAM *et al.*, 1993).

Pelo fato de a mama apresentar quatro períodos fisiológicos distintos e hormônio dependentes, quais sejam: puberdade e menarca, gestacional, lactacional pós-parto e menopausa, as alterações, ocorridas nesses períodos, podem atuar como fator de risco ou de proteção para o câncer de mama. Isso ocorre quando essas alterações se expõem a estrógenos endógenos por maior período de tempo ou reduzem essa exposição. Michels diz que os fatores reprodutivos, menarca precoce, idade avançada ao primeiro parto e menopausa tardia constituem fatores de risco, porque expõem a mama à ação estrogênica por mais tempo, enquanto que a lactação por tempo prolongado tem sido aventada como fator de proteção em alguns estudos, provavelmente pela redução do número de ciclos ovulatórios (MICHELS *et al.*, 1996).

Alguns aspectos dos fatores reprodutivos sobre o risco de câncer de mama merecem detalhamento. Berrino afirma que mulheres que tiveram sua primeira menstruação antes dos 13 anos de idade, têm risco relativo dobrado, em relação àquelas cuja menstruação apareceu após essa idade. Assim como mulheres cujos ciclos menstruais foram interrompidos após os 55 anos de idade, têm um risco duas vezes maior, que aquelas com menopausa antes dos 45 anos de idade, tenha sido esta interrupção natural ou artificial (BERRINO; MICHELI; BELLATI, 2002). Na Europa, atualmente, tem-se considerado a menopausa antes dos 35 anos de idade como fator de proteção pelo fato de mais precocemente as mulheres estarem sendo submetidas a histerectomia e ooforectomia bilateral. Lembra Dumitrescu e Cotarla, mesmo a ooforectomia unilateral antes dos 45 anos de idade, atua como fator de proteção (DUMITRESCU; COTARLA, 2005).

Quanto à idade ao primeiro parto a termo, a idade antes do 18 anos (BERRINO; MICHELI; BELLATI, 2002) e a duração da gestação igual ou maior que 40 semanas (VATTEN *et al.*, 2002) são fatores de proteção. No

entanto a primeira gestação depois dos 35 anos de idade expõe a mulher a um risco idêntico ao das nulíparas (DUMITRESCU; COTARLA, 2005).

Em relação à lactação como fator de proteção para o câncer de mama, admite-se que o período maior que 12 meses reduz o risco relativo em 4,3% e adicionalmente reduz em 7% a cada concepto. Para Dumitrescu e Cotarla esse fato tem sido explicado tanto pela maturação plena da glândula mamária e, pelo menos em parte, pelo decréscimo da atividade proliferativa epitelial, quanto pela redução das concentrações de estrógeno, progesterona e hormônio do crescimento que estão presentes no período lactacional (DUMITRESCU; COTARLA, 2005)

A associação entre uso de esteróides sexuais exógenos e risco de desenvolver câncer de mama também apresenta algumas controvérsias. Marchbanks *et al.*, em 2002, estimam risco relativo de 1 para mulheres em uso de contraceptivo oral e de 0,9 para mulheres com história de uso, indicando que entre mulheres de 35 a 64 anos de idade o uso das formulações de contraceptivos orais não se associa ao aumento do risco de câncer de mama. No entanto esse resultado difere da metanálise realizada pelo *Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer* (1996), no qual encontram risco relativo de 1.3 e esse aumento do risco parece estar relacionado ao uso prolongado da pílula combinada independente da dose, da idade de início do uso, do tempo de uso e da idade do diagnóstico ou história familiar para câncer de mama.

No entanto em 2006, artigo de revisão, ao analisar as pesquisas mais recentes sobre exposição a estrógeno e risco de câncer de mama, conclui haver um aumento pequeno, mas significativo desse risco com o uso de reposição estrogênica, isso independente de ser contraceptivo oral ou reposição hormonal. O artigo expõe os mecanismos de carcinogênese mamária causados por estrógenos, provavelmente por efeito genotóxico, presença de metabólitos mutagênicos e estimulação do crescimento tecidual, interferindo nos processos de iniciação, promoção e progressão da carcinogênese (LORINCZ; SUKUMAR, 2006).

Colditz e Romer relatam que a maioria dos trabalhos demonstra que a terapia hormonal não aumenta a incidência de câncer de mama, quando utilizado por período igual ou inferior a 10 anos. No entanto quando o período aumenta para 10 a 15 anos, a terapia hormonal oferece pequeno risco (COLDITZ; ROMER, 2000), que aumenta após o uso por 15 anos. Bernstein (2002), numa metanálise de 51 estudos epidemiológicos sobre terapêutica hormonal substitutiva, conclui que o risco aumenta em 2,2% a cada ano de uso, com efeito cumulativo mais esperado em mulheres entre 50 a 75 anos de idade, do que aquelas que nunca usaram a terapia hormonal. Apesar dos benefícios do alívio dos sintomas menopausais, incluindo estabilidade vasomotora, disfunção sexual, alteração de humor, sensação de fadiga e alterações na pele, assim como a redução do risco de fratura, estudos realizados entre 2003 e 2004, com segmento de até 11 anos, têm confirmado o aumento do risco de câncer de mama em usuárias de terapia hormonal (WARREN; HALPERT, 2004).

Uma associação positiva entre a ingestão de álcool e essa neoplasia maligna vem sendo demonstrada, assim sendo, o risco fica diretamente proporcional ao volume da ingestão, a partir de uma dose igual ou maior que duas unidades por dia (DUMITRESCU; COTARLA, 2005). No entanto, Zhang *et al.*, em 1999, analisando 2.764 mulheres seguidas por mais de 40 anos e 2.284, acompanhadas por mais de 24 anos, que compuseram estudo de Framingham, concluem que o baixo consumo de álcool ou de qualquer tipo de bebida alcoólica não se associa ao aumento do risco de câncer de mama.

Quanto ao tabagismo, sua relação com o câncer de mama é controversa, com risco relativo discretamente diferente de 1, para mais ou para menos. Na visão de Berrino admite-se que o tabaco pelo seu efeito antiestrogênico reduza o risco de câncer de mama, e que esta inconsistência na relação com a maior frequência de consumo de tabaco por mulheres de classe social elevada, que são as de maior risco (BERRINO; MICHELI; BELLATI, 2002).

Síndrome metabólica como fator de risco para câncer de mama

Além desses fatores de risco outros têm sido investigados isolados ou associados, tais como a obesidade, a resistência insulínica e a dislipidemia, que também integram os critérios diagnósticos da síndrome metabólica.

Estudos epidemiológicos, iniciados na década de 1970, indicam que a obesidade contribui para o aumento de incidência de diversos tipos de câncer, dentre os quais o câncer de mama em mulheres na menopausa (CALLE *et al.*, 2003; DUMITRESCU; COTARLA, 2005; FEIGELSON *et al.*, 2004; LEE *et al.*, 2005). A obesidade tem sido considerada a causa de 15% a 20% de todos os cânceres nos Estados Unidos, e de 22,6% dos casos de câncer de mama, com o risco relativo de 1,5 para mulheres pós-menopáusicas com índice de massa corpórea maior que 30 kg/m² (CALLE; KAAKS, 2004).

Essa associação é especialmente importante quando se considera que a obesidade é um problema de saúde pública mundial, a qual, no Brasil, de acordo com a Fundação Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (2002), 40% da população apresenta sobrepeso ou obesidade, favorecendo ao aumento da incidência dessa neoplasia maligna.

A relação entre obesidade, câncer de mama e *status* menopausal depende do metabolismo de lipídeos devido à conversão de androstenediona em estrona e estradiol, no tecido adiposo periférico, o que favorece a exposição prolongada do tecido mamário a esses hormônios. Em mulheres, nas fases pré-puberal e puberal e nas pré-menopáusicas com sobrepeso, os níveis de estrogênio podem ter um efeito direto de proteção (BAER *et al.*, 2005; WEIDERPASS *et al.*, 2004). A exposição precoce poderia aumentar a expressão de oncogenes supressores, como o BRCA1, induzindo a diferenciação de células mamárias imaturas em estruturas ductais maduras por estimular o fator de crescimento epitelial. Assim, declara Baer *et al.* (2005), nas mulheres jovens, altos níveis de estrogênio podem ser protetores para mamas, dados a baixa probabilidade de terem células malignas, que se torna diferente

do perigo que oferece as mulheres mais velhas, cujas mamas têm maior probabilidade de portar células mutadas.

Muitos estudos sobre obesidade constataam a relação com o carcinoma de mama em mulheres na menopausa (BORUGIAN *et al.*, 2003; KUHL, 2005; STOLL, 1999; ROSE; KOMNINOV; STEPHENSON, 2004; TRENTAM-DIETZ *et al.*, 2000). Os mecanismos que conectam essa associação envolvem os efeitos endócrinos e metabólicos da obesidade e as conseqüentes alterações que eles induzem na produção de peptídeos e hormônios esteróides. O aumento da adiposidade influencia a síntese e a viabilidade dos hormônios esteróides sexuais por meio de pelo menos três mecanismos. Primeiro, o tecido adiposo aumenta a conversão de andrógenos; segundo, a obesidade ocasiona a redução da síntese da globulina carreadora de hormônios esteróides (SHBG); e, finalmente, a própria hiperinsulinemia pode levar ao aumento da síntese de andrógenos ovarianos, como ocorre em mulheres com síndrome dos ovários policísticos (CARVALHEIRA; SAAD, 2006; YAGER; DAVIDSON, 2006). Baer *et al* (2005) anuncia que esses fatores levam ao aumento da biodisponibilidade dos estrógenos que irão atuar sobre o tecido mamário maduro com maior probabilidade de portar células mutadas.

Estados de hiperinsulinemia com resistência à insulina são freqüentemente associados à proliferação celular anormal, com conseqüente elevação do risco para algumas neoplasias, entre elas o câncer de mama (LAWLOR; SMITH; EBRAMIM, 2004; MALIN *et al.*, 2004; SINAGRA *et al.*, 2002).

Enquanto a relação entre peso corporal e câncer de mama já está bem estabelecida, ainda faltam dados sobre os períodos da vida de ganho ponderal e sobre o mecanismo biológico associando esse ganho de peso ao câncer. De qualquer modo, Trentham-Dietz *et al.*, em 2000, diz que já existem evidências suficientes para prevenir o ganho ponderal na vida adulta, de modo a reduzir o risco de câncer de mama na pós-menopausa.

Segundo Schineider *et al.* (2006), os estudos sobre obesidade, desde a década de 1940, consideram importante a análise da distribuição da

gordura corporal, porque os riscos de doenças cardiovasculares e metabólicas estão mais relacionados à obesidade andróide ou abdominal do que à obesidade ginecóide ou corporal.

Devido à associação entre a obesidade abdominal androgênica, resistência insulínica e a hiperinsulinemia, se tem quantificado a obesidade abdominal pela aferição da circunferência abdominal, como também por métodos de imagem como tomografia computadorizada ou ressonância magnética.

De acordo com Zeleniuch-Jacquotte et al. (2004) os estudos quantitativos de obesidade abdominal permitiram comprovar a associação positiva entre seu aumento, os níveis séricos de testosterona livre e a relação inversamente proporcional com os níveis séricos de SHBG, assim como com a resistência à insulina, os elevados níveis séricos de triglicérides e risco cardiovascular.

A insulina é o principal regulador da síntese hepática de SHBG e também estimula a produção ovariana de androgênios. Isso parece interferir sobre o catabolismo dos triglicérides por favorecer a ativação da lipoproteinolipase, cuja ação acarreta altas concentrações de ácidos graxos livres. Com isso, a ligação entre os esteróides sexuais e a proteína carreadora é desfavorecida, o que aumenta a disponibilidade dos hormônios não-ligados ao órgão-alvo. Esse mecanismo parece explicar como a obesidade abdominal se associaria a hiperinsulinemia, sem alterar as concentrações hormonais sistêmicas (BERRINO; MICHELI; BELLATI, 2002).

O termo “resistência insulínica” refere-se a qualquer diminuição da atividade biológica da insulina. Pode ocorrer de forma fisiológica, como na puberdade e na gravidez; por iatrogenia, devido ao uso de diversas drogas como β -bloqueadores, corticóides, diuréticos, hormônio do crescimento, ácido nicotínico etc.; e por processo patológico, sendo influenciada pela carga genética, por hábitos alimentares e sedentarismo (FORD; GILES; DETZ, 2002; LINDSAY; HOWARD, 2004).

Essa resistência insulínica tem sido considerada como o substrato comum da síndrome metabólica, cujos componentes principais são: hipertensão arterial sistêmica, obesidade abdominal, dislipidemia, hiperglicemia, e, como componentes secundários, hiperandrogenismo, microalbuminúria, hiperuricemia e diminuição da fibrinólise (BLAHA; ELASY, 2006; GRUNDY *et al.*, 2005; SINAGRA *et al.*, 2002; TEIXEIRA; MACHADO, 2001).

A síndrome metabólica tem sido considerada uma pandemia de proporções alarmantes (FORD; GILES; DETZ, 2002; LYNDSEY; HOWARD, 2004). Segundo esses autores estima-se que 23% da população adulta dos Estados Unidos da América e entre 50% a 60% da população acima de 50 anos de idade tem Síndrome Metabólica (SM).

Baseado em Blaha e Elasy (2006), a prevalência da Síndrome Metabólica depende, em grande parte, da abordagem epidemiológica devido a diferenças relacionadas com sexo, faixa etária, origem étnica e estilo de vida. Assim como dos componentes da síndrome empregados em seu diagnóstico, já que na maioria das síndromes necessariamente nem todos estão expressos em todos os indivíduos. Para esses autores existem alguns desencontros na conceituação de Síndrome Metabólica, pois não há consenso internacional firmado. Por isso, cada grupo de pesquisadores adota um conjunto de comorbidades distintas, o que dificulta a comparação dos resultados dos estudos.

Em uma conferência em 1988, Reaven denominou de síndrome "X" a associação existente entre indivíduos com os mesmos fatores de risco. O denominador comum era representado pela resistência à insulina. Sendo assim, foi sugerido cinco conseqüências, todas elas com um maior risco de doença cardiovascular, tais como: intolerância à glicose, hiperinsulinemia, aumento de triglicérides, diminuição do colesterol HDL e hipertensão arterial. A obesidade e a diminuição da atividade física aumentam a resistência à insulina e, portanto, pioram a síndrome. Entretanto, ela pode ser encontrada em indivíduos sãos, com peso normal e tolerância à glicose.

Em 1998, Organização Mundial de Saúde (OMS) propôs a denominação de Síndrome Metabólica quando o indivíduo apresentar alguns marcadores de resistência à insulina (teste de tolerância à glicose, diabetes *mellitus* tipo II, etc.) associada a dois ou mais fatores de riscos adicionais: pressão arterial elevada ($\geq 140/90$ mmHg), hipertrigliceridemia (≥ 150 mg/dL), colesterol HDL baixo (< 39 mg/dL), obesidade central (relação cintura/quadril $> 0,85$ para mulheres e/ou índice de massa corpórea > 30 kg/m²), microalbuminúria (excreção > 15 Hg/min ou relação albumina: creatinina na urina > 30 mg) (GRUNDY *et al.*, 2005; TUNSTALL-PEDOE *et al.*, 1999).

Em 1999, o grupo Europeu para Estudo da Resistência Insulínica fez algumas modificações. De acordo com Grundy *et al.* (2005), esse grupo deu mais relevância aos níveis plasmáticos de insulina elevados (P_{75}) para fazer o diagnóstico, sendo associado a presença de mais dois fatores de risco, selecionados dos seguintes: hipertensão arterial ($\geq 140/90$ mmHg), obesidade (circunferência abdominal ≥ 80 cm), hipertrigliceridemia (≥ 150 mg/dL), baixos níveis de HDL-colesterol (< 39 mg/dL) e hiperglicemia (exceto DM2). Segundo esse grupo indivíduos com DM2 deveriam ser excluídos, já que a resistência à insulina era vista como um fator de risco para DM.

Um grupo de especialistas pertencentes ao Programa Nacional de Educação em Colesterol (NCEP), nos Estados Unidos, apresentou outra versão para a definição da síndrome. Seria feito diagnóstico quando estivessem presentes três ou mais dos seguintes fatores: obesidade abdominal (circunferência abdominal ≥ 88 cm), hipertrigliceridemia (≥ 150 mg/dL), colesterol HDL baixo (< 50 mg/dL), hipertensão arterial ($\geq 130/85$ mm/Hg), e hiperglicemia (glicemia de jejum > 110 mg/dl ou DM2) (GRUNDY *et al.*, 2005; NCEP, 2002).

Em 2003, a Associação Americana de Endocrinologia Clínica voltou a colocar o problema primordial como sendo a resistência a insulina. Os maiores critérios eram intolerância a glicose, triglicérides elevados (≥ 150 mg/dl), HDL-colesterol baixo (< 50 mg/dl), hipertensão arterial ($\geq 130/85$ mmHg) e obesidade (IMC ≥ 25 kg/m²). Não determinou o número específico de fatores para dar o diagnóstico, que ficou a critério clínico. Outros fatores são levados

em consideração: história familiar de doença aterosclerótica cardiovascular ou DM2, síndrome de ovários policísticos e hiperuricemia. E anuncia Grundy *et al.* (2005), de acordo com este grupo, uma vez que o indivíduo apresente DM2, o termo resistência insulínica não mais se aplica (GRUNDY *et al.*, 2005).

Recentemente, a Federação Internacional sobre Diabetes, em 2005, com membros do antigo grupo da OMS de 1998, tornou obrigatória a presença de obesidade abdominal, por considerar que esta se encontra tão relacionada com a resistência à insulina, que outras dosagens mais difíceis de realizar tornam-se desnecessárias. Obesidade abdominal mais dois fatores adicionais do NCEP-ATP III dão o diagnóstico, ressaltando que para cada nacionalidade ou etnia determinam-se os parâmetros específicos para diagnosticar essa obesidade abdominal. Assim, para europeus e asiáticos, sugeriu para medida de circunferência da cintura os valores 80 cm e, para japonesas, 90 cm. Contudo, a hiperglicemia teria valores de padrões mais baixos a serem considerados (≥ 100 mg/dL) ou diabetes *mellitus* tipo 2 diagnosticados previamente (GRUNDY *et al.*, 2005).

Outros critérios metabólicos estão em pesquisa, são elas: medida da distribuição abdominal da gordura, característica da dislipidemia, método de avaliação da resistência à insulina (níveis de insulina, HOMA), avaliação da disregulação vascular, tais como, a microalbuminúria, do estado proinflamatório (proteína C reativa, interleucina) e protrombótico (fatores fibrinolíticos e de coagulação). Esses fatores podem auxiliar na predição de complicações cardiovasculares e diabetes tipo 2.

Atualmente, o critério diagnóstico mais utilizado é o do NCEP – ATP III (*Third Report of the National Cholesterol Education Program*), pois é o mais simples, e não destaca um único critério como sendo o principal (GRUNDY *et al.*, 2005; NCEP, 2002). Vários estudos estão sendo realizados para avaliar os critérios de ATP III como parâmetro diagnóstico dessa síndrome, sendo a principal mudança, a diminuição dos níveis de glicemia de 110mg/dl para 100mg/dl como definição de intolerância à glicose (GRUNDY *et al.*, 2005). É importante perceber que a maioria, ou seja, nem todos os

indivíduos identificados por tais critérios são insulinoresistentes e desses, nem todos preenchem três ou mais critérios (GUASTAMACCHIA *et al.*, 2004).

Atualmente, à exceção da resistência insulínica, cada um dos componentes da síndrome metabólica tem tratamento voltado para o alcance de metas específicas de bom controle. As opções terapêuticas são: reeducação alimentar, perda ponderal, aumento da atividade física, metformina e glitazonas, e se necessário, terapêutica medicamentosa para hipertensão arterial e dislipidemia.

A dieta dos países ocidentais ricos, onde o carcinoma de mama é mais freqüente, caracteriza-se por um elevado aporte calórico, sendo rica em gorduras, preferencialmente de gordura saturada de origem bovina, de proteínas e açúcares refinado (BERRINO; MICHELI; BELLATI, 2002). A probabilidade biológica da relação baseia-se nos efeitos endócrinos-metabólicos dessa dieta, que favorecem a obesidade e a resistência à insulina (com conseqüente aumento dos níveis plasmáticos dos diversos esteróides sexuais e de sua disponibilidade nos órgãos-alvo), e pobre em alimentos integrais. Tudo isso leva ao aumento da circulação êntero-hepática e redução da excreção fecal dos estrogênios, e menor disponibilidade dos fitoestrogênios que são potencialmente protetores (ADLER CREUTZ, 1990).

Para Grundy *et al.* (2005) faz-se necessário a implantação de uma dieta com baixos níveis de gorduras saturadas, gorduras trans, colesterol, sódio e açúcares simples. Dieta que deve ter grandes quantidades de frutas, vegetais, grãos e peixe. A gordura deve representar apenas 25% a 35% do total de calorias da dieta.

Ainda, segundo esse autor, o aumento na atividade física também tem efeito benéfico nos fatores de risco metabólico. Recomenda-se no mínimo 30 minutos de exercícios moderados por dia. No entanto indivíduos com síndrome metabólica devem ir além, já que mais exercícios aumentam os benefícios, logo se recomenda nesse caso, no mínimo, 60 minutos de exercícios todos os dias.

Quando em níveis muito elevados, sem controle, com dieta adequada e atividade física, deve ser instituída terapêutica medicamentosa para hipertensão arterial (com inibidores da ECA, bloqueadores dos receptores de angiotensina, e, em último caso, diuréticos) e dislipidemias (com estatinas ou fibratos).

É pouco justificável, no presente momento, em que a resistência insulínica é vista como fator de risco para várias neoplasias (BONORA *et al.*, 2002; HAFNER *et al.*, 1999; HANLEY *et al.*, 2002), que existem meios eficazes, baratos e precisos para o seu diagnóstico e mensuração (DE FRONZO; TOBIN; ANDRES, 1979; GRUNDY *et al.*, 2005; HREBICEK *et al.*, 2002; MATSUDA; DE FRONZO, 1999; STUMVOLL *et al.*, 2000; SBH, 2004; TURNER *et al.*, 1979), que o tratamento medicamentoso se mostra eficaz em reduzir os marcadores de risco cardiovascular (CHU *et al.*, 2002) e a incidência de diabetes (BUCHANAN *et al.*, 2002; DPP, 2000; GRUNDY *et al.*, 2005; SBH, 2004), drogas como metformina e glitazonas sejam vistas, meramente, como redutoras de glicemia e tenham suas dosagens ajustadas pela melhora da glicemia e não como drogas que reduzem a resistência insulínica e que devem ter seu ajuste feito com base na melhora dessa resistência, ou seja, avaliada pelos índices próprios para esse fim. Também é possível que drogas antiobesidade e cirurgia bariátrica não estejam sendo comumente oferecidas como opções terapêuticas a pacientes de alto risco, apesar de a obesidade central ser a principal responsável pelo surgimento da resistência insulínica e que a perda de 28Kg, determinada pela cirurgia bariátrica, foi capaz de prevenir 90% dos casos de diabetes no SOS *Study*, provavelmente por uma marcante diminuição da insulinoresistência (SJOSTROM *et al.*, 1999).

A insulinoresistência é hoje um problema de saúde pública e sua magnitude cresce na velocidade em que pioram os hábitos alimentares e aumenta o sedentarismo. Mesmo com a existência de diversos estudos, que mostram a resistência insulínica/síndrome metabólica como uma condição tratável através de mudanças nos hábitos alimentares, atividades física, usos de drogas e perda de peso (CHU *et al.*, 2002; ERIKSSON; LINDGÄRDE, 1991; GRUNDY *et al.*, 2005; PAN, 1997; SBH, 2004; SCHNEIDER *et al.*, 2006;

SJOSTROM *et al.*, 1999), essa permanece sendo subdiagnosticada e subtratada. Conseqüentemente, segundo Einhorn (2003), leva a grande parcela da população a permanecer sob alto risco de desenvolvimento de determinadas patologias, como é o caso do câncer de mama. Ainda, seguindo também esse pensamento, Schneider *et al.*, em 2006, apresentam como grande valor do diagnóstico da síndrome metabólica a identificação de pacientes com risco aumentado para desenvolvimento de determinadas patologias, que poderiam se beneficiar com mudanças no estilo de vida ou da terapia farmacológica.

Referências Bibliográficas

ADLER CREUTZ, H. Western diet an diseases: some hormonal and biochemical mechanisms and associations. Scand. **J Clin Lab Invest**, v. 201, p. 3, 1990.

BAER, H. J.; COLDITZ, G. A.; OSNER, B.; MICHELS, K. B.; RICH-EDWARDS, HUNTER, D. J.; WILLET, W. C. Body fatness during childhood and adolescence and incidence of breast cancer in premenopausal women: a prospective cohort study. **Breast Cancer Res**, v. 7, p. R314-R325, 2005.

BERNSTEIN, L. Epidemiology of endocrine-related risk factors for breast cancer. **J Mammary Gland Biol Neoplasia**, v. 7, n. 1, 2002.

BERRINO, F.; MICHELI, A.; BELLATI, M. C. Epidemiologia do carcinoma de mama. In: VERONESI, V. *et al.* **Mastol Oncol**. Rio de Janeiro: Medsi, 2002. cap. 2. p. 24-41.

BLAHA, M.; ELASY, T. A. Clinical use of the metabolic syndrome: why the confusion? **Clin Diabetes**, v. 24, n. 3, p. 125-130, 2006.

BONORA, E. TARGHER, G.; FORMENTINI, G.; CALCATERRA F.; LOMBARDI, S.; MARINI, F. *et al.* HOMA-estimated insulin resistance is an independent predictor of cardiovascular disease in type 2 diabetic subjects – Prospective data from the Verona diabetes complication study. **Diabetes Care**, v. 25, p. 1135-1141, 2002.

BORUGIAN, M. J.; SHEPS, S. B.; KIM-SING, C.; OLIVOTTO, I. A.; VAN PATTEN, C.; DUNN, B. P.; *et al.* Waist-to-hip ratio and breast cancer mortality. **Am J Epidemiol**, v. 158, n. 10, p. 963-968, 2003.

BRASIL - INCA. Instituto Nacional do Câncer. **Estimativa 2006 – incidência de câncer no Brasil**. 2005. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativas/2006/tabelaregiones.asp?ID=3>. Acesso em: 07/02/2007.

BRUMINI, R. Câncer no Brasil: dados histopatológicos 1976-1980. RJ. Campanha nacional de combate ao câncer – Ministério da Saúde – 1982. In: PASCALICCHIO, J. C.; FRISTACHI, C. E.; BARACAT, F. F. Câncer de mama: fatores de risco, prognósticos e preditivos. **Rev Bras Mastol**, v. 11, n. 2, p. 71-84, 2001.

BUCHANAN, T. A.; XIANG, A. H.; PETERS, R. K.; KJOS, S. L.; MARROQUIN, A.; GOICO, J.; *et al.* Preservation of pancreatic beta-cell function and prevention of type 2 diabetes by pharmacological treatment of insulin resistance in high-risk Hispanic women. **Diabetes**, v. 51, p. 2796-2803, 2002.

CALEFFI, M. Avaliação do risco genético-hereditário. In: BARROS, A. C. S. D. *et al.* **Mastologia Condutas**. Rio de Janeiro: Revinter, 1999. cap. 41. p. 204-209.

CALLE, E. E.; KAAKS, R. Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. **Nature Reviews**, v. 4, n. 579, 2004.

CALLE, E. E.; RODRIGUEZ, C.; WALKER-THURMOND, K.; THUN, M. J. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. **N Engl J Med**, v. 348, p. 1625-1638, 2003.

CARVALHEIRA, J. B. C.; SAAD, M. J.A. Doenças associadas à resistência à insulina/hiperinsulinemia, não incluídas na síndrome metabólico. **Arq Bras de Endocrin & Metab**, v. 50, n. 2, 2006.

CHU, N. V.; KONG, A. P.; KIM, D. D.; ARMSTRONG, D.; BAXI, S.; DEUTSCH, R.; CAULFIELD, M.; MUDALIAR, S. R.; REITZ, R.; HENRY, R.R. REAVEN, P.D. Differential effects of metformin and troglitazone on cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes. **Diabetes Care**, v. 25, p. 542-549, 2002.

COLDITZ, G. A.; ROMER, B. Cumulative risk of breast cancer to age 70 years according to risk factor status: data from the nurses health study. 1. **Am J Epidemiol**, v. 153, n. 10, p. 950-964, 2000.

COLLABORATIVE GROUP ON HORMONAL FACTORS IN BREAST CANCER: Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53.387 womens with breast cancer and 100.239 womens without breast cancer from 54 epidemiological studies. **Lancet**, v. 347, p. 1713-1727, 1996.

DE FRONZO, R.; TOBIN, J.; ANDRES, R. Glucose clamp test technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. **Am J Physiol**, v. 237, p. 214-223, 1979.

DE VITA, D. T.; HELLMAN Jr, S.; ROSENBERG, S.A. **Cancer principles & practice of gynecology**. 7. ed. Philadelphia PA: Lippincott Williams & Williams, 2005.

DPP. The Diabetes Prevention Program. Baseline characteristics of the randomized cohort: The Diabetes Prevention Program Research Group. **Diabetes Care**, v. 23, p. 1619-1629, 2000.

DUMITRESCU, R. G.; COTARLA, I. Understanding breast cancer risk – where do we stand in 2005? **J Cell Mol Med**, v. 9, n. 1, p. 208-221, 2005.

DUPONT, W. D.; PAGE, D. L. Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. **N Engl J Med**, v. 312, p. 146-151, 1985.

DUPONT, W. D.; PAGE, D. L.; PARL, F. F.; PLUMMER JR, W. D.; SCHUYLER, P. A.; KASAMI, M.; JENSER, R. A. Estrogen replacement therapy in women with a history of proliferative breast disease. **Cancer**, v. 85, n. 6, p. 1277-1283, 1999.

EINHORN, D. American College of endocrinology position statement on the insuline resistens syndrome. **Endocr Pract**, v. 9, supp. 2, p. 5-21, 2003.

ERIKSSON, K. F.; LINDGÄRDE, F. Prevention of type 2 diabetes mellitus by diet and physical exercise: the 6-year Malmo feasibility study. **Diabetologia**, v. 34, p. 891-898, 1991.

FEIGELSON, H. S.; JONAS, C. R.; TERAS, L. R.; THUN, M. J.; CALLE, E.E. Weight gain, body mass index, hormone replacement therapy and postmenopause breast cancer in large prospective study. **Cancer Epidemiol, Biomarkers & Prevention**, v. 13, p. 220-224, 2004.

FERLAY, J.; BRAY, F.; PISANI, P.; PARKIN, D. M. Globocan 2002 – cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. Iarc cancer base n.5, v. 2.0. Lyon: Iarc Press, 2004.

FIGUEIRA FILHO, A. S. S.; SANTOS, A. L. G.; ARAÚJO, R. R. F.; FREIRE, A. A. B.; BELTRÃO NETO, J. E.; RASQUIN, J. H. Fatores de risco para o câncer de mama. **Rev Latino-am Mastol**, v. 3, n. 2, p. 15-21, 2002.

FORD, E. S.; GILES, W. H.; DETZ, W. H. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third national health and nutrition examination survey. **JAMA**, v. 287, p. 356-359, 2002.

GHAFOOR, A.; JEMAL, A.; WARD, E.; COKKINIDES, V.; SMITH, R.; THUN, M. Trends in breast cancer by race and ethnicity. **Cancer J Clinicians**, v. 53, p. 342-355, 2003.

GRUNDY, S. M.; CLEEMAN, J. I.; DANIELS, S. R.; DONATO, K. A.; ECKEL, R. H.; FRANKLIN, B. A. *et al.* Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American heart association/national heart, lung, and Blood Institute Scientific Statement. **Circulation**, v. 112, p. 2735-2752, 2005.

GUASTAMACCHIA, E.; RESTA, F.; TRIGGIANI, V.; LISO, A.; LICCHELLI, B.; GHIYASALDIN, S.; SABBA, C.; TAFARO, E. Evidence for a putative relationship between type 2 diabetes and neoplasia with particular reference to breast cancer: role of hormones, growth factors and specific receptors. **Curr Drug Targets Immune Endocr Metabol Disord**, v. 4, n. 1, p. 59-66, 2004.

HAFNER, S. M.; D'AGOSTINO Jr, R.; MYKKANEN, L.; TRACY, R.; HOWARD, B.; REWERS, M. *et al.* Insulin sensitivity in subjects with type 2 diabetes – Relationship to cardiovascular risk factors: the insulin atherosclerosis study. **Diabetes Care**, v. 22, n. 4. p. 562-568, 1999.

HANLEY, A. J. G.; WILLIAMS, K; STERN, M. P.; HAFFNER, S. M. Homeostasis model assessment of insulin resistance in relation to the incidence of cardiovascular disease – The San Antonio heart study. **Diabetes Care**, v. 25, p. 1177-1184, 2002.

HONRADO, E.; BENÍTEZ, J.; PALACIOS, J. The molecular pathology of hereditary breast cancer: genetic testing and therapeutic implications. **Modern Pathol**, v. 18, p. 1305-1320, 2005.

HREBICEK, J. JANOUT, V.; MALINCIKOVÁ, J.; HORÁKOVÁ, D.; CIZEK, L. Detection of insulin resistance by simple quantitative insulin sensitivity check index QUICKI for epidemiological assessment and prevention. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 87, n. 1, p. 144-147, 2002.

IBGE. Fundação Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **Tabulação avançada do censo demográfico 2000. Resultados preliminares da amostra**. Rio de Janeiro: Fundação Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. 2002.

JEMAL, A.; MURRAY, T.; WARD, E.; SAMUELS, A.; TIWARI, R. C.; GHAFLOOR, A. *et al.* Cancer statistics, 2005. **Cancer J Clin**, v. 55, p. 10-30, 2005.

KUHL, H. Breast cancer risk in the WHI study: the problem of obesity. **Maturitas**, v. 51, n.1, p. 83–97, 2005.

LAWLOR, D. A.; SMITH, G. D.; EBRAMIM, S. Hyperinsulinaemia and increased risk of breast cancer: findings from the british women's heart and health study. **Cancer Causes Control**, v. 15, n. 3, p. 267-275, 2004.

LEE, S. A.; LEE, K. M.; PARK, W. Y.; KIM, B.; NAM, J.; YOO, K. Y. *et al.* Obesity and genetic polymorphism of ERCC2 and ERCC4 as modifiers of risk of breast cancer. **Exp Mol Med**, v. 37, n. 2, p. 86-90, 2005.

LORINCZ, A. M.; SUKUMAR, S. Molecular links between obesity and breast cancer. **Endocrine-related Cancer**, v. 13, p. 279-292, 2006.

LYNDSAY, R. S.; HOWARD, B. V. Riscos cardiovasculares associados com síndrome metabólica. **Current Diabetes Reports – Latin America**, v. 3, p. 267-272, 2004.

MAKANEN, G.; MUÑOZ, G. H. Riesgo y modelos de riesgo para cáncer de mama. In: MUÑOZ, G. H.; BERNADELLO, E. T. L.; PINOTTI, J. A.; BARROS, A. C. S. D. **Tratamiento conservador en cáncer de mama**. Venezuela, Caracas: Mc Graw Hill. 2002. cap. 4. p. 25-37.

MALIN, A.; CHES, Q. D.; HERBERT, Y.; XIAO, O. S.; FAN, J.; YU-TANG, G.; WEI, Z. Evaluation of the synergistic effect of insulin resistance and insulin-like

growth factors on the risk of breast carcinoma. **Cancer**, v. 100, n. 4, p. 694-700, 15, 2004.

MARCHBANCKS, P. A. *et al.* Oral contraceptives and the risk of breast cancer. **New Engl J Med**, v. 346, p. 2025-2032, 2002.

MATSUDA, M.; DE FRONZO, R. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing. **Diabetes Care**, v. 22, p. 1462-1470, 1999.

MICHELS, K. B.; WILLET, W. C.; ROSNER, B. A.; MANSON, J. E.; HUNTER, D. J.; COLDITZ, G.A. *et al.* Prospective assessment of breastfeeding and breast cancer incidence among 8,887 women. **Obstetrical & Gynecol**, v. 51, n. 8, p. 468-469, 1996.

MORGAN, J. W.; GLADSON, J. Position paper of the American Council on Science and Health on Risk Factors for Breast Cancer. **Breast J**, v. 4, n. 3, p. 177-197, 1998.

NATIONAL CANCER INSTITUTE. **Surveillance, epidemiology and results (SEER)**. Program Cancer Statistics Review (1973-1995). Bethesda: National Cancer Institute – Division of Cancer Prevention and Control Surveillance Program, Cancer Statistics Branch. 1998.

NCEP. Third Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Final Report. **Circulation**, v. 106, p. 3143-3420, 2002.

PAN, X. R. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance: the Da Qing IGT and Diabetes Study. **Diabetes Care**, v. 20, p. 537-544, 1997.

PASCALICCHIO, J. C.; FRISTACHI, C. E.; BARACAT, F. F. Câncer de mama: fatores de risco, prognóstico e preditivos. **Rev Bras Mastol**, v. 11, p. 71-84, 2001.

PISANI, P.; PARKIN, D. M.; BRAY, F.; FERLAY, J. Estimates of the worldwide mortality from 25 cancers in 1990. **Int J Cancer**, v. 83, n. 18-29, p. 870-873, 1999.

REAVEN, G. M. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. **Diabetes**, v. 37, n. 12, p. 1595-1607, 1988.

ROSE, D. P.; KOMNINOV, D.; STEPHENSON, G. D. Obesity, adipocytokines, and insulin resistance in breast cancer. **Obes Rev**, v. 5, n. 3, p. 153–65, 2004.

SBH. Sociedade Brasileira de Hipertensão. I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica. **Brasil sai na frente no diagnóstico e tratamento da síndrome metabólica**, v. 7, n. 4, p. 123-161, 2004.

SCHINEIDER, J. G.; TOMPKINS, C.; BLUMENTHAL, R. S.; MORA, S. The metabolic syndrome in women. **Cardiol in Review**, v. 14, n. 6, p. 286-291 2006.

SINAGRA, D.; AMATO, C.; SCARPITA, A. M.; BRIGANDI, M.; AMATO, M.; SAURA, G.; LATTERI, M. A.; CAIMI, G. Metabolic syndrome and breast cancer risk. **Eur Rev Med Pharmacol Sci**, v. 6, n. 2-3, p. 55-59, 2002.

SIROVICH, B. E.; SOX JR, H. C. Triagem para o câncer de mama – clínicas cirúrgicas da América do Norte – condutas no câncer de mama. **Jatui J – Harcourt**, v. 5, n. 79, p. 881, 1999.

SJOSTROM, C. D.; LISSNER, L. WELDEL, H.; SJOSTORM, L. Reduction in incidence of diabetes, hypertension and lipid disturbances after intentional weight loss induced by bariatric surgery: the SOS intervention study. **Obes Res**, v. 7, p. 477-484, 1999.

SOUZA, R. M.; DEFFERRARI, R.; LAZZARON, A. R.; SCHERER, L.; BORBA, A. A.; FRASSON, A. L. Relação da história familiar de 1º grau com câncer de mama. **Rev Bras Mastol**, v. 8, n. 3, p. 123-128, 1998a.

SOUZA, R. M.; LAZZARON, A. R.; DEFFERRARI, R.; BORBA, A. A.; SCHERER, L.; FRASSON, A. L. História familiar em 2º grau como fator de risco para câncer de mama. **RBGO** v. 20, n. 8, p. 469-473, 1998b.

STOLL, B. A. Western nutrition and the insulin resistance syndrome: a link to breast cancer. **Eur J Clin Nutr**, v. 53, n. 2, p. 83-87, 1999.

STUMVOLL, M.; MITRAKOU, A.; PIMENTA, W.; JENSSEN, T.; YKI-JARVINEN, H.; VAN HAEFTEN, T.; RENN, W.; GERICH, J. Use of oral glucose tolerance test to assess insulin release and insulin sensitivity. **Diabetes Care**, v. 23, n. 3, p. 295-301, 2000.

TAVASSOLI, F. A. Normal development and anomalies. In: TAVASSOLI, F. A. **Pathology of the Breast**. Stamford, Connecticut: Appleton & Lange. 1999. cap. 1, p. 1-25.

TEIXEIRA, L.; MACHADO, A. C. Diabetes mellitus – classificação e diagnóstico. In: VILAR, L. *et al.* **Endocrinologia Clínica**. 2. ed. cap. 38. Rio de Janeiro: Medsi. 2001. p. 511-523.

TO KUNAGAN, L. C. E.; AOKI, Y. *et al.* Proliferative and nonproliferative breast cancer disease in atomic bomb survivors. **Cancer**, v. 72, p. 1665-1675, 1993.

TRENTAM-DIETZ, A.; NEWCOMB, P. A.; EGAN, K. M.; TITUS-ERNSTOFF, L.; BARON, J. A.; STORER, B. E. Weight change and risk of postmenopausal breast cancer (United States). **Kluwer Academic Publishers**, v. 11, p. 533-542, 2000.

TUNSTALL-PEDOE, H.; KUULASMAA, K.; MÄHÖNEN, M.; TOLONEN, H.; RUOKOKOSKI, E.; AMOUYEL, P. For the WHO MONICA (monitoring trends

and determinants in cardiovascular disease) Project. Contribution of trends in survival and coronary-event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10-year results from 37 WHO MONICA Project populations. **Lancet**, v. 353, p. 1547-1557, 1999.

TURNER, R. *et al.* Insulin deficiency and insulin resistance interaction in diabetes: estimation of their relative contribution by feedback analysis from basal plasma insulin and glucose concentrations. **Metabolism**, v. 28, p. 1086-196, 1979.

VATTEN, L. J.; ROMUNDSTAD, P. R.; TRICHOPOULOS, D.; SKJERVEN, R. Epidemiology. **BJC**, v. 87, p. 289-290, 2002.

VERONESI, A.; GIACOMI, C.; MAGRI, M. D.; LOMBARDI, D.; ZANETTI, M.; SCUDERI, C. *et al.* Familial breast cancer: characteristics and outcome of BRCA 1-2 positive and negative cases. **BMC Cancer**, v. 5, p. 1-70, 2005.

WARREN, M. P; HALPERT.S. Hormone replacement therapy: controversies, pros and cons. **Elsevier**, v. 18, n. 3 p. 317-332, 2004.

WEIDERPASS, E.; BRAATEN, T.; MAGNUSSON, C.; KUMLE, M.; VAINIO, H.; LUND, E.; ADAMI, H. O. A prospective study of body size in different periods of life and risk of premenopausal breast cancer. **Cancer Epidemiol, Biomarkers & Prevention**, v. 13, n. 7, p. 1121-1127, 2004.

YAGER, J.D.; DAVIDSON, N. E. Mechanisms of disease: estrogen carcinogenesis in breast cancer. **N Engl J Med**, v. 354, n. 3, p. 270-282, 2006.

ZHANG, Y; KREGER, B. E.; JOANNE, D.; GRETA, S.; CUPPLES, L. A. Alcohol consumption and risk of breast cancer: the Framingham study revisited. **Am J Epidemiol**, v. 149, n. 2, p. 93-101, 1999.

ZELENIUCH-JACQUOTTE, A.; SHORE, R.E.; KOENIG, K.L.;
AKHMEDKHANOV, A.; AFANASYEVA, Y.; KATO, I.; KIM, M.Y.; RINALDI, S.;

KAAKS, R.; TONIOLO, P. Postmenopausal levels of estrogen, androgen, and SHBG and breast cancer: long-term results of a prospective study. **Brit J Cancer**, v. 90, p. 153-159, 2004.

**ARTIGO II - Síndrome metabólica e câncer de mama –
estudo caso controle de 162 mulheres climatéricas**

Síndrome metabólica e câncer de mama– estudo caso controle de 162 mulheres climatéricas

Metabolic Syndrome and breast cancer – a case control study of 162 climateric women

Lakymê Ângelo Mangueira Porto¹

Laura Olinda Bregieiro Fernandes Costa²

Endereço para correspondência

Lakymê Ângelo Mangueira Porto

Avenida Manoel Morais, 51, apto 301 – Manaíra

João Pessoa – Paraíba CEP 58038-230

Fone: (83) 3226-3263 (83) 3224-2575

Endereço eletrônico: lakymeporto@gmail.com

¹ Mastologista do Hospital Napoleão Laureano, João Pessoa, Paraíba, Brasil

² Professora Adjunta da disciplina de tocoginecologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Pernambuco – Recife, Pernambuco, Brasil

RESUMO

As pesquisas atuais têm sido direcionadas para avaliar a inter-relação entre alterações metabólicas e o câncer de mama. Dentre esses fatores, destacam-se a obesidade, a hiperinsulinemia e, mais recentemente, a síndrome metabólica. Com o objetivo de avaliar essa associação, foi realizada a presente pesquisa. Por meio de estudo analítico, do tipo caso controle, foram comparadas 81 portadoras (G1) e 81 não portadoras de câncer de mama (G2), quanto à síndrome metabólica. Os dados foram coletados nos serviços: de mastologia do Hospital Napoleão Laureano e de ginecologia do Hospital de Guarnição de João Pessoa- João Pessoa, Paraíba, assim como no serviço de mastologia do Hospital Universitário Oswaldo Cruz e no serviço de ginecologia e climatério do Centro Integrado de Saúde Amaury de Medeiros, na cidade de Recife, Pernambuco, no período de 01 de dezembro de 2005 a 10 de janeiro de 2007. Identificou-se que a síndrome metabólica foi significativamente prevalente em mulheres climatéricas portadoras de câncer de mama (59,2%), quando comparadas às mulheres sem neoplasia (37%). Dentre os parâmetros adotados para caracterização da síndrome, identificou-se diferença significativa para hipertensão arterial (60,5% no G1, e 29,6%, no G2); obesidade abdominal (86,4%, no G1 e 66,7%, no G2) e sobrepeso/obesidade diagnosticado pelo IMC (64,2%, no G1, e 48,1%, no G2). Para os parâmetros referentes à trigliceridemia, à glicemia e à colesterolemia HDL, os grupos não diferiram significativamente, mas houve predomínio de hipertrigliceridemia e de hipocolesterolemia HDL no G1. Concluiu-se que, no futuro, se as pesquisas puderem confirmar essa associação, a manutenção do peso adequado para a idade e estrutura, poderá reduzir o risco de câncer de mama. Por outro lado, a elucidação dessa associação também poderá auxiliar no desenvolvimento de terapêutica medicamentosa que seja capaz de reduzir o crescimento celular mediado pela hiperinsulinemia e, portanto, o crescimento tumoral, inibindo diretamente a proliferação de células epiteliais mamárias.

Palavras-chave: Câncer de mama. Fatores de risco. Mama/metabolismo. Síndrome. Resistência à insulina.

ABSTRACT

Current researches have been directed to evaluate the interrelation between metabolic alterations and breast cancer. Amongst these factors, obesity, hyperinsulinemia and, more recently, metabolic syndrome have been distinguished. Aiming to evaluate this association, this research was carried out. Within an analytical, case control study, 81 carriers (G1) and 81 non carriers of breast cancer (G2) had been compared as for metabolic syndrome. Data had been collected at mastology service of Hospital Napoleão Laureano, at gynecology service of Hospital de Guaranição de João Pessoa (both located at João Pessoa city, Paraíba, Brazil), as well as at mastology service of Hospital Universitário Oswaldo Cruz and at gynecology and climacterium service of Centro Integrado de Saúde Amaury de Medeiros (both located at Recife city, Pernambuco, Brazil), from 1st December 2005 and 10 January 2007. The author identified that metabolic syndrome was significantly more prevalent for climacteric breast cancer carriers (59.2%), compared to women without neoplasia (37%). Amongst the parameters adopted for syndrome characterization, there was significant difference for arterial hypertension (60.5% for G1, and 29.6%, for G2); abdominal obesity (86.4%, for G1 and 66.7%, for G2) and overweight/obesity, diagnosed by BMI (64.2%, for G1, and 48.1%, for G2). Triglyceridemia, glicemia and HDL cholesterolemia did not differ significantly within the groups, but G1 showed a predominance of hypertriglyceridemia and HDL hypocholesterolemia. It was concluded that, in the future, if the researches confirm this association, the maintenance of weight adjusted for age and height, will be able to reduce breast cancer risk, and, on the other hand, the briefing of this association may assist the development of therapeutical drugs, able to reduce cellular growth mediated by the hyperinsulinemia and, therefore, tumoral growth, inhibiting directly the proliferation of mammary epithelial cells.

Key words: Breast cancer. Risk factors. Breast/metabolism. Syndrome. Insulin resistance.

Introdução

O câncer de mama é considerado um grave problema de saúde pública no mundo. Entre as neoplasias malignas que acometem o sexo feminino, o câncer de mama já ocupa o primeiro lugar nos países desenvolvidos e é a mais freqüente causa de morte por neoplasia entre as mulheres (JEMAL *et al.*, 2005). Nos últimos 20 anos, segundo Caleffi (1999), foram identificados vários fatores de risco e outros protetores de câncer de mama, todos decorrentes de exposição cumulativa da glândula mamária aos hormônios. Os hormônios ovarianos, quando agem sinergicamente, interferem na divisão celular e causa uma proliferação de células mamárias epiteliais, nem sempre desejadas, o que torna as mamas mais susceptíveis a erros genéticos durante a replicação do DNA.

Menke cita entre os fatores de risco já estabelecidos: menarca precoce, menopausa tardia, primeiro parto em idade avançada, obesidade na pós-menopausa, além dos fatores genéticos (MENKE *et al.*, 2000). Muitos estudos sobre a obesidade encontram quase sistematicamente uma relação com o carcinoma de mama nas mulheres na menopausa (BORUGIAN *et al.*, 2003; KUHL, 2005; ROSE; KOMNINOV; STEPHENSON, 2004; STOLL, 1999), provavelmente devido à importância do tecido adiposo como fonte de estrogênios nessa idade. A obesidade abdominal ou androgênica está, especialmente, associada à resistência insulínica e à hiperinsulinemia, que estimula maior síntese de androgênios no ovário, para serem convertidos periféricamente em estrona; e reduz a síntese da SHBG (globulina carreadora de hormônios sexuais) no fígado, com conseqüente aumento da fração livre dos estrogênios (BERRINO; MICHELI; BELLATI, 2002).

Estados de hiperinsulinemia conseqüentes à resistência à insulina são freqüentemente associados com proliferação celular anormal, com conseqüente elevação do risco para algumas neoplasias, entre elas câncer de

mama (MALIN *et al.*, 2004; LAWLOR; SMITH; EBRAMIM, 2004; SINAGRA *et al.*, 2002).

Essa resistência insulínica funciona como substrato comum à síndrome metabólica, que se refere a uma conjunção de fatores de risco que predis põem à doença cardiovascular aterosclerótica, como: hipertensão arterial, obesidade abdominal, dislipidemia, hiperandrogenismo, microalbuminúria, hiperuricemia e diminuição da fibrinólise (SINAGRA *et al.*, 2002; TEIXEIRA; MACHADO, 2001). Guastamacchia *et al.* (2004) relatam que os elementos da síndrome metabólica estão fortemente inter-relacionados com o aumento de risco para algumas neoplasias entre elas câncer de endométrio, câncer de próstata e câncer de mama.

A insulinoresistência é hoje um problema de saúde pública e sua magnitude cresce na velocidade em que pioram os hábitos alimentares e aumenta o sedentarismo. Apesar da existência de diversos estudos que mostram a resistência insulínica / síndrome metabólica como uma condição tratável através de mudanças nos hábitos alimentares, atividades físicas, usos de drogas e perda de peso (CHU *et al.*, 2002; ERIKSSON; LINDGÄRDE *et al.*, 1991; PAN, 1997; SJOSTROM *et al.*, 1999), essa permanece subdiagnosticada e subtratada, o que leva conseqüentemente, a uma significativa parcela da população a permanecer sob maior risco de desenvolver determinadas patologias, como o câncer de mama (SBD, 2006). No entanto, os estudos que avaliam a associação entre a síndrome metabólica e o câncer de mama, ainda são muito escassos na literatura. É extremamente importante enfatizar essa associação, visto que a síndrome metabólica pode ser diagnosticada e tratada, com medidas multidisciplinares, e assim limitar suas possíveis conseqüências para o desenvolvimento do câncer de mama.

Assim, objetivou-se avaliar a associação da síndrome metabólica com câncer de mama e a inter-relação dos componentes da síndrome com essa neoplasia.

Sujeitos e métodos

Este é um estudo analítico, do tipo caso controle. A pesquisa foi realizada no serviço de mastologia do Hospital Napoleão Laureano (hospital especializado no tratamento do câncer), e no Hospital de Guarnição de João Pessoa (Hospital Geral, onde há ambulatórios de ginecologia / climatério), na cidade de João Pessoa, estado da Paraíba. E ainda, no serviço de mastologia do Hospital Oswaldo Cruz (também especializado no tratamento do câncer de mama), e no Centro Integrado de Saúde Amaury de Medeiros – CISAM (onde há ambulatórios de ginecologia / climatério), na cidade de Recife, estado de Pernambuco.

O cálculo do tamanho amostral foi feito para um estudo tipo caso controle, na sub-rotina EPITABLE – SAMPLE SIZE do EPI 6, versão 6.04d, tendo-se como base uma proporção de casos e controles de 1:1, *Odds Ratio* de 5%, probabilidade de mulheres do grupo controle ter câncer de mama igual a 5%, erro alfa de 5%, com um poder de prova de 80%, de acordo com Wolf *et al.* (2005). Segundo esses critérios, o tamanho amostral foi estimado em 164 mulheres, sendo 82 em cada grupo. Foram incluídas no estudo 162 pacientes, subdivididas em grupos caso e controle, cada um composto por 81 pacientes.

No grupo caso (G1), houve 81 mulheres com diagnóstico histológico de câncer de mama, com idade igual ou superior a 40 anos. Todas atendidas pelos serviços de mastologia no Hospital Napoleão Laureano e no Hospital Universitário Oswaldo Cruz, no período de 01 de dezembro de 2005 a 10 de janeiro de 2007, selecionadas através de uma amostra não probabilística por conveniência.

Para o grupo controle (G2), foram selecionadas 81 mulheres, sem diagnóstico de câncer de mama (com exame clínico e mamográfico normais, no último ano), selecionadas nos ambulatórios de climatério dos serviços de ginecologia do Hospital de Guarnição de João Pessoa e do CISAM. No mesmo período, fazia-se alternadamente a identificação de cada paciente do grupo caso.

Foram avaliadas as seguintes variáveis nos dois grupos: idade, escolaridade, estado marital, procedência, idade à menarca, idade à menopausa, idade ao primeiro parto, número de parturições, prática à lactação, uso de anticoncepcionais, tabagismo, presença de atividade física regular (considerada como atividade no mínimo duas vezes por semana), antecedente familiar de câncer de mama, índice de massa corpórea, presença de obesidade abdominal (avaliada pela circunferência abdominal), níveis plasmáticos de triglicérides, colesterol HDL e glicose, níveis tensionais e presença da síndrome metabólica. Obedeceu-se aos critérios propostos pelo Terceiro Relato do Painel III do Tratamento de Adultos, do *National Cholesterol Education Program* (NCEP, 2002). A síndrome metabólica foi identificada pela presença de três ou mais dos componentes enumerados: obesidade abdominal (circunferência abdominal ≥ 88 cm), hipertrigliceridemia (≥ 150 mg/dL), baixa concentração de HDL colesterol (< 50 mg/dL), hipertensão arterial (≥ 135 mmHg ou ≥ 85 mmHg) e hiperglicemia (≥ 100 mg/dL). Foi considerado como valor de referência para este último componente o padrão da *International Diabetes Federation* (IDF, 2005), atualmente mais utilizado.

Cada atendimento foi realizado em uma sala individual, a fim de garantir o sigilo das informações e a espontaneidade da paciente. As pacientes de ambos os grupos foram submetidas a um primeiro atendimento, no próprio hospital de origem, onde foram realizados entrevista e exame clínico da paciente. A pressão arterial, peso e a medida da circunferência abdominal foram verificados pela própria pesquisadora, durante o momento da consulta clínica. A pressão arterial foi aferida com a paciente sentada, no braço direito posicionado ao nível do coração, e com o manguito dois dedos acima do nível da prega cubital. O peso foi verificado em balança modelo R-104, fabricante Welmy-Indústria e Comércio Ltda[®]. A medida da circunferência da cintura foi avaliada com a paciente em posição ortostática, com o uso de fita métrica maleável, em centímetros, aferida no maior diâmetro entre a última costela e a crista ilíaca.

As pacientes que já apresentavam resultados de exames laboratoriais bioquímicos, realizados no máximo há três meses, não tiveram

que se submeter a nova amostra de sangue. As demais pacientes, em outro dia, após o atendimento clínico, foram submetidas a exames laboratoriais. Observado jejum de 12 h, a coleta de amostra de sangue foi realizada em veia antecubital de membro superior, em período matutino, e após repouso de trinta minutos. Em cada amostra de sangue, foram dosados os seguintes itens: glicemia basal, colesterol total, colesterol HDL, e triglicerídeos. As dosagens bioquímicas foram realizadas com reagentes Bio-técnica[®], em aparelho automatizado *COBASMIRA plus*[®] (Roche). Em uma segunda consulta clínica, foram avaliados os resultados de exames laboratoriais. Após a inclusão no estudo, as pacientes seguiram a rotina do serviço, para cada caso selecionado.

Os dados foram coletados através de um questionário padrão, com informações da anamnese, exame clínico e exames complementares (Apêndice A). Os registros foram digitados em banco de dados com o programa Epi-info 6.04d. Após digitação, procedeu-se à validação dos dados e correção das inconsistências, versão esta que foi considerada definitiva para análise.

A análise de dados foi realizada, no programa estatístico SPSS, versão 13.0. Para a avaliação de associação de variáveis, foi utilizado o teste do Qui quadrado. Foi realizada, inicialmente, uma análise de associação bivariada entre os fatores de risco para câncer de mama e a presença ou não do câncer de mama. Os possíveis efeitos de confundimento das variáveis: grau de instrução, lactação, tabagismo, prática de exercício físico, excesso de peso avaliado pelo IMC, obesidade abdominal, hipertensão e presença da síndrome metabólica, no aparecimento do câncer de mama, foram avaliados mediante a construção de um modelo de regressão logística multivariada. Considerou-se Odds-Ratio estatisticamente significativo se $p < 0,05$ e calculou-se o intervalo de confiança em nível de 95%.

O exame clínico, a entrevista e os exames laboratoriais obedeceram à rotina do serviço, e manteve-se o sigilo das informações. Todos esses procedimentos foram oferecidos sem ônus para os sujeitos do estudo e sem alterar a rotina do serviço.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do CISAM (Anexo A). Durante a execução da pesquisa, foram respeitados os postulados da declaração de Helsinque, emendada em Kong-Kong, em 1989; e atendidos os preceitos da Resolução número 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, que trata da pesquisa em seres humanos (BRASIL, 1996), ou seja, agiu-se com total respeito pelo ser humano. De acordo com essa resolução, obteve-se dos participantes da pesquisa a livre decisão de assinar o termo de consentimento livre e esclarecido (Apêndice B), após explicações detalhadas sobre os objetivos e procedimentos da pesquisa.

Todos os pacientes receberam o tratamento atualmente padronizado no serviço e necessário, de acordo com cada caso.

Resultados

Caracterização dos grupos

As 81 mulheres do grupo caso (G1) caracterizaram-se por apresentarem média de idade igual a $57,68 \pm 11,89$, com predomínio na faixa etária de 50 a 59 anos (30,9%). Enquanto que as 81 pacientes do grupo controle (G2) tinham idade média igual a $54,58 \pm 9,79$, com maior frequência entre as idades de 40 a 49 anos (37,0%), diferença que não foi significativa (Tabela 1).

Quanto ao estado civil, em ambos os grupos (G1 e G2) foram mais frequentes mulheres casadas ou com relacionamento estável. Quanto ao grau de instrução, houve diferença significativa, porque, no G1, 64,2% das mulheres tinham escolaridade até 1º grau incompleto, das quais 28,8% declararam não saber ler ou escrever, enquanto que, no G2, 65,5% das mulheres haviam concluído o 2º grau ou o 3º grau ($p < 0,001$) (Tabela 1).

Com relação à procedência, identificou-se que, no G1, houve discreto predomínio de pacientes procedentes da Capital (56,8%), enquanto que, no G2, a maior parte procedia da Capital (85,2%), diferença esta significativa ($p < 0,001$) (Tabela 1).

Tabela 1 – Distribuição das características demográficas das 162 pacientes, segundo grupo caso e controle – Pernambuco e Paraíba – Dezembro de 2005 / Janeiro 2007

VARIÁVEIS	GRUPOS				Total		Valor de p
	Caso (G1)		Controle (G2)		n	%	
	n	%	n	%	n	%	
Idade (anos)							0,071
40 – 49	23	28,4	30	37,0	53	32,7	
50 – 59	25	30,9	28	34,6	53	32,7	
60 – 69	16	19,8	19	23,5	35	21,6	
70 – 79	14	17,3	03	3,7	17	10,5	
80 – 89	03	3,7	01	1,2	04	2,5	
Estado civil							0,409
Casada ou relacionamento estável	44	54,3	55	65,9	99	61,1	
separada / divorciada	07	8,6	03	3,7	10	6,2	
Solteira	14	17,3	12	14,8	26	16,0	
Viúva	16	19,8	11	13,6	27	16,7	
Grau de instrução							< 0,001
até 1º grau incompleto	52	64,2	14	17,3	66	40,7	
1º grau completo	09	11,1	14	17,3	23	14,2	
2º grau completo	11	13,6	28	34,6	39	24,1	
3º grau completo	09	11,1	25	30,9	34	21,0	
Procedência							< 0,001
Capital	46	56,8	69	85,2	115	71,0	
Interior	35	43,2	12	14,8	47	29,0	

Na Tabela 2, estão expressos os fatores de risco para câncer de mama dos grupos caso e controle. Percebeu-se não ter havido diferença significativa em qualquer dos fatores estudados, exceção feita à prática da lactação que, no G1, ocorreu durante tempo maior que no G2, com diferença significativa. No entanto, constatou-se que, no grupo G1, houve maior número de pacientes com primeiro parto na faixa etária de 10 a 19 anos (34,8% contra 16,9% no G2), assim como menor frequência na faixa etária de 30 a 39 anos (13% contra 18,5%, no G2), diferenças não significantes.

Comparando os grupos quanto ao tabagismo e à prática de atividades físicas, identificou-se ter havido diferença significativa entre os

grupos, exclusivamente quanto à prática de atividade física dentre mulheres do G2 (27,2% contra 53,1% para G1 e G2, respectivamente). Houve predomínio de tabagistas no G1 (29,6% contra 14,8% em G1 e G2, respectivamente), como também de ex-tabagistas e não tabagistas no G2 (Tabela 2).

Tabela 2 – Distribuição das 162 pacientes de acordo com os fatores de risco para câncer de mama e prática de atividades físicas, segundo grupo caso e controle – Pernambuco e Paraíba – Dezembro de 2005 / Janeiro 2007

VARIÁVEIS	GRUPOS				Total		Valor de p
	Caso (G1)		Controle (G2)		n	%	
	n	%	n	%	n	%	
Idade à menarca (anos)⁽¹⁾							0,697
8 – 12	26	32,1	28	35,0	54	33,5	
13 – 19	55	67,9	52	65,0	107	66,5	
Número de parturições							0,454
Nulípara	12	14,8%	15	18,5%	27	16,7%	
Primípara	05	6,2%	09	11,1%	14	8,6%	
Secundípara	21	25,9%	23	28,4%	44	27,2%	
Múltipara	43	53,1%	34	42,0%	77	47,5%	
Idade ao primeiro parto (anos)⁽²⁾							0,091
10 – 19	24	34,8	11	16,9	35	26,1	
20 – 29	36	52,2	41	63,1	77	57,5	
30 – 39	09	13,0	12	18,5	21	15,7	
40 – 49	-	-	01	1,5	01	0,7	
Prática da lactação⁽³⁾							0,009
≤ 12 meses	24	40,7	37	64,9	61	52,6	
> 12 meses	35	59,3	20	35,1	55	47,4	
Status menopausal segundo Idade (anos)							0,371
Peri-menopausa	26	32,1	25	30,9	51	31,5	
Menopausa precoce (< 45)	10	12,3	17	21,0	27	16,7	
Menopausa (45 – 55)	44	54,3	39	48,1	83	51,2	
Menopausa tardia (> 55)	01	1,2	-	-	01	0,6	
Antecedente familiar de câncer de mama							0,549
Não	64	79,0	67	82,7	131	80,9	
Sim	17	21,0	14	17,3	31	19,1	
Parentes de 1º grau	05	6,2	07	8,65	12	7,4	
Outros parentes	12	14,8	07	8,65	19	11,7	
Uso de contraceptivo hormonal oral⁽⁴⁾							0,264
Sim	37	46,3	41	51,3	78	48,8	
Não	43	53,8	39	48,8	82	51,3	
Tabagismo							0,072
Tabagista	24	29,6	12	14,8	36	22,2	
Ex-tabagista	04	4,9	06	7,4	10	6,2	
Não tabagista	53	65,4	63	77,8	116	71,6	
Prática de atividades físicas							0,001
Sim	22	27,2	43	53,1	65	40,1	
Não	59	72,8	38	46,9	97	59,9	

NOTA: ⁽¹⁾ – Uma paciente do grupo controle omitiu a idade à menarca

⁽²⁾ – Em cada um dos grupos 21 (25,9%) pacientes não amamentaram ou não informaram o tempo de lactação

⁽³⁾ – Percentuais calculados com base em 69 (85,2%) parturientes do G1 e 65 (80,2%), do G2, excluindo-se 15 nulíparas e uma paciente que omitiu a idade ao primeiro parto

⁽⁴⁾ – Omitiram a informação quanto ao uso de contraceptivo hormonal oral 1 (1,2%) paciente de cada grupo

Comparando os grupos quanto à presença de doenças benignas da mama, relatadas à anamnese, constatou-se maior frequência de nódulos, císticos ou sólidos, e de mastalgia cíclica no G2. Enquanto que no G1 predominaram processos inflamatórios e mastalgia acíclica (Apêndice C). Dentre os diagnósticos firmados nas mulheres do G1, houve 74 (91,4%) casos de carcinoma ductal, isolado ou associado a outros tipos. O carcinoma ductal infiltrante representou 79% dos tipos histológicos e 82,4% dos carcinomas ductais. Quanto ao grau histológico, houve maior frequência de grau II, diagnosticado em 53,1% das pacientes (Apêndice D).

Caracterização da síndrome metabólica

Dentre os parâmetros adotados nesta pesquisa para caracterização de síndrome metabólica, identificou-se significância para hipertensão arterial, com maior frequência no G1, independente de ser sistólica, diastólica ou sistodiastólica (60,5%, no G1, e 29,6%, no G2); obesidade abdominal, também predominante no G1 (86,4% e 66,7%, no G1 e no G2, respectivamente) e obesidade diagnosticada pelo IMC, sendo 64,2% das mulheres obesas ou com sobrepeso, contra 48,1%, no G2 (Tabela 3).

Para os parâmetros referentes à trigliceridemia, à glicemia e à colesterolemia HDL, os grupos não diferiram significativamente, mas houve predomínio de hipertrigliceridemia e de hipocolesterolemia HDL no grupo caso (Tabela 3).

Tabela 3 – Distribuição dos parâmetros relacionados à síndrome metabólica de 162 pacientes, segundo grupo caso e controle – Pernambuco e Paraíba – Dezembro de 2005 / Janeiro 2007

Parâmetros relacionados à síndrome metabólica	GRUPOS				Total		Valor de p
	Caso (G1)		Controle (G2)		n	%	
	n	%	n	%			
Hipertensão arterial sistêmica							0,001
Ausente	32	39,5	57	70,4	89	54,9	
Sistólica (≥ 135 mm Hg)	09	11,1	04	4,9	13	8,0	
Diastólica (≥ 85 mm Hg)	14	17,3	07	8,6	21	13,0	
Sistodiastólica ($\geq 135/85$ mm Hg)	26	32,1	13	16,0	39	24,1	
Obesidade abdominal							0,003
Presente (≥ 88 cm)	70	86,4	54	66,7	124	76,5	
Ausente (< 88 cm)	11	13,6	27	33,3	38	23,5	
Estado nutricional pelo IMC							0,035
Abaixo do peso ($< 18,5$ kg/m ²)	01	1,2	07	8,6	08	4,9	
Normal (18,5 – 24,99 kg/m ²)	28	34,6	35	43,2	63	38,9	
Sobrepeso (25,0 – 29,99 kg/m ²)	28	34,6	26	32,1	54	33,3	
Obeso ($\geq 30,0$ kg/m ²)	24	29,6	13	16,0	37	22,8	
Trigliceridemia							0,416
Baixo ($< 30,0$ mg/dL)	01	1,2	-	-	01	,06	
Normal (30,0 – 149,9 mg/dL)	43	53,1	49	60,5	92	56,8	
Alto (≥ 150 mg/dL)	37	45,7	32	39,5	69	42,6	
Glicemia							0,702
Baixo ($< 70,0$ mg/dL)	06	7,4	07	8,6	13	8,0	
Normal (70,0 – 99,9 mg/dL)	66	81,5	68	84,0	134	82,7	
Alto ($\geq 100,0$ mg/dL)	09	11,1	06	7,4	15	9,3	
Colesterolemia HDL							0,092
Baixo ($< 50,0$ mg/dL)	50	61,7	44	54,3	94	58,0	
Normal (50,0 – 65,0 mg/dL)	23	28,4	34	42,0	57	35,2	
Alto ($> 65,0$ mg/dL)	08	9,9	03	3,7	11	6,8	

Relação entre síndrome metabólica e câncer de mama

Identificou-se associação estatisticamente significativa entre presença de síndrome metabólica e câncer de mama ($p=0,005$) (Gráfico 1).

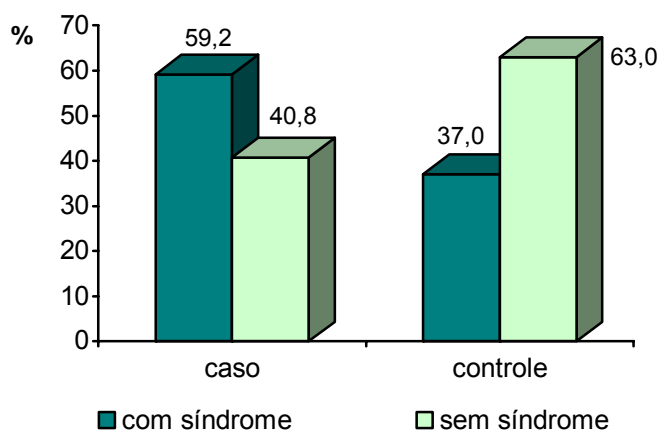


Gráfico 1– Distribuição da síndrome metabólica de 162 pacientes, segundo grupo caso e controle – Pernambuco e Paraíba – Dezembro de 2005 / Janeiro 2007

NOTA: $p = 0,005$

O objetivo da análise multivariada é avaliar o efeito independente de cada variável no desfecho (câncer de mama). Para isso, todas as variáveis que, nas análises bivariadas, se associaram ao câncer de mama, foram incluídas no modelo da análise multivariada para verificar sua inter-relação influenciando o aparecimento dessa neoplasia. Foram incluídas na análise multivariada: grau de instrução, lactação, tabagismo, prática de exercício físico, excesso de peso avaliado pelo IMC, obesidade abdominal, hipertensão e presença da síndrome metabólica.

A síndrome metabólica comportou-se como fator de risco significativo para câncer de mama (OR=2,495; IC 95% 1,174 – 5,303), enquanto que a prática de atividade física (OR=0,282; IC95% 0,136 – 0,584) e a lactação adequada (OR=0,333; IC95% 0,147 – 0,753) atuaram como fatores de proteção. As variáveis referentes a obesidade abdominal e excesso de peso aferido pelo IMC não se mostraram fatores de risco, mas a hipertensão e o grau de instrução atuaram como fatores de confundimento para a relação com câncer de mama. Ambas as variáveis, ao serem colocadas no modelo logístico multivariado, tornaram os demais fatores não significantes (Tabela 4).

Tabela 4 – Distribuição dos parâmetros de análise multivariada das variáveis com significância estatística na análise bivariada – Pernambuco e Paraíba – Dezembro de 2005 / Janeiro 2007

Variáveis	B	Desvio padrão	p	OR	OR (IC 95%)	
					Limite inferior	Limite superior
Síndrome metabólica	0,914	0,385	0,017	2,495	1,174	5,303
Obesidade abdominal	0,896	0,703	0,202	2,450	0,618	9,714
Excesso de peso (IMC)	0,282	0,396	0,477	1,326	0,610	2,884
Tabagismo	0,715	0,398	0,073	2,043	0,936	4,459
Prática de atividade física	-1,265	0,371	0,001	0,282	0,136	0,584
Lactação adequada	-1,100	0,416	0,008	0,333	0,147	0,753

Discussão

A prevalência da síndrome metabólica tem aumentado de forma progressiva, paralelamente ao aumento na incidência do câncer de mama, em todo o mundo. Segundo Furberg *et al.* (2004), vários estudos têm sugerido uma relação de causa e efeito entre o câncer de mama e elevados níveis de insulina e fatores de crescimento, substrato fisiopatológico da síndrome metabólica. Esta pesquisa mostrou que a síndrome metabólica é significativamente mais prevalente em mulheres climatéricas, portadoras do câncer de mama (59,2%), quando comparadas às mulheres sem essa neoplasia (37,0%). Embora Pasanisi *et al.* (2006) tenham sugerido que a síndrome é um significativo fator prognóstico no câncer de mama, não há referências na literatura consultada de trabalhos que abordem a prevalência da síndrome metabólica em portadoras de câncer de mama.

Alguns estudos têm avaliado os parâmetros da síndrome metabólica em portadoras de câncer de mama, como o HDL-colesterol. Tem sido demonstrado, em estudos prospectivos, que baixos níveis dessa lipoproteína estão associados com um aumento no risco de câncer de mama (FURBERG *et al.*, 2004, 2005). Em nosso estudo, não foi observada diferença estatisticamente significativa nos níveis de HDL-Colesterol entre os grupos.

Também não foram observadas diferenças entre os níveis dos outros parâmetros bioquímicos da síndrome metabólica, quais sejam os níveis de triglicérides e glicemia de jejum. O raciocínio hipotético enunciado por Lorincz e Sukumar (2006) pareceu explicar esses achados. A explicação da não significância desses parâmetros parece ter como causa a manutenção de parte da capacidade de fígado, músculo e demais tecidos das portadoras de câncer de mama utilizarem ácidos graxos para produção de energia, que promove um comprometimento menos severo do metabolismo de lipídeos, assim como menor bloqueio dos receptores de insulina.

Por outro lado, observaram-se diferença significativa entre os grupos com relação à hipertensão arterial, IMC e obesidade abdominal, que predominaram nas mulheres com câncer de mama, o que também foi observado por Lee *et al.* (2005). Esses achados devem ser detalhados, à luz do conhecimento atual sobre fatores de risco para câncer de mama.

A obesidade, na pós-menopausa, é um fator de risco estabelecido para câncer de mama, assim como um indicador prognóstico dessa neoplasia, o que confere ao resultado desta pesquisa grande importância clínica. Ryu *et al.* (2001), ao realizarem metanálise dos artigos publicados, do período de 1966 a 1999, localizaram doze trabalhos que preenchiam os critérios de inclusão, dentre os quais nove relataram relação de risco maior que 1 entre obesidade e câncer de mama.

As bases moleculares da relação entre obesidade e câncer de mama e particularmente os efeitos da síndrome metabólica, da resistência insulínica, da aromatização periférica dos estrógenos no tecido adiposo e o efeito direto das adipocinas, foi explicado por Lorincz e Sukumar, em 2006. Dentre as hipóteses propostas para explicar a associação de obesidade com câncer de mama pós-menopausal, estão: aumento dos estrógenos circulantes derivados da aromatização periférica de andrógenos no tecido adiposo; associação da obesidade à síndrome metabólica, que resulta num aumento da insulina circulante e do fator de crescimento insulina-*like*, que atua como mitógeno, mediada pela ação dos receptores de estrogênio nas células

mamárias; e, por fim, mais recentemente, como resultado das funções autócrinas, parácrinas e endócrinas dos adipócitos, o que considera a obesidade como um tumor endócrino (LORINCZ; SUKUMAR, 2006). A insulina estimula a síntese de DNA e, por isso, favorece o crescimento celular, e, portanto, de um câncer mamário invasivo por essa ação mitógena. Indiretamente, a hiperinsulinemia também favorece a tumorigênese por contribuir para a síntese e a atividade do fator de crescimento insulina-like. Essas atuam de forma endócrina, parácrina ou autócrina, regulam o crescimento, a sobrevivência, a transformação e a diferenciação das células o que aumenta o crescimento tumoral e inibe a apoptose. Além do risco de câncer de mama e da manutenção da tumorigênese na mama, para Berclaz et al. (2004), a obesidade apresenta uma relação inversa com a sobrevida global e a sobrevida livre de doença nas pacientes portadoras dessa neoplasia.

Ao se identificar associação significativa, nesse estudo, entre síndrome metabólica e câncer de mama, aventou-se a hipótese de que a obesidade abdominal, isoladamente, poderia ter atuado como fator de risco para câncer de mama nesse grupo de mulheres climatéricas, baseado nos relatos de Calle e Kaaks (2004), e, assim, também como fator de confundimento na avaliação da relação entre síndrome metabólica e câncer de mama. Essa possibilidade foi testada estatisticamente e não se identificou diferença significativa entre os grupos para obesidade isolada e obesidade como um dos critérios de diagnóstico da síndrome metabólica ($p=0,084$ e $p=0,145$, respectivamente).

Outros fatores de risco foram significativamente mais freqüentes nas portadoras de câncer de mama e entram como fatores de confusão na análise da associação entre síndrome metabólica e câncer de mama. De acordo com Eliasson (2003), o tabagismo promove aumento da resistência à insulina, hiperinsulinemia e dislipidemia. Ele foi mais prevalente no grupo das portadoras de câncer de mama, porém esse resultado apenas se aproximou da significância estatística.

Estudo de Peña e Bacallaó (2000) comprovou que a maior prevalência de obesidade relaciona-se ao maior poder aquisitivo o qual, nas cidades brasileiras, concentra-se nas capitais. A diferença significativa de procedência entre os grupos, com predomínio de mulheres não portadoras de câncer, residentes na capital, tornou pouco provável que a procedência atue como fator de confusão e pareceu reforçar a associação entre síndrome metabólica e câncer de mama.

A obesidade tem sido relacionada ao maior grau de instrução devido à possibilidade de um maior nível sócio econômico favorecer o consumo de uma dieta rica em gorduras e carboidratos. Entretanto, em nosso estudo, as portadoras do câncer de mama estiveram associadas a um menor grau de instrução, quando comparadas aos controles.

Quanto à prática de atividade física, foi interessante identificar que os dados corroboraram à literatura consultada, no que se refere ao sedentarismo colaborar para com o aumento da incidência da síndrome metabólica (GRUNDY *et al.*, 2005; SCHNEIDER *et al.*, 2006). O G1, mais freqüentemente apresentou alteração do estado nutricional avaliado pelo IMC e negou a prática de atividade física, quando comparado ao G2.

Dumitrescu e Cotarla, em 2005, mencionam o tempo de lactação como fator de proteção de câncer de mama por permitir maturação mamária completa e manter por mais tempo as mamas sujeitas a menor concentração de estrógeno. No entanto, é classificado pelo *American Council on Science and Health* como fator de risco controverso pela existência de trabalhos que não evidenciaram essa relação, como refere Makanem e Muñoz (2002), o que foi corroborado pela presente pesquisa. O grupo de mulheres com diagnóstico de câncer de mama apresentava maior tempo de lactação. Essa constatação parece também confirmar que o câncer de mama é uma doença multifatorial, cujo comportamento à associação de fatores ainda não se explica.

Uma substancial proporção de casos de câncer de mama tem sido atribuída a fatores de risco estabelecidos ou aparentes, como menarca precoce, menopausa tardia, idade avançada ao primeiro parto, nuliparidade,

história familiar de câncer de mama, e uso de anticoncepcional hormonal oral (EUHUS, 2001; LEE *et al.*, 2005; MORGAN; GLADSON, 1998). Por esse motivo, neste estudo esses fatores foram investigados, e não identificou-se diferença significativa entre os grupos para qualquer dos fatores, não se tendo encontrado, na literatura consultada, subsídio para explicar o fato.

A síndrome metabólica foi significativamente mais prevalente em mulheres portadoras de câncer de mama que nas mulheres do grupo controle, o que sugeriu uma possível associação da síndrome metabólica com essa neoplasia. No entanto, as outras variáveis apresentadas, que mostraram associação significativa com o câncer de mama, poderiam ter um efeito confundidor na análise de associação entre a síndrome metabólica e essa neoplasia.

Por esse motivo, procedeu-se a análise logística multivariada com o objetivo de avaliar a contribuição independente de cada variável no risco de desenvolver o câncer. Constatou-se que a síndrome metabólica aumenta em até quatro vezes o risco de câncer de mama, enquanto que a prática de atividade física e a lactação adequada atuam como fatores de proteção reduzindo esse risco em 0,58 e 0,75 vezes, respectivamente.

Esses resultados estão conformes com os achados de Pasanisi *et al.* (2006) e Dumitrescu e Cotarla (2005) relativos, respectivamente, à síndrome metabólica e lactação adequada. Quanto à ação da prática de atividade física, este fator tem sido referido como proteção contra a síndrome metabólica (GRUNDY *et al.*, 2005; SCHNEIDER *et al.*, 2006), diferente da presente pesquisa na qual se comportou como fator de proteção para câncer de mama. Embora não se tenham localizado referências na literatura consultada sobre essa associação, parece plausível supor que sua ação se faça pela alteração metabólica de lipoproteínas, com redução dos componentes da síndrome metabólica, interferindo positivamente na proteção contra câncer de mama.

A ausência de significância da obesidade abdominal e do excesso de peso aferido pelo IMC, na análise logística multivariada para câncer de mama, pareceu indicar que a ação dessas variáveis se faz por um processo

metabólico mais complexo que a simples presença do aumento do panículo adiposo, ou seja, pode depender de lipoproteínas circulantes, mais do que das reservas lipídicas teciduais. É importante notar que a ação da síndrome metabólica como fator de risco para câncer de mama, identificado nessa análise, inclui a obesidade abdominal e o excesso de peso aferido pelo IMC, enquanto fatores ponderados na classificação da própria síndrome, o que parece respaldar a hipótese aqui enunciada.

A ação da hipertensão como fator de confundimento para as variáveis estudadas por análise logística multivariada sobre o câncer de mama pareceu se justificar por ser indireta. Estatisticamente, a introdução dessa variável no modelo multivariado promoveu perda de significância das demais variáveis, o que a caracterizou como confundimento, embora integre a síndrome metabólica. Não foram localizados trabalhos na literatura consultada que pudessem explicar esse achado.

De forma análoga comportou-se o grau de instrução, anulando a significância das outras variáveis nesse modelo. O confundimento dessa variável pode decorrer de dois mecanismos. Por um lado, o maior nível de instrução favorece a adoção de comportamentos nutricionais negativos, promovendo maior prevalência de síndrome metabólica e, indiretamente, favorecendo maior incidência e prevalência de câncer de mama. Dessa forma, não seria o grau de instrução em si, o fator de ação sobre o câncer de mama, mas sim os comportamentos e as características do estilo de vida, conforme já discutido.

Essa análise evidenciou que a síndrome metabólica não se comportou como um fator de risco independente para o câncer de mama, contudo os demais fatores avaliados também não se apresentaram como fatores de risco independentes; sendo assim necessário uma amostra maior de mulheres para tentar elucidar esse questionamento.

A pesquisa em questão parece confirmar a complexidade de um mecanismo molecular por meio do qual síndrome metabólica e câncer de mama estariam interligados em mulheres menopausadas. No futuro, se as

pesquisas puderem confirmar essa associação, a manutenção do peso adequado para a idade e estatura poderá, ainda que modestamente, reduzir o risco de câncer de mama. Por outro lado, a elucidação dessa associação poderá direcionar pesquisas para ajudar no desenvolvimento de terapêutica medicamentosa que seja capaz de reduzir o crescimento celular mediado pela hiperinsulinemia e, portanto, o crescimento tumoral, inibindo diretamente a proliferação de células epiteliais mamárias, todavia muitos estudos ainda serão necessários até que se cumpra esse objetivo.

Referências bibliográficas

BERCLAZ, G.; LI, S.; PRICE, K. N.; COATES, A. S.; CASTIGLIONE-GERTSCH, M.; RUDENSTAM, C. M. *et al.* Body mass index as a prognostic feature in operable breast cancer study group experience. **Ann Oncol**, v. 15, p. 875-884, 2004.

BERRINO, F.; MICHELI, A.; BELLATI, M. C. Epidemiologia do carcinoma de mama. In: VERONESI, V. *et al.* **Mastol Oncol**. Rio de Janeiro: Medsi, 2002. cap. 2. p. 24-41.

BORUGIAN, M. J.; SHEPS, S. B.; KIM-SING, C.; OLIVOTTO, I. A.; VAN PATTEN, C.; DUNN, B. P.; *et al.* Waist-to-hip ratio and breast cancer mortality. **Am J Epidemiol**, v. 158, n. 10, p. 963-968, 2003.

BRASIL. Conselho Nacional de Saúde. **Resolução nº 196**, de 10 de outubro 1996.

CALEFFI, M. Avaliação do risco genético-hereditário. In: BARROS, A. C. S. D. *et al.* **Mastologia Condutas**. Rio de Janeiro: Revinter, 1999. cap. 41. p. 204-209.

CHU, N. V.; KONG, A. P.; KIM, D. D.; ARMSTRONG, D.; BAXI, S.; DEUTSCH, R.; CAULFIELD, M.; MUDALIAR, S. R.; REITZ, R.; HENRY, R.R. REAVEN, P.D. Differential effects of metformin and troglitazone on cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes. **Diabetes Care**, v. 25, p. 542-549, 2002.

DUMITRESCU, R. G.; COTARLA, I. Understanding breast cancer risk – where do we stand in 2005? **J Cell Mol Med**, v. 9, n. 1, p. 208-221, 2005.

ELIASSON, B. Cigarette smoking and diabetes. **Elsevier**, v. 45, n. 5, p. 405-413, 2003.

ERIKSSON, K. F.; LINDGÄRDE, F. Prevention of type 2 diabetes mellitus by diet and physical exercise: the 6-year Malmo feasibility study. **Diabetologia**, v. 34, p. 891-898, 1991.

EUHUS, D. M. Understanding mathematical models for breast cancer risk assessment and counseling. **Breast J**, v. 7, n. 4, p. 224-232, 2001.

FURBERG, A. S.; JASIENSKA, G.; BJURSTAM, N. *et al.* Metabolic and hormonal profiles: HDL cholesterol as a plausible biomarker of breast cancer risk. The Norwegian EBBA Study. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prevention**, v. 14, p. 33-40, 2005.

FURBERG, A. S.; VEIEROD, M. B.; WILSGAARD, T.; BERNSTEIN, L. Serum high-density lipoprotein cholesterol, metabolic profile, and breast cancer. **J Nat Cancer Inst**, v. 96, n. 15, p. 1152-1160, 2004.

GRUNDY, S. M.; CLEEMAN, J. I.; DANIELS, S. R.; DONATO, K. A.; ECKEL, R. H.; FRANKLIN, B. A. *et al.* Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American heart association/national heart, lung, and Blood Institute Scientific Statement. **Circulation**, v. 112, p. 2735-2752, 2005.

GUASTAMACCHIA, E.; RESTA, F.; TRIGGIANI, V.; LISO, A.; LICCHELLI, B.; GHIYASALDIN, S.; SABBA, C.; TAFARO, E. Evidence for a putative

relationship between type 2 diabetes and neoplasia with particular reference to breast cancer: role of hormones, growth factors and specific receptors. **Curr Drug Targets Immune Endocr Metabol Disord**, v. 4, n. 1, p. 59-66, 2004.

IDF. International Diabetes Federation. **The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome**. Disponível em: <http://www.idf.org>. Acesso em: 15/10/2005.

JEMAL, A.; MURRAY, T.; WARD, E.; SAMUELS, A.; TIWARI, R. C.; GHAFOR, A. *et al.* Cancer statistics, 2005. **Cancer J Clin**, v. 55, p. 10-30, 2005.

KUHL, H. Breast cancer risk in the WHI study: the problem of obesity. **Maturitas**, v. 51, n.1, p. 83-97, 2005.

LAWLOR, D. A.; SMITH, G. D.; EBRAMIM, S. Hyperinsulinaemia and increased risk of breast cancer: findings from the british women's heart and health study. **Cancer Causes Control**, v. 15, n. 3, p. 267-275, 2004.

LEE, S. A.; LEE, K. M.; PARK, W. Y.; KIM, B.; NAM, J.; YOO, K. Y. *et al.* Obesity and genetic polymorphism of ERCC2 and ERCC4 as modifiers of risk of breast cancer. **Exp Mol Med**, v. 37, n. 2, p. 86-90, 2005.

LORINCZ, A. M.; SUKUMAR, S. Molecular links between obesity and breast cancer. **Endocrine-related Cancer**, v. 13, p. 279-292, 2006.

MAKANEN, G.; MUÑOZ, G. H. Riesgo y modelos de riesgo para cáncer de mama. In: MUÑOZ, G. H.; BERNADELLO, E. T. L.; PINOTTI, J. A.; BARROS, A. C. S. D. **Tratamiento conservador en cáncer de mama**. Venezuela, Caracas: Mc Graw Hill. 2002. cap. 4. p. 25-37.

MALIN, A.; CHES, Q. D.; HERBERT, Y.; XIAO, O. S.; FAN, J.; YU-TANG, G.; WEI, Z. Evaluation of the synergistic effect of insulin resistance and insulin-like

growth factors on the risk of breast carcinoma. **Cancer**, v. 100, n. 4, p. 694-700, 15, 2004.

MENKE, C. H. *et al.* Epidemiologia, fatores de risco e aconselhamento genético. In: MENKE, C. H.; BIAZÚS, J. V.; XAVIER, N. L.; CAVALHEIRO, J. C.; RABIN, E. G.; BITTELBRUNN, A. C.; CERICATTO, R.; AMORETTI, R. **Rotinas em mastologia**. cap. 14. Porto Alegre: Artmed. 2000. p. 98-104.

MORGAN, J. W.; GLADSON, J. Position paper of the American Council on Science and Health on Risk Factors for Breast Câncer. **Breast J**, v. 4, n. 3, p. 177-197, 1998.

NCEP. Third Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Final Report. **Circulation**, v. 106, p. 3143-3420, 2002.

PAN, X. R. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance: the Da Qing IGT and Diabetes Study. **Diabetes Care**, v. 20, p. 537-544, 1997.

PASANISI, P.; BERRINO, F.; DE PETRIS, M.; VENTURELLI, E.; MASTROIANI, A.; PANICO, S. Metabolic syndrome as a prognostic factor for breast cancer recurrences. **Int J Cancer**, v. 119, n. 1, p. 236-238, 2006.

PEÑA, M.; BACALLAO, J. **La obesidad en la pobreza**: un nuevo reto para la salud publica. Publicação Científica. Washington (DC): OPS, 2000. n. 576.

ROSE, D. P.; KOMNINOV, D.; STEPHENSON, G. D. Obesity, adipocytokines, and insulin resistance in breast cancer. **Obes Rev**, v. 5, n. 3, p. 153–65, 2004.

RYU, S. Y.; KIM, C. B.; NAM, C. M.; PARK, J. K.; KIM, K.S.; PARK, J. *et al.* Is body mass index the prognostic factor in breast cancer? A meta-analysis. **J Korean Med Sci**, v. 16, p. 610-614, 2001.

SBD. Sociedade Brasileira de Diabetes. **Síndrome metabólica**. Disponível em: http://www.diabetes.org.br/atividade_fisica/sindmet.php. Acesso em: 13/12/2006.

SCHINEIDER, J. G.; TOMPKINS, C.; BLUMENTHAL, R. S.; MORA, S. The metabolic syndrome in women. **Cardiol in Review**, v. 14, n. 6, p. 286-291 2006.

SINAGRA, D.; AMATO, C.; SCARPITA, A. M.; BRIGANDI, M.; AMATO, M.; SAURA, G.; LATTERI, M. A.; CAIMI, G. Metabolic syndrome and breast cancer risk. **Eur Rev Med Pharmacol Sci**, v. 6, n. 2-3, p. 55-59, 2002.

SJOSTROM, C. D.; LISSNER, L. WELDEL, H.; SJOSTORM, L. Reduction in incidence of diabetes, hypertension and lipid disturbances after intentional weight loss induced by bariatric surgery: the SOS intervention study. **Obes Res**, v. 7, p. 477-484, 1999.

STOLL, B. A. Western nutrition and the insulin resistance syndrome: a link to breast cancer. **Eur J Clin Nutr**, v. 53, n. 2, p. 83-87, 1999.

TEIXEIRA, L.; MACHADO, A. C. Diabetes mellitus – classificação e diagnóstico. In: VILAR, L. *et al.* **Endocrinologia Clínica**. 2. ed. cap. 38. Rio de Janeiro: Medsi. 2001. p. 511-523.

WOLF, I. *et al.* Diabetes mellitus and breast cancer. **Lancet Oncol**, v. 6, n. 2, p. 103-111, 2005.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Muito se tem pesquisado no sentido de identificar fatores que, controlados, atuem na redução da incidência e da recidiva do câncer de mama. As pesquisas atuais têm sido dirigidas para a interrelação entre alterações metabólicas e câncer de mama, consideradas de caráter sistêmico ou mesmo no sítio mamário, admite-se o adipócito como sede de tais alterações. Significa dizer que se tem priorizado uma abordagem das bases moleculares do crescimento das células epiteliais mamárias como processo de manutenção e disseminação da carcinogênese.

Dentre os fatores metabólicos mais importantes estão a obesidade, a hiperinsulinemia e, mais recentemente, a síndrome metabólica. A complexidade da associação entre síndrome metabólica e câncer de mama motivou a presente dissertação, cujos resultados permitiram admitir essa hipótese, uma vez que as variáveis significativamente relacionadas ao câncer de mama, na análise multivariada, não se configuraram como fatores de risco independentes.

A partir desses resultados, podem-se supor duas grandes vertentes de pesquisas, com grande impacto para a prevenção do câncer de mama, assim como para o tratamento. Uma das principais características da síndrome metabólica, em termos de saúde pública, é o fato de poder ser prevenida e tratada por meio de medidas simples como manutenção do peso corpóreo adequado para idade e estatura, dieta saudável com baixo teor de gorduras insaturadas e adoção de um estilo de vida com atividade física adequada à idade. Comprovada a associação entre essa síndrome e o câncer de mama, essas mesmas medidas poderão atuar na redução da incidência da neoplasia.

Por outro lado, a associação entre síndrome metabólica e câncer de mama traz consigo um mecanismo metabólico que inclui obesidade e

hiperinsulinemia, assuntos que têm sido largamente pesquisados pela indústria farmacêutica, no sentido de desenvolver terapia medicamentosa para o tratamento da hiperinsulinemia e controle glicêmico. Se essa associação for confirmada, tais medicamentos também serão úteis para a prevenção do câncer de mama.

A presente pesquisa não encerrou o assunto, mas pode ter vindo contribuir para novos estudos, já que, na Região Nordeste, os hábitos alimentares e sociais são próprios e podem atuar nesse mecanismo metabólico de forma diversa.

Referências bibliográficas totais¹

ADLER CREUTZ, H. Western diet and diseases: some hormonal and biochemical mechanisms and associations. *Scand. J Clin Lab Invest*, v. 201, p. 3, 1990.

BAER, H. J.; COLDITZ, G. A.; OSNER, B.; MICHELS, K. B.; RICH-EDWARDS, HUNTER, D. J.; WILLET, W. C. Body fatness during childhood and adolescence and incidence of breast cancer in premenopausal women: a prospective cohort study. *Breast Cancer Res*, v. 7, p. R314-R325, 2005.

BERNSTEIN, L. Epidemiology of endocrine-related risk factors for breast cancer. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*, v. 7, n. 1, 2002.

BERCLAZ, G.; LI, S.; PRICE, K. N.; COATES, A. S.; CASTIGLIONE-GERTSCH, M.; RUDENSTAM, C. M. *et al.* Body mass index as a prognostic feature in operable breast cancer study group experience. *Ann Oncol*, v. 15, p. 875-884, 2004.

BERRINO, F.; MICHELI, A.; BELLATI, M. C. Epidemiologia do carcinoma de mama. In: VERONESI, V. *et al.* **Mastol Oncol**. Rio de Janeiro: Medsi, 2002. cap. 2. p. 24-41.

BLAHA, M.; ELASY, T. A. Clinical use of the metabolic syndrome: why the confusion? *Clin Diabetes*, v. 24, n. 3, p. 125-130, 2006.

BONORA, E.; TARGHER, G.; FORMENTINI, G.; CALCATERRA F.; LOMBARDI, S.; MARINI, F. *et al.* HOMA-estimated insulin resistance is an independent predictor of cardiovascular disease in type 2 diabetic subjects – Prospective data from the Verona diabetes complication study. *Diabetes Care*, v. 25, p. 1135-1141, 2002.

¹ Referências elaboradas com base na Norma NBR 6023, da Associação Brasileira de Normas Técnicas (BRASIL, 2002)

BORUGIAN, M. J.; SHEPS, S. B.; KIM-SING, C.; OLIVOTTO, I. A.; VAN PATTEN, C.; DUNN, B. P.; *et al.* Waist-to-hip ratio and breast cancer mortality. **Am J Epidemiol**, v. 158, n. 10, p. 963-968, 2003.

BRASIL - INCA. Instituto Nacional do Câncer. **Estimativa 2006 – incidência de câncer no Brasil**. 2005. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativas/2006/tabelaregiones.asp?ID=3>. Acesso em: 07/02/2007.

BRASIL. Conselho Nacional de Saúde. **Resolução nº 196**, de 10 de outubro 1996.

BRUMINI, R. Câncer no Brasil: dados histopatológicos 1976-1980. RJ. Campanha nacional de combate ao câncer – Ministério da Saúde – 1982. In: PASCALICCHIO, J. C.; FRISTACHI, C. E.; BARACAT, F. F. Câncer de mama: fatores de risco, prognósticos e preditivos. **Rev Bras Mastol**, v. 11, n. 2, p. 71-84, 2001.

BUCHANAN, T. A.; XIANG, A. H.; PETERS, R. K.; KJOS, S. L.; MARROQUIN, A.; GOICO, J.; *et al.* Preservation of pancreatic beta-cell function and prevention of type 2 diabetes by pharmacological treatment of insulin resistance in high-risk Hispanic women. **Diabetes**, v. 51, p. 2796-2803, 2002.

CALEFFI, M. Avaliação do risco genético-hereditário. In: BARROS, A. C. S. D. *et al.* **Mastologia Condutas**. Rio de Janeiro: Revinter, 1999. cap. 41. p. 204-209.

CALLE, E. E.; KAAKS, R. Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. **Nature Reviews**, v. 4, n. 579, 2004.

CALLE, E. E.; RODRIGUEZ, C.; WALKER-THURMOND, K.; THUN, M. J. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. **N Engl J Med**, v. 348, p. 1625-1638, 2003.

CARVALHEIRA, J. B. C.; SAAD, M. J.A. Doenças associadas à resistência à insulina/hiperinsulinemia, não incluídas na síndrome metabólico. **Arq Bras de Endocrin & Metab**, v. 50, n. 2, 2006.

CHU, N. V.; KONG, A. P.; KIM, D. D.; ARMSTRONG, D.; BAXI, S.; DEUTSCH, R.; CAULFIELD, M.; MUDALIAR, S. R.; REITZ, R.; HENRY, R.R. REAVEN, P.D. Differential effects of metformin and troglitazone on cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes. **Diabetes Care**, v. 25, p. 542-549, 2002.

COLDITZ, G. A.; ROMER, B. Cumulative risk of breast cancer to age 70 years according to risk factor status: data from the nurses health study. 1. **Am J Epidemiol**, v. 153, n. 10, p. 950-964, 2000.

COLLABORATIVE GROUP ON HORMONAL FACTORS IN BREAST CANCER: Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53.387 womens with breast cancer and 100.239 womens without breast cancer from 54 epidemiological studies. **Lancet**, v. 347, p. 1713-1727, 1996.

DE FRONZO, R.; TOBIN, J.; ANDRES, R. Glucose clamp test technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. **Am J Physiol**, v. 237, p. 214-223, 1979.

DE VITA, D. T.; HELLMAN Jr, S.; ROSENBERG, S.A. **Cancer principles & particle of gynecology**. 7. ed. Philadelphia PA: Lippincott Willams & Willams, 2005.

DPP. The Diabetes Prevention Program. Baseline characteristics of the randomized cohort: The Diabetes Prevention Program Research Group. **Diabetes Care**, v. 23, p. 1619-1629, 2000.

DUMITRESCU, R. G.; COTARLA, I. Understandind breast cancer risk – where do we stand in 2005? **J Cell Mol Med**, v. 9, n. 1, p. 208-221, 2005.

DUPONT, W. D.; PAGE, D. L. Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. **N Engl J Med**, v. 312, p. 146-151, 1985.

DUPONT, W. D.; PAGE, D. L.; PARL, F. F.; PLUMMER JR, W. D.; SCHUYLER, P. A.; KASAMI, M.; JENSER, R. A. Estrogen replacement therapy in women with a history of proliferative breast disease. **Cancer**, v. 85, n. 6, p. 1277-1283, 1999.

EINHORN, D. American College of endocrinology position statement on the insuline resistens syndrome. **Endocr Pract**, v. 9, supp. 2, p. 5-21, 2003.

ELIASSON, B. Cigarette smoking and diabetes. **Elsever**, v. 45, n. 5, p. 405-413, 2003.

ERIKSSON, K. F.; LINDGÄRDE, F. Prevention of type 2 diabetes mellitus by diet and physical exercise: the 6-year Malmo feasibility study. **Diabetologia**, v. 34, p. 891-898, 1991.

EUHUS, D. M. Understanding mathematical models for breast cancer risk assessment and counseling. **Breast J**, v. 7, n. 4, p. 224-232, 2001.

FEIGELSON, H. S.; JONAS, C. R.; TERAS, L. R.; THUN, M. J.; CALLE, E.E. Weight gain, body mass index, hormone replacement therapy and postmenopause breast cancer in large prospective study. **Cancer Epidemiol, Biomarkers & Prevention**, v. 13, p. 220-224, 2004.

FERLAY, J.; BRAY, F.; PISANI, P.; PARKIN, D. M. Globocan 2002 – cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. Iarc cancer base n.5, v. 2.0. Lyon: Iarc Press, 2004.

FIGUEIRA FILHO, A. S. S.; SANTOS, A. L. G.; ARAÚJO, R. R. F.; FREIRE, A. A. B.; BELTRÃO NETO, J. E.; RASQUIN, J. H. Fatores de risco para o câncer de mama. **Rev Latino-am Matol**, v. 3, n. 2, p. 15-21, 2002.

FORD, E. S.; GILES, W. H.; DETZ, W. H. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third national health and nutrition examination survey. **JAMA**, v. 287, p. 356-359, 2002.

FURBERG, A. S.; VEIEROD, M. B.; WILSGAARD, T.; BERNSTEIN, L. Serum high-density lipoprotein cholesterol, metabolic profile, and breast cancer risk. **J Nat Cancer Institute**, v. 96, n. 15, p. 1152-1160, 2004.

FURBERG, A. S.; JASIENSKA, G.; BJURSTAM, N. *et al.* Metabolic and hormonal profiles: HDL cholesterol as a plausible biomarker of breast cancer risk. The Norwegian EBBA Study. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prevention**, v. 14, p. 33-40, 2005.

GHAFOOR, A.; JEMAL, A.; WARD, E.; COKKINIDES, V.; SMITH, R.; THUN, M. Trends in breast cancer by race and ethnicity. **Cancer J Clinicians**, v. 53, p. 342-355, 2003.

GRUNDY, S. M.; CLEEMAN, J. I.; DANIELS, S. R.; DONATO, K. A.; ECKEL, R. H.; FRANKLIN, B. A. *et al.* Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American heart association/national heart, lung, and Blood Institute Scientific Statement. **Circulation**, v. 112, p. 2735-2752, 2005.

GUASTAMACCHIA, E.; RESTA, F.; TRIGGIANI, V.; LISO, A.; LICCHELLI, B.; GHIYASALDIN, S.; SABBA, C.; TAFARO, E. Evidence for a putative relationship between type 2 diabetes and neoplasia with particular reference to breast cancer: role of hormones, growth factors and specific receptors. **Curr Drug Targets Immune Endocr Metabol Disord**, v. 4, n. 1, p. 59-66, 2004.

HAFNER, S. M.; D'AGOSTINO Jr, R.; MYKKANEN, L.; TRACY, R.; HOWARD, B.; REWERS, M. *et al.* Insulin sensitivity in subjects with type 2 diabetes – Relationship to cardiovascular risk factors: the insulin atherosclerosis study. **Diabetes Care**, v. 22, n. 4, p. 562-568, 1999.

HANLEY, A. J. G.; WILLIAMS, K; STERN, M. P.; HAFFNER, S. M. Homeostasis model assessment of insulin resistance in relation to the incidence of cardiovascular disease – The San Antonio heart study. **Diabetes Care**, v. 25, p. 1177-1184, 2002.

HONRADO, E.; BENÍTEZ, J.; PALACIOS, J. The molecular pathology of hereditary breast câncer: genetic testing and therapeutic implications. **Modern Pathol**, v. 18, p. 1305-1320, 2005.

HREBICEK, J. JANOUT, V.; MALINCIKOVÁ, J.;HORÁKOVÁ, D.; CIZEK, L. Detection of insulin resistance by simple quantitative insulin sensitivity check index QUICKI for epidemiological assessment and prevention. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 87, n. 1, p. 144-147, 2002.

IBGE. Fundação Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **Tabulação avançada do censo demográfico 2000. Resultados preliminares da amostra**. Rio de Janeiro: Fundação Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. 2002.

IDF. International Diabetes Federation. **The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome**. Disponível em: <http://www.idf.org>. Acesso em: 15/10/2005.

JEMAL, A.; MURRAY, T.; WARD, E.; SAMUELS, A.; TIWARI, R. C.; GHAFLOOR, A. *et al.* Cancer statistics, 2005. **Cancer J Clin**, v. 55, p. 10-30, 2005.

KUHL, H. Breast cancer risk in the WHI study: the problem of obesity. **Maturitas**, v. 51, n.1, p. 83–97, 2005.

LAWLOR, D. A.; SMITH, G. D.; EBRAMIM, S. Hyperinsulinaemia and increased risk of breast cancer: findings from the british women's heart and health study. **Cancer Causes Control**, v. 15, n. 3, p. 267-275, 2004.

LEE, S. A.; LEE, K. M.; PARK, W. Y.; KIM, B.; NAM, J.; YOO, K. Y. *et al.* Obesity and genetic polymorphism of ERCC2 and ERCC4 as modifiers of risk of breast cancer. **Exp Mol Med**, v. 37, n. 2, p. 86-90, 2005.

LORINCZ, A. M.; SUKUMAR, S. Molecular links between obesity and breast cancer. **Endocrine-related Cancer**, v. 13, p. 279-292, 2006.

LYNDSAY, R. S.; HOWARD, B. V. Riscos cardiovasculares asociados com síndrome metabólica. **Current Diabetes Reports – Latin America**, v. 3, p. 267-272, 2004.

MAKANEN, G.; MUÑOZ, G. H. Riesgo y modelos de riesgo para cáncer de mama. In: MUÑOZ, G. H.; BERNADELLO, E. T. L.; PINOTTI, J. A.; BARROS, A. C. S. D. **Tratamiento conservador en cáncer de mama**. Venezuela, Caracas: Mc Graw Hill. 2002. cap. 4. p. 25-37.

MALIN, A.; CHES, Q. D.; HERBERT, Y.; XIAO, O. S.; FAN, J.; YU-TANG, G.; WEI, Z. Evaluation of the synergistic effect of insulin resistance and insulin-like growth factors on the risk of breast carcinoma. **Cancer**, v. 100, n. 4, p. 694-700, 15, 2004.

MARCHBANCKS, P. A. *et al.* *Oral contraceptives and the risk of breast cancer*. **New Engl J Med**, v. 346, p. 2025-2032, 2002.

MATSUDA, M.; DE FRONZO, R. Insulin sensitivity indices obtained form oral glucose tolerance testing. **Diabetes Care**, v. 22, p. 1462-1470, 1999.

MENKE, C. H. *et al.* Epidemiologia, fatores de risco e aconselhamento genético. In: MENKE, C. H.; BIAZÚS, J. V.; XAVIER, N. L.; CAVALHEIRO, J. C.; RABIN, E. G.; BITTELBRUNN, A. C.; CERICATTO, R.; AMORETTI, R. **Rotinas em mastologia**. cap. 14. Porto Alegre: Artmed. 2000. p. 98-104.

MICHELS, K. B.; WILLET, W. C.; ROSNER, B. A.; MANSON, J. E.; HUNTER, D. J.; COLDITZ, G.A. *et al.* Prospective assessment of breastfeeding and

breast cancer incidence among 8,887 women. **Obstetrical & Gynecol**, v. 51, n. 8, p. 468-469, 1996.

MORGAN, J. W.; GLADSON, J. Position paper of the American Council on Science and Health on Risk Factors for Breast Câncer. **Breast J**, v. 4, n. 3, p. 177-197, 1998.

NATIONAL CANCER INSTITUTE. **Surveillance, epidemiology and results (SEER)**. Program Cancer Statistics Review (1973-1995). Bethesda: National Cancer Institute – Division of Cancer Prevention and Control Surveillance Program, Cancer Statistics Branch. 1998.

NCEP. Third Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Final Report. **Circulation**, v. 106, p. 3143-3420, 2002.

PAN, X. R. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance: the Da Qing IGT and Diabetes Study. **Diabetes Care**, v. 20, p. 537-544, 1997.

PASANISI, P.; BERRINO, F.; DE PETRIS, M.; VENTURELLI, E.; MASTROIANI, A.; PANICO, S. Metabolic syndrome as a prognostic factor for breast cancer recurrences. **Int J Cancer**, v. 119, n. 1, p. 236-238, 2006.

PASCALICCHIO, J. C.; FRISTACHI, C. E.; BARACAT, F. F. Câncer de mama: fatores de risco, prognóstico e preditivos. **Rev Bras Mastol**, v. 11, p. 71-84, 2001.

PEÑA, M.; BACALLAO, J. **La obesidad en la pobreza**: un nuevo reto para la salud publica. Publicação Científica. Washington (DC): OPS, 2000. n. 576.

PISANI, P.; PARKIN, D. M.; BRAY, F.; FERLAY, J. Estimates of the worldwide mortality from 25 cancers in 1990. **Int J Cancer**, v. 83, n. 18-29, p. 870-873, 1999.

REAVEN, G. M. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. **Diabetes**, v. 37, n. 12, p. 1595-1607, 1988.

ROSE, D. P.; KOMNINOV, D.; STEPHENSON, G. D. Obesity, adipocytokines, and insulin resistance in breast cancer. **Obes Rev**, v. 5, n. 3, p. 153-65, 2004.

RYU, S. Y.; KIM, C. B.; NAM, C. M.; PARK, J. K.; KIM, K.S.; PARK, J. *et al.* Is body mass index the prognostic factor in breast cancer? A meta-analysis. **J Korean Med Sci**, v. 16, p. 610-614, 2001.

SBD. Sociedade Brasileira de Diabetes. **Síndrome metabólica**. Disponível em: http://www.diabetes.org.br/atividade_fisica/sindmet.php. Acesso em: 13/12/2006.

SBH. Sociedade Brasileira de Hipertensão. I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica. **Brasil sai na frente no diagnóstico e tratamento da síndrome metabólica**, v. 7, n. 4, p. 123-161, 2004.

SCHNEIDER, J. G.; TOMPKINS, C.; BLUMENTHAL, R. S.; MORA, S. The metabolic syndrome in women. **Cardiol in Review**, v. 14, n. 6, p. 286-291 2006.

SINAGRA, D.; AMATO, C.; SCARPITA, A. M.; BRIGANDI, M.; AMATO, M.; SAURA, G.; LATTEI, M. A.; CAIMI, G. Metabolic syndrome and breast cancer risk. **Eur Rev Med Pharmacol Sci**, v. 6, n. 2-3, p. 55-59, 2002.

SIROVICH, B. E.; SOX JR, H. C. Triagem para o câncer de mama – clínicas cirúrgicas da América do Norte – condutas no câncer de mama. **Jatui J – Harcourt**, v. 5, n. 79, p. 881, 1999.

SJOSTROM, C. D.; LISSNER, L. WELDEL, H.; SJOSTORM, L. Reduction in incidence of diabetes, hypertension and lipid disturbances after intentional weight loss induced by bariatric surgery: the SOS intervention study. **Obes Res**, v. 7, p. 477-484, 1999.

SOUZA, R. M.; DEFFERRARI, R.; LAZZARON, A. R.; SCHERER, L.; BORBA, A. A.; FRASSON, A. L. Relação da história familiar de 1º grau com câncer de mama. **Rev Bras Mastol**, v. 8, n. 3, p. 123-128, 1998a.

SOUZA, R. M.; LAZZARON, A. R.; DEFFERRARI, R.; BORBA, A. A.; SCHERER, L.; FRASSON, A. L. História familiar em 2º grau como fator de risco para câncer de mama. **RBGO** v. 20, n. 8, p. 469-473, 1998b.

STOLL, B. A. Western nutrition and the insulin resistance syndrome: a link to breast cancer. **Eur J Clin Nutr**, v. 53, n. 2, p. 83-87, 1999.

STUMVOLL, M.; MITRAKOU, A.; PIMENTA, W.; JENSSEN, T.; YKI-JARVINEN, H.; VAN HAEFTEN, T.; RENN, W.; GERICH, J. Use of oral glucose tolerance test to assess insulin release and insulin sensitivity. **Diabetes Care**, v. 23, n. 3, p. 295-301, 2000.

TAVASSOLI, F. A. Normal development and anomalies. In: TAVASSOLI, F. A. **Pathology of the Breast**. Stamford, Connecticut: Appleton & Lange. 1999. cap. 1, p. 1-25.

TEIXEIRA, L.; MACHADO, A. C. Diabetes mellitus – classificação e diagnóstico. In: VILAR, L. *et al.* **Endocrinologia Clínica**. 2. ed. cap. 38. Rio de Janeiro: Medsi. 2001. p. 511-523.

TO KUNAGAN, L. C. E.; AOKI, Y. *et al.* Proliferative and nonproliferative breast cancer disease in atomic bomb survivors. **Cancer**, v. 72, p. 1665-1675, 1993.

TRENTAM-DIETZ, A.; NEWCOMB, P. A.; EGAN, K. M.; TITUS-ERNSTOFF, L.; BARON, J. A.; STORER, B. E. Weight change and risk of postmenopausal

breast cancer (United States). **Kluwer Academic Publishers**, v. 11, p. 533-542, 2000.

TUNSTALL-PEDOE, H.; KUULASMAA, K.; MÄHÖNEN, M.; TOLONEN, H.; RUOKOKOSKI, E.; AMOUYEL, P. For the WHO MONICA (monitoring trends and determinants in cardiovascular disease) Project. Contribution of trends in survival and coronary-event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10-year results from 37 WHO MONICA Project populations. **Lancet**, v. 353, p. 1547-1557, 1999.

TURNER, R. *et al.* Insulin deficiency and insulin resistance interaction in diabetes: estimation of their relative contribution by feedback analysis from basal plasma insulin and glucose concentrations. **Metabolism**, v. 28, p. 1086-196, 1979.

VATTEN, L. J.; ROMUNDSTAD, P. R.; TRICHOPOULOS, D.; SKJERVEN, R. Epidemiology. **BJC**, v. 87, p. 289-290, 2002.

VERONESI, A.; GIACOMI, C.; MAGRI, M. D.; LOMBARDI, D.; ZANETTI, M.; SCUDERI, C. *et al.* Familial breast cancer: characteristics and outcome of BRCA 1-2 positive and negative cases. **BMC Cancer**, v. 5, p. 1-70, 2005.

WARREN, M. P; HALPERT.S. Hormone replacement therapy: controversies, pros and cons. **Elsevier**, v. 18, n. 3 p. 317-332, 2004.

WEIDERPASS, E.; BRAATEN, T.; MAGNUSSON, C.; KUMLE, M.; VAINIO, H.; LUND, E.; ADAMI, H. O. A prospective study of body size in different periods of life and risk of premenopausal breast cancer. **Cancer Epidemiol, Biomarkers & Prevention**, v. 13, n. 7, p. 1121-1127, 2004.

WOLF, I. *et al.* Diabetes mellitus and breast cancer. **Lancet Oncol**, v. 6, n. 2, p. 103-111, 2005.

YAGER, J.D.; DAVIDSON, N. E. Mechanisms of disease: estrogen carcinogenesis in breast cancer. **N Engl J Med**, v. 354, n. 3, p. 270-282, 2006.

ZHANG, Y; KREGER, B. E.; JOANNE, D.; GRETA, S.; CUPPLES, L. A. Alcohol consumption and risk of breast cancer: the Framingham study revisited. **Am J Epidemiol**, v. 149, n. 2, p. 93-101, 1999.

ZELENIUCH-JACQUOTTE, A.; SHORE, R.E.; KOENIG, K.L.; AKHMEDKHANOV, A.; AFANASYEVA, Y.; KATO, I.; KIM, M.Y.; RINALDI, S.; KAAKS, R.; TONIOLO, P. Postmenopausal levels of oestrogen, androgen, and SHBG and breast cancer: long-term results of a prospective study. **Brit J Cancer**, v. 90, p. 153-159, 2004.

Apêndice A – Protocolo de levantamento de dados

1. GRUPO: () CASO () CONTROLE

1.1. Registro: _____

1.2. Data: _____

1.3. Hospital: () Hospital Napoleão Laureano () Hospital Oswaldo Cruz
() Hospital de Guarnição de João Pessoa () CISAM

2. IDENTIFICAÇÃO

2.1. Nome Completo: _____

2.2. Nº. Prontuário: _____

2.3. Data de Nascimento: ___/___/___ 2.3.1 Idade (anos completos): ___

2.4. Naturalidade: _____

2.5. Nacionalidade: _____

2.6. Endereço: _____

2.7. Bairro: _____ 2.8. Cidade: _____

2.9. Estado: ___ 2.10. CEP.: _____ 2.11. Tel. _____

3. MÉDICO ASSISTENTE: _____

4. INFORMAÇÕES GERAIS

4.1. Profissão: _____

4.2. Escolaridade: _____

() iletrada

() 1º grau completo

() 1º grau incompleto

() 2º grau completo

() 2º grau incompleto

() 3º grau completo

() 3º grau incompleto

4.3. Estado Marital

() Solteira

() Casada

() Relacionamento estável

() Separada / Divorciada

() Viúva

5. ANTECEDENTES PESSOAIS

- 5.1. Menarca: _____
- 5.2. Menopausa: _____
- 5.3. Idade do 1º Parto: _____
- 5.4. Amamentação (em anos): _____
- 5.5. Uso de ACHO: () Sim () Não Anos de Uso: _____
- 5.6. Uso de TH: () Sim () Não Anos de Uso: _____
- 5.7. G: _____ P: _____ A: _____
- 5.8. Tabagismo: () Sim () Não Anos de Uso: _____
- 5.9. Atividade Física: () Sim () Não
- 5.10. Uso de Drogas que Levam ao Ganho de Peso: _____

6. ANTECEDENTES FAMILIARES

- 6.1 Antecedente de Câncer de Mama
() Mãe () Irmã () filha () Outro/parente
- 6.2. Antecedente outro tipo de Câncer
() Ovário () Endométrio () Próstata () Tireóide () Outro: _____
- 6.2.1 Parentesco: () 1º grau () Outros parentescos

7. PORTADORA DE CÂNCER: () Sim () Não

- 7.1. Tipo Histológico: _____
- 7.2. Grau Histológico: _____
- 7.3. Linfonodos axiliares comprometidos: _____
- 7.4. Pannel imunohistoquímico: _____

8. PORTADORA DE PATOLOGIA MAMÁRIA BENIGNA

- () Não
- () Mastalgia cíclica () Mastalgia acíclica
- () Nódulo Cístico Benigno
- () Nódulo sólido benigno Tipo histológico: _____
- () Processo Inflamatório

9. EXAME CLÍNICO

9.1. PA: _____

9.2. Circunferência abdominal (cm): _____

9.3. Peso (Kg): _____ 9.4. Altura (m): _____

9.5. IMC: _____

() normal () sobrepeso () obesidade () obesidade grave

9.6. Exame mamário: _____

10. EXAMES COMPLEMENTARES

10.1. Triglicérides: _____

10.2. Glicemia de Jejum: _____

10.3. HDL Colesterol: _____

10.4. Mamografia:

10.4.1. Data: _____

10.4.2. Achados: _____

10.4.3. Categoria BIRADS: _____

Apêndice B - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Título da Pesquisa: Síndrome Metabólica e Câncer de Mama em Mulheres Climatéricas.

Eu, _____, abaixo assinado, dou o meu consentimento livre e esclarecido para participar como voluntária do projeto de pesquisa supracitado, sob a responsabilidade da pesquisadora _____, membro da Universidade de Pernambuco.

Assinando este termo estou ciente de que:

- O objetivo da pesquisa é avaliar a frequência de alguns fatores de risco para câncer de mama na população estudada, tais como : menarca precoce, menopausa tardia, primeira gestação completa em idade avançada, uso de anticoncepcional hormonal oral, uso de terapia de reposição hormonal, tabagismo e antecedentes familiares; avaliar a frequência dos fatores de risco, que apresentam como substrato comum a resistência insulínica, em mulheres climatéricas com câncer de mama : hipertensão arterial, obesidade abdominal, hiperglicemia e dislipidemia; e avaliar a prevalência da síndrome metabólica em mulheres climatéricas com câncer de mama.
- Durante o estudo, fornecerei respostas para o preenchimento de um questionário feito pela pesquisadora, bem como permitirei a realização do exame clínico no primeiro atendimento. Em outro dia, serei submetida à coleta de sangue para exames laboratoriais: triglicérides, fração de HDL colesterol e glicemia de jejum. Após isto, a pesquisadora terá minha permissão para coletar os resultados de exames laboratoriais, exames clínicos, exames complementares e demais dados contidos no meu prontuário médico para fins de cadastramento, análise e estudo dessas variáveis.
- Obtive todas as informações necessárias para poder decidir conscientemente sobre a minha participação na referida pesquisa.
- Estou livre para interromper a qualquer momento minha participação na pesquisa, sem nenhuma forma de prejuízo ao Hospital Napoleão Laureano, Hospital Oswaldo Cruz, CISAM e/ou Hospital de Guarnição de João Pessoa.
- Os autores da pesquisa se comprometem a preservar a minha privacidade e me asseguram a confidencialidade dos dados e informações coletadas garantindo que os resultados obtidos serão utilizados apenas para alcançar os objetivos do trabalho, expostos acima, incluída sua publicação na literatura científica especializada.
- Poderei contactar o Comitê de Ética do CISAM/UPE para apresentar recursos ou reclamações em relação à pesquisa através do telefone 3302-1716, o qual encaminhará o procedimento necessário.

_____, _____ de _____ de 200_ .
(cidade)

(Voluntário) R.G. _____

(Pesquisador) R.G. _____

Apêndice C – Doenças benignas da mama referidas por 162 pacientes

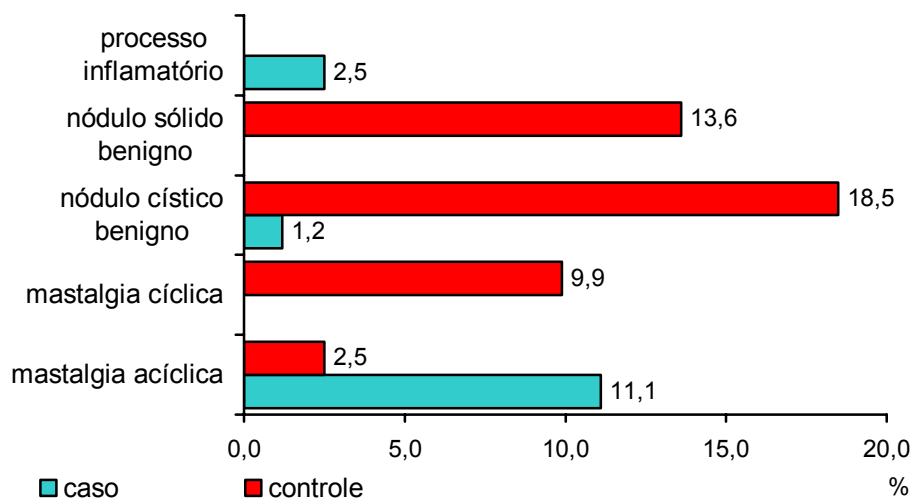


Gráfico 2 – Distribuição das doenças benignas de mama, diagnosticadas nas 12 pacientes do grupo caso e 36 pacientes do grupo controle - Pernambuco e Paraíba – Dezembro de 2005 / Janeiro 2007

Apêndice D - Caracterização do câncer de mama nas pacientes do grupo caso

Tabela 5 – Distribuição dos tipos histológicos de câncer de mama diagnosticados em 81 pacientes do grupo caso– Pernambuco e Paraíba – Dezembro de 2005 / Janeiro 2007


Características tumorais	n	%
Tipo histológico		
Carcinoma lobular invasivo	03	3,8
Carcinoma medular	02	2,5
Carcinoma mucinoso	01	1,2
<i>Carcinoma ductal infiltrante</i>		
isolado	53	65,5
+ carcinoma ductal in situ, sólido, comedônico, com microinvasão	01	1,2
+ carcinoma ductal in situ sólido, não comedônico, sem microinvasão	02	2,5
+ carcinoma ductal in situ cribiforme, comedônico, sem microinvasão	01	1,2
+ carcinoma ductal in situ cribiforme, não comedônico, sem microinvasão	01	1,2
+ carcinoma lobular infiltrante	02	2,5
+ carcinoma mucinoso	01	1,2
Carcinoma ductal <i>in situ</i> , cribiforme, comedônico, sem microinvasão	01	1,2
Carcinoma ductal <i>in situ</i> , papilífero, comedônico, sem microinvasão	01	1,2
Carcinoma ductal <i>in situ</i> , papilífero, não comedônico, sem microinvasão	02	2,5
Carcinoma ductal <i>in situ</i> , sólido, comedônico, com microinvasão	01	1,2
<i>Carcinoma ductal in situ, sólido, comedônico, sem microinvasão</i>		
isolado	04	5,0
+ carcinoma ductal in situ papilífero, comedônico, com microinvasão	01	1,2
Carcinoma ductal <i>in situ</i> , sólido, não comedônico, com microinvasão	01	1,2
Carcinoma ductal <i>in situ</i> , sólido, não comedônico, sem microinvasão	02	2,5
Sarcoma	01	1,2
Grau histológico		
I	09	11,1
II	43	53,1
III	19	23,5
não determinado	10	12,3

Apêndice E – Declaração de compromisso das pesquisadoras

DECLARAÇÃO


Declaramos, junto ao mestrado em Tocoginecologia e ao CEP – CISAM / UPE, que os pesquisadores responsáveis pelo projeto “SÍNDROME METABÓLICA E CÂNCER DE MAMA EM MULHERES CLIMATÉRICAS”, Lakymê Ângelo Mangueira Porto, Juliana Rabelo Gondim Coutinho e Karla Jamille Bezerra Lora, e sua orientadora Laura Olinda Bregieiro Fernandes Costa, se comprometem a cumprir os termos da Resolução 196 (de 10/10/1997), do Conselho Nacional de Saúde (Inf. Epidem. do SUS – Brasil, Ano V, Nº 2, 1996)

Recife, 07 de Novembro de 2005



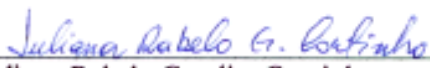
 Dr.^a Lakymê Ângelo Mangueira Porto
 Mastologista
 CRM. - PB 5464

Lakymê Ângelo Mangueira Porto
 Pesquisadora Principal




 D.^a Laura Olinda Bregieiro F. Costa
 CRM. - PB 10377

Laura Olinda Bregieiro F. Costa
 Orientadora



Juliana Rabelo Gondim Coutinho
 Colaboradora



Karla Jamille Bezerra Lora
 Colaboradora

Anexo A – Aprovação da pesquisa pelo Comitê de Ética em Pesquisa

Nº do protocolo : CISAM / 141/05

Data de distribuição : 11/10/2005

Título do projeto: Síndrome Metabólica e Câncer de Mama em Mulheres Climatéricas

Pesquisador principal: Laura Olinda Bregieiro Fernandes Costa


Principal Análise:

O Estudo é pertinente e bem embasado com referenciais recentes internacionais. As pesquisadoras e orientadora têm vasto conhecimento no assunto .
A metodologia, cronograma , TCLE e formulário de pesquisa estão bem delineados.

Parecer final do CEP/CISAM:

APROVADO

Recife, 08 de novembro de 2005



Dr.ª M.ª Luiza B. Menezes
Maria Luiza Menezes CRM - 8576
Coordenadora do CEP/CISAM

**Anexo B – Autorização de realização da pesquisa no
Centro de Oncologia do Hospital Universitário Oswaldo
Cruz**

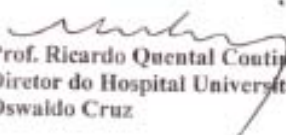
CARTA DE ANUÊNCIA

Declaramos para os devidos fins, que concordamos em receber Karla Jamille Bezerra Lora e Juliana Rabelo Gondim Coutinho, alunas do 5º período do Curso de Medicina da Faculdade de Ciências Médicas/FCM/UPE, sob orientação da Professora Laura Olinda Bregiciro Fernandes Costa.

As mesmas deverão desenvolver seu trabalho de coleta de dados do Projeto de Pesquisa intitulado: "Prevalência da Síndrome Metabólica em Mulheres Portadoras de Câncer de Mama".

A Pesquisa será realizada em pacientes atendidos no Ambulatório de Mastologia do CEON do Universitário Oswaldo Cruz, em consonância com a resolução CNS/CONEP- 196/96

Recife, 05 de agosto de 2006


Prof. Ricardo Quental Coutinho
Diretor do Hospital Universitário
Oswaldo Cruz

Anexo C – Autorização de realização da pesquisa no CISAM



DECLARAÇÃO

Declaramos para os devidos fins, que a pesquisa científica “SÍNDROME METABÓLICA E CÂNCER DE MAMA EM MULHERES CLIMATÉRICAS”, poderá ser realizada nas instalações do Centro Integrado de Saúde Amaury de Medeiros, pela a aluna Lakymê Ângelo Mangueira Porto, após aprovação pelo Comitê de Ética e Pesquisa do CISAM – Centro Integrado de Saúde Amaury de Medeiros/UPE.

Recife, 07 de novembro de 2005.


CISAM / UPE
Rivaldo Mendes de Albuquerque
Vice-Diretor
CRP 6759

Dr. Rivaldo Mendes de Albuquerque
Vice-Diretor

**Anexo D – Autorização de realização da pesquisa no
Hospital Napoleão Laureano**

**Anexo E – Autorização de realização da pesquisa no
Hospital de Guarnição de João Pessoa**



MINISTÉRIO DA DEFESA
EXÉRCITO BRASILEIRO
C M N E - 7ª RM / 7ª DE
HOSPITAL DE GUARNIÇÃO DE JOÃO PESSOA

DECLARAÇÃO

Declaro, junto ao mestrado em Tocoginecologia na Universidade de Pernambuco, que a pesquisa científica "SÍNDROME METABÓLICA E CÂNCER DE MAMA EM MULHERES CLIMATÉRICAS, poderá ser realizada nas instalações do Hospital de Guarnição de João Pessoa, pela aluna Lakymê Ângelo Mangueira Porto.

Assinatura manuscrita em azul-escuro, legível como 'Ramon Baptista Soares'.

RAMON BAPTISTA SOARES – Ten Cel Med
Diretor do Hospital de Guarnição de João Pessoa

Anexo F – Projeto de Pesquisa

UNIVERSIDADE DE PERNAMBUCO – UPE
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
CURSO DE MESTRADO EM TOCOGINECOLOGIA

PROJETO DE PESQUISA

**SÍNDROME METABÓLICA E CÂNCER DE MAMA EM
MULHERES CLIMATÉRICAS**

Pesquisadora principal: **Lakymê Ângelo Mangueira Porto**

Orientadora: **Prof. Dra. Laura O. Bregieiro Fernandes Costa**

Recife - PE
Novembro de 2005

SÍNDROME METABÓLICA E CÂNCER DE MAMA EM MULHERES CLIMATÉRICAS

Pesquisadora principal: Lakymê ângelo Mangureira porto

Orientadora: Prof. Dra. Laura O. Bregieiro Fernandes Costa

Colaboradoras: **Juliana Rabelo Gondim Coutinho**

Karla Jamille Bezerra Lora

Projeto de Pesquisa do Curso de Mestrado em Medicina na Área de Concentração em Tocoginecologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Pernambuco apresentado ao Comitê de Ética em Pesquisa do Centro Integrado de Saúde Amaury de Medeiros / UPE.

Recife – PE
Novembro de 2005

PROJETO DE PESQUISA:**“Síndrome Metabólica e Câncer de Mama em Mulheres Climatéricas”****Pesquisadora Principal:**

Lakymê Ângelo Mangueira Porto
Médica Ginecologista, Obstetra e Mastologista
Mestranda do Curso de Tocoginecologia da Universidade de Pernambuco
CRM / PB: 5464 CRM / PE: 12.206
RG: 1.279.130 SSP - PB
CPF: 929.866.094 - 49
Av. Manoel Morais, Nº 51 – Apto 301 – Manaíra
CEP: 58038-230 João Pessoa – PB.
Telefone: 0XX 83 3226 – 3263 0XX 83 9305 - 0820
E-mail: lakymeporto@bol.com.br

ORIENTADORA:

Prof. Dra. Laura Fernandes Costa
Médica Ginecologista
Professora da Disciplina de Tocoginecologia da Universidade de Pernambuco
Telefone: (81) 32212017 / 91462017
E-mail: heliolaura@yahoo.com.br

COLABORADORAS:

Juliana Rabelo Gondim Coutinho

Acadêmica do Curso de Medicina da Universidade de Pernambuco / UPE

Karla Jamille Bezerra Lora

Acadêmica do Curso de Medicina da Universidade de Pernambuco / UPE

1. INTRODUÇÃO

O câncer de mama é considerado o maior problema de saúde pública do mundo.

Entre as neoplasias malignas que acometem o sexo feminino, o câncer de mama já ocupa o primeiro lugar nos países desenvolvidos, e é a mais freqüente causa de morte entre as mulheres (SILVA et al, 1998).

A complexidade da evolução clínica dessa patologia é amplamente reconhecida, mas seus determinantes permanecem praticamente desconhecidos.

Nos últimos 20 anos, segundo Callefi, foram identificados vários fatores de risco e outros protetores de câncer de mama, todos como decorrência de exposição cumulativa da glândula mamária aos hormônios. Esses hormônios ovarianos, agindo sinergicamente e interferindo na divisão celular, causam uma proliferação de células mamárias epiteliais. Essa proliferação celular, nem sempre desejada, torna as mamas mais susceptíveis a erros genéticos durante a replicação do DNA, o qual, estando incorreto, pode levar a fenótipos de malignidade (CALEFFI, 1999).

Entre os fatores de risco já estabelecidos, podemos citar: menarca precoce, menopausa tardia, primeiro parto em idade avançada, dieta ocidental rica em açúcares refinados e gorduras saturadas, obesidade na pós-menopausa, além dos fatores genéticos (MENKE, 2000).

As grandes diferenças internacionais de incidência do câncer de mama e a sua evolução no tempo, sobretudo o aumento que se observa na população que migra de países com baixa incidência para países de alta incidência, indicam que existem causas ambientais que podem ser potencialmente evitadas. Nas mulheres orientais, que imigraram para os

Estados Unidos da América, por exemplo, a incidência aumentou entre seis e sete vezes nas gerações sucessivas, chegando a atingir o nível das mulheres brancas americanas. Os fatores de risco que explicam essas diferenças só são parcialmente conhecidos. Muitos atuam através de mecanismos hormonais ou preferencialmente em condições hormonais específicas (BERRINO et al, 2002).

Estados de hiperinsulinemia com resistência à insulina são freqüentemente associados com proliferação celular anormal, com conseqüente elevação do risco para algumas neoplasias, entre elas câncer de mama (SINAGRA, 2002; LAWLOR, 2004; MALIN, 2004).

O termo “resistência insulínica” refere-se a qualquer diminuição da atividade biológica da insulina. Pode ocorrer tanto de forma fisiológica, como na puberdade e na gravidez, iatrogenicamente, devido ao uso de diversas drogas (β -bloqueadores, corticóides, diuréticos, hormônio do crescimento, ácido nicotínico etc), como patologicamente, sendo influenciada pela carga genética, hábitos alimentares e sedentarismo. Trataremos aqui apenas da forma patológica que se configura como uma pandemia alarmante, chegando a acometer mais de 23% da população norte-americana (FORD, 2002; LINDSAY, 2004).

Essa resistência insulínica funciona como substrato comum para a síndrome metabólica, que se refere a uma conjunção de fatores de risco que predispõem à doença cardiovascular aterosclerótica e que teriam a resistência insulínica como substrato comum: hipertensão, obesidade abdominal, dislipidemia, hiperandrogenismo, microalbuminúria, hiperuricemia e diminuição da fibrinólise (TEIXEIRA E MACHADO, 2001; SINAGRA, 2002). Existem dois principais critérios de diagnóstico para síndrome metabólica, sendo um da OMS (Organização Mundial de Saúde) e outro do NCEP-ATP III (Third report of the national cholesterol education program) (JAMA, 2001). O mais utilizado é o do NCEP que se baseia no encontro de três ou mais critérios entre cinco possíveis em um mesmo indivíduo: circunferência da cintura maior que 102cm em homens e 88cm em mulheres; triglicérides em níveis maiores que 150mg/dL; HDL em níveis inferiores a 40mg/dL em homens e 50mg/dL em

mulheres; pressão arterial maior que 130/85mmHg; glicemia de jejum maior que 110mg/dl (LINDSAY, 2004). É importante perceber que a maioria, mas nem todos os indivíduos identificados por tais critérios são insulinoresistentes e nem todos os insulinoresistentes preenchem três ou mais critérios. Os elementos da síndrome metabólica estão fortemente interrelacionados com o aumento de risco para algumas neoplasias entre elas câncer de endométrio, câncer de próstata e câncer de mama (GUASTAMACCHIA, 2004).

Muitos estudos sobre a obesidade encontram quase sistematicamente uma relação com o carcinoma de mama nas mulheres na menopausa (STOLL, 1999; BORUGIAN, 2003; ROSE, 2004; KUHL, 2005), provavelmente devido a importância do tecido adiposo como fonte de estrogênios nesta idade. Especialmente a obesidade abdominal (androgênica), está associada à resistência insulínica e à hiperinsulinemia, que induz uma maior síntese de androgênios no ovário e reduzida SHBG no fígado, proteína que se liga aos hormônios sexuais (BERRINO et al, 2002).

A interpretação biológica dessa nova evidência baseia-se na observação das associações positivas da obesidade abdominal com os níveis séricos de testosterona livre e negativas com os níveis séricos de SHBG (EVANS et al, 1983). A obesidade abdominal também foi associada à resistência à insulina, além de elevados níveis séricos de triglicerídios e risco cardiovascular.

A insulina é o principal regulador da síntese hepática de SHBG e também estimula a produção ovariana de androgênios. Também se cogitou a possibilidade de que altos níveis de triglicerídios e insulina, estimulando a lipoproteína lipase, acarretariam altas concentrações de ácidos graxos livres, que interferem na ligação entre os esteróides sexuais e a proteína carreadora, aumentando a disponibilidade dos hormônios não-ligados ao órgão-alvo. A obesidade abdominal poderia, portanto, agir através de um mecanismo endócrino sem alterar as concentrações hormonais sistêmicas (BERRINO et al, 2002).

A dieta dos países ocidentais ricos, onde o carcinoma de mama é mais freqüente, caracteriza-se por um elevado aporte calórico, sendo rica em gorduras, preferencialmente de gordura saturada de origem bovina, de proteínas e açúcares refinado (BERRINO et al, 2002). A probabilidade biológica da relação baseia-se nos efeitos endócrinos-metabólicos dessa dieta, que favorecem a obesidade e a resistência à insulina (com conseqüente aumento dos níveis plasmáticos dos diversos estereóides sexuais e de sua disponibilidade nos órgãos-alvo), e pobre em alimentos integrais, com conseqüente aumento da circulação êntero-hepática e redução da excreção fecal dos estrogênios e menor disponibilidade dos fitoestrogênios que são potencialmente protetores (ADLER CREUTZ, 1999).

Atualmente, à exceção da resistência insulínica, cada um dos componentes da síndrome metabólica tem tratamento voltado para o alcance de metas específicas de bom controle. As opções terapêuticas são: reeducação alimentar, perda ponderal, aumento da atividade física, metformina e glitazonas.

É pouco justificável, no presente momento, em que a resistência insulínica é vista como fator de risco para várias neoplasias (HAFNER, 1999; BONORA et al, 2002; HANLEY et al, 2002), que existem meios eficazes, baratos e precisos para o seu diagnóstico e mensuração (DE FRONZO et al, 1979; TURNER et al, 1979; MATSUDA, 1999; STUMVOLL et al, 2000; HREBICEK et al, 2002), que o tratamento medicamentoso se mostra eficaz em reduzir os marcadores de risco cardiovascular (CHU et al, 2002) e a incidência de diabetes (DIABETES CARE, 2000; BUCHANAN et al, 2002), drogas como metformina e glitazonas sejam vistas, meramente, como redutoras de glicemia e tenham suas dosagens ajustadas pela melhora da glicemia e não como drogas que reduzem a resistência insulínica e que devem ter seu ajuste feito com base na melhora dessa resistência, avaliada pelos índices próprios para este fim. Também é possível que drogas antiobesidade e cirurgia bariátrica não estejam sendo comumente oferecidas como opções terapêuticas a esses pacientes, apesar de a obesidade central ser a principal responsável pelo surgimento da resistência insulínica e que a perda de 28Kg, determinada pela

cirurgia bariátrica, foi capaz de prevenir 90% dos casos de diabetes no SOS Study, provavelmente por uma marcante diminuição da insulinoresistência (SJOSTROM et al, 1999).

A insulinoresistência é hoje um problema de saúde pública e sua magnitude cresce na velocidade em que pioram os hábitos alimentares e aumenta o sedentarismo. Apesar da existência de diversos estudos mostrar que a resistência insulínica / síndrome metabólica é uma condição tratável através de mudanças nos hábitos alimentares, atividade física, uso de drogas e perda de peso (ERIKSSON et al, 1991; PAN et al, 1997; SJOSTROM et al, 1999; CHU et al, 2002), essa permanece sendo subdiagnosticada e subtratada, o que leva, conseqüentemente, a uma grande parcela da população permanecer sob alto risco de desenvolvimento de patologias que seriam potencialmente evitáveis, como é o caso do câncer de mama (ENDOCR PRACT, 2003).

2. JUSTIFICATIVA

O câncer de mama é a mais freqüente causa de morte entre as mulheres, e, por isso é considerado um problema de saúde pública. Existem vários fatores de riscos (previsíveis ou não) associados ao seu aparecimento. Obesidade e resistência isulínica estão positivamente associados a esse tipo de neoplasia maligna, em mulheres na pré e pós-menopausa.

A síndrome metabólica, que também se desenvolve como um problema de saúde pública, refere-se a um conjunto de fatores que teriam a insulinoresistência como substrato comum.

Assim, propomos avaliar a inter-relação dos componentes da síndrome metabólica e o câncer de mama, para enfatizar essa associação. A primeira citada pode e deve ser diagnosticada e tratada, com medidas multidisciplinares envolvendo nutrição, exercícios e redução do estresse, em uma colocação interativa. Desse modo, pode-se limitar o status de resistência à insulina e suas possíveis conseqüências para o desenvolvimento do câncer de mama.

3. OBJETIVOS

Objetivo Geral

- Avaliar a associação da Síndrome Metabólica e Câncer de Mama em mulheres climatéricas.

Objetivos Específicos

- Avaliar a frequência de alguns fatores de risco para câncer de mama, na população estudada, tais como: menarca precoce, menopausa tardia, primeira gestação completa em idade avançada, uso de anticoncepcional hormonal oral, uso de terapia de reposição hormonal e antecedentes familiares;
- Avaliar a frequência dos fatores de risco, que apresentam como substrato comum a resistência insulínica, em mulheres climatéricas com câncer de mama: hipertensão arterial, obesidade abdominal, hiperglicemia e dislipidemia;
- Avaliar a prevalência da síndrome metabólica em mulheres climatéricas com câncer de mama.

4. SUJEITOS E MÉTODOS

Local de Estudo

A pesquisa será realizada no serviço de mastologia do Hospital Napoleão Laureano (hospital especializado no tratamento do câncer no estado), e no Hospital de Guarnição de João Pessoa (hospital geral, onde há ambulatórios de ginecologia / climatérios), na cidade de João Pessoa, estado da Paraíba. E ainda, no serviço de mastologia do Hospital Oswaldo Cruz (também especializado no tratamento do câncer de mama), e no Centro Integrado de Saúde Amaury de Medeiros – CISAM (onde há ambulatórios de ginecologia / climatério), na cidade de Recife, estado de Pernambuco.

Desenho do Estudo

Trata-se de um estudo analítico do tipo corte transversal, de cunho quantitativo. Nesta modalidade de investigação, “causa” e “efeito” são detectados simultaneamente.

Esse tipo de investigação, também designado como seccional, corte, vertical, pontual ou de prevalência, é uma pesquisa em que a relação exposição-doença é examinada, em uma dada população, em um particular momento. Sendo um bom método para detectar frequências da doença, assim como identificar os grupos, na população, que estão mais ou menos afetados.

Não poderia ser outro tipo de estudo, porque a causa e o efeito serão detectados em um mesmo momento, não podendo afirmar quem apareceu primeiro; e sua análise é pontual, não se tratando de estudo prospectivo ou retrospectivo.

População do Estudo

Para o estudo, a população será constituída por mulheres climatéricas, que preencherem o padrão da pesquisa, atendidas no serviço de mastologia do Hospital Napoleão Laureano e no serviço de ginecologia (ambulatório de climatério) do Hospital de Guarnição de João Pessoa, na cidade de João Pessoa, estado da Paraíba; e no serviço de mastologia do Hospital Oswaldo Cruz e no serviço de ginecologia do CISAM (ambulatório de climatério) na cidade de Recife, estado de Pernambuco.

Tamanho da Amostra

Serão selecionadas 200 mulheres, 100 pacientes em cada grupo.

O cálculo do tamanho amostral foi feito para um estudo transversal, de prevalência, no STATCALC do EPI 6, tendo-se como base uma prevalência de diabetes mellitus de 18% em portadoras de câncer de mama e 5% nas mulheres sem câncer de mama, segundo Wolf e cols (2005) . Foram utilizados ainda um erro alfa de 5%, com um power de 80%, sendo a proporção de casos e controles de 1:1. Segundo esses critérios, o tamanho amostral para a realização deste estudo é de aproximadamente, 100 mulheres em cada grupo.

Seleção de Sujeitos

Serão incluídos, no estudo, mulheres com diagnóstico histológico de câncer de mama, atendidas pelo serviço de mastologia oncológica no Hospital Napoleão Laureano e no Hospital Oswaldo Cruz, no período de 01 de dezembro de 2005 a 31 de maio de 2006, selecionadas através de uma amostra não probabilística, por conveniência, formando o Grupo 1.

Um outro grupo (grupo 2) será selecionado nos ambulatórios de climatério do serviço de ginecologia do Hospital de Guarnição de João Pessoa e do CISAM, no mesmo período. Para esse grupo, serão selecionadas mulheres sem diagnóstico de câncer de mama (com exame clínico e mamográfico normais, no último ano), atendidas logo após cada seleção das mulheres do grupo 1, emparelhadas por faixa etária.

Sendo assim, essas mulheres serão divididas em dois grupos: mulheres com diagnóstico histológico de câncer de mama (grupo 1) e mulheres sem diagnóstico de câncer de mama (grupo 2), emparelhadas por faixa etária, de 10 em 10 anos (40 a 50 anos, 50 a 60 anos, 60 a 70 anos, e maiores de 70 anos).

Essas mulheres serão identificadas através de um prontuário onde consta o seu diagnóstico, e esse também será confirmado pelo pesquisador. Cada atendimento será realizado em uma sala individual, a fim de garantir o sigilo das informações e a espontaneidade da paciente.

5. Critérios de Inclusão e Exclusão

Os critérios de inclusão para ambos os grupos são:

- sexo feminino;
- idade igual ou superior a 40 anos;
- pacientes climatéricas;
- consentimento por escrito em participar da pesquisa (Termo de Consentimento Livre e Esclarecido) – ANEXO 2.

Os critérios de inclusão para o grupo 1:

- ter diagnóstico histológico de câncer de mama;
- ter sido atendida pelo serviço de mastologia dos hospitais Napoleão Laureano ou Oswaldo Cruz.

Os critérios de inclusão para o grupo 2:

- não ser portadora de câncer de mama, com exame clínico e mamográfico normais, no último ano;
- ter sido atendida nos ambulatórios de climatério dos serviços de ginecologia do Hospital de Guarnição de João Pessoa ou do CISAM.

Serão excluídas da pesquisa:

- pacientes portadoras de qualquer outro tipo de neoplasia maligna;
- pacientes portadoras de câncer de mama submetida a quimioterapia e/ou hormonioterapia;
- pacientes em terapia de reposição hormonal.

Variáveis de Análises

- Idade: variável quantitativa contínua
- Escolaridade: variável quantitativa ordinal
- Estado Marital: variável qualitativa nominal politômica
- Profissão: variável qualitativa nominal politômica
- Menarca precoce: variável qualitativa nominal dicotômica (sim/não)
- Menopausa tardia: variável qualitativa nominal dicotômica (sim/não)
- Primípara idosa: variável qualitativa nominal dicotômica (sim/não)
- Nuliparidade: variável quantitativa discreta
- Uso de ACHO (anticoncepcional hormonal oral): variável qualitativa nominal dicotômica (sim/não)
- Uso de TRH (terapia de reposição hormonal): variável qualitativa nominal dicotômica (sim/não)

- Uso de drogas/Medicação: variável qualitativa nominal dicotômica (sim/não)
- Tabagismo: variável qualitativa nominal dicotômica (sim/não)
- Atividade Física: variável qualitativa nominal dicotômica (sim/não)
- Antecedente Familiar de câncer de mama ou de outra neoplasia maligna: variável qualitativa nominal dicotômica (sim/não)
- Peso: variável qualitativa contínua
- Índice de Massa Corpórea: variável quantitativa contínua categorizada
- Circunferência abdominal: variável quantitativa contínua
- Obesidade abdominal: variável quantitativa contínua categorizada
- Dislipidemia: variável qualitativa nominal dicotômica (sim/não)
- Elevação de Triglicérides: variável qualitativa contínua
- Diminuição de HDL Colesterol: variável quantitativa contínua
- Hipertensão Arterial: variável quantitativa contínua
- Hiperglicemia: variável quantitativa contínua
- Resistência Insulínica: variável qualitativa nominal
- Síndrome Metabólica: variável qualitativa nominal

Definição de Termos e Variáveis

Variáveis Dependentes

- câncer de mama: neoplasia maligna da mama, sendo o tipo histológico mais freqüente o carcinoma mamário (in situ ou infiltrante), sendo este o considerado para este estudo.
- sem câncer de mama: mulheres sem suspeita diagnóstica clínica ou radiológica, e sem diagnóstico histológico confirmado de câncer de mama. Podendo ter diagnóstico de doença mamária benigna ou não apresentar doença mamária.

Variáveis Independentes

- idade: anos completos referidos pela mulher por ocasião da entrevista e confirmada com a data de nascimento que consta no prontuário, sendo divididos em categorias: 40 a 50 anos, 50 a 60 anos, 60 a 70 anos, acima de 70 anos.
- Escolaridade: última série que a mulher refere ter completado na escola, sendo também dividida em categorias: analfabeta, primeiro grau incompleto; primeiro grau completo; segundo grau incompleto; segundo grau completo; superior incompleto; superior completo. A mulher será considerada analfabeta quando referir que não sabe ler ou escrever.

- Estado Marital: de acordo com informação dada pela mulher, para com sua situação atual: solteira, casada, relacionamento estável, separada, divorciada e viúva. Será considerada como casada: mulher que declarar ser casada no civil e/ou religioso; como relacionamento estável: aquela que declarar viver em companhia de cônjuge sem ter realizado casamento no civil e/ou religioso; como solteira: aquela que nunca viveu em companhia de um cônjuge; como separada / divorciada: quando viveu em companhia de um cônjuge, mas atualmente não vive; como viúva: quando declarar falecimento do cônjuge (IBGE).

- Profissão: atividade de trabalho diária realizada até o momento do internamento hospitalar.

- Menarca precoce: considerado quando a paciente apresenta a primeira menstruação antes de 12 anos de idade (LOPES,1997).

- Menopausa tardia: considerada quando a paciente apresenta o término do ciclo menstrual após os 55 anos de idade (LOPES,1997).

- Primípara idosa: considerado quando a paciente apresenta a primeira gravidez completa após 30 anos de idade (LOPES,1997).

- Nuliparidade: considerado para aquela paciente que não obteve nenhuma gestação completa (LOPES, 1997).

- Uso de anticoncepcional hormonal oral (ACHO): será considerado como fator de risco para câncer de mama o uso prolongado, por mais de 10 anos (LOPES, 1997).

- Uso de terapia de reposição hormonal (TRH): será considerado como fator de risco para câncer de mama o uso prolongado, por mais de 10 anos (LOPES, 1997).

- Uso de drogas/medicação: uso de substâncias quaisquer que possam levar a ganho ponderal.

- Tabagismo: hábito de fumar cigarro, categorizados em: sim/não.
- Atividade física: é considerada para aquela paciente que pratica algum esporte e/ou realiza alguma atividade física (mínimo 2 vezes por semana).
- Antecedente familiar: considerado quando a paciente apresenta familiares portadoras de câncer de mama ou outro tipo de neoplasia maligna, sendo definida como: parentes de primeiro grau (mãe, irmã ou filha) e outros parentes.
- Peso: corresponde ao peso em quilogramas da paciente, verificado com a paciente em jejum.
- Índice de massa corpórea (IMC): razão entre o peso aferido em quilogramas e o quadrado da altura em metros (Kg/m^2), categorizados em: normal (19-25,9) / sobrepeso (26 a 29,9) / obesidade (30-39,9) / obesidade grave ≥ 40 .
- Circunferência abdominal ou da cintura: menor diâmetro entre o apêndice xifoide e a crista ilíaca
- Obesidade abdominal: Também denominada obesidade visceral ou central, é considerada quando a circunferência da cintura é igual ou maior que 88 centímetros, em mulheres (NCEP, 2003).
- Dislipidemia: considerada por elevados níveis de triglicérides (igual ou superior que 150mg/dl) e baixos níveis de partícula de colesterol HDL (inferior a 50mg/dl, em mulheres) (NCEP, 2003).
- Hipertensão arterial: considerado para níveis de pressão sistólica igual ou superior a 135mmHg e diastólica igual ou superior a 85mmHg (NCEP,2003).
- Hiperglicemia: considerado para níveis glicêmicos em jejum igual ou superior a 110mg/dl (NCEP, 2003).

- Síndrome Metabólica conjunto de fatores que teriam a resistência insulínica como substrato comum: hipertensão arterial, obesidade abdominal, dislipidemia, hiperandrogenismo, microalbuminúria, hiperuricemia, e diminuição da fibrinólise (SINAGRA, 2002).

- Critérios diagnósticos para síndrome metabólica: conforme propostas pelo Terceiro Relato do Painel III do Tratamento de Adultos, do *National Cholesterol Education Program*, a síndrome metabólica é identificada pela presença de três ou mais dos componentes enumerados: Obesidade abdominal, elevado nível de triglicérides, baixos níveis de HDL colesterol, hipertensão arterial, e hiperglicemia.

Procedimentos, Técnicas, Testes e Exames

As pacientes selecionadas nos dois serviços referenciados serão incluídas em grupos.

- Grupo1: pacientes com diagnóstico histológico de câncer de mama, selecionada do Hospital Napoleão Laureano ou do Hospital Oswaldo Cruz.

- Grupo2: Pacientes sem diagnóstico de câncer de mama, selecionadas do Hospital de Guarnição de João Pessoa ou do CISAM.

As pacientes de ambos os grupos serão submetidas a um primeiro atendimento, no próprio hospital de origem, onde será realizada entrevista e exame clínico da paciente.

- Pressão Arterial: será aferida com a paciente sentada, no braço direito ao nível do coração, e com o manguito dois dedos acima do nível da prega cubital. Sendo verificada pelo próprio pesquisador, durante o momento da consulta.

- Peso: será verificado em balança modelo R-104, número de série 31674, fabricante *Welmy-Indústria e comércio Ltda.* Essa verificação será feita durante a primeira consulta clínica.

- Medida da circunferência da cintura: será verificada com o paciente em posição ortostática, com o uso de fita métrica maleável, em centímetros. A medida considerada será o maior diâmetro entre a última costela e a crista ilíaca. Essa medida também será realizada durante a primeira consulta clínica.

Em outro dia, após o atendimento clínico, a paciente será submetida a exames laboratoriais: triglicérides, fração HDL colesterol e glicemia de jejum.

A coleta de sangue será feita pelo técnico do laboratório, após cadastro da paciente na recepção do mesmo, com aquisição de um número de protocolo. Com o sujeito em jejum de 12 (doze) horas, fará anti-sepsia do braço onde será feita coleta de 5 mL de sangue, com agulha de 7cm de comprimento e 25 mm de diâmetro, e seringa de 10 mL.

Após a coleta, o sangue é armazenado em tubos sem anticoagulante e colocado em banho-maria á 37°C, durante 10 (dez) minutos. Depois é centrifugado a 2500 rpm (rotações por minuto), por um período de mais 10 (dez) minutos; e realizado a separação do soro com a pepita automática. Esse soro separado é colocado em tubos de ensaio identificados com o número do protocolo do paciente, já estabelecido. Logo após, é retirado uma amostra desse soro (em média 20 mL) e colocado em um copo de amostra. Esses copos são colocados em um *rack*, em número seqüencial, o qual é colocado no aparelho, para realização dos exames necessários, onde já se encontram os *rack* dos reagentes. O aparelho é do tipo COBASMIRA plus, do fabricante Roche, que fará as dosagens dos exames automaticamente.

Os kits dos reagentes é fabricado pela Bio-técnica, e segue os seguintes princípios dos métodos e valores de referência:

- Glicose:

Princípio do método: a glicose presente na amostra tem origem, segundo as reações discutidas abaixo, um complexo colorido que pode ser quantificados por espectrofotometria.



- Valor de referência: soro ou plasma 70 a 110 mg/dL
- Valor considerado para hiperglicemia na pesquisa: >110 mg/dL (glicemia de jejum)

- Triglicérides:

- Princípio do método: A enzima lipase lipoprotéica hidrolisa os triglicérides existentes na amostra, produzindo glicerol livre. A enzima glicerol quinase fosforila o glicerol livre formado cujo produto, em presença de oxigênio e sob ação catalítica da enzima glicerol-P-oxidase, produz peróxido de hidrogênio. A enzima peroxidase catalisa a oxidação do reagente fenólico (p-clorofenol) pelo peróxido de hidrogênio formado, em presença de 4-aminoantipirina, produzindo em composto róseo-avermelhado (quinonimina), que apresenta um máximo de absorção em 500nm.
- Valores de referência: 30 a 170 mg/L
- Valor considerado elevado na pesquisa: >150 mg/dL (triglicérides)

- Colesterol HDL Direto:

- Princípio do Método: O anticorpo antiB- lipoproteína humana presente no Reagente A se liga as lipoproteínas (LDL,VLDL e Quilomicrons) deixando a lipoproteína HDL livre.
- Quando é adicionado o Reagente B, somente o colesterol HDL reage com a cadeia enzimática (CHE-CO). O peróxido de hidrogênio produzido pela reação enzimática produz um complexo de cor azul sob condensação oxidativa com F-DAOS e 4-AAP, em presença de peroxidase. A concentração do HDL presente na amostra é proporcional a absorbância, medida a 600nm.
- Valores de referência (para mulheres): alto risco (<45mg/dL), médio risco (45-65 mg/dL), baixo risco (>65 mg/dL).
- Valor considerado baixo no estudo: HDL colesterol< 50mg/dL.
- Sendo então reencaminhada para o atendimento médico, com o resultado desses exames laboratoriais, para uma segunda consulta aonde se vai avaliar esses resultados.
- Todos esses procedimentos serão realizados no próprio hospital de origem de cada grupo, e no local e horário já estabelecido para o atendimento dessas pacientes, sem alterar a rotina do serviço e da paciente.
- As pacientes que já apresentarem esses resultados de exames, realizados, no máximo, há três meses, serão considerados válidos, e não terão necessidade de coletar nova amostra de sangue.

Acompanhamento dos Sujeitos

Após a inclusão das pacientes no estudo, essas seguirão a rotina do serviço, para cada caso selecionado.

As pacientes do grupo 1, pacientes com diagnóstico histológico de câncer de mama, após o primeiro atendimento, continuarão em seguimento no Hospital Napoleão Laureano ou Hospital Oswaldo Cruz, para continuação do tratamento: cirúrgico (caso já não tenha sido realizado), radioterapia, quimioterapia e hormonioterapia.

As pacientes do grupo 2, pacientes sem diagnóstico de câncer de mama, após o primeiro atendimento, também seguirão a rotina dos serviços do Hospital de Guarnição de João Pessoa ou do CISAM.

Coleta de Dados

Instrumento para Coleta de Dados

Os dados serão coletados utilizando um questionário padrão, com informações da anamnese, exame clínico e exames complementares (Anexo1).

Procedimentos para Coleta de Dados

Para a execução da coleta de dados serão utilizadas as técnicas de entrevista, observação, exame clínico e análise dos resultados de exames complementares, no momento dos atendimentos (primeiro e segundo atendimento), seguidas de registro das informações no instrumento. Poderão também ser coletados dados utilizando o prontuário médico de cada serviço, onde constaram os exames anatomopatológico e outros exames complementares, das pacientes.

Os exames laboratoriais serão realizados nos laboratórios dos hospitais de origem de cada grupo. A coleta é realizada pelos técnicos do laboratório, os quais aproveitam a mesma coleta de sangue para outros exames, que essas pacientes necessitarão. Esses exames laboratoriais serão colhidos no período entre o primeiro e o segundo atendimento, e seguem a rotina de cada serviço. Para as pacientes que já realizaram os exames laboratoriais (glicemia de jejum, HDL colesterol, triglicérides), nos últimos três meses, esses serão considerados válidos, dispensando a necessidade de coletar nova amostra de sangue, para fazer novos exames.

Todos os dados serão coletados pelo pesquisador, devidamente treinado para participar da pesquisa. Esse preencherá os formulários a partir do momento da inclusão das pacientes no protocolo de pesquisa.

6. PROCESSAMENTO E ANÁLISE DOS DADOS

Processamento dos Dados

Os registros serão digitados em bancos de dados específicos no programa Epi-info 2004 versão 3.2.2. Após digitação, os bancos de dados serão comparados. A obtenção da versão definitiva para análise ocorrerá tão logo corrigidas as inconsistências.

No caso da constatação de inconsistências ou ausência de informações, os formulários serão consultados e, caso se torne necessário, reavaliar-se-á os próprios prontuários médicos do serviço.

Análise de Dados

A análise de dados será realizada pelo mestrando e seu orientador, no programa estatístico Epi-info 2004. Inicialmente serão construídas tabelas de distribuição de frequência para as variáveis categóricas, calculando-se ainda médias e seus respectivos desvios-padrão para as variáveis quantitativas.

7. RESULTADOS

Os resultados do estudo serão apresentados em tabelas, facilitando a visualização e sua posterior discussão.

Tabela 1: Frequência dos fatores de risco para câncer de mama na população de mulheres que desenvolveram ou não a patologia.

Fatores de risco para câncer de mama	Mulheres portadoras de câncer de mama		Mulheres não portadoras de câncer de mama	
	VA	VR	VA	VR
Menarca precoce				
Menopausa tardia				
Primípara idosa				
Uso de ACHO (>10 anos)				
Uso de TRH (>10 anos)				
Tabagismo				
Antec. Fam. Ca mama (parente de 1º grau)				

Ca = Câncer
Antec. Fam. = Antecedente familiar
ACHO = Anticoncepcional hormonal oral
TRH = Terapia de reposição hormonal
VR = Valor relativo; VA = Valor absoluto

Tabela 2: Frequência dos componentes da síndrome metabólica em mulheres portadoras e não portadoras de câncer de mama.

Componentes da Síndrome Metabólica	Mulheres portadoras de câncer de mama		Mulheres não portadoras de câncer de mama	
	VA	VR	VA	VR
Hipertensão Arterial (PA>130/85mmHg)				
Obesidade abdominal (CA>88cm)				
Hiperglicemia (GJ>110mg/dL)				
Elevação Triglicerídes (>150 mg/dL)				
Diminuição HDL Colesterol (<50 mg/dL)				

PA = Pressão Arterial
CA = Circunferência Abdominal
GJ = Glicemia de Jejum
VA = Valor absoluto; VR = Valor relativo

Tabela 3: Frequência da Síndrome Metabólica em mulheres portadoras e não portadoras de câncer de mama.

Síndrome Metabólica	Mulheres portadoras de câncer de mama		Mulheres não portadoras de câncer de mama	
	VA	VR	VA	VR
Diagnosticada				
Não Diagnosticada				

VA = valor absoluto
VR = valor relativo

8. ASPECTOS ÉTICOS

Neste estudo deseja-se demonstrar a inter-relação da síndrome metabólica e o câncer de mama, em pacientes de serviços de referência, no estado da Paraíba e Pernambuco. Para isso, a coleta e análise dos dados não trarão riscos à integridade física ou moral das pacientes. O exame clínico e a entrevista serão realizados durante o próprio atendimento da paciente, segundo a rotina do serviço e mantendo o sigilo das informações; além disso, os exames laboratoriais, utilizados na pesquisa (HDL colesterol, Trglicérides e glicemia de jejum), serão com a coleta de sangue que já seriam feitos pelas mesmas, para outros exames necessários, de acordo com a sua patologia. Todos esses procedimentos serão oferecidos aos sujeitos do estudo, e exigem pouco tempo para sua realização, sem ônus para a mesma, e sem alterar a rotina do serviço e/ou da paciente.

O estudo será apreciado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do CISAM.

Durante a execução da pesquisa serão respeitados os postulados da declaração de Helsinque, emendada em Kong-Kong, em 1989; e atendidos os preceitos da Resolução número 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, que trata da pesquisa em seres humanos (Brasil / Ministério da Saúde, 1996), agindo com total respeito pelo ser humano. De acordo com essa resolução, deve-se obter dos participantes da pesquisa a livre decisão de assinar o termo de consentimento livre e esclarecido (ANEXO 2), após explicações detalhadas sobre os objetivos e procedimentos da pesquisa.

Todos os pacientes receberão o tratamento atualmente padronizado no serviço e necessário, de acordo com os devidos casos.

O pesquisador e seu orientador se comprometem a publicar os resultados do estudo em periódico indexado no LILACS ou MEDLINE.

9. ORÇAMENTO

MATERIAL	QUANTI- DADE	VALOR (R\$)	TOTAL
RESMAS DE PAPEL A4	02	11,00	22,00
XEROX	600	0,10	60.00
CARTUCHO DE TINTA P/ IMPRESSORA PRETO	02	50,00	100.00
CARTUCHO DE TINTA P/ IMPRESSORA COLORIDO	01	80,00	80.00
CANETAS	05	0,80	4.00
CDS P/ COMPUTADOR	10	2,50	25.00
EXAME LABORATORIAL: GLICEMIA DE JEJUM	200	1.85	370.00
EXAME LABORATORIAL: HDL COLESTEROL	200	3.51	702.00
EXAME LABORATORIAL: TRIGLICÉRIDES	200	3.51	702.00
EXAME LABORATORIAL: COLESTEROL TOTAL	200	1.85	370.00
BIREME – INTERNET	10	6,00	60,00
PASTA P/ ARQUIVOS	04	1,80	7.20
ENCADERNAÇÃO	05	10,00	50.00

OBS.: O financiamento da pesquisa será de inteira responsabilidade do pesquisador.

11. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADLER CREUTZ, H. Western diet and diseases: some hormonal and biochemical mechanisms and associations. *Scand. J Clin Lab Invest*, v. 201, p. 3, 1990.

BERRINO, F.; MICHELI, A.; BELLATI, M.C. Epidemiologia do carcinoma de mama. In: VERONESI, V. et al. **Mastologia Oncológica**. Rio de Janeiro: Medsi, 2002. cap. 2, p. 24-41.

BONORA, E. et al. HOMA-estimated insulin resistance is an independent predictor of cardiovascular disease in type 2 diabetic subjects – Prospective data from the Verona diabetes complication study. *Diabetes care*, v. 25, p. 1135-1141, 2002.

BORUGIAN, M. J. et al. Waist-to-hip ratio and breast cancer mortality. *Am J Epidemiol*, v. 158, n. 10, p. 963-968, 2003.

BUCHANAN, T. A. et al. Preservation of pancreatic beta-cell function and prevention of type 2 diabetes by pharmacological treatment of insulin resistance in high-risk Hispanic women. *Diabetes*, v. 51, p. 2796-2803, 2002.

CALEFFI, M. Avaliação do risco genético–hereditário. In: BARROS, A. C. S. D. et al. **Mastologia Condutas**. Rio de Janeiro: Revinter, 1999. cap. 41, p. 204-209.

CHU, N. V. et al. Differential effects of metformin and troglitazone on cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, v. 25, p. 542-549, 2002.

DE FRONZO, R.; TOBIN, J.; ANDRES, R. Glucose clamp test technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol*, v. 237, p. 214-223, 1979.

ERIKSSON et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by diet and physical exercise: the 6-year Malmo feasibility study. *Diabetologia*, v. 34, p. 891-898, 1991.

EVANS, D. J.; HOFFMANN, R. G. et al. Relationship of androgenic activity to body fat topography, fat cell morphology, and metabolic aberrations in premenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*, v. 57, p. 304, 1983.

Executive summary of the third report of the national cholesterol education program (NCEP) expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III). **JAMA**, v. 285, p. 2486-2497, 2001.

FORD, E. S.; GILES, W. H.; DETZ, W. H. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third national health and nutrition examination survey. **JAMA**, v. 287, p. 356-359, 2002.

GUASTAMACCHIA, E. et al. Evidence for a putative relationship between type 2 diabetes and neoplasia with particular reference to breast cancer: role of hormones, growth factors and specific receptors. **Curr Drug Targets Immune Endocr Metabol Disord**, v. 4, n. 1, p. 59-66, 2004.

HAFNER, S. M. et al. Insulin sensitivity in subjects with type 2 diabetes – Relationship to cardiovascular risk factors: the insulin atherosclerosis study. **Diabetes Care**, v. 22, p. 562-568, 1999.

HANLEY, A. J. G. et al. Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance in Relation to the Incidence of Cardiovascular Disease – The San Antonio Heart Study. **Diabetes Care**, v. 25, p. 1177-1184, 2002.

HREBICEK et al. Detection of insulin resistance by simple quantitative insulin sensitivity check index QUICKI for epidemiological assessment and prevention. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 87, n. 1, p. 144-147, 2002.

KUHL, H. Breast cancer risk in the WHI study: the problem of obesity. **Maturitas**, v. 51, n. 1, p. 83-97, 2005.

LAWLOR, D. A.; SMITH, G. D.; EBRAMIM, S. Hyperinsulinaemia and increased risk of breast cancer: findings from the british women's heart and health study. **Cancer Causes Control**, v. 15, n. 3, p. 267-275, 2004.

LOPES, E. R.; DE ABREU, E.; REBELO, M. S. Epidemiologia e grupos de riscos. In: FRANCO, J. M. **Mastologia – Formação do Especialista**. São Paulo: Atheneu, 1997. cap. 14, p. 119-125.

LYNDSAY, R. S.; HOWARD, B. V. Riscos cardiovasculares associados com síndrome metabólica. **Current Diabetes Reports – Latin America**, v. 3, p. 267-272, 2004.

MALIN, A. et al. Evaluation of the synergistic effect of insulin resistance and insulin-like growth factors on the risk of breast carcinoma. **Cancer**, v. 100, n. 4, p. 694-700, 2004.

MATSUDA, M.; DE FRONZO, R. Insulin sensitivity indices obtained form oral glucose tolerance testing. **Diabetes Care**, v. 22, p. 1462-1470, 1999.

MENKE, C. H. et al. Epidemiologia, fatores de risco e aconselhamento genético. In: _____ **Rotinas em Mastologia**. Porto Alegre: Artmed, 2000. cap. 14, p. 98-104.

PAN, X. R. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance: the Da Qing IGT and Diabetes Study. **Diabetes Care**, v. 20, p. 537-544, 1997.

ROSE, D. P.; KOMNINOV, D.; STEPHENSON, G. D. Obesity, adipocytokines, and insulin resistance in breast cancer. **Obes Rev**, v. 5, n. 3, p. 153-65, 2004.

SILVA, H. M. S. et al. Patologias malignas da mama. In: VIANA, L.C.; GEBER, S.; MARTINS, M. **Ginecologia**. Rio de Janeiro: Medsi, 1998. cap. 69, p. 677-702.

SINAGRA, D. et al. Metabolic syndrome and breast cancer risk. **Eur Rev Med Pharmacol Sci**, v. 6, n. 2-3, p.55-59, 2002.

SJOSTROM, C. D. et al. Reduction in incidence of diabetes, hypertension and lipid disturbances after intentional weight loss induced by bariatric surgery: the SOS intervention study. **Obes Res**, v. 7, p. 477-484, 1999.

STOLL, B. A. Western nutrition and the insulin resistance syndrome: a link to breast cancer. **Eur J Clin Nutr**, v. 53, n. 2, p. 83-87, 1999.

STUMVOLL et al. Use of oral glucose tolerance test to assess insulin release and insulin sensitivity. **Diabetes Care**, v. 23, n. 3, p. 295-301, 2000.

TEIXEIRA, L.; MACHADO, A. C. Diabetes mellitus – classificação e diagnóstico. In: VILAR, L. et al. **Endocrinologia Clínica** 2.ed. Rio de Janeiro: Medsi, 2001. cap. 38, p. 511-523.

The Diabetes Prevention Program. Baseline characteristics of the randomized cohort: The Diabetes Prevention Program Research Group. **Diabetes Care**, v. 23, p. 1619-1629, 2000.

Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, an Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Final Report. **Circulation**, v. 106, p. 3143-3420, 2003.

TURNER, R. et al. Insulin deficiency and insulin resistance interaction in diabetes: estimation of their relative contribution by feedback analysis from

basal plasma insulin and glucose concentrations. **Metabolism**, v. 28, p. 1086-196, 1979.

WOLF, I. et al. Diabetes mellitus and breast cancer. **Lancet Oncol**, v. 6, n. 2, p. 103-111, 2005.

ANEXOS

ANEXO 1

1. GRUPO: () CASO () CONTROLE

1.1.Registro: _____

1.2.Data: _____

1.3.Hospital: () Hospital Napoleão Laureano () Hospital Oswaldo Cruz
() Hospital de Guarnição de João Pessoa () CISAM

2. IDENTIFICAÇÃO

2.1. Nome Completo: _____

2.2. N°. do Prontuário: _____

2.3. Data de Nascimento: ____/____/____ 2.3.1 Idade(anos completos): _____

2.4. Naturalidade: _____

2.5.Nacionalidade: _____

2.6. Endereço: _____

2.7. Bairro: _____ 2.8. Cidade: _____

2.9. Estado: _____ 2.10. CEP.: _____ 2.11.Tel. _____

3. MÉDICO ASSISTENTE: _____

4. INFORMAÇÕES GERAIS

4.1. Profissão: _____

4.2. Escolaridade: _____

() analfabeta

() 1º grau completo

() 1º grau incompleto

() 2º grau completo

() 2º grau incompleto

() 3º grau completo

() 3º grau incompleto

4.3. Estado Marital

() Solteira

() Casada

() Relacionamento estável

() Separada / Divorciada

() Viúva

5. ANTECEDENTES PESSOAIS

5.1. Menarca: _____

5.2.Menopausa: _____

5.3.Idade do 1º Parto: _____

5.4.Amamentação (em anos): _____

5.5. Uso de ACHO: () Sim () Não Anos de Uso: _____

5.6. Uso de TRH: () Sim () Não Anos de Uso: _____

5.7. G: _____ P: _____ A: _____

5.8. Tabagismo: () Sim () Não Anos de Uso: _____

5.9. Atividade Física: () Sim () Não

5.10. Uso de Drogas que Levam ao Ganho de Peso: _____

6.ANTECEDENTES FAMILIARES

6.1. Antecedente de Câncer de Mama

() Mãe () Irmã () filha () Outro/parente

6.2.Antecedente outro tipo de Câncer

() Ovário () endométrico () Próstata () Tireóide () Outro: _____

6.2.1 Parentesco: () 1º grau () Outros parentescos

7. PORTADORA DE CÂNCER: () Sim () Não

7.1. Tipo Histológico: _____

7.2. Grau Histológico: _____

7.3. Linfonodos Axiliares Comprometidos: _____

7.4. Painel Imunohistoquímico: _____

8. PORTADORA DE PATOLOGIA MAMÁRIA BENIGNA

() Não

() Mastalgia cíclica () Mastalgia acíclica

() Nódulo Cístico Benigno

() Nódulo sólido benigno Tipo histológico: _____

() Processo Inflamatório

9. EXAME CLÍNICO

9.1. PA: _____

9.2. Circunferência Abdominal (cm): _____

9.3. Peso (Kg): _____ 9.4. Altura (m): _____

9.5. IMC: _____

() normal () sobrepeso () obesidade () obesidade grave

9.6. Exame Mamário: _____

10. EXAMES COMPLEMENTARES

10.1. Trigliceridos: _____

10.2. Glicemia de Jejum: _____

10.3. HDL Colesterol: _____

10.4. Mamografia:

10.4.1. Data: _____

10.4.2. Achados: _____

10.4.3. Categoria BIRADS: _____

ANEXO 2

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título da Pesquisa: Síndrome Metabólica e Câncer de Mama em Mulheres Climatéricas.

Eu, _____, abaixo assinado, dou o meu consentimento livre e esclarecido para participar como voluntária do projeto de pesquisa supracitado, sob a responsabilidade da pesquisadora _____, membro da Universidade de Pernambuco.

Assinando este termo estou ciente de que:

- O objetivo da pesquisa é avaliar a frequência de alguns fatores de risco para câncer de mama na população estudada, tais como : menarca precoce, menopausa tardia, primeira gestação completa em idade avançada, uso de anticoncepcional hormonal oral, uso de terapia de reposição hormonal, tabagismo e antecedentes familiares; avaliar a frequência dos fatores de risco, que apresentam como substrato comum a resistência insulínica, em mulheres climatéricas com câncer de mama : hipertensão arterial, obesidade abdominal, hiperglicemia e dislipidemia; e avaliar a prevalência da síndrome metabólica em mulheres climatéricas com câncer de mama.
- Durante o estudo fornecerei respostas para o preenchimento de um questionário feito pela pesquisadora, bem como permitirei a realização do exame clínico no primeiro atendimento. Em outro dia, serei submetida à coleta de sangue para exames laboratoriais : triglicérides, fração de HDL colesterol e glicemia de jejum. Após isto, a pesquisadora terá minha permissão para coletar os resultados de exames laboratoriais, exames clínicos, exames complementares e demais dados contidos no meu prontuário médico para fins de cadastramento, análise e estudo dessas variáveis.
- Obtive todas as informações necessárias para poder decidir conscientemente sobre a minha participação na referida pesquisa.
- Estou livre para interromper a qualquer momento minha participação na pesquisa, sem nenhuma forma de prejuízo ao Hospital Napoleão Laureano, Hospital Oswaldo Cruz, CISAM e/ou Hospital de Guaranição de João Pessoa.
- Os autores da pesquisa se comprometem a preservar a minha privacidade e me asseguram a confidencialidade dos dados e informações coletadas garantindo que os resultados obtidos serão utilizados apenas para alcançar os objetivos do trabalho, expostos acima, incluída sua publicação na literatura científica especializada.
- Poderei contactar o Comitê de Ética do CISAM/UPE para apresentar recursos ou reclamações em relação à pesquisa através do telefone 3302-1716, o qual encaminhará o procedimento necessário.

_____, _____ de _____ de 200__ .
(cidade)


(Voluntário) R.G. _____

(Pesquisador) R.G. _____

DECLARAÇÃO


Declaramos, junto ao mestrado em Tocoginecologia e ao CEP – CISAM / UPE, que os pesquisadores responsáveis pelo projeto “SÍNDROME METABÓLICA E CÂNCER DE MAMA EM MULHERES CLIMATÉRICAS”, Lakymê Ângelo Manguiera Porto, Juliana Rabelo Gondim Coutinho e Karla Jamille Bezerra Lora, e sua orientadora Laura Olinda Bregieiro Fernandes Costa, se comprometem a cumprir os termos da Resolução 196 (de 10/10/1997), do Conselho Nacional de Saúde (Inf. Epidem. do SUS – Brasil, Ano V, Nº 2, 1996)

Recife, 07 de Novembro de 2005




 Dr.^a Lakymê Ângelo Manguiera Porto
 Mastologista
 CRM. - PB 5464

Lakymê Ângelo Manguiera Porto
Pesquisadora Principal




 D.^a Laura Olinda Bregieiro F. Costa
 CRM. - PB 10377

Laura Olinda Bregieiro F. Costa
Orientadora



Juliana Rabelo Gondim Coutinho
Colaboradora



Karla Jamille Bezerra Lora
Colaboradora

ANEXO 3

NORMAS PARA PUBLICAÇÃO E INSTRUÇÕES AOS AUTORES RBGO

A publicação da Revista é financiada com recursos da Federação das Sociedades de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO). É uma publicação especializada dirigida a obstetras, ginecologistas e profissionais de áreas afins. É aberta a contribuições nacionais e internacionais. O propósito da Revista é o de publicar contribuições originais submetidos à análise e que versem sobre temas relevantes no campo da ginecologia, da obstetrícia e áreas correlatas.

As Instruções para Autores da Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia incorporam as normas contidas na última versão do "Uniform Requirements for Manuscripts submitted to Biomedical Journals" (Ann Intern Med 1997; 126:36-47). Consultar a versão completa do texto citado (www.icmje.org) para outras informações.

Todo o conteúdo da Revista está disponível em Português no site da FEBRASGO e do ScieLO que são de livre acesso.

Seções da Revista

A Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia publica:

1. Artigos originais completos sejam prospectivos, experimentais ou retrospectivos. Manuscritos contendo resultados de pesquisa clínica ou experimental original terão prioridade para publicação.
2. Notas prévias de trabalhos em fase final de coleta de dados, mas cujos resultados sejam relevantes e que exijam urgência na sua publicação.
3. Relatos de casos de grande interesse e bem documentados do ponto de vista clínico e laboratorial.
4. Apresentação de inovações em diagnóstico, técnicas cirúrgicas e tratamentos, desde que não sejam, clara ou veladamente, propaganda de drogas ou outros produtos.
5. Resumos de Teses apresentadas e aprovadas nos últimos 12 meses, contados da data do envio do Resumo.
6. Fascículos especiais com anais, coletâneas de trabalhos apresentados nos Congressos Brasileiros patrocinados pela FEBRASGO e Suplementos com trabalhos versando sobre tema de grande interesse.
7. Artigos de revisão, inclusive meta-análises e comentários editoriais, quando solicitados a membros do Conselho Editorial.
8. Cartas dos leitores versando sobre matéria editorial ou não. As cartas poderão ser resumidas pela editoria, mas com manutenção dos pontos principais. No caso de críticas a trabalhos publicados a carta será enviada aos autores para que sua resposta possa ser publicada simultaneamente.

Informações Gerais

1. Os trabalhos enviados para publicação não devem ter sido publicados ou enviados para análise, em outras revistas, no todo ou parcialmente.
2. O material publicado passa a ser propriedade da Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia e da FEBRASGO, só podendo ser reproduzido, total ou parcialmente, com a anuência destas entidades.
3. A FEBRASGO não se obriga a devolver os originais enviados mesmo em caso de recusa.
4. A revista não aceitará material editorial com objetivos comerciais.
5. O autor será informado, por carta, do recebimento dos trabalhos e o seu número de protocolo na Revista. Os trabalhos que estiverem de acordo com as Instruções para Autores e se enquadrarem na política editorial da Revista, serão submetidos a análise por dois revisores indicados pelo Editor. Todo o processo de análise será feito de forma anônima. Dentro do prazo de 80 dias, os autores serão informados a respeito da aceitação e das modificações eventualmente sugeridas. Cópias dos pareceres dos revisores serão enviados aos autores. Os manuscritos aceitos e os aceitos condicionalmente serão

enviados para os autores para que sejam efetuadas as modificações e para que os mesmos tomem conhecimento das alterações a serem introduzidas no processo de edição. Os autores deverão retornar o texto com as modificações solicitadas o mais rapidamente possível, devendo justificar na carta de encaminhamento, se for o caso, o motivo do não atendimento de sugestões. Não havendo retorno do trabalho após seis meses se considerará que os autores não têm mais interesse na publicação

6. O número de autores de cada manuscrito fica limitado a sete. Trabalhos de autoria coletiva (institucionais) deverão ter os responsáveis especificados. Trabalhos do tipo colaborativo e estudos multicêntricos deverão ter como autores os investigadores responsáveis pelos protocolos aplicados (no máximo cinco). Os demais colaboradores poderão ser citados na seção de agradecimentos ou como “Informações Adicionais sobre Autoria”, no fim do artigo. O conceito de co-autoria é baseada na contribuição substancial de cada um seja para a concepção e planejamento do trabalho, análise e interpretação dos dados, ou para a redação ou revisão crítica do texto. A inclusão de nomes cuja contribuição não se enquadre nos critérios citados não é justificável. Todos os autores deverão aprovar a versão final a ser publicada.

7. Conflito de interesses: devem ser mencionadas as situações que poderiam influenciar de forma inadequada o desenvolvimento ou as conclusões do trabalho. Entre estas situações estão a participação societária nas empresas produtoras das drogas ou equipamentos citadas ou empregadas no trabalho, assim como em concorrentes. São também consideradas fontes de conflito os auxílios recebidos, as relações de subordinação no trabalho, consultorias, etc.

8. Para trabalhos originais, não ultrapassar 25 páginas de texto digitado. Limitar o número de Tabelas e Figuras ao necessário para apresentação dos resultados que serão discutidos (como norma geral, limitar a cinco). Para manuscritos do tipo Relato de Caso e Equipamentos e Técnicas, não ultrapassar quinze páginas, reduzindo também o número de figuras e/ou tabelas. As Notas Prévias deverão ser textos curtos com até 800 palavras, cinco referências e duas ilustrações (ver preparo do manuscrito – resultados).

9. Os originais em desacordo com essas instruções serão devolvidos aos autores para as adaptações necessárias, antes da avaliação pelo Conselho Editorial.

10. As cópias dos trabalhos devem vir acompanhadas de carta de encaminhamento assinada por todos os autores. Nesta, deve ficar explícita a concordância com as normas editoriais, com o processo de revisão e com a transferência de copyright para a FEBRASGO e RBGO.

11. Envie disquete devidamente identificado com o arquivo contendo texto, tabelas, gráficos e as legendas de outras figuras (fotos). Encaminhar também três cópias impressas do manuscrito. O envio por e-mail deve ser feito quando solicitado pela editoria para o trabalho completo ou partes do mesmo após a revisão.

Endereço:

Jurandyr Moreira de Andrade - rua doutor diogo de faria, 1087 – conj. 1103/1105 04037-003 – São Paulo/SP

A versão final pode ser enviada diretamente para:

RBGO - Editoria Av. Bandeirantes, 3900 - 8º andar - Campus Universitário 14049-900 - Ribeirão Preto - SP Fone (016) 602-2803 - FAX (016) 633-0946

Preparo do Manuscrito

Os trabalhos devem ser digitados em espaço 2 em todas as seções, da página de rosto às Referências, Tabelas e legendas. Cada página deve conter aproximadamente 25 linhas em uma coluna. Usar preferencialmente o processador de texto Microsoft Word e a fonte Times New Roman 12. Não dar destaque a trechos do texto: não sublinhar e não usar negrito. Numerar todas as páginas iniciando pela página de rosto. Não usar maiúsculas nos nomes próprios (a não ser a primeira letra) no texto ou nas referências bibliográficas. Não utilizar pontos nas siglas (DPP em vez de D.P.P.). Quando usar siglas, explicá-las na primeira vez que surgirem.

Para impressão, utilize folhas de papel branco, deixando espaço mínimo de 2,5 cm em cada margem. Inicie cada uma das seções em uma nova página: página de rosto; resumo e palavras

ou expressões-chave; abstract e key words; texto; agradecimentos; referências bibliográficas; tabelas individuais e legendas das figuras não digitadas.

Página de rosto. Apresentar o título do trabalho em português e em inglês; nomes completos dos autores; nome da Instituição onde o trabalho foi desenvolvido ou e informações sobre auxílios recebidos sob forma de financiamento, equipamentos ou fornecimento de drogas. Indicar o nome, endereço, telefone, fax e e-mail do autor para o qual a correspondência deverá ser enviada.

Resumo do trabalho na segunda página. Para trabalhos completos, redigir um resumo estruturado que deverá ser dividido em seções identificadas: objetivos, métodos, resultados e conclusões. Deverá ter aproximadamente 250 palavras. O resumo deverá conter as informações relevantes, permitindo ao leitor ter uma idéia geral do trabalho. Deverá incluir descrição resumida dos métodos e da análise estatística efetuada. Expor os resultados numéricos mais relevantes não apenas indicação da significância estatística encontrada. As conclusões devem ser baseadas nos resultados do trabalho e não da literatura. Evitar o uso de abreviações e símbolos. Não citar referências bibliográficas no Resumo. O Resumo de Casos Clínicos não deve ser estruturado e será limitado a 100 palavras. Para Notas Prévias, não há necessidade do Resumo.

Na mesma página do Resumo citar pelo menos três palavras ou expressões-chave que serão empregadas para compor o índice anual da Revista. Podem ser empregados termos ou expressões conhecidas e relacionadas ao trabalho.

Os **Resumos de Teses** deverão conter aproximadamente 250 palavras e seguir as normas habituais quanto à forma e ao conteúdo, incluindo no mínimo três palavras ou expressões-chave. O resumo deve ser enviado em disquete com uma cópia impressa. Em arquivo separado, apresentar: nome completo do autor e do orientador; membros da banca; data de apresentação e a identificação do Serviço ou Departamento onde a Tese foi desenvolvida e apresentada.

Em outra página deve ser impresso **Abstract** como versão fiel do texto do Resumo. Deve ser também acompanhado da versão para o inglês das palavras ou expressões-chave.

Introdução: repetir no topo da primeira página da introdução o título completo em português e inglês. Nessa seção mostre a situação atual dos conhecimentos sobre o tópico em estudo, divergências e lacunas que possam eventualmente justificar o desenvolvimento do trabalho, mas sem revisão extensa da literatura. Para Relatos de Casos apresentar um resumo dos conhecimentos a respeito da condição relatada e uma justificativa para a apresentação como caso isolado. Exponha claramente os objetivos do trabalho.

Material e Métodos ou Pacientes e Métodos: iniciar esta seção indicando o planejamento do trabalho: se prospectivo ou retrospectivo; ensaio clínico ou experimental; se a distribuição dos casos foi aleatória ou não etc.

Descrever os critérios para seleção das pacientes ou grupo experimental, inclusive dos controles. Identifique os equipamentos e reagentes empregados. Se a metodologia aplicada já tiver sido empregada anteriormente, dê as referências, além da descrição resumida do método. Descreva também os métodos estatísticos empregados e as comparações para as quais cada teste foi empregado. É imprescindível a menção à aprovação do projeto pela Comissão de Ética em Pesquisa da instituição onde o trabalho foi executado.

Resultados: apresente os resultados em seqüência lógica, com texto, tabelas e figuras. Apresente os resultados relevantes para o objetivo do trabalho e que serão discutidos. Não repita no texto dessa seção todos os dados das Tabelas e Figuras, mas descreva e enfatize os mais importantes sem interpretação dos mesmos.

As tabelas deverão ser apresentadas separadamente do texto. Numerar com algarismos arábicos e acrescentar legenda explicativa do conteúdo. A legenda deverá conter informações que permitam ao leitor entender o conteúdo das tabelas e figuras, mesmo sem a leitura do texto do trabalho. As linhas horizontais devem ser simples e limitadas a duas no topo e uma no final da tabela. Não empregar linhas verticais. Não usar funções de criação de tabelas, comandos de justificação, tabulações decimais ou centralizadas. Utilizar comandos de tabulação (tab) e não o espaçador para separar as colunas e para nova linha, a tecla enter.

Não deverão ser enviadas originais de radiografias, registros em papel termosensível e outras formas de registro. Estes devem ser enviados sob forma de fotos de boa qualidade (três jogos) que permitam boa reprodução. O número de figuras fica limitado ao necessário para entendimento do texto. Todas as fotos devem ser identificadas no verso com o uso de etiqueta colante. Nos Relatos de

Caso as seções Material e Métodos e Resultados serão substituídas pela descrição do caso, mantendo-se as demais.

Discussão: devem ser realçadas as informações novas e originais obtidas na investigação. Não repetir dados e informações já mencionadas nas seções Introdução e Resultados Evitar citação de tabelas e figuras. Ressaltar a adequação dos métodos empregados na investigação. Compare e relacione as suas observações com as de outros autores, comentando e explicando as diferenças que ocorrerem. Explique as implicações dos achados, suas limitações e faça as recomendações decorrentes. Para Relatos de Casos, basear a discussão em ampla e atualizada revisão da literatura. Eventualmente tabular informações coletadas da literatura para comparação.

Agradecimentos: dirigidos a pessoas que tenham colaborado intelectualmente, mas cuja contribuição não justifique co-autoria, ou para os que tenham dado apoio material.

Referências: todos os autores e trabalhos citados no texto devem constar dessa seção e vice-versa. Numere as referências por ordem de entrada no trabalho e use esses números para as citações no texto. Evite número excessivo de referências bibliográficas, selecionando as mais relevantes para cada afirmação, dando preferência para os trabalhos mais recentes. Não empregue citações de difícil acesso aos leitores da Revista, como resumos de trabalhos apresentados em congressos ou outras publicações de circulação restrita. Não empregue referências do tipo “observações não publicadas” e “comunicação pessoal”. Artigos aceitos para publicação podem ser citados acompanhados da expressão: aceito e aguardando publicação, ou in press indicando-se o periódico. Para citações de outras publicações dos autores do trabalho, selecionar apenas os originais (não citar capítulos ou revisões) impressas em periódicos com revisão e relacionados ao tema em questão. O número de referências bibliográficas deverá ser limitado a 25. Para Notas Prévias, no máximo 10. Os autores são responsáveis pela exatidão dos dados constantes das referências bibliográficas. Abaixo são expostos alguns exemplos da forma de citação

Artigos em revistas:

You CH, Lee KY, Chey RY, Menguy R. Electrogastrographic study of patients with unexplained nausea, bloating and vomiting. *Gastroenterology* 1980; 79:311-4.

Bedone AJ, Monteiro IMU, Pedrotti MA. Hiperprolactinemia tumoral e não tumoral: análise de algumas características clínicas e laboratoriais. *Rev Bras Ginecol Obstet* 1994; 16:105-10.

Artigos com mais de 3 autores : Se o número de autores for maior que 6, citar os três primeiros acrescentando et al. Até 6 autores citar todos.

Schiffman MH, Bauer HM, Hoover RN, et al. Epidemiologic evidence showing that human papilloma virus infection causes most cervical intraepithelial neoplasia. *J Natl Cancer Inst* 1993; 71:236-40.

Capítulos de Livro:

Eisen HN. *Immunology: an introduction to molecular and cellular principles of the immune response* 1 st ed. New York: Harper and Row; 1974. p.406.

Rodrigues Lima G. Neoplasias malignas do corpo uterino. In: Baruffi I, editor. *Tratado de Oncologia Tocoginecológica e Mamária*. 1 ed. São Paulo: Roca; 1985. p.150-69.

Artigo de periódico ou citação de sites em formato eletrônico: apenas para informações estatísticas oficiais. Indicar a entidade responsável, o endereço eletrônico e o nome do arquivo ou entrada. Incluir data e hora do acesso com o qual foram obtidas as informações citadas.

Antes de enviar o trabalho, confira se as Instruções para preparo do manuscrito foram seguidas e verifique o atendimento dos itens listados a seguir:

- 1) Carta de encaminhamento assinada por todos os autores;
- 2) Citação da aprovação do projeto do trabalho por Comissão de Ética em Pesquisa (na Seção Paciente e Métodos);
- 3) Conflito de Interesses: quando aplicável, foi mencionado, sem omissão de informações relevantes?

- 4) Página de rosto com todas as informações solicitadas;
- 5) Resumo e Abstract estruturados e compatíveis com o texto do trabalho;
- 6) Três ou mais Palavras chave relacionadas ao texto e respectivas key words;
- 7) Disquete contendo arquivo com o texto integral tabelas e gráficos e corretamente identificado;
- 8) Tabelas e Figuras: todas estão corretamente citadas no texto e numeradas. As legendas permitem o entendimento das Tabelas e das Figuras;
- 9) Fotos devidamente identificadas e anexadas à correspondência.;
- 10) Referências: numeradas na ordem de aparecimento e corretamente digitadas. Todos os trabalhos citados estão na lista de Referências e todos os listados estão citados no texto.

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)