



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA  
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”  
FACULDADE DE MEDICINA**

**Vanildo Prado**

**Avaliação da Saúde Metabólica em Mulheres com  
Câncer de Mama: uma Coorte Prospectiva**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina,  
Universidade Estadual Paulista “Júlio de  
Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para  
obtenção do título de Doutor em  
Tocoginecologia.

Orientadora: Profa. Dra. Eliana Aguiar Petri Nahas  
Coorientador: Prof. Dr. Daniel de Araújo Brito Buttros

**Botucatu  
2025**



Vanildo Prado

## Avaliação da Saúde Metabólica em Mulheres com Câncer de Mama: uma Coorte Prospectiva

Tese apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Doutor em Tocoginecologia.

Orientadora: Profa. Dra. Eliana Aguiar Petri Nahas  
Coorientador: Prof. Dr. Daniel de Araújo Brito Buttros

Botucatu  
2025

|       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| P896a | <p>Prado, Vanildo</p> <p>Avaliação da Saúde Metabólica em Mulheres com Câncer de Mama: uma Coorte Prospectiva / Vanildo Prado. -- Botucatu, 2025<br/>90 p.</p> <p>Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Medicina, Botucatu</p> <p>Orientadora: Eliana Aguiar Petri Nahás</p> <p>Coorientador: Daniel de Araújo Brito Buttros</p> <p>1. Neoplasias da Mama. 2. Síndrome Metabólica. 3. Sobrevida. 4. Saúde Metabólica. 5. Coorte Prospectiva. I. Título.</p> |
|-------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

## **Impacto pontencial da pesquisa**

Este estudo evidencia uma associação significativa entre a síndrome metabólica e a redução da sobrevida em mulheres diagnosticadas com câncer de mama, destacando-se como um fator de risco potencialmente modificável. Os achados reforçam a urgência da incorporação sistemática da avaliação do perfil metabólico e da abordagem terapêutica multidisciplinar no manejo oncológico. Além disso, sublinham a relevância do desenvolvimento de estratégias de intervenção mais eficazes voltadas à otimização da saúde metabólica, com vistas à melhora dos desfechos clínicos nessa população.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

Câmpus de Botucatu



**ATA DA DEFESA PÚBLICA DA TESE DE DOUTORADO DE VANILDO PRADO, DISCENTE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM TOCGINECOLOGIA, DA FACULDADE DE MEDICINA.**

Aos 18 dias do mês de julho do ano de 2025, às 9h, no(a) Sala de Reuniões - Prof. Emérito José Carlos Souza Trindade, realizou-se a defesa de TESE DE DOUTORADO de VANILDO PRADO, intitulada **Avaliação da Saúde Metabólica em Mulheres com Câncer de Mama: uma Coorte Prospectiva**. A Comissão Examinadora foi constituída pelos seguintes membros: Profa. Dra. ELIANA AGUIAR PETRI NAHAS (Orientador(a) - Participação Presencial) do(a) Depto. de Ginecologia e Obstetrícia / FM/Botucatu - Unesp, Prof. Dr. EDUARDO CARVALHO PESSOA (Participação Presencial) do(a) Depto. de Ginecologia e Obstetrícia / FM/Botucatu - Unesp, Profa. Dra. HELOISA MARIA DE LUCA VESPOLI (Participação Presencial) do(a) Depto. de Ginecologia e Obstetrícia / FM/Botucatu - Unesp, Prof. Dr. CARLOS ALBERTO RUIZ (Participação Presencial) do(a) Depto. de Obstetrícia e Ginecologia / FM/São Paulo - USP, Prof. Dr. JOÃO BOSCO RAMOS BORGES (Participação Presencial) do(a) Depto. de Tocoginecologia / Faculdade de Medicina de Jundiaí (FMJ). Após a exposição pelo doutorando e arguição pelos membros da Comissão Examinadora que participaram do ato, de forma presencial e/ou virtual, o discente recebeu o conceito final: Aprovado. Nada mais havendo, foi lavrada a presente ata, que após lida e aprovada, foi assinada pelo(a) Presidente(a) da Comissão Examinadora.

Profa. Dra. ELIANA AGUIAR PETRI NAHAS

## DEDICATÓRIAS

*A Regina, minha esposa. Minha parceira e maior fonte de incentivo. Minha gratidão será sempre infinita. Que alegria é ter você ao meu lado.*

*A Wanildo (in memoriam) e Lourdes, queridos pais, fonte de inspiração e de amor sem limites.*

*A Valéria e Victor, meus amados irmãos. A confiança de que sempre estarão comigo .*

*A Roberto (in memoriam) e Maria Aparecida, inspiração de determinação e força diante dos desafios.*

*A Meirieli, alguém que aprendi a admirar como símbolo de generosidade, habilidade e sabedoria. Minha eterna gratidão pelo carinho dedicado às nossas pacientes.*

*Aos meus grandes amigos, por poder compartilhar com vocês essa conquista.*

*A Deus, por ter me conduzido até aqui.*

## AGRADECIMENTOS

*Às pacientes do CEAD – Centro de Especialidades e Apoio Diagnóstico da Fundação Municipal de Saúde de Rio Claro-, que participaram desse estudo, pela inestimável colaboração e confiança depositada.*

*A Profa. Titular Eliana Aguiar Petri Nahas, profunda gratidão pelas oportunidades oferecidas e pela honra de contar com sua orientação neste trabalho.*

*Ao Dr. Daniel de Araújo Brito Buttros, meu estimado amigo, sou imensamente grato pelo apoio, incentivo e preciosa orientação ao longo da elaboração deste trabalho. Minha mais sincera admiração.*

*A Equipe Multidisciplinar do CEAD que atenderam as pacientes deste trabalho: Meiriele Cristina de Paula - Técnica de Enfermagem do Ambulatório de Mastologia, Débora Crisina Aquino Pinheiro – Psicólogas e Mônica Marina Bonifácio Moschetta – Nutricionista, muito obrigado pelo amor e sabedoria dispensados às pacientes. Muito orgulho de trabalhar com vocês.*

## RESUMO

**Objetivo:** Mulheres com câncer de mama apresentam maior risco de ganho de peso e disfunções metabólicas, com piora da sobrevida global e específica. Uma avaliação no momento do diagnóstico com equipe interdisciplinar pode influenciar o prognóstico e a sobrevida. O objetivo deste estudo foi avaliar o impacto do diagnóstico e tratamento do câncer do mama sobre a saúde metabólica e a sobrevida de mulheres tratadas de câncer de mama.

**Métodos:** Estudo de coorte prospectivo, de centro único, que incluiu mulheres com diagnóstico recente de câncer de mama, idade  $\geq 40$  anos, sem doença metastática e sem doença cardiovascular estabelecida, e seguidas durante dois primeiros anos após o diagnóstico do câncer de mama. Foram considerados como critérios na avaliação da saúde/disfunção metabólica: obesidade (índice de massa corporal,  $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ), pressão arterial (PA)  $\geq 130 \times 85 \text{ mmHg}$ , triglicerídeos (TG)  $\geq 150 \text{ mg/dL}$ , HDL  $< 50 \text{ mg/dL}$ , glicemia  $> 100 \text{ mg/dL}$  e a presença da síndrome metabólica (SM, critérios do NCEP-ATPIII). Dados clínicos e antropométricos (PA, IMC e circunferência da cintura/CC) foram coletados por meio de entrevista e exame físico. As informações sobre os tratamentos oncológicos e as características tumorais foram coletados dos prontuários médicos. Para análise bioquímica foram solicitados colesterol total, HDL, LDL, TG e glicose. As pacientes foram submetidas a avaliação interdisciplinar (nutricional e psicológico) no momento do diagnóstico e seguiram nos atendimentos com mastologista conforme rotina do serviço por 2 anos. As avaliações foram realizadas em cinco momentos: primeira consulta, seis, 12, 18 e 24 meses. As análises estatísticas incluíram testes não paramétricos, regressão logística e análise de sobrevivência de Kaplan-Meier.

**Resultados:** Foram elegíveis para o estudo 165 mulheres, das quais 39 abandonaram o seguimento. Na análise foram incluídas 126 mulheres com média de idade de  $59,0 \pm 12,0$  anos e IMC de  $29,7 \pm 5,8 \text{ kg/m}^2$ , com 91% dos tumores em estádios I e II, 71% axila negativa e 79% subtipos luminais. No seguimento de 2 anos foi observado entre os indicadores da disfunção metabólica, redução significativa na ocorrência de mulheres com disglycemia ( $p=0,04$ ), com PA sistólica elevada ( $p<0,001$ ) e com valores reduzidos de HDL ( $p=0,03$ ). Não houve diferença na ocorrência da obesidade ( $p=0,70$ ), no aumento da cintura ( $p=0,09$ ), na hipertrigliceridemia ( $p=0,08$ ), na PA diastólica  $\geq 85 \text{ mmHg}$  ( $p=0,30$ ) e na presença de SM, que ocorreu em 45% das mulheres no diagnóstico do câncer da mama e em 42%, 37%, 36% e 35% nas avaliações de seis, 12, 18 e 24 meses, respectivamente ( $p=0,40$ ). Regressões logísticas univariadas não demonstraram impacto das variáveis hormonioterapia, quimioterapia e radioterapia na presença de disfunções metabólicas ( $p>0,05$ ). Durante o seguimento, 15 pacientes evoluíram a óbito, que apresentaram na avaliação inicial, maior prevalência de SM (73% versus 41% das sobreviventes,  $p=0,020$ ) e valores mais elevados de glicose ( $p=0,021$ ) quando comparadas as sobreviventes. A presença de SM foi associada a menor sobrevida ( $p=0,021$ ), com um *Hazard Ratio* de 9,09 (IC 95%: 1,73-47,9).

**Conclusões:** Em mulheres com câncer de mama, o seguimento interdisciplinar e as orientações de estilo de vida saudável repercutiram positivamente na saúde metabólica sobre a glicemia, nos valores de HDL, e na pressão arterial, sem alterações na ocorrência de obesidade e SM, que apresentou alta prevalência e foi associada a menor sobrevida.

**Palavras-chave:** Neoplasias da Mama, Síndrome Metabólica, Sobrevida, Saúde Metabólica, Coorte prospectiva



## ABSTRACT

**Objective:** Women diagnosed with breast cancer exhibit an elevated risk of weight gain and metabolic dysfunctions, which are associated with a decline in overall and specific survival rates. Interdisciplinary assessment at the time of diagnosis can positively influence prognosis and survival. This study aimed to evaluate the impact of breast cancer diagnosis and treatment on the metabolic health and survival of women undergoing treatment for breast cancer.

**Methods:** This was a single-center, prospective cohort study that included women with a recent diagnosis of breast cancer, aged  $\geq 40$  years, without metastatic disease or established cardiovascular disease, who were followed for the first two years after breast cancer diagnosis. The criteria used for the assessment of metabolic health/dysfunction were the presence of obesity (body mass index, BMI  $\geq 30\text{kg/m}^2$ ), hypertension (blood pressure, BP  $\geq 130/85\text{mmHg}$ ), hypertriglyceridemia (triglycerides, TG  $\geq 150\text{mg/dL}$ ), low high-density lipoprotein cholesterol (HDL  $< 50\text{mg/dL}$ ), hyperglycemia (glucose  $> 100\text{mg/dL}$ ), and the presence of metabolic syndrome (MetS, NCEP-ATPIII criteria). Clinical and anthropometric data (BP, BMI, and waist circumference/WC) were collected through interviews and physical examinations. Information on oncological treatments and tumor characteristics was extracted from medical records. Biochemical analyses included total cholesterol, HDL, LDL, TG, and glucose levels. Patients underwent interdisciplinary assessment (nutritional and psychological) at the time of diagnosis and continued with follow-up appointments with a breast specialist according to the service routine for 2 years. Assessments were conducted at five time points: initial consultation, and at six, 12, 18, and 24 months. Statistical analyses included non-parametric tests, logistic regression, and Kaplan-Meier survival analysis.

**Results:** A total of 165 women were eligible for the study, of whom 39 dropped out during follow-up. The analysis included 126 women with a mean age of  $59.0 \pm 12.0$  years and a mean BMI of  $29.7 \pm 5.8\text{ kg/m}^2$ ; 91% of tumors were in stages I and II, 71% had negative axillary lymph nodes, and 79% were luminal subtypes. Over the 2-year follow-up period, among the indicators of metabolic dysfunction, a significant reduction was observed in the occurrence of women with dysglycemia ( $p=0.04$ ), elevated systolic blood pressure ( $p<0.001$ ), and reduced HDL levels ( $p=0.03$ ). There was no significant difference in the occurrence of obesity ( $p=0.70$ ), increased WC ( $p=0.09$ ), hypertriglyceridemia ( $p=0.08$ ), diastolic BP  $\geq 85\text{ mmHg}$  ( $p=0.30$ ), or the presence of MS, which was present in 45% of women at breast cancer diagnosis and in 42%, 37%, 36%, and 35% at six, 12, 18, and 24 months, respectively ( $p=0.40$ ). Univariate logistic regression analyses did not demonstrate an impact of hormonal therapy, chemotherapy, or radiotherapy on the presence of metabolic dysfunctions ( $p>0.05$ ). During follow-up, 15 patients died, and these patients had a higher prevalence of MS at initial assessment (73% versus 41% of survivors,  $p=0.020$ ) and higher glucose levels ( $p=0.021$ ) compared to survivors. The presence of MS was associated with lower survival ( $p=0.021$ ), with a Hazard Ratio of 9.09 (95% CI: 1.73-47.9).

**Conclusions:** In women with breast cancer, interdisciplinary follow-up and healthy lifestyle recommendations had a positive impact on metabolic health, specifically on glycemia, HDL levels, and blood pressure, without altering the occurrence of obesity and MS. MS presented a high prevalence and was associated with lower survival.

**Keywords:** Breast Neoplasms, Metabolic Syndrome, Survival, Metabolic Health, Cohort Studies

## Lista de Abreviaturas e Siglas

ACS: American Cancer Society

AF: Antecedentes Familiares

AJCC: American Joint Committee on Cancer

ATP III: Adult Treatment Panel III

AVC: Acidente Vascular Cerebral

CC: Circunferência da Cintura

CEAD: Centro de Especialidades e Apoio Diagnóstico

CT: Colesterol Total

DCV: Doença Cardiovascular

DM2: Diabetes Mellito Tipo 2

DP: Desvio Padrão

EBCTCG: Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group

FISH: Hibridação *In Situ* Fluorescente

GLOBOCAN: Observatório Global para Câncer

HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica

HDL: Lipoproteína de Alta Densidade

HER2: Receptor do Fator de Crescimento Epidérmico Humano-2

HR: Hazard Ratio (Razão de Risco)

IAM: Infarto Agudo do Miocárdio

IC: Intervalo de Confiança

IGF: Fator de Crescimento Semelhante à Insulina

IMC: Índice de Massa Corporal

INCA: Instituto Nacional de Câncer

IQ: Imunohistoquímica

Ki67: Marcador de Proliferação Celular

LDL: Lipoproteína de Baixa Densidade

MetS: Metabolic syndrome

NCCN: National Comprehensive Cancer Network

NCEP: National Cholesterol Education Program

OMS: Organização Mundial de Saúde

OR: Odds Ratio

PA: Pressão Arterial

PAD: Pressão Arterial Diastólica

PAM: Pressão Arterial Média

RE: Receptor de Estrogênio

RP: Receptor de Progesterona

SG: Sobrevida Global

SLD: Sobrevida Livre de Doença Invasiva

SM: Síndrome Metabólica

TG: Triglicerídeos

TH: Terapia Hormonal

TNM: Classificação de Tumores Malignos (Tumor, Nódulo Linfático, Metástase)

US: United States

WHI: Women's Health Initiative

## SUMÁRIO

|                                                                                                                      | Página |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| <b>Resumo</b>                                                                                                        | 6      |
| <b>Abstract</b>                                                                                                      | 7      |
| <b>Lista de Abreviaturas e Siglas</b>                                                                                | 8      |
| <b>1. Introdução</b>                                                                                                 | 11     |
| 1.1. Câncer de Mama                                                                                                  | 12     |
| 1.2. Saúde Metabólica e Câncer de Mama                                                                               | 14     |
| 1.3. Disfunção Metabólica e Câncer de Mama                                                                           | 17     |
| 1.4. Saúde/Disfunção metabólica na abordagem do câncer de mama                                                       | 22     |
| 1.5. Justificativa e Hipótese                                                                                        | 24     |
| <b>2. Objetivos</b>                                                                                                  | 25     |
| 2.1. Objetivo Geral                                                                                                  | 26     |
| 2.2. Objetivos Específicos                                                                                           | 26     |
| <b>3. Métodos</b>                                                                                                    | 27     |
| 3.1. Desenho do estudo e seleção da amostra                                                                          | 28     |
| 3.2. Centro de Especialidades e apoio diagnostico (CEAD)                                                             | 28     |
| 3.3. Metodologia                                                                                                     | 29     |
| 3.4. Análise Bioquímica                                                                                              | 31     |
| 3.5. Dados oncológicos                                                                                               | 32     |
| 3.6. Análise estatística                                                                                             | 33     |
| <b>4. Resultados</b>                                                                                                 | 35     |
| 4.1. Artigo Original                                                                                                 | 36     |
| <b>Avaliação da saúde metabólica e o impacto na sobrevida de mulheres com câncer de mama: uma coorte prospectiva</b> | 36     |
| <b>5. Conclusões</b>                                                                                                 | 69     |
| <b>6. Referências</b>                                                                                                | 71     |
| <b>7. Anexos</b>                                                                                                     | 83     |
| 7.1. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido                                                                      | 84     |
| 7.2. Aprovação Comitê de Ética em Pesquisa                                                                           | 86     |



## INTRODUÇÃO

## 1- Introdução

### 1.1. Câncer de Mama

O câncer de mama é uma importante causa de morbidade e mortalidade no mundo. A Organização Mundial de Saúde (OMS), através de seu observatório global para câncer (GLOBOCAN), estimou aproximadamente 2,3 milhões de novos casos em mulheres para o ano de 2022, com 670 mil óbitos pela doença (Filho AM *et al.*, 2025). Para o ano de 2040, a organização prevê cerca de 3 milhões de novos casos em mulheres, atingindo a marca de mais de 1 milhão de óbitos (Ferlay *et al.*, 2020). No Brasil, o Instituto Nacional de Câncer (INCA) estima, para cada ano do triênio 2023-2025, 73.610 casos novos de câncer de mama, o que corresponde a um risco estimado de 66,54 casos novos a cada 100 mil mulheres (INCA, 2023). Com exceção dos tumores de pele não melanoma, o câncer de mama ocupa a primeira posição mais frequente em todas as regiões brasileiras (INCA, 2023), correspondendo a 30,1% dos casos de câncer em mulheres no mundo (Bray *et al.*, 2018).

Dados norte-americanos demonstram melhora significativa na taxa de mortalidade por câncer de mama feminina nas últimas décadas. Em 1989 era de 33,2/100.000, apresentando queda significativa de 39% para 20,3/100.000 em 2015. O declínio na mortalidade por câncer de mama é atribuído tanto a melhorias no tratamento quanto à detecção precoce (ACS, 2024). O rastreamento mamográfico é a principal ação para diagnóstico precoce do câncer de mama e, consequentemente, na redução da mortalidade pela doença. Tabar *et al.* avaliaram 133 mil mulheres, randomizadas em dois grupos: com ou sem rastreamento mamográfico preconizado. Após 29 anos de seguimento, o estudo concluiu que o rastreamento mamográfico diminuiu o risco de morte por câncer de mama em 30% (Tabar *et al.*, 2011).

Com o diagnóstico precoce do câncer de mama possibilitado pelo programa de rastreamento, são indicados tratamentos que permitem o aumento significativo da sobrevida das pacientes (Pan *et al.*, 2017). Em casos iniciais de câncer de mama, a endocrinoterapia adjuvante por cinco anos reduz significativamente o risco de recorrência de câncer de mama receptor hormonal positivo contralateral e de morte pela doença (EBCTCG, 2005; EBCTCG, 2011; EBCTCG, 2015). Estudos com uso de tamoxifeno por cinco anos demonstraram que as taxas de recorrência nos primeiros 5 anos e mortalidade nos primeiros 15 anos eram menores em 50% e 30%, respectivamente, quando comparadas aos grupos que não utilizaram a droga (EBCTCG, 2011). Na comparação entre o uso dos inibidores da aromatase e o tamoxifeno em mulheres na pós-menopausa, os inibidores foram mais efetivos, com 1/3 menos recorrências durante o tratamento e 15% menos morte durante os primeiros 10 anos (EBCTCG, 2015).

Uma metanálise analisou 88 ensaios clínicos envolvendo 62.923 mulheres com câncer de mama receptor hormonal positivo que utilizaram endocrinoterapia por cinco anos, com seguimento de 5 a 20 anos. Foram realizadas associações com o tamanho do tumor, *status* axilar e grau histológico. O estudo demonstrou que o risco de recorrência à distância em 20 anos entre mulheres com *status* axilar negativo (N0) foi de 22% e o risco de morte no mesmo período de 15%. Considerando o tamanho do tumor e o *status* axilar, mulheres com estágio T1N0 apresentaram 13% de risco de recorrência em 20 anos. Os tumores de alto grau tiveram risco de recorrência de 17% e os de baixo grau de 10%, ambos em 20 anos. O estudo conclui que o risco de recorrência a distância está diretamente relacionado ao tamanho do tumor e *status* axilar; e que o tratamento continuado com endocrinoterapia após cinco anos pode reduzir o risco de complicações pelo câncer de mama (Pan *et al.*, 2017). De acordo com dados de 2024, do *American Cancer Society*, a taxa de sobrevida em 5, 10 e

15 anos para o câncer de mama foram 91%, 86%, e 81%, respectivamente (ACS, 2024).

## **1.2. Saúde Metabólica e Câncer de Mama**

Os avanços nos tratamentos oncológicos além de promoverem melhores taxas de sobrevida e maior expectativa de vida às mulheres com diagnóstico de câncer, melhoraram o entendimento da relação entre a saúde metabólica, o câncer de mama e o prognóstico oncológico (Mehta *et al.*, 2018; Matthews *et al.*, 2021). Acredita-se que um perfil de risco metabólico seja não somente um dos fatores de risco modificáveis mais importantes para o desenvolvimento de câncer de mama, mas também importante fator para desfecho oncológico e sobrevida global (Bray *et al.*, 2018). Um perfil de risco metabólico, demonstrado pela presença de disfunção metabólica, tem relação direta com a inflamação crônica, geralmente correlacionada com o excesso de adiposidade visceral e resistência insulínica, dando origem a doenças não transmissíveis como o diabetes, dislipidemia, hipertensão e a doença cardiovascular (DCV) (Zhao *et al.*, 2020; Dong *et al.*, 2021; Greenlee *et al.*, 2022). A DCV, principalmente a doença coronariana, apresenta risco que aumenta ao longo de toda a vida, com especial incremento em mulheres na pós-menopausa, quando ocupa o primeiro lugar como causa de mortalidade (Poloni *et al.*, 2017). Com o aumento da expectativa de vida das mulheres na pós-menopausa tratadas de câncer de mama, o risco de morte por DCV aumenta (Gallicchio *et al.*, 2017; Mosca *et al.*, 2017).

A incidência da obesidade abdominal entre as mulheres na pós-menopausa aumenta constantemente (Greendale *et al.*, 2021), e está diretamente relacionada ao aumento da mortalidade por DCV (Zhao *et al.*, 2020). Considerando que o excesso de gordura abdominal promove um estado pró-inflamatório e potencialmente hiperestrogênico em mulheres, principalmente na pós-menopausa, sabe-se que a obesidade é um fator de risco importante



para câncer de mama (Chan *et al.*, 2014). Diversos mecanismos podem potencialmente esclarecer a relação entre obesidade e câncer de mama. A literatura atual aponta que mecanismos moleculares envolvendo a sinalização celular endócrina, autócrina e parácrina, sejam os fatores principais. Neste modelo, o tecido adiposo promoveria complexas interações metabólicas com estímulo a fatores de crescimento semelhante à insulina, elevação de citocinas inflamatórias e de leptina, e redução em adiponectinas; todos processos relacionados à inflamação sistêmica e consequentemente tumorigênese (Chan *et al.*, 2014). A obesidade abdominal está entre o principal contribuinte para a maior prevalência da síndrome metabólica (SM) no sexo feminino, principalmente entre as mulheres com 45 anos ou mais de idade, revelando o possível efeito da menopausa no estabelecimento da SM (Janssen *et al.* 2008; Nahas *et al.*, 2009; Raman *et al.* 2023)

A SM é definida como um conjunto de fatores de riscos metabólicos que incluem obesidade abdominal, dislipidemia, hipertensão arterial e hiperglicemia (Alberti *et al.*, 2009; NCEP, 2001). A presença da SM aumenta o risco de câncer de mama e o prognóstico das mulheres tratadas (Esposito *et al.*, 2009). Metanálise incluindo 6.417 mulheres demonstrou que a SM esteve associada a 52% de aumento de risco de câncer de mama. Os componentes considerados da SM foram circunferência da cintura, pressão arterial, glicose, triglicerídeos e HDL. Com exceção dos triglicerídeos, todos os componentes demonstraram associação com o aumento do risco para câncer de mama, porém o risco atribuído a SM foi maior que de seus componentes isolados. Em relação à obesidade, demonstrou-se aumento de risco de 12% de câncer de mama em mulheres obesas (Esposito *et al.*, 2009). Por outro lado, mulheres tratadas de câncer de mama têm adicional aumento do risco de SM, resultante do excesso de adiposidade e efeito dos tratamentos oncológicos (Thomson *et al.*, 2009; Healy *et al.*, 2010; Buttros *et al.*, 2013). Buttros *et al.* demonstraram que mulheres na pós-

menopausa tratadas de câncer de mama apresentaram maior risco de desenvolver SM, hiperglicemia e hipertensão arterial quando comparadas às mulheres de mesma faixa etária sem câncer de mama. A SM esteve presente em 50% das pacientes tratadas de câncer de mama e em 37,5% no grupo controle (Buttros *et al.*, 2013). Em outra publicação dos mesmos autores, concluiu-se que além do risco de SM, mulheres com câncer de mama têm maior risco para desenvolver doença aterosclerótica, obesidade central, diabetes e hipertrigliceridemia quando comparadas às mulheres sem câncer (grupos pareados por idade, tempo de menopausa e índice de massa corpórea/IMC) (Buttros *et al.*, 2019).

Importante estudo avaliou os fatores de riscos cardiometabólicos ligados a SM e a mortalidade em mulheres que desenvolveram câncer de mama participantes do *Women's Health Initiative* (WHI). Foram incluídas 8641 mulheres com câncer de mama inicial e acompanhadas por mais de 11 anos. Nesse período foram constatados 2181 óbitos, 28% relacionados a causas oncológicas e 21% por DCV. Todos os critérios para SM apresentaram correlações estatísticas com as mortes por DCV e apenas a elevação da circunferência de cintura com as mortes pela doença oncológica (Simon *et al.*, 2018). Estudo prospectivo observou que a SM e seus critérios se correlacionaram, individualmente, com pior prognóstico em mulheres com câncer de mama. Foram comparadas mulheres portadoras de câncer de mama com e sem SM, sendo observado que presença da SM foi fator de risco para menor sobrevida livre de doença, sobrevida específica pelo câncer de mama e sobrevida global (Buono *et al.*, 2020). Neste contexto, é importante o entendimento da importância da avaliação do perfil de risco metabólico em mulheres tratadas de câncer de mama durante o seguimento oncológico. O NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) postulou que mulheres com câncer de mama devem ser avaliadas quanto à sua saúde metabólica e presença de disfunção metabólica, uma vez que o risco e o prognóstico estão relacionados

não apenas à SM, mas também, à alteração de um ou dois dos seus componentes (Matthews *et al.*, 2021).

### **1.3. Disfunção Metabólica e Câncer de Mama**

A disfunção metabólica é definida pelo diagnóstico de SM ou qualquer número de seus critérios, e/ou pela presença de biomarcadores inflamatórios (Karra *et al.*, 2022). A disfunção metabólica representa o metabolismo desordenado em um *continuum*, em vez de um diagnóstico definitivo. Componentes da disfunção metabólica que são avaliados para diagnosticar a SM, ou seja, aumento da circunferência da cintura, hipertrigliceridemia, hiperglicemia, baixos valores de HDL e elevação da pressão arterial ou seus tratamentos são fatores independentes de risco e prognóstico para diversos cânceres (Alberti *et al.*, 2009; Guinan *et al.*, 2013; Moore *et al.*, 2014; Seretis *et al.*, 2019). Em mulheres com câncer de mama, biomarcadores adicionais ligados à inflamação, a sensibilidade à insulina e a função hepática estão frequentemente desregulados (Deluche *et al.*, 2018; Tobias *et al.*, 2018; Shen *et al.*, 2019). O manejo terapêutico de doenças metabólicas, como o tratamento farmacológico com metformina, estatina e anti-hipertensivos, demonstrou reduzir o risco de câncer e melhorar a sobrevida para vários tipos de cânceres (Coyle *et al.*, 2016; Barbalata *et al.*, 2020; Cho *et al.*, 2021). Ao todo, essas observações fornecem evidências de papel fundamental do metabolismo disfuncional no desenvolvimento do câncer, e destacam o potencial de direcionar essas vias como estratégia para reduzir o risco de câncer e a mortalidade pelo câncer de mama (Picon-Ruiz *et al.*, 2017; Tucker *et al.*, 2019).

Estudo de revisão, inclui 129 estudos que avaliaram o impacto da disfunção metabólica em relação ao risco de câncer relacionado ao peso e mortalidade após diagnóstico de câncer. As definições de disfunção metabólica variaram entre os estudos.

Alguns estudos definiram a saúde metabólica como ausência de quaisquer parâmetros metabólicos anormais, enquanto outros metabolicamente não saudável a presença de pelo menos um critério da SM. Os fenótipos obesidade e disfunção metabólica e peso normal e disfunção metabólica foram associados a risco elevado de câncer de mama na pós-menopausa em comparação a mulheres de peso normal e metabolicamente saudável (Karra *et al.*, 2022). Determinar o impacto da disfunção metabólica na recorrência e mortalidade pode ser imperativo para projetar intervenções para melhorar o prognóstico em sobreviventes de câncer (Karra *et al.*, 2022).

A obesidade é reconhecida como um dos principais fatores de risco modificáveis para o desenvolvimento do câncer de mama (Chan *et al.*, 2014; Li *et al.*, 2018). O índice de massa corporal elevado e o ganho de peso estão associados ao aumento do risco de câncer de mama positivo para receptores hormonais na pós-menopausa (Nattenmüller *et al.*, 2018; Motoki *et al.*, 2022). Evidências emergentes sugerem que alterações na composição corporal independentemente do peso também podem conferir maior risco de câncer de mama (Karra *et al.*, 2022; Naaman *et al.*, 2022). Vários fatores, incluindo tecido adiposo disfuncional, sinalização de insulina desregulada e inflamação crônica podem contribuir na gênese tumoral (Naaman *et al.*, 2022). Atualmente reconhece-se que as medidas atuais de obesidade baseadas no índice de massa corpórea (IMC) podem subestimar e superestimar a adiposidade e fornecer informações inadequadas sobre a saúde metabólica no nível individual (Rubino *et al.* 2025). Recentemente uma comissão de especialistas buscou definir a obesidade com uma doença resultante diretamente do efeito do excesso de adiposidade sobre a função de órgãos e tecidos, com causas multifatoriais e incompletamente compreendidas (Rubino *et al.* 2025).

Estudos tem incorporado a saúde metabólica e a composição corporal na avaliação

do risco de câncer de mama de forma mais abrangente (Lyengar *et al.*, 2019; Arthur *et al.*, 2021), revelando uma proporção substancial de mulheres com peso normal que pode ter risco aumentado de câncer de mama devido à disfunção metabólica e/ou excesso de adiposidade (Naaman *et al.*, 2022). Park *et al* categorizaram 50.884 mulheres (35-74 anos) do *The Sister Study*, uma coorte prospectiva norte-americana, de acordo com a saúde metabólica e o peso, usando os componentes associados à SM. As mulheres foram consideradas metabolicamente não saudáveis com qualquer anormalidade metabólica, independentemente do peso. Mulheres na pós-menopausa metabolicamente não saudáveis, mas com peso normal, apresentaram maior risco de câncer de mama em comparação com mulheres metabolicamente saudáveis e com peso normal (Park *et al et al.*, 2017). Recente estudo caso-controle examinou a saúde metabólica de 130 mulheres brasileiras tratadas de câncer de mama na pós-menopausa não obesas comparadas a 130 mulheres não obesas sem câncer de mama. Foi observado ocorrência significativamente maior de disfunção metabólica (maior risco de SM, hipertensão e diabetes) nessa população, indicando a necessidade de melhores cuidados metabólicos em sobreviventes de câncer de mama não obesas (Silva-Filho PPP *et al.*, 2025).

A dislipidemia, presente entre os critérios da SM, consiste em alteração plasmática dos lipídeos e pode se apresentar como elevação sérica de colesterol total, de LDL, de triglicerídeos e redução nos valores de HDL, ou uma combinação de todas essas alterações (Pirillo *et al.*, 2021). Em 2019, dados epidemiológicos demonstraram que do total de 8.54 milhões de mortes no mundo por doença arterial coronariana, 3.78 milhões foram atribuídas à níveis elevados de LDL (Pirillo *et al.*, 2021). Há evidências crescentes do papel do metabolismo lipídico no desenvolvimento de tumores (Melvin *et al.*, 2013). O HDL colesterol, conhecido como protetor para o endotélio vascular e na DCV, parece ter papel protetor no

desenvolvimento de câncer de mama. O HDL pela ação antioxidante com redução de radicais livres poderia reduzir o risco de lesão celular e, portanto, da carcinogênese (Melvin *et al.*, 2013). Estudos demonstraram que existe uma relação inversa entre valores de HDL e de IGF-1 (fator de crescimento semelhante à insulina) e o câncer de mama (Christopoulos *et al.*, 2015; Motallebnezhad *et al.*, 2016). Em mulheres tratadas de câncer de mama, a presença da dislipidemia está associada com pior prognóstico (Esposito *et al.*, 2013; Desai *et al.*, 2015). Uma revisão sistemática e metanálise, avaliando o impacto do uso de estatinas na recorrência e mortalidade por câncer no câncer de mama, observou melhor prognóstico oncológico em pacientes com câncer de mama em uso de estatinas após diagnóstico, com benefício na sobrevida livre de recorrência (Manthravadi *et al.*, 2016).

Na linha de raciocínio, onde doenças que promovem estados pró-inflamatórios são capazes de aumentar risco para desenvolvimento de câncer, estudos têm buscado compreender a relação entre a hipertensão arterial sistêmica (HAS) e o diabetes com o câncer de mama (Hardefeldt *et al.*, 2012; Han *et al.*, 2017). Estudo prospectivo avaliando a pressão arterial de 300 mil pacientes por 13.7 anos em que foram diagnosticados 8154 casos de câncer de mama, demonstrou associação significativa entre o câncer de mama e a pressão arterial sistólica e diastólica, sendo que essa associação se mostrou mais consistente na pós menopausa (Christakoudi *et al.*, 2020). Para explicar esse aumento no risco, uma das hipóteses aventadas é que o câncer de mama e a HAS podem utilizar as mesmas vias fisiopatológicas mediadas por tecido adiposo, levando a inflamação crônica e consequentemente aumento no risco de câncer de mama e hipertensão (Han *et al.*, 2017; Li *et al.*, 2018).

O diabetes melitus tipo 2 (DM2) foi identificado como fator de risco independente para o desenvolvimento do câncer de mama, o que aumenta a significância dessa relação

entre perfil metabólico e o câncer de mama (Zhao *et al.*, 2016). Estudo de revisão sistemática e metanálise apontou que o DM2 foi responsável por promover aumento de 23% no risco de desenvolvimento do câncer de mama em mulheres (Zhao *et al.*, 2016). Alguns mecanismos podem explicar a relação entre DM2 e estado de hiperglicemia/hiperinsulinemia e o câncer de mama, e o entendimento destes mecanismos é importante para uma visão mais abrangente da relação entre a disfunção metabólica e o câncer de mama. Essa relação pode ser explicada pela ativação da via da insulina, pela ativação da via do fator de crescimento semelhante à insulina (IGF) e pela regulação de hormônios sexuais (Wolff *et al.*, 2005). Além desses, a hiperglicemia também contribui com níveis elevados de IGF-1 e citocinas pró-inflamatórias que, direta ou indiretamente, colaboram com a proliferação das células neoplásicas (Boyle *et al.*, 2012). Análises de tecido tumoral mamário mostraram maiores níveis de receptor para insulina nas células cancerígenas em relação ao tecido mamário normal, sinalizando para constante predisposição à ativação das vias de crescimento celular e, portanto, capacidade de carcinogênese (Gallagher EJ & LeRoith, 2010). O efeito do diabetes no prognóstico de pacientes com câncer de mama tem sido amplamente investigado (De Bruijn *et al.*, 2013; Zhang *et al.*, 2021). Uma metanálise detectou que o DM2 impactou em aumento nas taxas de mortalidade global em 37% e câncer específica em 17% (De Bruijn *et al.*, 2013). Em outra metanálise, avaliando o efeito do diabetes no prognóstico de aproximadamente 49.000 mulheres tratadas de câncer de mama, observou que a presença de diabetes pré-diagnóstico oncológico foi fator de risco significativo para menor sobrevida global e sobrevida livre de doença (Zhao *et al.*, 2016).

A hiperinsulinemia, como resultado de uma resistência insulínica aumentada, eleva o risco de obesidade e SM, que por si só é um fator independente de risco para o câncer de mama (Boyle *et al.*, 2012). Na abordagem da mulher com câncer de mama é importante

considerar os momentos durante o tratamento em que a hiperinsulinemia e hiperglicemia poderia ser melhor controlada, com o objetivo final de melhorar a saúde geral, pode aumentar a sobrevida do câncer de mama (Yee *et al.*, 2020). Recente metanálise e revisão sistemática incluiu 17 estudos, abrangendo 42.135 sobreviventes de câncer de mama. As estimativas combinadas revelaram que sobreviventes de câncer de mama que apresentavam SM no momento do diagnóstico do câncer de mama apresentaram maior risco de recorrência, mortalidade pelo câncer e menor sobrevida livre de doença em comparação com sobreviventes sem síndrome metabólica. Isso requer a criação de diretrizes clínicas que incluam a avaliação da saúde metabólica para sobreviventes do câncer de mama. Pesquisas futuras devem identificar intervenções eficazes para reduzir a prevalência de SM entre as sobreviventes, a fim de melhorar a saúde metabólica e os desfechos do câncer de mama (Harborg *et al.*, 2025).

#### **1.4. Saúde/Disfunção metabólica na abordagem do câncer de mama**

É fundamental compreender a importância do controle do peso corporal e da melhora da saúde metabólica em mulheres tratadas de câncer de mama. O estímulo ao estilo de vida saudável é uma das maneiras para que se atinja o objetivo, com consequente melhora da alta estima e da qualidade de vida, e possível aumento de sobrevida em mulheres tratadas de câncer de mama (Shaikh *et al.*, 2020). Em metanálise da *Cochrane Library*, avaliando o manejo do peso corporal em mulheres com sobrepeso e obesidade tratadas do câncer de mama, encontrou que intervenções interdisciplinares (incluindo suporte físico, nutricional e psicológico) tiveram impacto positivo na redução do peso corporal e melhora da qualidade de vida (Shaikh *et al.*, 2020). O *National Comprehensive Cancer Network 2021* (NCCN) sugere que todos os pacientes oncológicos devem ser



encorajados a atingir e manter um IMC dentro da normalidade. Contudo, as pacientes que possuem peso adequado devem ser avaliados quanto à saúde metabólica e composição corporal, independentemente do IMC. O *guideline* sugere que o ganho de peso pode induzir a recorrência da doença oncológica e levar a piora da qualidade de vida (NCCN Guidelines, 2021).

O trabalho da equipe multidisciplinar é fundamental para o sucesso do tratamento e adesão ao estilo de vida saudável. Estudo que avaliou a ação da equipe multidisciplinar em 13.722 mulheres com câncer de mama concluiu que a introdução de cuidados multidisciplinares foi associada à melhora da sobrevida das pacientes (Kesson *et al.*, 2012). Outro exemplo da importância dos programas em grupo é o estudo *Women's Health Initiative Dietary Modification*. No primeiro ano da intervenção, o grupo principal recebeu 18 sessões de treinamento intensivo interdisciplinar de modificação comportamental. Os resultados foram impactantes, demonstrando grandes benefícios da dieta com baixo teor de gordura e alta ingestão de vegetais. Com certeza, a preparação do grupo que recebeu a intervenção foi fundamental para o sucesso desse estudo (Chlebowski *et al.*, 2020). Recente metanálise avaliou sistematicamente o impacto de diversas intervenções no estilo de vida na sobrevivência a diferentes tipos de câncer. Melhorias na dieta geral foram benéficas para a mortalidade específica por câncer de mama em 17 estudos de coorte. A prática de qualquer forma de atividade física após o diagnóstico foi associada a melhorias significativas na sobrevida (Rabbani *et al.*, 2025). A sobrevivência ao câncer apresenta desafios significativos em oncologia, com mudanças no estilo de vida cada vez mais reconhecidas como cruciais para modificar os resultados das pacientes após o diagnóstico (Rabbani *et al.*, 2025)

### ***1.5. Justificativa e Hipótese***

Com o aumento da sobrevida das mulheres com câncer de mama, se faz necessário avaliar a saúde metabólica e o entendimento da ocorrência de disfunções metabólicas e o aumento do risco de eventos cardiovasculares. Reconhecidamente a piora da saúde metabólica têm impacto negativo no prognóstico oncológico. O presente estudo, com base nas evidências atuais, apresenta justificativa pela necessidade de avaliarmos mulheres com câncer de mama durante os primeiros dois anos após o diagnóstico e correlacionar a ocorrência das disfunções metabólicas e seu impacto na sobrevida. Nossa hipótese é que mulheres com câncer de mama têm aumento do risco de apresentarem disfunções metabólicas.

## OBJETIVOS

## **2-Objetivos**

### **2.1- Objetivo Geral**

Avaliar o impacto do diagnóstico e tratamento do câncer de mama sobre a saúde metabólica e a sobrevida de mulheres tratadas de câncer de mama.

### **2.2- Objetivos Específicos**

2.2.1. Analisar a composição corporal de mulheres tratadas de câncer de mama.

2.2.2. Avaliar a ocorrência de síndrome metabólica e seus componentes em mulheres tratadas de câncer de mama.

2.2.3. Estudar o impacto da terapia adjuvante sobre a saúde metabólica em mulheres tratadas de câncer de mama.

2.2.4. Analisar o impacto da disfunção metabólica na sobrevida de mulheres tratadas de câncer de mama.

## MÉTODOS

### **3- Métodos**

#### **3.1. Desenho do estudo e Seleção da Amostra**

Trata-se de estudo de coorte prospectivo, de centro único. O grupo populacional foi constituído de pacientes atendidas no Centro de Especialidades e Apoio Diagnóstico (CEAD) do município de Rio Claro/SP, no período de 2021 a 2024. O cálculo do tamanho amostral foi embasado no estudo de Buttros *et al.* que encontraram SM em 50% das mulheres na pós-menopausa tratadas de câncer de mama (Buttros *et al.*, 2019). Considerando essa frequência, com nível de significância de 5% e um erro tipo II de 10% (poder do teste de 90%), foi estimada a necessidade de avaliar, no mínimo, 96 pacientes com câncer de mama. Foram incluídas no grupo de estudo mulheres com: (1) idade  $\geq 40$  anos (2) diagnóstico histológico de câncer de mama; (3) estágio I, II e III; (4) sem doença cardiovascular estabelecida. Foram excluídas mulheres com carcinoma de mama *in situ*, doença metastática, história prévia de outros cânceres e obesidade grau III ( $IMC \geq 40 \text{ kg/m}^2$ ). Todas as voluntárias participantes foram informadas sobre os objetivos da pesquisa, procedimentos e confidencialidade dos dados, sem quaisquer prejuízos para as mesmas. Foi solicitado a assinar um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo I), de acordo com exigência da resolução nº 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde, com a aprovação pelo Comitê de Ética e Pesquisa da FMB-UNESP, número do parecer: 3.493.971, CAAE:1574019.8.0000.5411 (Anexo II).

#### **3.2. Centro de Especialidades e Apoio Diagnóstico (CEAD)**

O CEAD recebe os casos que necessitam de atendimento especializado em diferentes áreas. As pacientes são encaminhadas das Unidades Básicas de Saúde e Programas de Saúde da Família. Todas as mulheres do município de Rio Claro e microrregião, usuárias do SUS e com diagnóstico histológico de câncer de mama são atendidas pelos profissionais do CEAD.

A equipe foi composta por:

1-Mastologista: responsável pelo acolhimento e por noticiar o diagnóstico do câncer de mama, sendo solicitado o estadiamento da doença (quando indicado) e painel imunohistoquímico. A paciente foi encaminhada para a Santa Casa de Rio Claro para definição da conduta e tratamento oncológico. Este é o responsável pelas orientações da saúde geral ao longo do seguimento.

2-Nutricionista: avaliou todas as pacientes do estudo. O atendimento clínico foi individual e realizado o diagnóstico nutricional pela anamnese alimentar detalhada, exame físico direcionado, exames séricos gerais e recordatório alimentar. Após foi orientado um plano alimentar.

3- Psicóloga: atendeu todas as pacientes após a primeira consulta com o mastologista, quando recebem o diagnóstico do câncer de mama. Nessa consulta foi realizada o acolhimento do primeiro impacto do diagnóstico e o entendimento do processo de descobrimento da doença e autocuidado. O acompanhamento foi facultativo, à escolha da paciente. A abordagem psicológica foi realizada com base na análise do comportamento.

### **3.3. Metodologia**

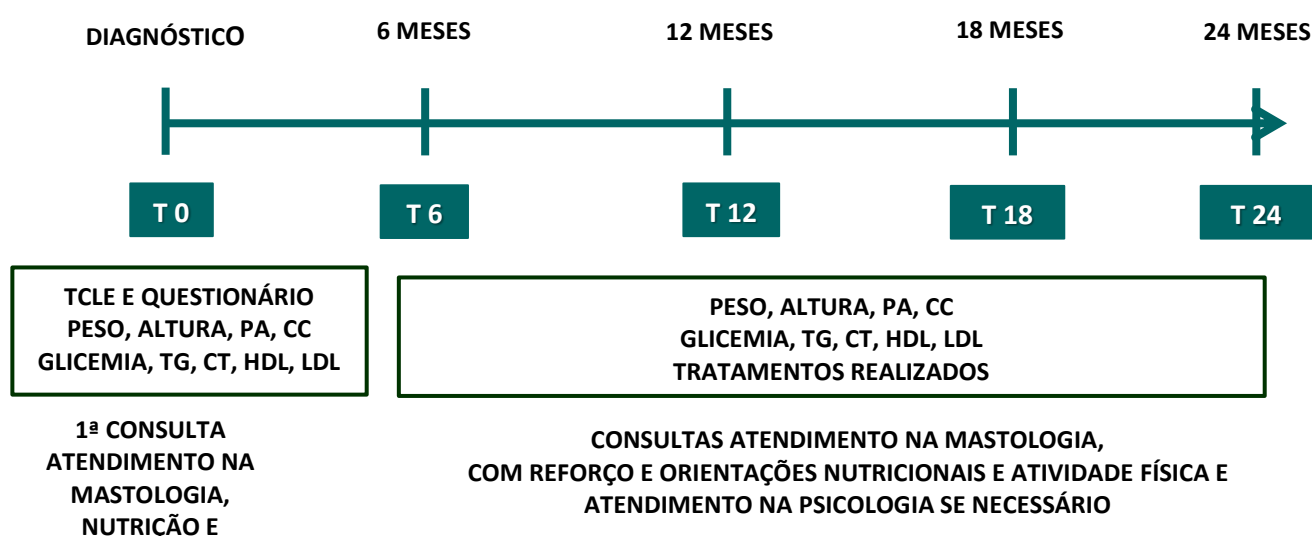
No presente estudo foram analisadas as seguintes variáveis: idade (anos), menopausa (sim ou não), uso de terapia hormonal (TH) da menopausa prévia (sim/não), antecedente familiar de DCV (sim/não), atividade física (sim ou não) e pressão arterial (mmHg). A medida da pressão arterial foi aferida no braço direito, com a paciente sentada com o antebraço apoiado no nível do precórdio, palma da mão para cima, com uso de esfigmomanômetro aneróide padrão. Foram consideradas ativas as mulheres que praticam exercícios físicos aeróbicos de intensidade moderada, pelo menos 150–300 minutos ou pelo

menos 75–150 minutos de atividade física aeróbica de intensidade vigorosa ou exercícios de resistência, durante a semana (WHO, 2020). Antecedente familiar de DCV aterosclerótica foi definido como parente de primeiro/segundo grau diagnosticados com infarto agudo do miocárdio (IAM) ou acidente vascular cerebral (AVC) (Grundy *et al.*, 2019). Foram consideradas com síndrome metabólica (SM) as mulheres que apresentarem três ou mais critérios diagnósticos propostos pelo US National Cholesterol Education Program / Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III, 2001): circunferência da cintura (CC) > 88 cm; triglicerídeos (TG)  $\geq 150$  mg/dL; HDL colesterol < 50mg/dl; pressão arterial sistêmica  $\geq 130/85$  mmHg; glicose > 100 mg/dL ou sob terapia.

Foram obtidos os seguintes dados para avaliação antropométrica: peso, altura, índice de massa corpórea (IMC=peso / altura<sup>2</sup>) e circunferência da cintura (CC). Para a mensuração do peso, foi utilizada balança antropométrica eletrônica, tipo plataforma da marca Filizola®, graduada a cada 100g, capacidade até 150 kg, com precisão de 0,1 kg, com a paciente descalça e mínimo de roupa. A altura foi determinada em estadiômetro vertical afixado a balança, com precisão de 0,1cm, com a paciente em posição ortostática, com braços ao lado do corpo, cabeça orientada à frente, descalça, mantendo os pés juntos e em inspiração profunda. Foram empregados os critérios da *World Health Organization* de 2002 para classificação das pacientes conforme o IMC: menor que 18,5kg/m<sup>2</sup> - baixo peso, de 18,5-24,9kg/m<sup>2</sup> - normal, de 25- 29,9kg/m<sup>2</sup> -sobrepeso, de 30-34,9kg/m<sup>2</sup> - obesidade grau I, de 35-39,9kg/m<sup>2</sup> – obesidade grau II e  $\geq 40$ kg/m<sup>2</sup> - obesidade grau III. Para a medida da circunferência da cintura foi empregada o ponto médio entre a última costela e a crista ilíaca, por meio de fita métrica inextensível milimetrada e com escala de 0,5cm, com a paciente em posição ortostática; sendo considerada aumentada a medida acima de 88 cm (NCEP-ATP III, 2001).



Foram considerados como critérios na avaliação da saúde/disfunção metabólica: presença de obesidade ( $\text{IMC} \geq 30\text{kg/m}^2$ ),  $\text{PA} \geq 130 \times 85\text{mmHg}$ ,  $\text{TG} \geq 150\text{mg/dL}$ ,  $\text{HDL} < 50\text{mg/dL}$ , glicemia  $> 100\text{mg/dL}$  e a presença da SM. As avaliações clínicas e laboratoriais foram realizadas em cinco momentos: primeira consulta (T0m), seis meses (T6m), 12 meses (T12m), 18 meses (T18m) e 24 meses (T24m) (**Figura 1**).



**Figura1.** Delineamento do estudo, apresentando as avaliações iniciais e após 6, 12, 18 e 24 meses de seguimento.

PA, pressão arterial; CC, circunferência da cintura; TG, triglicerídeos; CT, colesterol total.

### 3.4. Análise Bioquímica

Para a realização dos exames laboratoriais, as pacientes foram orientadas a realizar jejum de 12 horas. Por meio de punção venosa, em sistema fechado a vácuo (*Vacutainer®*, *England*) foram obtidos 10 ml de sangue diretamente em tubos a seco (10 ml) com gel separador de soro. Ao final de cada coleta foram centrifugadas por 10 min (3.000 rpm). O tubo com o soro obtido seguiu para dosagens bioquímicas imediatas. Foi realizada avaliação do perfil lipídico e glicídico pela mensuração do colesterol total (CT), HDL, LDL, triglicerídeos

(TG) e glicose. Todas as dosagens sanguíneas foram realizadas na primeira consulta e repetidos após 6, 12, 18 e 24 meses. As mensurações de CT, HDL, TG e glicose foram processadas pelo analisador bioquímico automático RAXT (*Technicon®*, USA) e quantificadas pelo método colorimétrico, utilizando reagentes comerciais específicos (*Sera-Pak®*, Bayer, USA). O método é linear até 800mg/dL para TG e 900mg/dL para CT. O LDL foi calculado pela fórmula de Friedewald, que apresenta limitação de uso quando valores de TG ultrapassam 400mg/dL. O LDL foi obtido subtraindo-se o valor do CT da soma do HDL e do TG dividido por cinco. Os valores considerados ótimos foram: CT <200 mg/dL, HDL >50mg/dL, LDL <100 mg/dL, TG <150 mg/dL e glicose <100mg/dL (NCEP-ATP III, 2001).

### **3.5. Dados Oncológicos**

A partir da análise dos prontuários foram obtidos os seguintes dados: diagnóstico histopatológico do câncer de mama, grau histológico, *status* de receptor hormonal (receptor de estrogênio, RE; receptor de progesterona, RP), *status* do receptor do fator de crescimento epidérmico humano-2 (HER2), atividade proliferativa epitelial (Ki67), estágio do tumor, e tratamentos realizados (cirurgia, radioterapia, quimioterapia e endocrinoterapia). O diâmetro do tumor foi obtido a partir dos laudos histopatológicos; e o grau histológico graduado em grau I (bem diferenciado), II (moderadamente diferenciado) e III (indiferenciado), de acordo com o método proposto por Elston & Ellis, que utiliza como critérios os aspectos arquiteturais, o grau de diferenciação nuclear e o índice mitótico. O estadiamento patológico do tumor foi definido de acordo com a 8ª edição do *American Joint Committee on Cancer* (AJCC), sistema TNM (tamanho do tumor, *status* linfonodal, metástase), sendo: estágio 0 (TisN0M0), estágio I (T1N0M0), estágio IIA (T0N1M0, T1N1M0 e T2N0M0), estágio IIB (T2N1M0 e T3N0M0), estágio IIIA (T0N2M0, T1N2M0, T2N2M0,

T3N1M0 e T3N2M0), estágio IIIB (T4N0M0, T4N1M0 e T4N2M0), estágio IIIC (qualquer TN3M0) e estágio IV (qualquer T qualquer N M1) (Amin et al, 2017)

O perfil de RE, RP, HER e Ki67 foi determinado pela técnica de imunohistoquímica (IQ) utilizando blocos de tecido, segundo recomendação dos Kits empregados (DakoCytomation®, Glostrup, Denmark). Após avaliação imunohistoquímica, os tumores foram agrupados em nenhum, baixa, média ou alta expressão de RE, RP e Ki67, utilizando intervalos de 0-1%, 2-10%, 11-50% e 51-100% de núcleos positivos. Para os receptores de estrogênio e progesterona foram considerados positivos quando houve marcação nuclear em mais de 1% das células tumorais (Hammond et al, 2010). Para o Ki67, como não existe consenso na literatura em relação à positividade, foi considerado positivo se mais de 14% das células tumorais estivessem marcadas (Goldhirsch et al, 2013). Para análise do HER2 foi utilizado critérios da ASCO (Wolff et al, 2014), sendo 0 sem marcação de membrana, 1+ marcação parcial de membrana, 2+ marcação completa de membrana, fraca ou moderada em mais de 10% das células tumorais e 3+ marcação completa e intensa de membrana em mais de 10% das células tumorais. A amplificação do gene HER2 foi testada por hibridação *in situ* fluorescente (FISH) quando a imunohistoquímica resultou em escore 2+ (Dowsett et al, 2003). De acordo com o perfil imunohistoquímico, os tumores foram agrupados em cinco subtipos: Luminal A (RE +, RP +, HER-2 - e Ki-67 <14%); Luminal B HER-2 - (RE+, RP+ ou -, HER-2 - e Ki-67 ≥14%); Luminal B HER-2 + (RE+, RP+ ou -, HER-2 + e qualquer Ki-67); Não-luminal HER-2 (RE -, RP -, HER2 + e qualquer Ki-67) e Triplo-negativo (RE-, RP-, HER2- e qualquer Ki-67) (Goldhirsch A *et al.*, 2011).

### **3.6. Análise Estatística**

As variáveis foram analisadas quanto à normalidade de distribuição pelo Teste de

Shapiro-Wilk e a homogeneidade pelo Teste de Levene. A distribuição das variáveis contínuas foi verificada por meio da visualização de histogramas e gráficos Q-Q. Os valores foram descritos como média  $\pm$  desvio padrão / mediana e intervalo interquartil para variáveis contínuas a depender da distribuição. Variáveis categóricas foram descritas em frequência e porcentagem. As diferenças entre os valores, ao longo do tempo, das variáveis IMC, CC, CT, HDL, LDL, TG, glicose e PA foram verificadas por meio do teste não-paramétrico de Kruskal-Wallis. A presença ou não de disfunção metabólica foi verificada através da criação de um modelo logístico misto, com as variáveis IMC, CC, CT, HDL, LDL, TG e glicose como efeitos fixos e o ID de cada paciente como efeito aleatório. Os valores foram expressos em *odds ratio* e os respectivos intervalos de confiança foram calculados. A ocorrência ou não de síndrome metabólica e de seus indicadores foi analisada pelo teste de *Cochran's Q*. O impacto das variáveis endocrinoterapia, quimioterapia e radioterapia na presença de disfunção metabólica foi verificado através de regressões logísticas univariadas. Na comparação entre os grupos de mulheres que morreram versus as sobreviventes foram utilizados os testes de Wilcoxon rank sum ou Pearson's Chi-squared. A análise de sobrevivência foi realizada utilizando o método de Kaplan-Meier, com a variável tempo em anos e a variável evento como óbito. O teste log-rank foi utilizado para comparar as curvas de sobrevivência entre os pacientes com e sem síndrome metabólica. A análise de risco proporcional de Cox foi utilizada para avaliar a associação entre síndrome metabólica bem como os seus componentes individualmente e o tempo até o evento, ajustado pela idade e tipo de tratamento realizado. Os resultados foram expressos como hazard ratio (HR) e intervalos de confiança (IC) de 95%. Os testes estatísticos foram bilaterais e o nível de significância adotado foi de 5%. O software utilizado para as análises foi o R, versão 4.4.2 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, 2024).

## RESULTADOS

## **4- RESULTADOS**

### **4.1- Artigo original**

**Avaliação da saúde metabólica e o impacto na sobrevivência de mulheres com  
câncer de mama: uma coorte prospectiva**

*Vanildo Prado, Daniel Buttros, Eliana Aguiar Petri Nahas*

## Resumo

**Objetivo:** Avaliar a saúde metabólica e o impacto na sobrevida de mulheres com câncer de mama.

**Metodos:** Estudo de coorte prospectivo, de centro único, que incluiu mulheres com idade  $\geq 40$  anos e diagnóstico recente de câncer de mama (estádios I-III), e acompanhadas por dois anos, com avaliações clínicas, antropométricas (índice de massa corpórea/IMC e circunferência da cintura/ CC) e laboratoriais (colesterol total, HDL, LDL, triglicerídeos/TG e glicemia) realizadas em cinco momentos (inicial, 6, 12, 18 e 24 meses). Foram considerados critérios na avaliação da saúde/disfunção metabólica: obesidade ( $\text{IMC} \geq 30\text{kg/m}^2$ ), pressão arterial elevada ( $\text{PA} \geq 130 \times 85\text{mmHg}$ ), triglicerídeos ( $\text{TG} \geq 150\text{mg/dL}$ ),  $\text{HDL} < 50\text{mg/dL}$ , glicemia  $> 100\text{mg/dL}$  e a presença da síndrome metabólica (SM, critérios do NCEP-ATPIII). As pacientes foram submetidas a avaliação interdisciplinar com orientações sobre estilo de vida no momento do diagnóstico, e seguimento oncológico na rotina do serviço. As análises estatísticas incluíram testes não paramétricos, regressão logística e análise de sobrevivência de Kaplan-Meier.

**Resultados:** Foram elegíveis 165 mulheres, das quais 39 abandonaram o seguimento. Na análise inicial foram incluídas 126 mulheres, média de idade de  $59,0 \pm 12,0$  anos e IMC de  $29,7 \pm 5,8\text{ kg/m}^2$ , tumores em estádios I e II em 91%, axila negativa em 71% e subtipos luminais em 79%. No seguimento de 2 anos foi observado entre os indicadores da disfunção metabólica, redução significativa na ocorrência de mulheres com disglycemia ( $p=0,04$ ), com PA sistólica elevada ( $p<0,001$ ) e com valores reduzidos de HDL ( $p=0,03$ ). Não houve diferença na ocorrência da obesidade ( $p=0,70$ ), no aumento da cintura ( $p=0,09$ ), na hipertrigliceridemia ( $p=0,08$ ), na PA diastólica  $\geq 85\text{ mmHg}$  ( $p=0,30$ ) e na presença de SM, que

ocorreu em 45% das mulheres no diagnóstico do câncer da mama ( $p=0,40$ ). Regressões logísticas univariadas não demonstraram impacto das variáveis hormonioterapia, quimioterapia e radioterapia na presença de disfunções metabólicas ( $p>0,05$ ). Durante o acompanhamento, 15 pacientes evoluíram a óbito, que apresentaram no momento do diagnóstico maior prevalência de SM (73% versus 41%,  $p=0,020$ ) e valores mais elevados de glicose ( $p=0,021$ ) quando comparadas as sobreviventes. A presença de SM foi associada a menor sobrevida ( $p=0,021$ ), com *Hazard Ratio* de 9,09 (IC 95%: 1,73-47,9).

**Conclusões:** A SM apresentou alta prevalência em mulheres com câncer de mama e foi associada a menor sobrevida. O seguimento interdisciplinar e as orientações de estilo de vida saudável repercutiram positivamente na saúde metabólica sobre a glicemia, nos valores de HDL e na pressão arterial, sem alterações na ocorrência de obesidade e SM.

**Palavras-chave:** Câncer de mama; Síndrome Metabólica; Sobrevida.

## **Abstract**

**Objective:** To evaluate the metabolic health and its impact on the survival of women with breast cancer.

**Methods:** A single-center, prospective cohort study was conducted, including women aged  $\geq 40$  years with a recent diagnosis of breast cancer (stages I-III), and followed for two years. Clinical, anthropometric (body mass index/BMI and waist circumference/WC), and laboratory assessments (total cholesterol, HDL, LDL, triglycerides/TG, and glycemia) were performed at five time points (baseline, 6, 12, 18, and 24 months). Criteria for evaluating metabolic health/dysfunction included: obesity (body mass index,  $BMI \geq 30\text{kg/m}^2$ ), elevated blood pressure ( $BP \geq 130 \times 85\text{mmHg}$ ), triglycerides ( $TG \geq 150\text{mg/dL}$ ),  $HDL < 50\text{mg/dL}$ , glycemia



> 100mg/dL, and the presence of metabolic syndrome (MS, NCEP-ATPIII criteria). Patients underwent interdisciplinary evaluation with lifestyle guidance at diagnosis and oncological follow-up as part of routine service. Statistical analyses included non-parametric tests, logistic regression, and Kaplan-Meier survival analysis.

**Results:** A total of 165 women were eligible, of whom 39 dropped out of the follow-up. The initial analysis included 126 women, with a mean age of  $59.0 \pm 12.0$  years and a BMI of  $29.7 \pm 5.8$  kg/m<sup>2</sup>. Tumors were in stages I and II in 91%, axilla negative in 71%, and luminal subtypes in 79%. During the 2-year follow-up, among the indicators of metabolic dysfunction, a significant reduction was observed in the occurrence of women with dysglycemia ( $p=0.04$ ), elevated systolic BP ( $p<0.001$ ), and reduced HDL values ( $p=0.03$ ). There was no difference in the occurrence of obesity ( $p=0.70$ ), increased waist circumference ( $p=0.09$ ), hypertriglyceridemia ( $p=0.08$ ), diastolic BP  $\geq 85$  mmHg ( $p=0.30$ ), or the presence of MS, which occurred in 45% of women at breast cancer diagnosis ( $p=0.40$ ). Univariate logistic regressions did not show an impact of hormone therapy, chemotherapy, and radiotherapy on the presence of metabolic dysfunctions ( $p>0.05$ ). During follow-up, 15 patients died, who at diagnosis had a higher prevalence of MS (73% versus 41%,  $p=0.020$ ) and higher glucose values ( $p=0.021$ ) compared to survivors. The presence of MS was associated with lower survival ( $p=0.021$ ), with a Hazard Ratio of 9.09 (95% CI: 1.73-47.9).

**Conclusions:** MS showed high prevalence in women with breast cancer and was associated with lower survival. Interdisciplinary follow-up and healthy lifestyle guidance had a positive impact on metabolic health regarding glycemia and HDL values, and blood pressure, without changes in the occurrence of obesity and MS.

**Keywords:** Breast cancer; Metabolic syndrome; Survival.

## Introdução

O câncer de mama é importante causa de morbidade e mortalidade no mundo. A Organização Mundial de Saúde (OMS), através de seu observatório global para câncer (GLOBOCAN), estimou aproximadamente 2,3 milhões de novos casos de câncer de mama em mulheres para o ano de 2022<sup>1</sup>. O diagnóstico precoce do câncer de mama possibilitado pelo programa de rastreamento associado aos tratamentos atuais permitiu o aumento significativo de sobrevida das pacientes<sup>2</sup>. Os avanços nos tratamentos oncológicos além de promoverem melhores taxas de sobrevida e maior expectativa de vida às mulheres com diagnóstico de câncer, melhoraram o entendimento da relação entre a saúde metabólica, o câncer de mama e o prognóstico oncológico<sup>3,4</sup>. Acredita-se que um perfil de risco metabólico, demonstrado pela presença de disfunção metabólica, seja não somente um dos fatores de risco modificáveis mais importantes para o desenvolvimento de câncer de mama, mas também importante fator para desfecho oncológico e sobrevida global<sup>5</sup>.

A disfunção metabólica é definida pelo diagnóstico de síndrome metabólica (SM) ou qualquer número de seus critérios, e/ou pela presença de biomarcadores inflamatórios<sup>6</sup>. Determinar o impacto da disfunção metabólica na recorrência e mortalidade pode ser imperativo para projetar intervenções para melhorar o prognóstico em sobreviventes de câncer<sup>6</sup>. Estudos tem incorporado a saúde metabólica e a composição corporal na avaliação do risco de câncer de mama de forma mais abrangente<sup>7,8</sup>, revelando proporção substancial de mulheres que pode ter risco aumentado de câncer de mama devido à disfunção metabólica e/ou excesso de adiposidade<sup>9,10</sup>. Park *et al* categorizaram 50.884 mulheres (35-74 anos) de acordo com a saúde metabólica e o peso, usando os componentes associados à SM. As mulheres consideradas metabolicamente não saudáveis com qualquer anormalidade

metabólica apresentaram maior risco de câncer de mama em comparação a mulheres metabolicamente saudáveis e com peso normal<sup>11</sup>.

A SM tem sido cada vez mais associada a desfechos desfavoráveis em diversos tipos de câncer, incluindo o câncer de mama<sup>12,13</sup>. Estudos recentes têm demonstrado que a presença de SM em pacientes com câncer de mama está relacionada a aumento significativo no risco de mortalidade por todas as causas e mortalidade específica por câncer de mama, especialmente em mulheres na pós-menopausa e com subtipos tumorais luminais<sup>12,14,15</sup>. Isso requer a criação de diretrizes clínicas que incluam a avaliação da saúde metabólica para sobreviventes do câncer de mama. Pesquisas futuras devem identificar intervenções eficazes para reduzir a prevalência de SM entre as sobreviventes, a fim de melhorar a saúde metabólica e os desfechos do câncer de mama<sup>15</sup>.

É fundamental compreender a importância do controle do peso corporal e da melhora da saúde metabólica em mulheres tratadas de câncer de mama. O estímulo ao estilo de vida saudável é uma das maneiras para que se atinja o objetivo, com consequente melhora da qualidade de vida, e possível aumento de sobrevida em mulheres tratadas de câncer de mama<sup>16</sup>. O trabalho da equipe multidisciplinar é fundamental para o sucesso do tratamento e adesão ao estilo de vida saudável. Estudo que avaliou a ação da equipe multidisciplinar em 13.722 mulheres com câncer de mama concluiu que a introdução de cuidados multidisciplinares foi associada à melhora da sobrevida das pacientes<sup>17</sup>. A sobrevivência ao câncer apresenta desafios significativos em oncologia, com mudanças no estilo de vida cada vez mais reconhecidas como cruciais para modificar os resultados das pacientes após o diagnóstico<sup>18</sup>.

Com o aumento da sobrevida das mulheres com câncer de mama, se faz necessário avaliar a saúde metabólica e o entendimento da ocorrência de disfunções metabólicas.

Reconhecidamente a piora da saúde metabólica têm impacto negativo no prognóstico oncológico<sup>15</sup>. O presente estudo, com base nas evidências atuais, apresenta justificativa pela necessidade de avaliarmos a saúde metabólica de mulheres com câncer de mama durante os primeiros dois anos após o diagnóstico. Assim, o objetivo deste estudo foi avaliar a saúde metabólica e o impacto na sobrevida de mulheres com câncer de mama.

## **Métodos**

### ***Desenho do estudo e Seleção da Amostra***

Trata-se de estudo de coorte prospectivo, de centro único. O grupo populacional foi constituído de mulheres com câncer de mama atendidas no Centro de Especialidades e Apoio Diagnóstico (CEAD) do município de Rio Claro/SP, no período de 2021 a 2024. O cálculo do tamanho amostral foi embasado no estudo de Buttros *et al.* que encontraram SM em 50% das mulheres na pós-menopausa tratadas de câncer de mama<sup>19</sup>. Considerando essa frequência, com nível de significância de 5% e um erro tipo II de 10% (poder do teste de 90%), foi estimada a necessidade de avaliar, no mínimo, 96 pacientes com câncer de mama. Foram incluídas no grupo de estudo mulheres com: (1) idade  $\geq 40$  anos (2) diagnóstico histológico de câncer de mama; (3) estágio I, II e III; (4) sem doença cardiovascular estabelecida. Foram excluídas mulheres com carcinoma de mama *in situ*, doença metastática e história prévia de outros cânceres.

Todas as participantes foram atendidas pela equipe interdisciplinar do CEAD, conforme rotina do serviço, sem intervenção específica para este estudo. A equipe foi composta por: 1- mastologista, responsável pelas consultas no momento do diagnóstico e durante o tratamento oncológico; 2- nutricionista, que realizou avaliação nutricional inicial e orientação alimentar; 3- psicóloga, que realizou o acolhimento do impacto do diagnóstico

do câncer e o entendimento do processo de descobrimento da doença. O tempo de seguimento foi de 2 anos. As avaliações clínicas e laboratoriais foram realizadas em cinco momentos: 0 (primeira consulta), 6, 12, 18 e 24 meses. Todas as avaliações clínicas foram realizadas pelo mesmo pesquisador (Prado, V). Para todas as pacientes selecionadas foram esclarecidos os objetivos e procedimentos a que seriam submetidas, e solicitadas às assinaturas do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da FMB- UNESP.

### ***Dados Clínicos***

No presente estudo foram coletados, por meio de entrevista individual, as seguintes variáveis clínicas: idade (anos), menopausa (sim ou não), uso de terapia hormonal (TH) da menopausa prévia (sim/não), antecedente familiar de DCV (sim/não), atividade física (sim ou não) e pressão arterial (mmHg). Foram consideradas ativas as mulheres que praticavam exercícios físicos aeróbicos de intensidade moderada, pelo menos 150–300 minutos ou pelo menos 75–150 minutos de atividade física aeróbica de intensidade vigorosa ou exercícios de resistência, durante a semana<sup>20</sup>. Foram consideradas com SM as mulheres que apresentavam três ou mais critérios diagnósticos propostos pelo US National Cholesterol Education Program / Adult Treatment Panel III<sup>21</sup>: circunferência da cintura (CC) > 88 cm; triglicerídeos (TG) ≥150 mg/dL; HDL colesterol < 50mg/dl; pressão arterial (PA) ≥130/85 mmHg; glicose > 100 mg/dL ou sob terapia. Foram obtidos os seguintes dados para avaliação antropométrica: peso, altura, índice de massa corpórea ( $IMC = \text{peso} / \text{altura}^2$ ) e circunferência da cintura (CC). Foram empregados os critérios da *World Health Organization* de 2002 para classificação das pacientes conforme o IMC: ≤ 24,9 kg/m<sup>2</sup> normal, de 25 a 29,9 kg/m<sup>2</sup> sobrepeso e ≥ 30 kg/m<sup>2</sup> obesidade. Para a medida da circunferência da cintura foi

empregada o ponto médio entre a última costela e a crista ilíaca, com a paciente em posição ortostática; sendo considerada aumentada a medida acima de 88 cm<sup>21</sup>. Foram considerados como critérios na avaliação da saúde/disfunção metabólica: presença de obesidade (IMC  $\geq$  30kg/m<sup>2</sup>), PA  $\geq$  130x85mmHg, TG  $\geq$ 150mg/dL, HDL <50mg/dl, glicemia >100mg/dl e a presença da SM.

### ***Análise Bioquímica***

Para a realização dos exames laboratoriais, as pacientes foram orientadas a realizar jejum de 12 horas. Foi realizada avaliação do perfil lipídico e glicídico pela mensuração do colesterol total (CT), HDL, LDL, triglicerídeos (TG) e glicose. Todas as dosagens sanguíneas foram realizadas na primeira consulta e repetidos após 6, 12, 18 e 24 meses. As mensurações de CT, HDL, TG e glicose foram processadas pelo analisador bioquímico automático RAXT (*Technicon*®, USA) e quantificadas pelo método colorimétrico, utilizando reagentes comerciais específicos (*Sera-Pak*®, *Bayer*, USA). O LDL foi calculado pela fórmula de Friedewald, que apresenta limitação de uso quando valores de TG ultrapassam 400mg/dL. O LDL foi obtido subtraindo-se o valor do CT da soma do HDL e do TG dividido por cinco. Os valores considerados ótimos foram: CT <200 mg/dL, HDL >50mg/dL, LDL <100 mg/dL, TG <150 mg/dL e glicose <100mg/dL<sup>21</sup>.

### ***Dados Oncológicos***

A partir da análise dos prontuários foram obtidos os seguintes dados: diagnóstico histopatológico do câncer de mama, grau histológico, *status* de receptor hormonal (receptor de estrogênio, RE; receptor de progesterona, RP), *status* do receptor do fator de crescimento epidérmico humano-2 (HER2), atividade proliferativa epitelial (Ki67), estágio do tumor, e

tratamentos realizados (cirurgia, radioterapia, quimioterapia e endocrinoterapia). O diâmetro do tumor foi obtido a partir dos laudos histopatológicos; e o grau histológico graduado em grau I (bem diferenciado), II (moderadamente diferenciado) e III (indiferenciado). O estadiamento patológico do tumor foi definido de acordo com a 8ª edição do *American Joint Committee on Cancer* (AJCC), sistema TNM (tamanho do tumor, *status* linfonodal, metástase), sendo: estágio 0 (TisN0M0), estágio I (T1N0M0), estágio IIA (TON1M0, T1N1M0 e T2N0M0), estágio IIB (T2N1M0 e T3N0M0), estágio IIIA (TON2M0, T1N2M0, T2N2M0, T3N1M0 e T3N2M0), estágio IIIB (T4N0M0, T4N1M0 e T4N2M0), estágio IIIC (qualquer TN3M0) e estágio IV (qualquer T qualquer N M1) (Amin et al, 2017). O perfil de RE, RP, HER e Ki67 foi determinado pela técnica de imunohistoquímica (IQ) utilizando blocos de tecido, segundo recomendação dos Kits empregados (DakoCytomation®, Glostrup, Denmark). De acordo com o perfil imunohistoquímico, os tumores foram agrupados em cinco subtipos: Luminal A (RE +, RP +, HER-2 - e Ki-67 <14%); Luminal B HER-2 - (RE+, RP+ ou -, HER-2 - e Ki-67 ≥14%); Luminal B HER-2 + (RE+, RP+ ou -, HER-2 + e qualquer Ki-67); Não-luminal HER-2 (RE -, RP -, HER2 + e qualquer Ki-67) e Triplo-negativo (RE-, RP-, HER2- e qualquer Ki-67)<sup>22</sup>.

### ***Análise Estatística***

As variáveis foram analisadas quanto à normalidade de distribuição pelo Teste de Shapiro-Wilk e a homogeneidade pelo Teste de Levene. A distribuição das variáveis contínuas foi verificada por meio da visualização de histogramas e gráficos Q-Q. Os valores foram descritos como média  $\pm$  desvio padrão / mediana e intervalo interquartil para variáveis contínuas a depender da distribuição. Variáveis categóricas foram descritas em frequência e porcentagem. As diferenças entre os valores, ao longo do tempo, das variáveis IMC, CC, CT,

HDL, LDL, TG, glicose e PA foram verificadas por meio do teste não-paramétrico de Kruskal-Wallis. A presença ou não de disfunção metabólica foi verificada através da criação de um modelo logístico misto, com as variáveis IMC, CC, CT, HDL, LDL, TG e glicose como efeitos fixos e o ID de cada paciente como efeito aleatório. Os valores foram expressos em *odds ratio* e os respectivos intervalos de confiança foram calculados. A ocorrência ou não de síndrome metabólica e de seus indicadores foi analisada pelo teste de *Cochran's Q*. O impacto das variáveis endocrinoterapia, quimioterapia e radioterapia na presença de disfunção metabólica foi verificado através de regressões logísticas univariadas. Na comparação entre os grupos de mulheres que morreram versus as sobreviventes foram utilizados os testes de Wilcoxon rank sum ou Pearson's Chi-squared. A análise de sobrevivência foi realizada utilizando o método de Kaplan-Meier, com a variável tempo em anos e a variável evento como óbito. O teste log-rank foi utilizado para comparar as curvas de sobrevivência entre os pacientes com e sem SM. A análise de risco proporcional de Cox foi utilizada para avaliar a associação entre SM bem como os seus componentes individualmente e o tempo até o evento, ajustado pela idade e tipo de tratamento realizado. Os resultados foram expressos como hazard ratio (HR) e intervalos de confiança (IC) de 95%. Os testes estatísticos foram bilaterais e o nível de significância adotado foi de 5%. O software utilizado para as análises foi o R, versão 4.4.2 (*R Foundation for Statistical Computing*, Vienna, Austria, 2024).

## **Resultados**

Foram consideradas elegíveis ao estudo 185 mulheres, das quais 165 foram recrutadas, com 39 exclusões por solicitação de saída do estudo devido impossibilidade de comparecer, com inclusão de 126 pacientes. No seguimento, 15 pacientes evoluíram a óbito, finalizando 111 mulheres que completaram 2 anos (**Figura 1**). No momento inicial, as

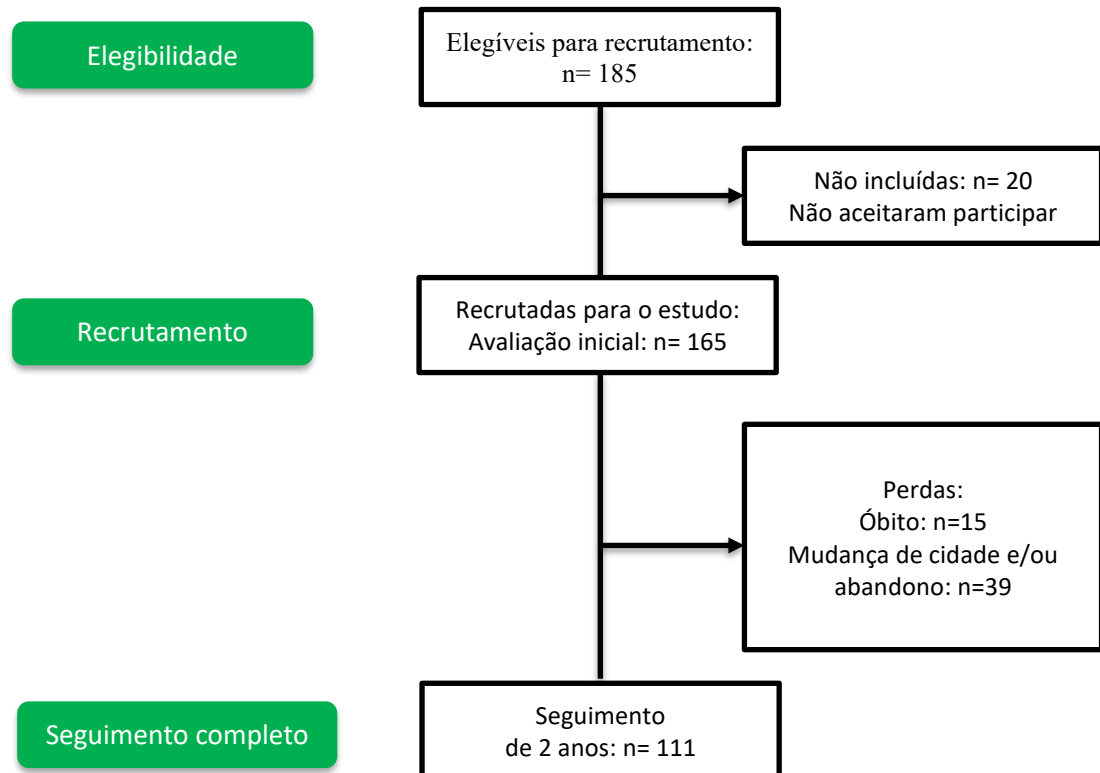


pacientes apresentavam média de idade de  $59,0 \pm 12,0$  anos e IMC  $29,7 \pm 5,8$  kg/m<sup>2</sup>, sendo que 90% estavam na pós-menopausa, 19% usuárias prévias de terapia hormonal da menopausa, 17% tabagistas e 83% sedentárias (**Tabela 1**). O perfil tumoral luminal foi o mais prevalente (79%), com 46% tumores  $\leq 2$ cm, 91% em estádios I ou II, e axilas negativas em 71% das mulheres. Em relação ao tratamento realizado, 79% foram submetidas à cirurgia conservadora, 75% realizaram radioterapia e 56% quimioterapia e 70% são usuárias de endocrinoterapia (**Material suplementar 1**).

No seguimento de dois anos, houve aumento significativo dos valores medianos de HDL ( $p=0,003$ ) e redução da pressão arterial sistólica ( $p=0,010$ ) e pressão arterial média ( $p=0,045$ ). Não foram observadas diferenças nos valores medianos do IMC, CC, CT, LDL e glicemia (**Tabela 2**). Na avaliação da saúde metabólica entre mulheres que completaram os 2 anos, foi observada entre os indicadores da disfunção metabólica, redução significativa na ocorrência de mulheres com glicemia  $\geq 100$  mg/dl (27% no momento inicial para 20% no final,  $p=0,04$ ), com PA sistólica  $\geq 130$  mmHg (77% no momento inicial para 58% no final,  $p<0,001$ ) e com valores de HDL  $< 50$  mg/dl (32% no momento inicial para 24% no final,  $p=0,03$ ) (**Figura 2**). Não houve diferença na ocorrência da obesidade ( $p=0,70$ ), no aumento da cintura ( $p=0,09$ ), na hipertrigliceridemia ( $p=0,09$ ), na PA diastólica  $\geq 85$  mmHg ( $p=0,30$ ) e na presença de SM, que ocorreu em 45% das mulheres no diagnóstico do câncer da mama e em 42%, 37%, 36% e 35% nas avaliações de seis, 12, 18 e 24 meses, respectivamente ( $p=0,40$ ) (**Figura 2**). Regressões logísticas univariadas não demonstraram impacto das variáveis endocrinoterapia (OR 1,11, IC 95% 0,43-3,00,  $p=0,80$ ), quimioterapia (OR 1,22, IC 95% 0,55-2,71,  $p=0,60$ ), e radioterapia (OR 1,33, IC 95% 0,48-4,05,  $p=0,60$ ) sobre a ocorrência de disfunções metabólicas ( $p>0,05$ ) (**Material suplementar 2**).

Durante os dois anos de seguimento, um total de 15 mulheres (11,9%) evoluíram a

óbito, sendo 11 pelo câncer de mama e 4 por outras causas (infarto agudo do miocárdio, crise hipertensiva, hematemese e pneumonia) (**Material suplementar 1**). Na avaliação do perfil clínico inicial dessas pacientes foi observado maior prevalência de SM (73% versus 41%,  $p=0,02$ ) e valores medianos mais elevados de glicose (114 mg/dl versus 99 mg/dl,  $p=0,021$ ) comparadas as sobreviventes. Demais variáveis avaliadas não apresentaram diferenças significativas ( $p>0,05$ ) (**Tabela 3**). Foi observado que mulheres com SM no momento do diagnóstico apresentaram maior risco de mortalidade (HR 9,21, IC 95% 1,67 – 50,7,  $p=0,011$ ) após ajustes para fatores que impactam no risco de mortalidade em mulheres com câncer de mama (idade, quimioterapia, endocrinoterapia, radioterapia, tamanho tumoral, estadiamento, axila positiva, subtipo tumoral). Ao se analisar os componentes da SM isoladamente, apenas a hipertrigliceridemia impactou no aumento de risco de mortalidade (HR 4,52, IC 95% 1,59 – 12,0,  $p=0,005$ ) (**Material suplementar 3**). A **Figura 3** mostra a curva de Kaplan-Meier da sobrevida geral, de acordo com a presença de SM. Mulheres com SM no diagnóstico do câncer de mama apresentaram menor sobrevida em comparação aquelas sem SM ( $p < 0,001$ ).



**Figura 1.** Fluxograma de seguimento do estudo

**Tabela 1.** Características clínicas descritivas iniciais das mulheres com câncer de mama.

| Variável                      | N = 126     |
|-------------------------------|-------------|
| Idade, anos                   | 59,0 ± 12   |
| IMC, Kg/m <sup>2</sup>        | 29,7 ± 5,8  |
| Circunferência da Cintura, cm | 99,1 ± 12,7 |
| Tabagista, %                  | 22 (17%)    |
| Atividade física, %           | 21 (16%)    |
| Terapia hormonal prévia, %    | 24 (19%)    |
| Pós-menopausa, %              | 113 (90%)   |
| AF de DCV                     | 46 (37%)    |
| Síndrome Metabólica           | 57 (45%)    |

Valores apresentados em média ± DP ou número (%)

IMC, índice de massa corpórea; CC, circunferência da cintura; AF, antecedentes familiares

**Tabela 2.** Análise da composição corporal, pressão arterial e bioquímicos durante o seguimento de dois anos em mulheres com câncer de mama.

| <b>Momento/<br/>Variável</b> | <b>Inicial<br/>N = 126*</b> | <b>6 meses<br/>N = 119*</b> | <b>12 meses<br/>N = 117*</b> | <b>18 meses<br/>N = 112*</b> | <b>24 meses<br/>N = 111*</b> | <b>Valor de<br/>p**</b> |
|------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|-------------------------|
| <b>Peso, Kg</b>              | 73 (61; 85)                 | 70 (62; 83)                 | 71 (63; 83)                  | 70 (62; 83)                  | 70 (62; 82)                  | >0,9                    |
| <b>IMC, Kg/m<sup>2</sup></b> | 28,9 (25,5; 33,3)           | 28,4 (25,2; 32,1)           | 28,0 (25,2; 32,5)            | 28,4 (24,8; 32,8)            | 28,1 (24,8; 32,9)            | >0,9                    |
| <b>CC, cm</b>                | 99 (90; 106)                | 96 (90; 106)                | 96 (89; 106)                 | 98 (88; 106)                 | 98 (89; 106)                 | 0,8                     |
| <b>CT, mg/dL</b>             | 202 (183; 231)              | 208 (180; 240)              | 203 (181; 240)               | 204 (174; 231)               | 199 (169; 227)               | 0,4                     |
| <b>HDL, mg/dL</b>            | 55 (48; 65)                 | 53 (46; 63)                 | 55 (47; 68)                  | 60 (49; 72)                  | 60 (50; 73)                  | <b>0,003</b>            |
| <b>LDL, mg/dL</b>            | 120 (102; 145)              | 122 (98; 152)               | 118 (94; 139)                | 116 (93; 141)                | 112 (89; 134)                | 0,054                   |
| <b>TG, mg/dL</b>             | 117 (91; 157)               | 130 (96; 174)               | 131 (98; 179)                | 124 (91; 166)                | 115 (90; 161)                | 0,084                   |
| <b>Glicose, mg/dL</b>        | 100 (91; 113)               | 98 (89; 110)                | 95 (88; 106)                 | 98 (88; 105)                 | 95 (87; 105)                 | 0,069                   |
| <b>PAS, mmHg</b>             | 140 (130; 150)              | 130 (120; 140)              | 130 (120; 140)               | 130 (120; 140)               | 130 (120; 140)               | <b>0,010</b>            |

| <b>Momento/<br/>Variável</b> | <b>Inicial<br/>N = 126*</b> | <b>6 meses<br/>N = 119*</b> | <b>12 meses<br/>N = 117*</b> | <b>18 meses<br/>N = 112*</b> | <b>24 meses<br/>N = 111*</b> | <b>Valor de<br/><i>p</i>**</b> |
|------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|--------------------------------|
| <b>PAD, mmHg</b>             | 80 (80; 90)                 | 80 (70; 90)                 | 80 (70; 90)                  | 80 (70; 90)                  | 80 (70; 90)                  | 0,2                            |
| <b>PAM, mmHg</b>             | 100 (93; 110)               | 97 (90; 107)                | 100 (90; 105)                | 97 (87; 107)                 | 97 (87; 107)                 | <b>0,045</b>                   |

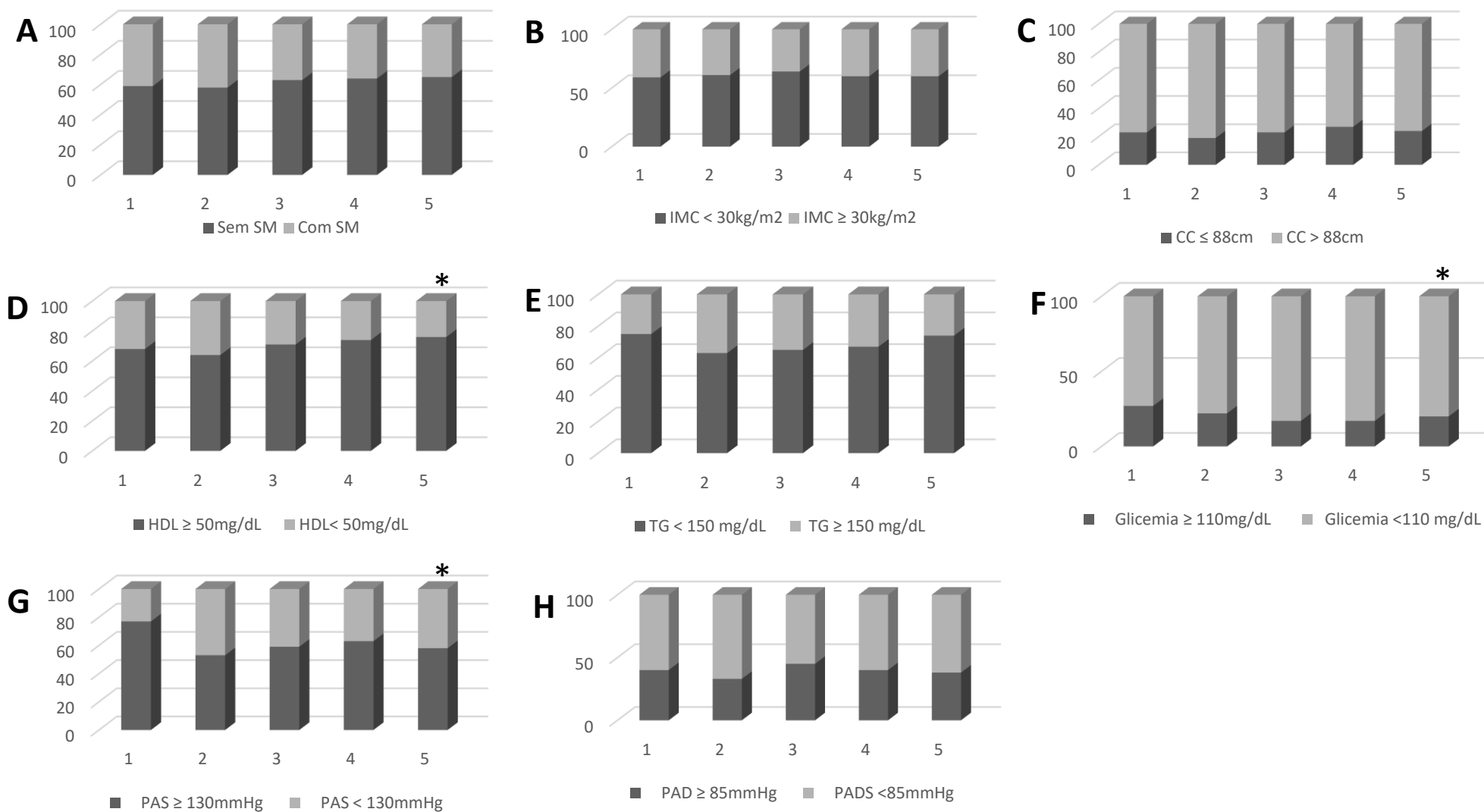
Valores apresentados em mediana e quartis (Q1; Q3).

\*Número de mulheres considerando as perdas por óbitos durante o seguimento

IMC, índice de massa corpórea; CC, Circunferência de Cintura; CT, colesterol total; TG, triglicerídeos; PAS, Pressão arterial sistólica; PAD, pressão arterial diastólica;

PAM: Pressão Arterial Média.

\*\* Diferença significativa se  $p < 0.05$  (Kruskal-Wallis rank sum test).



**Figura 2.** Ocorrência dos indicadores de disfunção metabólica durante seguimento de 2 anos em mulheres com câncer de mama.

**A**, presença de síndrome metabólica (SM, p=0,40); **B**, obesidade, IMC  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$  (p=0,70); **C**, circunferência da cintura (CC) > 88cm (p=0,09); **D**, valores de HDL < 50

mg/dl (**p=0,03**); **E**, Triglicérides (TG)  $\geq 150$  mg/dl ( $p=0,09$ ); **F**, glicemia  $\geq 100$  mg/dl (**p=0,04**); **G**, pressão arterial sistólica (PAS)  $\geq 130$  mmHg (**p<0,001**); **H**, pressão arterial diastólica (PAD)  $\geq 85$  mmHg ( $p=0,30$ ). Avaliações nos momentos 1 (primeira consulta), 2 (6 meses), 3 (12 meses), 4 (18 meses) e 5 (24 meses).

*\* Diferença significativa se  $p<0.05$  (Cochran's Q test).*



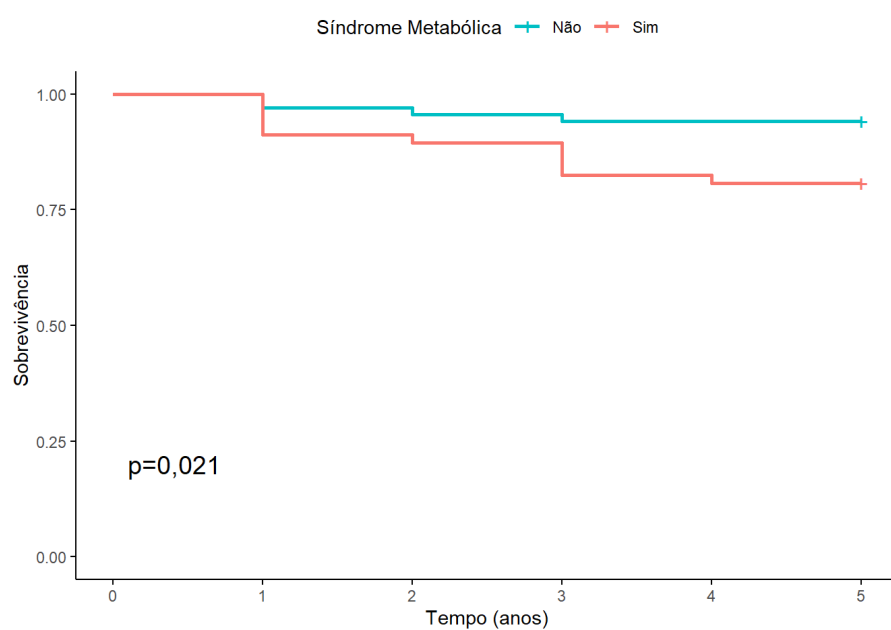
**Tabela 3.** Comparação do perfil clínico inicial das pacientes que evoluíram a óbito comparadas às sobreviventes de câncer de mama.

| Variável                | Morreram<br>N = 15 | Sobreviventes<br>N = 111 | Valor de<br>p* |
|-------------------------|--------------------|--------------------------|----------------|
| Idade, anos             | 57 (41; 67)        | 60 (51; 67)              | 0,4            |
| IMC, Kg/m <sup>2</sup>  | 30.6 (26,5; 35,6)  | 28.9 (25,5; 33,2)        | 0,6            |
| CC, cm                  | 102 (86; 117)      | 98 (90; 106)             | 0,5            |
| Colesterol total, mg/L  | 218 (187; 245)     | 201 (183; 227)           | 0,12           |
| HDL, mg/dL              | 61 (44; 62)        | 55 (48; 65)              | 0,9            |
| LDL, mg/dL              | 136 (109; 158)     | 119 (100; 144)           | 0,11           |
| Triglicerídeos, mg/dL   | 155 (84; 195)      | 113 (91; 151)            | 0,4            |
| Glicose, mg/dL          | 114 (98; 128)      | 99 (91; 111)             | <b>0,021</b>   |
| PAS, mmHg               | 140 (120; 160)     | 140 (130; 150)           | 0,8            |
| PAD, mmHg               | 85 (80; 100)       | 80 (80; 90)              | 0,4            |
| Síndrome metabólica (%) |                    |                          | <b>0,020</b>   |
| Não                     | 4 (27%)            | 65 (59%)                 |                |
| Sim                     | 11 (73%)           | 46 (41%)                 |                |

Valores apresentados em mediana e quartis (Q1; Q3) ou frequência (%).

CC, Circunferência de Cintura; PAS, Pressão arterial sistólica; PAD, pressão arterial diastólica.

\* Diferença significativa se  $p < 0.05$  (*Wilcoxon rank sum test* ou *Pearson's Chi-squared test*)



**Figura 3.** Gráfico de Kaplan-Meier para sobrevida global em pacientes com câncer de mama, de acordo com a presença da síndrome metabólica (SM)

\* Significância entre presença ou ausência da SM:  $p=0,021$  (Teste log-rank).

## Discussão

No presente estudo, em mulheres com câncer de mama submetidas a avaliação interdisciplinar e orientações de estilo saudável e seguidas por dois anos, o diagnóstico e o tratamento do câncer de mama não impactou negativamente na saúde metabólica, com repercussões positivas sobre a pressão arterial e nos valores da glicemia e HDL, sem alterações na ocorrência de obesidade e da SM, que apresentou alta prevalência no diagnóstico do câncer de mama e foi associada a menor sobrevida. A prevalência de SM foi de 45% no momento do recrutamento, que está em concordância com estudo anterior de Buttros et al. (2019), que observaram elevada ocorrência de 54,2% de SM em mulheres tratadas de câncer de mama quando comparadas aos 30,7% do grupo controle de mulheres sem câncer de mama pareadas pela idade e tempo de menopausa<sup>19</sup>.

A presença de SM impactou negativamente na sobrevida das mulheres com câncer de mama em nosso estudo. Entre as participantes que foram a óbito no seguimento de dois anos, 73% apresentavam SM versus 41% das sobreviventes. Foi observado que mulheres com SM no momento do diagnóstico apresentaram significativamente maior risco de mortalidade com HR de 9,09. A SM é considerada fator de risco para mal prognóstico em mulheres tratadas de câncer de mama, com piora da sobrevida global e específica<sup>24</sup>. Estudo avaliando o impacto da SM, do IMC e outros fatores antropométricos na mortalidade de 955 mulheres italianas com câncer de mama recente, revelou que a SM associou-se significativamente ao aumento do risco de mortalidade específica por câncer de mama e por todas as causas<sup>14</sup>. Outro importante estudo avaliou a associação entre SM, obesidade e desfechos de câncer de mama entre as 63.330 mulheres na pós-menopausa participantes da *Women's Health Initiative*. Os resultados demonstraram que um escore mais elevado de

disfunção metabólica, presença de 3-4 componentes da SM, foi significativamente associado a 53% mais mortes após câncer de mama e aumento de 44% na mortalidade por câncer de mama após ajuste para o IMC<sup>12</sup>. Recente metanálise e revisão sistemática incluiu 17 estudos, abrangendo 42.135 mulheres com câncer de mama. As estimativas combinadas revelaram que aquelas com SM no momento do diagnóstico do câncer de mama apresentaram mais risco de recorrência, maior mortalidade pelo câncer e menor sobrevida livre de doença em comparação as sem SM<sup>15</sup>.

No presente estudo, a curva de Kaplan-Meier da sobrevida geral evidenciou que mulheres com SM apresentaram significativamente menor sobrevida durante o seguimento pós-diagnóstico. De forma consistente com nossos achados, Bobin-Dubigeon et al.<sup>23</sup> observaram que mulheres com SM apresentaram sobrevida global e livre de doença significativamente menores em comparação aquelas sem SM, com HR de 4,70 e 3,58, respectivamente. Estes achados reforçam a importância da SM como um fator prognóstico adverso nesse grupo de pacientes e sugerem que a presença de comorbidades metabólicas pode influenciar negativamente a trajetória da doença<sup>23</sup>. Igualmente corroborando com nossos achados, Buono et al.<sup>24</sup>, acompanhando 955 mulheres com câncer de mama em estágio inicial por 120 meses, demonstraram diferenças significativas nas curvas de Kaplan-Meier de sobrevida entre pacientes com e sem SM. A sobrevida global foi de 75,9% no grupo de pacientes com SM e de 91,1% no grupo sem SM, demonstrando um risco significativamente maior de mortalidade entre aquelas com SM<sup>24</sup>.

A associação entre disfunção metabólica e resultados piores de sobrevida sublinha a necessidade de uma abordagem multiprofissional no manejo de pacientes com câncer de mama, que inclua avaliação e intervenção nos fatores de risco metabólicos para otimizar os resultados clínicos<sup>23</sup>. Recente revisão sistemática, que incluiu 98 estudos envolvendo

1.461.834 pacientes com câncer demonstraram o impacto positivo de modificações no estilo de vida na sobrevida de pacientes oncológicos. Especificamente, observou-se que a adesão a padrões alimentares saudáveis diminuiu a mortalidade específica por câncer. Adicionalmente, o engajamento em atividade física, a cessação do tabagismo e a moderação do consumo de álcool foram associados a reduções significativas na mortalidade e na recorrência do câncer. Esses achados reforçam a importância da integração de intervenções no estilo de vida aos cuidados oncológicos para otimizar a sobrevida e a qualidade de vida de pacientes com câncer<sup>18</sup>.

Apesar deste estudo ser observacional, sem qualquer tipo de intervenção, todas as pacientes incluídas passaram por atendimento multiprofissional com mastologista, nutricionista e psicólogo, recebendo estímulo à alimentação saudável e prática de exercícios físicos. Durante o seguimento, na avaliação da saúde metabólica das participantes que completaram os 2 anos, foi observada entre os indicadores da disfunção metabólica, redução significativa na ocorrência de mulheres com hiperglicemia, com elevação da PA sistólica e com valores reduzidos de HDL. Não foi observado aumento na ocorrência da obesidade e da circunferência da cintura. A obesidade abdominal está entre o principal contribuinte para a maior prevalência da SM no sexo feminino<sup>25</sup>, sendo reconhecida como um dos principais fatores de risco modificáveis para o desenvolvimento do câncer de mama (Chan *et al.*, 2014; Li *et al.*, 2018). O IMC e o ganho de peso estão associados ao aumento do risco de câncer de mama em mulheres na pós-menopausa<sup>26,27</sup>. Metanálise da *Cochrane Library*, avaliando o manejo do peso corporal em mulheres com sobrepeso e obesidade tratadas de câncer de mama, encontrou que intervenções interdisciplinares (incluindo suporte físico, nutricional e psicológico) tiveram impacto positivo na redução do peso corporal e melhora da qualidade de vida<sup>16</sup>. Ensaio clínico randomizado controlado avaliou o impacto da intervenção de

exercício combinado aeróbico e resistido na SM, obesidade e biomarcadores séricos em sobreviventes de câncer de mama com excesso de peso/obesidade e sedentárias. O programa de exercícios resultou em melhorias significativas em todos os componentes da SM no grupo intervenção em comparação ao grupo de cuidados habituais em mulheres com câncer de mama<sup>28</sup>. Revisão sistemática de Virani et al.<sup>29</sup> explorou a relação entre fatores dietéticos e desfechos do câncer de mama, evidenciando que a adesão à dieta mediterrânea se correlacionou com melhor qualidade de vida e redução nas taxas de mortalidade entre mulheres com câncer de mama<sup>29</sup>.

Recente estudo investigou os efeitos independentes e combinados da SM e dos fatores de estilo de vida saudável - baseados em comportamentos como tabagismo, consumo de álcool, atividade física e dieta - no risco de câncer em uma coorte com 289.557 participantes do *UK Biobank*. Durante acompanhamento mediano de 11,7 anos, 11.190 indivíduos desenvolveram câncer. A presença de SM foi associada a aumento no risco de câncer. Em comparação com estilos de vida desfavoráveis, independentemente do estado metabólico, um estilo de vida saudável foi significativamente associado à redução do risco geral de câncer (sem SM: HR: 0,757 e com SM: HR: 0,702). Especificamente ao câncer de mama foi observada proteção geral modesta (HR: 0,912), mas a progressão para estilos de vida favoráveis ampliou a proteção (HR: 0,833). Essas descobertas reforçam a necessidade de desenvolver estratégias de manejo estratificadas por estado metabólico e implementar a prevenção proativa da SM<sup>13</sup>. O *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) sugere que todos os pacientes oncológicos devam ser avaliados quanto à saúde metabólica e a composição corporal<sup>30</sup>.

Entre os pontos fortes do presente estudo, em nosso conhecimento, é o primeiro estudo brasileiro que avaliou curva de sobrevivência de mulheres com câncer de mama, com

ou sem SM, evidenciando um risco aumentado de mortalidade mediante presença de SM. Além disso, nossa coorte pequena de dois anos de seguimento pôde identificar melhora de componentes de SM entre pacientes atendidas em serviço público de saúde com equipe interdisciplinar. Entre as limitações, está o pequeno número de participantes que, apesar de adequado, mediante cálculo de tamanho da amostra, para avaliação do perfil de pacientes com SM, é pequeno para comparações mais robustas de análise de interferência dos componentes da SM na sobrevida de mulheres em tratamento de câncer de mama.

Em conclusão, entre as mulheres com câncer de mama participantes dessa coorte, a prevalência de SM no momento do recrutamento foi elevada, ocorrendo em 45% das mulheres. A presença da SM impactou negativamente na sobrevida, associada a maior risco de mortalidade. No seguimento interdisciplinar durante dois anos, dentro do contexto de um serviço de saúde com atendimento multiprofissional, que propicia estímulo à alimentação saudável e prática de exercícios físicos, repercutiu positivamente na saúde metabólica sobre a glicemia e valores de HDL, e na pressão arterial, sem alterações na ocorrência de obesidade e SM. Esses resultados ressaltam a importância da avaliação metabólica e do acompanhamento multidisciplinar em pacientes com câncer de mama.

## Referências

1. Filho AM, Laversanne M, Ferlay J, Colombet M, Piñeros M, Znaor A, et al. The GLOBOCAN 2022 cancer estimates: Data sources, methods, and a snapshot of the cancer burden worldwide. *Int J Cancer*. 2025;156(7):1336–46.
2. Pan H, Gray R, Braybrooke J, Davies C, Taylor C, McGale P, et al. 20-Year Risks of Breast-Cancer Recurrence after Stopping Endocrine Therapy at 5 Years. *New England J Med*. 2017;377(19):1836–46.

3. Mehta LS, Watson KE, Barac A, Beckie TM, Bittner V, Cruz-Flores S, et al. Cardiovascular Disease and Breast Cancer: Where These Entities Intersect: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2018;137(8).
4. Matthews AA, Peacock Hinton S, Stanway S, Lyon AR, Smeeth L, Bhaskaran K, et al. Risk of Cardiovascular Diseases Among Older Breast Cancer Survivors in the United States: A Matched Cohort Study. *J Nat Comprehensive Cancer Net*. 2021;19(3):275–84.
5. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394–424.
6. Karra P, Winn M, Pauleck S, Bulsiewicz-Jacobsen A, Peterson L, Coletta A, et al. Metabolic dysfunction and obesity-related cancer: Beyond obesity and metabolic syndrome. *Obesity (Silver Spring)*. 2022;30(7):1323–34.
7. Iyengar NM, Arthur R, Manson JE, Chlebowski RT, Kroenke CH, Peterson L, et al. Association of Body Fat and Risk of Breast Cancer in Postmenopausal Women With Normal Body Mass Index. *JAMA Oncol*. 2019;5(2):155.
8. Arthur RS, Dannenberg AJ, Kim M, Rohan TE. The association of body fat composition with risk of breast, endometrial, ovarian and colorectal cancers among normal weight participants in the UK Biobank. *Br J Cancer*. 2021;124(9):1592–605.
9. Naaman SC, Shen S, Zeytinoglu M, Iyengar NM. Obesity and Breast Cancer Risk: The Oncogenic Implications of Metabolic Dysregulation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022; 107(8):2154–66.
10. da Silva-Filho PPP, Buttros DAB, Buttros LAB, Esperança G, Gubolino PLF, Carvalho-Pessoa E, et al. High Risk of Metabolic Dysfunction in Nonobese Breast



Cancer Survivors. Clin Breast Cancer. 2025;25(4):e479-e486.

11. Park YMM, 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.
12. Chlebowski RT, Aragaki AK, Pan K, Simon MS, Neuhouser ML, Haque R, et al. Breast cancer incidence and mortality by metabolic syndrome and obesity: The Women's Health Initiative. Cancer. 2024;130(18):3147–56.
13. Lin F, Hu W, Yang C, Cheng B, Chen H, Li J, et al. Associations of combined lifestyle and metabolic risks with cancer incidence in the UK biobank study. BMC Cancer. 2025;25(1):547.
14. Crispo A, Augustin LSA, Luongo A, Calderaio C, Breda J, Coluccia S, et al. Central obesity, body mass index, metabolic syndrome and mortality in Mediterranean breast cancer patients. Sci Rep. 2023;13(1):21208.
15. Harborg S, Larsen HB, Elsgaard S, Borgquist S. Metabolic syndrome is associated with breast cancer mortality: A systematic review and meta-analysis. J Intern Med [Internet]. 2025;297(3):262–75.
16. Shaikh H, Bradhurst P, Ma LX, Tan SY, Egger SJ, Vardy JL. Body weight management in overweight and obese breast cancer survivors. Cochrane Database Syst Rev. 2020;12:CD012110.
17. Kesson EM, Allardice GM, George WD, Burns HJG, Morrison DS. Effects of multidisciplinary team working on breast cancer survival: retrospective, comparative, interventional cohort study of 13 722 women. BMJ. 2012;344(apr26 1):e2718–e2718.
18. Rabbani SA, Patni MA, El-Tanani M, Rangraze IR, Wali AF, Babiker R, Satyam SM, El-Tanani Y, Almetwally AAMS. Impact of Lifestyle Modifications on Cancer

Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicina* (Kaunas). 2025;61(2):307.

19. Buttros D de AB, Branco MT, Orsatti CL, Almeida-Filho B de S, Nahas-Neto J, Nahas EAP. High risk for cardiovascular disease in postmenopausal breast cancer survivors. *Menopause*. 2019;26(9):1024–30.

20. WHO GUIDELINES ON PHYSICAL ACTIVITY AND SEDENTARY BEHAVIOUR. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item>

21. Expert Panel on Detection E and T of HBC in A. 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*. 2001;285(19):2486–97.

22. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thürlimann B, Senn HJ. Strategies for subtypes-dealing with the diversity of breast cancer: Highlights of the St Gallen international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2011. *Annals of Oncology*. 2011;22(8):1736–47.

23. Bobin-Dubigeon C, Campion L, Bossard C, Rossignol E, Frenel JS, Campone M, et al. Link Between Metabolic Syndrome, Blood Lipid Markers, Dietary Lipids, and Survival in Women with Early-Stage Breast Cancer. *Nutrients*. 2024;16(21).

24. Buono G, Crispo A, Giuliano M, De Angelis C, Schettini F, Forestieri V, et al. Metabolic syndrome and early stage breast cancer outcome: results from a prospective observational study. *Breast Cancer Res Treat*. 2020;182(2):401–9.

25. Petri Nahas EA, Padoani NP, Nahas-Neto J, Orsatti FL, Tardivo AP, Dias R. Metabolic syndrome and its associated risk factors in Brazilian postmenopausal women. *Climacteric*. 2009;12(5):431–8.

26. Nattenmüller J, Rom J, Buckner T, Arvin J, Bau B, Sohn C, et al. Visceral abdominal fat measured by computer tomography as a prognostic factor for gynecological malignancies? *Oncotarget*. 2018;9(23):16330-16342.
27. Motoki AH, Buttros DAB, Gaspar AL, Almeida-Filho BS, Carvalho-Pessoa E, Vespoli HDL, et al. Association Between Metabolic Syndrome and Immunohistochemical Profile at Breast Cancer Diagnosis in Postmenopausal Women. *Clin Breast Cancer*. 2022;22(2):e253–61.
28. Dieli-Conwright CM, Courneya KS, Demark-Wahnefried W, Sami N, Lee K, Buchanan TA, et al. Effects of Aerobic and Resistance Exercise on Metabolic Syndrome, Sarcopenic Obesity, and Circulating Biomarkers in Overweight or Obese Survivors of Breast Cancer: A Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol* [Internet]. 2018;36:875–83.
29. Virani S, Afreen S, Perthiani A, Sangster E, Lanka N, Acharya P, et al. The Impact of Dietary Unsaturated Fat or the Mediterranean Diet on Women Diagnosed With Breast Cancer: A Systematic Review. *Cureus*. 2024;16(7):e65362.
30. National Comprehensive Cancer Network, Inc.; NCCN Guidelines Version 1.2021 Survivorship. 2021. Available from: <<https://www.nccn.org/survivorship>.

## Material Suplementar

**Material suplementar 1.** Características oncológicas descritivas das 126 mulheres com câncer de mama.

| Variável           | N = 126   | N=15     | N=111      |            |
|--------------------|-----------|----------|------------|------------|
|                    | Total     | Óbitos   | Não Óbitos | Valor de P |
| Imuno-histoquímica |           |          |            | <0,001*    |
| Luminal A          | 41 (33%)  | 0 (0%)   | 41 (37%)   |            |
| Luminal B          | 46 (37%)  | 4 (27%)  | 42 (38%)   |            |
| Luminal HER        | 11 (9%)   | 3 (20%)  | 8 (7%)     |            |
| HER2 puro          | 7 (5%)    | 2 (13%)  | 5 (5%)     |            |
| Triplo Negativo    | 21 (16%)  | 6 (40%)  | 15 (14%)   |            |
| Tamanho tumoral    |           |          |            | <0,001*    |
| T1 ≤ 2cm           | 58 (46%)  | 4 (27%)  | 54 (49%)   |            |
| T2 >2cm e ≤5cm     | 60 (48%)  | 6 (40%)  | 54 (49%)   |            |
| T3 > 5cm           | 8 (6%)    | 5 (33%)  | 3 (3%)     |            |
| Estadiamento       |           |          |            | 0,006*     |
| I                  | 59 (47%)  | 6 (40%)  | 53 (48%)   |            |
| II                 | 56 (44%)  | 4 (27%)  | 52 (47%)   |            |
| III                | 11 (9%)   | 5 (33%)  | 6 (5%)     |            |
| Cirurgia           |           |          |            | 0,510*     |
| Conservadora       | 100 (79%) | 11 (73%) | 89 (80%)   |            |
| Mastectomia        | 26 (21%)  | 4 (27%)  | 22 (20%)   |            |
| Axila comprometida |           |          |            | 0,033*     |
| Não                | 90 (71%)  | 7 (47%)  | 83 (75%)   |            |
| Sim                | 36 (29%)  | 8 (53%)  | 28 (25%)   |            |
| Radioterapia       |           |          |            | <0,001*    |
| Não                | 31 (25%)  | 12 (80%) | 19 (17%)   |            |
| Sim                | 95 (75%)  | 3 (20%)  | 93 (84%)   |            |

|                  |          |          |           |         |
|------------------|----------|----------|-----------|---------|
| Quimioterapia    |          |          |           | 0,854** |
| Não              | 56 (44%) | 7 (47%)  | 49 (44%)  |         |
| Sim              | 70 (56%) | 8 (53%)  | 62 ((56%) |         |
| Endocrinoterapia |          |          |           | <0,001* |
| Não              | 38 (30%) | 14 (93%) | 24 (22%)) |         |
| Sim              | 88 (70%) | 1 (7%)   | 87 (78%)  |         |

Valores apresentados em número e frequência (%)

\* Diferença significativa se  $p < 0.05$  (Teste de Fischer); \*\* Diferença significativa se  $p < 0.05$  (Teste de Qui-Quadrado).

**Material suplementar 2.** Impacto Avaliação do impacto do tratamento oncológico nos marcadores da saúde metabólica durante o seguimento de 2 anos em mulheres com câncer de mama.

| Variável               | N   | OR <sup>I</sup> | 95% CI*    | Valor de $p^{**}$ |
|------------------------|-----|-----------------|------------|-------------------|
| <b>Radioterapia</b>    | 111 |                 |            |                   |
| Não                    |     | —               | —          |                   |
| Sim                    |     | 1,33            | 0,48; 4,05 | 0,6               |
| <b>Quimioterapia</b>   | 111 |                 |            |                   |
| Não                    |     | —               | —          |                   |
| Sim                    |     | 1,22            | 0,55; 2,71 | 0,6               |
| <b>Hormonioterapia</b> | 111 |                 |            |                   |
| Não                    |     | —               | —          |                   |
| Sim                    |     | 1,11            | 0,43; 3,00 | 0,8               |

\*OR = Odds Ratio, CI = Intervalo de Confiança

\*\* Diferença significativa se  $p < 0.05$  (Logistic regression)

**Material suplementar 3.** Avaliação do risco de mortalidade relacionado à presença de síndrome metabólica e seus componentes em mulheres com câncer de mama.

| Variável                   | HR*  | 95% IC     | Valor de $p^{**}$ |
|----------------------------|------|------------|-------------------|
| <b>Síndrome Metabólica</b> |      |            |                   |
| Não                        | —    | —          |                   |
| Sim                        | 9,21 | 1,67; 50,7 | <b>0,011</b>      |
| <b>Componentes da SM</b>   |      |            |                   |
| HDL < 50 mg/dL             | 0,99 | 0,34; 2,89 | >0,9              |
| CC > 88 cm                 | 1,23 | 0,39; 3,88 | 0,7               |
| Glicose $\geq$ 110mg/dL    | 2,41 | 0,86; 6,75 | 0,093             |
| PA $\geq$ 130x85 mmHg      | 0,97 | 0,31; 3,08 | >0,9              |
| TG $\geq$ 150 mg/dL        | 4,52 | 1,59; 12,8 | <b>0,005</b>      |

HR, *Hazard Ratio*; IC, Intervalo de Confiança; SM, Síndrome Metabólica; CC, circunferência da cintura; PA, pressão arterial; TG, triglicerídeos.

\*Regressão de Cox, ajustado por idade, tratamentos (quimioterapia, endocrinoterapia, radioterapia), tamanho tumoral (até 5cm ou maior que 5cm), estadiamento (I e II ou III), axila positiva (sim ou não) e imunohistoquímica (luminal A e B ou demais perfis imunohistoquímicos)

\*\* *Diferença significativa se  $p < 0,05$*

## CONCLUSÕES

## 5- Conclusões

Em mulheres com câncer de mama submetidas a avaliações interdisciplinar e orientações no seguimento rigoroso por dois anos, o diagnóstico e o tratamento do câncer de mama após diagnóstico, não impactaram negativamente na saúde metabólica. O seguimento interdisciplinar e as orientações de estilo de vida saudável repercutiram positivamente na saúde metabólica demonstrados pela redução da glicemia e da pressão arterial e aumento nos valores de HDL, sem alterações na composição corporal e na ocorrência da SM. Contudo, no momento do diagnóstico, as mulheres apresentavam elevada ocorrência da SM que associou-se a menor sobrevida. Esses resultados ressaltam a importância da avaliação metabólica e do acompanhamento multidisciplinar em mulheres com câncer de mama.





## REFERÊNCIAS

## 6- Referências

- ACS- American Cancer Society. Breast Cancer Facts & Figures 2024-2025. Atlanta: ACS, Inc. 2024. Disponível em: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/breast-cancer-facts-and-figures/2024/breast-cancer-facts-and-figures-2024.pdf>
- 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*. 2009 Oct 20;120(16):1640-5.
- Amin MB, Greene FL, Edge SB, *et al.* The Eighth edition AJCC cancer staging manual: continuing to build a bridge from a population-based to a more “personalized” approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin* . 2017;67(2):93–99.
- Arthur RS, Dannenberg AJ, Kim M, Rohan TE. The association of body fat composition with risk of breast, endometrial, ovarian and colorectal cancers among normal weight participants in the UK Biobank. *Br J Cancer*. 2021;124(9):1592–605.
- Barbalata CI, Tefas LR, Achim M, Tomuta I, Porfire AS. Statins in risk-reduction and treatment of cancer. *World J Clin Oncol*. 2020 Aug 24;11(8):573–88.
- Boyle P, Boniol M, Koechlin A, Robertson C, Valentini F, Coppens K, *et al.* Diabetes and breast cancer risk: A meta-analysis. *Br J Cancer*. 2012;107(9).
- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185

- countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6) 394-424.
- Buono G, Crispo A, Giuliano M, De Angelis C, Schettini F, Forestieri V, *et al*. Metabolic syndrome and early stage breast cancer outcome: results from a prospective observational study. *Breast Cancer Res Treat*. 2020;182(2) 401-409.
- Buttros D, Nahas EA, Vespoli HL, Uemura G, Almeida BR, Nahas Neto J. Risk of metabolic syndrome in postmenopausal breast cancer survivors. *Menopause*. 2013;20:448-54.
- Buttros DAB, Branco MT, Orsatti CL, Almeida-Filho BS, Nahas-Neto J, Nahas EAP. High risk for cardiovascular disease in postmenopausal breast cancer survivors. *Menopause*. 2019; 26(9):1024-1030.
- Chan DSM, Vieira AR, Aune D, Bandera E V., Greenwood DC, McTiernan A, Navarro Rosenblatt D, Thune I, Vieira R, Norat T. Body mass index and survival in women with breast cancer—systematic literature review and meta-analysis of 82 follow-up studies. *Ann Oncol*. 2014 Oct;25(10):1901-1914.
- Chlebowski RT, Aragaki AK, Anderson GL, Pan K, Neuhouser ML, Manson JE. Dietary Modification and Breast Cancer Mortality: Long-Term Follow-Up of the Women's Health Initiative Randomized Trial. *J Clin Oncol*. 2020;38(13):1419-1428.
- Cho IJ, Shin JH, Jung MH, Kang CY, Hwang J, Kwon CH, *et al*. Antihypertensive Drugs and the Risk of Cancer: A Nationwide Cohort Study. *J Clin Med*. 2021 Feb 15;10(4).
- Christakoudi S, Kakourou A, Markozannes G, Tzoulaki I, Weiderpass E, Brennan P, Gunter M, Dahm CC, *et al*. Blood pressure and risk of cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer*. 2020;146(10) 2680-2693.
- Christopoulos PF, Msaouel P, Koutsilieris M. The role of the insulin-like growth factor-1 system in breast cancer. *Mol Cancer*. 2015;14:43.
- Coyle C, Cafferty FH, Vale C, Langley RE. Metformin as an adjuvant treatment for cancer: a

- systematic review and meta-analysis. *Annals of Oncology*. 2016;27(12).
- De Bruijn KM, Arends LR, Hansen BE, Leeflang S, Ruiter R, van Eijck CH. Systematic review and meta-analysis of the association between diabetes mellitus and incidence and mortality in breast and colorectal cancer. *Br J Surg*. 2013;100(11):1421-9.
- Deluche E, Leobon S, Desport JC, Venat-Bouvet L, Usseglio J, Tubiana-Mathieu N. Impact of body composition on outcome in patients with early breast cancer. *Supportive Care in Cancer*. 2018;26(3): 861-868
- Desai P, Lehman A, Chlebowski RT, Kwan ML, Arun M, Manson JE, Lavasani S, Wasswertheil-Smoller S, *et al*. Statins and breast cancer stage and mortality in the Women's Health Initiative. *Cancer Causes and Control*. 2015;26(4):529-39.
- Dong S, Wang Z, Shen K, Chen X. Metabolic Syndrome and Breast Cancer: Prevalence, Treatment Response, and Prognosis. *Front Oncol*. 2021;11:629666.
- Dowsett M, Bartlett J, Ellis IO, Salter J, Hills M, Mallon E, *et al*. Correlation between immunohistochemistry (HercepTest) and fluorescence in situ hybridization (FISH) for HER-2 in 426 breast carcinomas from 37 centres. *J Pathol* 2003;199:418–23.
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 2005;365:1687-717.
- Esposito K, Chiodini P, Capuano A, Bellastella G, Maiorino MI, Rafaniello C, Giugliano D. Metabolic syndrome and postmenopausal breast cancer: Systematic review and meta-analysis. *Menopause*. 2013;20(12):1301-9.
- Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Parkin DM, Piñeros M, Znaor A, Bray F. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. 2020. *Int J Cancer*. 2021 Apr 5. Available from: <https://gco.iarc.who.int/today>

- Filho AM, Laversanne M, Ferlay J, Colombet M, Piñeros M, Znaor A, Parkin DM, Soerjomataram I, Bray F. The GLOBOCAN 2022 cancer estimates: Data sources, methods, and a snapshot of the cancer burden worldwide. *Int J Cancer*. 2025;156(7):1336-1346.
- Gallagher EJ, LeRoith D. The proliferating role of insulin and insulin-like growth factors in cancer. *Trends Endocrinol Metab*. 2010;21(10):610-8.
- Gallicchio L, Calhoun C, Riseberg D. Cardiovascular health among black and white breast cancer patients initiating aromatase inhibitor therapy. *Breast J*. 2017;23:206-9.
- Goldhirsch A , Wood WC , Coates AS , Gelber RD , Thürlimann B , Senn H-J . Panel members. Strategies for subtypes—dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early *Breast Cancer* 2011. *Ann Oncol* . 2011;22: 1736–1747 .
- Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer. *Ann Oncol*. 2013;24(9):2206-23.
- Greendale GA, Han W, Finkelstein JS, Burnett-Bowie SAM, Huang MH, Martin D, et al. Changes in Regional Fat Distribution and Anthropometric Measures across the Menopause Transition. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(9):2520-2534.
- Greenlee H, Iribarren C, Rana JS, Cheng R, Nguyen-Huynh M, Rillamas-Sun E, et al. Risk of Cardiovascular Disease in Women With and Without Breast Cancer: The Pathways Heart Study. *J Clin Oncol*. 2022;40(15):1647–58.
- Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/ PCNA guideline on the management of blood

- cholesterol: *Circulation*. 2019;139:e1082–e1143.
- Guinan EM, Connolly EM, Kennedy MJ, Hussey J. The presentation of metabolic dysfunction and the relationship with energy output in breast cancer survivors: a cross-sectional study. *Nutr J*. 2013;12:99.
- Hammond ME, Hayes DF, Dowsett M, Allred DC, Hagerty KL, Badve S, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *Arch Pathol Lab Med* 2010 Jun;134(6):907-22.
- Han H, Guo W, Shi W, Yu Y, Zhang Y, Ye X, He J. Hypertension and breast cancer risk: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2017;7:44877.
- Harborg S, Larsen HB, Elsgaard S, Borgquist S. Metabolic syndrome is associated with breast cancer mortality: A systematic review and meta-analysis. *J Intern Med*. 2025;297(3):262-275.
- Hardefeldt PJ, Edirimanne S, Eslick GD. Diabetes increases the risk of breast cancer: a meta-analysis. *Endocr Relat Cancer*. 2012;19(6) : 793-803.
- Healy LA, Ryan AM, Carroll P, Ennis D, Crowley V, Boyle T, *et al*. Metabolic syndrome, central obesity and insulin resistance are associated with adverse pathological features in postmenopausal breast cancer. *Clin Oncol*. 2010;22:281-8.
- INCA - Instituto Nacional de Câncer (Brasil). Estimativa 2023 : incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer. – Rio de Janeiro : INCA, 2022. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativa-2023.pdf>
- Iyengar NM, Arthur R, Manson JE, Chlebowski RT, Kroenke CH, Peterson L, *et al*. Association of Body Fat and Risk of Breast Cancer in Postmenopausal Women With Normal Body

- Mass Index: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial and Observational Study. *JAMA Oncol.* 2019;5(2):155–63.
- Janssen I, Powell LH, Crawford S, Lasley B, Sutton-Tyrrell K. Menopause and the metabolic syndrome: the Study of Women's Health Across the Nation. *Arch Intern Med.* 2008; 168(14): 1568–1575.
- Karra P, Winn M, Pauleck S, Bulsiewicz-Jacobsen A, Peterson L, Coletta A, *et al.* Metabolic dysfunction and obesity-related cancer: Beyond obesity and metabolic syndrome. *Obesity (Silver Spring).* 2022;30(7):1323–34.
- Kesson EM, Allardice G, George WD, Burns HJG, Morrison DS. Effects of multidisciplinary team working on breast cancer survival: retrospective, comparative, interventional cohort study of 13 722 women. *BMJ.* 2012;344:e2718.
- Li YR, Ro V, Tchou JC. Obesity, metabolic syndrome, and breast cancer: From prevention to intervention. *Curr Surg Rep.* 2018;6(3):7.
- Manthravadi S, Shrestha A, Madhusudhana S. Impact of statin use on cancer recurrence and mortality in breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer.* 2016;139(6):1281-8.
- Matthews AA, Hinton SP, Stanway S, Lyon AR, Smeeth L, Bhaskaran K, Lund JL. Risk of cardiovascular diseases among older breast cancer survivors in the United States: A matched cohort study. *J Natl Compr Canc Netw.* 2021;19(3):275-284.
- Mehta LS, Watson KE, Barac A, Beckie TM, Bittner V, Cruz-Flores S, *et al.* Cardiovascular Disease and Breast Cancer: Where These Entities Intersect: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2018;137(8) e30-e66.

- Melvin JC, Holmberg L, Rohrmann S, Loda M, Van Hemelrijck M. Serum lipid profiles and cancer risk in the context of obesity: Four meta-analyses. *J Cancer Epidemiol.* 2013;2013:823849.
- Moore LL, Chadid S, Singer MR, Kreger BE, Denis G V. Metabolic health reduces risk of obesity-related cancer in framingham study adults. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention.* 2014;23(10): 2057-6.
- Mosca L, Banka CL, Benjamin EJ, Berra K, Bushnell C, Dolor RJ, *et al.* Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women: 2007 update. *Circulation.* 2007;115:1481-501.
- Moss SM, Wale C, Smith R, Evans A, Cuckle H, Duffy SW. Effect of mammographic screening from age 40 years on breast cancer mortality in the UK Age trial at 17 years' follow-up: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2015;16:1123-2.
- Motallebnezhad M, Aghebati-Maleki L, Jadidi-Niaragh F, Nickho H, Samadi-Kafil H, Shamsasenjan K, Yousefi M. The insulin-like growth factor-I receptor (IGF-IR) in breast cancer: biology and treatment strategies. *Tumour Biol.* 2016 ;37(9):11711-11721.
- Motoki AH, Buttros DAB, Gaspar AL, Almeida-Filho BS, Carvalho-Pessoa E, Vespoli HDL, *et al.* Association Between Metabolic Syndrome and Immunohistochemical Profile at Breast Cancer Diagnosis in Postmenopausal Women. *Clin Breast Cancer.* 2022;22(2):e253–61.
- Naaman SC, Shen S, Zeytinoglu M, Iyengar NM. Obesity and Breast Cancer Risk: The Oncogenic Implications of Metabolic Dysregulation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022 Jul 14;107(8):2154–66.
- Nahas EAP, Padoani NP, Nahas Neto J, Orsatti FL, Tardivo AP, Dias R. Metabolic syndrome and its associated risk factors in brazilian postmenopausal women. *Climacteric.*



2009;12:431-8.

Nattenmüller CJ, Kriegsmann M, Sookthai D, Fortner RT, Steffen A, Walter B, *et al.* Obesity as risk factor for subtypes of breast cancer: results from a prospective cohort study.

BMC Cancer. 2018;18(1):616.

Nccn.org [internet]. National Comprehensive Cancer Network, Inc.; NCCN Guidelines Version

1.2021 Survivorship [updated 2021 february 24; cited 2021 march 15]. Available from:

<<https://www.nccn.org/survivorship>.

NCEP Expert Panel on the detection, evaluation, and treatment of high blood pressure in adults. Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education

Program (NCEP). Adult Treatment Panel III (ATP III). JAMA 2001;285:2444-9.

Pan H, Gray R, Braybrooke J, Davies C, Taylor C, McGale P, *et al.* 20-year risks of breast- cancer recurrence after stopping endocrine therapy at 5 years. N Engl J Med. 2017;377:1836-

46.

Park YMM, 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.

Picon-Ruiz M, Morata-Tarifa C, Valle-Goffin JJ, Friedman ER, Slingerland JM. Obesity and adverse breast cancer risk and outcome: Mechanistic insights and strategies for

intervention. CA Cancer J Clin. 2017;67(5):378–97.

Pirillo A, Casula M, Olmastroni E, Norata GD, Catapano AL. Global epidemiology of dyslipidaemias. Nat Rev Cardiol. 2021;18(10):689-700.

Poloni PF, Vespoli HL, Almeida-Filho BS, Bueloni-Dias F, Nahas Neto J, Nahas EAP. Low bone mineral density is associated with breast cancer in postmenopausal women: a case–

control study. Climacteric. 2017;20:491-7.

- Rabbani SA, Patni MA, El-Tanani M, Rangraze IR, Wali AF, Babiker R, Satyam SM, El-Tanani Y, Almetwally AAMS. Impact of Lifestyle Modifications on Cancer Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicina (Kaunas)*. 2025;61(2):307.
- Raman V, Kose V, Somalwar S, Dwidmuthe KS, Rao S. Prevalence of Metabolic Syndrome and Its Association With Menopausal Symptoms in Post-Menopausal Women: A Scoping Review. *Cureus* 2023; 15(5): e39069..
- Rubino F, Cummings DE, Eckel RH, Cohen RV, Wilding JPH, Brown WA, Stanford FC, Batterham RL, *et al*. Definition and diagnostic criteria of clinical obesity. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2025;13(3):221-262.
- Seretis A, Cividini S, Markozannes G, Tseretopoulou X, Lopez DS, Ntzani EE, Tsilidis KK. Association between blood pressure and risk of cancer development: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Sci Rep*. 2019;9(1): 8565.
- Shaikh H, Bradhurst P, Ma LX, Tan SY, Egger SJ, Vardy JL. Body weight management in overweight and obese breast cancer survivors. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;12:CD012110.
- Shen J, Hernandez D, Ye Y, Wu X, Chow WH, Zhao H. Metabolic hormones and breast cancer risk among Mexican American Women in the Mano a Mano Cohort Study. *Sci Rep*. 2019;9(1): 9989.
- Silva-Filho PPP, Buttros DAB, Buttros LAB, Esperança G, Gubolino PLF, Carvalho-Pessoa E, Vespoli HDL, Nahas EAP. High Risk of Metabolic Dysfunction in Nonobese Breast Cancer Survivors. *Clin Breast Cancer*. 2025;25(4):e479-e486.
- Simon MS, Beebe-Dimmer JL, Hastert TA, Manson JAE, Cespedes Feliciano EM, Neuhaus ML, *et al*. Cardiometabolic risk factors and survival after breast cancer in the Women's Health Initiative. *Cancer*. 2018;124(8):1798-1807.

- The Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2011;378:771-84.
- The Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. *Lancet*. 2015;386:1341-52.
- Thomson CA, Thompson PA, Wright-Bea J, Nardi E, Frey GR, Stopeck A. Metabolic syndrome and elevated C-reactive protein in breast cancer survivors on adjuvant hormone therapy. *J Women Health*. 2009;18:2041-7.
- Tobias DK, Akinkuolie AO, Chandler PD, Lawler PR, Manson JE, Buring JE, *et al*. Markers of Inflammation and Incident Breast Cancer Risk in the Women's Health Study. *Am J Epidemiol*. 2018;187(4) :705-716.
- Tucker K, Staley SA, Clark LH, Soper JT. Physical Activity: Impact on Survival in Gynecologic Cancer. *Obstet Gynecol Surv*. 2019;74(11):679–92.
- WHO guidelines on physical activity and sedentary behaviour.  
<https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240015128>.
- Wolf I, Sadetzki S, Catane R, Karasik A, Kaufman B. Diabetes mellitus and breast cancer. *Lancet Oncol*. 2005;6(2):103-11.
- Wolff AC, Hammond ME, Hicks DG, Dowsett M, McShane LM, *et al*. College of American Pathologists. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. *Arch Pathol Lab Med* 2014;138(2):241-56.
- Yee LD, Mortimer JE, Natarajan R, Dietze EC, Seewaldt VL. Metabolic Health, Insulin, and

Breast Cancer: Why Oncologists Should Care About Insulin. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:58.

Zhang F, de Haan-Du J, Sidorenkov G, Landman GWD, Jalving M, Zhang Q, de Bock GH. Type 2 Diabetes Mellitus and Clinicopathological Tumor Characteristics in Women Diagnosed with Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers (Basel)*. 2021;13(19):4992.

Zhao XB, Ren GS. Diabetes mellitus and prognosis in women with breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (United States)*. 2016;95(49):e5602.

Zhao P, Xia N, Zhang H, Deng T. The Metabolic Syndrome Is a Risk Factor for Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Obes Facts* 2020;13:384–396.



## ANEXOS

## **7. ANEXOS**

### **7.1. Anexo I- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.**

Eu.....tendo sido informada, concordo em participar do estudo “Avaliação da Síndrome Metabólica em Mulheres com Câncer de Mama. Uma Coorte Prospectiva”, que será realizado sob a responsabilidade do Dr. Vanildo Prado e da Profa. Livre Docente Eliana Aguiar Petri Nahas.

Fui informada de que o objetivo da pesquisa é verificar a presença da síndrome metabólica. Entendo que minha participação será de responder a um questionário, com duração de 10 minutos, passar por uma avaliação clínica com medidas de pressão arterial, peso, altura e medida da minha cintura, além da coleta de sangue para exames. Esses procedimentos serão repetidos após 6 e 12 meses.

Estou ciente de que minhas respostas são confidenciais e que os dados serão divulgados nas publicações em revistas científicas, sem identificação da minha pessoa. Estou ciente que os pesquisadores responsáveis estarão disponíveis para responder a quaisquer perguntas, de que minha participação é voluntária e de que tenho o direito de receber informações adicionais sobre o estudo. Fui informada de que posso retirar-me deste estudo, sem prejuízos de cuidados médicos. Caso não me sinta satisfeita poderei entrar em contato com o médico responsável pela pesquisa.

Declaro ter lido e compreendido este consentimento, na qual me foram informados os dados importantes sobre este estudo. Foi me oferecida ampla oportunidade de fazer perguntas e recebi respostas que me satisfizeram totalmente. Qualquer problema pode ligar para Comitê de Ética em Pesquisa (14) 38116143. Estou ciente de que este consentimento

será produzido em duas vias de igual teor, de forma que uma será entregue a mim e outra será arquivada pelo pesquisador.

Rio Claro, \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

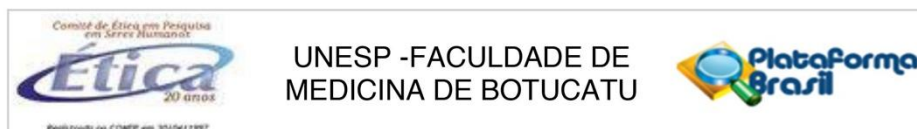
Assinatura da Participante

\_\_\_\_\_

Assinatura do Pesquisador

**Dr Vanildo Prado- e-mail: [vanildo@unimedrc.com.br](mailto:vanildo@unimedrc.com.br)**

## 7.2. Anexo II – Comitê de Ética e Pesquisa.



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Papel da Vitamina D sobre o Risco Cardiovascular e Prognóstico de Mulheres na Pós-menopausa com Câncer de Mama

**Pesquisador:** Eliana Aguiar Petri Nahas

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 15747019.8.0000.5411

**Instituição Proponente:** Faculdade de Medicina de Botucatu/UNESP

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 3.493.971

#### Apresentação do Projeto:

Projeto de pesquisa, que inclui 3 subprojetos sobre a importância do câncer de mama, com incidência nacional de 56,3 casos/100.000 habitantes. Estudos indicam que as pacientes sobreviventes de câncer de mama são de risco para outros cânceres, assim como para doença cardiovascular (DCV), osteoporose e diabetes. Os pesquisadores discorrem sobre as evidências e associações encontradas entre essa população e as doenças cardiovasculares, de obesidade abdominal (circunferência da cintura > 88cm) como fator de risco para morte por câncer de mama e todos os critérios integrantes da síndrome metabólica como fatores de risco para morte por DCV, e citam investigações que demonstraram que a calcificação vascular da mama (CVM) é um fator de risco potencial para DCV e Doença Arterial Coronariana em mulheres. Há também evidências da vitamina D como agente não tóxico e barato para melhorar a sobrevivência em pacientes com câncer de mama, apoiando a necessidade de mais estudos clínicos randomizados antes que a suplementação de vitamina D possa ser considerada terapia adjuvante de rotina. Assim, a literatura carece de estudos direcionados às mulheres na pós-menopausa, importante grupo de risco para hipovitaminose D, doença cardiovascular e câncer de mama, para avaliar a relação entre os valores séricos de VD e o perfil cardiometabólico e o câncer de mama. Pesquisas de natureza clínica são importantes repercutindo no sentido de melhorar a qualidade de vida de mulheres na pós-menopausa e reduzir custos assistenciais de saúde.

O tamanho amostral totaliza 440 pacientes, dividido entre os 3 subprojetos:

|                                          |                                 |
|------------------------------------------|---------------------------------|
| <b>Endereço:</b> Chácara Butignolli, s/n |                                 |
| <b>Bairro:</b> Rubião Junior             | <b>CEP:</b> 18.618-970          |
| <b>UF:</b> SP                            | <b>Município:</b> BOTUCATU      |
| <b>Telefone:</b> (14)3880-1609           | <b>E-mail:</b> cep@fmb.unesp.br |



Continuação do Parecer: 3.493.971

Subprojeto 1 - projeto de doutorado: "Suplementação de vitamina D em mulheres com câncer de mama submetidas quimioterapia neoadjuvante: ensaio clínico duplo cego, placebo-controlado e randomizado", para avaliar os efeitos da suplementação de VD com pacientes atendidas no Centro de Avaliação em Mastologia do HCFMB. O tamanho amostral é de no mínimo 85 mulheres com câncer de mama por grupo (intervenção e placebo). Serão incluídas mulheres com idade 45 anos e diagnóstico recente histológico de câncer de mama, elegíveis para quimioterapia neoadjuvante. A randomização será em sequência de numeração pré-estabelecida, em dois grupos: VD, com suplementação de vitamina D (n=85) e PL, usuárias de placebo (n=85). Grupo VD receberão 2000UI de VD, 2 comprimidos via oral ao dia (cada comprimido de 1000UI), durante período da quimioterapia neoadjuvante (6 meses). Grupo PL receberão comprimidos de placebo com as mesmas características via oral. Para o controle da suplementação, as pacientes serão orientadas a trazer os invólucros vazios a cada retorno. O tempo de seguimento será de seis meses com avaliações clínicas no momento inicial e final do seguimento. Haverá coleta sanguínea de 10 ml, para avaliação sérica da 25(OH)D antes e ao final da quimioterapia que serão avaliados no Laboratório de Pesquisa Experimental (LAPGO). Serão utilizados dados de prontuário.

**Subprojeto 2 – projeto de mestrado: "Avaliação da Síndrome Metabólica em Mulheres com Câncer de Mama. Uma Coorte Prospectiva"**, com 96 pacientes com câncer de mama atendidas no Serviço de Mastologia do Departamento de Oncologia da Santa Casa de Rio Claro-SP. Serão incluídas mulheres com idade 45 anos, diagnóstico recente histológico de câncer de mama, estádios I, II e III, sem doença metastática, excluindo aquelas com doença arterial coronariana, doença arterial cerebrovascular, doença aneurismática, doença arterial periférica, doença renal crônica, diabetes insulínica dependente, obesidade grau III, doenças autoimunes, etilista ou drogaditas. Será realizada avaliação do perfil lipídico e glicídico pela mensuração do colesterol total (CT), HDL, LDL, triglicerídeos (TG), glicose e insulina, no momento basal (diagnóstico do câncer de mama), e repetidos aos 6 meses e 12 meses de seguimento, com coleta de 10ml de sangue, realizado pelo Laboratório de Análises Clínicas em Rio Claro. Será realizada o levantamento de dados clínicos, medidas antropométricas e aferição da pressão arterial no momento inicial e seguimento com 6 e 12 meses.

Subprojeto 3 – projeto de mestrado: "Associação entre as calcificações vasculares na mamografia e a estenose coronária em mulheres na pós-menopausa". Estudo de corte transversal, com 173 pacientes submetidas a coronarioangiografia no Setor de Hemodinâmica e Angiografia do HCFMB.

|                                          |                                 |                        |
|------------------------------------------|---------------------------------|------------------------|
| <b>Endereço:</b> Chácara Butignolli, s/n |                                 | <b>CEP:</b> 18.618-970 |
| <b>Bairro:</b> Rubião Junior             |                                 |                        |
| <b>UF:</b> SP                            | <b>Município:</b> BOTUCATU      |                        |
| <b>Telefone:</b> (14)3880-1609           | <b>E-mail:</b> cep@fmb.unesp.br |                        |

Continuação do Parecer: 3.493.971

Serão incluídas todas as mulheres com idade 45 anos e data da última menstruação há pelo menos 12 meses, submetidas a coronarioangiografia e que tenham realizado mamografia no intervalo de 6 meses. Excluindo as mulheres com mamografia que apresentam densidade mamaria grau D (mamas densas) pela classificação de BI-RADS. Serão coletados dados clínicos dos prontuários e serão reanalisadas todas as mamografias por mastologista experiente (Pessoa EC), sem conhecimento dos dados clínicos das pacientes, com avaliação detalhada quanto a presença de calcificação vascular nas mamas.

#### Objetivo da Pesquisa:

Subprojeto 1 - Avaliar a taxa de resposta patológica completa com a suplementação de vitamina D em mulheres com câncer de mama submetidas à quimioterapia neoadjuvante. **Subprojeto 2 - Avaliar os critérios da Síndrome Metabólica em mulheres com câncer de mama em três diferentes momentos: no diagnóstico do câncer de mama, seis e doze meses após o tratamento.**

Subprojeto 3 - Avaliar a associação entre a presença de calcificações vasculares na mamografia com a estenose de artérias coronárias em mulheres na pós-menopausa submetidas à coronarioangiografia.

#### Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: Os possíveis riscos se referem a participação direta nas pesquisas, quanto a possíveis constrangimentos ao responder questionários e a retirada de sangue para dosagem de vitamina D (Subprojeto 1) e bioquímicos (Subprojeto 2).

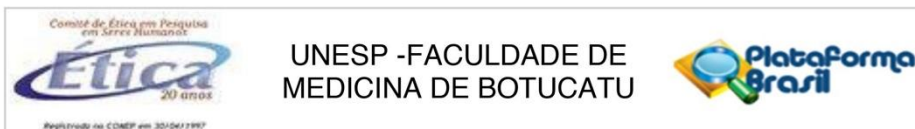
Benefícios: Não são esperados benefícios para as participantes desse estudo. Os benefícios deverão ser para futuras pacientes, quando obtivermos o conhecimento dos resultados da pesquisa.

#### Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Os pesquisadores apresentaram:

1. Carta resposta de pendência contendo as alterações solicitadas por este colegiado e esclarece que o projeto maior, incluindo os três subprojetos, possuem a população de estudo mulheres com câncer de mama, avaliando o risco cardiovascular/Vit. D, justificando a manutenção dos três subprojetos na PB como um único projeto.
2. Documentos: Regulamento Funcional Biorrepositorio (adequado) e Anuência da Santa Casa de

|                                          |                                 |
|------------------------------------------|---------------------------------|
| <b>Endereço:</b> Chácara Butignolli, s/n |                                 |
| <b>Bairro:</b> Rubião Junior             | <b>CEP:</b> 18.618-970          |
| <b>UF:</b> SP                            | <b>Município:</b> BOTUCATU      |
| <b>Telefone:</b> (14)3880-1609           | <b>E-mail:</b> cep@fmb.unesp.br |



Continuação do Parecer: 3.493.971

Rio Claro, assinada pelo responsável do serviço de mastologia envolvido.

3. Alterações: TCLE do Subprojeto 1 e TCLE do subprojeto 2, que estão adequados.

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

Foram apresentados os documentos:

- folha de rosto: adequado;
- anuência institucional: EAP-FMB, HCFMB (Superintendência, UNIPEX, Centro de Avaliação em Mastologia, Hemodinâmica): adequado;
- anuência da Santa Casa de Rio Claro;
- projeto de pesquisa: adequado;
- Regulamento Funcional de Biorrepositório: adequado;
- TCLE:

Subprojeto 1: está adequado, possui linguagem clara e acessível e está em forma de convite conforme a Resolução 466/12.

Subprojeto 2: está em forma de convite, contém os procedimentos que serão realizados em linguagem clara e acessível, assegura assistência à participante.

Subprojeto 3: é esclarecido na solicitação de dispensa que as pacientes incluídas serão selecionadas a partir de uma lista de pacientes submetidos a coronariangiografia. Após será avaliado selecionar mulheres na pós-menopausa (idade superior a 50 anos), serão avaliados os prontuários e incluídas no estudo aquelas que tenham realizado mamografia no intervalo de 6 meses. Serão coletados dados clínicos dos prontuários e serão reanalisadas todas as mamografias por mastologista experiente (Pessoa EC), sem conhecimento dos dados clínicos das pacientes, com avaliação detalhada quanto a presença de calcificação vascular nas mamas.

**Recomendações:**

Apresentar relatório final de atividades após finalização da pesquisa.

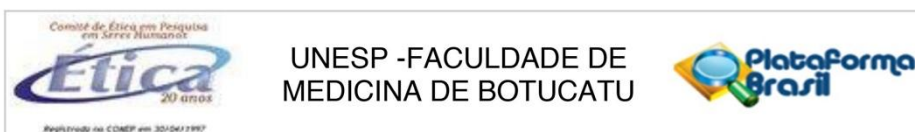
**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Após análise em REUNIÃO ORDINÁRIA, o Colegiado deliberou APROVADO o projeto de pesquisa apresentado, incluindo os três subprojetos.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Conforme deliberação do Colegiado em REUNIÃO ORDINÁRIA do Comitê de Ética em Pesquisa da FMB/UNESP, realizada em 05 de AGOSTO de 2019, o projeto de pesquisa encontra-se APROVADO.

**Endereço:** Chácara Butignolli, s/n  
**Bairro:** Rubião Junior **CEP:** 18.618-970  
**UF:** SP **Município:** BOTUCATU  
**Telefone:** (14)3880-1609 **E-mail:** cep@fmb.unesp.br



Continuação do Parecer: 3.493.971

No entanto, ao final da execução do projeto de pesquisa, é necessário enviar o "Relatório Final de Atividades", na forma de "NOTIFICAÇÃO", via sistema Plataforma Brasil.

Atenciosamente,

Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

| Tipo Documento                                            | Arquivo                                       | Postagem            | Autor                     | Situação |
|-----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|---------------------|---------------------------|----------|
| Informações Básicas do Projeto                            | PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1352448.pdf | 08/07/2019 14:51:16 |                           | Aceito   |
| Outros                                                    | termo_de_outorga_processo_2019_013518.pdf     | 08/07/2019 14:49:49 | Eliana Aguiar Petri Nahas | Aceito   |
| Outros                                                    | Biorrepositorio.pdf                           | 08/07/2019 14:48:36 | Eliana Aguiar Petri Nahas | Aceito   |
| Outros                                                    | Carta_Resposta_CEP.pdf                        | 08/07/2019 14:47:50 | Eliana Aguiar Petri Nahas | Aceito   |
| Outros                                                    | Anuencia_Rio_Claro.pdf                        | 08/07/2019 14:47:07 | Eliana Aguiar Petri Nahas | Aceito   |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | TCLE_subprojeto_2_mod.pdf                     | 08/07/2019 14:44:47 | Eliana Aguiar Petri Nahas | Aceito   |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | TCLE_Subprojeto_1_mod.pdf                     | 08/07/2019 14:44:35 | Eliana Aguiar Petri Nahas | Aceito   |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | JustificativaDispensaTCLESubprojeto3.pdf      | 21/05/2019 14:42:55 | Eliana Aguiar Petri Nahas | Aceito   |
| Outros                                                    | TermoAnuenciaHemodinamica.pdf                 | 21/05/2019 14:37:50 | Eliana Aguiar Petri Nahas | Aceito   |
| Outros                                                    | TermoDeAnuenciaMastologia.pdf                 | 21/05/2019 14:37:22 | Eliana Aguiar Petri Nahas | Aceito   |
| Outros                                                    | AnuenciaHcfmbSipe1602019.pdf                  | 21/05/2019 14:36:43 | Eliana Aguiar Petri Nahas | Aceito   |
| Outros                                                    | AceiteUnipex.pdf                              | 21/05/2019 14:35:13 | Eliana Aguiar Petri Nahas | Aceito   |

**Endereço:** Chácara Butignolli, s/n  
**Bairro:** Rubião Junior **CEP:** 18.618-970  
**UF:** SP **Município:** BOTUCATU  
**Telefone:** (14)3880-1609 **E-mail:** cep@fmb.unesp.br