

Title: Prevalence of metabolic syndrome in women with breast cancer

Título: Prevalência de Síndrome Metabólica em mulheres com câncer de mama

Título resumido: Síndrome metabólica e câncer de mama

Autores:

1. Maria Clara Peixoto de Almeida

Instituto de Afiliação: Instituto Nacional de Câncer

ORCID:0009-0003-5921-8848

E-mail: mariacларapalmeida@hotmail.com

Telefone: (32) 99117-9656

2. Rosilene de Lima Pinheiro (autor correspondente)

Instituto de Afiliação: Instituto Nacional de Câncer

ORCID: 0000-0002-7301-5452

E-mail: rpineiro@inca.gov.br

Telefone: (21) 98741-9106

RESUMO

Objetivo: Analisar a prevalência de síndrome metabólica (SM) em mulheres diagnosticadas com câncer de mama (CM) matriculadas no INCA **Métodos:** Trata-se de um estudo prospectivo, realizado com mulheres diagnosticadas com CM, matriculados no Hospital de Câncer III do INCA, no período entre abril de 2014 e junho de 2015. Foram incluídas no estudo aquelas atendidas no Ambulatório de Nutrição após atendimento inicial na mastologia. As variáveis foram coletadas por meio de entrevista direta ao sujeito de estudo ou por meio de consulta aos documentos fonte. A identificação da SM, foi baseada nos critérios do *National Cholesterol Evaluation Program for Adult Treatment Panel III* (NCEP-ATP III). Foi realizada análise descritiva, por meio das medidas de tendência central e de dispersão para as variáveis contínuas, e determinação de distribuição de frequências absolutas e relativas para as variáveis categóricas. **Resultados:** O estudo foi conduzido com 437 pacientes, com mediana de idade de 54,1 anos e 64% com idade variando entre 23 a 89 anos. De acordo com os critérios da NCEP-ATP III a prevalência geral de SM foi de 43,8%(n=157). Para os componentes individuais 54,7% (n=239) das participantes apresentavam valores de CC > 88 cm, 40,3% (n=176) HDL < 40 mg/dL, 62,7% (n=274) HAS ou PA ≥ 130/85 mmHg, 37,8% (n=165) com DM ou glicemia de jejum ≥ 110 mg/dL e 24,5% (n=107) com triglicerídeos (TG) ≥ 150 mg/dL. **Conclusão:** Este estudo revelou que a maior parte das mulheres com CM incluídas na pesquisa apresentava SM, e também sobrepeso, corroborando com os achados da literatura e colaborando para fortalecer a hipótese da existência de uma associação entre a SM e CM.

Descritores: Câncer de mama, Síndrome Metabólica, Prevalência.

ABSTRACT

Introduction: Metabolic syndrome (MS) is a metabolic disorder characterized by the presence of some risk factors such as: high waist circumference (WC), hyperglycemia, hypertension, hypertriglyceridemia and low HDL (high-density lipoprotein). Recent studies demonstrate that MS and its related components have a significant impact on the onset, progression and prognosis of BC. **Objective:** To investigate the prevalence of MS in women diagnosed with BC enrolled at INCA. **Methods:** This is a prospective study conducted with women diagnosed with BC and enrolled at the INCA Cancer Hospital III between April 2014 and June 2015. The study included women treated at the Nutrition Outpatient Clinic after initial mastology care. The variables were collected through direct interviews with the study subject or by consulting source documents. The identification of MS was based on the criteria of the National Cholesterol Evaluation Program for Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III). A descriptive analysis was performed using measures of central tendency and dispersion for continuous variables, and determination of the distribution of absolute and relative frequencies for categorical variables. **Results:** The study was conducted with 437 patients, with a median age of 54.1 years and 64% over 50 years. According to the NCEP-ATP III criteria, the overall prevalence of MS was 43.8% (n = 157). For the individual 54,7% (n=239) das participantes apresentavam valores de CC > 88 cm, 40,3% (n=176) HDL < 40 mg/dL, 62,7% (n=274) HAS ou PA ≥ 130/85 mmHg, 37,8% (n=165) com DM ou glicemia de jejum ≥ 110 mg/dL e 24,5% (n=107) com triglicérides (TG) ≥ 150 mg/dL. **Conclusion:** This study revealed that most women with BC included in the research had MS, and were also overweight, corroborating the findings in the literature and helping to strengthen the hypothesis of the existence of an association between MS and BC.

Keywords: Breast cancer, Metabolic syndrome, Prevalence.

1. INTRODUÇÃO

Atualmente, o câncer de mama (CM) tem sido motivo de crescente preocupação mundial. De acordo com estimativas do *Global Cancer Observatory* (Globocan), no ano de 2022, a incidência de CM em mulheres representou 11,6% do total de casos, classificando-o como o segundo tipo de câncer mais incidente no mundo, após o câncer de pulmão (9,4%)¹. No Brasil, seguido do câncer de pele não melanoma, é o mais incidente em mulheres, com taxas mais elevadas nas regiões Sul e Sudeste. Segundo o Instituto Nacional de Câncer (INCA), as projeções para o triênio 2023 a 2025 indicam uma estimativa de 73.610 novos casos de CM por ano, representando uma taxa ajustada de incidência de 41,89 casos por 100.000 mulheres². Além disso, sua ocorrência aumenta com a idade, sendo que a maior parte dos casos acomete mulheres acima de 50 anos³.

O CM é a quarta maior causa de morte por câncer no mundo, sendo registrados 666.103 mil óbitos em 2022⁴ e apresentando uma taxa de mortalidade por de 11,71 óbitos por 100.000 mulheres em 2021⁵. No Brasil, a doença é responsável pelo maior número de óbitos por câncer em mulheres, sendo observado diferentes níveis entre as regiões. Entre os locais com taxas mais elevadas, também estão as regiões Sul e Sudeste⁵.

Diversos fatores estão relacionados ao aumento no risco de desenvolver CM, tais como: idade, história reprodutiva, fatores endócrinos, comportamentais e ambientais, além dos genéticos e hereditários⁶. Dentre os fatores comportamentais e ambientais, destacam-se sobrepeso, inatividade física, ingestão de bebida alcoólica e exposição à radiação ionizante^{7,8}.

Algumas comorbidades têm sido citadas como fator adicional ao risco de desenvolvimento de certos tipos de câncer. Um exemplo é a Síndrome Metabólica (SM), objeto de muitos estudos que vêm correlacionando a presença de seus distúrbios com a propensão para o desenvolvimento do câncer de mama⁹.

A SM se tornou um problema de saúde pública significativo em todo o mundo e o aumento de sua incidência vem crescendo nos últimos anos. A prevalência de SM na população mundial é de 25%, sendo responsável por 7% da mortalidade global e por 17% dos óbitos ligados às doenças cardiovasculares¹⁰. No Brasil, foi registrada

uma prevalência de 29,6% de SM na população adulta, e 40% nas faixas etárias maiores que 60 anos. Notavelmente, a taxa de incidência da SM aumenta com a idade, resultando em uma maior prevalência em pessoas maiores de 60 anos¹¹.

A SM pode ser diagnosticada de acordo com a combinação de alguns fatores, como circunferência da cintura (CC) elevada, hiperglicemia, hiperinsulinemia, hipertensão, hipertrigliceridemia e baixo HDL (lipoproteína de alta densidade). Para diagnóstico da SM, de acordo com a NCEP-ATP III (*National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III*), é necessário ter, pelo menos, três entre cinco critérios, que são: circunferência da cintura >102 cm em homens ou >88 cm em mulheres; glicose $\geq 110\text{mg/dL}$ ou diagnóstico de diabetes; triglicerídeos $\geq 150\text{mg/dL}$; HDL < 40 mg/dl em homens ou < 50mg/dl em mulheres; pressão arterial sistólica $\geq 130\text{mmHg}$ ou diastólica $\geq 85\text{mmHg}$ ou em tratamento para hipertensão^{9,12}.

Dentre os fatores que compõem o diagnóstico da SM está a CC elevada, um marcador de aumento da adiposidade abdominal. O excesso de tecido adiposo intra-abdominal (visceral) tem sido citado como um importante fator indutor de desordens metabólicas relevantes para o processo de carcinogênese. Quando comparado com o tecido adiposo periférico, o tecido adiposo visceral apresenta maior capacidade de produção de uma série de adipocinas que desempenham importantes funções cardiovascular, imunológica e endócrino-metabólica, sendo as duas últimas relacionadas à gênese e progressão do câncer^{13,14,15}. Além disso, alterações no equilíbrio entre citocinas insulinoatrópicas e anti-inflamatórias, impulsionadas pelo excesso de adiposidade visceral, podem levar à resistência à insulina, que é um componente central da SM⁹.

Estudos desenvolvidos em outros países descrevem uma elevada prevalência de SM em mulheres com câncer de mama^{16,17,18,19,20}, o que tem sido observado também em estudos brasileiros^{21,22}. Além disso, há estudos que mostram haver relação de cada um dos critérios estabelecidos para a SM tanto com o risco^{16,20,23,24,26} quanto com o prognóstico em CM^{27,28,29}. Neste contexto, o presente estudo teve como objetivo principal investigar a prevalência de SM em mulheres diagnosticadas com CM matriculadas no INCA, e como objetivo secundário identificar a presença de fatores associados ao diagnóstico da SM, além de descrever as características da população de estudo.

2. SUJEITO E MÉTODOS

Trata-se de um estudo transversal, prospectivo, realizado com mulheres diagnosticadas com câncer de mama, matriculadas no Hospital de Câncer III do INCA, no período entre abril de 2014 e junho de 2015.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do INCA (CAAE: 28059914.5.0000.5274) (Anexo 1).

SELEÇÃO DA POPULAÇÃO DE ESTUDO

Foram selecionadas para o estudo todas as mulheres que realizaram consulta de primeira vez na Mastologia, com diagnóstico de câncer de mama, encaminhadas e atendidas pela profissional da equipe de pesquisa na mesma data da consulta. Destas, foram incluídas as pacientes que concordaram participar do estudo e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Apêndice 1). Foram excluídas aquelas que relataram diagnóstico de hipotireoidismo, insuficiência renal ou hepática; que fizeram uso de substâncias hipolipemiantes, corticóides ou realizaram tratamento para emagrecimento nos três meses que antecederam a data da consulta. Um total de 437 mulheres fizeram parte das análises do estudo.

VARIÁVEIS DE ESTUDO

As variáveis foram coletadas por meio de entrevista direta ao sujeito de estudo ou por meio de consulta aos documentos fonte abaixo citados, ambos realizados por profissionais da equipe de pesquisa, devidamente treinados.

Para traçar o perfil sociodemográfico das pacientes, foram coletadas as seguintes variáveis, categorizadas conforme a seguir: idade, sendo considerado o número de anos completos na data da matrícula (≤ 39 anos, 40-49 anos ou ≥ 50 anos); cor, conforme descrito no prontuário, de acordo com o critério adotado pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) (branca ou não branca); escolaridade, sendo considerada a última série concluída na escola (≤ 8 anos ou > 8 anos); situação conjugal na ocasião do diagnóstico (sem companheiro ou com companheiro); ocupação, considerando atividade laboral com ou sem vínculo empregatício,

realizada rotineiramente, informada na consulta inicial do Serviço Social, segundo consta no prontuário (sim ou não); tabagismo (não fumante, ex-fumante ou fumante) e etilismo (não etilista, ex-etilista ou etilista), baseados nas informações obtidas durante a consulta para a pesquisa; e estado menopausal, conforme Ficha de Avaliação da Mastologia, anexada ao prontuário, sendo consideradas menopausadas as pacientes com amenorréia por mais de 12 meses ao diagnóstico (pré-menopausa ou pós-menopausa).

Para traçar o perfil antropométrico, as variáveis foram coletadas de acordo com as técnicas descritas a seguir: peso, aferido em Kg, utilizando-se balança eletrônica da marca Líder, com a paciente descalça, com o mínimo de roupas possível, livre de adereços, posicionada de pé, no centro da plataforma da balança, ereta, olhando para um ponto fixo na altura dos olhos, com os pés juntos e os braços estendidos ao longo do corpo; altura: aferida em metros, por intermédio do estadiômetro acoplado na balança, no mesmo momento da aferição do peso, utilizando-se a mesma técnica; Índice de Massa Corporal (IMC), calculado através do peso (em kg) dividido pelo quadrado da altura (em metros), sendo categorizado como $< 18,5 \text{ Kg/m}^2$, $18,5$ a $24,9 \text{ Kg/m}^2$, $25,0$ a $29,9 \text{ Kg/m}^2$ e $\geq 30 \text{ Kg/m}^2$; circunferência da cintura, aferida com a paciente de pé, com abdômen relaxado, braços estendidos, pés próximos e paralelos, passando-se a fita inelástica ao redor da área entre a último arco costal e a crista ilíaca anterossuperior, tomando-se o cuidado para não comprimir a pele, categorizada em $\leq 88 \text{ cm}$ ou $> 88 \text{ cm}$.

Para conhecer as características da doença, as variáveis foram obtidas por meio de consulta direta ao Laudo Histopatológico, disponível na Intranet do INCA, e categorizadas da seguinte forma: tipo histológico do tumor (baseado no critério preconizado pela UICC), como carcinoma in situ, carcinoma ductal invasivo, carcinoma lobular invasivo e outros; grau histológico (GH), como carcinoma bem diferenciado (GH I), moderadamente diferenciado (GH II) e pouco diferenciado ou indiferenciado (GH III), de acordo com Bloom & Richardson. *Status* de receptores hormonais (RH) do tumor, considerado positivo (quando presente em mais de 1% das células) ou negativo (quando presente em menos de 1% de células), seja para estrógeno ou progesterona; *Status* de Fator de Crescimento Epidérmico Humano Tipo 2 (HER-2), considerado positivo (quando quantificado com 3+), negativo (quando quantificado com 0 ou 1+) ou indeterminado (quando 2+). O subtipo tumoral foi

determinado por meio da combinação dos resultados da expressão de RH e de HER-2 (luminal, se RE e/ ou RP positivo e HER-2 negativo; luminal HER-2 positivo, se RE e/ ou RP positivo e HER-2 positivo; HER-2 superexpresso, se RE e RP negativos, e HER-2 positivo; triplo negativo, se RE, RP e HER-2 negativos). O estadiamento clínico, foi obtido por meio das informações do Registro Hospitalar de Câncer do HC III.

A identificação da Síndrome Metabólica, foi realizada de acordo com “I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica” (IDBSM), baseada nos critérios do *National Cholesterol Evaluation Program for Adult Treatment Panel III* (NCEP-ATP III), que considera presença de SM quando o indivíduo apresenta ao menos três dos seguintes componentes: pressão arterial (PA) $\geq 130 \times 85$ mmHg ou uso de anti-hipertensivo, glicemia de jejum ≥ 110 mg/dL ou diagnóstico de diabetes mellitus (DM), triglicerídeos ≥ 150 mg/dL, lipoproteína de alta densidade (HDL-c) < 50 mg/dL e circunferência da cintura (CC) > 88 cm.

A pressão arterial foi aferida nas mulheres que negaram hipertensão e que não faziam uso de anti-hipertensivo, durante a entrevista, segundo recomendações dadas pela Sociedade Brasileira de Cardiologia.

As dosagens de glicemia de jejum, triglicerídeos e HDL-c foram obtidas por intermédio de exame bioquímico realizado no Laboratório de Patologia do HC III, utilizando-se os seguintes métodos de rotina: glicemia pelo método enzimático de referência com hexoquinase, HDL por teste colorimétrico enzimático homogêneo e triglicerídeos pelo ensaio colorimétrico enzimático. Para a realização do exame, as pacientes foram orientadas ao jejum de 12h.

COLETA E ANÁLISE DE DADOS

Todos os dados foram coletados em Ficha de Registro de Dados própria, elaborada especificamente para esta pesquisa (Apêndice 2). Os dados obtidos foram digitados e organizados em uma planilha do Excel, formando uma base de dados. A consistência dos dados foi verificada e cada dado inconsistente foi checado na Ficha de Registro de Dados ou nos documentos fonte, e corrigidos. Após a base de dados ter sido verificada, foi transferida para o programa SPSS versão 21.0 (SPSS for Windows) sendo, então, constituído o banco de dados da pesquisa. Os dados foram

analisados de forma anônima e os resultados foram apresentados de forma agregada, de maneira a não haver possibilidade de identificação das pacientes.

Foi realizada análise descritiva, por meio das medidas de tendência central e de dispersão para as variáveis contínuas, e determinação de distribuição de frequências absolutas e relativas para as variáveis categóricas. Para testar a normalidade das curvas de distribuição das variáveis contínuas idade, peso, altura e IMC, foi aplicado o teste de Kolgomorov-Smirnov, sendo adotado o valor de $p \leq 0,05$ para significância estatística. As curvas de idade, peso e IMC exibiram padrão não normal sendo, para estas variáveis, quando tratadas de forma contínua, utilizados os valores medianos.

3. RESULTADOS

Foram incluídas no estudo 437 mulheres, com mediana de idade de 54,1 anos, com idade mínima de 24 anos e máxima de 89 anos, sendo a maioria (64%) com idade acima de 50 anos. A maior parte das participantes era de cor não branca (61,3%), com o ensino fundamental completo (43,5%), não residiam com o companheiro (58,6%) e exerciam atividade laboral (55,1%). Em relação aos hábitos, observou-se que a maioria era não fumante (58,8%) e não consumia bebida alcoólica (49,2%). Quanto ao estado menopausal, 246 (56,3%) encontrava-se na pós-menopausa no momento da matrícula (Tabela 1). No que se refere às doenças associadas, 47,6% eram hipertensas e 11,4% diabéticas (Tabela 3).

Ao analisar os dados antropométricos, foi encontrada uma mediana de peso de 71 kg, com uma variação de 41,2 kg a 160,9 kg. A mediana de altura foi 1,57 metros, variando entre 1,39 e 1,78 metros. No que se refere ao IMC, observou-se que das 437 mulheres, 331 apresentaram valores acima da faixa de normalidade, representando 75,7% da população de estudo. Destas, 157 (35,9%) foram classificadas com pré-obesidade e 174 (39,8%) com obesidade, sendo o IMC mediano de 28,2 kg/m², variando entre 16,5 e 60,6 kg/m² (Tabela 1).

O estadiamento clínico II foi o mais comum (36,6%) e apenas 2,3% das pacientes apresentaram câncer de mama bilateral. No que se refere às características tumorais, observou-se maior frequência de carcinoma ductal invasivo (85,6%) e de grau histológico II (45,3%). Dentre as características que determinam o subtipo

tumoral, houve maior frequência de positividade para receptores hormonais (73,2%) e de expressão negativa para HER-2 (69,8%), sendo o subtipo tumoral luminal (56,8%) o mais prevalente (Tabela 2).

Das 437 mulheres incluídas em nosso estudo, em 81,9% (n=358) delas todos os critérios para SM foram avaliados e em 12,1% (n=53), mesmo havendo ausência de informação em um ou dois dos critérios foi possível identificar os casos de SM, uma vez que dentre os obtidos, três deles indicavam a presença ou a ausência de SM. Dentre as 411 mulheres em que foi possível investigar a prevalência de SM, em 157 delas (43,8%) a síndrome estava presente (Tabela 3). Em 5,9% (n=26) não foram obtidos dados suficientes para a identificação da SM.

Dentre as 358 em que foram obtidos dados sobre todos os critérios, 44,7% (n=160) apresentaram apenas um ou dois, e 43,9% (n=157) entre 3 e 5 critérios. Apenas 11,5% (n=41) apresentaram ausência de todos os critérios. A frequência de pacientes por número de critérios encontra-se na tabela 3.

Quanto a avaliação dos fatores de risco individuais para a SM, pôde-se observar que 54,7% (n=239) das participantes apresentavam valores de CC > 88 cm, 40,3% (n=176) HDL < 40 mg/dL, 62,7% (n=274) HAS ou PA \geq 130/85 mmHg, 37,8% (n=165) com DM ou glicemia de jejum \geq 110 mg/dL e 24,5% (n=107) com triglicerídeos (TG) \geq 150 mg/dL (Tabela 3).

4. DISCUSSÃO

O CM e a SM representam um desafio crescente de saúde pública, especialmente em áreas urbanas, onde a prevalência de ambos tem aumentado³⁰. Estudos têm demonstrado relação entre a SM, seus componentes individuais, e o CM, com aumento no risco de desenvolvimento e progressão da doença, e piores resposta ao tratamento e prognóstico^{9,31}. Somado a isso, em nosso estudo foi observado que a maior parte das mulheres eram obesas, apresentavam circunferência da cintura elevada e tinham o diagnóstico de hipertensão ou pressão arterial aumentada.

No presente estudo, observou-se que 41,8% das pacientes com diagnóstico recente de CM apresentavam SM na ocasião da matrícula hospitalar. Em outro estudo brasileiro, transversal, realizado no Centro de Avaliação em Mastologia da Faculdade de Medicina de Botucatu, incluindo 158 participantes com CM, foi encontrada

frequência de SM semelhante à observada por nós, 48,1%. Ponto diferencial foi que este estudo incluiu apenas mulheres na pós-menopausa, com média de idade de 62,4 anos²², enquanto em nosso estudo não houve restrição quanto ao estado menopausal e a mediana de idade foi 54 anos (DP \pm 11,7). Já no estudo transversal de Shahril *et al.* (2021), realizado com 95 sobreviventes de CM de hospitais da Costa Leste da Malásia Peninsular, com média de idade de 53,7 anos e que já haviam completado os tratamentos ativos para o câncer (cirurgia, quimioterapia e/ou radioterapia), foi identificada uma prevalência de SM de 50,5%, superior aos estudos brasileiros¹⁸. Da mesma forma, estudos caso-controle têm mostrado prevalência elevada de SM em mulheres com CM. Um estudo incluindo 3.817 mulheres, com média de idade de 50,3 anos, conduzido na China, mostrou uma prevalência de SM nas pacientes com CM significativamente maior em relação ao grupo controle, 32,6% e 18,2% ($p < 0,001$), respectivamente¹⁷. Em outro estudo realizado no *South Egypt Cancer Institute*, realizado, com 224 participantes, a prevalência de SM foi maior nas pacientes que tinham CM e uma média de idade de 45,8 anos, quando comparadas ao grupo controle, 57,1% e 28,6%, respectivamente ($p < 0,001$) representando uma chance 3,33 vezes maior de mulheres com SM desenvolverem CM (OR 3,33; IC 95% 1,91-5,81)²⁰. Segundo estudo conduzido por Akinyemiju *et al.* (2022), realizado com 555 mulheres nigerianas, foi demonstrada uma prevalência de SM maior entre os casos de CM em comparação com os controles (30% vs. 17%, $p < 0,001$)¹⁹. Em estudo brasileiro, avaliando 81 mulheres com diagnóstico recente de CM em relação ao grupo controle, foi observada a ocorrência da SM em 59,2 e 37% ($p < 0,005$), respectivamente²¹. Os resultados desses estudos evidenciam a existência concomitante da SM e do CM em proporções elevadas em diferentes populações, além de demonstrarem que a ocorrência da SM é maior em mulheres acometidas por câncer de mama em relação às que não têm a doença, sugerindo uma possível relação de causalidade.

Clinicamente, a SM é definida pela presença de, pelo menos, três dos seguintes fatores: DM ou glicemia de jejum elevada; pressão arterial, triglicerídeos, circunferência abdominal elevados, e colesterol HDL reduzido³². Dentre as 357 mulheres em que foi possível avaliar a quantidade de componentes diagnóstico da SM, 85,4% (n=350) apresentaram ao menos um deles e 41,7% apresentaram entre três e cinco componentes. Agnoli *et al.* (2015), em um estudo de coorte com 22.494 mulheres recrutadas de quatro centros hospitalares italianos, sugerem que a

presença de três ou mais componentes da SM está associada a um risco elevado de CM (HR 1,91, IC 95% 1,28–2,84), com uma tendência linear significativa ($p=0,001$)³³. Estudo de caso-controle realizado por Mohammed *et al.* (2023), incluindo 112 casos de câncer de mama e 112 controles, também demonstrou tendência linear, estatisticamente significativa ($p<0,001$) entre o número de componentes da SM e o número de casos de CM²⁰.

Algumas pesquisas buscam investigar a relação de cada um desses componentes com o risco para CM. Estudos sugerem uma relação entre a hiperglicemia e o desenvolvimento de alguns tipos de câncer, entre eles o de mama. Níveis elevados de glicose no organismo parecem impedir o mecanismo de apoptose, resultando em um aumento na proliferação celular, especialmente em ambientes com baixa concentração de oxigênio (hipóxicos), proporcionando um cenário favorável para a sobrevivência e progressão de células cancerígenas²³. O aumento da insulina no organismo, de certa forma causada pela hiperglicemia, pode elevar a síntese e biodisponibilidade do fator de crescimento semelhante à Insulina-1 (IGF-1), favorecendo o desenvolvimento e a multiplicação de células cancerígenas na mama¹⁶. Um estudo revelou uma prevalência maior de glicemia de jejum elevada em mulheres com CM em comparação com o grupo controle (25,9% *versus* 8,9%; $p<0,001$) e em mulheres na pré-menopausa, o risco de CM foi mais que o dobro em relação a este grupo (HR 2,97; IC 95% 1,1–8,4; $p=0,039$)²⁰. Nosso estudo mostrou alta prevalência de DM ou hiperglicemia de jejum nas mulheres estudadas (40,2%).

Em relação à hipertensão, a prevalência em nossa população de estudo foi ainda maior, 66,8% das participantes relataram HAS ou apresentaram pressão elevada na aferição. O estudo caso-controle de Mohammed *et al.* (2023), revelou uma maior prevalência de hipertensão em casos de CM, em comparação com o grupo controle (24,1% vs. 8,9%; $p=0,002$)²⁰. Em um estudo de caso-controle realizado na Arábia Saudita, com 214 casos de CM e 218 do grupo controle Alsolami *et al.* (2019) observaram que pacientes com CM apresentavam uma maior frequência de hipertensão em comparação com o grupo controle (48,6% vs. 15,1%; $p<0,001$)²⁵. A hipertensão parece estar relacionada ao câncer de mama devido aos seus fatores de risco comuns com a doença, incluindo excesso de peso, inatividade física e maus hábitos alimentares²⁰. Além disso, alguns mecanismos são propostos para explicar a relação entre hipertensão e risco de câncer de mama. Ambos compartilham vias

fisiopatológicas comuns mediadas pelo tecido adiposo, este é o fator que pode levar à inflamação crônica e ao início do câncer de mama. Outra possível justificativa para essa associação reside no papel da hipertensão bloquear e subsequentemente modificar a apoptose via Angiotensina II, Fosfatidilinositol 3-quinase e proteína quinase B (PI3K/Akt), afetando assim a regulação da renovação celular, o que pode levar ao desenvolvimento de câncer de mama em tecidos mamários^{34,35}.

Quanto ao TG e ao HDL, observamos em nosso estudo que 26,1% das mulheres apresentavam TG elevado e 42,9% HDL baixo. A literatura tem mostrado que a associação entre dislipidemia e CM permanece controversa. Embora alguns estudos sugiram uma associação entre alterações nos níveis de triglicerídeos (TG), colesterol total (CT) e HDL sérico com o risco de CM, os resultados são inconsistentes³⁶. No estudo de Ying *et al.*, (2015) foi observado que baixos níveis de HDL sérico podem prever piores resultados tanto em termos de sobrevida livre de recidiva quanto de sobrevida global para pacientes com CM triplo-negativo³⁴. No estudo de intervenção de Berrino *et al.* (2014), realizado com participantes de 11 instituições da Itália, foi demonstrado que, após um acompanhamento médio de 2,8 anos, a SM foi associada a um risco aumentado de recorrência de CM e metástase a distância. No entanto, ao analisar os componentes individuais da SM, apenas para o HDL baixo (HR 1,83; IC 95% 1,24–2,70) e para os triglicerídeos elevados (HR 1,58; IC 95% 1,01–2,46) foi observada significância estatística²⁷. Além disso, segundo o estudo de coorte prospectivo do Instituto Nacional de Saúde-Associação Americana de Pessoas Aposentadas (NIH-AARP), com 94.555 mulheres, a combinação de CC, colesterol e pressão arterial elevados foi mais fortemente associada ao aumento do risco de mortalidade por CM²⁹. Segundo os artigos consultados, os prováveis mecanismos que relacionam a hipertrigliceridemia e o HDL baixo ao câncer de mama são a relação de ambos com as vias de sinalização celular e com a possível promoção de metástase tumoral por meio de vias como glicoproteína CD44, proteína quinase B (AKT) e receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR. Estas medeiam a sobrevivência, o crescimento celular e sua ativação, podendo ocorrer por meio de um mecanismo dependente de colesterol³⁷. Já o HDL demonstra um papel protetor nesse contexto, mediando a progressão e o desenvolvimento do câncer por meio da remoção do colesterol dos tecidos periféricos^{29,34}.

No que se refere à CC, o presente estudo mostrou que a maior parte das pacientes avaliadas apresentavam CC com valores elevados e estavam acima do peso, indicando nível aumentado de gordura corporal. O excesso de adiposidade corporal tem sido associado ao aumento do risco de CM em mulheres na pós-menopausa, além de estar relacionada à maior carga tumoral e grau histopatológico^{38,39}. O IMC é mundialmente utilizado para classificar a obesidade, porém, apresenta limitações por não fornecer informações precisas sobre a distribuição da gordura corporal. Nesse contexto, a CC é um indicador importante para sinalizar obesidade abdominal, auxiliando na avaliação da distribuição de gordura corporal⁴⁰. Em um estudo de coorte prospectivo conduzido por Park *et al.* (2017), com 50.884 participantes foi observado que mulheres na pós menopausa, independente do seu IMC, mas com excesso de adiposidade abdominal tinham risco elevado para o CM (HR 2,12; IC 95% 1,19–3,80)²⁴. Da mesma forma, em um estudo de caso-controle populacional multicêntrico, com 126 mulheres diagnosticadas com CM recrutadas em hospitais do Chile, Colômbia, Costa Rica e México observou que as pacientes com obesidade abdominal (CC > 88 cm) tiveram um risco aumentado para CM em comparação com mulheres com CC normal (OR 2,84; IC 95% 1,44–5,61)²⁶. Conforme relatado no estudo de caso-controle de Wu *et al.* (2018), realizado na China, a CC elevada foi mais prevalente em pacientes com CM, se comparado com o grupo controle (76,0% vs 29,6%; $p < 0,001$) contribuindo para uma maior prevalência de SM¹⁷. O tecido adiposo produz uma série de citocinas pró-inflamatórias como fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), interleucina-6 (IL-6) e a proteína quimiotática de monócitos-1 (MCP-1) relacionadas à gênese e à progressão do CM e o acúmulo de gordura abdominal está intrinsecamente ligada a um estado inflamatório e a resistência periférica à insulina⁴¹. A hiperinsulinemia reduz a produção da proteína ligadora de IGF1 (IGFBP-3), proteína carreadora do fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-1), resultando em um aumento na biodisponibilidade deste fator de crescimento, ativando diversas vias de sinalização intracelular. Essas vias estimulam a proliferação celular, a síntese de proteínas, além de inibir a morte celular programada (apoptose), podendo, por sua vez, impulsionar o desenvolvimento do câncer. Somado a isso, sabe-se que o estrogênio em excesso estimula a proliferação do tecido mamário, e o aumento dos níveis desse hormônio, causado pela obesidade, é considerado um dos principais mecanismos associados ao CM^{42,43}.

No presente estudo, não conseguimos identificar a presença ou ausência de SM em uma pequena parte da amostra (n=26; 5,9%) devido a não obtenção de informações sobre um ou mais critérios diagnósticos; e não foi possível contabilizá-los em 53 (12,9%) das participantes por não apresentarem dados completos sobre os critérios, o que consideramos nossas limitações. No entanto, apesar das limitações apontadas, os resultados obtidos estão de acordo com aqueles encontrados com outras pesquisas publicadas nesta área, colaborando para fortalecer a hipótese de uma possível relação de causalidade entre SM e CM.

5. CONCLUSÃO

Este estudo revelou que a maior parte das mulheres com câncer de mama incluídas na pesquisa apresentava Síndrome Metabólica e sobrepeso, corroborando com os achados da literatura e colaborando para fortalecer a hipótese da existência de uma associação entre a Síndrome Metabólica e o câncer de mama.

DECLARAÇÃO DE FINANCIAMENTO

Esta pesquisa não recebeu financiamento específico de fontes públicas, comerciais ou de setor sem fins lucrativos.

CONFLITO DE INTERESSE

Os autores reportam não ter conflitos de interesses.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024;74(3):229-63. doi:10.3322/caac.21834.

2. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2023: incidência do câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/numeros/estimativa>. Acesso em: 5 fev. 2025.
3. Instituto Nacional de Câncer (INCA). Situação do câncer de mama no Brasil: síntese de dados dos sistemas de informação. 2019. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/situacao-do-cancer-de-mama-no-brasil-sintese-de-dados-dos-sistemas-de-informacao>.
4. International Agency for Research on Cancer. List of classifications by cancer sites with sufficient or limited evidence in humans, IARC monograph volumes 1–129. Lyon: IARC; 2024. Disponível em: https://monographs.iarc.who.int/wp-content/uploads/2019/07/Classifications_by_cancer_site.pdf.
5. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Atlas de mortalidade por câncer. Rio de Janeiro: INCA; 2021. Base de dados. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/app/mortalidade>.
6. Obeagu EI, Obeagu GU. Breast cancer: a review of risk factors and diagnosis. *Medicine (Baltimore)*. 2024;103(3):e36905. doi:10.1097/MD.00000000000036905.
7. International Agency for Research on Cancer. List of classifications by cancer sites with sufficient or limited evidence in humans, IARC monograph volumes 1–129. Lyon: IARC; 2020. Disponível em: https://monographs.iarc.who.int/wp-content/uploads/2019/07/Classifications_by_cancer_site.pdf.
8. World Cancer Research Fund; American Institute for Cancer Research. Diet, nutrition, physical activity and breast cancer 2017. London: WCRF; 2018. (Continuous Update Project). Disponível em: <https://www.wcrf.org/wp-content/uploads/2021/02/Breast-cancer-report.pdf>. Acesso em: 15 jan. 2025.
9. Dong S, Wang Z, Shen K, Chen X. Metabolic syndrome and breast cancer: prevalence, treatment response, and prognosis. *Front Oncol*. 2021 Mar 25.

- 10.** Mendes MG, Nascimento LM, Gomes KRO, Moreira-Araújo RSDR, Rodrigues MTP, Araújo TMED et al. Prevalência de síndrome metabólica e associação com estado nutricional em adolescentes. *Cad Saúde Coletiva*. 2019;27:374–9.
- 11.** Oliveira LVA, Silva RA, Andrade FB, Silva MCM, Lima-Costa MF, Firmo JOA et al. Prevalência da síndrome metabólica e seus componentes na população adulta brasileira. *Ciênc Saúde Coletiva*. 2020;25(11):4269–80. doi:10.1590/1413-812320202511.31202020.
- 12.** Maurer P, Batista RLF, Silva GA, Oliveira JCA, Souza RM, Almeida HP et al. Componentes para diagnóstico de síndrome metabólica pelo NCEP-ATP III em uma população afro-brasileira. *RBPS*. 2017;18(4):55–60. Disponível em: <https://periodicos.ufes.br/rbps/article/view/16731>. Acesso em: 16 jan. 2025.
- 13.** Iwase T, Wang X, Tsuboi M, Ohashi Y, Inoue M, Nakamura S et al. Body composition and breast cancer risk and treatment: mechanisms and impact. *Breast Cancer Res Treat*. 2021;186(2):273–83. doi:10.1007/s10549-020-06092-5.
- 14.** Lee-Rueckert M, Jääskeläinen J, Wacker D, Westerbacka J, Olkkonen VM, Ikonen E et al. Obesity-induced changes in cancer cells and their microenvironment: mechanisms and therapeutic perspectives to manage dysregulated lipid metabolism. *Semin Cancer Biol*. 2023;93:36–51. doi:10.1016/j.semcancer.2023.05.002.
- 15.** Lu Y, Zhang J, Li X, Zhao X, Yang Y, Wang X et al. Assessment of causal effects of visceral adipose tissue on risk of cancers: a Mendelian randomization study. *Int J Epidemiol*. 2022;51(4):1204–18. doi:10.1093/ije/dyac025.
- 16.** Uzunlulu M, Telci Caklili O, Oguz A. Association between metabolic syndrome and cancer. *Ann Nutr Metab*. 2016;68(3):173–9. doi:10.1159/000443743.
- 17.** Wu YT, Zhang X, Lin Z, Liu Y, Wang H, Li Y et al. Clinical study on the prevalence and comparative analysis of metabolic syndrome and its components among Chinese breast cancer women and control population. *J Cancer*. 2018;9(3):548–55. doi:10.7150/jca.22968.

- 18.** Shahril MR, Safian N, Lua PL, Zahari SN, Shah SA, Zainuddin LR et al. Prevalence of metabolic syndrome among breast cancer survivors in East Coast of Peninsular Malaysia. *BMC Public Health*. 2021;21(1):238. doi:10.1186/s12889-021-10288-9.
- 19.** Akinyemiju T, Moore JX, Judd SE, Lakoski SG, Goodman M, Safford MM et al. Metabolic syndrome and risk of breast cancer by molecular subtype: analysis of the MEND study. *Clin Breast Cancer*. 2022;22(4):e463–72. doi:10.1016/j.clbc.2021.11.004.
- 20.** Mohammed AM, Hamed HB, Noaman MK, Alieldin N. Metabolic syndrome and breast cancer risk. *J Egypt Natl Canc Inst*. 2023;35(1):42. doi:10.1186/s43046-023-00203-1.
- 21.** Porto LA, Lora KJ, Soares JC, Costa LO. Metabolic syndrome is an independent risk factor for breast cancer. *Arch Gynecol Obstet*. 2011;284(5):1271–6. doi:10.1007/s00404-011-1837-6.
- 22.** Nahas EA, De Almeida BR, Buttros DA, Véspoli HL, Uemura G, Nahas-Neto J. Síndrome metabólica em mulheres na pós-menopausa tratadas de câncer de mama [Metabolic syndrome in postmenopausal breast cancer survivors]. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2012;34(12):555–62. doi:10.1590/s0100-72032012001200005.
- 23.** Matsui C, Inoue T, Kai T, Fujii T, Mizuguchi M, Sakurai H et al. Zinc and its transporter ZIP6 are key mediators of breast cancer cell survival under high glucose conditions. *FEBS Lett*. 2017;591(20):3348–59. doi:10.1002/1873-3468.12797.
- 24.** Park YM, White AJ, Nichols HB, O'Brien KM, Weinberg CR, Sandler DP. The association between metabolic health, obesity phenotype and the risk of breast cancer. *Int J Cancer*. 2017;140(12):2657–66. doi:10.1002/ijc.30684.
- 25.** Alsolami FJ, Azzeh FS, Ghafouri KJ, Ghaith MM, Almainani RA, Almasoudi LM et al. Determinants of breast cancer in Saudi women from Makkah region: a case-control study (breast cancer risk factors among Saudi women). *BMC Public Health*. 2019;19(1):1554. doi:10.1186/s12889-019-7942-3.
- 26.** His M, Biessy C, Romieu I, Lajous M, Torres-Mejía G, Angeles-Llerenas A et al. Anthropometry, body shape in early-life and risk of premenopausal breast cancer

among Latin American women: results from the PRECAMA study. *Sci Rep.* 2020;10(1):2294. doi:10.1038/s41598-020-59056-6.

27. Berrino F, Villarini A, Traina A, Bonanni B, Panico S, Mano MP et al. Metabolic syndrome and breast cancer prognosis. *Breast Cancer Res Treat.* 2014;147(1):159–65. doi:10.1007/s10549-014-3076-6.

28. Fan Y, Khan NH, Khan FA, Ahammad MDF, Zulfiqar T, Virk R, et al. Association of hypertension and breast cancer: antihypertensive drugs as an effective adjunctive in breast cancer therapy. *Cancer Manag Res.* 2022 Apr 1;14:1323–9. doi:10.2147/CMAR.S350854. PMID: 35392356; PMCID: PMC8982807.

29. Dibaba DT, Ogunsina K, Braithwaite D, Akinyemiju T. Metabolic syndrome and risk of breast cancer mortality by menopause, obesity, and subtype. *Breast Cancer Res Treat.* 2019;174(1):209–18. doi:10.1007/s10549-018-5056-8.

30. Khare S, Irrinki S, Sakaray YR, Bal A, Singh T, Singh G. Metabolic syndrome in breast cancer patients: an observational study. *Breast Cancer (Auckl).* 2021 Oct 4;15:11782234211026788. doi:10.1177/11782234211026788. PMID: 34629874; PMCID: PMC8493313.

31. Agresti R, Oliveira DC, Oliveira CJF, Da Silva IC, Ribeiro-Silva A, De Carvalho M, et al. Association of adiposity, dysmetabolisms, and inflammation with aggressive breast cancer subtypes: a cross-sectional study. *Breast Cancer Res Treat.* 2016;157:179–89.

32. Bansal R, Gubbi S, Muniyappa R. Metabolic syndrome and COVID-19: endocrine-immune-vascular interactions shapes clinical course. *Endocrinology.* 2020;161(10). doi:10.1210/endocr/bqaa112.

33. Agnoli C, et al. Metabolic syndrome and breast cancer risk: a case-cohort study nested in a multicentre Italian cohort. *PLoS One.* 2015;10(6).

34. Fan Y, et al. Decreased serum HDL at initial diagnosis correlates with worse outcomes for triple-negative breast cancer but not non-TNBCs. *Int J Biol Markers.* 2015;30(2):e200–7. doi:10.5301/jbm.5000143.

- 35.** Han H, Guo W, Shi W, Yu Y, Zhang Y, Ye X, et al. Hypertension and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2017 Mar 20;7:44877. doi:10.1038/srep44877. PMID: 28317900; PMCID: PMC5357949.
- 36.** His M, et al. Prospective associations between serum biomarkers of lipid metabolism and overall, breast and prostate cancer risk. *Eur J Epidemiol.* 2014;29(2):119-132. doi:10.1007/s10654-014-9884-5.
- 37.** Cruz PM, Mo H, McConathy WJ, Sabnis N, Lacko AG. The role of cholesterol metabolism and cholesterol transport in carcinogenesis: a review of scientific findings, relevant to future cancer therapeutics. *Front Pharmacol.* 2013 Sep 25;4:119. doi:10.3389/fphar.2013.00119. PMID: 24093019; PMCID: PMC3782849.
- 38.** Neuhauser ML, et al. Overweight, obesity, and postmenopausal invasive breast cancer risk: a secondary analysis of the Women's Health Initiative randomized clinical trials. *JAMA Oncol.* 2015;1(5):611-621. doi:10.1001/jamaoncol.2015.1546.
- 39.** Feigelson HS, et al. Adult weight gain and histopathologic characteristics of breast cancer among postmenopausal women. *Cancer.* 2006;107(1):12-21. doi:10.1002/cncr.21965.
- 40.** Ewertz M, et al. Effect of obesity on prognosis after early-stage breast cancer. *J Clin Oncol.* 2011;29(1):25-31. doi:10.1200/JCO.2010.29.7614.
- 41.** Deng T, Lyon CJ, Bergin S, Caligiuri MA, Hsueh WA. Obesity, inflammation, and cancer. *Annu Rev Pathol.* 2016;11:421-449. doi:10.1146/annurev-pathol-012615-044359.
- 42.** Avgerinos KI, Spyrou N, Mantzoros CS, Dalamaga M. Obesity and cancer risk: emerging biological mechanisms and perspectives. *Metabolism.* 2019;92:121-135. doi:10.1016/j.metabol.2018.11.001.
- 43.** Nieman KM, Romero IL, Van Houten B, Lengyel E. Adipose tissue and adipocytes support tumorigenesis and metastasis. *Biochim Biophys Acta.* 2013;1831(10):1533-1541. doi:10.1016/j.bbalip.2013.02.010.

Tabela 1. Características sociodemográficas, clínicas e IMC da população de estudo (n=437)

Características	n	%
Idade		
≤ 39 anos	48	11
40 a 49 anos	109	24,9
≥ 50 anos	280	64,1
Cor da pele		
Brancas	169	38,7
Não brancas	268	61,3
Escolaridade		
Não alfabetizada	5	1,1
Alfabetizada	12	2,7
Fundamental	190	43,5
Médio	177	40,5
Superior	53	12,1

Situação conjugal		
Sem companheiro	256	58,6
Com companheiro	181	41,4
Atividade laboral		
Sim	241	55,1
Não	196	44,9
Tabagismo		
Não fumante	257	58,8
Ex fumante	167	26,8
Fumante	63	14,4
Etilismo		
Não etilista	215	49,2
Ex etilista	84	19,2
Etilista	138	31,6
Estado menopausal		
Pré-menopausa		38,2
Pós-menopausa	167	56,3
Sem informação	246	5,5
	24	
IMC		
Baixo peso		5
Eutrofia	2	23,8
Pré-obesidade	104	35,9
Obesidade	157	39,8
	174	

Legenda: IMC: Índice de Massa Corporal

Tabela 2. Características da doença nas mulheres com câncer de mama (n=437)

Características	n	%
Estadiamento		
clínico	22	5,2
In situ	88	20,9
EC 1	154	36,6
EC 2	130	30,9
EC 3	27	6,4
EC 4	16	3,7
Sem informação		
Bilateral		
Sim	10	2,3
Não	427	97,7

Tipo histológico		
Carcinoma in situ	24	5,5
Carcinoma ductal	374	85,6
invasivo	16	3,7
Carcinoma lobular	23	5,3
invasivo		
Outros		
Grau histológico		
Grau I	19	4,3
Grau II	198	45,3
Grau III	137	31,4
Sem informação	83	19
RH		
Positivo	320	73,2
Negativo	96	22
Sem informação	21	4,8
HER-2		
Positivo	94	21,5
Negativo	305	69,8
Sem informação	38	8,7
Subtipo tumoral		
Luminal	248	56,8
Luminal Her-2+	59	13,5
Her-2	35	8,0
superexpresso	57	13
Triplo negativo	38	8,7
Sem informação		

Legenda: EC: estadiamento clínico; RH: receptor hormonal

Tabela 3. Critérios para identificação de Síndrome Metabólica nas mulheres com câncer de mama (n=437)

Características antropométricas	n	%
CC		
≤ 88 cm	198	45,3
> 88 cm	239	54,7
Hipertensão		
Sim	208	47,6
Não	229	52,4

PA \geq 130/85 mmHg		
Sim	66	15,1
Não	126	28,8
Sem aferição	245	56,1
PA \geq 130/85 mmHg ou HAS		
Sim	274	62,7
Não	126	28,8
Sem informação	37	8,5
Diabetes		
Sim	50	11,4
Não	387	88,6
Glicemia \geq 110 mg/dL		
Sim	115	26,3
Não	265	60,6
Sem informação	57	13
Glicemia \geq 110 mg/dL ou DM		
Sim	165	37,8
Não	265	60,6
Sem informação	7	1,6
TG \geq 150 mg/dL		
Sim	107	24,5
Não	301	68,9
Sem informação	29	6,6
HDL $<$ 40 mg/dL		
Sim	176	40,3
Não	222	50,8
Sem informação	39	8,9
Número total de critérios		
Zero	41	11,5
Um	69	19,3
Dois	91	25,4
Três	61	17,0
Quatro	61	17,0
Cinco	35	9,8

Legenda: CC: circunferência da cintura; PA: pressão arterial; TG: triglicerídeos; HDL: lipoproteína de baixa densidade