



**BAHIANA**  
ESCOLA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA E SAÚDE HUMANA

**CESAR AUGUSTO COSTA MACHADO**

**Associação entre fatores de risco cardiovascular e câncer de mama: um  
estudo de caso controle**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**SALVADOR - BA**

**2015**

**CESAR AUGUSTO COSTA MACHADO**

**Associação entre fatores de risco cardiovascular e câncer de mama: um estudo de caso controle**

Dissertação apresentada ao curso de Pós-Graduação em Medicina e Saúde Humana da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública para obtenção do título de Mestre em Medicina e Saúde Humana.

Orientador: Prof. Dr. Luís Claudio Lemos Correia

**SALVADOR - BA**

**2015**

Ficha Catalográfica elaborada pela  
Biblioteca Cabula da EBMSP

M149 Machado, César Augusto Costa

Associação entre fatores de risco cardiovasculares e câncer de mama: um estudo de caso controle. / César Augusto Costa Machado – Salvador: Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública. 2015.

75 f.

Dissertação (Mestrado) – Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública. Requisito para obtenção de título de Mestre em Medicina e Saúde Humana, 2015.

Orientação: Prof. Dr. Luís Cláudio Lemos Correia.

1. Câncer de mama. 2. Fatores de riscos I. Correia, Luis Cláudio Lemos. II. Escola Bahiana de Medicina e Saúde. III. Título.

CDU: 618.19-006

Nome: MACHADO, Cesar Augusto Costa

Título: Associação entre fatores de risco cardiovascular e câncer de mama: um estudo de caso controle.

Dissertação apresentada à Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública para obtenção do título de Mestre em Medicina e Saúde Humana.

Aprovado em: 08/05/2014

Banca Examinadora

Prof. Dr. : Armênio Costa Guimarães

Titulação: Livre docente

Instituição: Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública

Prof. Dra. : Clarissa Maria Mathias Machado

Titulação: Doutora

Instituição: Universidade Federal da Bahia

Prof. Dra. : Márcia Sacramento Cunha Machado

Titulação: Doutora

Instituição: Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública e da Universidade Federal da Bahia

## AGRADECIMENTOS

À Deus, energia primária, agradeço a vida e inspirações, assim como a ajuda dos seus mentores.

Aos meus pais, referência em amor, cuidado, dedicação, carinho, companheirismo, inspiração, desde pequeno, aos livros, estudos e à academia.

À minha esposa, companheira e cúmplice, amor da minha vida, sem a qual este trabalho não estaria pronto e os meus dias mais cinzentos.

Ao meu irmão, cunhada e sobrinho, extensão do amor paterno/materno, construção bem sucedida do amor *filia*.

À família, companheiros de jornada; todos precisamos de um Cireneu para alcançar o Gólgota, ao mesmo tempo que toda convivência de perto já traz seus ensinamentos.

Ao orientador, Prof. Dr. Luis Cláudio, exemplo de médico e cientista, faz o complexo desvendar-se simples e o enigmático ficar translúcido.

Aos professores, do primário ao INCA e, recentemente, da pós graduação: sem o tempo de vocês, eu não seria nada hoje, obrigado.

Aos pacientes, causa primária de minha vida profissional, que possamos cuidar de vocês antes do adoecer.

Aos mastologistas e oncologistas do Núcleo da Mama e Núcleo de Oncologia da Bahia, pela cooperação e paciência durante a realização deste projeto.

Aos estudantes, paixão da profissão, inspiração à eterna busca do conhecimento.

À equipe de pesquisadores, os constantes questionamentos e vontade de aprender de vocês foram minha alegria das noites de aprendizado e ciência; sem vocês este trabalho não teria ficado pronto.

Toda resposta é provisória, todo saber é incompleto  
e toda busca infinita – Adenauer Novais no livro  
Psicologia, Espiritismo e Universo Quântico.

Machado, CAC. **Associação entre fatores de risco cardiovascular e câncer de mama: um estudo de caso controle.** Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública. Dissertação para obtenção de título de Mestre em Medicina e Saúde Humana, Salvador – BA, 2015.

## RESUMO

O câncer de mama representa a principal causa de morte por câncer em mulheres brasileiras. A maioria destas neoplasias estão relacionados a riscos ambientais. Existem fatores de riscos bem estabelecidos, mas que não explicam todos os casos, gerando a necessidade de pesquisar novos. Os fatores de riscos cardiovasculares têm crescido em todo mundo, proporcional ao aumento do câncer de mama. **Objetivo:** Testar a hipótese de que pacientes com câncer de mama apresentam perfil de risco cardiovascular elevado. **Metodologia:** Estudo de caso controle, em duas clínicas privadas de Salvador, Bahia: o Núcleo da Mama e o Núcleo de Oncologia da Bahia. A população estudada foi pacientes diagnosticadas com câncer de mama antes do início do tratamento sistêmico, tendo como controle mulheres sem neoplasia maligna mamária confirmada. Foi utilizado o escore de Framingham nos casos e controles e também analisados os fatores de riscos para doenças cardiovasculares isoladamente. As variáveis numéricas foram comparadas utilizando-se o teste t de *student* ou *Mann-Whitney* de acordo com a distribuição dos dados e o teste do qui-quadrado para variáveis categóricas. **Resultados:** O escore de Framingham não apresentou diferença entre os casos e controles. Na análise isolada dos fatores de risco, alguns apresentaram significância estatística: obesidade, hipertensão arterial e diabetes mellitus. **Conclusão:** Pacientes com câncer de mama não apresentam perfil de risco cardiovascular elevado. Em análise exploratória dos fatores de risco cardiovasculares isolados, o presente estudo gera a hipótese de que variáveis associadas à obesidade podem aumentar a chance de câncer de mama, diferente de fatores de risco não relacionados à obesidade.

**Palavras-chave:** Câncer de mama. Fatores de risco. Dislipidemia. Obesidade. Tabagismo. Diabetes. Hipertensão arterial.

Machado, CAC. **Associação entre fatores de risco cardiovascular e câncer de mama: um estudo de caso controle.** Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública. Dissertação para obtenção de título de Mestre em Medicina e Saúde Humana, Salvador – BA, 2015.

## **ABSTRACT**

Breast cancer is the leading cause of cancer death in Brazilian women. Most of these cancers are related to environmental risks. There are well-established risk factors, but they do not explain all cases, creating the need for new research. Cardiovascular risk factors have grown around the world, proportional to the increase of breast cancer. **Objective:** to test the hypothesis that breast cancer patients have high cardiovascular risk profile. **Methodology:** a case control study in two private clinics in Salvador, Bahia: Núcleo da Mama and Núcleo de Oncologia da Bahia. The population studied were patients diagnosed with breast cancer before the systemic treatment and the controls, women without breast malignancy confirmed. The Framingham score was used in cases and controls and also analyzed the risk factors for cardiovascular disease alone. Numerical variables were compared using the Student t test or Mann-Whitney according to the data distribution, and the chi-square test for categorical variables. **Results:** the Framingham score did not differ between cases and controls. In the isolated analysis of risk factors, some were statistically significant: obesity, hypertension and diabetes mellitus. **Conclusion:** patients with breast cancer are not high cardiovascular risk profile. In exploratory analysis of isolated cardiovascular risk factors, this study raises the hypothesis that variables associated with obesity may increase the chance of breast cancer.

**KeyWords:** Breast cancer. Risk factors. Obesity. Dyslipidemia. Diabetes. Hypertension. Tabacco.



## LISTA DE TABELAS E FIGURAS

Tabela 01: Resumo dos estudos publicados.....	28
Tabela 02: Obesidade e câncer de mama.....	32
Tabela 03: Ganho de peso e câncer de mama.....	33
Tabela 04: Perda de peso e câncer de mama.....	33
Tabela 05: Obesidade pós menopausa e câncer de mama.....	34
Tabela 06: Obesidade pré menopausa e câncer de mama.....	35
Tabela 07: Hiperglicemia/diabetes e câncer de mama.....	36
Tabela 08: Colesterol HDL e câncer de mama.....	37
Tabela 09: Colesterol total e câncer de mama.....	37
Tabela 10: Triglicérides e câncer de mama.....	38
Tabela 11: Dislipidemia e câncer de mama.....	38
Tabela 12: Hipertensão arterial e câncer de mama.....	39
Tabela 13: Tabagismo e câncer de mama.....	40
Tabela 14: Síndrome metabólica e câncer de mama.....	40
Tabela 15: Característica da população .....	47
Tabela 16: Cálculo do escore de Framingham.....	48
Tabela 17: Fatores de risco cardiovascular e câncer de mama .....	51
Tabela 18: Exercício físico e câncer de mama.....	51
Tabela 19: Exercício físico durante a vida e câncer de mama.....	52
Tabela 20: Cálculo do escore de Framingham em mulheres pós menopausa.....	52
Tabela 21: Fatores de risco cardiovascular e câncer de mama em mulheres pós menopausa.....	53
Tabela 22: Associação entre história reprodutiva e câncer de mama.....	55
Figura 01: Modelo preditor de risco para desenvolvimento de doença cardiovascular utilizando lipídeos.....	17
Figura 02: Modelo preditor de risco para desenvolvimento de doença cardiovascular utilizando IMC.....	17
Figura 03: Modelo preditor de risco para morte cardiovascular em 10 anos.....	18
Figura 04: Risco de Doença Cardiovascular em 10 anos, Modelo Lipídeos.....	49
Figura 05: Risco de Doença Cardiovascular em 10 anos, Modelo IMC.....	49
Figura 06: Risco de Morte Cardiovascular em 10 anos.....	50

## LISTA DE SIGLAS/ABREVIATURAS

BIRADS – *Breast Image Reporting and Data System*

CA – Circunferência abdominal

CT – Colesterol total

DM – Diabetes mellitus

DNA – Ácido desoxirribonucleico

EGFR – Receptor do fator de crescimento epidérmico

HAS – Hipertensão arterial sistêmica

Hba1c – Hemoglobina glicada

HDL – Lipoproteína de alta densidade

HER2 – Receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2

HER3 – Receptor do fator de crescimento epidérmico humano 3

HGF – Fator de crescimento do hepatócito

HIF- $\alpha$  – Fator indutor de hipóxia- $\alpha$

HR – *Hazard Ratio*

IC – Intervalo de confiança

IGF – Fator de crescimento semelhante a insulina

IGFBP – Proteína carreadora do fator de crescimento similar a insulina

IL-1 – Interleucina-1

IL-6 – Interleucina-6

IL-8 – Interleucina-8

IMC – Índice de massa corpórea

Kg – Quilograma

mTOR – *Mammalian target of rapamycin*

OR – *Odds ratio*

OMS – Organização mundial de saúde

PA – Pressão arterial

RR – Risco relativo

SHBG – Globulina carreadora de hormônios sexuais

SOE – Sem outra especificação

STROBE – *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*

TNF- $\alpha$  – Fator de necrose tumoral- $\alpha$

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	11
<b>2. OBJETIVO</b> .....	14
<b>3. REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	15
<b>3.1 Revisão do conhecimento que gera a hipótese do estudo</b> .....	15
3.1.1 Escore de framingham.....	15
3.1.2 Obesidade.....	19
3.1.3 Hiperglicemia/diabetes.....	22
3.1.4 Dislipidemia.....	24
3.1.5 Hipertensão arterial.....	24
3.1.6 Tabagismo.....	24
3.1.7 Síndrome metabólica.....	25
<b>3.2 Revisão sistemática</b> .....	26
3.2.1 Métodos.....	26
3.2.2 Resultados.....	27
<b>4. MÉTODOS</b> .....	41
<b>4.1 Características do estudo</b> .....	41
<b>4.2 Seleção da população</b> .....	41
<b>4.3 Protocolo do estudo</b> .....	42
<b>4.4 Análise dos dados</b> .....	44
<b>4.5 Análise de subgrupo</b> .....	44
<b>4.6 Cálculo do tamanho amostral</b> .....	44
<b>4.7 Aspectos éticos</b> .....	45
<b>4.8 Construção da pesquisa</b> .....	45
<b>5. RESULTADOS</b> .....	47
<b>6. DISCUSSÃO</b> .....	54
<b>7. CONCLUSÃO</b> .....	59
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	60
<b>ANEXOS</b> .....	71

## 1. INTRODUÇÃO

O câncer é resultado de um processo crônico e progressivo. Consiste numa proliferação celular desordenada, quando há perda dos controles do organismo que se torna incapaz de destruir células defeituosas, seja por falha na apoptose ou erro no sistema imunológico celular anti-tumoral. Este processo neoplásico, considerado maligno, tem capacidade de alimentar-se através das células normais adjacentes até criar seu próprio sistema de nutrição por neoangiogênese; e é capaz de invadir outros tecidos, constituindo a metástase<sup>(1)</sup>.

O câncer de mama é uma das principais causas de morte no mundo, com cerca de 7 milhões de casos novos por ano<sup>(1,2)</sup>. Somente 05 a 10% destes casos são hereditários, os demais 90 a 95% estão associados à exposição a fatores ambientais<sup>(1,3)</sup>. Para o câncer de mama, há fatores de risco bem estabelecidos: menarca precoce, menopausa tardia, paridade (nuliparidade e primeiro filho após os 30 anos), não amamentar e terapia hormonal pós menopausa com estrógenos equinos conjugados por mais de cinco anos. Estes fatores não explicam todos os casos, gerando a necessidade de buscar novos elementos que elucidem a formação desta patologia.

Estudos epidemiológicos, em diversos países, têm associado o aumento na incidência do câncer de mama com determinadas mudanças no estilo de vida, como a ocidentalização dos hábitos na China<sup>(4,5)</sup>, Shangai<sup>(6)</sup>, Coreia do Sul<sup>(7)</sup> e Arábia Saudita<sup>(8)</sup>. Estas mesmas mudanças têm aumentado a prevalência de obesidade, diabetes e síndrome metabólica nestas localidades<sup>(4,5,7-11)</sup>. Estudos no México<sup>(12)</sup>, Reino Unido, Irlanda<sup>(13)</sup> e nos Estados Unidos<sup>(14)</sup> têm demonstrado também aumento de todas estas doenças paralelo ao aumento destes mesmos hábitos de vida ditos “modernos”. Residentes de áreas de baixa prevalência de câncer de mama que migram para um país de alta prevalência, com o tempo, adquirem esta mesma alta frequência da doença que os moradores nativos<sup>(15,16)</sup>.

O câncer de mama e fatores de risco cardiovascular, como obesidade, diabetes, dislipidemia e tabagismo, compartilham vias fisiopatogênicas semelhantes que envolvem um estado pró-inflamatório crônico, alteração no metabolismo de hormônios, citocinas e fatores de crescimento<sup>(17-19)</sup>.

Na obesidade tem-se um estado pró-inflamatório crônico, um aumento da resistência à insulina e manutenção de níveis mais elevados de estrogênio pós

menopausa. Estudos *in vitro* demonstram que a leptina produzida pelos obesos aumenta a proliferação celular, angiogênese, tem efeito anti-apoptótico<sup>(13,20,21)</sup>, eleva a migração e mobilidade das células do câncer de mama<sup>(22)</sup>, ajuda na invasão de tecidos locais e metástases em tumores sólidos<sup>(13)</sup>. Por sua vez, a adiponectina produzida em pessoas magras estimula a apoptose, inibe a proliferação celular, tem efeito anti-inflamatório e anti-angiogênese, além de inibir a interação de fatores do crescimento tumoral<sup>(23,24)</sup>.

O paciente diabético poderia estar mais exposto a desenvolver câncer por diversos fatores. A insulina e o sistema IGF (fator de crescimento semelhante a insulina) atuam, também, no controle do crescimento celular, interferem direta e indiretamente na apoptose, angiogênese, adesão celular<sup>(23)</sup>, possuem efeitos mitogênicos diretos, assim como interferem em diversos fatores ligados à homeostasia do corpo e controle orgânico contra a formação de neoplasias malignas.

Baixo nível de colesterol HDL (lipoproteína de alta densidade) pode ser um marcador de excesso de androgênios e posterior conversão em estrogênios<sup>(14,25)</sup>. Estudos *in vitro* demonstram que a presença do HDL interfere no crescimento de células cancerígenas da mama humana<sup>(26)</sup>.

A hipertensão arterial sistêmica pode inibir a apoptose e está associada à resistência a insulina e aumento do IGF-1<sup>(27)</sup>.

O cigarro possui mais de 4.000 substâncias químicas. Destas, cerca de sessenta são listadas como carcinogênicos classe 1 e 2 pela Agência Internacional de Pesquisa contra o Câncer dos quais, vinte comprovadamente causam câncer de mama em roedores<sup>(28)</sup>. Porém, o tabagismo apresenta efeito anti-estrogênico nas mulheres, gerando a polêmica que este poderia ser considerado protetor contra o câncer de mama<sup>(4)</sup>.

A associação entre os fatores de risco cardiovascular e o câncer de mama tem sido questionada em alguns estudos publicados, porém a lacuna do conhecimento existe quanto a sua veracidade e quais destes fatores poderiam interferir na carcinogênese mamária.

As doenças cardiovasculares e o câncer são as principais causas de morbimortalidade na atualidade. Ao estudar suas fisiopatologias, depara-se com uma bioquímica complexa, ações do sistema imunológico e/ou metabólico que compartilham das mesmas substâncias e fatores hormonais e/ou inflamatórios. Entende-se que atuam de maneiras semelhantes, mas nem sempre iguais, por isso acontecem

resultados diversos e complexos dependendo do meio biopsicossocial e energético que estão contidos. A comprovação que câncer de mama possui fatores de risco comuns às doenças cardiovasculares daria embasamento para gerar mais ações preventivas e com maior impacto na população pela prevenção conjunta.

## **2. OBJETIVOS**

1 - Testar a hipótese de que pacientes com câncer de mama apresentam perfil de risco cardiovascular global elevado.

2 - Avaliar associação entre os fatores de risco cardiovascular isolados e câncer de mama.

### 3. REVISÃO DE LITERATURA

#### 3.1 REVISÃO DO CONHECIMENTO QUE GERA A HIPÓTESE DO ESTUDO

##### 3.1.1 Escore de Framingham

O conhecimento sobre os fatores de risco cardiovasculares são relativamente recentes. A cidade de Framingham, distante 32 quilômetros de Boston, no estado de Massachusetts, Estados Unidos da América, havia realizado um estudo epidemiológico em 1918 sobre tuberculose com grande sucesso. Devido a isto, a cidade foi escolhida para a coorte que iria analisar os fatores de risco cardiovasculares. Até então, diversas condutas foram adotadas pela comunidade médica, especialmente quanto ao tratamento das doenças cardiovasculares, sem conhecimento dos fatores de risco. A hipertensão, por exemplo, foi considerada um evento natural de compensação do envelhecimento dos vasos sanguíneos e ignorada nos indivíduos assintomáticos. O tratamento do acidente vascular encefálico era realizado com aumento da pressão arterial sistêmica, prática condenada nos dias atuais. Em 1956 a *American Heart Association* publicou que não existia associação entre tabagismo e doenças cardiovasculares<sup>(29)</sup>.

Iniciado em 1948, o *Framingham Heart Study* acompanhou 5.209 homens e mulheres entre 30 e 60 anos realizando avaliação clínico-cardiológica bianual. Em 1971, foram incluídos 5.124 filhos dos participantes e em 2002, 4.095 netos dos participantes originais<sup>(29)</sup>. Em 2014 já havia publicado mais de 1.200 artigos indexados em revistas internacionais com o conhecimento gerado por este estudo.

Com quatro anos do início da coorte, tendo ocorrido 34 casos infarto do miocárdio, os investigadores começaram a levantar as primeiras hipóteses e posteriormente em 1957 publicaram sua primeira conclusão, a associação entre hipertensão arterial sistêmica e hipercolesterolemia com o desenvolvimento de doença cardiovascular<sup>(29)</sup>. Seguido por uma sequência de publicações, todas validadas por outros estudos e autores:

- 1962 – Tabagismo é associado a doença cardiovascular.
- 1967 – Obesidade e atividade física são associados a doença cardiovascular.
- 1970 – Hipertensão arterial sistêmica é considerado fator de risco para acidente vascular encefálico.



- 1974 – Diabetes mellitus é descrito como fator de risco para doença cardiovascular.
- 1977 – Triglicérides e lipoproteínas são associados a doença cardiovascular.
- 1978 – Fibrilação arterial é associado à acidente vascular encefálico.
- 1988 – HDL colesterol é inversamente associado à mortalidade cardiovascular.
- 1996 – Descrito a progressão da hipertensão arterial sistêmica até a insuficiência cardíaca.
- 1998 – Desenvolvimento dos modelos de predição de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares.

Além de criar o próprio conceito de “fator de risco” para doenças crônico-degenerativas em 1961, uma das grandes contribuições do *Framingham Heart Study* foi o pensamento multivariado no desenvolvimento de doenças complexas. Os médicos estavam habituados a tratar doenças infecto-contagiosas de única etiologia<sup>(29,30)</sup>.

Atualmente, a partir dos dados da coorte de Framingham, existem diferentes modelos para predição de desenvolvimento de doença cardiovascular em 10 e 30 anos, utilizando colesterol total e HDL ou o índice de massa corpórea, mortalidade cardiovascular em 10 anos, insuficiência cardíaca em 10 e 30 anos, risco de desenvolvimento de fibrilação atrial, diabetes hipertensão arterial sistêmica, claudicação intermitente e acidente vascular encefálico<sup>(31,32)</sup>.

O modelo que prediz o desenvolvimento de doença cardiovascular em 10 e 30 anos, envolve doenças coronárias, infarto agudo do miocárdio, angina, acidente vascular encefálico, acidente isquêmico transitório, doença arterial periférica e insuficiência cardíaca<sup>(31)</sup>. Este modelo possui duas ferramentas diferentes com algumas variáveis em comum (idade, gênero, diabetes, tabagismo, pressão arterial e se está em tratamento para hipertensão arterial sistêmica) e a diferença é que uma ferramenta utiliza os valores de colesterol total e colesterol HDL e a outra utiliza o IMC (índice de massa corpórea). As figuras 3.1 e 3.2 representam os modelos para desenvolvimento de doença cardiovascular em 10 anos encontrados no site oficial do *Framingham Heart Study*<sup>(31)</sup>: <https://www.framinghamheartstudy.org/risk-functions/cardiovascular-disease/10-year-risk.php#>

Figura 01 – Modelo preditor de risco para desenvolvimento de doença cardiovascular utilizando lipídeos

**General CVD Risk Prediction Using Lipids**

Sex:  
 M  F

Age (years):

Systolic Blood Pressure (mmHg):

Treatment for Hypertension:  
 Yes  No

Current smoker:  
 Yes  No

Diabetes:  
 Yes  No

HDL:

Total Cholesterol:

**Calculate**

Figura 02 – Modelo preditor de risco para desenvolvimento de doença cardiovascular utilizando IMC

**General CVD Risk Prediction Using BMI**

Sex:  
 M  F

Age (years):

Systolic Blood Pressure (mmHg):

Treatment for Hypertension:  
 Yes  No

Current smoker:  
 Yes  No

Diabetes:  
 Yes  No

Body Mass Index:

**Calculate**

Outro modelo desenvolvido pelo estudo prevê o risco de morte por causa coronariana em 10 anos<sup>(33)</sup>. Utiliza para o cálculo as variáveis idade, gênero, colesterol total, colesterol HDL, tabagismo, pressão arterial e tratamento para hipertensão arterial sistêmica. A figura 3.3 demonstra este último modelo acessível no site oficial do *Framingham Heart Study*: <https://www.framinghamheartstudy.org/risk-functions/coronary-heart-disease/hard-10-year-risk.php>

Figura 03 – Modelo preditor de risco para morte cardiovascular em 10 anos

The image shows a web form for calculating 10-year cardiovascular risk. The form includes the following fields and options:

- Age:** A text input field followed by "years".
- Gender:** Two radio button options: "Female" and "Male".
- Total Cholesterol:** A text input field followed by "mg/dL".
- HDL Cholesterol:** A text input field followed by "mg/dL".
- Smoker:** Two radio button options: "No" and "Yes".
- Systolic Blood Pressure:** A text input field followed by "mm/Hg".
- Are you currently on any medication to treat high blood pressure.** Two radio button options: "No" and "Yes".

At the bottom center of the form is a button labeled "Calculate Your 10-Year Risk".

A partir dos resultados dos fatores de risco encontrados, foram quantificados a força de associação de cada um no desenvolvimento da doença cardiovascular estudada, criando-se escores de risco mundialmente conhecidos como escores de Framingham. Na análise dos resultados destes, é considerado como baixo risco se o valor for menor que 10%, moderado entre 10 e 20% e alto risco se maior que 20%<sup>(32)</sup>. Porém, diferentes autores questionam estes valores, alguns sugerem que a partir de 5% já seja considerado risco elevado.

Estudos de validação dos escores de Framingham mostraram-se exatos na Austrália e Nova Zelândia, porém superestimando o risco na Ásia e Europa. Uma recalibração dos fatores é sugerida por alguns autores para estas localizações com correção destes valores superestimados<sup>(29,31,32,34)</sup>. Estudos em população afro-americana validaram esta ferramenta<sup>(35)</sup>. O Ministério da Saúde do Brasil recomenda a utilização do escore de Framingham na atenção primária dos seus cidadãos<sup>(30,36)</sup>.

### 3.1.2 Obesidade

O primeiro estudo que questionou a relação da obesidade com o desenvolvimento do câncer de mama foi de De Waard, em 1964<sup>(37)</sup>. A obesidade, atualmente, é aceita como fator de mal prognóstico em pacientes com câncer de mama, por falha terapêutica na hormonioterapia e piora na sobrevida global. Porém é questionada por alguns autores, como fator de risco para o desenvolvimento do câncer de mama, principalmente na pré-menopausa<sup>(38,39)</sup>. As mulheres obesas têm um risco 46% maior de metástase a distância e o dobro de recorrência tumoral<sup>(39)</sup>. Alguns estudos têm avaliado a associação de outros tipos de câncer com a obesidade, como o câncer renal, colo-retal, pancreático, de próstata, endometrial<sup>(1)</sup> e adenocarcinoma de esôfago<sup>(13)</sup>.

A distribuição da obesidade no corpo humano não é uniforme. O tipo visceral é mais comum nos homens e nas mulheres pós menopausa, e o tipo de distribuição subcutânea é mais comum em mulheres no menacme. As funções endócrinas e imunológicas do tecido adiposo acontecem em ambos, porém são mais frequentes e ativas na gordura visceral. Por isso, gera nas mulheres obesas um estado pró-inflamatório, hipercoagulante e associado à resistência a insulina<sup>(13)</sup>.

Na pós menopausa o principal produtor de estrogênios é o tecido adiposo, com a conversão da androstenediona em estrona. A androstenediona é produzida pelas adrenais e em menor quantidade pelos ovários e aromatizado em estrona<sup>(22,23,25,40)</sup> pela ação da aromatase<sup>(41,42)</sup>. Estudos já demonstraram altos níveis de atividade da aromatase nas células adiposas que circundam os cânceres de mama e alguns tumores malignos mamários adquirem a capacidade própria de produção da enzima aromatase<sup>(20)</sup>.

As adipocinas são proteínas produzidas pelo tecido gorduroso (adipócitos, células estromais como fibroblastos e os macrófagos infiltrados na gordura); todas têm ação autócrina, parácrina e endócrina<sup>(20)</sup>. Existem duas adipocinas principais: leptina e adiponectina<sup>(13,20,22)</sup>. Nos obesos, a produção predominante é de leptina e nos magros de adiponectina. A leptina regula o apetite e peso corporal, e *in vitro*, promove proliferação celular, angiogênese, tem efeito anti-apoptótico<sup>(13,20,21)</sup>, aumenta a migração e mobilidade das células do câncer de mama<sup>(22)</sup> e, por outros mecanismos ajuda na invasão de tecidos locais e metástases em tumores sólidos<sup>(25)</sup>. A adiponectina estimula a apoptose, inibe a proliferação celular, tem efeito anti-inflamatório e anti-

angiogênese, além de inibir a interação de fatores do crescimento com seus receptores<sup>(23,24)</sup>. A obesidade eleva a resistência e os níveis de insulina, que *in vitro*, aumenta o risco de câncer de mama<sup>(43)</sup>. A adiponectina serve como marcador de sensibilidade orgânica a insulina<sup>(20)</sup>.

Uma terceira adipocina, o fator de crescimento do hepatócito (HGF), é produzida pelo tecido gorduroso em pessoas obesas, com queda nos seus níveis durante o emagrecimento. Esta adipocina tem ação positiva para o desenvolvimento dos cânceres, facilitando a neoangiogênese e aumentando a capacidade de invasão celular. Os níveis da adipocina são mais altos em pacientes com doenças malignas mais avançadas<sup>(20)</sup>.

Nos obesos, além do aumento de leptina, ocorre aumento das citocinas inflamatórias e do inibidor primário do ativador do plasminogênio-1, que também possui ação inibidora da apoptose<sup>(42)</sup>. O plasminogênio é o precursor da protease extracelular plasmina. Este sistema é a chave da metástase e angiogênese tumoral<sup>(1)</sup>. Diversas drogas bloqueadoras do inibidor primário do ativador do plasminogênio-1 estão em estudos fase I e II na oncologia.

Para o câncer de mama crescer e se disseminar, precisa de um microambiente pró-inflamatório, com infiltração de células imunológicas e citocinas, como TNF- $\alpha$  (fator de necrose tumoral), IL-1 (interleucina-1), IL-6 (interleucina-6) e o inibidor primário do ativador do plasminogênio-1, além das citocinas dos monócitos quimiotáticos, proteína-1 e IL-8 (interleucina-8). Estes elementos estão mais presentes no tecido adiposo do obeso<sup>(13)</sup>, que pode ser considerado um inflamado crônico<sup>(1,22)</sup>. A IL-6, umas das citocinas pró-inflamatórias mais fortes, alcança níveis até 35% mais altos nas obesas que nas mulheres magras<sup>(1)</sup>. No microambiente do tecido adiposo existe hipóxia que promove o crescimento tumoral<sup>(23)</sup>, liberação do HIF-1 $\alpha$  (fator indutor de hipóxia-1 $\alpha$ ) e citocinas pró-inflamatórias<sup>(22)</sup>.

Estudos epidemiológicos não só têm demonstrado um aumento de risco de câncer de mama com a obesidade na pós menopausa, como também com a variação de peso: engordar aumenta o risco e emagrecer diminui<sup>(44)</sup>.

Dados conflitantes aparecem na mulher pré menopausa, com estudos mostrando proteção<sup>(45-47)</sup>, outros associação nula<sup>(5,7,48-55)</sup> e outros ainda com aumento do risco de câncer de mama<sup>(56,57)</sup>. Dois trabalhos demonstraram que engordar aos 18 e 30 anos aumenta em 4% o risco de câncer de mama, a cada 5 quilogramas ganhos<sup>(58,59)</sup>. Baer e colaboradores<sup>(46)</sup> encontraram um risco relativo (RR) de 0,66 no modelo não ajustado e

de 1,18 na análise multivariada. Diversas teorias foram criadas para explicar o possível efeito protetor da obesidade na pré menopausa. Uma delas, seria a diferença de sítio de acúmulo da gordura determinado pelos hormônios femininos na menacme, se visceral ou subcutâneo. Outra possibilidade seria devido ao estado anovulatório que a obesidade pode causar<sup>(60)</sup>. Há, também, especulação de que meninas obesas podem apresentar uma maturação do tecido mamário mais precoce, o que só ocorre nas mulheres magras durante a primeira gestação, protegendo contra possíveis carcinógenos ambientais<sup>(46)</sup>. Outros autores teorizam o oposto, que, com a diminuição dos níveis hormonais por ciclos anovulatórios, estas meninas retardam os caracteres sexuais secundários, diminuindo a velocidade de proliferação do epitélio mamário, facilitando os danos no DNA (ácido desoxirribonucleico)<sup>(47)</sup>.

Uma restrição calórica de 10 a 40% em modelos animais inibe a proliferação celular em tumores mamários, aumenta apoptose e diminui angiogênese tumoral<sup>(21)</sup>.

A perda de 5 a 10% do peso corporal gera uma série de alterações hormonais (estradiol) e inflamatórias (TNF-  $\alpha$  e IL-6), que melhora a resistência a insulina e diminui os níveis de leptina sérica<sup>(39)</sup>.

A leptina está aumentada também em pacientes diabéticos, estados de hiperinsulinemia, resistência a insulina, baixos níveis de colesterol HDL, hipertensão arterial e altos níveis de proteína C reativa, independente do IMC. Em todos estes estados foram comprovados baixos níveis de adiponectina<sup>(25)</sup>.

Estudo pesquisando os receptores de leptina, demonstraram uma superexpressão em 90% dos casos de carcinoma ductal invasor da mama e 0% nos controles<sup>(40)</sup>. Estudos epidemiológicos que analisaram a adiponectina e o câncer de mama, evidenciaram baixos níveis séricos desta adipocina comparado com controles. Quanto mais baixo o nível de adiponectina, maior o tamanho tumoral e o grau histológico<sup>(20,41)</sup>. A leptina, mas não a adiponectina, é produzida pelos pré-adipócitos por estímulos das citocinas pró-inflamatórias, TNF- $\alpha$  e IL-1<sup>(20)</sup>. Um estudo com o fulvestrano, droga antiestrogênica utilizada no tratamento do câncer de mama, demonstrou diminuição nos níveis de leptina nos casos que apresentaram uma boa resposta terapêutica<sup>(20)</sup>.

Existe uma associação inversa entre adiponectina e resistência a insulina, diabetes tipo 2, hipertensão arterial, dislipidemia, hiperuricemia, aterosclerose, doença renal terminal, apneia do sono, doença gordurosa hepática não alcoólica, porém a

adiponectina se mostra aumentada na insuficiência cardíaca e na síndrome nefrótica<sup>(24)</sup>.

Pré-adipócitos têm a capacidade de diferenciação em macrófagos. Donohoe e colaboradores demonstram aumento ainda maior no estado pró-inflamatório do microambiente, quando estes pré-adipócitos são cultivados<sup>(23)</sup>.

O Instituto Americano de Pesquisa contra o Câncer, em 2013, sugeriu que a obesidade está rapidamente assumindo o papel do tabagismo como fator de risco para o câncer<sup>(2)</sup>.

### 3.1.3 Hiperglicemia/diabetes

Inicialmente, a hiperglicemia foi associada ao câncer em 1885, por Freund. Em 1920, foi demonstrado que pedaços tumorais tinham maiores níveis de glicose que os tecidos mamários normais. O primeiro estudo que demonstrou uma associação de diabetes tipo 2 e câncer de mama foi em 1950, porém esta associação não é aceita pelas sociedades médicas até os dias atuais<sup>(14)</sup>. Questionada, também, é a associação com câncer de cólon, endométrio<sup>(61)</sup>, próstata, pulmão<sup>(62)</sup>, ovário<sup>(63)</sup>, fígado<sup>(10)</sup>, pâncreas, bexiga e rim<sup>(64)</sup>. Alguns autores sugerem que a associação entre diabetes e câncer de mama apenas existe na pós menopausa<sup>(2)</sup>.

Estudos demonstram que células do câncer de mama têm níveis aumentados de insulina quando comparadas a células normais, e este aumento é proporcional ao tamanho tumoral, grau histológico e mortalidade<sup>(14)</sup>. Outros detectaram que células tumorais mamárias superexpressam receptores de insulina e IGF-1<sup>(10)</sup>.

A insulina e o sistema IGF (IGFs, carreadores de IGF e receptores do IGF) são multifuncionais exercendo ações autócrinas, parácrinas e endócrinas. Ambos agem no controle de crescimento de células normais, homeostase tissular, interferindo direta e indiretamente na apoptose, angiogênese, adesão celular, cicatrização de feridas<sup>(23)</sup>, possuem efeitos mitogênicos diretos, assim como interferem em diversos fatores ligados a homeostasia do corpo e controle orgânico contra a formação de neoplasias malignas. O sistema IGF promove proliferação celular e efeito anti-apoptótico. O níveis de IGF são influenciados diretamente pelos níveis de insulina<sup>(13,22,23,40,64)</sup> e tem estruturas similares a insulina. Níveis aumentados de ambas estimulam os receptores da outra molécula<sup>(13,22)</sup>.

Seguem citações diversas dos efeitos da insulina encontrados na literatura: (1) efeito mitogênico direto pela afinidade com o receptor IGF-1, que regula a expressão gênica em células mamárias humanas; efeito proliferativo direto no DNA; ou efeito estimulador do crescimento<sup>(2,22,25,64-66)</sup>; (2) contribui para a carcinogênese/ crescimento tumoral por sua ação gonadotrófica, com estímulo ovariano e aumento da produção de seus hormônios<sup>(66)</sup>; este estímulo pode ocorrer, inclusive, na pós menopausa como fonte de manutenção dos níveis de estrogênio<sup>(67)</sup>; (3) atua no fígado, diminuindo a produção da globulina carreadora de hormônios sexuais (SHBG), que, por sua vez, determina um aumento na biodisponibilidade destes hormônios, elevando o risco de câncer de mama<sup>(2,67,68)</sup>; (4) eleva a atividade da aromatase, aumentando a conversão de estrogênios na pós menopausa<sup>(2)</sup>; (5) diminui a produção de duas proteínas carreadoras de IGF, a IGFBP 1 e 2 (proteína carreadora do fator de crescimento similar a insulina 1 e 2), aumentando a biodisponibilidade do IGF-1, estimulando a síntese dos receptores do hormônio do crescimento, que além do estímulo direto para células malignas mamárias, também determina, por biofeedback, um aumento na síntese do IGF-1; tanto a insulina como o IGF-1 cooperam com o estrogênio na estimulação das células epiteliais mamárias humanas<sup>(67)</sup>; (6) atua diretamente na proliferação celular e inibição da apoptose, podendo ter efeito mitogênico também pela via mTOR (*mammalian target of rapamycin*)<sup>(69)</sup>.

A hiperglicemia aumenta a proliferação celular do tecido mamário normal e do epitélio maligno mamário<sup>(2)</sup> e induz modificações epigenéticas em oncogenes como o EGFR (receptor do fator de crescimento epidérmico), HER2 (receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2) e HER3 (receptor do fator de crescimento epidérmico humano 3) liberando sinais em cascata e estimulando o crescimento tumoral<sup>(22)</sup>.

Estudos relatam que o aumento do peptídeo-C, um indicador da produção pancreática de insulina, está associado a aumento de câncer de mama<sup>(6,23,68)</sup>.

Alguns trabalhos têm associado a diabetes, também, ao aumento de mortalidade em pacientes com câncer de mama<sup>(60)</sup>.

Stefandottir e colaboradores compararam diabéticos com intenso controle de glicemia com diabéticos descontrolados e não encontraram diferença no risco de câncer de mama entre os grupos<sup>(70)</sup>.



### 3.1.4 Dislipidemia

Boyde e McGuire, em 1990, descreveram uma associação de altos níveis de colesterol HDL com aumento de câncer de mama<sup>(71)</sup>, dando início a uma série de controvérsias.

Baixos níveis de colesterol HDL podem ser um marcador de excesso de androgênios e posterior conversão em estrogênios<sup>(14,25)</sup>. Estudos *in vitro* demonstram que o HDL estimula o crescimento de células cancerígenas da mama humana<sup>(26)</sup>.

O epitélio ductal mamário das mulheres apresenta capacidade de síntese de colesterol, absorvendo do organismo lipoproteínas que contém colesterol para esta função. Mudanças significativas nos níveis de colesterol orgânico podem gerar respostas celulares aberrantes: nos fatores de crescimento e citocinas, no mecanismo de apoptose, na comunicação intercelular e nas características morfológicas celulares<sup>(15)</sup>.

Estudo de caso controle de Kaye e colaboradores evidenciou aumento de risco de câncer de mama no grupo com dislipidemia não tratada e este risco foi anulado pelo tratamento desta população<sup>(72)</sup>.

### 3.1.5 Hipertensão arterial (HAS)

Resultados conflitantes aparecem na associação entre hipertensão arterial sistêmica e câncer de mama, inclusive com a afirmação que a utilização de determinadas classes de drogas, como diuréticos<sup>(73)</sup> e bloqueadores de canal de cálcio<sup>(74)</sup>, aumentariam o risco. A HAS pode inibir a apoptose e está associada a resistência a insulina e aumento do IGF-1<sup>(27)</sup>. Afirma-se também que alguns tratamentos anti-hipertensivos aumentam a produção de prolactina interferindo diretamente na diferenciação do tecido mamário<sup>(27)</sup>. Mas há poucos dados na literatura que especulam a associação destas prevalentes doenças.

### 3.1.6 Tabagismo

O cigarro possui mais de 4.000 substâncias químicas. Cerca de sessenta destas listadas como carcinogênicos classe 1 e 2 pela Agência Internacional de Pesquisa contra o Câncer, das quais que vinte destas com comprovação de causar câncer de

mama em roedores<sup>(28)</sup>, como os hidrocarbonetos policíclicos aromáticos, aminas aromáticas e N-nitrosaminas<sup>(75-78)</sup>. O tabagismo, porém, tem um efeito anti-estrogênico que seria protetor para alguns autores<sup>(4)</sup>. Um dos mecanismos para este efeito seria a inibição da aromatização de androgênios em estrogênios<sup>(78)</sup>, que parece estar presente apenas no tabagista ativo. Ao parar o vício, esta inibição desapareceria, não cessando a parte carcinogênica<sup>(79)</sup>. Dossus e colaboradores afirmam que substâncias do cigarro interferem no metabolismo do estrogênio com formação de metabólitos geno-tóxicos, anulando o efeito protetor pela diminuição do hormônio<sup>(78)</sup>.

Os hidrocarbonetos policíclicos aromáticos têm a estrutura molecular muito parecida com os estrogênios e possuem a característica de terem ação pró e anti-estrogênica<sup>(75)</sup>, funcionando como disruptores endócrinos.

Os estudos iniciais com tabagismo apresentam resultados com grandes disparidades. Luo e colaboradores encontraram uma associação entre tabagismo e câncer de mama apenas em mulheres magras<sup>(80)</sup>, outros mostram associação ao tabagismo antes do primeiro filho<sup>(78,81)</sup>.

A relação do tabagismo parece ser diferente conforme o subtipo molecular, sendo positiva nos subtipos luminais A e B e não existindo nos cânceres triplos negativos<sup>(75)</sup>.

O cigarro está relacionado a 21% das mortes por câncer no mundo<sup>(75)</sup>, porém o Agência Internacional de Pesquisa contra o Câncer publicou em 2002 que a associação tabagismo e câncer de mama era inconclusiva, ratificada em nova publicação de 2004 com parceria da “US Surgeon General”. Finalmente em 2008, publicou um estudo com associação positiva, porém conclui a necessidade de novos trabalhos para estabelecer com segurança esta associação<sup>(75)</sup>. Um painel de *experts* canadenses publicou em 2011 que esta associação existe, contudo somente em mulheres que fumam na pré menopausa<sup>(79)</sup>.

### 3.1.7 Síndrome metabólica

A síndrome metabólica foi primeiro descrita por Reaven e colaboradores em 1988<sup>(82)</sup>, como síndrome X, composta por obesidade abdominal, dislipidemia com altos níveis de triglicérides e baixos níveis de colesterol HDL, hiperglicemia e hipertensão arterial. Pode ser considerada um estado crônico pró-inflamatório<sup>(33,53)</sup>. A prevalência

da síndrome metabólica é crescente no mundo, com pelo menos 25% dos norte-americanos, europeus e indianos portadores<sup>(83)</sup>.

Uma subanálise do estudo de Framingham avaliou a associação entre obesidade/hiperglicemia juntos e câncer, encontrando uma forte associação com os cânceres no sistema reprodutor feminino (analisados em conjunto mama, endométrio e colo uterino) com hazard ratio (HR) de 2,6 e intervalo de confiança 95% entre 1,4 e 4,9<sup>(84)</sup>.

## **3.2 REVISÃO SISTEMÁTICA**

Na literatura não existe trabalho que envolva os fatores de risco cardiovasculares em conjunto e câncer de mama. Encontra-se estudos de síndrome metabólica, (obesidade abdominal, dislipidemia com altos níveis de triglicérides e baixos níveis de colesterol HDL, hiperglicemia/diabetes e hipertensão arterial), analisados em conjunto e separadamente e outras publicações com os fatores de riscos estudados isoladamente.

### **3.2.1. Métodos**

#### **Estratégia de Busca**

Busca estruturada no Pubmed (MEDLINE), sem restrição de data, limitada a língua inglesa e português utilizando as palavras chaves: (*breast cancer OR breast neoplasm*) e os fatores de risco; (*obesity OR adiposity OR weight change OR weight loss OR weight gain*), (*hypertension*), (*diabetes OR hyperglycemia*), (*metabolic syndrome*), (*tabacco smoking OR cigarrets*) e (*dyslipidemia OR hyperlipidemia*). Foram incluídos também estudos encontrados nas referências bibliográficas dos artigos identificados. Última pesquisa realizada em dezembro de 2014.

#### **Seleção dos Estudos**

Como critérios de inclusão: artigos originais que analisassem os fatores de risco cardiovasculares e câncer de mama em seres humanos; neoplasia maligna comprovada por biopsia anatomopatológica; estudos com desenho observacional (coorte, caso-controle aninhado, caso controle e corte transversal) e sem limite de

número de participantes. Estudos publicados mais de uma vez, permaneceu apenas a publicação mais recente. Critérios de exclusão: estudos não publicados na íntegra (apresentação em conferências ou congressos, *abstracts*, cartas ao editor/editoriais e revisões), estudos em células/culturas ou animais, pesquisas com desfechos substitutos sem comprovação do câncer de mama, dados importantes faltantes como intervalo de confiança ou valor de p e análise de mortalidade ou recorrência tumoral.

### **Análise de Qualidade**

Dois pesquisadores buscaram e analisaram os artigos de forma independente. A avaliação de qualidade das publicações foi feita o *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology* (STROBE)<sup>(85,86)</sup>, uma escala de conferência com 22 itens que devem existir em publicações de estudos observacionais.

### **Dados coletados**

Foram coletados os seguintes dados de cada artigo incluído: nome do primeiro autor, ano de publicação, ano de início e término do estudo, país de realização, tempo de seguimento, número de casos, número total de indivíduos, risco estimado, intervalo de confiança e valor de p. Sempre que existia modelo ajustado, este foi coletado.

### **3.2.2 Resultados**

Até dezembro de 2014 foram encontrados um total de 8.423 publicações. Após o crivo dos critérios de inclusão e exclusão ficaram 73 artigos, de 29 países diferentes, sendo 40 de obesidade, 23 de hiperglicemia/diabetes, 17 de dislipidemia, 14 de hipertensão arterial, 10 de tabagismo e 08 que estudaram a síndrome metabólica. Um total de 198.753 casos de câncer de mama e 13.828.388 de controles ou participantes das coortes.

Os estudos encontrados totalizaram 37 de coorte, 07 de caso controle aninhado, 28 de caso controle e 01 de corte transversal.

A análise do STROBE dos estudos evidenciou a presença de 41 a 91% dos seus itens, com média de 72%. Estes dados gerais estão resumidos na tabela 3.1.

Tabela – 01 Resumo dos estudos publicados

Autor	Desenho	País	Casos	Ano	Período	Segui- mento (anos)	N coorte/ controles	Variáveis	Idade	Strobe (%)
Osaki et al	Coorte	Japão	119	2012	1992 2000	a 9,1	15.386	Síndrome metabólica, Obesidade, Glicemia, Dislipidemia e Pressão Arterial	57,6 ± 12,1	86
Porto et al	Caso controle	Brasil	81	2011	2005 2007	a NA	81	Síndrome metabólica, Obesidade, Glicemia, Dislipidemia e Pressão arterial	40 a 80	77
Rosato et al	Caso controle	Itália e Suíça	3.869	2011	1983 2007	a NA	4082	Síndrome metabólica, Obesidade, Glicemia, Dislipidemia e Pressão arterial	61	73
Ronco et al	Caso controle	Uruguai	367	2012	2004 2009	a NA	559	Síndrome metabólica, Obesidade, Glicemia, Dislipidemia e Pressão arterial	23 a 69	73
Noh et al	Caso controle	Coreia	270	2013	1995 2011	a NA	540	Síndrome metabólica, Obesidade, Glicemia, Dislipidemia e Pressão arterial	46,92 ± 4,72** 59,43 ± 5,9***	91
Kabat et al	Corte trans- versal	EUA	165	2009	1993 1998	a 13	5.450	Síndrome metabólica, Obesidade, Glicemia, Dislipidemia e Pressão Arterial	62,9 ± 6,6	73
Reeves et al	Coorte	EUA	551	2012	1986 2009	a 14,4	8.956	Síndrome metabólica, Obesidade, Glicemia e Pressão arterial	71,6 ± 5,0	91
Agnoli et al	Caso controle aninhado	Itália	176	2010	1987 1992	a 13,5	702	Síndrome metabólica, Dislipidemia e Pressão arterial	58,8 ± 5,5	68
Talamani et al	Caso controle	Itália	2.569	1996	1991 1994	a NA	2.588	Glicemia, Dislipidemia e Pressão Arterial	55	46
Bjorge et al	Coorte	Suécia, Noruega e Áustria	4.862	2010	1974 2005	a 11	287.384	Obesidade, Glicemia, Dislipidemia e Pressão Arterial	44	77
Tornberg et al	Coorte	Suécia	1.182	1988	1963 1965	a 20	46.570	Obesidade, Dislipidemia e Pressão arterial	48	50
Hoyer et al	Coorte	Dinamarca	51	1992	1964 1986	a 26	5.207	Obesidade e Dislipidemia	30 a 80	73

Tabela – 01 Resumo dos estudos publicados – continuação

Autor	Desenho	País	Casos	Ano	Período	Segui- mento (anos)	N coorte/ controles	Variáveis	Idade	Strobe (%)
Capasso et al	Caso controle aninhado	Itália	293	2010	2008 a 2009	NA	484	Obesidade e Dislipidemia	57,5	62
Kaye et al	Caso controle	Reino Unido	224	2002	1992 a 1998	NA	1009	Obesidade e Dislipidemia	50 a 79	59
Wang et al	Caso controle	China	123	2013	2008	NA	369	Obesidade e Glicemia	49,94 ± 9,44	77
Kruk et al	Caso controle	Polônia	858	2007	2003 a 2007	NA	1.085	Obesidade e Tabagismo	28 a 78	41
Ahn et al	Coorte	EUA	2.111	2007	1995 a 2000	5	99.039	Obesidade	50 a 71	77
John et al	Caso controle	EUA	1.316	2013	1995 a 1999	NA	1.568	Obesidade	35 a 79	68
Harris et al	Coorte	EUA	620	2011	1993 a 2005	12	45.799	Obesidade	NI	73
Cecchini et al	Coorte	EUA	810	2012	1997 a 2005	4,1	31.731	Obesidade	58,5	77
Carpenter et al	Caso controle	EUA	1.883	2003	1987 a 1996	NA	1.628	Obesidade	55 a 72	63
Eliassen et al	Coorte	EUA	4.393	2006	1976 a 2002	26	49.514	Obesidade	59,8 ± 7,8	73
Han et al.	Caso controle	EUA	1.638	2006	1996 a 2001	NA	3.396	Obesidade	44,9 ± 4,6** e 63 ± 8,5	77
Harvie et al	Coorte	EUA	1.987	2005	1986 a 2000	15	33.660	Obesidade	18 a 69***	82
Lahmann et al	Coorte	Suécia	246	2003	1991 a 1996	5,7	12.159	Obesidade	58,9 ± 5,8	73
Rapp et al	Coorte	Áustria	1.045	2005	1985 a 2001	17	78.484	Obesidade	42,48 ± 15,6	73
Eng et al	Caso controle	EUA	990	2005	1996 a 1997	NA	1006	Obesidade	20 a 98	68
Malin et al	Caso controle	China	1.459	2005	1996 a 1998	NA	1.556	Obesidade	47,93 ± 7,99	64
Baer et al	Coorte	EUA	7.582	2010	1988 a 2004	17	188.860	Obesidade	54,7	82
Weiderpass et al	Coorte	Suécia e Noruega	733	2004	1991 a 1999	8	99.717	Obesidade	40,1	77
Sonnenschein et al	Coorte	EUA	259	1999	1985 a 1991	6,6	8.416	Obesidade	35 a 65	64
Rinaldi et al	Caso controle aninhado	Holanda, UK, Alemanha, Espanha, Itália, Grécia e França	613	2006	1998 a 2000	NA	1.139	Obesidade	NI	59
Sarkissyan et al	Caso controle aninhado	EUA	237	2011	1995 a 2007	NA	234	Obesidade	48,69 ± 10,8	73
Giasuand et al	Caso controle	Irã	493	2012	2005 a 2007	NA	493	Obesidade	58,2 ± 7,2	77
Trentham-Dietz et al	Caso controle	EUA	6.548	1996	1988 a 1991	NA	9.057	Obesidade	20 a 74	64
Shu et al	Caso controle	China	1.459	2001	1990 a 1993	NA	1.556	Obesidade	47,8	77
Zhi-gang et al	Caso controle	China	103	2012	NI	NA	309	Obesidade	50,19	68
Robinson et al	Caso controle	EUA	1.783	2014	1993 a 2001	NA	1.536	Obesidade	20 a 74	77
Laamiri et al	Caso controle	Marrocos	400	2014	2008 a 2010	NA	400	Obesidade	45,83 ± 11,05	64
Elkum et al	Caso controle	Arábia Saudita	534	2014	2007 a 2012	NA	638	Obesidade	22 a 75	73
Tamaki et al	Caso controle	Japão	3.431	2014	1996 a 2013	NA	5.575	Obesidade	53	59
Bhaskaran et al	Coorte	Reino Unido	34.707	2014	1987 a 2012	25	5.243.978	Obesidade	37,9	91

Tabela – 01 Resumo dos estudos publicados – continuação

Autor	Desenho	País	Casos	Ano	Período	Segui- mento (anos)	N coorte/ controles	Variáveis	Idade	Strobe (%)	
Muti et al	Caso controle aninhado	Itália	144	2002	1997 2002	a	NA	576	Glicemia	44,8 ± 5,0** e 58,1 ± 5,5***	73
Rapp et al	Coorte	Áustria	841	2006	1998 2001	a	8,4	77.228	Glicemia	43 ± 16	77
Mink et al	Coorte	EUA	187	2002	1987 1995	a	7,1	7.894	Glicemia	45 a 64	73
Lipscombe et al	Coorte	Canadá	6.107	2006	1994 2002	a	9	464.510	Glicemia	66,2 ± 6,7	82
Wu et al	Caso controle	EUA	1.248	2007	1995 2001	a	NA	1.148	Glicemia	25 a 74	73
Jee et al	Coorte	Coréia	16.074	2005	1992 2002	a	10	468.615	Glicemia	49,6 ± 12,1	68
Lin et al	Coorte	Taiwan	45.375	2014	1997 2007	a	10	5.419.238	Glicemia	20 a 90	59
Cleveland et al	Caso controle	EUA	1.495	2012	1996 1997	a	NA	1.543	Glicemia	63,6	73
Martínez et al	Caso controle	México	240	2014	2011 2013	a	NA	406	Glicemia	57,4	82
Yeh et al	Coorte	EUA	2.481*	2012	1989 2006	a	17	18.280	Glicemia	61,8 ± 11,2	68
Jonasson et al	Coorte	Suécia	309	2012	1997 2009	a	12	25.476	Glicemia	25 a 90	82
Ongunleye et al	Coorte	Escócia	155	2009	1993 2004	a	11	28.731	Glicemia	62	50
Redaniel et al	Coorte	Reino Unido	1.587	2012	1987 2007	a	NI	82.867	Glicemia	NI	77
Fuberg et al	Coorte	Noruega	579	2004	1977 1983	a	17,2	29.199	Dislipidemia	43,6	68
Kucharska- Newton et al	Coorte	EUA	359	2008	1987 2000	a	13	7.575	Dislipidemia	53,7 ± 5,7	77
Moorman et al	Caso controle aninhado	EUA	200	1998	1964 1971	a	NA	200	Dislipidemia	33,1** e 49,6	77
Gaard et al	Coorte	Noruega	302	1994	1977 1983	a	13	31.209	Dislipidemia	40***	77
Peeters et al	Coorte	Holanda	523	2000	1974 1985	a	19	11.011	Pressão arterial	50 a 65	73
Largent et al	Coorte	EUA	4.151	2010	1995 2006	a	11	114.549	Pressão Arterial	52,8 ± 13,9	77
Soler et al	Caso controle	Itália	3.406	1999	1983 1996	a	NA	3.054	Pressão arterial	53	64
Reynolds et al	Coorte	EUA	2.005	2004	1995 2000	a	10	116.544	Tabagismo	NI	77
Kabat et al	Coorte	EUA	486	2010	1993 2005	a	8	63.393	Tabagismo	62,6 ± 6,9	73
Luo et al	Coorte	EUA	3.520	2011	1986 1997	a	10,3	79.990	Tabagismo	63,7 ± 7,1	73
Xue et al	Coorte	EUA	1.422	2011	1976 2006	a	30	111.140	Tabagismo	52,4	73
Lin et al	Coorte	Japão	208	2008	1988 2001	a	13	34.401	Tabagismo	58	86
Kawai et al	Caso controle	EUA	960	2014	2004 2010	a	NA	938	Tabagismo	20 a 44	73
Ilic et al	Caso controle	Sérvia	191	2013	2004 2005	a	NA	191	Tabagismo	NI	77
Catsburg et al	Caso controle aninhado	Canadá	1096	2014	1995 1998	a	NA	3.314	Tabagismo	52,8	68
Dossus et al	Coorte	Dinamarca, França, Alemanha, Espanha, Suécia, Grécia, Itália, Holanda, Noruega e Reino Unido	9.822	2014	1992 2000	a	11	322.988	Tabagismo	NI	82

Tabela – 01 Resumo dos estudos publicados – continuação

Autor	Desenho	País	Casos	Ano	Período	Segui- mento (anos)	N coorte/ controles	Variáveis	Idade	Strobe (%)
Hosseinzadeh et al	Caso controle	Irã	140	2014	2012 e 2013	NA	280	Tabagismo	47,6 ± 10,7	64

\* todos os tipos de câncer, não informado número só de câncer de mama

\*\*pré menopausa \*\*\*pós menopausa

NA – Não se aplica, NI – Não informado

## Obesidade

Sobre obesidade, verifica-se aumento de risco para câncer de mama em 16 estudos, variando o risco (RR, HR e OR) entre 1,01 e 9,61 e IC entre 1,01 e 15,15<sup>(7-9,21,42,44,49,50,65,66,87-92)</sup>. Em outros 08 artigos não foram comprovados um aumento de risco, tendo o IC cruzado ou incluído o número 1,00<sup>(39,43,45,53,61,72,93,94)</sup>. Rinaldi e colaboradores<sup>(88)</sup> e Porto e colaboradores<sup>(65)</sup> evidenciaram aumento de risco estatisticamente significativo para obesidade avaliada pela circunferência abdominal, mas não pelo IMC. Diferente de outros dois autores que apresentaram significância estatística com as duas formas de medição da obesidade<sup>(9,90)</sup> (Tabela 3.2).

A heterogeneidade destes estudos foi significativa, não respeitaram a padronização de sobrepeso e obesidade da Organização Mundial de Saúde, baseado no IMC. Alguns autores consideraram obesidade caso o IMC fosse superior a 25, outros quando superior a 27,1, outros a 28, outros a 28,5, 30 e 40. Apesar destas diferentes formas de análise, o presente estudo concluiu que existe uma tendência positiva na associação entre obesidade e o risco de desenvolver câncer de mama nos artigos encontrados, faltando novos estudos confirmarem estes achados obedecendo as padronizações internacionais para maior comparabilidade e construção de meta-análises. Muitos aspectos estão ainda para sem resposta, como a real influência do status menopausal, qual o IMC de risco, qual a medida da circunferência abdominal que aumenta este risco, entre outros. Nos 18 artigos positivos para esta associação, que incluíram mulheres na menacme e pós menopausa, totalizaram-se 12.039 casos de câncer de mama e 41.066 controles/participantes das coortes; o STROBE variou entre 62 e 91% nestes estudos, com média 72%, caracterizando estudos de boa qualidade. A idade das mulheres nos estudos positivos variou entre 22 e 80 anos, com médias próximas entre os 40 e 50 anos.



Tabela 02 – Obesidade e câncer de mama

Autor	Especificação	Tipo	Risco	IC95%	P
Porto et al	IMC $\geq$ 30	OR	2,3	1,00 – 5,42	0,048
Porto et al	CA $\geq$ 88	OR	3,18	1,45 – 6,98	0,003
Rinaldi et al	IMC $>$ 30,2	OR	1,22	0,86 – 1,72	0,03
Rinaldi et al	CA $>$ 93	OR	1,58	1,12 – 2,32	0,02
Wang et al	IMC $\geq$ 28	OR	1,58	1,14 – 2,19	
Wang et al	CA $\geq$ 80	OR	1,84	1,18 – 2,87	0,008
Rosato et al	IMC $\geq$ 30	OR	1,26	1,11 – 1,44	
Rosato et al	CA $\geq$ 88	OR	1,22	1,09 – 1,36	
Kabat et al	CA $\geq$ 88	HR	0,69	0,40 – 1,18	0,17
Capasso et al	CA $>$ 88	OR	2,66	2,06 – 3,49	
Bjorge et al	IMC 31,7*	RR	0,98	0,88 – 1,09	0,07
Osaki et al	IMC $\geq$ 25	HR	2,39	1,47 – 3,91	$<$ 0,0001
Carpenter et al	IMC $\geq$ 27,1	OR	1,34	1,09 – 1,66	0,005
Lahmann et al	IMC $\geq$ 28,5	RR	1,54	1,01 – 2,35	0,023
Rapp et al	IMC $>$ 30	RR	1,07	0,88 – 1,31	0,8
Malin et al	IMC $>$ 25	OR	1,49	1,21 – 1,83	0,0002
Sarkissyanet et al	IMC $>$ 30	OR	2,0	1,1 – 3,6	0,02
Ghiavuand et al	IMC $\geq$ 30	OR	1,61	1,18 – 2,30	0,01
Reeves et al	CA $\geq$ 88	HR	1,18	0,97 – 1,44	0,10
Zhi-gang et al	IMC $>$ 28	OR	1,69	1,16 – 2,46	0,005
Tornberg et al	IMC alto**	RR	1,01	0,99 – 1,03	
Hoyer et al	IMC $\geq$ 33	RR	2,5	0,8 – 7,2	0,03
Ronco et al	IMC $>$ 30	OR	0,77	0,48 – 1,25	
Laamiri et al	IMC $\geq$ 30	OR	9,61	6,1 – 15,15	$<$ 0,05
Elkum et al	IMC $>$ 30	OR	2,29	1,68 – 3,13	
Noh et al	IMC $\geq$ 25	OR	1,48	1,02 – 2,17	
Kaye et al	IMC $>$ 28	RR	1,4	0,9 – 2,1	
John et al	CA $>$ 96,4	RR	1,32	1,03 – 1,69	

IMC = Índice de massa corpórea, CA = circunferência abdominal

\* média no quinto quintil

\*\* não especificou

### Variação de peso

Artigos que analisaram variação de peso evidenciaram que o ganho de peso aumentou o risco de câncer de mama em todos os 07 estudos, o risco estimado variou de 1,11 a 2,71 e o IC95% entre 1,02 a 5,69<sup>(44,59,88,92,95-97)</sup>. Rinaldi e colaboradores tiveram resultado nulo avaliando o ganho pelo IMC, mas positivo pela circunferência abdominal na mesma população. Os três estudos com perda de peso<sup>(95,96,98)</sup>, demonstraram redução de risco, RR/OR 0,35 a 0,55 com IC 0,21 a 0,96 (tabelas 3.3 e 3.4). Apesar de poucos artigos, os que analisaram o ganho de peso somaram 11.307 casos de câncer de mama com 167.841 controles/participantes das coortes com STROBE variando de 59 a 77% e média de 72%, o que caracteriza estudos de boa qualidade com bons tamanhos amostrais. Nestes, as idades das mulheres variaram entre 20 e 98 anos. Também, os artigos com perda de peso, que observaram redução

de risco, tiveram 7.370 casos, 84.180 controles/participantes de coortes, STROBE variando de 68 a 82%, com média de 74% e idades variando entre 20 e 98 anos.

Tabela 03 – Ganho de peso e câncer de mama

Autor	Especificação	Tipo	Risco	IC95%	P
Eliassen et al	Ganho de 25kg	RR	1,43	1,22 – 1,68	0,001
Lahmann et al	Ganho de 21kg	RR	1,75	1,11 – 2,77	0,028
Ahn et al	Ganho de 30 Kg	RR	1,94	1,23 – 3,06	
John et al	Não especificado	RR	2,71	1,29 – 5,69	0,01
Han et al	Ganho de 27,3kg	OR	1,86	1,37 – 2,52	0,001
Eng et al	Ganho de 14,97 kg*	OR	1,58	1,11 – 2,26	
Eng et al	Ganho de 11,34 kg**	OR	1,62	1,14 – 2,30	
Rinaldi et al	Ganho de 5 Kg/m <sup>2</sup>	RR	1,11	0,99 – 1,25	
Rinaldi et al	Ganho de 10 cm na CA	RR	1,12	1,02 – 1,24	

\*pré menopausa \*\*pós menopausa

Tabela 04 – Perda de peso e câncer de mama

Autor	Especificação	Tipo	Risco	IC95%	P
Harvie et al	Perda de 5%*	RR	0,35	0,21 – 0,59	
Harvie et al	Perda de 5%**	RR	0,46	0,34 – 0,64	
Eliassen et al	Perda de 10 kg	RR	0,43	0,21 – 0,86	0,01
Eng et al	Perda de peso	OR	0,55	0,32 – 0,96	

\*pré menopausa \*\*pós menopausa

### Obesidade pós menopausa

Estudos que analisaram a obesidade apenas em mulheres na pós menopausa (tabela 3.5) demonstram maior associação comparando-se com os que não consideraram o status menopausal das mulheres (item 3.2.1.1 obesidade geral). Apenas um estudo teve resultado discordante, ao considerar a circunferência abdominal, não demonstrou associação entre obesidade e câncer de mama e analisando o IMC, na mesma população, encontrou que a obesidade seria um fator protetor contra o câncer de mama<sup>(5,7,45,48-54,56,93,97,99,100)</sup>. Os resultados do risco estimado variaram entre 1,05 e 5,4 e o intervalo de confiança entre 1,01 e 16,6. Estes estudos totalizaram 57.829 casos de câncer de mama com 5.741.057 controles/participantes de coorte. O STROBE apresentou uma maior variação devido a dois estudos de qualidade inferior a média, com 41 e 50% dos itens, porém dois outros tiveram 91%, com média de 70%, o que caracteriza uma boa qualidade.

Tabela 05 – Obesidade pós menopausa e câncer de mama

Autor	Especificação	Tipo	Risco	IC95%	P
Robinson et al	IMC $\geq$ 35	OR	0,52	0,33 – 0,82	0,03
Robinson et al	CA > 88	OR	1,00	0,73 – 1,38	0,98
Bjorge et al	IMC 31,7	RR	1,21	1,01 – 1,43	0,003
Rapp et al	IMC > 30	HR	1,48	1,12 – 1,95	0,02
Sonnenschein et al	IMC > 26,36	RR	2,36	1,43 – 3,91	
Sarkissyanet et al	IMC >30	OR	2,9	1,4 – 5,8	0,004
Ghiasuand et al*	IMC $\geq$ 30	OR	2,34	1,33 – 4,14	0,008
Trentham-Dietz et al	IMC > 27,6	OR	1,03	1,02 – 1,04	0,001
Shu et al	IMC $\geq$ 28	OR	2,0	1,2 – 3,2	0,03
Tornberg et al	IMC alto**	RR	1,11	1,05 – 1,17	
Ronco et al	IMC > 25	OR	5,4	1,77 – 16,6	
Kruk et al	IMC $\geq$ 30	OR	2,62	1,66 – 4,11	0,0001
Tamaki et al	IMC $\geq$ 25	OR	1,91	1,66 – 2,19	<0,001
Noh et al	IMC $\geq$ 25	OR	2,24	1,22 – 4,10	
Bhaskaran et al	IMC $\geq$ 25	HR	1,05	1,03 – 1,08	<0,0001
Ahn et al***	IMC > 40	RR	2,08	1,44 – 2,99	<0,001

\* possui análise geral e subgrupo por status menopausal

\*\* não especificou

\*\*\*IMC 30 a 34,9 - RR 1,55 (1,22 – 1,96)

### Obesidade pré menopausa

Os estudos que analisaram mulheres na pré menopausa (tabela 3.6) demonstram dados conflitantes. Quatro deles concluíram por proteção contra o câncer de mama, com risco estimado variando entre 0,79 e 0,96 e IC95% (0,57 a 0,99)<sup>(45,47,100,101)</sup>. Nove não demonstraram associação de risco<sup>(5,7,48–51,53–55)</sup> e dois apresentaram aumento do risco de câncer de mama, sendo este de 1,52 e 1,70 e IC variando de 1,10 a 2,63<sup>(56,57)</sup>. Robinson e colaboradores não encontraram associação analisando o IMC, mas demonstraram aumento de risco avaliando a circunferência abdominal na mesma população, IMC com OR 1,24 IC95% (0,76 a 2,01) e circunferência abdominal OR 1,53 IC95% (1,11 a 2,01).

Uma grande lacuna do conhecimento: estudos que não diferenciam o status menopausal tendem a demonstrar aumento de risco e ao analisar apenas mulheres pré menopausa têm-se dados conflitantes, com tendência maior ao efeito protetor. O esclarecimento desta dúvida é de fundamental importância para o entendimento dos mecanismos fisiopatogênicos envolvidos nesta associação.

Tabela 06 – Obesidade pré menopausa e câncer de mama

Autor	Especificação	Tipo	Risco	IC95%	P
Robinson et al	IMC $\geq$ 35	OR	1,24	0,76 – 2,01	0,27
Robinson et al	CA > 88	OR	1,53	1,11 – 2,11	0,01
Baer et al	Infância	RR	0,91	0,87 – 0,94	0,0001
Baer et al	Adolescência	RR	0,88	0,84 – 0,91	0,0001
Bjorge et al	IMC 31,7	RR	0,79	0,57 – 0,85	0,001
Weiderpass et al	IMC > 30	RR	0,96	0,96 – 0,99	
Sonnenschein et al	IMC > 26,36	RR	1,00	0,58 – 1,73	
Sarkissyanet et al	IMC >30	OR	1,7	0,8 – 3,4	0,004
Ghiasuand et al	IMC $\geq$ 30	OR	1,21	0,73 – 1,99	0,47
Trentham-Dietz et al	IMC > 26,6	OR	0,98	0,97 – 1,00	0,03
Shu et al	IMC $\geq$ 28	OR	1,1	0,7 – 1,7	0,34
Ronco et al	IMC > 25	OR	2,43	0,42 – 14,1	
Kruk et al	IMC $\geq$ 30	OR	1,34	0,72 – 2,49	0,60
Tamaki et al	IMC $\geq$ 25	OR	1,52	1,29 – 1,80	<0,001
Noh et al	IMC $\geq$ 25	OR	1,19	0,69 – 2,05	
Bhaskaran et al	IMC $\geq$ 25	HR	0,89	0,85 – 0,94	<0,0001
Harris et al	CA $\geq$ 87	HR	1,27	0,88 – 1,84	0,17
Cecchini et al	IMC $\geq$ 30	HR	1,70	1,10 – 2,63	0,01

\* possui análise geral e subgrupo por status menopausal

## Hiperglicemia

Analisando a literatura sobre hiperglicemia/diabetes (tabela 3.7) encontramos 09 estudos que demonstraram associação positiva para câncer de mama com risco estimado variando de 1,09 a 2,58 e IC de 1,02 a 4,12<sup>(11,12,43,53,61,69,90,102,103)</sup> e 12 que foram indeterminados<sup>(7,9,45,64,65,87,104–109)</sup>. Três estudos tiveram resultados diferentes em determinados subgrupos: Muti e colaboradores encontraram uma associação positiva apenas em mulheres pré menopausadas com RR de 2,76 e IC 1,18 a 6,46, sendo nula na pós menopausa RR 1,63 e IC 0,59 a 4,46<sup>(110)</sup>; Jee e colaboradores só encontraram positividade para pacientes diagnosticadas com diabetes HR 1,51 com IC 1,26 a 1,80, mas não em mulheres com glicemia de jejum maior que 140mg/dl, HR 0,82 com IC 0,61 a 1,21<sup>(111)</sup>; Salinas-Martinez e colaboradores também analisaram os subgrupos pré e pós menopausa encontrado o mesmo resultado de Muti et al., pré menopausa com OR 2,85 (1,55 – 5,26) e pós menopausa com OR de 2,41 (0,88 – 6,62)<sup>(12)</sup>.

Analisando a qualidade dos estudos, têm-se uma variação do STROBE maior nos artigos sem aumento de risco, de 46 a 91%, comparando com os estudos com aumento de risco (59 a 82%), porém ambos exatamente com a mesma média do STROBE de 74%. O número de casos de câncer de mama e controles/participantes foi

de 14.602 e 472.201, sem aumento de risco, e de 58.720 casos e 6.038.458 controles com aumento de risco; as idades variaram aproximadas, de 25 a 90 anos.

Tabela 07 – Hiperglicemia/diabetes e câncer de mama

Autor	Especificação	Tipo	Risco	IC95%	P
Muti et al	> 126*	RR	2,76	1,18 – 6,46	0,02
Muti et al	> 126**	RR	1,63	0,59 – 4,46	0,23
Jee et al	> 140	HR	0,82	0,61 – 1,21	0,33
Jee et al	DM	HR	1,51	1,26 – 1,80	
Porto et al	> 100	OR	0,64	0,21 – 1,88	0,41
Talamini et al	DM	OR	1,4	1,0 – 1,8	
Kabat et al	> 100	HR	1,57	1,01 – 2,46	0,04
Bjorge et al	118	RR	1,30	0,93 – 1,83	0,3
Osaki et al	>110	HR	0,86	0,46 – 1,61	0,63
Rapp et al	> 126	HR	1,38	1,02 – 1,86	0,11
Mink et al	> 126	RR	1,60	1,02 – 2,50	
Lipscombe et al	≥ 126	HR	1,09	1,02 – 1,16	0,015
Wu et al	DM	OR	1,68	1,15 – 2,47	0,008
Wang et al	DM	OR	3,49	0,95 – 12,81	0,059
Lin et al	DM	RR	1,14	1,09 – 1,18	
Cleveland et al	DM	OR	1,27	0,95 – 1,69	
Reeves et al	DM	HR	1,29	0,90 – 1,85	0,16
Rosato et al	DM	OR	1,33	1,09 – 1,62	
Martínez et al	DM	OR	2,58	1,61 – 4,12	
Ronco et al	DM	OR	1,92	1,04 – 3,52	
Noh et al	> 99	OR	1,08	0,72 – 1,63	
Yeh et al	DM	HR	1,07	0,61 – 1,87	
Jonasson et al	Hba1c > 7,5	HR	1,12	0,88 – 1,43	
Ogunleye et al	DM	RR	1,05	0,71 – 1,57	
Redaniel et al	DM	HR	1,12	0,98 – 1,29	0,10

\* pré menopausa \*\* pós menopausa

## Dislipidemia

A heterogeneidade nos estudos avaliando dislipidemia e câncer de mama é ainda maior que os artigos de obesidade e hiperglicemia/diabetes. Pesquisas sobre o HDL colesterol (tabela 3.8) analisam tanto valores altos e baixos, como possível fator de risco para a neoplasia maligna mamária. O ponto de corte utilizado nos estudos também teve grande variação. Sete artigos não apresentaram associação com o câncer de mama<sup>(7,43,65,87,112–114)</sup>. Porém os outros quatro apresentam uma convergência em sua interpretação: dois analisaram baixos níveis de HDL e demonstraram aumento de risco, Agnoli et al. RR 1,60 IC95% (1,10 – 2,33) e Capasso et al. OR 1,29 IC95% (1,06 – 1,56)<sup>(42,68)</sup> e outros dois analisaram altos níveis de HDL e demonstraram ser um fator protetor, Hoyer et al. com RR 0,3 IC (0,1 – 0,8) e Furberg et al. com RR 0,73 IC95% (0,55 – 0,95)<sup>(26,94)</sup>. Avaliando-se a qualidade dos estudos, o STROBE dos

artigos que não demonstraram associação variou de 73 a 91%, com média de 80% e os que encontraram associação variou entre 62 e 73% com média de 68%.

Tabela 08 – Colesterol HDL e câncer de mama

Autor	Especificação	Tipo	Risco	IC95%	P
Porto et al	<50	OR	1,35	0,72 – 2,53	0,34
Agnoli et al	< 55	RR	1,60	1,10 – 2,33	
Capasso et al	< 50	OR	1,29	1,06 – 1,56	
Kucharska-Newton et al	< 45	HR	1,05	0,73 – 1,51	
Osaki et al	<40	HR	1,27	0,78 – 2,08	0,34
Noh et al	<50	OR	1,19	0,84 – 1,69	
Kabat et al	50 a 63	HR	0,70	0,47 – 1,05	0,34
Furberg et al	> 29,52	RR	0,73	0,55 – 0,95	
Gaard et al	>64	RR	1,02	0,73 – 1,42	0,67
Moorman et al	> 37*	OR	0,53	0,20 – 1,39	
Moorman et al	>37**	OR	1,70	0,67 – 4,33	
Hoyer et al	Alto***	RR	0,3	0,1 – 0,8	0,01

\* pré menopausa \*\* pós menopausa

\*\*\* não especifica o valor

Estudando os valores de colesterol total (tabela 3.9) encontra-se dois estudos, um sem significância estatística RR de 0,99 IC95% (0,98 – 1,00) e outro com proteção para mulheres com colesterol médio de 131mg/dl, RR 0,74 IC95% (0,64 – 0,86)<sup>(45,93)</sup>.

Tabela 09 – Colesterol total e câncer de mama

Autor	Especificação	Tipo	Risco	IC95%	P
Bjorge et al	CT 131,4	RR	0,74	0,64 – 0,86	0,001
Tornberg et al	CT*	RR	0,99	0,98 – 1,00	

\*aumento de 10mg/100ml

Analisando os valores de triglicérides (tabela 3.10) têm-se 08 estudos com resultados nulos<sup>(7,42,43,45,65,87,94,114)</sup> e apenas o de Agnoli e colaboradores evidenciaram significância estatística, com associação positiva RR 1,59 IC(1,10 – 2,29)<sup>(68)</sup>. O STROBE destes estudos que não demonstraram associação variou entre 62 e 91%, com média de 77%, o que caracteriza artigos de boa qualidade.

Tabela 10 - Triglicérides e câncer de mama

Autor	Especificação	Tipo	Risco	IC95%	P
Agnoli et al	>126	RR	1,59	1,10 – 2,29	
Porto et al	>150	OR	0,72	0,38 – 1,35	0,34
Kabat et al	≥ 150	HR	1,44	0,95 – 2,20	0,049
Capasso et al	145*	OR	0,92	0,76 – 1,11	0,1
Osaki et al	> 150	HR	0,82	0,42 – 1,59	0,55
Bjorge et al	145	RR	0,92	0,76 – 1,11	0,1
Gaard et al	>139	RR	0,82	0,58 – 1,16	0,05
Hoyer et al	Alto**	RR	1,9	0,8 – 4,5	0,06
Noh et al	>150	OR	0,68	0,44 – 1,04	

\* média no quinto quintil

\*\* não especificou os valores

Os estudos que avaliaram dislipidemia não padronizaram o que foi considerado para o diagnóstico de dislipidemia, nem se seguiram algum consenso internacional, além de não especificar os níveis séricos de cada lipídeo (tabela 3.11). Foram quatro estudos: dois não demonstraram associação<sup>(90,104)</sup>, um demonstrou ser fator protetor OR 0,59 IC95% (0,38 – 0,94)<sup>(53)</sup> e outro agressor, RR 1,6 IC95% (1,1 – 2,5)<sup>(72)</sup>.

Tabela 11 - Dislipidemia e câncer de mama

Autor	Especificação	Tipo	Risco	IC95%	P
Talamini et al	Dislipidemia	OR	1,1	0,9 – 1,2	
Rosato et al	Dislipidemia	OR	1,08	0,95 – 1,22	
Ronco et al	Dislipidemia	OR	0,59	0,38 – 0,94	
Kaye et al	Dislipidemia	RR	1,6	1,1 – 2,5	

## Hipertensão arterial

Analisando hipertensão arterial sistêmica (tabela 3.12) existem 08 estudos que não demonstraram associação com câncer de mama<sup>(7,53,68,73,87,104,106,115)</sup> e 03 com associação positiva<sup>(27,65,90)</sup>, com OR entre 1,19 e 3,64 e IC95% variando de 1,04 a 6,98 nos estudos. Outros três autores avaliaram separadamente a pressão arterial sistólica e diastólica, com resultados conflitantes: um estudo completamente nulo, outro com associação positiva apenas na pressão arterial sistólica e o terceiro com associação apenas na diastólica<sup>(43,45,93)</sup>. Avaliando o STROBE dos 08 artigos que não demonstraram associação com câncer de mama apresentou grande variação, entre 46 e 91%, mas com uma boa média de 75%. Os outros 03 com associação positiva o STROBE variou entre 64 e 77%, com média de 71%.

Tabela 12 – Hipertensão arterial e câncer de mama

Autor	Especificação	Tipo	Risco	IC95%	P
Kabat et al	≥ 130	HR	1,16	0,77 – 1,76	0,45
Kabat et al	≥ 85	HR	2,40	1,49 – 3,87	0,02
Bjorge et al	PAs 156,3*	RR	0,96	0,79 – 1,15	0,8
Bjorge et al	PAd 92,6*	RR	1,02	0,84 – 1,44	0,2
Tornberg et al	PAs**	RR	1,03	1,01 – 1,06	
Tornberg et al	PAd**	RR	1,05	1,00 – 1,10	
Porto et al	≥ 135 x 85	OR	3,64	1,89 – 6,98	0,00001
Talamini et al	HAS	OR	1,1	0,9 – 1,3	
Peeters et al	> 160 x 95	HR	1,14	0,93 – 1,40	
Agnoli et al	≥ 106	RR	1,30	0,89 – 1,89	
Osaki et al	> 130 x 85	HR	1,37	0,82 – 2,28	0,23
Largent et al	HAS	RR	1,06	0,98 – 1,14	
Soler et al	HAS	OR	1,19	1,04 – 1,37	
Reeves et al	≥ 130 x 85	HR	1,05	0,86 – 1,29	0,61
Rosato et al	HAS tratada	OR	1,19	1,07 – 1,33	
Ronco et al	HAS	OR	1,49	0,95 – 2,33	
Noh et al	≥ 130 x 85	OR	0,96	0,67 – 1,38	

\* média no quinto quintil

\*\* aumento de 10mmHg

## Tabagismo

A grande maioria dos estudos sobre o tabagismo (tabela 3.13), classificou para a análise apenas se a mulheres eram ativas ou não, sem considerar a carga tabágica. Encontra-se 06 estudos sem associação do tabagismo com o câncer de mama<sup>(65,76,77,79,81,116)</sup> e outros 06 com aumento de risco e significância estatística, tendo risco estimado entre 1,06 e 3,79, com IC95% entre 1,01 e 5,47<sup>(4,54,75,78,117,118)</sup>. Ilic et al encontraram OR 2,37 (1,07 – 5,24) para quem parou de fumar há mais de um ano e resultado nulo para as tabagistas ainda ativas<sup>(79)</sup>. Não foi encontrado nenhum artigo com efeito protetor, como já questionado no passado, pela característica anti-estrogênica do cigarro. Os estudos sem associação em conjunto apresentaram 5.582 casos, 181.370 controle/participantes das coortes, o STROBE variou entre 68 e 86%, com média de 75%, e a faixa etária destes estudos variou entre 40 e 80 anos. Os estudos com aumento de risco totalizaram 15.207 casos, 552.975 controle/participantes das coortes, o STROBE variou entre 41 e 82%, com média de 68%, a faixa etária variou entre 20 e 78 anos. Uma característica dos últimos estudos foi uma faixa etária mais jovem das participantes: dois tiveram média de idade de 47,6 e 52,4 anos e um terceiro estudo analisou mulheres entre 20 e 44 anos, idades precoces para uma pesquisa sobre câncer de mama. O aumento de risco pode ser devido a maior prevalência do tabagismo nesta faixa etária jovem. A associação entre



tabagismo e câncer de mama ainda representa uma importante lacuna do conhecimento.

Tabela 13 - Tabagismo e câncer de mama

Autor	Especificação	Tipo	Risco	IC95%	P
Porto et al	Ativo*	OR	2,04	0,94 – 4,46	0,07
Reynolds et al	Ativo ≥ 31 maços/ano	HR	1,25	1,06 – 1,47	0,002
Kabat et al	Ativo*	HR	0,65	0,42 – 1,01	
Luo et al	Ativo*	HR	1,24	1,00 – 1,54	
Xue et al	Ativo*	RR	1,09	1,02 – 1,17	
Lin et al	Ativo*	RR	0,67	0,32 – 1,38	
Kawai et al	Ativo*	OR	1,3	1,1 – 1,7	
Ilic et al	Ativo*	OR	0,77	0,40 – 1,27	
Catsburg et al	Ativo*	HR	1,04	0,78 – 1,39	
Hosseinzadehe et al	Passivo*	OR	2,76	1,51 – 5,04	
Dossus et al	Ativo*	HR	1,06	1,01 – 1,10	
Dossus et al	Passivo*	HR	1,12	1,03 – 1,22	
Kruk et al	Ativo ≥ 10 cigarros/dia	OR	2,55	1,81 – 3,60	0,0001
Kruk et al	Passivo ≥ 20 cigarros/dia	OR	3,79	2,63 – 5,47	0,0001

\*Não especificou a carga tabágica

### Síndrome metabólica

Analisando síndrome metabólica (tabela 3.14) encontra-se 08 estudos com aumento de risco, porém apenas 06 com significância estatística<sup>(7,43,53,65,68,87,90,106)</sup>. Estes 06 artigos totalizam 5.163 casos de câncer de mama, 29.240 controles/participantes de coorte, e o STROBE variou entre 68 e 91%, com média de 78% e a idade entre 23 a 80 anos, com média aproximadamente de 60 anos.

Tabela 14 – Síndrome metabólica e câncer de mama

Autor	Especificação	Tipo	Risco	IC 95%	P
Porto et al	> 3 critérios	OR	2,47	1,31 – 4,65	0,005
Kabat et al	> 3 critérios	HR	1,16	0,84 – 1,61	
Agnoli et al	> 3 critérios	RR	2,69	1,43 – 5,05	
Osaki et al	> 3 critérios	HR	2,87	1,67 – 4,94	
Reeves et al	2 ou 3 critérios	HR	1,30	1,01 – 1,68	
Rosato et al	> 3 critérios	OR	1,75	1,37 – 2,22	0,0001
Ronco et al	> 3 critérios	OR	10,6	1,78 – 63,9	
Noh et al	> 3 critérios	OR	1,25	0,76 – 2,04	

## **4. MÉTODOS**

### **4.1 Características do Estudo**

Estudo de caso-controle, de caráter transversal para o desfecho primário e retrospectivo para alguns desfechos secundários, realizado entre dezembro de 2012 e agosto de 2014, nas clínicas Núcleo de Oncologia da Bahia e Núcleo da Mama. A primeira é uma clínica de oncologia que atende indivíduos conveniados a planos de saúde privados e atendimento particular para tratamento de diversos tipos de câncer. A segunda é uma clínica de mastologia que atende indivíduos conveniados a planos de saúde privados e atendimento particular para tratamento de diversas patologias mamárias benignas e malignas e para rastreamento do câncer de mama, ambas em Salvador, Bahia, Brasil.

### **4.2 Seleção da População**

A população alvo do estudo foram mulheres recém diagnosticadas com câncer de mama, antes do início do tratamento sistêmico adjuvante e/ou neoadjuvante, e, como grupo controle, mulheres cujo rastreamento para câncer de mama foi negativo.

Critérios de inclusão: mulheres adultas com idade superior a 30 anos e diagnóstico anatomopatológico de câncer de mama, exclusivamente a variante principal o carcinoma invasivo sem tipo especial OMS 2012 (ductal invasor, SOE), seja por core biopsia ou peça cirúrgica, antes de iniciar o tratamento sistêmico. Todas as pacientes da clínica oncológica encaminhadas para tratamento foram consecutivamente convidadas a participar do estudo.

Para os controles, foram selecionadas mulheres com rastreamento para de câncer de mama negativo, em acompanhamento na clínica de mastologia por doenças benignas ou em rastreamento mamário. A exclusão da doença foi com exame de mamografia digital e ultrassonografia mamária complementar para as pacientes que apresentassem alta densidade mamária, achado este que diminui a sensibilidade mamográfica nas mulheres acima de 35 anos e apenas ultrassonografia mamária nas mulheres entre 30 e 35 anos. Estas mulheres-controle foram pareadas pelo estado menopausal (pré e pós menopausa), utilização ou não de terapia de reposição hormonal, sendo considerado apenas tratamentos superiores a 01 ano de uso e

excluído fitoterápicos, e por idade, para a diferença etária ser menor do que 5 anos em relação aos casos oncológicos. Mulheres histerectomizadas e não ooforectomizadas não foram excluídas se apresentassem idade inferior ou igual a 55 anos, e consideradas pós menopausadas se idade superior a 55 anos.

Critérios de exclusão: pacientes com história de qualquer tipo de câncer no passado, exceção para câncer de pele não melanoma ou que a coleta laboratorial tenha ocorrido após o início do tratamento sistêmico do presente câncer; diagnóstico de variantes menos frequentes do câncer de mama, ou seja, qualquer paciente com câncer que não seja carcinoma invasivo sem tipo especial OMS 2012 (ductal invasor, SOE); pacientes do grupo controle com patologias mamárias pré-malignas, como neoplasia lobular, alterações de células colunares com atipias, hiperplasia ductal atípica entre outras; pacientes com mamografia BIRADS categoria 3 (*Breast Image Reporting and Data System*), que apesar de classificada como benigna, apresenta um risco de 2% de ser câncer e podem mais facilmente conter pacientes com estas alterações pré malignas e pacientes que não concordaram em participar do estudo. O rastreamento para câncer de mama realizado é o recomendado pela Sociedade Brasileira de Mastologia<sup>(119)</sup>. Este consta mamografia anual a partir dos 40 anos, com término considerando a expectativa de vida da paciente.

### **4.3 Protocolo do Estudo**

Todas as pacientes oncológicas do Núcleo de Oncologia da Bahia e seus respectivos controles no Núcleo da Mama foram convidados a serem entrevistadas por pesquisadores treinados e, com consentimento, foi aferido pressão arterial sistêmica, medida de peso, altura, circunferência abdominal e colhido informações de exames laboratoriais e anatomo-patológico. Estas informações de exames foram complementadas ou adquiridas nos prontuários médicos das clínicas referidas, quando necessário. Após inclusão no estudo, com termo de consentimento assinado, foram analisados: faixa etária, idade ao diagnóstico do câncer para os casos, raça auto-referida, escolaridade, história familiar de câncer de mama, quantidade de parentes com câncer de mama, idade da menarca, idade da menopausa, nuliparidade, idade do primeiro filho, se amamentou os filhos, história de utilização de terapia de reposição hormonal, história de utilização de anticoncepcional hormonal, realização de biopsias mamárias prévias e seus resultados, história de realização de

atividade física antes dos 20 anos, por década de vida, e com mais de 60 anos de idade, tabagismo, etilismo, se portadoras de alguma co-morbidade e questionado especificamente por hipertensão arterial, diabetes mellitus, dislipidemia e utilização de medicamentos para estas co-morbidades, medida da pressão arterial, peso, altura, IMC, que foi classificado conforme a organização mundial de saúde (2004): baixo peso <18,5; normal 18,5 – 24,99; sobrepeso 25,00 – 29,99 e obeso >30,00<sup>(23)</sup>, circunferência abdominal (foi medida com fita inelástica, flexível, com precisão de 0,1 cm, no ponto médio entre a crista ilíaca e último arco costal. Nos indivíduos muito obesos que não se identificam estes pontos, a medida foi feita na cicatriz umbilical<sup>(120)</sup>), colesterol total e colesterol HDL, triglicérides, glicemia em jejum, hemoglobina glicada, histórico pessoal de atividade física, características anatomopatológicas e perfil imunohistoquímico dos cânceres das pacientes. Os pesquisadores não foram cegados quanto aos casos e controles.

A forma de avaliação da atividade física foi adaptada de Bardia e colaboradores, utilizado no *Iowa Women's Health Study*<sup>(121)</sup>. Foi perguntado a cada paciente a frequência e a intensidade do seu perfil de atividade física em cada década de vida, sendo considerado apenas exercício com duração superior a 30 minutos. Analisado a frequência: 1 – poucas vezes no mês; 2 – uma vez na semana; 3 – 2 a 4 vezes na semana e 4 – mais de 4 vezes na semana; e intensidade: 1 – Sedentário e praticantes de exercícios isométricos - caminhada leve, pilates, alongamento, musculação; 2 – Moderada - caminhada acelerada (respiração atrapalha numa conversa durante a caminhada), dança, ioga, equitação, boliche, pedalar lento (bicicleta normal ou ergométrica); 3 – Vigoroso – corrida, natação, aulas de aeróbica (spinning, jump, step...), futebol, basquete, vôlei, pedalar rápido (bicicleta normal ou ergométrica). Uma combinação da frequência e intensidade era calculada definindo os intervalos de tempo de cada participante como sedentária, pouco ativa ou ativa.

Dentre as várias ferramentas criadas pelo *Framingham Heart Study* para prever diversas formas de doenças cardiovasculares, foram adotados três diferentes modelos no presente estudo. Dois que avaliam o risco de desenvolvimento de doença cardiovascular em dez anos e um terceiro modelo que prevê morte coronariana em dez anos. O primeiro escore de Framingham para desenvolvimento de doença cardiovascular em dez anos, considerado no estudo, analisa para seu cálculo: gênero, idade, pressão arterial, tratamento para hipertensão arterial sistêmica, tabagismo, diabetes mellitus, colesterol total e HDL; o segundo modelo de escore considerado

substitui o colesterol total e HDL por e IMC. O terceiro modelo de escore de Framingham adotado prediz mortalidade coronária em dez anos, utilizando: gênero, idade, pressão arterial, uso de medicação para hipertensão arterial sistêmica, tabagismo, colesterol total e HDL.

#### 4.4 Análise dos dados

O presente trabalho teve como variável preditora o câncer de mama, como variável desfecho primário o escore de Framingham e como variáveis desfechos secundários, os fatores de risco analisados isoladamente.

O escore de Framingham para desenvolvimento de doença cardiovascular em 10 anos, utilizando colesterol e IMC<sup>(31)</sup> e para morte por doença cardiovascular em 10 anos<sup>(33)</sup>, foi comparado entre os grupos caso e controle. Além disso, a frequência de cada fator de risco dicotômico foi comparado entre os grupos pelo teste do qui-quadrado e as médias dos fatores numéricos foram analisadas pelo teste t de *Student*. Todas as variáveis foram analisadas quanto a sua normalidade pelo histograma, tamanho do desvio padrão, diferença entre média e mediana inferior a 20% e análise de *Skewness* e *Kurtosis*. Nas variáveis não *Gaussianas* foi utilizado o teste não paramétrico de Mann-Whitney. Todos os cálculos realizados foram repetidos no subgrupo de mulheres pós menopausadas.

#### 4.5 Análise de subgrupo

As diferenças fisiológicas determinadas pelos hormônios sexuais femininos são importantes e determinam consideráveis alterações orgânicas. Foi pré-determinado a análise com as mulheres pós menopausadas para avaliar se estas diferenças fisiológicas, interferem no resultado final do estudo. O valor de p considerado para a análise de subgrupo foi de 0,025.

#### 4.6 Cálculo do tamanho amostral

A relação número de controles/número de casos foi de 1:1, partindo da premissa de que as mulheres da amostra controle apresentarão risco cardiovascular de 2,8% ± 2,8% em 10 anos, de acordo com escore de Framingham (risco baixo). Esta média foi

estimada a partir de trabalho prévio de próprio grupo, que avaliou 30 mulheres assintomáticas, submetidas a avaliação cardiológica de rotina em setor privado(122). Para obter um poder estatístico de 90% na detecção de uma diferença absoluta de 2% entre os dois grupos, estimando um desvio-padrão do risco no grupo câncer de 4% e de 3% no grupo controle, são necessários 64 controles e 64 casos (alfa bicaudal de 5%). A ferramenta utilizada foi o programa WinPepi.

#### **4.7 Aspectos éticos**

Este estudo não traz nenhuma intervenção além das praticadas nos consensos médicos já em utilização pelo mundo, sem riscos adicionais, procedimentos invasivos, radiação nem medicações fora da rotina. O risco cardiovascular será apresentado à paciente, estimulando ações preventivas.

O projeto foi enviado via Plataforma Brasil em 19/06/2012 e aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública/ Fundação para Desenvolvimento das Ciências no dia 31/10/2012 com número CAAE 04809812.3.0000.5544 e número do parecer 140.996 (anexo C).

#### **4.8 Construção da pesquisa**

Para realização deste projeto foi criado um grupo de pesquisa em câncer de mama no Núcleo da Mama e Núcleo de Oncologia da Bahia. A clínica oncológica possui história de pesquisas clínicas e participa de protocolos de estudos clínicos randomizados multicêntricos internacionais, porém, este foi um novo grupo com acadêmicos de medicina que participavam da Liga Bahiana da Mama e da Liga Acadêmica de Oncologia. Os estudantes foram treinados em coleta de dados e para realizar as aferições necessárias. As pesquisas foram ampliadas para outros temas e projetos sobre a saúde das mamas. Ocorreram reuniões científicas quinzenais com aulas de epidemiologia clínica, discussão de artigos com análise crítica destes e da forma de apresentação dos estudantes e debates sobre câncer de mama, com participação ativa de médicos oncologistas do Núcleo de Oncologia da Bahia.

Os frutos desse grupo, além desta dissertação, foram: 06 trabalhos de conclusão de curso em medicina já apresentados e aprovados; 05 trabalhos de conclusão de curso de medicina em andamento; 08 trabalhos apresentados no XX Congresso Baiano

de Ginecologia e Obstetrícia, em 2014, na cidade de Salvador-BA e 08 trabalhos apresentados no VIII Congresso Franco-Brasileiro de Oncologia, em 2014, na cidade do Rio de Janeiro-RJ, sendo que recebemos os prêmios de segundo e terceiro melhores trabalhos entre os 52 apresentados neste evento, prêmio João Luis Campos Soares.

## 5. RESULTADOS

### Características da Amostra

A idade média das mulheres, entre os 64 casos e 64 controles, foi de  $56,6 \pm 11,7$  e  $57,7 \pm 12,2$ , respectivamente, com  $p=0,19$ , não tendo variação estatisticamente significativa, assim como a raça e a escolaridade. Sobre os fatores de risco clássicos para câncer de mama: menarca precoce, menopausa tardia, nuliparidade, idade do primeiro filho, história familiar de câncer de mama, ingestão alcoólica e amamentação não houve diferença com significância estatística. O número de mulheres pós menopausadas foi 45 em cada grupo, e 23 em uso de terapia de reposição hormonal, estes foram critérios de pareamento (tabela 5.1).

Tabela 15 – Característica da população

	Casos (64)	Controles (64)	P
Idade (anos)	$56,6 \pm 11,7^*$	$57,7 \pm 12,2^*$	0,19
Raça	N (%)	N (%)	0,93
Negros	07 (5,5%)	08 (6,2%)	
Branços	25 (19,5%)	26 (20,3%)	
Pardos	32 (25%)	30 (23,5%)	
Escolaridade	N (%)	N (%)	0,22
EFI	04 (3,1%)	01 (1,0%)	
EFC	01 (1,0%)	06 (4,6%)	
EM	28 (21,8%)	25 (19,5%)	
ES	20 (15,6%)	19 (14,8%)	
PG	11 (8,5%)	13 (10,1%)	
Mulheres pós menopausadas	45 (70%)	45 (70%)	1,00
Menarca precoce	02 (1,3%)	00 (0%)	0,25
Menopausa tardia	04 (2,5%)	02 (1,3%)	0,48
Nuliparidade	20 (15%)	18 (14%)	0,84
Idade do primeiro filho após 30 anos	09 (14%)	04 (2,5%)	0,19
Terapia hormonal	23 (36%)	23 (36%)	1,00
Amamentação	36 (56%)	41 (64%)	0,47
História familiar de câncer de mama	09 (14%)	12 (19%)	0,63
Ingesta Alcoólica (g/dia)	$14,2 \pm 8,2$	$13,9 \pm 9,0$	0,92
História familiar de IAM	09 (14%)	07 (11%)	0,79
Anticoncepcional hormonal	38 (59%)	35 (55%)	0,72

\* Valores expressos em média



EFI = Ensino Fundamental Incompleto; EFC = Ensino Fundamental Completo; EM= Ensino Médio; ES = Ensino Superior e PG = Pós-Graduação; IAM = infarto agudo do miocárdio

### Fatores de Risco Cardiovascular e Câncer de Mama

Foram realizados os três cálculos do escore de Framingham, nos quais não houve diferença entre os grupos casos e controles. Os valores foram descritos em mediana e intervalo interquartil. O escore utilizando colesterol total e HDL para prever doença cardiovascular em 10 anos foi de 8,3 (Q1-4,5 e Q3-14,5) nos casos e 7,1 (Q1-4,1 e Q3-11,3) e controles, com valor de  $p=0,12$ . Utilizando o IMC para o cálculo do escore de Framingham predizendo doença cardiovascular em 10 anos, obteve-se 8,9 (Q1-5,7 e Q3-16,5) nos casos e 7,7 (Q1-4,2 e Q3-14,6) nos controles, com  $p=0,24$ ; e no cálculo do escore avaliando mortalidade cardiovascular em 10 anos 2,0 (Q1-1,0 e Q3-5,0) nos casos e 1,0 (Q1-1,0 e Q3-3,75) nos controles com  $p=0,14$  (tabela 5.2 e figuras 5.1, 5.2 e 5.3).

Tabela 16 – Cálculo do escore de Framingham

	Casos (64)	Q1	Q3	Controles (64)	Q1	Q3	p
Framingham DCV Lipídeos	8,3	4,5	14,5	7,1	4,1	11,3	0,12
Framingham DCV IMC	8,9	5,7	16,5	7,7	4,2	14,6	0,24
Framingham Morte	2,0	1,0	5,0	1,0	1,0	3,75	0,14

Mediana e intervalo interquartil

Figura 04 – Risco de Doença Cardiovascular em 10 anos, Modelo Lipideos

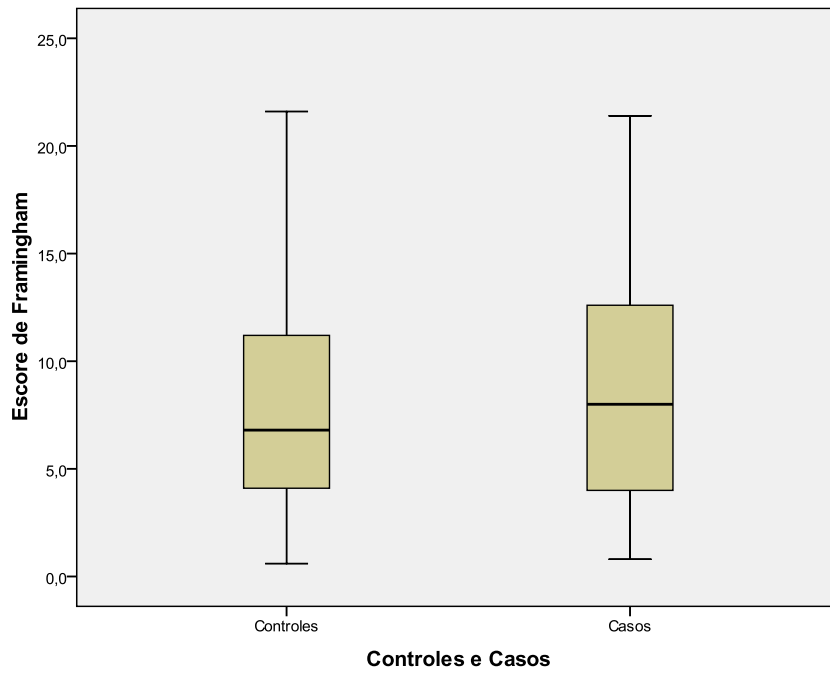


Figura 05 – Risco de Doença Cardiovascular em 10 anos, Modelo IMC

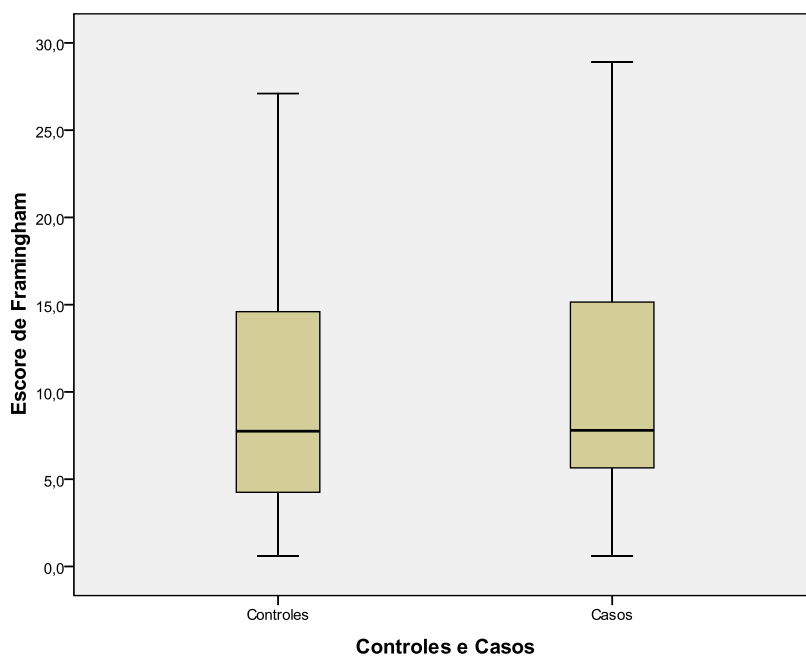
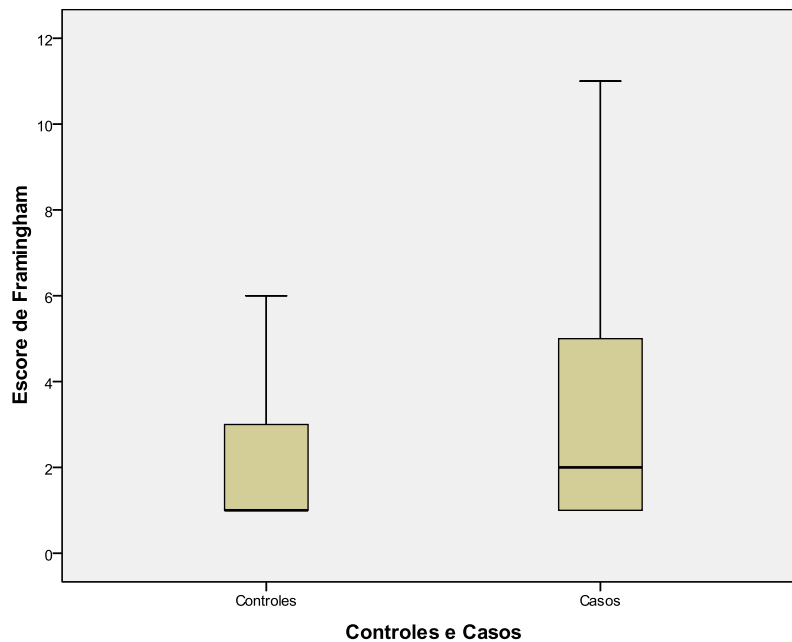


Figura 06 – Risco de Morte Cardiovascular em 10 anos



Os fatores de risco cardiovascular analisados isoladamente apresentaram os seguintes resultados: HAS em 32 casos e 20 controles,  $p=0,03$ ; 13 diabéticas nos casos e 02 nos controles,  $p=0,002$ ; síndrome metabólica em 40 casos e 30 controles,  $p=0,05$ ; obesidade categorizado pela OMS em 19 casos e 09 controles,  $p=0,09$ ; o IMC de  $27,8 \pm 4,7$  nos casos e  $26,6 \pm 4,9$  nos controles,  $p=0,14$ ; circunferência abdominal (cm)  $96 \pm 13,3$  nos casos e  $89 \pm 11,5$  nos controles,  $p=0,005$ ; triglicérides  $138 \pm 68$  nos casos e  $118 \pm 48,6$  nos controles,  $p=0,07$ ; glicemia em jejum (mg/dl)  $108 \pm 46,0$  nos casos e  $92 \pm 9,7$  nos controles,  $p=0,01$  e hemoglobina glicada  $12,8 \pm 20,9$  nos casos e  $5,5 \pm 0,4$  nos controles,  $p=0,03$  (tabela 5.3). Os resultados de tabagismo, dislipidemia, pressão arterial sistólica, pressão arterial diastólica, colesterol total e colesterol HDL não apresentaram diferença significativa entre casos e controles.

Tabela 17 – Fatores de risco cardiovascular e câncer de mama

	Casos (64)	Controles (64)	P
Tabagismo	02 (3,1%)	05 (7,8%)	0,24
HAS	32 (50%)	20 (31%)	0,03
DM	13 (20%)	02 (3,1%)	0,002
Dislipidemia	32 (50%)	33 (51%)	0,86
Síndrome metabólica	40 (62%)	30 (46%)	0,05
Obesidade	19 (29%)	09 (14%)	0,09
IMC	27,8 ± 4,7	26,6 ± 4,9	0,14
PA sistólica (mmHg)	130,6 ± 19	126,9 ± 16	0,24
PA diastólica (mmHg)	81,4 ± 11,5	79,3 ± 10,2	0,26
Circunferência Abdominal (cm)	95,7 ± 13,3	89,3 ± 11,5	0,005
Colesterol Total (mg/dl)	207,1 ± 50,2	200,2 ± 36,7	0,37
HDL (mg/dl)	73,2 ± 98,5	55,4 ± 12	0,15
Triglicérides (mg/dl)	138,1 ± 68	118,7 ± 48,6	0,07
Glicemia (mg/dl)	108,1 ± 46,0	92,6 ± 9,7	0,01
Hemoglobina Glicada	12,8 ± 20,9	5,5 ± 0,4	0,03

Análise da prática de atividade física não demonstrou diferença entre os grupos em nenhuma faixa etária analisada: antes dos 20 anos, 20 aos 30, 30 aos 40, 40 aos 50, 50 aos 60 e mais de 60 anos (tabela 5.4).

Tabela 18 – Exercício físico e câncer de mama

		Casos	Controles	Valor p
Antes 20 anos	Sedentário	44 (34%)	45 (35%)	0,87
	Pouco ativo	09 (7%)	10 (8%)	
	Ativo	11 (9%)	09 (7%)	
20 - 30anos	Sedentário	52 (41%)	51 (40%)	0,95
	Pouco ativo	05 (4%)	06 (5%)	
	Ativo	07 (5%)	07 (5%)	
30 – 40anos	Sedentário	52 (45%)	51 (44%)	0,57
	Pouco ativo	04 (2%)	07 (6%)	
	Ativo	01 (1%)	02 (2%)	
40 – 50anos	Sedentário	43 (36%)	48 (40%)	0,28
	Pouco ativo	08 (7%)	08 (7%)	
	Ativo	08 (7%)	03 (3%)	
50 – 60anos	Sedentário	33 (37%)	40 (45%)	0,15

	Pouco ativo	06 (7%)	04 (4%)	
	Ativo	05 (6%)	01 (1%)	
Após 60anos	Sedentário	20 (36%)	27 (47%)	0,52
	Pouco ativo	04 (8%)	02 (3%)	
	Ativo	02 (3%)	02 (3%)	

Analisado a atividade física durante toda a vida das mulheres, encontram-se algumas que permaneceram sedentárias, umas que se mantiveram ativas e outras que variaram com períodos de exercício físico regular e de sedentarismo. O resultado continuou sem diferença entre os grupos caso e controle (tabela 5.5).

Tabela 19 – Exercício físico durante a vida e câncer de mama

	Casos	Controles	Total	Valor p
Sedentário	36 (28%)	31 (24%)	67 (53%)	0,27
Pouco ativo	06 (05%)	06 (05%)	12 (09%)	
Ativo	03 (02%)	00 (00%)	03 (02%)	
Variado	19 (15%)	27 (21%)	46 (36%)	

### Análise de Subgrupo (Menopausa)

Na análise de subgrupo pré determinada, foram repetidos os cálculos do escore de Framingham na mulheres pós menopausadas, com valores de mediana e intervalo interquartil de 11,1 (Q1-7,9 e Q3-17,5) e 10,8 (Q1-6,4 e Q3-13,8) nos casos e controles, respectivamente, com base de cálculo utilizando colesterol total e HDL para predizer doença cardiovascular em 10 anos e o valor de  $p=0,07$ . Utilizando o IMC para o cálculo do escore de Framingham predizendo doença cardiovascular em 10 anos, obteve-se 11,1 (Q1-6,2 e Q3-20,2) nos casos e 10,7 (Q1-5,7 e Q3-15,1) nos controles, com  $p=0,34$  e no cálculo do escore avaliando mortalidade cardiovascular em 10 anos 3,0 (Q1-2,0 e Q3-6,0) nos casos e 3,0 (Q1-1,0 e Q3-5,0) nos controles com  $p=0,16$  (tabela 5.5).

Tabela 20 – Cálculo do escore de Framingham em mulheres pós menopausa

	Casos (45)	Q1	Q3	Controles (45)	Q1	Q3	p
Framingham DCV Lipídeos	11,1	7,9	17,5	10,8	6,4	13,8	0,078

Framingham DCV IMC	11,1	6,2	20,2	10,7	5,7	15,1	0,343
Framingham Morte	3,0	2,0	6,0	3,0	1,0	5,0	0,161

Os fatores de risco cardiovascular analisados isoladamente nas mulheres pós menopausadas apresentaram os seguintes resultados: 13 diabéticas nos casos e 02 nos controles,  $p=0,002$ ; o IMC de  $28,7 \pm 4,6$  nos casos e  $26,5 \pm 4,2$  nos controles,  $p=0,020$ ; circunferência abdominal (cm)  $98 \pm 12,5$  nos casos e  $90 \pm 10,7$ ,  $p=0,003$ ; glicemia em jejum (mg/dl)  $117 \pm 51,7$  nos casos e  $94 \pm 10,5$ ,  $p=0,004$  e hemoglobina glicada  $13,8 \pm 23,2$  nos casos e  $5,5 \pm 0,4$  nos controles,  $p=0,004$  (tabela 5.6). Os resultados de tabagismo, HAS, síndrome metabólica, dislipidemia, pressão arterial sistólica, pressão arterial diastólica, colesterol total, colesterol HDL e triglicérides não apresentaram diferença significativa entre os grupos caso e controle.

Tabela 21: Fatores de risco cardiovascular e câncer de mama em mulheres pós menopausa

	Casos (45)	Controles (45)	P
Tabagismo	01 (2,2%)	04 (8,9%)	0,167
HAS	28 (62%)	18 (40%)	0,035
DM	13 (28%)	02 (4,4%)	0,002
Dislipidemia	29 (64%)	28 (62%)	0,827
Síndrome metabólica	35 (77%)	26 (57%)	0,037
Obesidade	07 (15%)	03 (5,5%)	0,062
IMC	$28,7 \pm 4,6$	$26,5 \pm 4,2$	0,020
PA sistólica (mmHg)	$133,6 \pm 18,4$	$130,4 \pm 17,1$	0,396
PA diastólica (mmHg)	$82,3 \pm 12,0$	$80,7 \pm 10,4$	0,491
Circunferência Abdominal (cm)	$97,8 \pm 12,5$	$89,9 \pm 10,7$	0,003
Colesterol Total (mg/dl)	$202,7 \pm 46,2$	$204,3 \pm 33,4$	0,850
HDL (mg/dl)	$68,5 \pm 88,9$	$55,5 \pm 12,8$	0,334
Triglicérides (mg/dl)	$152,4 \pm 72,7$	$126,1 \pm 48,5$	0,046
Glicemia (mg/dl)	$117,7 \pm 51,7$	$94,4 \pm 10,5$	0,004
Hemoglobina Glicada	$13,8 \pm 23,2$	$5,5 \pm 0,4$	0,004

## 6. DISCUSSÃO

Este é o primeiro estudo na literatura que envolve de forma global os principais fatores de risco cardiovascular e o câncer de mama, considerando como desfecho primário o escore de Framingham que é uma das mais respeitadas formas de predizer o risco de doença cardiovascular, utilizando os formatos de cálculo para desenvolvimento da doença em 10 anos, tendo as ferramentas de lipídeos séricos e de obesidade pelo IMC e também o formato de desfecho “*hard*”, mortalidade cardiovascular em 10 anos.

Apesar dos cálculos dos escores de Framingham não terem tido diferença entre os grupos casos e controles, o presente estudo foi positivo quanto à associação com câncer de mama e os fatores HAS, DM, obesidade, síndrome metabólica, glicemia em jejum e hemoglobina glicada. Todos estes estão associados às alterações metabólicas/inflamação evidenciadas nas mulheres obesas. Analisando-se as variáveis que compõem o cálculo para o escore de Framingham, a idade é a que tem o maior peso, tornando uma pessoa como alto risco cardiovascular apenas com o passar dos anos, sem nenhuma outra variável alterada. Como o pareamento entre casos e controles ocorreu também pela idade, este fato pode ter dificultado uma possível confirmação que pacientes com câncer de mama tem um risco cardiovascular maior.

Os modelos existentes na prática clínica para predizer o risco em desenvolver câncer de mama, Gail, Claus, BRCApro, Tyrer-Cuzick, não envolvem os fatores de risco cardiovasculares em análise no presente estudo.

Os fatores de risco clássicos para câncer de mama, como menarca precoce, nuliparidade, primeira gestação após os 30 anos, não amamentar, menopausa tardia e ingestão alcoólica acima de 10g/dia não foram confirmados no presente estudo.

A associação entre a história reprodutiva/menstrual e o câncer de mama foi primeiro descrita por MacMahon, em 1970, com a proteção mamária da primeira gestação em mulheres até 18 anos, gerando um série de artigos subsequentes com resultados controversos, conforme visualizamos na tabela 6.1<sup>(123-129)</sup>.

Tabela 22: Associação entre história reprodutiva/menstrual e câncer de mama

Sim	Não
MacMahon <i>et al.</i> 1970	Choi <i>et al.</i> 1978
Soini 1977	Thein-Hlaing & Thein-Maung-Mynt 1978
Tulinius <i>et al.</i> 1978	Adami <i>et al.</i> 1980
Paffenbarger <i>et al.</i> 1980	Pike <i>et al.</i> 1981
Trapido <i>et al.</i> 1983	Harris <i>et al.</i> 1982
Brinton <i>et al.</i> 1983	Kvale <i>et al.</i> 1987
Helmrich <i>et al.</i> 1983	
Parthak <i>et al.</i> 1986	
Ewertz & Duffy 1988	
Decarli <i>et al.</i> 1996	
Lord <i>et al.</i> 2008	
Babita <i>et al.</i> 2014	

Outros estudos têm aumentado essa controvérsia em diferentes aspectos: Ewertz & Duffy afirmaram que a gestação é um fator protetor, porém sem relação com a idade da mãe, confirmado por Wynder *et al.* 1978, Talamini *et al.* 1985 e Hislop *et al.* 1986, porém negado por Stravraky & Emmons 1974 e Lubin 1982. Três estudos mais recentes, não encontraram associação da idade da menarca e da menopausa com o desenvolvimento de câncer de mama<sup>(16,130,131)</sup>. Yavari *et al.* confirmaram o risco da menopausa tardia e idade da primeira gestação, porém negaram o aumento de risco com a menarca precoce e amamentação<sup>(132)</sup>. Um consenso internacional sobre estes fatores de risco para o desenvolvimento do câncer de mama definiu que menarca precoce, menopausa tardia, não amamentar, nuliparidade e primeira



gestação a termo após os 30 anos aumentam o risco para câncer de mama, porém foram considerados como critérios menores, de baixa penetrância<sup>(133)</sup>.

Outro fator de risco para câncer de mama é a ingestão alcoólica, porém permanece ainda com controvérsias. Considerado um fator agressor com aumento de risco de 10% se consumido 10g/dia de álcool (RR 1,10 IC95% 1,05–1,15), estudo de 2002<sup>(134)</sup> publicou que este risco era menor, 7%, e uma meta-análise publicada em 2012 descreve um aumento de 3% (RR 1,03 IC95% 1,00–1,07, Seitz *et al.* 2012)<sup>(135)</sup>. Contrário a esta diminuição do impacto do risco do álcool, alguns autores continuam afirmando que apenas pequenas doses de álcool (<12,5g/dia), aumentam de 4 a 15%<sup>(136,135,137)</sup>. No período entre a menarca e a primeira gestação, o tecido mamário está mais susceptível aos agentes carcinógenos e autores sugerem que neste período é que o consumo de álcool seria um fator de risco para câncer de mama<sup>(138)</sup>, alcançando um aumento de risco de 34% a cada 13g/dia de consumo, valor encontrado por dois autores<sup>(137,139)</sup>. A Organização Mundial de Saúde e *US Preventive Services Task Force* recomendam uma ingestão alcoólica limitada, principalmente para adolescentes, devido ao risco de câncer de mama<sup>(140)</sup>.

Os fatores que não se associam diretamente com a obesidade, como tabagismo, não apresentaram diferença entre os casos e controles no presente estudo. Apesar da literatura ainda não apresentar uma definição sobre estes aspectos, existe uma tendência mundial de aceitar o tabagismo e etilismo como fatores de risco para o desenvolvimento do câncer de mama. Por outro lado, embora epidemiologicamente possa existir associação entre a prevalência de dislipidemia e de sedentarismo com obesidade, não houve diferença estatística no presente trabalho. A heterogeneidade dos estudos encontrados sobre estes fatores na literatura previamente citada, faz inferir a complexidade de alcançar resultados coerentes com o esperado, quanto ao raciocínio clínico.

A tendência mundial de aceitação da obesidade pós menopausa como fator de risco para câncer de mama é recente. Porém, a obesidade pré menopausa ainda é considerada como fator protetor por alguns autores e esta hipótese não é descartada por algumas sociedades médicas. Este dado não é ratificado no presente trabalho, considerando a revisão sistemática realizada e os resultados encontrados, apesar do pequeno tamanho amostral no grupo de mulheres pré menopausadas.

A hiperglicemia/diabetes foi a variável, no presente estudo, que teve a diferença mais significativa. Na literatura não há consenso definitivo, mas a revisão sistemática evidenciou 09 estudos confirmando o achado, apesar de outros 12 nulos quanto a associação hiperglicemia/diabetes e câncer de mama.

A síndrome metabólica como fator de risco para a neoplasia mamária foi confirmada. Conceitualmente, esta síndrome inclui obesidade e diabetes, duas doenças que estão relacionadas a um estado metabólico de inflamação, com perda de equilíbrio das trocas celulares, assim como o estado de inflamado crônico de um portador de neoplasia<sup>(65)</sup>.

A obesidade exclusivamente explicaria estes resultados ou suas consequências, como HAS e DM, que também estariam implicadas na carcinogênese mamária por outras vias adicionais? O bom senso leva-nos a inferir que, sendo o corpo humano um sistema complexo com suas trocas e reações químicas, não há como descartar interferências negativas, ou, algumas vezes, mais raramente, positivas, quando há associação de doenças.

Pode-se enumerar uma grande variedade de afecções relacionadas a obesidade: doenças cardiovasculares (hipertensão arterial, arteriosclerose, insuficiência cardíaca congestiva, fibrilação atrial), intolerância a glicose, glicemia de jejum alterada, diabetes tipo II, dislipidemias, (hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia e HDL baixo), hiperuricemia, doença hepática gordurosa não alcoólica, refluxo gastroesofágico, doenças da vesícula biliar, complicações no sistema respiratório (dispneia, síndrome de insuficiência respiratória do obeso, apneia de sono), doenças osteo-articulares, síndrome dos ovários policísticos, infertilidade, lesões dermatológicas diversas nas áreas de dobras cutâneas, insuficiência venosa periférica e suas complicações, transtornos psicológicos com compulsão alimentar e tendência a ansiedade e depressão.

Dentre as limitações deste trabalho têm-se: análise retrospectiva da atividade física com possível viés de recordação; escore de Framingham como ferramenta não ajustada para prever desenvolvimento de câncer de mama, nos formatos utilizados, uma vez que foi idealizado para doença cardiovascular; o fato dos exames complementares, em especial os sanguíneos, não terem sido realizados no mesmo

laboratório; e a amostra de conveniência que não traduz toda a população da cidade de Salvador.

Nenhuma dessas limitações impacta de forma importante nos resultados: não existe nenhuma ferramenta que utilize estes fatores analisados e o escore de Framingham, que os analisa, é um dos mais estudados e validados em diferentes países e etnias, sendo a primeira escolha para o teste, e a amostra de conveniência não impacta na validade interna do estudo, devendo cada pesquisador/médico ser criterioso na análise da validade externa com suas populações alvo.

## **7. CONCLUSÃO**

Pacientes com câncer de mama não apresentam perfil de risco cardiovascular elevado. Em análise exploratória dos fatores de risco cardiovasculares isolados, o presente estudo gera a hipótese de que variáveis associadas a obesidade podem aumentar a chance de câncer de mama, diferente de fatores de risco não relacionados a obesidade.

Um importante desdobramento deste trabalho seria contribuir no combate à pandemia da obesidade. Considerando que a cancerofobia existe, incluir nas orientações à prevenção do câncer de mama o estímulo ao emagrecimento, pode impactar positivamente no controle de todas as afecções relacionadas à obesidade e melhorar a qualidade de vida de toda a população mundial.

## REFERÊNCIAS

1. Davoodi SH, Malek-Shahabi T, Malekshahi-Moghadam A, Shahbazi R, Esmaeili S. Obesity as an important risk factor for certain types of cancer. *Iran J Cancer Prev.* 2013;6(4):186–94.
2. Lopez R, Agullo P, Lakshmanaswamy R. Links between obesity, diabetes and ethnic disparities in breast cancer among Hispanic populations. *Obes Rev Off J Int Assoc Study Obes.* agosto de 2013;14(8):679–91.
3. McTiernan A. Behavioral Risk Factors in Breast Cancer: Can Risk Be Modified? *The Oncologist.* 8 de janeiro de 2003;8(4):326–34.
4. Xue F, Willett WC, Rosner BA, Hankinson SE, Michels KB. Cigarette smoking and the incidence of breast cancer. *Arch Intern Med.* 24 de janeiro de 2011;171(2):125–33.
5. Shu XO, Jin F, Dai Q, Shi JR, Potter JD, Brinton LA, et al. Association of body size and fat distribution with risk of breast cancer among Chinese women. *Int J Cancer J Int Cancer.* 1 de novembro de 2001;94(3):449–55.
6. Yang G, Lu G, Jin F, Dai Q, Best R, Shu XO, et al. Population-based, case-control study of blood C-peptide level and breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol.* novembro de 2001;10(11):1207–11.
7. Noh H-M, Song Y-M, Park J-H, Kim B-K, Choi Y-H. Metabolic factors and breast cancer risk in Korean women. *Cancer Causes Control CCC.* junho de 2013;24(6):1061–8.
8. Elkum N, Al-Tweigeri T, Ajarim D, Al-Zahrani A, Amer SMB, Aboussekhra A. Obesity is a significant risk factor for breast cancer in Arab women. *BMC Cancer.* 2014;14:788.
9. Wang X-L, Jia C-X, Liu L-Y, Zhang Q, Li Y-Y, Li L. Obesity, diabetes mellitus, and the risk of female breast cancer in Eastern China. *World J Surg Oncol.* 2013;11:71.
10. Xu C-X, Zhu H-H, Zhu Y-M. Diabetes and cancer: Associations, mechanisms, and implications for medical practice. *World J Diabetes.* 15 de junho de 2014;5(3):372–80.
11. Lin C-C, Chiang J-H, Li C-I, Liu C-S, Lin W-Y, Hsieh T-F, et al. Cancer risks among patients with type 2 diabetes: a 10-year follow-up study of a nationwide population-based cohort in Taiwan. *BMC Cancer.* 2014;14:381.

12. Salinas-Martínez AM, Flores-Cortés LI, Cardona-Chavarría JM, Hernández-Gutiérrez B, Abundis A, Vázquez-Lara J, et al. Prediabetes, diabetes, and risk of breast cancer: a case-control study. *Arch Med Res.* julho de 2014;45(5):432–8.
13. Doyle SL, Donohoe CL, Lysaght J, Reynolds JV. Visceral obesity, metabolic syndrome, insulin resistance and cancer. *Proc Nutr Soc.* fevereiro de 2012;71(1):181–9.
14. Xue F, Michels KB. Diabetes, metabolic syndrome, and breast cancer: a review of the current evidence. *Am J Clin Nutr.* setembro de 2007;86(3):s823–35.
15. Pelton K, Coticchia CM, Curatolo AS, Schaffner CP, Zurakowski D, Solomon KR, et al. Hypercholesterolemia induces angiogenesis and accelerates growth of breast tumors in vivo. *Am J Pathol.* julho de 2014;184(7):2099–110.
16. Veisy A, Lotfinejad S, Salehi K, Zhian F. Risk of breast cancer in relation to reproductive factors in North-West of Iran, 2013-2014. *Asian Pac J Cancer Prev APJCP.* 2015;16(2):451–5.
17. Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation.* 20 de outubro de 2009;120(16):1640–5.
18. Simão AF, Precoma DB, Andrade JP, Correa FH, Saraiva JFK, Oliveira GMM, et al. [I Brazilian Guidelines for cardiovascular prevention]. *Arq Bras Cardiol.* dezembro de 2013;101(6 Suppl 2):1–63.
19. Largent JA, McEligot AJ, Ziogas A, Reid C, Hess J, Leighton N, et al. Hypertension, diuretics and breast cancer risk. *J Hum Hypertens.* outubro de 2006;20(10):727–32.
20. Vona-Davis L, Rose DP. Adipokines as endocrine, paracrine, and autocrine factors in breast cancer risk and progression. *Endocr Relat Cancer.* junho de 2007;14(2):189–206.
21. Malin A, Matthews CE, Shu X-O, Cai H, Dai Q, Jin F, et al. Energy balance and breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol.* junho de 2005;14(6):1496–501.
22. Park J, Morley TS, Kim M, Clegg DJ, Scherer PE. Obesity and cancer--mechanisms underlying tumour progression and recurrence. *Nat Rev Endocrinol.* agosto de 2014;10(8):455–65.
23. Donohoe CL, Doyle SL, Reynolds JV. Visceral adiposity, insulin resistance and cancer risk. *Diabetol Metab Syndr.* 2011;3:12.
24. Kishida K, Funahashi T, Shimomura I. Adiponectin as a routine clinical biomarker. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* janeiro de 2014;28(1):119–30.
25. Vona-Davis L, Howard-McNatt M, Rose DP. Adiposity, type 2 diabetes and the metabolic syndrome in breast cancer. *Obes Rev Off J Int Assoc Study Obes.* setembro de 2007;8(5):395–408.

26. Furberg A-S, Veierød MB, Wilsgaard T, Bernstein L, Thune I. Serum high-density lipoprotein cholesterol, metabolic profile, and breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst.* 4 de agosto de 2004;96(15):1152–60.
27. Soler M, Chatenoud L, Negri E, Parazzini F, Franceschi S, la Vecchia C. Hypertension and hormone-related neoplasms in women. *Hypertension.* agosto de 1999;34(2):320–5.
28. Cox DG, Dostal L, Hunter DJ, Le Marchand L, Hoover R, Ziegler RG, et al. N-acetyltransferase 2 polymorphisms, tobacco smoking, and breast cancer risk in the breast and prostate cancer cohort consortium. *Am J Epidemiol.* 1 de dezembro de 2011;174(11):1316–22.
29. O'Donnell CJ, Elosua R. [Cardiovascular risk factors. Insights from Framingham Heart Study]. *Rev Esp Cardiol.* março de 2008;61(3):299–310.
30. Soares TS, Piovesan CH, Gustavo A da S, Macagnan FE, Bodanese LC, Feoli AMP, et al. Alimentary Habits, Physical Activity, and Framingham Global Risk Score in Metabolic Syndrome. *Arq Bras Cardiol.* abril de 2014;102(4):374–82.
31. D'Agostino RB, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 12 de fevereiro de 2008;117(6):743–53.
32. Jones CA, Ross L, Surani N, Dharamshi N, Karmali K. Framingham Ten-Year General Cardiovascular Disease Risk: Agreement between BMI-Based and Cholesterol-Based Estimates in a South Asian Convenience Sample. *PLoS One.* 2015;10(3):e0119183.
33. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. 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.* 16 de maio de 2001;285(19):2486–97.
34. Bosomworth NJ. Approach to identifying and managing atherogenic dyslipidemia. *Can Fam Physician.* novembro de 2013;59(11):1169–80.
35. Wilson PWF. Framingham and European risk algorithms: implications for African Americans. *Rev Cardiovasc Med.* 2004;5 Suppl 3:S34–41.
36. Pimenta HB, Caldeira AP, Pimenta HB, Caldeira AP. Fatores de risco cardiovascular do Escore de Framingham entre hipertensos assistidos por equipes de Saúde da Família. *Ciênc Amp Saúde Coletiva.* junho de 2014;19(6):1731–9.
37. Den Tonkelaar I, Seidell JC, Collette HJ, de Waard F. A prospective study on obesity and subcutaneous fat patterning in relation to breast cancer in post-menopausal women participating in the DOM project. *Br J Cancer.* fevereiro de 1994;69(2):352–7.
38. Rose DP, Haffner SM, Baillargeon J. Adiposity, the metabolic syndrome, and breast cancer in African-American and white American women. *Endocr Rev.* dezembro de 2007;28(7):763–77.

39. Reeves MM, Terranova CO, Eakin EG, Demark-Wahnefried W. Weight loss intervention trials in women with breast cancer: a systematic review. *Obes Rev Off J Int Assoc Study Obes.* setembro de 2014;15(9):749–68.
40. Stoll BA. Upper abdominal obesity, insulin resistance and breast cancer risk. *Int J Obes Relat Metab Disord J Int Assoc Study Obes.* junho de 2002;26(6):747–53.
41. Tworoger SS, Eliassen AH, Kelesidis T, Colditz GA, Willett WC, Mantzoros CS, et al. Plasma adiponectin concentrations and risk of incident breast cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* abril de 2007;92(4):1510–6.
42. Capasso I, Esposito E, Pentimalli F, Crispo A, Montella M, Grimaldi M, et al. Metabolic syndrome affects breast cancer risk in postmenopausal women: National Cancer Institute of Naples experience. *Cancer Biol Ther.* 15 de dezembro de 2010;10(12):1240–3.
43. Kabat GC, Kim M, Chlebowski RT, Khandekar J, Ko MG, McTiernan A, et al. A longitudinal study of the metabolic syndrome and risk of postmenopausal breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol.* julho de 2009;18(7):2046–53.
44. Lahmann PH, Lissner L, Gullberg B, Olsson H, Berglund G. A prospective study of adiposity and postmenopausal breast cancer risk: the Malmö Diet and Cancer Study. *Int J Cancer J Int Cancer.* 10 de janeiro de 2003;103(2):246–52.
45. Bjørge T, Lukanova A, Jonsson H, Tretli S, Ulmer H, Manjer J, et al. Metabolic syndrome and breast cancer in the me-can (metabolic syndrome and cancer) project. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol.* julho de 2010;19(7):1737–45.
46. Baer HJ, Tworoger SS, Hankinson SE, Willett WC. Body fatness at young ages and risk of breast cancer throughout life. *Am J Epidemiol.* 1 de junho de 2010;171(11):1183–94.
47. Weiderpass E, Braaten T, Magnusson C, Kumle M, Vainio H, Lund E, et al. A prospective study of body size in different periods of life and risk of premenopausal breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol.* julho de 2004;13(7):1121–7.
48. Sonnenschein E, Toniolo P, Terry MB, Bruning PF, Kato I, Koenig KL, et al. Body fat distribution and obesity in pre- and postmenopausal breast cancer. *Int J Epidemiol.* dezembro de 1999;28(6):1026–31.
49. Sarkissyan M, Wu Y, Vadgama JV. Obesity is associated with breast cancer in African-American women but not Hispanic women in South Los Angeles. *Cancer.* 15 de agosto de 2011;117(16):3814–23.
50. Ghiasvand R, Bahmanyar S, Zendehdel K, Tahmasebi S, Talei A, Adami H-O, et al. Postmenopausal breast cancer in Iran; risk factors and their population attributable fractions. *BMC Cancer.* 2012;12:414.
51. Trentham-Dietz A, Newcomb PA, Storer BE, Longnecker MP, Baron J, Greenberg ER, et al. Body size and risk of breast cancer. *Am J Epidemiol.* 1 de junho de 1997;145(11):1011–9.



52. Robinson WR, Tse CK, Olshan AF, Troester MA. Body size across the life course and risk of premenopausal and postmenopausal breast cancer in Black women, the Carolina Breast Cancer Study, 1993-2001. *Cancer Causes Control CCC*. setembro de 2014;25(9):1101-17.
53. Ronco AL, De Stefani E, Deneo-Pellegrini H, Quarneti A. Diabetes, overweight and risk of postmenopausal breast cancer: a case-control study in Uruguay. *Asian Pac J Cancer Prev APJCP*. 2012;13(1):139-46.
54. Kruk J. Association of lifestyle and other risk factors with breast cancer according to menopausal status: a case-control study in the Region of Western Pomerania (Poland). *Asian Pac J Cancer Prev APJCP*. dezembro de 2007;8(4):513-24.
55. Harris HR, Willett WC, Terry KL, Michels KB. Body fat distribution and risk of premenopausal breast cancer in the Nurses' Health Study II. *J Natl Cancer Inst*. 2 de fevereiro de 2011;103(3):273-8.
56. Tamaki K, Tamaki N, Terukina S, Kamada Y, Uehara K, Arakaki M, et al. The correlation between body mass index and breast cancer risk or estrogen receptor status in Okinawan women. *Tohoku J Exp Med*. 2014;234(3):169-74.
57. Cecchini RS, Costantino JP, Cauley JA, Cronin WM, Wickerham DL, Land SR, et al. Body mass index and the risk for developing invasive breast cancer among high-risk women in NSABP P-1 and STAR breast cancer prevention trials. *Cancer Prev Res Phila Pa*. abril de 2012;5(4):583-92.
58. Rose DP, Vona-Davis L. Interaction between menopausal status and obesity in affecting breast cancer risk. *Maturitas*. maio de 2010;66(1):33-8.
59. Han D, Nie J, Bonner MR, McCann SE, Muti P, Trevisan M, et al. Lifetime adult weight gain, central adiposity, and the risk of pre- and postmenopausal breast cancer in the Western New York exposures and breast cancer study. *Int J Cancer J Int Cancer*. 15 de dezembro de 2006;119(12):2931-7.
60. La Vecchia C, Giordano SH, Hortobagyi GN, Chabner B. Overweight, obesity, diabetes, and risk of breast cancer: interlocking pieces of the puzzle. *The Oncologist*. 2011;16(6):726-9.
61. Rapp K, Schroeder J, Klenk J, Ulmer H, Concini H, Diem G, et al. Fasting blood glucose and cancer risk in a cohort of more than 140,000 adults in Austria. *Diabetologia*. maio de 2006;49(5):945-52.
62. Keinan-Boker L, Bueno De Mesquita HB, Kaaks R, Van Gils CH, Van Noord PAH, Rinaldi S, et al. Circulating levels of insulin-like growth factor I, its binding proteins -1,-2,-3, C-peptide and risk of postmenopausal breast cancer. *Int J Cancer J Int Cancer*. 10 de agosto de 2003;106(1):90-5.
63. Sinagra D, Amato C, Scarpitta AM, Brigandi M, Amato M, Saura G, et al. Metabolic syndrome and breast cancer risk. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. junho de 2002;6(2-3):55-9.
64. Ogunleye AA, Ogston SA, Morris AD, Evans JMM. A cohort study of the risk of cancer associated with type 2 diabetes. *Br J Cancer*. 6 de outubro de 2009;101(7):1199-201.

65. Porto LAM, Lora KJB, Soares JCM, Costa LOBF. Metabolic syndrome is an independent risk factor for breast cancer. *Arch Gynecol Obstet*. novembro de 2011;284(5):1271–6.
66. Carpenter CL, Ross RK, Paganini-Hill A, Bernstein L. Effect of family history, obesity and exercise on breast cancer risk among postmenopausal women. *Int J Cancer J Int Cancer*. 10 de agosto de 2003;106(1):96–102.
67. Capasso I, Esposito E, de Laurentiis M, Maurea N, Cavalcanti E, Botti G, et al. Metabolic syndrome-breast cancer link varies by intrinsic molecular subtype. *Diabetol Metab Syndr*. 2014;6(1):105.
68. Agnoli C, Berrino F, Abagnato CA, Muti P, Panico S, Crosignani P, et al. Metabolic syndrome and postmenopausal breast cancer in the ORDET cohort: a nested case-control study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis NMCD*. janeiro de 2010;20(1):41–8.
69. Lipscombe LL, Goodwin PJ, Zinman B, McLaughlin JR, Hux JE. Increased prevalence of prior breast cancer in women with newly diagnosed diabetes. *Breast Cancer Res Treat*. agosto de 2006;98(3):303–9.
70. Stefansdottir G, Zoungas S, Chalmers J, Kengne AP, Knol MJ, Leufkens HGM, et al. Intensive glucose control and risk of cancer in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia*. julho de 2011;54(7):1608–14.
71. Boyd NF, McGuire V, Fishell E, Kuriov V, Lockwood G, Trichler D. Plasma lipids in premenopausal women with mammographic dysplasia. *Br J Cancer*. maio de 1989;59(5):766–71.
72. Kaye JA, Meier CR, Walker AM, Jick H. Statin use, hyperlipidaemia, and the risk of breast cancer. *Br J Cancer*. 6 de maio de 2002;86(9):1436–9.
73. Largent JA, Bernstein L, Horn-Ross PL, Marshall SF, Neuhausen S, Reynolds P, et al. Hypertension, antihypertensive medication use, and breast cancer risk in the California Teachers Study cohort. *Cancer Causes Control CCC*. outubro de 2010;21(10):1615–24.
74. Li CI, Daling JR, Tang M-TC, Haugen KL, Porter PL, Malone KE. Use of antihypertensive medications and breast cancer risk among women aged 55 to 74 years. *JAMA Intern Med*. 23 de setembro de 2013;173(17):1629–37.
75. Kawai M, Malone KE, Tang M-TC, Li CI. Active smoking and the risk of estrogen receptor-positive and triple-negative breast cancer among women ages 20 to 44 years. *Cancer*. 1 de abril de 2014;120(7):1026–34.
76. Catsburg C, Kirsh VA, Soskolne CL, Kreiger N, Rohan TE. Active cigarette smoking and the risk of breast cancer: a cohort study. *Cancer Epidemiol*. agosto de 2014;38(4):376–81.
77. Luo J, Margolis KL, Wactawski-Wende J, Horn K, Messina C, Stefanick ML, et al. Association of active and passive smoking with risk of breast cancer among postmenopausal women: a prospective cohort study. *BMJ*. 2011;342:d1016.
78. Dossus L, Boutron-Ruault M-C, Kaaks R, Gram IT, Vilier A, Fervers B, et al. Active and passive cigarette smoking and breast cancer risk: results from the EPIC cohort. *Int J Cancer J Int Cancer*. 15 de abril de 2014;134(8):1871–88.

79. Ilic M, Vlajinac H, Marinkovic J. Cigarette smoking and breast cancer: a case-control study in Serbia. *Asian Pac J Cancer Prev APJCP*. 2013;14(11):6643–7.
80. Luo J, Horn K, Ockene JK, Simon MS, Stefanick ML, Tong E, et al. Interaction between smoking and obesity and the risk of developing breast cancer among postmenopausal women: the Women's Health Initiative Observational Study. *Am J Epidemiol*. 15 de outubro de 2011;174(8):919–28.
81. Lin Y, Kikuchi S, Tamakoshi K, Wakai K, Kondo T, Niwa Y, et al. Active smoking, passive smoking, and breast cancer risk: findings from the Japan Collaborative Cohort Study for Evaluation of Cancer Risk. *J Epidemiol Jpn Epidemiol Assoc*. 2008;18(2):77–83.
82. Reaven GM. Syndrome X: A Short History. *Ochsner J*. julho de 2001;3(3):124–5.
83. Ounhasuttiyanon A, Lohsiriwat V. Metabolic syndrome and outcome after breast reconstruction. *Gland Surg*. fevereiro de 2014;3(1):85–7.
84. Moore LL, Chadid S, Singer MR, Kreger BE, Denis GV. Metabolic health reduces risk of obesity-related cancer in framingham study adults. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. outubro de 2014;23(10):2057–65.
85. Malta M, Cardoso LO, Bastos FI, Magnanini MMF, Silva CMFP da. STROBE initiative: guidelines on reporting observational studies. *Rev Saúde Pública*. junho de 2010;44(3):559–65.
86. Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP, et al. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *BMJ*. 20 de outubro de 2007;335(7624):806–8.
87. Osaki Y, Taniguchi S, Tahara A, Okamoto M, Kishimoto T. Metabolic syndrome and incidence of liver and breast cancers in Japan. *Cancer Epidemiol*. abril de 2012;36(2):141–7.
88. Rinaldi S, Key TJ, Peeters PHM, Lahmann PH, Lukanova A, Dossus L, et al. Anthropometric measures, endogenous sex steroids and breast cancer risk in postmenopausal women: a study within the EPIC cohort. *Int J Cancer J Int Cancer*. 1 de junho de 2006;118(11):2832–9.
89. Yu Z, Jia C, Geng C, Tang J, Zhang J, Liu L. Risk factors related to female breast cancer in regions of Northeast China: a 1:3 matched case-control population-based study. *Chin Med J (Engl)*. março de 2012;125(5):733–40.
90. Rosato V, Bosetti C, Talamini R, Levi F, Montella M, Giacosa A, et al. Metabolic syndrome and the risk of breast cancer in postmenopausal women. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO*. dezembro de 2011;22(12):2687–92.
91. Laamiri FZ, Bouayad A, Otmani A, Ahid S, Mrabet M, Barkat A. Dietary factor obesity microenvironnement and breast cancer. *Gland Surg*. agosto de 2014;3(3):165–73.

92. John EM, Phipps AI, Sangaramoorthy M. Body size, modifying factors, and postmenopausal breast cancer risk in a multiethnic population: the San Francisco Bay Area Breast Cancer Study. *SpringerPlus*. dezembro de 2013;2(1):239.
93. Törnberg SA, Holm LE, Carstensen JM. Breast cancer risk in relation to serum cholesterol, serum beta-lipoprotein, height, weight, and blood pressure. *Acta Oncol Stockh Swed*. 1988;27(1):31–7.
94. Høyer AP, Engholm G. Serum lipids and breast cancer risk: a cohort study of 5,207 Danish women. *Cancer Causes Control CCC*. setembro de 1992;3(5):403–8.
95. Eliassen AH, Colditz GA, Rosner B, Willett WC, Hankinson SE. Adult weight change and risk of postmenopausal breast cancer. *JAMA*. 12 de julho de 2006;296(2):193–201.
96. Eng SM, Gammon MD, Terry MB, Kushi LH, Teitelbaum SL, Britton JA, et al. Body size changes in relation to postmenopausal breast cancer among women on Long Island, New York. *Am J Epidemiol*. 1 de agosto de 2005;162(3):229–37.
97. Ahn J, Schatzkin A, Lacey JV, Albanes D, Ballard-Barbash R, Adams KF, et al. Adiposity, adult weight change, and postmenopausal breast cancer risk. *Arch Intern Med*. 22 de outubro de 2007;167(19):2091–102.
98. Harvie M, Howell A, Vierkant RA, Kumar N, Cerhan JR, Kelemen LE, et al. Association of gain and loss of weight before and after menopause with risk of postmenopausal breast cancer in the Iowa women’s health study. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. março de 2005;14(3):656–61.
99. Rapp K, Schroeder J, Klenk J, Stoehr S, Ulmer H, Concin H, et al. Obesity and incidence of cancer: a large cohort study of over 145,000 adults in Austria. *Br J Cancer*. 31 de outubro de 2005;93(9):1062–7.
100. Bhaskaran K, Douglas I, Forbes H, dos-Santos-Silva I, Leon DA, Smeeth L. Body-mass index and risk of 22 specific cancers: a population-based cohort study of 5·24 million UK adults. *Lancet*. 30 de agosto de 2014;384(9945):755–65.
101. Baer HJ, Colditz GA, Rosner B, Michels KB, Rich-Edwards JW, Hunter DJ, et al. Body fatness during childhood and adolescence and incidence of breast cancer in premenopausal women: a prospective cohort study. *Breast Cancer Res BCR*. 2005;7(3):R314–25.
102. Mink PJ, Shahar E, Rosamond WD, Alberg AJ, Folsom AR. Serum insulin and glucose levels and breast cancer incidence: the atherosclerosis risk in communities study. *Am J Epidemiol*. 15 de agosto de 2002;156(4):349–52.
103. Wu AH, Yu MC, Tseng C-C, Stanczyk FZ, Pike MC. Diabetes and risk of breast cancer in Asian-American women. *Carcinogenesis*. julho de 2007;28(7):1561–6.
104. Talamini R, Franceschi S, Favero A, Negri E, Parazzini F, La Vecchia C. Selected medical conditions and risk of breast cancer. *Br J Cancer*. 1997;75(11):1699–703.
105. Cleveland RJ, North KE, Stevens J, Teitelbaum SL, Neugut AI, Gammon MD. The association of diabetes with breast cancer incidence and mortality in the Long Island Breast Cancer Study Project. *Cancer Causes Control CCC*. julho de 2012;23(7):1193–203.

106. Reeves KW, McLaughlin V, Fredman L, Ensrud K, Cauley JA. Components of metabolic syndrome and risk of breast cancer by prognostic features in the study of osteoporotic fractures cohort. *Cancer Causes Control CCC*. agosto de 2012;23(8):1241–51.
107. Yeh H-C, Platz EA, Wang N-Y, Visvanathan K, Helzlsouer KJ, Brancati FL. A prospective study of the associations between treated diabetes and cancer outcomes. *Diabetes Care*. janeiro de 2012;35(1):113–8.
108. Miao Jonasson J, Cederholm J, Eliasson B, Zethelius B, Eeg-Olofsson K, Gudbjörnsdóttir S. HbA1C and Cancer Risk in Patients with Type 2 Diabetes – A Nationwide Population-Based Prospective Cohort Study in Sweden. *PLoS ONE* [Internet]. 14 de junho de 2012 [citado 12 de dezembro de 2014];7(6). Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3375298/>
109. Redaniel MTM, Jeffreys M, May MT, Ben-Shlomo Y, Martin RM. Associations of type 2 diabetes and diabetes treatment with breast cancer risk and mortality: a population-based cohort study among British women. *Cancer Causes Control CCC*. novembro de 2012;23(11):1785–95.
110. Muti P, Quattrin T, Grant BJB, Krogh V, Micheli A, Schünemann HJ, et al. Fasting glucose is a risk factor for breast cancer: a prospective study. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. novembro de 2002;11(11):1361–8.
111. Jee SH, Ohrr H, Sull JW, Yun JE, Ji M, Samet JM. Fasting serum glucose level and cancer risk in Korean men and women. *JAMA*. 12 de janeiro de 2005;293(2):194–202.
112. Kucharska-Newton AM, Rosamond WD, Mink PJ, Alberg AJ, Shahar E, Folsom AR. HDL-cholesterol and incidence of breast cancer in the ARIC cohort study. *Ann Epidemiol*. setembro de 2008;18(9):671–7.
113. Moorman PG, Hulka BS, Hiatt RA, Krieger N, Newman B, Vogelman JH, et al. Association between high-density lipoprotein cholesterol and breast cancer varies by menopausal status. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. junho de 1998;7(6):483–8.
114. Gaard M, Tretli S, Urdal P. Risk of breast cancer in relation to blood lipids: a prospective study of 31,209 Norwegian women. *Cancer Causes Control CCC*. novembro de 1994;5(6):501–9.
115. Hypertension and breast cancer risk in a 19-year follow-up s... : *Journal of Hypertension* [Internet]. LWW. [citado 12 de dezembro de 2014]. Recuperado de: [http://journals.lww.com/jhypertension/Fulltext/2000/18030/Hypertension\\_and\\_breast\\_cancer\\_risk\\_in\\_a\\_19\\_year.2.aspx](http://journals.lww.com/jhypertension/Fulltext/2000/18030/Hypertension_and_breast_cancer_risk_in_a_19_year.2.aspx)
116. Kabat GC, Kim M, Kakani C, Tindle H, Wactawski-Wende J, Ockene JK, et al. Cigarette smoking in relation to risk of ductal carcinoma in situ of the breast in a cohort of postmenopausal women. *Am J Epidemiol*. 1 de setembro de 2010;172(5):591–9.
117. Reynolds P, Hurley S, Goldberg DE, Anton-Culver H, Bernstein L, Deapen D, et al. Active smoking, household passive smoking, and breast cancer: evidence from the California Teachers Study. *J Natl Cancer Inst*. 7 de janeiro de 2004;96(1):29–37.

118. Hosseinzadeh M, Eivazi Ziaei J, Mahdavi N, Aghajari P, Vahidi M, Fateh A, et al. Risk factors for breast cancer in Iranian women: a hospital-based case-control study in tabriz, iran. *J Breast Cancer*. setembro de 2014;17(3):236–43.
119. Urban LABD, Schaefer MB, Duarte DL, Santos RP dos, Maranhão NM de A, Kefalas AL, et al. Recommendations of Colégio Brasileiro de Radiologia e Diagnóstico por Imagem, Sociedade Brasileira de Mastologia, and Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia for imaging screening for breast cancer. *Radiol Bras*. dezembro de 2012;45(6):334–9.
120. Lean ME, Han TS, Morrison CE. Waist circumference as a measure for indicating need for weight management. *BMJ*. 15 de julho de 1995;311(6998):158–61.
121. Bardia A, Hartmann LC, Vachon CM, Vierkant RA, Wang AH, Olson JE, et al. Recreational physical activity and risk of postmenopausal breast cancer based on hormone receptor status. *Arch Intern Med*. 11 de dezembro de 2006;166(22):2478–83.
122. Garcia MMO, Rodrigues MG, Neto R, Dos JA, Correia LC. Influência da aterosclerose subclínica na função diastólica em indivíduos sem doença cardiovascular. *Arq Bras Cardiol*. outubro de 2010;95(4):473–9.
123. Ewertz M, Duffy SW. Risk of breast cancer in relation to reproductive factors in Denmark. *Br J Cancer*. julho de 1988;58(1):99–104.
124. Gao Y-T, Shu X-O, Dai Q, Potter JD, Brinton LA, Wen W, et al. Association of menstrual and reproductive factors with breast cancer risk: Results from the Shanghai breast cancer study. *Int J Cancer*. 15 de julho de 2000;87(2):295–300.
125. MacMahon B, Cole P, Lin TM, Lowe CR, Mirra AP, Ravnihar B, et al. Age at first birth and breast cancer risk. *Bull World Health Organ*. 1970;43(2):209–21.
126. Trapido EJ. Age at first birth, parity, and breast cancer risk. *Cancer*. 1 de março de 1983;51(5):946–8.
127. Lord SJ, Bernstein L, Johnson KA, Malone KE, McDonald JA, Marchbanks PA, et al. Breast cancer risk and hormone receptor status in older women by parity, age of first birth, and breastfeeding: a case-control study. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. julho de 2008;17(7):1723–30.
128. Decarli A, La Vecchia C, Negri E, Franceschi S. Age at any birth and breast cancer in Italy. *Int J Cancer J Int Cancer*. 17 de julho de 1996;67(2):187–9.
129. Babita R, Kumar N, Karwasra RK, Singh M, Malik JS, Kaur A. Reproductive risk factors associated with breast carcinoma in a tertiary care hospital of north India: A case-control study. *Indian J Cancer*. setembro de 2014;51(3):251–5.
130. Butt S, Harlid S, Borgquist S, Ivarsson M, Landberg G, Dillner J, et al. Genetic predisposition, parity, age at first childbirth and risk for breast cancer. *BMC Res Notes*. 7 de agosto de 2012;5:414.

131. Asif HM, Sultana S, Akhtar N, Rehman JU, Rehman RU. Prevalence, risk factors and disease knowledge of breast cancer in Pakistan. *Asian Pac J Cancer Prev APJCP*. 2014;15(11):4411–6.
132. Yavari P, Mosavizadeh M, Sadrol-Hefazi B, Mehrabi Y. Reproductive characteristics and the risk of breast cancer--a case-control study in Iran. *Asian Pac J Cancer Prev APJCP*. setembro de 2005;6(3):370–5.
133. Schwartz GF, Hughes KS, Lynch HT, Fabian CJ, Fentiman IS, Robson ME, et al. Proceedings of the international consensus conference on breast cancer risk, genetics, & risk management, April, 2007. *Breast J*. fevereiro de 2009;15(1):4–16.
134. De Menezes RF, Bergmann A, Thuler LCS. Alcohol consumption and risk of cancer: a systematic literature review. *Asian Pac J Cancer Prev APJCP*. 2013;14(9):4965–72.
135. Seitz HK, Pelucchi C, Bagnardi V, La Vecchia C. Epidemiology and pathophysiology of alcohol and breast cancer: Update 2012. *Alcohol Alcohol Oxf Oxf*. junho de 2012;47(3):204–12.
136. Chen WY, Rosner B, Hankinson SE, Colditz GA, Willett WC. Moderate alcohol consumption during adult life, drinking patterns, and breast cancer risk. *JAMA*. 2 de novembro de 2011;306(17):1884–90.
137. Liu Y, Colditz GA, Rosner B, Berkey CS, Collins LC, Schnitt SJ, et al. Alcohol intake between menarche and first pregnancy: a prospective study of breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst*. 16 de outubro de 2013;105(20):1571–8.
138. Van't Veer P, Kok FJ, Hermus RJ, Sturmans F. Alcohol dose, frequency and age at first exposure in relation to the risk of breast cancer. *Int J Epidemiol*. setembro de 1989;18(3):511–7.
139. Longnecker MP, Newcomb PA, Mittendorf R, Greenberg ER, Clapp RW, Bogdan GF, et al. Risk of breast cancer in relation to lifetime alcohol consumption. *J Natl Cancer Inst*. 21 de junho de 1995;87(12):923–9.
140. Whitlock EP, Polen MR, Green CA, Orleans T, Klein J, U.S. Preventive Services Task Force. Behavioral counseling interventions in primary care to reduce risky/harmful alcohol use by adults: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 6 de abril de 2004;140(7):557–68.

## ANEXOS

### ANEXO A: Entrevista complementar

Nome: \_\_\_\_\_  
 Data de Nascimento \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_ Data \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_  
 Matrícula NOB: \_\_\_\_\_ Tel: \_\_\_\_\_  
 E-mail: \_\_\_\_\_

#### Raça autodeclarada:

Branco ( ) Pardo ( ) Negro ( ) Outro ( ): \_\_\_\_\_

#### Escolaridade:

Analfabeto ( ) Ensino fundamental incompleto ( ) Ensino fundamental completo ( )

Ensino médio ( ) Ensino superior ( ) Pós-graduação ( )

#### Antecedentes:

História Pessoal de câncer: Sim ( ) Não ( ) Menarca: \_\_\_\_\_ anos Menopausa: \_\_\_\_\_ anos

Primeiro filho: \_\_\_\_\_ anos Amamentou: Sim ( ) Não ( )

TH: Sim ( ) Não ( ) Quanto tempo: \_\_\_\_ anos. Qual: \_\_\_\_\_

AC: Sim ( ) Não ( ) Quanto tempo: \_\_\_\_ anos. Qual: \_\_\_\_\_

Radioterapia em tórax: Sim ( ) Não ( ) Biópsias prévias \_\_\_\_\_

História Familiar de CA de mama: Sim ( ) Não ( ) Idade ao diagnóstico \_\_\_\_\_

Pai ou mãe com história de IAM antes dos 60 anos: Sim ( ) Não ( )

#### Exercício Físico: (apenas superior a 40min)

Antes dos 20 anos Frequência \_\_\_\_\_ Intensidade \_\_\_\_\_ Total \_\_\_\_\_

Dos 20 aos 30 anos Frequência \_\_\_\_\_ Intensidade \_\_\_\_\_ Total \_\_\_\_\_

Dos 30 aos 40 anos Frequência \_\_\_\_\_ Intensidade \_\_\_\_\_ Total \_\_\_\_\_

Dos 40 aos 50 anos Frequência \_\_\_\_\_ Intensidade \_\_\_\_\_ Total \_\_\_\_\_

Dos 50 aos 60 anos Frequência \_\_\_\_\_ Intensidade \_\_\_\_\_ Total \_\_\_\_\_

Acima dos 60 anos Frequência \_\_\_\_\_ Intensidade \_\_\_\_\_ Total \_\_\_\_\_

#### Tabagismo:

Atual ( ) - Tempo de tabagismo: \_\_\_\_\_ anos Número de cigarros/dia: \_\_\_\_\_

Passado ( ) - tempo de abstinência: \_\_\_\_\_ Nunca ( )

Ingesta alcoólica ( ) - Frequência: \_\_\_\_\_ Tipo: \_\_\_\_\_

Quantidade: \_\_\_\_\_

#### HAS - Sim ( ) Não ( )

Uso de medicação – Sim ( ) Não ( ): \_\_\_\_\_

#### DM - Sim ( ) Não ( )

Uso de medicação – Sim ( ) Não ( ): \_\_\_\_\_

#### Dislipidemia – Sim ( ) Não ( )

Uso de medicação – Sim ( ) Não ( ): \_\_\_\_\_

#### Outros Co-morbidades

\_\_\_\_\_

#### Outros Medicamentos

\_\_\_\_\_

#### Condições Inflamatórias

Infecções agudas (ex: gripe, infecção urinária, diarreia aguda): ( ) Trauma: ( )



Infecções crônicas(ex: hepatite crônica, HIV, HTLV, pancreatite):( )

Doenças autoimunes (ex:artrite reumatóide, LES): ( )

Problema dentário agudo: ( )

Vaginite (Corrimento genital): ( )

PA: \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_ mmHg

Peso: \_\_\_\_\_ Kg    Altura: \_\_\_\_\_ cm    Circunferência Abdominal: \_\_\_\_\_ cm

Colesterol Total \_\_\_\_\_ HDL \_\_\_\_\_ LDL \_\_\_\_\_ VLDL \_\_\_\_\_ Triglicerides \_\_\_\_\_

Glicemia \_\_\_\_\_ Hemoglobina Glicada \_\_\_\_\_ PCR ultra-sensível \_\_\_\_\_

Tipo Histológico \_\_\_\_\_ IAL: Sim ( ) Não ( )

Grau Histológico I( ) II ( ) III ( ) pT \_\_\_\_\_ pN \_\_\_\_\_ RE \_\_\_\_\_ RP \_\_\_\_\_

HER2 positivo ( ) negativo( ) ki67 \_\_\_\_\_ MT \_\_\_\_\_

Ficha preenchida por: \_\_\_\_\_

## **ANEXO B: Termo de consentimento livre e esclarecido**

### **Termo do Consentimento Informado – Fatores de Risco para Câncer de Mama**

#### **Descrição do Estudo**

O Núcleo de Oncologia da Bahia e o Núcleo da Mama tem como um de seus objetivos pesquisar as características e acompanhar a evolução dos nossos pacientes, com o objetivo de melhorar o conhecimento sobre as doenças de nosso meio e a qualidade de nossos serviços. Especificamente, o objetivo deste trabalho é identificar fatores de risco tradicionalmente associados a doenças cardiovasculares e sua associação com o câncer de mama. Este tipo de estudo é exclusivamente observacional, não havendo nenhuma interferência na condução clínica que o seu médico estabelecer. O senhor (a) não receberá nenhum tratamento experimental ou deixará de receber nenhum tratamento pelo fato de estar no estudo.

Se o senhor (a) aceitar que seus dados estejam disponíveis para análise no nosso banco de dados, serão coletadas informações do seu prontuário médico e através de entrevistas complementares. Depois das análises bioquímicas usuais, ao invés de desprezado, seu sangue será congelado para posteriores dosagem que se tornarem necessárias no protocolo de pesquisa.

#### **Participação Voluntária**

A sua decisão de participar deste estudo clínico é completamente voluntária. Se em qualquer momento ou por qualquer razão o senhor (a) decidir não mais participar do estudo, deverá entrar em contato com o coordenador do estudo e o seu registro será imediatamente excluído.

#### **Confidencialidade**

As informações médicas obtidas a seu respeito serão confidenciais e estarão disponíveis apenas ao coordenador do estudo, a quem caberá o armazenamento dos dados. A partir de sua inclusão no banco de dados do estudo você será identificado somente por um número de registro, não havendo, acesso a informações sobre seu nome.

#### **Utilidade das Informações**

As informações geradas pelo estudo serão utilizadas em publicações em revistas médicas e apresentação em eventos científicos com o objetivo de expandir os

conhecimentos sobre o câncer de mama e as doenças cardiovasculares. Este estudo não oferece nenhum tipo de remuneração ou outras vantagens diretas aos pacientes participantes ou ao pesquisador.

### **Aspectos Éticos**

O Registro de pacientes do Núcleo de Oncologia da Bahia e o Núcleo da Mama está eticamente aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (segundo as Resoluções 196/96 e 251/97 do Conselho Nacional de Saúde).

### **Declaração Voluntária de Entendimento e Anuência**

Eu li (ou foi lido para mim) as informações sobre o Registro de Pacientes do Núcleo de Oncologia da Bahia e o Núcleo da Mama, tive a oportunidade de fazer perguntas e receber respostas para todas elas e recebi uma cópia deste Termo de Consentimento. Sou livre para sair deste estudo a qualquer momento e esta decisão não irá afetar minha futura assistência médica nesta instituição. Dou meu consentimento voluntário para fazer parte deste estudo clínico.

Salvador,        de                      de 20

Nome do paciente (ou representante legal):

Assinatura:

Nome da pessoa que obteve o consentimento: \_\_\_\_\_

Assinatura da pessoa que obteve o consentimento: \_\_\_\_\_

Coordenador do Estudo: Dr. Cesar Augusto Costa Machado - Tel. 87467422

Dúvidas e denúncias contactar o CEP Bahiana (comitê de ética em pesquisa)

Av. Dom João VI, n 274, CEP 40290-000 Tel. (71) 21011900 e fax (71) 33561936

**ANEXO C: Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa**

ESCOLA BAHIANA DE  
MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA /  
FUNDAÇÃO BAHIANA

**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** Associação entre Câncer de Mama e Risco Cardiovascular

**Pesquisador:** Cesar Augusto Costa Machado

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 04809812.3.0000.5544

**Instituição Proponente:** Fundação Bahiana para Desenvolvimento das Ciências

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 140.996

**Data da Relatoria:** 31/10/2012

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Realizada a adequação do TCLE

**Recomendações:**

O projeto apresentada as seguintes pendencias

1. Relacionar os riscos para os sujeitos de pesquisa e a forma de atenuá-los;
2. Inserir no TCLE o endereço e telefone do CEP-Bahiana para casos de dúvida/denúncia.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

As pendências apresentadas anteriormente foram sanadas.

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Endereço:** Av D. JOÃO VI, Nº 274

**Bairro:** BROTAS

**UF:** BA

**Telefone:** (71)3276-8225

**Município:** SALVADOR

**CEP:** 40.290-000

**E-mail:** cep-ebmsp@bahina.edu.br