



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

MAURO TERRA BRANCO

**Associação da espessura da camada íntima da
artéria carótida com os fatores de risco
cardiovasculares em mulheres na pós-menopausa
tratadas de câncer de mama**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Orientador: Prof. Livre-Docente Jorge Nahas Neto

Co-Orientadora: Profa. Livre-Docente Eliana Aguiar Petri Nahas

Botucatu

2018

MAURO TERRA BRANCO

**Associação da espessura da camada íntima da
artéria carótida com os fatores de risco
cardiovasculares em mulheres na pós-menopausa
tratadas de câncer de mama**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina de Botucatu, Universidade
Estadual Paulista “Julio de Mesquita Filho”,
Câmpus de Botucatu para obtenção do
Título de Mestre no Programa de Pós-
Graduação em Ginecologia, Obstetrícia e
Mastologia.

Orientador: Prof. Livre-Docente Jorge Nahas Neto
Co-Orientadora: Profa. Livre-Docente Eliana Aguiar Petri Nahas

Botucatu
2018

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Branco, Mauro Terra Branco.

Associação entre a espessura da camada íntima da artéria carótida com os fatores de risco cardiovascular em mulheres na pós-menopausa tratadas de câncer de mama. / Mauro Terra Branco Branco. - Botucatu, 2018

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu
Orientador: Jorge Nahás Neto
Coorientador: Eliana Aguiar Petri Nahás
Capes: 40101150

1. Mamas - Câncer. 2. Câncer de mama. 3. Aterosclerose da carótida. 4. Pós-menopausa. 5. Sistema cardiovascular - Doenças. 6. Artérias carótidas.

Palavras-chave: Aterosclerose; Câncer de mama; Doença cardiovascular; Menopausa.

Dedicatória

*Aos meus pais que tudo fizeram por mim no incansável
compromisso com a minha formação.*

*Aos meus filhos Georgia, Lorena e Eduardo e a minha querida
esposa, Ana, merecedores de todo o meu amor.*

Agradecimentos

Aos meus orientadores, Professor Jorge Nahás Neto e Professora Eliana Aguiar Petri Nahás, que me acolheram tão bem e me guiaram na elaboração deste trabalho.

Ao Daniel Buttros, valioso amigo, incentivador incansável, profissional exemplar.

À Faculdade de Medicina de Botucatu que me disponibilizou prontamente tudo o que foi por mim solicitado.

À Santa Casa de Rio Claro por permitir a realização deste trabalho.

Às pacientes do Serviço de Oncologia da Santa Casa de Rio Claro que se doaram e se prontificaram a participar sem nada pedir em troca. Tudo por elas!

Às secretárias Cintia Combas, Aline Tayane e Suelen Paiva pelo auxílio no manejo das pacientes.

SUMÁRIO

	Página
Lista de Abreviaturas	7
Resumo	10
Abstract	12
1. Introdução	14
2. Objetivo	29
3. Métodos	30
4. Publicação	
4.1. Artigo Original	38
“Doença Aterosclerótica e Fatores de Risco Cardiovascular em Mulheres na Pós-Menopausa Tratadas de Câncer de Mama”	
5. Conclusões	68
6. Referências	69
7. Anexos	
7.1. Anexo I - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.	78
7.2. Anexo II - Aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da FMB.	80

LISTA DE ABREVIATURAS

ACS - *American Cancer Society*

AJCC - *American Joint Committee on Cancer*

ASCO - *American Society of Clinical Oncology*

CAP - *College of American Pathologists*

CC - Circunferência da Cintura

CMI – Complexo Médio-Intimal

CT - Colesterol Total

DCV - Doença Cardiovascular

EIM – Espessura Íntima-Média

EUA - Estados Unidos da América

FISH - Hibridização Fluorescente *in situ*

FMB- Faculdade de Medicina de Botucatu

HAS – Hipertensão Arterial Sistêmica

HER2- receptor do fator de crescimento epidérmico humano-2,

HDL - High Density Lipoprotein

IC- Intervalo de Confiança

IDF - International Diabetes Federation

IGF-1 - Fator de Crescimento Insulina-Like-1

IMC – Índice de Massa Corpórea

INCA - Instituto Nacional de Câncer

IQ - Imunohistoquímica

Ki67- Atividade Proliferativa Epitelial

LDL - Low Density Lipoprotein

MDM2- *Mouse double minute 2 homolog*

MetS - Metabolic Syndrome

NCCN - *National Comprehensive Cancer Network*

NCEP/ATP III - *National Cholesterol Education Program: Adult Treatment Panel III*

OMS- Organização Mundial da Saúde (OMS)

OR - *Odds Ratio*

PCR – Proteína C-reativa

RCQ – Relação Cintura-Quadril

RE – Receptor de Estrogênio

RI - Resistência Insulínica

RP- Receptor de Progesterona

RR – Risco Relativo

SG – Sobrevida Global

SHBG - Globulina Carreadora de Hormônios Sexuais

SM - Síndrome Metabólica

TCLE - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TG - Triglicérides

TH - Terapia Hormonal

THaE – Terapia Hormonal anti-Estrogênica

TMX - Tamoxifeno

TLD – Tempo Livre de Doença

WC – Waist Circunference

UNESP- Universidade Estadual Paulista

WHO - World Health Organization

Resumo

Objetivo: Avaliar a ocorrência da doença aterosclerótica e a sua associação com fatores de risco cardiovascular em mulheres na pós-menopausa tratadas de câncer de mama comparadas às mulheres sem câncer.

Métodos: Realizou-se estudo clínico de corte transversal com 96 mulheres tratadas de câncer de mama comparadas a 192 mulheres na pós-menopausa (controle), com idades entre 45 e 75 anos. Foram incluídas no grupo principal mulheres com amenorréia > 12 meses e idade ≥ 45 anos, com diagnóstico histológico de câncer de mama, sem doença metastática e sem doença cardiovascular (DCV) estabelecida. O grupo controle foi constituído por mulheres com amenorréia > 12 meses, idade ≥ 45 anos, sem câncer de mama e DCV. Os grupos foram pareados por idade, tempo de menopausa e índice de massa corpórea (IMC) na proporção 1 caso para 2 controles, conforme cálculo amostral, com mínimo de 92 pacientes tratadas de câncer de mama. Dados clínicos e antropométricos (IMC e circunferência da cintura) foram coletados por meio de entrevista e exame físico. Para análise bioquímica foram solicitados colesterol total, HDL, LDL, triglicerídeos, glicose e insulina. A doença aterosclerótica foi determinada pela espessura do complexo médio-intimal (CMI > 1mm) das artérias carótidas e/ou pela presença de placa ateromatosa, avaliadas pela ultrassonografia carotídea (*scanner duplex*). Para análise estatística foram empregados: Teste *t-student*, Distribuição Gama (variáveis assimétricas), Teste do Qui-Quadrado, a Correlação de Pearson e Regressão Logística (*odds ratio-OR*).

Resultados: A média de idade das pacientes tratadas de câncer de mama foi de $59,8 \pm 9,0$ anos com tempo médio de seguimento de $4,2 \pm 2,0$ anos. Na comparação entre os grupos, mulheres tratadas de câncer de mama apresentaram valores médios elevados

da pressão sistólica e diastólica ($p < 0.001$), e valores médios de triglicerídeos e glicose, acima dos valores desejáveis ($p < 0.05$). Foi observado maior ocorrência de diabetes e síndrome metabólica entre as mulheres tratadas de câncer mama quando comparadas ao controle (19,8% vs 6,8% e 54,2% vs 30,7%, respectivamente) ($p < 0.05$). Na avaliação ultrassonográfica da aterosclerose subclínica ($\text{CMI} > 1 \text{ mm}$) não foi observada diferença significativa entre os grupos, apenas uma tendência a maior ocorrência no grupo câncer de mama quando comparado ao controle (26,0% vs 18,7%, respectivamente, $p = 0.062$). Entretanto quando analisada a presença de placas de ateroma nas artérias carótidas, pacientes tratadas de câncer de mama apresentaram maior ocorrência quando comparadas ao grupo controle (19,8% vs 9,4%, respectivamente) ($p = 0.013$). Nas mulheres tratadas de câncer de mama foi observada correlação positiva significativa entre a medida do CMI com a idade ($r = 0.37$), tempo de menopausa ($r = 0.22$), uso de inibidor da aromatase ($r = 0.27$) e com a presença de placa ateromatosa ($r = 0.80$). Na análise de risco ajustado para idade, tempo de menopausa e IMC, as mulheres tratadas de câncer de mama apresentaram risco 2.4 vezes maior para ocorrência de placa ateromatosa ($\text{OR} = 2.42$; IC 95% 1.18 - 4.93, $p = 0.033$) quando comparadas as mulheres sem câncer.

Conclusão: Mulheres na pós-menopausa tratadas de câncer de mama apresentaram maior risco para o desenvolvimento de doença aterosclerótica, associado à maior ocorrência de fatores de risco cardiovascular como a síndrome metabólica, o diabetes e a hipertrigliceridemia, quando comparadas a mulheres na mesma faixa etária sem câncer.

Abstract

Objective: To evaluate the occurrence of atherosclerotic disease and its association with cardiovascular risk factors in postmenopausal breast cancer survivors compared with postmenopausal women without breast cancer.

Methods: In this cross-sectional study, 96 postmenopausal breast cancer survivors were compared with 192 postmenopausal women (controls) attending a university hospital. The principal group included women with amenorrhea > 12 months and age ≥ 45 years, with histological diagnosis of breast cancer, without metastatic disease and without established cardiovascular disease (CVD). The control group consisted of women with amenorrhea > 12 months, age ≥ 45 years, without breast cancer and CVD. The groups were matched by age, time since menopause, and body mass index (BMI) in the proportion 1 case for 2 controls, according to the sample calculation, with a minimum of 92 breast cancer survivors. Clinical and anthropometric data (BMI and waist circumference) were collected through an interview and physical examination. Biochemical parameters, including total cholesterol, HDL, LDL, triglycerides, glucose, and insulin were measured. The atherosclerotic disease was determined by the intima media thickness (IMT) of the carotid arteries evaluated by carotid ultrasound (scanner duplex). Subclinical ATS was defined as increased carotid intima-media thickness (>1.0 mm) and/or the presence of atheromatous plaques. For statistical analysis, Student's t-test, Gamma distribution (asymmetric variables), Chi-Square test, Pearson's correlation and Logistic regression (OR-odds ratio) were used.

Results: The mean (SD) age of breast cancer survivors was 59.8 ± 9.0 years, with a mean (SD) follow-up of 4.2 ± 2.0 years. In the comparison between the groups, the breast cancer survivors presented high mean values of systolic and diastolic pressure (p

<0.001), and mean values of triglycerides and glucose, above the desirable values ($p < 0.05$). Higher occurrence of diabetes and metabolic syndrome among the breast cancer survivors was observed (19.8% vs 6.8% and 54.2% vs 30.7%, respectively) ($p < 0.05$). There was no significant difference was observed in subclinical atherosclerosis (IMT > 1 mm) between the groups, only a trend of higher occurrence in the breast cancer survivors when compared to the control group (26.0% vs 18.7%, respectively, $p = 0.062$). However, when the presence of atheromatous plaques in the carotid arteries was analyzed, the breast cancer survivors had a higher occurrence when compared to the control group (19.8% vs 9.4%, respectively) ($p = 0.013$). In the breast cancer survivors women, a significant positive correlation was observed between IMT measurement with age ($r = 0.37$), time since menopause ($r = 0.22$), use of aromatase inhibitor ($r = 0.27$), and presence of atheromatous plaque ($r = 0.80$). In the risk analysis adjusted for age, time since menopause and BMI, breast cancer survivors had a 2.4 times greater risk for atheromatous plaque (OR = 2.42; 95% CI 1.18 - 4.93, $p = 0.033$) when compared to women without cancer.

Conclusion: Postmenopausal breast cancer survivors presented a higher risk for the development of atherosclerotic disease, associated with a higher occurrence of cardiovascular risk factors such as metabolic syndrome, diabetes and hypertriglyceridemia, when compared to women in the same age group without cancer.

1. Introdução

1.1. Câncer de Mama

O câncer de mama é o tipo de câncer que mais acomete as mulheres em todo mundo, tanto em países em desenvolvimento quanto em países desenvolvidos. Cerca de 1,67 milhões de casos novos dessa neoplasia foram esperados para o ano de 2017, o que representa 25% de todos os tipos de câncer diagnosticados em mulheres. É a principal causa mundial de morte por câncer em mulheres, com cerca de 520 mil mortes estimadas por ano (1). O Instituto Nacional de Câncer (2) estimou para 2016 e 2017, 57.120 novos casos de câncer de mama/ano diagnosticados no Brasil com um risco estimado de 56,09 casos a cada 100 mil mulheres.

Os fatores de risco relacionados à vida reprodutiva da mulher (menarca precoce, menopausa tardia, nuliparidade, idade da primeira gestação acima dos 30 anos), antecedentes familiares, uso de anticoncepcionais orais e de terapia hormonal estão estabelecidos em relação ao desenvolvimento do câncer de mama. Contudo, a idade é o principal fator de risco para o câncer de mama. As taxas de incidência aumentam rapidamente próximo aos 50 anos, e posteriormente, ocorrem de forma mais lenta. Essa mudança no comportamento da taxa é atribuída ao início da menopausa (2). De fato, 77% dos casos ocorrem em mulheres acima dos 50 anos (1).

A prevenção primária dessa neoplasia não é eficaz devido à variação dos fatores de risco e às características genéticas que estão envolvidas na sua etiologia. Até o momento, a mamografia para mulheres com idade entre 40 e 69 anos, é recomendada como método efetivo de rastreamento para detecção precoce constituindo o método ideal para identificação de lesões subclínicas (3). O prognóstico

das pacientes com câncer de mama é diretamente relacionado ao estágio da doença no momento do diagnóstico. A sobrevida em cinco anos de pacientes com estágio I é de 98% e estágio IV de 16% (1). O diagnóstico precoce do câncer de mama é fundamental para que ocorra uma redução da mortalidade pela doença. No Brasil, o rastreamento mamográfico para mulheres de 50 a 69 anos é a estratégia recomendada para controle do câncer de mama (2).

Apesar de ser considerado um câncer relativamente de bom prognóstico se diagnosticado e tratado oportunamente, as taxas de mortalidade por câncer de mama continuam elevadas no Brasil, muito provavelmente pelo diagnóstico em estágios avançados (2). Na população mundial, a sobrevida média após cinco anos da doença é de 61%, sendo que nos países em desenvolvimento é de 57% e nos países desenvolvidos essa sobrevida aumenta para 73%. A taxa de sobrevida nos Estados Unidos da América (EUA) entre 1996 e 2004 foi de 88,7% (4). Na última década, o rastreamento mamográfico populacional nos EUA proporcionou uma redução na mortalidade por câncer de mama de 1,6% a 3,4% por ano. Embora essa redução na mortalidade se deva também a tratamentos mais eficazes para a doença, muito é consequência de sua detecção precoce com o rastreamento populacional (1). Longo tempo de seguimento é recomendado após o diagnóstico e tratamento do câncer de mama; e com o envelhecer o risco de co-morbidades aumenta (5,6,7,8). Gironés *et al.*, avaliando 91 mulheres menopausadas em seguimento pós-tratamento de câncer de mama, observaram alto índice de co-morbidades. A obesidade esteve presente em 50% dos casos, hipertensão arterial em 34%, doença periférica vascular em 26% e diabetes em 13%, entre as doenças mais prevalentes. Os autores concluem que essa elevada taxa de co-morbidades não relacionadas ao câncer pode escapar do

tradicional seguimento pelo oncologista. Somente o trabalho multidisciplinar poderia oferecer qualidade na assistência a essa população (9).

1.2. Câncer de Mama e Doença Cardiovascular (DCV)

Estratégias atuais anticâncer têm contribuído para o aumento na sobrevivência de pacientes oncológicos e em alguns casos o câncer torna-se uma doença crônica (5, 10). Estudos indicam que as pacientes sobreviventes de câncer mama são de elevado risco para outros cânceres, assim como para DCV, osteoporose e diabetes; reconhecidamente uma população vulnerável (7,8,11,12). Assim, com o aumento da expectativa de vida das mulheres tratadas de câncer de mama, semelhantemente aquelas sem câncer, o risco de morte por DCV aumenta (13,14). A DCV, mormente a doença coronariana, apresenta risco que aumenta ao longo de toda a vida, com especial incremento em mulheres na pós-menopausa, quando ocupam o primeiro lugar como causa de mortalidade (15).

Com a crescente eficácia no tratamento do câncer de mama, particularmente com uso de terapia antiestrogênicas, observa-se aumento da população de sobreviventes do câncer de mama. Essas pacientes têm adicional aumento do risco de síndrome metabólica (SM), resultante do excesso de adiposidade e efeito dos tratamentos (7,16,17). Thomson *et al.* estudaram a SM como indicador de risco para DCV, em 41 mulheres na pós-menopausa sobrepeso, tratadas de câncer de mama. Empregaram os critérios diagnósticos do US National Cholesterol Education Program: Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III) que considera a presença de pelo menos três dos seguintes critérios: obesidade abdominal (circunferência da cintura), elevação da pressão arterial, redução de HDL, aumento de triglicerídeos e intolerância a glicose. Os

autores detectaram a SM em 54,8% das participantes, sendo a obesidade abdominal o critério mais frequente em 96%, seguido pela redução do HDL em 65% (18). Buttros *et al.*, em estudo desenvolvido na Faculdade de Medicina de Botucatu, demonstraram que pacientes na pós-menopausa tratadas de câncer de mama (n=208) apresentaram aumento do risco de desenvolver SM (OR=1,66; IC 95% 1,04–2,68), disglícemia (OR=1,05; IC95% 1,09–3,03) e hipertensão arterial (OR=1,71; IC95% 1,02–2,89) quando comparadas às mulheres de mesma faixa etária sem a doença. A SM esteve presente em 50% das pacientes tratadas de câncer de mama e em 37,5% no grupo controle (7). Por outro lado, Healy *et al.* encontraram prevalência de 39% de SM entre 105 mulheres na pós-menopausa com diagnóstico recente de câncer de mama (17).

A obesidade entre as mulheres na pós-menopausa aumenta constantemente em todo o mundo. Está diretamente relacionada ao aumento da taxa de mortalidade por DCV e diabetes mellitus (19). A obesidade abdominal e a redução do HDL colesterol estão entre os principais contribuintes para a maior prevalência da 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 (20,21,22). Nesse contexto, está bem estabelecido o ganho de peso entre as mulheres tratadas de câncer de mama, superior a 60% em alguns estudos (23,24,25). Esse ganho de peso deve-se em parte a diminuição da atividade física, associado com o estresse psicológico e físico do tratamento (24,26). A promoção de estilo de vida saudável é de particular importância nessa população vulnerável, incluindo a orientação alimentar e atividade física, com melhora na qualidade de vida (12). Estudo em mulheres tratadas de câncer de mama sugere que o exercício físico melhora os valores de insulina e diminui a gordura abdominal, ambos marcadores da SM (27).

Estudos têm demonstrado associação direta entre o risco de câncer de mama na pós-menopausa e o peso corporal excessivo, principalmente entre as mulheres com antecedente familiar positivo para a neoplasia (28,29). Estudo de destaque apresentado no congresso da *American Society of Clinical Oncology/2014* (ASCO) concluiu que a obesidade é fator de risco independente para morte em mulheres com câncer de mama inicial, receptor de estrogênio positivo, na pré e peri-menopausa (30). A obesidade também se relaciona com menores taxas de auto-deteção, diagnóstico tardio, tumores maiores e maior taxa de comprometimento linfonodal pelo câncer de mama (31,32). Após o tratamento curativo, mulheres obesas têm maior chance de recorrência da doença e apresentam o dobro do risco de morte pelo câncer quando comparadas a mulheres não obesas (33,34).

A obesidade após a menopausa aumenta a conversão de androgênios em estrogênios no tecido adiposo periférico e diminui a concentração de globulina carreadora de hormônios sexuais (SHBG), com consequente aumento dos estrogênios circulantes. No tecido mamário, o estrogênio é fator essencial para que ocorra a fase de promoção na carcinogênese da neoplasia mamária (35). Outra teoria válida para explicar o aumento do risco de câncer em mulheres obesas na pós-menopausa relaciona-se a produção de adipocitocinas. O tecido adiposo é um órgão endócrino ativo, secretando ácidos graxos e citocinas, chamadas de adipocitocinas. Estas têm ação direta no metabolismo de gorduras e carboidratos, sinalização insulínica, diferenciação de adipócitos e inflamação. Evidências sugerem que a obesidade, condição caracterizada pelo aumento no número e tamanho dos adipócitos, altera a secreção das adipocitocinas levando a aumento da angiogênese e consequentemente aumento no risco de iniciação e recorrência do câncer de mama. A leptina,

considerada uma adipocitocina, está aumentada em mulheres obesas e têm efeito de proliferação e pró-angiogênese, aumentando a proliferação de linhas de células de câncer de mama humano (36).

A obesidade central contribui para o aumento da resistência insulínica nos tecidos periféricos, com consequente aumento na concentração sérica da insulina. A insulina, por sua vez, promove proliferação celular no epitélio mamário normal e nas linhagens celulares do câncer de mama, através da sua atividade mitogênica e aumento da síntese do fator de crescimento insulina-like (IGF-1) (37,38). O tumor de mama apresenta maior número de receptores para IGF-1 quando comparado ao tecido mamário normal, sofrendo ação mais intensa dos efeitos da hiperinsulinemia (39). O aumento da insulina também tem ação direta na diminuição da SHBG, levando a aumento na concentração da testosterona e, consequentemente, aumento na conversão periférica em estrogênios circulantes pelo tecido adiposo (40).

1.3. Marcadores Ecográficos da Doença Aterosclerótica

Considerando a longa fase de latência de progressão da doença aterosclerótica e a manifestação dos sintomas clínicos, a possibilidade de avaliar a função arterial, previamente ao aparecimento de placas de aterosclerose detectáveis angiograficamente, é atrativa e importante, do ponto de vista de biomarcador precoce e avaliação de risco para DCV (41). A aterosclerose é uma doença inflamatória crônica caracterizada pelo acúmulo de lipídios, proliferação de células musculares lisas, apoptose celular, necrose, fibrose e inflamação local. As respostas imunes e inflamatórias têm efeitos significativos em todas as fases da aterosclerose, e evidências crescentes mostram que a imunidade desempenha um papel importante na

aterosclerose regulando sua progressão (42). Mudanças na composição da parede dos vasos resultam em alterações nas propriedades mecânicas das artérias, e há cada vez mais interesse na característica das artérias como marcador clínico da doença arterial, sendo facilmente avaliada por métodos não invasivos, como a ultrassonografia (43,44). A identificação do risco ou o diagnóstico precoce da doença assintomática abre a possibilidade de intervenção e poderia prevenir os eventos cardiovasculares.

Medidas ecográficas de avaliação da função e da estrutura arterial têm se mostrado úteis clinicamente, em especial a medida da espessura do complexo médio-intimal (CMI) das artérias carótidas (45,46). O endotélio vascular é órgão complexo com inúmeras propriedades autócrinas, parácrinas e endócrinas. É reconhecido por participar da homeostasia vascular, influenciando no tônus vascular, crescimento celular, fibrinólise e inflamação (47). O endotélio representa a interface celular entre o sangue circulante nas artérias e o tecido subjacente, desempenhando importante papel na agregação plaquetária, adesão de macrófagos e transporte de lipídeos (48). A avaliação da estrutura arterial por meio de métodos não invasivos, como a ultrassonografia, pode permitir a identificação precoce de indivíduos de elevado risco para DCV antes do surgimento de sintomas clinicamente evidentes; o índice de estenose coronariana é marcador da severidade da DAC (49).

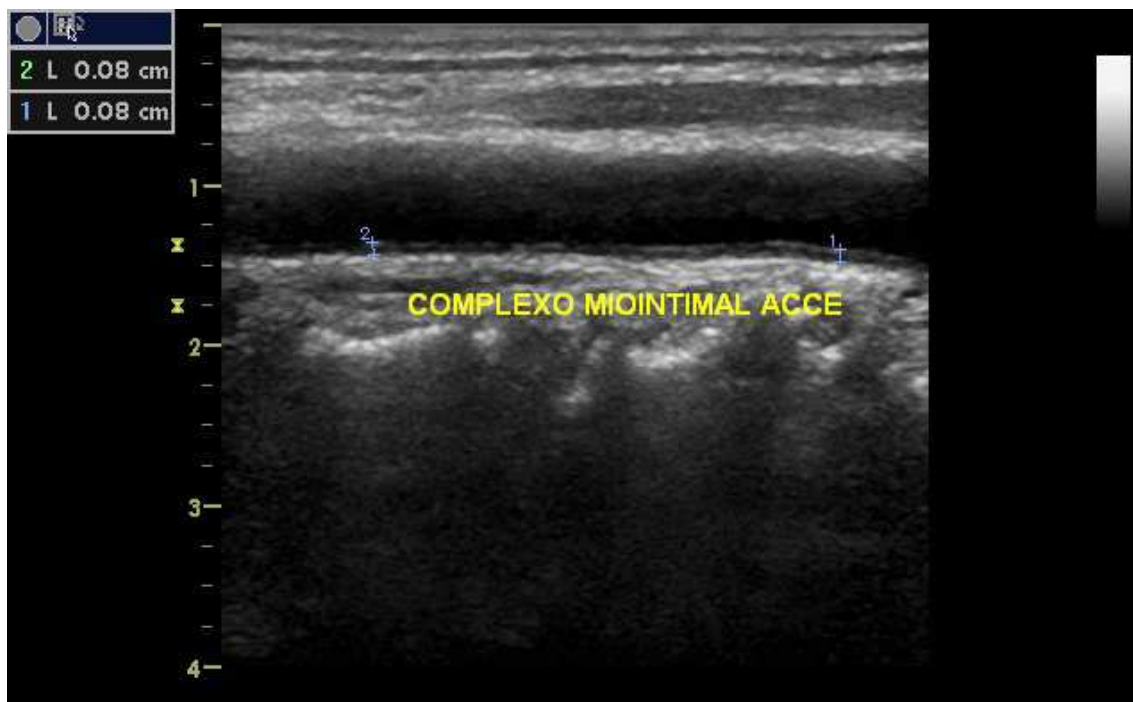
A mensuração do CMI tem sido estabelecida como um método não invasivo de detecção de aterosclerose coronariana (50,51,52). A espessura do CMI das artérias carótidas avaliada pela ultrassonografia vascular de alta resolução, quando elevada, é considerada um marcador da doença aterosclerótica, principalmente da DAC precoce (46,53,54). O aumento do CMI está relacionado à maioria dos fatores de risco cardiovascular: história familiar de AVC e/ou IAM, tabagismo, diabetes, dislipidemia,

entre outros (55). Essa medida pode ser realizada na artéria carótida comum distal, na bifurcação carotídea, na carótida interna e mais recentemente na artéria femural. Pela possibilidade de aferição de modo relativamente simples e não invasivo este método é empregado com frequência em estudos populacionais na tentativa de detectar aterosclerose precocemente (45). Essa medida apresenta boa correlação com a histologia, sendo empregada na estratificação de risco, pois pode indicar o risco futuro de eventos clínicos vasculares (55).

Foi realizada metanálise para investigar a medida do CMI das artérias carótidas como marcador de risco na aterosclerose. Foram incluídos para análise oito estudos populacionais com a participação de 37.197 pacientes e seguimento médio de 5,5 anos. Demonstrou-se que para cada 0,1mm na espessura, houve aumento no risco de IAM de 10-15% e de AVC de 13-18%. Os autores concluem que essa medida é indicador de evento futuro cardiovascular. Contudo apontam limitações para análise com relação à heterogeneidade dos protocolos da ultrassonografia, baixa especificidade da localização da medida da carótida e apresentação variada dos valores (média ou valor máximo da espessura). Assim como, pela relação não linear entre a espessura e os fatores de risco, decorrente principalmente pelas diferenças nas populações quanto ao sexo e faixa etária (55). Em estudo transversal, 158 mulheres saudáveis na pós-menopausa (idade 50-72 anos) realizaram ultrassonografia de carótida para avaliar a espessura do CMI. Considerando a doença aterosclerótica subclínica como espessamento maior que 1,0mm ou presença de placa ateromatosa, encontrou-se a doença em 32,3% das participantes, sendo a idade e valores de HDL independentemente associados à presença da aterosclerose (56). Para avaliar a progressão da espessura do CMI das artérias carótidas, foi realizado estudo

prospectivo com 249 mulheres na peri e pós-menopausa participantes do *Women's Health Across the Nation*, com seguimento de 3,7 anos em média. A taxa média de alteração na espessura foi de 0,007mm/ano. Independentemente da idade, a taxa de progressão aumentou substancialmente na perimenopausa tardia, e mulheres na pós-menopausa apresentaram maiores valores da espessura do CMI quando comparadas a pré-menopausa (57).

Em 2014, Nahas *et al.*, avaliando 268 mulheres na pós-menopausa, saudáveis e sem DCV estabelecida, observaram que 45,9% das pacientes eram portadoras de aterosclerose subclínica, com a medida média do CMI de 1,2 mm. O estudo concluiu que a idade, o *status* menopausal e a hiperglicemia estiveram associados com a maior prevalência de aterosclerose subclínica em mulheres na pós-menopausa (58). A espessura do CMI é identificada por padrão de linha dupla visualizada pela ultrassonografia em ambas as paredes da artéria carótida comum, próximas a bifurcação, em imagem longitudinal. As duas linhas paralelas consistem das interfaces, lúmen-íntima e médio-adventícia (Figura 1). As placas são estruturas focais que avançam no lúmen arterial pelo menos 0,5mm ou 50% do valor da espessura do CMI circundante; ou quando a medida da espessura for maior que 1,5 mm (54) (Figura 2). Essa avaliação é recomendada para pacientes assintomáticas que apresentam história familiar de DAC prematura, classificação de risco cardiovascular intermediário, ou síndrome metabólica (57,59). Os resultados encontrados na medida ultrassonográfica são aplicados para pacientes individualmente e devem fazer parte de avaliação integrada aos fatores de risco cardiovascular (54).



A



B

Figura 1- Imagem ultrassonográfica do complexo médio timal (CMI) da artéria carótida comum esquerda (ACCE), normal (A) e aumentado (B).

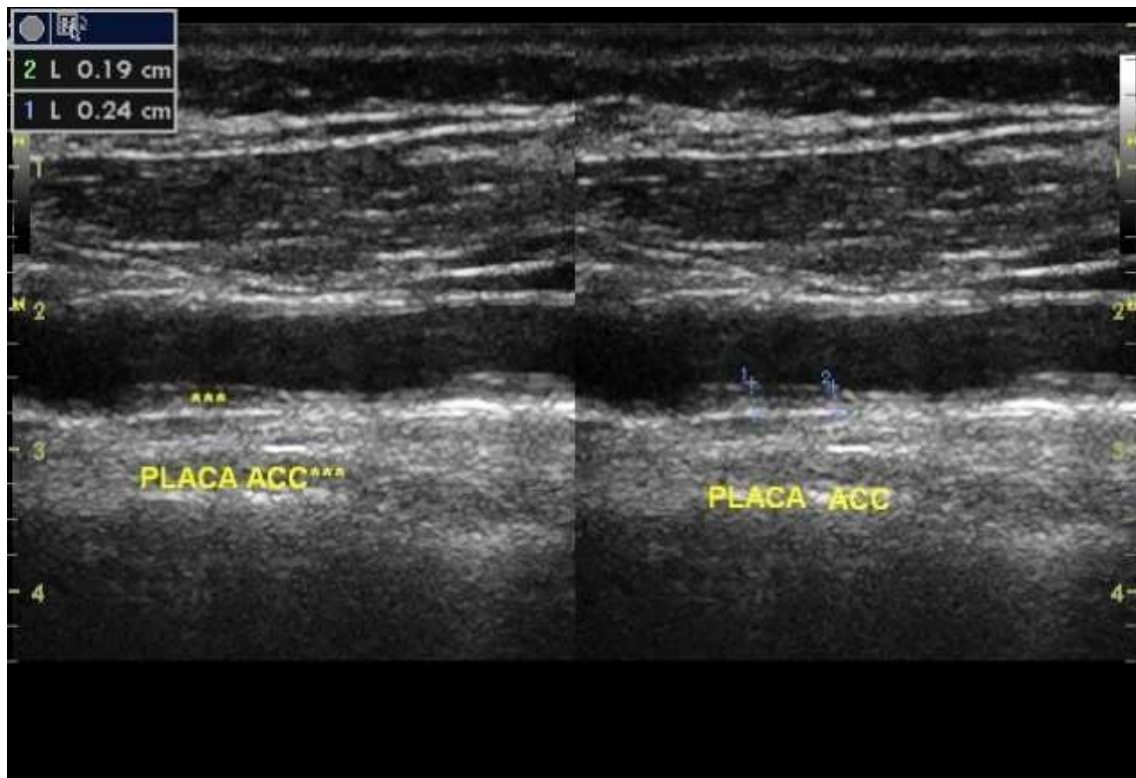


Figura 2- Imagem ultrassonográfica do complexo médio intimal da artéria carótida comum (ACC) com placa.

1.4. Marcadores Ecográficos da Doença Aterosclerótica e o Câncer de Mama

Aterosclerose e suas complicações são importante causa de morbimortalidade em pacientes com câncer. Idade, tabagismo, obesidade, diabetes e história familiar estão associados com aumento do risco de desenvolvimento da doença aterosclerótica (60,61). Reconhecer esses fatores de risco é importante, mas existem outras doenças e exposições que também devem ser avaliadas (61). O diagnóstico de câncer e os tratamentos atuais ou prévios podem afetar o risco de desenvolver aterosclerose e a DCV. Whitlock *et al.* avaliaram dados sobre a deposição de cálcio na artéria carótida (CAC), um marcador de aterosclerose subclínica, entre 3122 homens e mulheres livres de DCV ou câncer participantes do estudo *Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis*.

Durante um período de 10 anos, 85 homens (idade $63,6 \pm 8,3$ anos) e 50 mulheres (idade $62,1 \pm 9,8$ anos) foram diagnosticados com câncer (predominantemente mama e pulmão em mulheres e próstata e colorretal em homens). A incidência de CAC foi associada de forma independente à história do câncer (risco relativo 1,32 e 1,29 para mulheres e homens, respectivamente). Os autores concluem que um diagnóstico de câncer está associado ao desenvolvimento do CAC, mesmo após ajustes com conhecidos fatores de risco ateroscleróticos (62). A toxicidade das terapias anticâncer pode resultar na progressão da aterosclerose (63). O tratamento com 5-fluoracil demonstrou causar grande quantidade de complicações cardíacas incluindo aterosclerose prematura e IAM (64,65,66). No câncer de mama, a introdução das terapias-alvo no tratamento principal pode ter como efeito em longo prazo o risco de aterosclerose (67). Aumento do risco de infarto agudo do miocárdio tem sido observado em pacientes com câncer de mama inicial tratadas com radioterapia (68,69). A presença de fatores de risco de DCV entre os pacientes com câncer de mama no diagnóstico é um forte fator preditivo para o desenvolvimento de dano cardiovascular associado a agentes anticancerígenos como as antraciclinas e o trastuzumab (14).

Alguns estudos avaliaram a doença aterosclerótica em mulheres com câncer de mama (14,70,71,72,73,74,75). Kalábová *et al.* estudaram o efeito da quimioterapia com antraciclina sobre a espessura da íntima-média carotídea, a perfusão miocárdica e parâmetros laboratoriais associados ao risco de aterosclerose em 36 mulheres com câncer de mama. Foi observada diminuição no colesterol HDL e aumento no colesterol total, colesterol LDL, triglicerídeos, e no CMI após a quimioterapia (73). Melichar *et al.* investigaram a relação entre a espessura do CMI e os parâmetros laboratoriais do

risco para aterosclerose em 192 mulheres com câncer de mama. O estudo concluiu que a associação entre os sinais ultrassonográficos e os sinais clínico/laboratoriais de aterosclerose em mulheres com câncer de mama são similares à população geral, mas a associação com a quimioterapia sugere que o tratamento pode ser um fator de risco independente no desenvolvimento da doença aterosclerótica (74).

Baseado no conceito de que a espessura do CMI é um marcador precoce de aterosclerose e que o tamoxifeno é um modulador seletivo do receptor de estrogênio com efeitos estrogênio-*like* nos fatores de risco cardiovasculares, Simon *et al.* estudaram 67 pacientes na pós-menopausa com câncer de mama tratadas com tamoxifeno comparadas com 37 mulheres na mesma faixa etária, com câncer de mama, porém sem nunca terem utilizado tamoxifeno. Os autores concluíram que o tamoxifeno está significativamente associado com menor espessura do CMI (70). Stamatelopoulos *et al.* avaliaram 14 mulheres na pós-menopausa com câncer de mama em estágio inicial com indicação para o tratamento com tamoxifeno (20 mg/d) e 13 mulheres na pós-menopausa saudáveis (controle). Na avaliação do CMI foi observada redução na espessura após seis meses de tratamento com tamoxifeno em comparação ao grupo controle. O tratamento com tamoxifeno parece retardar a progressão da aterosclerose em mulheres na pós-menopausa com câncer de mama. Uma melhora na função endotelial e no perfil lipídico pode ser o motivo desse efeito benéfico (71).

Por outro lado, os inibidores da aromatase são bem conhecidos como terapia anti-hormonal em pacientes com câncer de mama, podendo levar à dislipidemia e ser fator de risco de doença cardiovascular pelo baixo nível de estrogênio (75). Contudo, os efeitos destes inibidores da aromatase na proteção cardiovascular permanecem

controversos. Nastri *et al.* estudaram marcadores de risco cardiovascular entre mulheres com de câncer de mama, após tratamento com tamoxifeno (n=35), com letrozol (n=34) e sem hormônio terapia (controle, n=34). Os três grupos apresentaram valores semelhantes do CMI e de HDL. O grupo de tamoxifeno apresentou menor colesterol total e triglicerídeo mais alto. O grupo de letrozol não diferiu significativamente do grupo controle nos parâmetros avaliados (72). Recente estudo investigou o perfil lipídico, a medida do CMI e a presença de placa ateromatosa em mulheres na pós-menopausa, com câncer de mama (idade 50 a 64 anos), tratadas com inibidores da aromatase (IA, n=43) por um ano comparadas aquelas não tratadas (n=43). Não houve diferença significativa no CMI, independentemente da administração de IA. No entanto, a presença de placa carotídea em usuárias de IA foi significativamente maior que as não usuárias (66,7% e 41,9%, respectivamente). História da diabetes também foi o fator de risco significativo para a formação da placa. Não houve diferença significativa no perfil lipídico entre os grupos. Concluindo que maior presença da placa pode indicar possível efeito prejudicial do IA sobre o sistema cardiovascular (75). Outro estudo comparou a saúde cardiovascular de pacientes brancas (n=101) e negras (n= 45) com câncer de mama submetidas a tratamento adjuvante com inibidor da aromatase. A avaliação cardiovascular incluiu dados clínicos, calculo do risco de eventos cardiovasculares e a medida da espessura do CMI. As pacientes negras apresentaram uma maior pontuação de risco e maior número de fatores de risco para DCV quando comparadas a mulheres brancas, o que pode ter implicações no tratamento do câncer de mama e suas repercussões cardiovasculares (14).

Com o aumento da sobrevida das pacientes com câncer de mama, devido ao diagnóstico precoce e a melhora nos tratamentos sistêmicos, as mulheres estão sujeitas às complicações das DCV, sendo essa importante causa de morte nesse grupo específico. O diagnóstico precoce da evolução das DCV aumentam as chances de tratamento, e com isso, melhora na qualidade de vida (11,12,13). O diagnóstico precoce da doença aterosclerótica por meio do estudo ultrassonográfico da carótida é possível, demonstrando ganho importante no combate às complicações das DCV. A avaliação da espessura do CMI em mulheres tratadas de câncer de mama tem sido estudada nos últimos tempos, porém sua relação com o estadio inicial da doença e, principalmente com os tratamentos oncológicos realizados ainda é controverso, necessitando de mais estudos sobre o assunto.

2. Objetivo

Avaliar a ocorrência da doença aterosclerótica e a sua associação com fatores de risco cardiovascular em mulheres na pós-menopausa tratadas de câncer de mama comparadas às mulheres sem câncer.

3. Métodos

Desenho do Estudo e Seleção da Amostra

Trata-se de estudo clínico de corte transversal e comparativo. O grupo populacional foi constituído de pacientes atendidas em Centros Oncológicos do município de Rio Claro/SP e no Ambulatório de Climatério & Menopausa da Faculdade de Medicina de Botucatu. O cálculo do tamanho amostral foi realizado pelo escritório de Apoio à Pesquisa (EAP) da FMB e embasado nos estudos de Melichar *et al*, 2012 (74) e Nahas *et al*, 2014 (58), que demonstraram diferenças na incidência de aterosclerose subclínica em mulheres com e sem câncer de mama, com redução de 27% em relação às pacientes sem câncer. Considerando a diferença entre os valores e corrigindo a estimativa para os efeitos dos erros do tipo I (5%) e do tipo II (20%) atribuídos ao estudo, estimou-se tamanho amostral de no mínimo 92 pacientes com câncer de mama. Foram incluídas no grupo de estudo mulheres com: (1) data da última menstruação há pelo menos 12 meses e idade ≥ 45 anos; (2) diagnóstico histológico de câncer de mama; (3) ter completado tratamentos cirúrgico, radioterápico e quimioterápico (quando indicado); (4) estágio I, II e III (5) não etilista e não drogaditas; e (6) sem antecedente pessoal de doença cardiovascular (angina, infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral). Foram excluídas aquelas com idade superior a 75 anos e dados incompletos. O grupo controle foi constituído de mulheres com data da última menstruação há pelo menos 12 meses e idade ≥ 45 anos, sem câncer, e sem antecedente pessoal de doença cardiovascular. Os grupos foram pareados pela idade, tempo de menopausa e índice de massa corpórea, na proporção

de um caso para dois controles (1:2), a partir de um banco de dados. Foram incluídas 96 mulheres tratadas de câncer de mama e 192 mulheres sem câncer de mama. 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) (Anexo I), exigência da resolução nº 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da FMB-UNESP em 26 de outubro de 2016, parecer número 1.782.540 (Anexo II).

Metodologia

Inicialmente, no dia da consulta, foram coletados, por meio de entrevista individual (Anexo III), os seguintes dados: idade, idade e tempo de menopausa, paridade, tabagismo, uso de terapia de hormonal (TH), história pessoal de hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes, dislipidemias, atividade física e pressão arterial. 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 definidas como tabagistas as pacientes com o hábito de fumar diariamente, não importando o número de cigarros fumados. Foram consideradas ativas as mulheres que praticavam exercícios físicos aeróbicos de intensidade moderada, pelo menos 30 minutos, de três a cinco vezes na semana (150/min/sem) ou exercícios de resistência três dias por semana. Foram consideradas com síndrome metabólica as mulheres que apresentaram três ou mais critérios diagnósticos propostos pelo US National Cholesterol Education Program(NCEP)/ Adult Treatment Panel III, 2001 (NCEP-ATP III) (76): circunferência da cintura > 88 cm;

triglicerídios ≥ 150 mg/dL; HDL colesterol < 50 mg/dL; pressão arterial sanguínea $\geq 130/85$ mmHg; glicemia de jejum ≥ 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). Para 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 paciente descalça e mínimo de roupa. A estatura foi determinada em estadiômetro vertical afixado a balança, com precisão de 0,1cm, sendo a paciente orientada a manter-se em posição ortostática, com braços ao lado do corpo, cabeça orientada a 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 $18,5 \text{ kg/m}^2$ como baixo peso, de $18,5$ - $24,9 \text{ kg/m}^2$ normal, de 25 - $29,9 \text{ kg/m}^2$ sobrepeso, de 30 - $34,9 \text{ kg/m}^2$ obesidade grau I, de 35 - $39,9 \text{ kg/m}^2$ obesidade grau II e $\geq 40 \text{ kg/m}^2$ obesidade grau III. Para a medida da CC foi empregado o ponto médio entre a última costela e a crista ilíaca, por meio de fita métrica inextensível milimetrada e com escala de 0,5cm, da marca Lange®, com a paciente em posição ortostática; sendo considerada aumentada para mulheres, acima de 88 cm (76).

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*), amostra de sangue para as dosagens bioquímicas foi coletada em tubo com gel separador e centrifugada a 3000 rpm por dez minutos, para obtenção

do soro, com amostra seguida de análise bioquímica imediata. Foi realizada avaliação do perfil lipídico e glicídico pela mensuração do colesterol total (CT), HDL, LDL, triglicerídeos (TG), glicose de jejum e insulina. As mensurações de triglicerídeos, colesterol total, HDL e glicose foram processadas pelo analisador bioquímico automático RAXT (*Technicon*[®], USA), quantificadas pelo método colorimétrico, utilizando-se 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 (77). 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 (76). A insulina foi quantificada pelo Sistema Immulite[®] (*DPC*[®], USA), que emprega imunoensaio, em fase sólida, por quimioluminescência, para uso em analisador automático, designado para leitura quantitativa. A taxa de normalidade segundo o método empregado foi de 6,0 a 27,0 µIU/ml. Para a avaliação da resistência insulínica (RI) foi utilizado método baseado em medida estática com dois constituintes plasmáticos (insulina e glicose de jejum). O HOMA-IR (*Homeostasis Model Assessment-Insulin Resistant*) foi calculado pela fórmula: $\text{Insulina } (\mu\text{UI/mL}) \times \text{glicose de jejum } (\text{mg/dl}) / 405$. Valores que indicam RI foi definido como HOMA-IR > 2,7 (78).

Ecografia das Artérias Carótidas

As artérias carótidas direita e esquerda foram examinadas com *scanner duplex*, utilizando transdutor linear de 7.0 MHz pelo aparelho Logiq 7 (GE[®], Waukesha, Wisconsin, USA), com ecocardiograma acoplado. As artérias carótidas foram avaliadas

próximas a bifurcação, de todas as participantes, a partir do plano longitudinal, para mensuração da espessura do complexo médio-intimal (CMI) que é definido como a largura incluindo a interface lúmen-íntima/média-adventícia, por meio da ultrasonografia (46). As medidas foram realizadas durante o período diastólico final (correspondente à onda R do eletrocardiograma), a dois centímetros proximais do bulbo carotídeo, com a paciente em decúbito dorsal inclinando a cabeça 45° no sentido contrário ao da artéria avaliada (79). Esta medida foi realizada em três ciclos cardíacos consecutivos, em ambas as carótidas sendo considerada para avaliação final da espessura a média das seis medidas. O exame foi realizado por radiologista especializado. Doença aterosclerótica foi definida pela presença de placa aterosclerótica e/ou espessamento do CMI maior que 1,0 mm (aterosclerose carotídea subclínica), ponto de corte indicador de eventos clínicos cardiovasculares (55).

Anatomopatológico e Imunohistoquímica

A partir dos relatórios dos prontuários das pacientes, foram obtidos: o diagnóstico histopatológico do câncer de mama, grau, estágio do tumor, status de receptor hormonal (receptor de estrogênio, RE; receptor de progesterona, RP; receptor do fator de crescimento epidérmico humano-2, HER2) e a atividade proliferativa epitelial (Ki67), tratamentos realizados (radioterapia, quimioterapia e hormonioterapia) e o tempo de seguimento. O diâmetro do tumor foi obtido a partir dos laudos histopatológicos e, graduados histologicamente em grau I (bem diferenciado), II (moderadamente diferenciado) e III (indiferenciado), de acordo com o método proposto por Elston & Ellis (80), que utiliza como critérios os aspectos

arquiteturais, o grau de diferenciação nuclear e o índice mitótico. O envolvimento linfonodal axilar foi classificado como positivo se pelo menos um linfonodo fosse identificado como tendo metástase de câncer de mama com base no exame histopatológico. Os tumores foram classificados de acordo com o *American Joint Committee on Cancer* (AJCC), sistema TNM (Tumor, nódulo linfático, metástase), agrupados em estádios e categorizados de acordo com a classificação da *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), dividindo o estadiamento do câncer de mama em três categorias: 1- câncer de mama invasivo localizado (estádio I, II e T3 N1 M0, considerado câncer de mama localmente avançado operável); 2- câncer de mama invasivo localmente avançado inoperável (estádio III, Exceto T3 N1 M0); 3-doença metastática (estádio IV) (81). Os cânceres de mama foram categorizados em quatro subtipos moleculares com base no perfil de imuno-histoquímica em: 1-Luminal A: RE positivo, RP positivo com expressão >20%, HER-2 negativo e Ki-67 <14%; 2- Luminal B: RE positivo, RP positivo com expressão < 20% ou negativo, HER-2 positivo ou negativo, Ki-67≥14%; 3- Não-luminal HER-2: RE e RP negativos e HER-2 positivo; 4- Triplo-negativo: RE, RP e HER-2 negativos (82).

O perfil de RE, RP, HER e Ki67 foram determinados pela técnica de imunohistoquímica (IQ) utilizando blocos de tecido, segundo recomendação dos Kits empregados (DakoCytomation®, Glostrup, Denmark). Os ensaios de IQ visam demonstrar a presença e localização de proteínas em secções de tecido, por meio de análise semi-quantitativa quanto a positividade ou negatividade do marcador. A coloração para IQ é realizada em secções finas de tecido fixado em formalina que estão sujeitas a vários métodos de recuperação de antígenos. Isto é seguido por incubação do tecido com um anticorpo primário dirigido contra a proteína/antígeno

alvo. Uma vez que os anticorpos são altamente específicos, o anticorpo irá ligar-se apenas à proteína de interesse na secção de tecido. A interação anticorpo-antígeno é então visualizada utilizando detecção cromogênica, em que uma enzima conjugada ao anticorpo cliva um substrato para produzir um precipitado colorido no local da proteína, denominada detecção fluorescente, sendo visualizado pela microscopia de fluorescência (83).

Após avaliação imuno-histoquímica, 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 (84). 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 (82). Para análise do HER2 foi utilizado critérios da ASCO (84), 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 (85). A amplificação do gene HER2 foi testada por hibridação *in situ* fluorescente (FISH) quando a imunohistoquímica resultou em escore 2+ (86).

Análise Estatística

A partir dos dados foram construídas tabelas das variáveis clínicas e dos parâmetros avaliados segundo grupo de mulheres na pós-menopausa tratadas de câncer de mama (n=96) e sem câncer (n=192). As variáveis foram analisadas quanto à normalidade de distribuição pelo Teste de Shapiro-Wilk e a homogeneidade pelo Teste de Levene. Para análise dos dados foi calculado média e desvio-padrão para variáveis quantitativas e, frequência e porcentagem, para variáveis qualitativas. Para comparação entre os grupos em relação às características quantitativas foi empregado o Teste *t-student* e a distribuição Gama (variáveis assimétricas). Na associação entre a frequência das características categóricas foi empregado o Teste do Qui-quadrado. As correlações entre as variáveis foram realizadas por análise de correlação bivariada de Pearson (*r*). Foi realizada análise multivariada por regressão logística binária, considerando-se intervalo de confiança (IC) de 95%, com cálculo da respectiva odds ratio (OR), para examinar a associação entre o câncer de mama (variável dependente ou resposta) e os marcadores da doença aterosclerótica (variáveis independentes ou explanatórias), sendo ajustada para idade, tempo de menopausa e IMC (variáveis confundidoras). Em todos os testes foi adotado o nível de significância de 5% ou o p-valor correspondente. As análises foram realizadas utilizando-se o programa *Statistical Analyses System* (SAS), versão 9.2, pelo Escritório de Apoio à Pesquisa (EAP) da Faculdade de Medicina de Botucatu que deu o atendimento metodológico e conduziu os procedimentos estatísticos.

4. Publicação

4.1. Artigo Original

Doença Aterosclerótica e Fatores de Risco Cardiovascular em Mulheres na Pós-Menopausa Tratadas de Câncer de Mama

*Atherosclerotic Disease and Cardiovascular Risk Factors
in postmenopausal breast cancer survivors*

Branco MT, Buttros DAB, Vespoli HML, Nahas-Neto J, Nahas EAP

Resumo

Objetivo: Avaliar a ocorrência da doença aterosclerótica e a sua associação com fatores de risco cardiovascular em mulheres na pós-menopausa tratadas de câncer de mama comparadas às mulheres sem câncer.

Métodos: Realizou-se estudo clínico de corte transversal com 96 mulheres tratadas de câncer de mama comparadas a 192 mulheres (controle), com idades entre 45-75 anos. Foram incluídas mulheres com amenorréia >12 meses e idade ≥ 45 anos, com diagnóstico histológico de câncer de mama, sem doença metastática e sem doença cardiovascular (DCV) estabelecida. O grupo controle foi constituído por mulheres com amenorréia >12 meses, idade ≥ 45 anos, sem câncer de mama e DCV. Os grupos foram pareados por idade, tempo de menopausa e índice de massa corpórea (IMC) na proporção 1 caso para 2 controles. Dados clínicos e antropométricos foram coletados por meio de entrevista e exame físico. Foram solicitados colesterol total, HDL, LDL, triglicerídeos, glicose e insulina. A doença aterosclerótica foi determinada pela espessura do complexo médio-intimal (CMI > 1mm) das artérias carótidas e/ou pela presença de placa ateromatosa, avaliadas pela ultrassonografia carotídea (*scanner duplex*). Para análise estatística foram empregados: Teste *t-student*, Distribuição Gama (variáveis assimétricas), Teste do Qui-Quadrado, a Correlação de Pearson e Regressão Logística (*odds ratio*-OR).

Resultados: Mulheres tratadas de câncer de mama apresentaram valores elevados da pressão sistólica e diastólica e de triglicerídeos e glicose, acima dos valores desejáveis ($p < 0.05$) quando comparadas a mulheres sem câncer. Foi observada maior ocorrência de diabetes e síndrome metabólica entre as mulheres tratadas de câncer mama quando comparadas ao controle (19,8% vs 6,8% e 54,2% vs 30,7%, respectivamente)

($p < 0.05$). Não foi observada diferença significativa entre os grupos quanto à presença de aterosclerose subclínica (CMI > 1 mm) ($p = 0.062$). Entretanto, pacientes tratadas de câncer de mama apresentaram maior ocorrência de placa ateromatosa quando comparadas ao grupo controle (19,8% vs 9,4%, respectivamente) ($p = 0.013$). Na análise de risco ajustado para idade, tempo de menopausa e IMC, as mulheres tratadas de câncer de mama apresentaram risco 2.4 vezes maior para ocorrência de placa ateromatosa (OR=2.42; IC 95% 1.18 - 4.93, $p = 0.033$) quando comparadas as mulheres sem câncer.

Conclusão: Mulheres na pós-menopausa tratadas de câncer de mama apresentaram maior risco para o desenvolvimento de doença aterosclerótica, associado à maior ocorrência de fatores de risco cardiovascular como a síndrome metabólica, o diabetes e a hipertrigliceridemia, quando comparadas a mulheres na mesma faixa etária sem câncer.

Palavras-chave: Câncer de mama; Doença aterosclerótica; Fator de risco cardiovascular; Menopausa.

Abstract

Objective: To evaluate the occurrence of atherosclerotic disease and its association with cardiovascular risk factors in postmenopausal breast cancer survivors as compared with postmenopausal women without breast cancer.

Methods: In this cross-sectional study, 96 postmenopausal breast cancer survivors were compared with 192 postmenopausal women (controls). The principal group included women with amenorrhea > 12 months and age ≥ 45 years, with histological diagnosis of breast cancer, without metastatic disease and without established cardiovascular disease (CVD). The control group consisted of women with amenorrhea > 12 months, age ≥ 45 years, without breast cancer and CVD. The groups were matched by age, time since menopause, and body mass index (BMI) in the proportion 1 case for 2 controls. Clinical and anthropometric data (BMI and waist circumference) were collected through an interview and physical examination. Biochemical parameters, including total cholesterol, HDL, LDL, triglycerides, glucose, and insulin were measured. The atherosclerotic disease was determined by increased carotid intima-media thickness (>1.0 mm) of the carotid arteries and/or presence of atheromatous plaques evaluated by carotid ultrasound (scanner duplex). For statistical analysis, Student's t-test, Gamma distribution (asymmetric variables), Chi-Square test, Pearson's correlation and Logistic regression (OR-odds ratio) were used.

Results: The breast cancer survivors presented high mean values of systolic and distal pressure ($p < 0.001$), and mean values of triglycerides and glucose, above the desirable values ($p < 0.05$). Higher occurrence of diabetes and metabolic syndrome among the breast cancer survivors was observed when compared to the control group (19.8% vs 6.8% and 54.2% vs 30.7%, respectively) ($p < 0.05$). There was no significant difference

was observed in subclinical atherosclerosis (IMT > 1 mm) between the groups ($p = 0.062$). However, when the presence of atheromatous plaques in the carotid arteries was analyzed, the breast cancer survivors had a higher occurrence when compared to the control group (19.8% vs 9.4%, respectively) ($p = 0.013$). In the breast cancer survivors women, a significant positive correlation was observed between IMT measurement with age ($r = 0.37$), time since menopause ($r = 0.22$), use of aromatase inhibitor ($r = 0.27$), presence of atheromatous plaque ($r = 0.80$) and calcifications on mammography ($r = 0.45$) ($p < 0.05$). In the risk analysis adjusted for age, time since menopause and BMI, breast cancer survivors had a 2.4 times greater risk for atheromatous plaque (OR = 2.42; 95% CI 1.18 - 4.93, $p = 0.033$) when compared to women without cancer.

Conclusion: Postmenopausal breast cancer survivors presented a higher risk for the development of atherosclerotic disease, associated with a higher occurrence of cardiovascular risk factors such as metabolic syndrome, diabetes and hypertriglyceridemia, when compared to women in the same age group without cancer.

Keywords: Breast cancer; Atherosclerotic disease; Cardiovascular risk; Menopause.

Introdução

A maioria das mulheres com diagnóstico de câncer de mama é considerada de bom prognóstico e sobreviverá a doença. A redução na mortalidade deve-se ao rastreamento populacional com detecção precoce e a tratamentos mais eficazes para a doença (1). Longo tempo de seguimento é recomendado após o diagnóstico e tratamento do câncer de mama; e com o envelhecer o risco de co-morbidades aumenta (2,3,4,5). Devido ao fato da maior parte do diagnóstico de câncer de mama ser realizado após os 50 anos, essa população fica susceptível principalmente a doença cardiovascular (DCV), principal causa de mortalidade em mulheres na pós-menopausa (6,7,8). O risco cardiovascular em 10 anos de mulheres com câncer de mama é equivalente ou maior que o risco de recorrência oncológica nos mesmos 10 anos (8). A identificação do risco ou o diagnóstico precoce da doença aterosclerótica assintomática abre a possibilidade de intervenção e poderia prevenir eventos cardiovasculares.

A doença aterosclerótica e suas complicações são importantes causa de morbimortalidade em pacientes com câncer (9). O diagnóstico de câncer e os tratamentos atuais ou prévios podem afetar o risco de desenvolver aterosclerose (10,11). Aumento do risco de infarto agudo do miocárdio tem sido observado em pacientes com câncer de mama inicial tratadas com radioterapia (12,13). A presença de fatores de risco de DCV entre os pacientes com câncer de mama no diagnóstico é um forte fator preditivo para o desenvolvimento de dano cardiovascular associado a agentes anticancerígenos (14). A avaliação ecográfica da espessura do complexo

médio-intimal (CMI) da artéria carótida é um método eficaz para avaliação da doença aterosclerótica (15,16).

Alguns estudos não controlados avaliaram a doença aterosclerótica em mulheres com câncer de mama e sua associação com terapias-alvo (10,14,17,18,19,20,21). Entretanto sua relação com o estadio da doença, com fatores de risco associados e principalmente com os tratamentos oncológicos realizados ainda é controverso, necessitando de mais estudos controlados. Baseado nesses dados, o objetivo do presente estudo foi avaliar a ocorrência da doença aterosclerótica e a sua associação com fatores de risco cardiovascular em mulheres na pós-menopausa tratadas de câncer de mama comparadas às mulheres sem câncer.

Métodos

Desenho do Estudo e Seleção da Amostra

Realizou-se estudo clínico de corte transversal com 96 mulheres tratadas de câncer de mama comparadas a 192 mulheres (controle), com idade entre 45-75 anos atendidas em Centros Oncológicos e Hospital Universitário. O cálculo do tamanho amostral foi embasado nos estudos de Melichar *et al* (10) e Nahas *et al.* (16) que demonstraram diferenças na incidência de aterosclerose subclínica de 27% em mulheres com e sem câncer de mama. Considerando a diferença entre os valores e corrigindo a estimativa para os efeitos dos erros do tipo I (5%) e do tipo II (20%) atribuídos ao estudo, estimou-se tamanho amostral de no mínimo 92 pacientes com câncer de mama. Foram incluídas no grupo de estudo mulheres com: data da última menstruação há pelo menos 12 meses e idade ≥ 45 anos; diagnóstico histológico de câncer de mama; ter completado tratamentos cirúrgico, radioterápico e

quimioterápico (quando indicado); estágio I, II e III; e sem antecedente pessoal de DCV. O grupo controle foi constituído de mulheres com data da última menstruação há pelo menos 12 meses e idade ≥ 45 anos, sem câncer, e sem antecedente pessoal de DCV. Os grupos foram pareados pela idade, tempo de menopausa e índice de massa corpórea, na proporção de um caso para dois controles (1:2). Todas as pacientes selecionadas assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP.

Dados Clínicos

Inicialmente, no dia da consulta, foram coletados, por meio de entrevista individual, os seguintes dados: idade, idade e tempo de menopausa, paridade, tabagismo, uso de terapia de hormonal (TH), história pessoal de hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes, dislipidemias, atividade física e pressão arterial. Foram definidas como tabagistas as pacientes com o hábito de fumar diariamente, não importando o número de cigarros fumados. Foram consideradas ativas as mulheres que praticavam exercícios físicos aeróbicos de intensidade moderada, pelo menos 30 minutos, de três a cinco vezes na semana (150/min/sem) ou exercícios de resistência três dias por semana. Foram consideradas com síndrome metabólica as mulheres que apresentaram três ou mais critérios diagnósticos propostos pelo US National Cholesterol Education Program(NCEP)/ Adult Treatment Panel III,2001 (NCEP-ATP III) (22): circunferência da cintura > 88 cm; triglicerídios ≥ 150 mg/dL; HDL colesterol < 50 mg/dL; pressão arterial sanguínea $\geq 130/85$ mmHg; glicemia de jejum ≥ 100 mg/dL ou sob terapia.

Foram obtidos os seguintes dados para avaliação antropométrica: peso, altura, índice de massa corpórea ($\text{IMC} = \text{peso} / \text{altura}^2$) e circunferência da cintura (CC). Foram empregados os critérios da *World Health Organization* (WHO) de 2002 para classificação das pacientes, conforme o IMC: abaixo de $24,9 \text{ kg/m}^2$ normal, de 25 a $29,9 \text{ kg/m}^2$ sobrepeso, e maior ou igual a 30 kg/m^2 obesidade. Para a medida da circunferência da cintura foi considerada menor circunferência entre a última costela e a crista ilíaca ântero-superior, sendo a leitura feita no momento da expiração. Foi considerada aumentada acima de 88 cm (22).

Análise Bioquímica

Para a realização dos exames laboratoriais, as pacientes foram orientadas a realizar jejum de 12 horas. Foram realizadas avaliações do perfil lipídico e glicídico pela mensuração do colesterol total (CT), HDL, LDL, triglicerídeos (TG), insulina e glicose. As mensurações de triglicerídeos, colesterol total, HDL e glicose foram processadas pelo analisador bioquímico automático RAXT (*Technicon*[®], USA), quantificadas pelo método colorimétrico, utilizando-se reagentes comerciais específicos (*Sera-Pak*[®], Bayer, USA). O LDL foi obtido, subtraindo-se o valor do CT, da soma do HDL e do TG dividido por cinco (23). Os valores considerados ótimos foram: CT <200 mg/dL, HDL >50mg/dL, LDL <100 mg/dL, TG <150 mg/dL e glicose >100mg/dL (22). A insulina foi quantificada pelo Sistema Immulite[®] (DPC[®], USA), que emprega imunoensaio, em fase sólida, por quimioluminescência, para uso em analisador automático, designado para leitura quantitativa. A taxa de normalidade segundo o método empregado foi de 6,0 a 27,0 $\mu\text{IU/ml}$. Para a avaliação da resistência insulínica (RI) foi utilizado método baseado em medida estática com dois constituintes plasmáticos (insulina e glicose de jejum). O

HOMA-IR (*Homeostasis Model Assessment-Insulin Resistant*) foi calculado pela fórmula: $\text{Insulina } (\mu\text{UI/mL}) \times \text{glicose de jejum (mg/dl)} / 405$. Valores que indicam RI foi definido como $\text{HOMA-IR} > 2,7$ (24).

Ecografia das Artérias Carótidas

As artérias carótidas direita e esquerda foram examinadas com *scanner duplex*, utilizando transdutor linear de 7.0 MHz pelo aparelho Logiq 7 (GE®, Waukesha, Wisconsin, USA), com ecocardiograma acoplado. As artérias carótidas foram avaliadas próximas a bifurcação, de todas as participantes, a partir do plano longitudinal, para mensuração da espessura do complexo médio-intimal (CMI) que é definido como a largura incluindo a interface lúmen-íntima/média-adventícia, por meio da ultrassonografia. As medidas foram realizadas durante o período diastólico final (correspondente à onda R do eletrocardiograma), a dois centímetros proximais do bulbo carotídeo, com a paciente em decúbito dorsal inclinando a cabeça 45° no sentido contrário ao da artéria avaliada (25). Esta medida foi realizada em três ciclos cardíacos consecutivos, em ambas as carótidas sendo considerada para avaliação final da espessura a média das seis medidas. O exame foi realizado por avaliador radiologista especializado. Doença aterosclerótica foi definida pela presença de placa aterosclerótica e/ou espessamento do CMI maior que 1,0 mm (aterosclerose carotídea subclínica), ponto de corte indicador de eventos clínicos cardiovasculares (15).

Anatomopatológico e Imunohistoquímica

A partir dos relatórios dos prontuários das pacientes, foram obtidos: diagnóstico histopatológico do câncer de mama, grau, estágio do tumor, perfil do

receptor hormonal, a atividade proliferativa epitelial (Ki67), tratamentos realizados (radioterapia, quimioterapia e hormonioterapia) e o tempo de seguimento. O envolvimento linfonodal foi avaliado após a cirurgia ou pela avaliação do linfonodo sentinela. O diâmetro do tumor foi obtido a partir dos laudos histopatológicos e, graduados histologicamente em grau I (bem diferenciado), II (moderadamente diferenciado) e III (indiferenciado) (26), que utiliza como critérios os aspectos arquiteturais, o grau de diferenciação nuclear e o índice mitótico. Os tumores foram classificados de acordo com o *American Joint Committee on Cancer* (AJCC), sistema TNM (Tumor, nódulo linfático, metástase), agrupados em estádios (I-IV) e categorizados de acordo com a classificação da *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), dividindo o estadiamento do câncer de mama em três categorias: 1- câncer de mama invasivo localizado (estádio I, II e T3 N1 M0, considerado câncer de mama localmente avançado operável); 2- câncer de mama invasivo localmente avançado inoperável (estádio III, Exceto T3 N1 M0); 3-doença metastática (estádio IV) (27).

O perfil do receptor hormonal e a atividade proliferativa epitelial foram avaliados por métodos padrão, utilizando imunohistoquímica para receptores de estrogênio (ER), receptor de progesterona (PR), receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2 (HER2) e o índice de proliferação celular (Ki-67). O câncer de mama foi categorizado em quatro subtipos moleculares baseado no perfil imuno-histoquímico: luminal A (ER + e / ou PR +, HER2-, Ki-67 <14%); luminal B (ER + e / ou PR +, HER2 - / +, Ki-67 ≥ 14%); não-luminal HER2 (ER-, PR- e HER2 +) e triplo negativo (ER-, PR- e HER2-) (28). A imuno-histoquímica com anticorpos para ER, PR, HER2, Ki-67 foi realizada de acordo com os métodos complexos de estreptavidina-biotina-peroxidase

(DakoCytomation®, Glostrup, Dinamarca). Os receptores de estrogênio e progesterona foram considerados positivos quando houve marcação nuclear em mais de 1% das células tumorais (29). O Ki67 foi considerado positivo se mais de 14% das células tumorais estivessem marcadas (28). O HER2 foi considerado positivo se o IHC fosse 3+ (marcação completa de membrana) ou se a hibridação *in situ* fluorescente (FISH), realizada sistematicamente em todos os tumores de IHC 2+, apresentasse amplificação genômica HER2 (30).

Análise Estatística

A partir dos dados foram construídas tabelas das variáveis clínicas e dos parâmetros avaliados segundo grupo de mulheres na pós-menopausa tratadas de câncer de mama (n=96) e sem câncer (n=192). Para análise dos dados foi calculado média e desvio-padrão para variáveis quantitativas e, frequência e porcentagem, para variáveis qualitativas. Para comparação entre os grupos em relação às características quantitativas foi empregado o Teste *t-student* e a distribuição Gama (variáveis assimétricas). Na associação entre a frequência das características categóricas foi empregado o Teste do Qui-quadrado. As correlações entre as variáveis foram realizadas por análise de correlação bivariada de Pearson (*r*). Foi realizada análise multivariada por regressão logística binária, considerando-se intervalo de confiança (IC) de 95%, com cálculo da respectiva odds ratio (OR), para examinar a associação entre o câncer de mama (variável dependente ou resposta) e os marcadores da doença aterosclerótica (variáveis independentes ou explanatórias), sendo ajustada para idade, tempo de menopausa e IMC (variáveis confundidoras). Em todos os testes foi adotado o nível de significância de 5% ou o p-valor correspondente. As análises

foram realizadas utilizando-se o programa *Statistical Analyses System* (SAS, versão 9.2).

Resultados

As características clínicas, antropométricas, bioquímicas e ultrassonográficas das mulheres na pós-menopausa tratadas de câncer de mama (n=96) e sem a doença (controle, n=192), foram submetidas à comparação estatística, e estão representadas nas Tabelas 1 e 2. Na Tabela 1 verificou-se que os grupos foram homogêneos para as seguintes variáveis: idade, tempo de menopausa, índice de massa corpórea (IMC), circunferência da cintura (CC), e nos valores de colesterol total, HDL, LDL, insulina, HOMA-IR e na medida ultrassonográfica do complexo médio-intimal das artérias carótidas ($p>0.05$). Observou-se diferença estatisticamente significativa quanto à paridade, pressão arterial sistólica e diastólica, e nos valores de triglicerídeos e glicose. As pacientes tratadas de câncer de mama apresentaram menor paridade quanto comparadas ao controle (média de 1.9 vs 2.7 filhos, respectivamente) ($p<0.001$). Em relação à pressão arterial, as pacientes tratadas de câncer de mama tiveram valores médios mais elevados da sistólica e diastólica ($p<0.001$). Na avaliação bioquímica, valores médios de triglicerídeos e glicose mostraram-se superiores nas mulheres tratadas de câncer de mama ($p<0.05$).

Na avaliação dos fatores de risco cardiovascular, não houve diferença entre os grupos quanto o tabagismo, uso de TH, sedentarismo, hipertensão, história familiar de IAM, obesidade, resistência à insulina (HOMA-IR) e nos valores de colesterol total, HDL e LDL (Tabela 2). Foi observada maior ocorrência de diabetes e síndrome metabólica entre as mulheres tratadas de câncer mama quando comparadas ao controle (19,8% vs

6,8% e 54,2% vs 30,7%, respectivamente) ($p<0.05$). Assim como, maior porcentagem de mulheres tratadas de câncer de mama apresentava valores acima dos desejáveis de triglicerídeos e glicose ($p<0,05$) (Tabela 2).

Na avaliação da arterosclerose subclínica - medida do complexo médio-intimal das artérias carótidas superior a 1 mm - não foi observada diferença significativa entre os grupos, apenas uma tendência a maior ocorrência no grupo câncer de mama quando comparado ao controle (26,0% vs 18,7%, respectivamente, $p=0.062$). Entretanto quando analisada a presença de placas nas artérias carótidas, pacientes tratadas de câncer de mama apresentaram maior ocorrência quando comparadas ao grupo controle (19.8% vs 9.4%, respectivamente) ($p=0.013$) (Tabela 2).

A correlação entre a medida ultrassonográfica do complexo médio-intimal (CMI) das artérias carótidas e a presença de placa ateromatosa com parâmetros clínicos, antropométricos, bioquímicos e mamográficos das 96 mulheres na pós-menopausa tratadas de câncer de mama estão descritos na Tabela 3. Foi observada correlação positiva significativa entre a medida do CMI com a idade, idade e tempo de menopausa, uso de inibidor da aromatase, e a presença de placa ateromatosa ($p<0.05$). Assim como foi houve correlação positiva significativa entre a presença de placa ateromatosa com a idade, idade e tempo de menopausa, pressão arterial sistólica, e uso de inibidor da aromatase ($p<0.05$) (Tabela 3). Na análise de risco ajustado para idade, tempo de menopausa e IMC, as mulheres tratadas de câncer de mama apresentaram risco 2.4 vezes maior para ocorrência de placa (OR=2.42; IC 95% 1.18 - 4.93, $p=0.033$) quando comparadas as mulheres sem câncer (dados não demonstrados).

Na avaliação das características anatomopatológicas do câncer de mama, encontrou-se que 46.9% das mulheres apresentavam tumores menores que 2cm, 42.7% estavam no estágio 1 (doença inicial), 87.5% foram submetidas a quadrantectomia, 35.4% com linfonodos axilares positivo, RE e RP eram positivos em 84.4% e 76.0% respectivamente, HER2 foi negativo 84.4% e Ki67 estava acima de 14% em 67.7% dos casos. Na distribuição dos subtipos moleculares do câncer de mama, 34.4% dos tumores eram luminal A, 37.5% luminal B, 15.6% não-luminal HER2 e 12.5% triplo negativo (Tabela 3). Em relação os tratamentos realizados, todas as pacientes foram submetidas a radioterapia, 54.2% realizaram quimioterapia, 57.3 faziam uso de tamoxifeno e 19.8% de inibidor de aromatase. O tempo médio de seguimento foi de 4.6 ± 2.0 anos (dados não demonstrados).

Tabela 1. Comparação das características clínicas, laboratoriais e ultrassonográficas entre as 96 mulheres na pós-menopausa tratadas de câncer de mama e as 192 mulheres na pós-menopausa (controle).

Parâmetros	CA de mama (n=96)	Controle (n=192)	Valor <i>p</i> *
Idade, anos	59.8 (9.0)	58.59 (8.2)	0.158 ^a
Idade da menopausa, anos	48.3 (4.1)	49.0 (3.5)	0.742 ^a
Tempo de menopausa, anos	11.5 (8.3)	10.0 (7.4)	0.320 ^b
Paridade, nº filhos	1.9 (1.1)	2.7 (1.8)	<.0001^b
IMC, kg/m ²	27.7 (5.5)	28.8 (4.5)	0.696 ^a
CC, cm	96.6 (13.1)	94.4 (12.6)	0.074 ^a
PAS, mmHg	134.1 (12.0)	131.0 (16.4)	0.001^a
PAD, mmHg	87.7 (10.2)	80.5 (10.9)	<.0001^a
Colesterol Total, mg/dL	197.3 (41.0)	203.8 (38.5)	0.188 ^a
HDL, mg/dL	52.6 (12.0)	52.8 (12.7)	0.906 ^a
LDL, mg/dL	114.6 (30.7)	118.9 (36.4)	0.328 ^a
Triglicerídeos, mg/dL	154.8 (68.3)	131.5 (64.3)	0.003^b
Glicose, mg/dL	110.6 (43.9)	94.5 (15.6)	<.0001^b
Insulina, µUI/mL	10.1 (6.1)	10.6 (6.2)	0.465 ^b
HOMA-IR	2.8 (2.6)	2.6 (1.9)	0.058 ^b
CMI, mm	0.89 (0.18)	0.92 (0.16)	0.612 ^b

Valores expressos em média (desvio padrão).

IMC, índice de massa corporal; CC, circunferência da cintura; PAS, pressão arterial sistólica; PAD, pressão arterial diastólica; HDL, *high-density lipoprotein*; LDL, *low-density lipoprotein*; HOMA-IR, *Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance*; CMI, Complexo Médio-Intimal.

* Diferença significativa se $P < 0,05$ (^aTeste *t-Student* ou ^bTeste de Distribuição Gama).

Tabela 2. Associação entre os fatores de risco cardiovascular entre as 96 mulheres na pós-menopausa tratadas de câncer de mama e as 192 mulheres na pós-menopausa (controle).

Características	CA Mama (n=96)	Controle (n=192)	Valor de p*
Tabagismo, n (%)	14 (14.6)	34 (17.7)	0.178
Uso de TH, n (%)	12 (12.5)	33 (17.2)	0.302
Sedentarismo, n (%)	84 (87.5)	155 (79.1)	0.149
Hipertensão, n (%)	41 (42.7)	88 (45.8)	0.615
Diabetes, n (%)	19 (19.8)	13 (6.8)	0.001
Síndrome Metabólica, n (%)	52 (54.2)	59 (30.7)	0.0001
HF de IAM, n (%)	9 (9.3)	17 (8.8)	0.274
IMC $\geq 30\text{kg/m}^2$, n (%)	38 (39.6)	68 (35.4)	0.489
CC $\geq 88\text{cm}$, n (%)	76 (79.2)	133 (69.3)	0.076
CT $\geq 200\text{mg/dL}$, n (%)	46 (47.9)	98 (51.0)	0.617
HDL $< 50\text{ mg/dL}$, n (%)	44 (45.8)	81 (42.2)	0.556
LDL $\geq 100\text{ mg/dL}$, n (%)	63 (65.6)	130 (67.7)	0.851
TG $\geq 150\text{ mg/dL}$, n (%)	43 (44.8)	52 (27.1)	0.002
Glicose $\geq 100\text{ mg/dL}$, n (%)	40 (41.7)	49 (25.5)	0.005
HOMA-IR >2.7 , n (%)	37 (38.5)	59 (32.1)	0.278
CMI $> 1\text{mm}$, n (%)	25 (26.0)	36 (18.7)	0.062
Placa Ateromatosa, n (%)	19 (19.8)	18 (9.4)	0.013

Valores expressos em número e porcentagem entre parênteses.

TH, terapia hormonal; HF, história familiar; IAM, infarto agudo do miocárdio; IMC, índice de massa corporal; CC, circunferência da cintura; CT, colesterol total; HDL, *high-density lipoprotein*; LDL, *low-density lipoprotein*; HTG, triglicerídeos; HOMA-IR, *Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance*; CMI, Complexo Médio-Intimal.

*Diferença significativa $p < 0,05$ (Teste do Qui-Quadrado).

Tabela 3- Correlação entre a medida ultrassonográfica do complexo médio-intimal das artérias carótidas e a presença de placa ateromatosa com parâmetros clínicos, antropométricos, bioquímicos e mamográficos nas 96 mulheres na pós-menopausa tratadas de câncer de mama.

Variáveis	CMI	Placa Ateromatosa
CMI	1.0	0.80*
Idade	0.37*	0.45*
Idade Menopausa	0.33*	0.28*
Tempo Menopausa	0.22*	0.33*
IMC	0.03	-0.05
Circunferência da cintura	0.02	-0.04
Pressão arterial sistólica	0.13	0.21*
Pressão arterial diastólica	0.02	0.12
Colesterol Total	0.04	0.06
HDL	0.08	0.15
LDL	0.13	0.11
Triglicerídeos	-0.10	-0.12
Glicose	-0.01	-0.07
Insulina	0.00	-0.15
HOMA-IR	-0.03	-0.16
Uso de Tamoxifeno	-0.11	-0.01
Uso de Inibidor da Aromatase	0.27*	0.20*
Quimioterapia	-0.04	0.01
Tempo Seguimento	0.06	-0.01

CMI, Complexo Médio-Intimal; IMC, índice de massa corpórea; HDL, *high-density lipoprotein*; LDL, *low-density lipoprotein*; HOMA-IR, *Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance*. Coeficiente de Correlação de Pearson (r). * p < 0.05.

Tabela 4. Características anatomopatológicas das 96 mulheres tratadas de câncer de mama.

Variáveis	Número (%)
Tamanho do tumor	
≤ 2	45 (46.9)
2-5	29 (30.2)
≥ 5	22 (22.9)
Grau	
Baixo	24 (25.0)
Intermediário	48 (50.0)
Alto	24 (25.0)
Estádio do Tumor (NCCN)	
1	41 (42.7)
2	37 (38.5)
3	18 (18.8)
Linfonodos, n (%)	
Negativo	62 (64.6)
Positivo	36 (35.4)
Receptor de Estrogênio, n (%)	
Positivo	81 (84.4)
Negativo	15 (15.6)
Receptor de Progesterona, n (%)	
Positivo	73 (76.0)
Negativo	23 (24.0)
HER2, n (%)	
Positivo	15 (15.6)
Negativo	81 (84.4)
Ki-67, n (%)	
$< 14\%$	31 (32.3)
$\geq 14\%$	65 (67.7)

Subtipo, n (%)	
Luminal A	33 (34.4)
Luminal B	36 (37.5)
não-luminal HER2	15 (15.6)
Triple negative	12 (12.5)
Tipo de Cirurgia, n (%)	
Quadrantectomia	84 (87.5)
Mastectomia	12 (12.5)
Qumioterapia, n (%)	
Sim	52 (54.2)
Não	44 (45.8)
Radioterapia, n (%)	
Sim	96 (100)
Não	0 (0.0)
Hormonioterapia, n (%)	
Tamoxifeno	55 (57.3)
Inibidor da Aromatase	19 (19.8)
Não	22 (22.9)

Valores expressos em número e porcentagem entre parênteses.

Estádio do Tumor: 1, doença inicial; 2, doença localmente avançada; 3, doença metastática.
NCCN, National Comprehensive Cancer Network ; HER2, receptor do fator de crescimento epidérmico humano-2; Ki67, atividade proliferativa epitelial.

Discussão

A presente pesquisa demonstrou a associação entre o câncer de mama e a doença aterosclerótica, em mulheres na pós-menopausa. Por se tratar de um estudo comparativo com grupo controle, foi possível determinar que as mulheres com câncer de mama apresentem risco de 2.4 vezes maior de desenvolver doença aterosclerótica em relação às mulheres sem câncer, após ajustes para idade, tempo de menopausa e massa corporal. Na avaliação da arterosclerose subclínica pela medida do complexo

médio-intimal (CMI > 1 mm) das artérias carótidas não foi observada diferença significativa entre os grupos, apenas uma tendência a maior ocorrência no grupo de mulheres tratadas de câncer de mama quando comparado ao controle (26,0% vs 18,7%). Não há estudos atuais com determinação do risco de doença aterosclerótica e o câncer de mama para confrontar com os nossos resultados, uma vez que os estudos publicados avaliaram apenas a ocorrência da doença aterosclerótica e sua resposta a tratamento oncológicos, sem comparação ao controle.

Aterosclerose é definida como processo crônico, progressivo e sistêmico, consequente à resposta inflamatória e fibroproliferativa causada por agressão a superfície endotelial das artérias (31). É, portanto, doença generalizada da parede arterial, caracterizada por remodelamento que pode permanecer silenciosa por muito tempo, ou manifestar-se como evento vascular agudo, tornando-se clinicamente aparente (32). Algumas organizações reconhecem que a medição do CMI carotídeo por ultra-sonografia em modo B pode fornecer uma avaliação independente do risco coronariano (33). Em nosso estudo, na avaliação ultrassonográfica das artérias carótidas, as mulheres tratadas de câncer de mama apresentaram maior ocorrência de placa ateromatosa quando comparadas ao grupo controle (19,8% vs 9,4%, respectivamente). Esses dados estão em concordância com o estudo de Melichar *et al.*, que investigando a espessura do CMI em 192 mulheres tratadas de câncer de mama, encontraram placa ateromatosa em 18% dos casos, sem comparação a grupo controle (10). A placa ateromatosa ocorre em resposta a danos e reparações cíclicas na camada íntima das artérias, em resposta a lesões mecânicas (fluxo sanguíneo), a fatores de risco metabólicos clássicos (diabetes, hipertensão, dislipidemia) e por qualquer estímulo prejudicial ao endotélio seguido de eventos reparadores. Ciclos repetidos de

dano/reparação da íntima seriam seguidos pelo aparecimento do núcleo inicial da placa ateromatosa, constituído por células amorfas, lipídicas e necróticas cercadas por uma cápsula (34). A avaliação da placa carotídea medida através de ultra-sonografia carotídea tridimensional mostra-se promissora na melhoria da predição de risco de DCV (35). A identificação precoce da aterosclerose subclínica pode levar a modificações de estilo de vida mais agressivas e a tratamentos para prevenir manifestações clínicas da aterosclerose, como infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral ou insuficiência renal (32).

Nas mulheres tratadas de câncer de mama foi observada correlação positiva entre a presença da placa ateromatosa e o CMI com idade, tempo de menopausa, pressão arterial sistólica e uso de inibidor da aromatase (IA). Aproximadamente 20% das pacientes deste estudo fizeram uso de inibidores da aromatase. Os IAs são bem conhecidos como terapia anti-hormonal em pacientes com câncer de mama, podendo levar à dislipidemia e ser fator de risco de doença cardiovascular pelo baixo nível de estrogênio (21). Contudo, os efeitos dos IAs na DCV permanece controverso. Nastri *et al.* estudaram marcadores de risco cardiovascular entre mulheres com câncer de mama, após tratamento com tamoxifeno (n=35), com letrozol (n=34) e sem hormônio terapia (controle, n=34). Os três grupos apresentaram valores semelhantes do CMI e de HDL. O grupo de tamoxifeno apresentou menor valor sérico de colesterol total e maior valor de triglicerídeos. O grupo de letrozol não diferiu significativamente do grupo controle nos parâmetros avaliados (19). Recente estudo investigou o perfil lipídico, a medida do CMI e a presença de placa ateromatosa em mulheres na pós-menopausa com câncer de mama (idade 50 a 64 anos), tratadas com inibidores da aromatase (IA, n=43) por um ano comparadas aquelas não tratadas (n=43). Não houve

diferença significativa no CMI, independentemente da administração de IA. No entanto, a presença de placa carotídea em usuárias de IA foi significativamente maior que as não usuárias (66,7% e 41,9%, respectivamente). História de diabetes também foi o fator de risco significativo para a formação da placa. Não houve diferença significativa no perfil lipídico entre os grupos. Concluindo que maior presença da placa pode indicar possível efeito prejudicial do IA sobre o sistema cardiovascular (21).

Na avaliação dos fatores de risco para doença aterosclerótica, em nosso estudo foi observada maior ocorrência de síndrome metabólica entre as mulheres tratadas de câncer mama quando comparadas ao controle (54.2% vs 30.7%, respectivamente). A síndrome metabólica (SM) associa-se com o aumento no risco de desenvolvimento da DCV e diabetes tipo II. É definida como um conjunto de fatores de riscos metabólicos que incluem obesidade abdominal, dislipidemia, hipertensão arterial e disglícemia (36). Mulheres tratadas de câncer de mama têm adicional aumento do risco de SM resultante do excesso de adiposidade e efeito dos tratamentos (4,37,38,39). Semelhante aos nossos resultados, Thomson *et al.* detectaram a SM em 54,8% de 41 mulheres na pós-menopausa tratadas de câncer de mama. Porto *et al.*, avaliando 81 mulheres (idade entre 40-80 anos) com diagnóstico recente do câncer de mama comparadas a grupo controle de mulheres sem a doença, observaram ocorrência da SM em 59,2% e em 37%, respectivamente. Buttros *et al.* demonstraram que pacientes na pós-menopausa tratadas de câncer de mama (n=208) apresentaram aumento do risco de desenvolver SM (OR=1,66; IC 95% 1,04–2,68), disglícemia (OR=1,05; IC95% 1,09–3,03) e hipertensão arterial (OR=1,71; IC95% 1,02–2,89) quando comparadas às mulheres de mesma faixa etária sem a doença. A SM esteve presente em 50% das pacientes tratadas de câncer de mama e em 37,5% no grupo controle (4).

Idade, tabagismo, obesidade, diabetes, dislipidemia e história familiar estão associados com aumento do risco de desenvolvimento da doença aterosclerótica (9). No presente estudo, o diabetes e a hipertrigliceridemia foi mais prevalente entre as mulheres tratadas de câncer de mama quando comparadas a mulheres sem câncer (19,8% vs 6,8% e 44,8% vs 27,1%, respectivamente). Em concordância com nosso resultado, estudo demonstrou que aproximadamente 16% das pacientes com câncer de mama apresentam diabetes (40). Diabetes e câncer de mama são doenças crônicas bastante prevalentes entre as mulheres (41). A coexistência de diabetes e câncer de mama pode alterar os regimes de tratamento e a toxicidade da quimioterapia, afetando negativamente o prognóstico (41). Estudo retrospectivo com 4.000 mulheres tratadas de câncer de mama demonstrou que essa população é menos monitorizada em relação ao perfil bioquímico e na detecção de DCV quando comparada a população geral. O estudo enfatiza que a detecção precoce da DCV, e o uso da medicação ideal associada à mudança do estilo de vida, modificam o risco cardiovascular além de melhorar o prognóstico e sobrevida da doença oncológica (42). No presente estudo 84% das mulheres tratadas de câncer de mama eram sedentárias, ou seja, praticavam atividade física menos que três vezes na semana. Centros de referência em tratamentos oncológicos recomendam que pacientes tratadas de câncer mantenham bom controle de peso, participando de atividades físicas diárias e mantendo dietas predominantemente vegetarianas. Porém, mulheres tratadas de câncer de mama têm dificuldade na adesão de tais recomendações (43). Dados demonstrados em estudos intervencionistas com programas de exercícios após o diagnóstico oncológico demonstram uma melhora no padrão metabólico e psicossocial, atuando diretamente nos índices de recorrência e sobrevida oncológica (44).

Ponto forte do nosso estudo foi ser um estudo controlado com a presença de um grupo considerável de mulheres saudáveis, sem doença cardiovascular estabelecida e pareadas pela idade, tempo de menopausa e IMC, importantes fatores influenciadores do risco de doença aterosclerótica. Não foram encontrados estudos com grupo controle pareados para comparar nossos resultados. Contudo, a presente pesquisa apresenta limitação, pois embora os resultados tenham sido ajustados para alguns potenciais confundidores, por se tratar de um estudo transversal, não é possível provar uma relação causal entre o câncer de mama e doença aterosclerótica.

Em conclusão, mulheres na pós-menopausa tratadas de câncer de mama apresentaram maior risco para o desenvolvimento de doença aterosclerótica, associado à maior ocorrência de fatores de risco cardiovascular como a síndrome metabólica, o diabetes e a hipertrigliceridemia, quando comparadas a mulheres na mesma faixa etária sem câncer.

Referências

1. American Cancer Society. Breast Cancer Facts & Figures 2016-2017. Atlanta: American Cancer Society, Inc. 2015.
2. Gironés R, Torregrosa D, Díaz-Beveridge R. Co morbidity, disability and geriatric syndromes in elderly breast cancer survivors. Results of a single-center experience. Crit Rev Oncol Hematol 2010;73:236-45.
3. Patterson RE, Flatt SW, Saquib N, et al. Medical comorbidity predict mortality in women with a history of early stage breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2010; 122(3):859-65.
4. Buttros D, Nahas EA, Vespoli HL, Uemura G, de Almeida Bda R, Nahas-Neto J. Risk of metabolic syndrome in postmenopausal breast cancer survivors. Menopause. 2013;20(4):448-54.

5. Poloni PF, De Luca Vespoli H, 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(5):491-497.
6. Bouchardy C, Rapiti E, Blagojevic S, Vlastos AT, Vlastos G. Older female cancer patients: importance, causes, and consequences of undertreatment. *J Clin Oncol*. 2007; 25(14):1858–1869.
7. Mosca L, Banka CL, Benjamin EJ, et al; for the Expert Panel/Writing Group. Evidence-Based Guidelines for Cardiovascular Disease Prevention in Women: 2007 Update. *Circulation*. 2007;115:1481-1501.
8. Bardia A, Arieas ET, Zhang Z, et al. Comparison of breast cancer recurrence risk and cardiovascular disease incidence risk among postmenopausal women with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2012 Feb;131(3):907-14.
9. Long A, Long B, Koyfman A. Non-traditional risk factors for atherosclerotic disease: A review for emergency physicians. *Am J Emerg Med* 2017; pii: S0735-6757(17)31038-0.
10. Melichar B, Kalábová H, Ungermann L, Krčmová L, Hyšpler R, Kašparová M, Pecka M, Šrámek V, Procházková-Študentová H, Svobodník A, Pecen L, Solichová D. Carotid intima-media thickness and laboratory parameters of atherosclerosis risk in patients with breast cancer. *Anticancer Res*. 2012; 32(9):4077-84.
11. Whitlock MC, Yeboah J, Burke GL, Chen H, Klepin HD, Hundley WG. Cancer and Its Association With the Development of Coronary Artery Calcification: An Assessment From the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *J Am Heart Assoc* 2015.
12. Jagsi R, Griffith KA, Koelling T, Roberts R and Pierce LJ: Stroke rates and risk factors in patients treated with radiation therapy for early-stage breast cancer. *J Clin Oncol*, 2006; 24: 2779-2785.
13. Jagsi R, Griffith KA, Koelling T, Roberts R and Pierce LJ: Rates of myocardial infarction and coronary artery disease and risk factors in patients treated with radiation therapy for early-stage breast cancer. *Cancer*, 2007; 109: 650-657.

14. Gallicchio L, Calhoun C, Riseberg D, Helzlsouer K. Cardiovascular Health among Black and White Breast Cancer Patients Initiating Aromatase Inhibitor Therapy. *Breast J* 2017;23(2): 206–209.
15. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Riswall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic and meta-analysis. *Circulation* 2007;115(4):459-67.
16. Nahas EA, Nahas-Neto J, Orsatti CL, Sobreira ML, Tardivo AP, Witkin SS. Evaluation of clinical and inflammatory markers of subclinical carotid atherosclerosis in postmenopausal women. *Menopause*. 2014;21(9):982-9.
17. Simon T, Boutouyrie P, Simon JM, Laloux B, Tournigand C and Tropeano AI: Influence of tamoxifen on carotid intima-media thickness in postmenopausal women. *Circulation*, 2002;106: 2925-2929.
18. Stamatelopoulos KS, Lekakis JP, Poulakaki NA, Papamichael CM, Venetsanou K, Aznaouridis K, Protogerou AD, Papaioannou TG, Kumar S, Stamatelopoulos SF. Tamoxifen improves endothelial function and reduces carotid intima-media thickness in postmenopausal women. *Am Heart J* 2004;147:1093–9.
19. Natri CA, Martins WP, Ferriani RA, Mauad Filho F, Reis FJC. Sonographic evaluation of endothelial function in letrozole and tamoxifen users. *Maturitas* 2008;61:340–344.
20. Kalábová H, Melichar B, Ungermann L, Dolezal J, Krcmová L, Kasparová M, Plísek J, Hyspler R, Pecka M, Solichová D. Intima-media thickness, myocardial perfusion and laboratory risk factors of atherosclerosis in patients with breast cancer treated with anthracycline-based chemotherapy. *Med Oncol* 2011; 28:1281–1287.
21. Seo DA, Cho Y, Lee S, Park S, Kim S, Park BW, Rhee Y. Aromatase inhibitor use is a risk factor of carotid plaque presence in endocrine-responsive breast cancer patients. *Korean J Intern Med* 2017;25: doi: 10.3904/kjim.2016.205.
22. 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.

23. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem*. 1972 Jun;18(6):499-502.
24. Geloneze B, Repetto EM, Geloneze SR, Tambascia MA, Ermetice MN. The threshold value for insulin resistance (HOMA-IR) in an admixture population IR in the Brazilian Metabolic Syndrome Study. *Diabetes Res Clin Pract* 2006;72:219–20
25. Mercuri M, Tang R, Phillips RM, Bond MG. Ultrasound protocol and quality control procedures in the European Lacidipine Study Atherosclerosis. *Blood Press Suppl* 1996; 4:20-23.
26. Elston EW, Ellis IO. Method for grading breast cancer. *J Clin Pathol* 1993;46:189-90.
27. Gradishar WJ, Anderson BO, Balassanian R, et al. Invasive Breast Cancer Version 1.2016, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2016 Mar;14(3):324-54.
28. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thürlimann B, Senn HJ, et al. 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(8):1736–47.
29. Hammond ME, Hayes DF, Dowsett M, Allred DC, 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.
30. Dowsett M, Bartlett J, Ellis IO, 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.
31. Stoll G, Bendszus M. Inflammation and atherosclerosis: novel insights into plaque formation and destabilization. *Stroke* 2006;37(7):1923-32.
32. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, et al. On behalf of the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart

- disease and stroke statistics—2017 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135:000-000.
33. Smith SC Jr, Greenland P, Grundy SM. Prevention conference V: beyond secondary prevention: identifying the high-risk patient for primary prevention: executive summary. *Circulation*. 2000; 101:111–116.
 34. Rognoni A, Cavallino C, Veia A, Bacchini S, Rosso R, Facchini M, Secco GG, Lupi A, Nardi F, Rametta F, Bongo AS. Pathophysiology of Atherosclerotic Plaque Development. *Cardiovascular Hematol Agents Med Chem* 2015;13: 10-13
 35. Baber U, Mehran R, Sartori S, Schoos MM, Sillesen H, Muntendam P, Garcia MJ, Gregson J, Pocock S, Falk E, Fuster V. Prevalence, impact, and predictive value of detecting subclinical coronary and carotid atherosclerosis in asymptomatic adults: the BioImage study. *J Am Coll Cardiol*. 2015; 65:1065–1074.
 36. Schneider JG, Tompkins C, Blumenthal RS, Mora S. The metabolic syndrome in women. *Cardiol Rev* 2006;14:286-91.
 37. 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.
 38. 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: 281–288.
 39. Porto LA, Lora KJ, Soares JC, Costa LO. Metabolic syndrome is an independent risk factor for breast cancer. *Arch Gynecol Obstet* 2011; 284(5):1271-6.
 40. Wolff AC, Hammond ME, Hicks DG, Dowsett M, et al. American Society of Clinical Oncology.; 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.
 41. Zhao X, Ren G. Diabetes mellitus and prognosis in women with breast cancer. A systematic review and meta-analysis. *Medicine* 2016; 95:49.

42. Eagle KA, Ginsburg GS, Musunuru K, Aird WC, et al. Identifying patients at high risk of a cardiovascular event in the near future: current status and future directions: report of a national heart, lung, and blood institute working group. *Circulation*. 2010; 121(12):1447–1454.
43. Terranova CO, Lawler SP, Spathonis K, Eakin EG, Reeves MM. Breast cancer survivors' experience of making weight, dietary and physical activity changes during participation in a weight loss intervention. *Care Cancer*. 2017 May;25(5):1455-1463.
44. Katzke VA, Kaaks R, Kühn T. Lifestyle and cancer risk. *Cancer J*. 2015 Mar-Apr;21(2):104-10.

5. Conclusões

No presente estudo, mulheres na pós-menopausa tratadas de câncer de mama apresentaram maior risco para o desenvolvimento de doença aterosclerótica, associado à maior ocorrência de fatores de risco cardiovascular como a síndrome metabólica, o diabetes e a hipertrigliceridemia, quando comparadas a mulheres na mesma faixa etária sem câncer.

6. Referências

1. American Cancer Society. Breast Cancer Facts & Figures 2016-2017. Atlanta: American Cancer Society, Inc. 2015.
2. Instituto Nacional do Câncer. Estimativa 2016-2017: incidência de câncer no Brasil / Rio de Janeiro: INCA, 2016.
3. Smith RA, Saslow D, Sawyer KA, Burke W, Costanza ME, Evans WP 3rd, et al. American Cancer Society guidelines for breast cancer screening: update 2003. CA Cancer J Clin. 2003;53(3):141-69.
4. Redig AJ, Munshi HG. Care of the cancer survivor: metabolic syndrome after hormone-modifying therapy. Am J Med 2010;123: 87.e1-87.e6.
5. Ganz PA. Survivorship: Adult Cancer Survivors. Prim Care Clin Office Pract 2009;36:721-41.
6. Patterson RE, Flatt SW, Saquib N, et al. Medical comorbidity predict mortality in women with a history of early stage breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2010; 122(3):859-65.
7. Buttros D, Nahas EA, Vespoli HL, Uemura G, de Almeida Bda R, Nahas-Neto J. Risk of metabolic syndrome in postmenopausal breast cancer survivors. Menopause. 2013;20(4):448-54.
8. Poloni PF, De Luca Vespoli H, 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(5):491-497.
9. Gironés R, Torregrosa D, Díaz-Beveridge R. Co morbidity, disability and geriatric syndromes in elderly breast cancer survivors. Results of a single-center experience. Crit Rev Oncol Hematol 2010;73:236-45.
10. Geiger S, Lange V, Suhl P, Heinemann V, Stemmler HJ. Anticancer therapy induced cardiotoxicity: review of the literature. Anti-Cancer Drugs 2010;21:578-90.
11. Rao AV, Demark-Wahnefried W. The older cancer survivor. Crit Rev Oncol Hematol 2006;60:131-43.

12. Mosher CE, Sloane R, Morey MC, et al. Associations between lifestyle factors and quality of life among older long-term breast, prostate, and colorectal cancer survivors. *Cancer* 2009;115:4001-9.
13. Ewer MS, Gluck S. A woman's Heart. The Impact of Adjuvant Endocrine Therapy on Cardiovascular Health. *Cancer* 2009;115:1813–26
14. Gallicchio L, Calhoun C, Riseberg D, Helzlsouer K. Cardiovascular Health among Black and White Breast Cancer Patients Initiating Aromatase Inhibitor Therapy. *Breast J* 2017;23(2): 206–209.
15. Mosca L, Banka CL, Benjamin EJ, et al; for the Expert Panel/Writing Group. Evidence-Based Guidelines for Cardiovascular Disease Prevention in Women: 2007 Update. *Circulation*. 2007;115:1481-1501.
16. Rose DP, Komninou D, Stephenson GD. Obesity, adipocytokines, and insulin resistance in breast cancer. *Obes Rev* 2004;5:153-65.
17. 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: 281–288.
18. 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.
19. Alberti KG, 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; 120:1640–1645.
20. Carr MC. The emergence of the metabolic syndrome with menopause. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:2404-11.
21. Mesch VR, Boero LE, Siseles NO et al. Metabolic syndrome throughout the menopausal transition: influence of age and menopausal status. *Climacteric* 2006;9:40-8.

22. 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.
23. Rock CL, Flatt SW, Newman V, Caan BJ, Haan MN, Stefanick ML, et al. Factors associated with weight gain in women after diagnosis of breast cancer. Women's Health Eating and Living Study Group. *J Am Diet Assoc* 1999;99:1212-21.
24. Chelebowoski RT, Aiello E, McTierman A. Weight loss in breast cancer patient management. *J Clin Oncol* 2002;20:1128-43. Cooke JP. The endothelium: a new target for therapy. *Vasc Med* 2000;5(1):49-53.
25. Irwin ML, Crumley D, McTiernan A, Bernstein L, Baumgartner R, Gilliland FD et al. Physical Activity Levels before and after a Diagnosis of Breast Carcinoma. The Health, Eating, Activity, and Lifestyle (HEAL) Study. *Cancer* 2003; 97(7):1746-57.
26. Nichols HB, Trentham-Dietz A, Egan KM, et al. Body mass index before and after breast cancer diagnosis: associations with all-cause, breast cancer, and cardiovascular disease mortality. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18:1403-9.
27. Ligibel JA, Campbell N, Partridge A, et al. Impact of a mixed strength and endurance exercise intervention on insulin levels in breast cancer survivors. *J Clin Oncol* 2008;26:907-12.
28. Carpenter CL, Ross RK, Paganini-Hill A, Bernstein L. Effect of family history, obesity and exercise on breast cancer risk among postmenopausal women. *Int J Cancer* 2003;106:96–102.
29. Seewaldt VL, Goldenberg V, Jones LW, et al. Overweight and obese perimenopausal and postmenopausal women exhibit increased abnormal mammary epithelial cytology. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;16:613–6.
30. Pan H, Gray RG; Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effect of obesity in premenopausal ER+ early breast cancer: EBCTCG data on 80,000 patients in 70 trials. Chicago: ASCO Annual Meeting; 2014.

31. Cui Y, Whiteman MK, Glaws JA. Body mass index and stage of breast cancer at diagnosis. *Int J Cancer* 2002;98:279–283.
32. Berclaz G, Li S, Price KN, et al. Body mass index as a prognostic feature in operable breast cancer: the International Breast Cancer Study Group experience. *Ann Oncol* 2004;15:875–884.
33. Ziegler RG. Anthropometry and breast cancer. *J Nutr* 1997;127:924S–928S.
34. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity and mortality from cancer in a prospective studied cohort of US adults. *N Engl J Med* 2003;348: 1625–1638.
35. Pichard C, Plu-Bureau G, Neves-E Castro M, Gompel A. Insulin resistance, obesity and breast cancer risk. *Maturitas*. 2008 May 20;60(1):19-30.
36. Ibarra-Drendall C, Dietze EC, Seewaldt VL. Metabolic Syndrome and Breast Cancer Risk: Is There a Role for Metformin? *Curr Breast Cancer Rep*. 2011 Sep;3(3):142-150. Epub 2011 Jul 13.
37. Campagnoli C, Pasanini P, Peris C, Berrino F. Insuline-like growth factor I and breast cancer: epidemiological and clinical data. In Pasqualini JR (ed), *Breast Cancer: Prognosis, Treatment and Prevention*, 2nd edition. New York: Informa Healthcare. 2008; 323–342.
38. Key T, Appleyby P, Reeves G, Roddam A, Group TEHaBCC. Insulin-like growth factor 1 (IGF-1) IGF binding protein 3 (IGFBP3), and breast cancer risk: pooled individual data analysis of 17 prospective studies. *Lancet Oncol* 2010; 11:530–542.
39. Papa V, Pezzino V, Costantino A, Belfiore A, Giuffrida D, Frittitta L, et al. Elevated insulin receptor content in human breast cancer. *J Clin Invest* 1990;86:1503–1510.
40. Brand JS, van der Tweel I, Grobbee DE, Emmelot-Vonk MH, van der Schouw YT. Testosterone, sex hormone-binding globulin and the metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Int J Epidemiol* 2011;40(1):189-207.

41. Ellins E, Shamaei-Tousi A, Steptoe A, Donald A, O’Meagher S, Halcox J, et al. The relationship between carotid stiffness and circulating levels of heat shock protein 60 in middle-aged men and women. *J Hypertens* 2008;26(12):2389-92.
42. Wu MY, Li CJ, Hou MF, Chu PY. New Insights into the Role of Inflammation in the Pathogenesis of Atherosclerosis. *Int J Mol Sci* 2017;18(10).
43. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 2006;27(21):2588–2605.
44. Mattace-Raso FU, van der Cammen TJ, Hofman A, van Popele NM, Bos ML, Schalekamp MA, et al. Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: the Rotterdam Study. *Circulation* 2006;113(5):657–63.
45. Fernhall B, Agiovlasitis S. Arterial function in youth: window into cardiovascular risk. *J Appl Physiol* 2008;105(1):325-33.
46. Polak JF. Carotid intima-media thickness: An early marker of cardiovascular disease, *Ultrasound Q* 2009; 25(2):55-61.
47. Russo G, Leopold JA, Loscalzo J. Vasoactive substances: nitric oxide and endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Vascul Pharmacol* 2002;38(5):259-69.
48. Aird WC. Spatial and temporal dynamics of the endothelium. *J Thromb Haemost* 2005;3(7):1392-6.
49. Matsushima Y, Takase B, Uehata A, Kawano H, Yano K, Ohsuzu F, et al. Comparative predictive and diagnostic value of flow-mediated vasodilatation in the brachial artery and intima media thickness of the carotid artery for assessment of coronary artery disease severity. *Int J Cardiol* 2007;117(2):165-72.
50. Hachamovitch R, Berman DS, Shaw LJ, Kiat H, Cohen I, Cabico JA, Friedman J and Diamond GA: Incremental prognostic value of myocardial perfusion single photon emission computed tomography for the prediction of cardiac death. *Circulation*, 1998; 97: 535-543.
51. De Lorenzo A, Lima RSL, Siqueira-Filho AG and Pantoja MR. Prevalence and prognostic value of perfusion defects detected by stress technetium-99m

- sestamibi myocardial perfusion singlephoton emission computed tomography in asymptomatic patients with diabetes mellitus and no known coronary artery disease. *Am J Cardiol*,2002;90: 827-832.
52. Nguyen-Thanh H-T and Benzaquen BS: Screening for subclinical coronary artery disease measuring carotid intimamedia thickness. *Am J Cardiol*,2009;104: 1383-1388.
 53. Van Bortel LM. What does intima-media thickness tell us? *J Hypertens* 2005;23(1):37-9.
 54. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N, et al. Mannheim Carotid Intima-Media Thickness Consensus (2004–2006-2011). An update on behalf of the Advisory Board of the 3rd, 4th and 5th Watching the Risk Symposium 13th, 15th and 20th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004,Brussels, Belgium, 2006, and Hamburg, Germany, 2011. *Cerebrovasc Dis* 2012;34(4):290-6.
 55. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Riswall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic and meta-analysis. *Circulation* 2007;115(4):459-67.
 56. Keidar S, Bogner I, Gamliel-Lazarovich A, Leiba R, Fuhrman B, Kouperberg E. High plasma high-density lipoprotein levels, very low cardiovascular risk profile, and subclinical carotid atherosclerosis in postmenopausal women. *J Clin Lipidol* 2009;3(5):345-50.
 57. El Khoudary SR, Wildman RP, Matthews K, Thurston RC, Bromberger JT, Sutton-Tyrrell K. Progression rates of carotid intima-media thickness and adventitial diameter during the menopausal transition. *Menopause* 2013;20(1):8-14.
 58. Nahas EA, Nahas-Neto J, Orsatti CL, Sobreira ML, Tardivo AP, Witkin SS. Evaluation of clinical and inflammatory markers of subclinical carotid atherosclerosis in postmenopausal women. *Menopause*. 2014;21(9):982-9.
 59. Greenland P, Alpert JS, Beller GA, Benjamin EJ, Budoff MJ, Fayad ZA, et al. ACCF/ AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2010;56(25):e50–e103.

60. Ogawa A, Kanda T, Sugihara S, Masumo H and Kobayashi I. Risk factors for myocardial infarction in cancer patients. *J Med* 1995; 26: 221-23.
61. Long A, Long B, Koyfman A. Non-traditional risk factors for atherosclerotic disease: A review for emergency physicians. *Am J Emerg Med* 2017; pii: S0735-6757(17)31038-0.
62. Whitlock MC, Yeboah J, Burke GL, Chen H, Klepin HD, Hundley WG. Cancer and Its Association With the Development of Coronary Artery Calcification: An Assessment From the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *J Am Heart Assoc* 2015.
63. Nuvér J, Smit AJ, Sleijfer DT, et al. Microalbuminuria, decreased fibrinolysis, and inflammation as early signs of atherosclerosis in long-term survivors of disseminated testicular cancer. *Eur J Cancer*, 2004; 40: 701-706.
64. Dalzell JR, Samuel LM. The spectrum of 5-fluorouracil cardiotoxicity. *Anticancer Drugs* 2009;20(1):79-80.
65. Stewart T, Pavlakis N, Ward M. Cardiotoxicity with 5-fluorouracil and capecitabine: more than just vasospastic angina. *Intern Med J* 2010;40(4):303-307.
66. Calik AN, Celiker E, Velibey Y, Cagdas M, Guzelburc O. Initial dose effect of 5-fluorouracil: rapidly improving severe, acute toxic myopericarditis. *Am J Emerg Med* 2012;30(1):257.
67. Gressett SM and Shah SR: Intricacies of bevacizumab induced toxicities and their management. *Ann Pharmacother*, 2009;43: 490-501.
68. Jagsi R, Griffith KA, Koelling T, Roberts R and Pierce LJ: Stroke rates and risk factors in patients treated with radiation therapy for early-stage breast cancer. *J Clin Oncol*, 2006; 24: 2779-2785.
69. Jagsi R, Griffith KA, Koelling T, Roberts R and Pierce LJ: Rates of myocardial infarction and coronary artery disease and risk factors in patients treated with radiation therapy for early-stage breast cancer. *Cancer*, 2007; 109: 650-657.
70. Simon T, Boutouyrie P, Simon JM, Laloux B, Tournigand C and Tropeano AI: Influence of tamoxifen on carotid intima-media thickness in postmenopausal women. *Circulation*, 2002;106: 2925-2929.

71. Stamatelopoulos KS, Lekakis JP, Poulakaki NA, Papamichael CM, Venetsanou K, Aznaouridis K, Protogerou AD, Papaioannou TG, Kumar S, Stamatelopoulos SF. Tamoxifen improves endothelial function and reduces carotid intima-media thickness in postmenopausal women. *Am Heart J* 2004;147:1093–9.
72. Natri CA, Martins WP, Ferriani RA, Mauad Filho F, Reis FJC. Sonographic evaluation of endothelial function in letrozole and tamoxifen users. *Maturitas* 2008;61:340–344.
73. Kalábová H, Melichar B, Ungermann L, Dolezal J, Krcmová L, Kasparová M, Plísek J, Hyspler R, Pecka M, Solichová D. Intima-media thickness, myocardial perfusion and laboratory risk factors of atherosclerosis in patients with breast cancer treated with anthracycline-based chemotherapy. *Med Oncol* 2011; 28:1281–1287.
74. Melichar B, Kalábová H, Ungermann L, Krčmová L, Hyšpler R, Kašparová M, Pecka M, Šrámek V, Procházková-Študentová H, Svobodník A, Pecen L, Solichová D. Carotid intima-media thickness and laboratory parameters of atherosclerosis risk in patients with breast cancer. *Anticancer Res.* 2012; 32(9):4077-84.
75. Seo DA, Cho Y, Lee S, Park S, Kim S, Park BW, Rhee Y. Aromatase inhibitor use is a risk factor of carotid plaque presence in endocrine-responsive breast cancer patients. *Korean J Intern Med* 2017;25: doi: 10.3904/kjim.2016.205.
76. 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.
77. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem.* 1972 Jun;18(6):499-502.
78. Geloneze B, Repetto EM, Geloneze SR, Tambascia MA, Ermetice MN. The threshold value for insulin resistance (HOMA-IR) in an admixture population IR in the Brazilian Metabolic Syndrome Study. *Diabetes Res Clin Pract* 2006;72:219–20

79. Mercuri M, Tang R, Phillips RM, Bond MG. Ultrasound protocol and quality control procedures in the European Lacidipine Study Atherosclerosis. *Blood Press Suppl* 1996; 4:20-23.
80. Elston EW, Ellis IO. Method for grading breast cancer. *J Clin Pathol* 1993;46:189-90.
81. Gradishar WJ, Anderson BO, Balassanian R, et al. Invasive Breast Cancer Version 1.2016, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2016 Mar;14(3):324-54.
82. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thürlimann B, Senn HJ, et al. 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(8):1736–47.
83. Wells CA, Heryet A, Brochier J, Gatter KC, Mason DY. The immunocytochemical detection of axillary micrometastases in breast cancer. *Br J Cancer*. 1984;50:193–7.
84. Hammond ME, Hayes DF, Dowsett M, Allred DC, 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.
85. Wolff AC, Hammond ME, Hicks DG, Dowsett M, et al. American Society of Clinical Oncology.; 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.
86. Dowsett M, Bartlett J, Ellis IO, 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.

7. Anexos

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

Você esta sendo convidada a participar do estudo “Avaliação da Doença Aterosclerótica e dos Fatores de Risco Cardiovascular em Mulheres na Pós-Menopausa Tratadas de Câncer de Mama” que será realizado sob a responsabilidade do Dr. Mauro Branco.

Fui informada de que o objetivo da pesquisa é verificar a presença de aumento da espessura da parede dos meus vasos sanguíneos do pescoço e se está relacionada com riscos de desenvolver doenças do coração (doença cardiovascular) em mulheres na pós-menopausa com ou sem câncer de mama. Entendo que minha participação será de responder a um questionário, com duração de 20 minutos, de passar por uma avaliação clínica com medidas de pressão arterial, peso, altura e medida da minha cintura, além da coleta de sangue para exames e de realizar ultrassonografia das artérias carótidas. Estou ciente de que minhas respostas são confidenciais e que 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 se sinta satisfeita poderá entrar em contato com o médico responsável pela pesquisa e com Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu pelo telefone 14-38801608.

Eu.....tendo sido satisfatoriamente informada, concordo em participar deste estudo. 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. Estou ciente de que este

consentimento será produzido em duas iguais, em que uma será entregue a mim e outra será arquivada pelos pesquisadores.

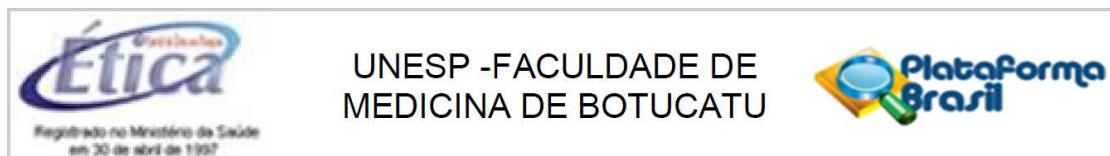
Rio Claro, ____/____/____.

Assinatura da Participante

Assinatura do Pesquisador

Dr Mauro Branco - e-mail: drbranco30@gmail.com

7.2. Anexo II – Aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da FMB.



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ASSOCIAÇÃO DA ESPESSURA DA CAMADA ÍNTIMA DA ARTÉRIA CARÓTIDA COM OS FATORES DE RISCO CARDIOVASCULARES EM MULHERES NA PÓS-MENOPAUSA TRATADAS DE CÂNCER DE MAMA

Pesquisador: MAURO TERRA BRANCO

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 59865916.0.0000.5411

Instituição Proponente: Departamento de Ginecologia e Obstetrícia

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.782.540

Apresentação do Projeto:

Adequada.

Objetivo da Pesquisa:

Previamente avaliado.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os autores esclareceram que resultados de exames sanguíneos serão obtidos por meio de dados de prontuário, não havendo novas coletas de sangue.

Dados referentes a indivíduos do grupo controle foram coletados em pesquisa previamente realizada.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa de interesse na área em que se insere.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O desenho do estudo - observacional - foi corrigido na Plataforma Brasil.

Recomendações:

Entregar Relatório Final de Atividades.

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

Bairro: Rubião Junior

UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1608

CEP: 18.618-970

E-mail: capellup@fmb.unesp.br

Continuação do Parecer: 1.782.540

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Recomendo aprovação pelo CEP, sem necessidade de envio à CONEP.

Considerações Finais a critério do CEP:

Projeto de Pesquisa APROVADO, deliberado em reunião EXTRAORDINÁRIA do CEP de 20 de Outubro de 2.016, sem necessidade de envio à CONEP.

O CEP, no entanto, solicita aos pesquisadores que após a execução do projeto em questão, seja enviado para análise o respectivo "Relatório Final de Atividades", o qual deverá ser enviado via Plataforma Brasil na forma de "NOTIFICAÇÃO".

OBS: LEMBRAMOS QUE A PRESENTE PESQUISA SOMENTE PODERÁ SER INICIADA APÓS DIA 20/10/2016 – DATA DA APROVAÇÃO DO CEP.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_789323.pdf	11/10/2016 08:31:01		Aceito
Outros	carta_resposta.pdf	11/10/2016 08:28:32	MAURO TERRA BRANCO	Aceito
Folha de Rosto	rosto.pdf	13/09/2016 15:36:21	MAURO TERRA BRANCO	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	autorizacao_instituicao.pdf	13/09/2016 15:35:00	MAURO TERRA BRANCO	Aceito
Outros	coparticipante.pdf	13/09/2016 15:34:47	MAURO TERRA BRANCO	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto.docx	13/09/2016 15:34:19	MAURO TERRA BRANCO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.docx	13/09/2016 15:33:35	MAURO TERRA BRANCO	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Chácara Butignolli, s/n		CEP: 18.618-970
Bairro: Rubião Junior	Município: BOTUCATU	
UF: SP		
Telefone: (14)3880-1608	E-mail: capellup@fmb.unesp.br	

7.3. Anexo III - Questionário.

Protocolo Saúde Cardiovascular x CA MAMA

Nome:.....

Idade:.....Raça: Caucasiana () não Caucasiana () Profissão.....

Grau de instrução: Fundamental () Médio () Superior ()

Estado Civil: Renda Familiar:.....

Antecedentes Pessoais

- Tabagismo: () não () sim tempo:.....cigarros/dia:.....

- Álcool (>2 doses/dia): () não () sim tempo:.....

-Hipertensão: () Não () Sim Medicamento(s):.....

-Diabetes: () Não () Sim Medicamento(s):.....

-Dislipidemia : () Não () Sim. Medicamento(s):.....

-Doença da Tireóide () Não () Sim Medicamento(s):.....

- Medicação CA MAMA atual () Não () Sim Medicamento):.....

-Atividade física: () não () sim Qual:.....

Frequência (x/sem).....Tempo.....

Antecedentes Familiares

- Diabetes () Não () Sim Quem :.....

- Infarto () Não () Sim Quem:.....Qual a idade:.....

- AVC () Não () Sim Quem:.....Qual a idade:.....

- Trombose () Não () Sim Quem:.....Qual a idade:.....

- HAC: () Não () Sim Quem:.....

Medidas antropométricas:

PesoKg Altura.....cm IMC:.....kg/m²

Cintura:.....cm PA:.....

Medidas CMI (mm):

Dir: _____

Esq: _____