



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

LUCIANA BUTTROS

**Avaliação da Saúde Metabólica em Diferentes
Momentos Após Diagnóstico do Câncer de Mama
em Mulheres na Pós Menopausa.**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Orientadora: Profa. Titular Eliana Aguiar Petri Nahás

Botucatu

2022

Luciana Buttros

**Avaliação da Saúde Metabólica em Diferentes Momentos Após
Diagnóstico do Câncer de Mama em Mulheres na Pós
Menopausa.**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina
de Botucatu, Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu
para obtenção do Título de Mestre no Programa
de Pós-Graduação em Tocoginecologia.

Orientadora: Profa. Titular Eliana Aguiar Petri Nahás

Botucatu

2022

B989a	Buttros, Luciana Avaliação da saúde metabólica em diferentes momentos após diagnóstico do câncer de mama em mulheres na pós menopausa. / Luciana Buttros. -- Botucatu, 2022 55 p. Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista (Unesp), Faculdade de Medicina, Botucatu Orientadora: Eliana Aguiar Petri Nahas 1. Câncer de Mama. 2. Saúde Metabólica. 3. Síndrome Metabólica. 4. Obesidade. I. Título.
-------	--

Sistema de geração automática de fichas catalográficas da Unesp. Biblioteca da Faculdade de Medicina, Botucatu. Dados fornecidos pelo autor(a).

Essa ficha não pode ser modificada.

Dedicatória

Ao Ivan:

**Por você fazer das minhas, NOSSAS conquistas.
Por você estar ao meu lado em TODOS os momentos.
Porque estar ao seu lado, faz da minha VIDA muito melhor.**

Te Amo!

Agradecimentos

A Deus,

por me permitir a Vida.

A Professora Eliana;

por toda dedicação e carinho à mim e também, à minha família.

A Toda Minha família, principalmente

A minha mãe e Ao meu pai: por nunca me deixarem desistir.

Aos meus irmãos:

Daniel e Davi: pela certeza de sermos “um por todos e todos por um”.

Ao Daniel – Amor e Admiração que me identifico e me oriento na VIDA.

Aos meus sobrinhos: pela responsabilidade que me deram de ser exemplo.

Aos meus professores:

Obrigada por TUDO e por TANTO.

E em especial ao Meu Mestre – Dr. Gilson – que me ensinou que a Oncologia é muito mais do que uma especialidade. É sim, uma Missão de Vida.

SUMÁRIO

	pág
Resumo	9
Abstract	11
1. Introdução	13
2. Objetivo	25
3. Métodos	25
4. Resultados	30
4.1 Publicação	30
<i>Avaliação da Saúde Metabólica em Diferentes Momentos Após Diagnóstico do Câncer de Mama em Mulheres na Pós-Menopausa.</i>	
5. Conclusão	55
6. Referências	56

LISTA DE ABREVIATURAS

AHA - *American Heart Association*

AJCC - *American Joint Committee on Cancer (AJCC)*

CC - Circunferência de Cintura

CM – Câncer de Mama

CT – Colesterol Total

DCV – Doença Cardiovascular

DM - Diabetes Mellitus Tipo 2

FMB- Faculdade de Medicina de Botucatu

HAS – Hipertensão Arterial Sistêmica

HDL – high density lipoprotein

HER-2 - Receptor do Fator de Crescimento Epidérmico Humano-2

IA – Inibidores da Aromatase

IDF - International Diabetes Federation

IGF-1 – Fator de Crescimento Semelhante à Insulina

IMC – Índice de Massa Corpórea

INCA - Instituto Nacional do Câncer

Ki67 - Atividade Proliferativa Epitelial

NCCN – National Comprehensive Cancer Network

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

OMS - Organização Mundial de Saúde

OR - Odds Ratio

PAD - Pressão Arterial Diastólica

PAS - Pressão Arterial Sistólica

RCQ - Relação Cintura/Quadril

RE - Receptor de Estrogênio

RP - Receptor de Progesterona

SM - Síndrome Metabólica

TG - Triglicerídios

TH - Rerapia Hormonal

UNESP - Universidade Estadual Paulista

WHO - *World Health Organization*

RESUMO

Objetivo: Avaliar a associação entre o tempo de seguimento oncológico com a saúde metabólica de mulheres na pós-menopausa com de câncer de mama.

Métodos: Estudo clínico transversal incluindo mulheres com idade ≥ 45 e < 75 anos, data da última menstruação há pelo menos um ano, diagnóstico histológico de câncer de mama, sem doença metastática e sem doença cardiovascular (DCV) estabelecida. As mulheres foram distribuídas em três grupos, sendo 241 no momento do diagnóstico (T0), 94 com 4 anos de seguimento (T4) e 104 com 9 anos de seguimento (T9). As pacientes foram pareadas por idade e tempo de menopausa. Foram realizadas análises clínicas, antropométricas e bioquímicas. Foram consideradas como critérios da saúde metabólica: obesidade ($\text{IMC} \geq 30\text{kg/m}^2$), hipertensão arterial ($\geq 130 \times 85\text{mmHg}$), triglicerídeos $\geq 150\text{mg/dL}$; HDL $< 50\text{mg/dl}$; glicemia $> 100\text{mg/dl}$ e a presença da síndrome metabólica (SM) (critérios NCEP ATPIII). A comparação entre os grupos foi realizada pelo teste de associação do Qui-quadrado, testes não paramétricos de Mann-Whitney e Kruskal-Wallis. A análise de comparações múltiplas foi realizada pelo teste de Dunn.

Resultados: A média etária por grupo foi de $58,4 \pm 11,3$ anos em T0, $59,7 \pm 9,2$ anos em T4 e $60,7 \pm 8,6$ anos em T9 ($p=0,134$). As pacientes tinham sobrepeso em T0 e T4 e obesidade em T9, apresentando diferença significativa ($p=0,029$). O grupo T9 apresentou a maior média de triglicerídeos e pressão arterial sistólica ($p=0,032$ e $p=0,003$, respectivamente). Na avaliação da ocorrência da SM, não foi observada diferença entre os grupos ($p=0,409$). Em relação ao número de critérios alterados da SM, entre todas as mulheres participantes, 12,1% não apresentaram nenhum critério, 21,2% apenas 1 critério, 21,2% 2 critérios e 45,6% apresentaram 3 ou mais critérios alterados. O grupo T9 apresentou a maior ocorrência de hipertrigliceridemia (47,1%, $p=0,014$),

hipertensão arterial (61,5%, $p=0,002$) e obesidade (76,9%, $p=0,029$). Na análise de risco, as pacientes com pelo menos 9 anos de seguimento (T9) apresentaram maior risco para desenvolver hipertrigliceridemia (OR:1.67, IC:1.04-2.66, $p=0.032$) e hipertensão arterial (OR:2.04, IC:1.27-3.26, $p=0.003$) quando comparadas aos grupos T0 e T4.

Conclusão: Mulheres na pós-menopausa com câncer de mama com nove anos de seguimento apresentaram piora na saúde metabólica pelo maior risco de hipertrigliceridemia, hipertensão arterial e obesidade quando comparadas com mulheres com menor tempo de seguimento oncológico.

Palavras-chaves: Câncer de mama; Saúde Metabólica; Síndrome Metabólica; Obesidade.

ABSTRACT

Objective: To evaluate the association between cancer follow-up time and the metabolic health of postmenopausal women with breast cancer.

Methods: Cross-sectional clinical study including women aged ≥ 45 and < 75 years, date of last menstrual period at least 1 year ago, histological diagnosis of breast cancer, no metastatic disease and no established cardiovascular disease (CVD). The women were divided into three groups, 241 at the time of diagnosis (T0), 94 with 4 years of follow-up (T4) and 104 with 9 years of follow-up (T9). Patients were matched for age and time of menopause. Clinical, anthropometric and biochemical analyzes were performed. The following were considered as metabolic health criteria: obesity ($\text{BMI} \geq 30\text{kg/m}^2$), arterial hypertension ($\geq 130 \times 85\text{mmHg}$), triglycerides $\geq 150\text{mg/dL}$; HDL $< 50\text{mg/dl}$; 100mg/dl blood glucose and the presence of metabolic syndrome (MetS) (NCEP ATP III criteria). The comparison between groups was performed using the chi-square association test. In the analyzes between the outcome variable and the quantitative predictor variables, the normal distributions were tested first. Since these did not present, the non-parametric tests of Mann Whitney and Kruskal-Wallis were applied. Multiple comparison analysis was performed using Dunn's test.

Results: The mean age per group was 58.4 ± 11.3 years in T0, 59.7 ± 9.2 years in T4 and 60.7 ± 8.6 years in T9 ($p=0.134$). Patients, on average, were overweight at T0 and T4, and obese at T9, showing a significant difference ($p=0.029$). The T9 group had the highest mean triglycerides ($p=0.032$) and systolic blood pressure ($p=0.003$), both with statistical significance. In the evaluation of the occurrence of MetS, no difference was observed between the groups ($p=0.409$). Regarding the number of altered MetS criteria, among all participating women, 12.1% did not present any criteria, 21.2% only 1

criterion, 21.2% 2 criteria and 45.6% presented 3 or more altered criteria. The T9 group had the highest occurrence of hypertriglyceridemia (47.1%, $p=0.014$), arterial hypertension (61.5% $p=0.002$) and overweight (76.9% $p=0.029$). In the risk analysis, patients with at least 9 years of follow-up (T9) had a higher risk of developing hypertriglyceridemia (OR:1.67, CI:1.04-2.66, $p=0.032$) and arterial hypertension (OR:2.04, CI:1.27- 3.26, $p=0.003$) when compared to groups T0 and T4.

Conclusion: Postmenopausal women with breast cancer with 9 years of follow-up have worse metabolic health due to a higher risk of hypertriglyceridemia, arterial hypertension and obesity when compared to women with a shorter oncological follow-up period.

Keywords: Breast cancer; Metabolic Health; Metabolic Syndrome; Obesity.

1. INTRODUÇÃO

1.1. Câncer de Mama

O câncer de mama é o mais frequente entre as mulheres no mundo e sua incidência vem aumentando ao longo do tempo, importante causa de morbimortalidade no mundo. Segundo a OMS (Organização Mundial de Saúde) estima-se aproximadamente 2 milhões de novos casos em mulheres para 2020. Para 2040, a organização prevê quase 3 milhões de novos casos, alcançando a estimativa de 1 milhão de óbitos (1). Em 2020 foi considerada a neoplasia maligna de maior mortalidade em pelo menos mais de 100 países, com uma taxa de 13.6/100.000 (2).

Para o Brasil, o Instituto Nacional do Câncer (INCA) estima que para cada ano do triênio 2020-2022 ocorrerão 450 mil casos novos de câncer (excluindo os casos de câncer de pele não melanoma). Cerca de 66.280 mil novos casos de câncer de mama na população feminina, representando 29.7% de todos os casos de câncer em mulheres previstos para o período (3). A distribuição da incidência por região geográfica mostra que o câncer de mama feminino é o mais comum em todas as regiões brasileiras (excluindo os tumores de pele não melanoma), com um risco estimado de 81,06/100 mil mulheres na Região Sudeste; de 71,16/100 mil na Região Sul; de 45,24/100 mil na Região Centro-Oeste; de 44,29/100 mil na Região Nordeste; e de 21,34/100 mil na Região Norte (3).

Segundo os dados do Instituto Nacional do Câncer nos Estados Unidos, a taxa geral de mortalidade por câncer de mama tem diminuído desde 1989, quando a taxa de mortalidade era de 33.2/100.000 e em 2015 de 20.3/100.000, demonstrando redução significativa de 39% (4). O declínio na mortalidade por câncer de mama é atribuído tanto

a melhorias no tratamento quanto à detecção precoce. A mamografia é o único método de rastreamento que demonstrou ser capaz de promover redução absoluta na mortalidade. Em um estudo suéco, Tabar et al. avaliaram 133 mil mulheres com idade entre 40 e 74 anos, randomizadas em dois grupos: com ou sem rastreamento mamográfico preconizado e, após 29 anos de acompanhamento foi observado uma redução de 30% no risco de morte por câncer de mama no grupo sob rastreamento (5).

O rastreamento do câncer de mama visa à detecção de pequenos tumores assintomáticos, tendo como objetivo a redução da mortalidade pela doença. O rastreamento pode ser oportunístico – o exame de rastreio é ofertado às mulheres que oportunamente chegam às unidades de saúde – ou organizado como os programas de rastreamento. Os programas de rastreio são amplamente discutidos na literatura principalmente quanto a idade e periodicidade, apesar da mamografia anual a partir dos 40 anos demonstrar ser a estratégia mais eficaz (6).

Com o diagnóstico precoce do câncer de mama possibilitado pelo programa de rastreamento, são indicados tratamentos que permitem o aumento significativo da sobrevida das pacientes (7). Para o câncer de mama positivo para receptor de estrogênio em estágio inicial a terapia endócrina por 5 anos reduz substancialmente o risco de recorrência locorregional e à distância, o câncer de mama contralateral e a mortalidade por câncer de mama (7-9)). Em estudos de cinco anos de terapia com tamoxifeno versus nenhuma terapia endócrina, a taxa de recorrência no grupo do tamoxifeno foi aproximadamente 50% menor do que no grupo controle durante o primeiro ano e 30% durante os próximos 5 anos (8,9). Quando comparado ao tamoxifeno, os inibidores de aromatase em mulheres na pós-menopausa foram mais efetivos na diminuição no risco de recorrência e morte (7). Uma metanálise analisou 88 ensaios envolvendo

aproximadamente 62 mil mulheres com câncer de mama receptor estrogênico positivo que utilizaram terapia endócrina por cinco anos e foram acompanhadas de 5 a 20 anos. O risco de recorrência à distância foi fortemente correlacionado com o comprometimento axilar, e tamanho e grau do tumor, com riscos variando de 10 a 41%. O risco pode ser um pouco reduzido estendendo a duração da terapia endócrina por 10 anos, com maiores benefícios para aqueles tumores com maior risco de recorrência (7).

1.2. Longevidade pós Câncer de Mama e Mortalidade por Doença Cardiovascular

A sobrevida média em 5 anos após o diagnóstico de câncer de mama é de 61% em todo o mundo, 57% nos países em desenvolvimento e 73% nos países desenvolvidos (10). Em mulheres mais velhas diagnosticadas com câncer de mama, existe uma probabilidade maior de morrer de outras doenças além do próprio câncer. Estudos mostram que as sobreviventes do câncer de mama têm risco de desenvolver obesidade, doença cardiovascular, osteoporose e diabetes; portanto, elas compõem uma população vulnerável (10-13). A doença cardiovascular (DCV) é a causa mais frequente de morte não relacionada ao câncer, e há preocupações de que fatores de riscos sobrepostos a cardiotoxidades associadas aos tratamentos de câncer possam aumentar o risco cardiovascular em mulheres sobreviventes ao câncer de mama (14,15).

As melhorias na detecção precoce e no tratamento do câncer de mama levaram a número crescente de sobreviventes da doença, o que consequentemente facilitou ao aumento na taxa de sobrevivência em 5 anos nos Estados Unidos de 75% na década de 1970 para 91% na década de 2010 (16). Em 2020 um estudo norte americano observacional avaliou mais de 500 mil mulheres na pós menopausa com e sem câncer de mama. Mulheres com câncer de mama apresentaram riscos substancialmente

aumentados de arritmia, insuficiência cardíaca, pericardite e trombose venosa profunda após 5 anos do diagnóstico da doença oncológica (16). Portanto, mulheres tratadas por câncer de mama devem ser acompanhadas a longo prazo quanto ao risco de DCV (16-19).

Os efeitos da terapia adjuvante do câncer de mama, incluindo cardiotoxicidade, permanecem clinicamente importantes. Uma única paciente com câncer de mama pode receber antraciclina, trastuzumabe e radioterapia da mama esquerda antes de iniciar a terapia endócrina (17). Há descrito em literatura um aumento no risco de DCV em pacientes submetidas a esses tratamentos, sendo maior o risco em pacientes com fatores de risco para DCV pré-existent, como diabetes e hipertensão (18, 19). Recente estudo examinou a DCV e o risco de mortalidade em mulheres tratadas de câncer de mama (CM) comparadas a mulheres sem CM, participantes do estudo Kaiser Permanente Northern California. Entre os anos de 2005 e 2013 os casos de câncer de mama foram pareados 1:5 com controles, de acordo com a idade e raça/etnia. Um total de 13.642 mulheres com CM foram pareadas com 68.202 controles sem câncer. Ao longo de 7 anos de seguimento em média, as mulheres com câncer de mama que receberam antraciclina e/ou trastuzumabe apresentaram alto risco de insuficiência cardíaca/cardiomiopatia em relação aos controles (HR, 3,68; IC 95%, 1,79 a 7,59). Alto risco de insuficiência cardíaca e/ou cardiomiopatia também foi observado em mulheres com câncer submetidas a radioterapia (HR, 1,38; IC 95%, 1,13 a 1,69) e uso de inibidor de aromatase (HR, 1,31; IC 95%, 1,07 a 1,60), em relação aos seus controles. Riscos elevados de acidente vascular cerebral, arritmia, doença tromboembólica venosa, morte relacionada a DCV e morte por qualquer causa também foram observados em mulheres com câncer de mama com base no tratamento de câncer recebido. Os autores

concluíram que mulheres tratadas de câncer de mama apresentaram incidência aumentada de eventos cardiovasculares, mortalidade relacionada a DCV e maior mortalidade por todas as causas em comparação com mulheres sem câncer de mama, como os riscos variando de acordo com o histórico de tratamento oncológico recebido. Estudos são necessários para determinar como as mulheres com câncer de mama, que receberam tratamentos adjuvantes, devem ser cuidadas para melhorar os desfechos cardiovasculares (20).

Embora a cardiologia e a oncologia sejam consideradas áreas médicas separadas, são frequentemente interligadas. Os resultados do câncer podem ser influenciados pela saúde cardiovascular, a DCV prévia pode afetar a seleção do tratamento oncológico assim como, o tratamento do câncer pode resultar em toxicidade cardiovasculares. Em 2018, a American Heart Association (AHA) publicou uma diretriz afirmando que o tratamento do câncer pode ocasionar cardiotoxicidade precoce ou tardia com disfunção do ventricular esquerda além de hipertensão arterial e pulmonar, arritmias, isquemia miocárdica, doenças valvares, doenças tromboembólicas e também, pericardite (Mehta). A preocupação em fornecer os melhores cuidados ao tratamento do câncer de mama e a vigilância do risco cardiovascular durante o acompanhamento de longo prazo das mulheres tratadas devem ser prioridades (16,21,22).

1.3 Obesidade e Saúde Metabólica

A saúde metabólica tem relação direta com a inflamação crônica, geralmente correlacionada com a obesidade, dando origem a doenças não transmissíveis como o diabetes, dislipidemia, doenças cardiovasculares e alguns tipos de câncer (23). A obesidade, segundo a Organização mundial de Saúde (OMS), é um problema de saúde

pandêmico, que afeta pessoas de todas as idades e de todos os grupos sociais, nos países desenvolvidos e em desenvolvimento, alcançando mais de 1 bilhão de pessoas, e destas 650 milhões são adultos (24). Considerando que a obesidade promove um estado pró-inflamatório e potencialmente hiperestrogênico em mulheres, principalmente na pós-menopausa, sabe-se que a obesidade é um fator de risco importante para câncer de mama (25,26). A incidência da obesidade entre as mulheres na pós-menopausa aumenta constantemente em todo mundo, e esta diretamente está relacionada ao aumento da mortalidade por DCV e diabetes (25,27). A obesidade abdominal e a redução do HDL colesterol estão entre os principais contribuintes para a maior prevalência da síndrome metabólica no sexo feminino, principalmente entre as mulheres com 45 anos ou mais de idade, revelando o possível efeito da menopausa no estabelecimento da síndrome metabólica (SM). (28-32). Mulheres tratadas de câncer de mama têm adicional aumento do risco de SM, resultante do excesso de adiposidade e efeito dos tratamentos oncológicos (10,26).

A obesidade e a síndrome metabólica sabidamente associa-se com o aumento no risco de desenvolvimento da DCV e diabetes tipo II (28, 31,32) assim como de câncer de mama (33-36). Em 1999, a *World Health Organization* (WHO) Diabetes Group propôs a primeira definição para a SM, considerando o conjunto de fatores de risco para DCV, entre três ou mais dos seguintes critérios: elevação da pressão arterial, aumento de triglicerídeos, redução do HDL colesterol, obesidade (índice de massa corpórea $>30\text{kg/m}^2$) ou aumento da relação cintura/quadril (RCQ), e resistência insulínica definida pela presença de diabetes tipo II ou intolerância à glicose ou hiperinsulinemia (29). Em 2001, *US National Cholesterol Education Program: Adult Treatment Panel III* (NCEP-ATP III) desenvolveu outra definição diagnóstica, que inclui alguns dos critérios propostos

pela WHO e exclui o índice de massa corpórea (IMC), a relação cintura-quadril e a resistência insulínica. A identificação clínica da SM proposta pelo NCEP-ATP III considera a presença de pelo menos três dos seguintes critérios diagnósticos: obesidade abdominal (circunferência da cintura elevada), elevação da pressão arterial, redução de HDL colesterol, aumento de triglicerídeos e hiperglicemia (30). Buttros et al., em estudo desenvolvido na Faculdade de Medicina de Botucatu, demonstrou que pacientes na pós-menopausa tratadas de câncer de mama apresentaram maior risco de desenvolver SM, hiperglicemia e hipertensão arterial quando comparadas às mulheres de mesma faixa etária sem câncer de mama. Os autores empregaram os critérios diagnósticos de *NCEP-ATP III*. A SM esteve presente em 50% das pacientes tratadas de câncer de mama e em 37,5% no grupo controle (10). Recente publicação dos mesmos autores, concluiu que além do risco de síndrome metabólica, mulheres com câncer de mama têm maior risco para desenvolver doença aterosclerótica, obesidade central, diabetes e hipertrigliceridemia (37).

Estudo observacional, relacionando fatores de riscos cardiometabólicos ligados à síndrome metabólica e a mortalidade em mulheres com câncer de mama, avaliou cerca de 9 mil mulheres com câncer de mama inicial e as acompanhou por mais de 11 anos. Nesse período foram constatados 2181 óbitos sendo, 28% relacionados a causas oncológicas e 21% por DCV. Todos os critérios para SM apresentaram correlação estatística com as mortes por DVC e apenas a elevação da circunferência de cintura com as mortes pela doença oncológica (38). Estudo observacional realizado na Itália observou que a SM e seus critérios se correlacionaram, individualmente, com pior prognóstico da doença em mulheres com câncer de mama. Foram comparadas mulheres portadoras de câncer de mama com e sem SM, sendo observado que presença da SM foi fator de risco

para menor sobrevida livre de doença, sobrevida específica pelo câncer de mama e sobrevida global (39).

Neste contexto, é importante o entendimento da importância do controle do peso corporal e melhora da saúde metabólica em mulheres tratadas de câncer de mama. Uma metanálise Italiana mostrou que todos os componentes individuais da Síndrome Metabólica, exceto o triglicerídeos, têm associação com o risco aumentado para câncer de mama na pós-menopausa. As estimativas de risco para câncer de mama na pós-menopausa foram 1.12 ($p=0.068$) para valores mais altos de índice de massa corpórea/circunferência da cintura; 1.19 ($p=0.005$) para hiperglicemia; 1.13 ($p=0.027$) para hipertensão arterial e 1.39 ($p=0.008$) para HDL mais baixo (34). Com isso, o NCCN (National Comprehensive Cancer Network) postulou que as sobreviventes ao Câncer de Mama devem ser avaliadas quanto à sua saúde metabólica, uma vez que o risco aumentado para o câncer de mama está relacionado não apenas à Síndrome Metabólica mas também, à alteração de um ou dois dos seus componentes (34, 40).

1.4 Diabetes

O diabetes mellitus tipo 2 (DM2) é um problema crescente na saúde pública global. Estima-se que até 2035, 592 milhões de pessoas terão diabetes (41). Diabetes e câncer de mama são doenças crônicas bastante prevalentes entre as mulheres (42)

O DM foi identificado como um fator de risco independente para câncer de mama (43). O efeito do diabetes no prognóstico de pacientes com câncer de mama tem sido amplamente investigado. Uma meta-análise estudou o impacto do diabetes no prognóstico de aproximadamente 49.000 mulheres tratadas de câncer de mama. A presença de diabetes antecedendo o diagnóstico oncológico foi fator de risco

significativo para menor sobrevida global e sobrevida livre de doença (42). A hiperglicemia (glicemia ≥ 110 mg/dl) também apresenta correlação com a piora do prognóstico oncológico. Uma coorte italiana demonstrou menor sobrevida global e sobrevida livre de doença em mulheres com câncer de mama portadoras de hiperglicemia ($p=0,001$) (39).

Segundo Wolf et al, a relação entre diabetes com câncer de mama pode ser explicada por pelo menos três mecanismos: ativação da via da insulina, ativação da via do fator de crescimento semelhante à insulina e regulação de hormônios sexuais (44). Além desses, a hiperglicemia também pode contribuir com essa relação de risco devido à associação com níveis elevados de IGF-1 e citocinas pró-inflamatórias que, direta ou indiretamente, colaboram com a proliferação das células neoplásicas (45).

Além disso, a hiperinsulinemia, como resultado de uma resistência insulínica aumentada, eleva o risco de obesidade, que por si só é um fator independente de risco para o câncer de mama. A hiperinsulinemia também, pode ocasionar um desequilíbrio na produção de hormônios sexuais, com aumento de hormônios andrógenos e redução de estrogênios. Essa redução pode ser também, um fator de risco para o câncer de mama na população pós-menopáusia (44,45).

1.5 Hipertensão Arterial

Vários estudos relataram associações hipertensão com câncer de mama, mas nem todos os resultados foram conclusivos.

Recentemente, um grupo europeu realizou uma revisão sistemática e metanálise, que avaliou a associação entre pressão arterial e o risco de desenvolvimento de câncer (46). Foi relacionada a pressão sistólica e diastólica com o desenvolvimento

de 18 tipos de cânceres, incluindo o de mama. A associação entre hipertensão e risco de câncer de mama não foi significativa. Entretanto quando aplicada análises multivariadas observou-se associações estatisticamente significativa entre pressão arterial e câncer de mama para todas as mulheres (OR 1.10; 95% IC, 1.02-1.18) e apenas na pós menopausa (OR 1.38; 95% IC, 1.03 – 1.85) (47).

Um estudo publicado em 2020, prospectivo, que avaliou mais de 300 mil pacientes e os acompanhou por 13.7 anos, comparou pacientes com e sem hipertensão arterial. As pressões arteriais sistólicas (PAS) e diastólicas (PAD) foram analisadas separadamente e hipertensão arterial foi definida com valores de PAS $\geq$ 140mmHg e PAD $\geq$ 90mmHg. Nesse período foram diagnosticados 8154 casos de câncer de mama e foi demonstrado associação entre o câncer de mama e pressão arterial sistólica (OR=1.03, 95% IC, 1.01 – 1.04) assim como para diastólica (OR = 1.03, 95% IC, 1.01 – 1.06). Em mulheres na pós menopausa essa associação mostrou-se mais consistente (46).

Para explicar esse aumento no risco uma das hipóteses aventada é que o câncer de mama e a hipertensão arterial podem utilizar as mesmas vias fisiopatológicas mediadas por tecido adiposo, levando a uma inflamação crônica e consequentemente aumentando o risco de câncer de mama hipertensão. Outra hipótese é a relação direta do processo de via celular com a hipertensão interferindo no *turnover* celular através do bloqueio e também, alteração no processo de apoptose (48- 50).

1.6 Dislipidemia

A dislipidemia é uma característica da síndrome metabólica encontrada em pacientes obesas e diabéticas e há evidências crescentes de um papel do metabolismo lipídico no desenvolvimento do tumor (51). Colesterol total elevado, hipertrigliceridemia

e colesterol HDL diminuído foram associados a risco aumentado de câncer 18%, 15% e 20%, respectivamente (51). Dentre os lípidios, o HDL-colesterol é o que demonstra principal papel no risco do desenvolvimento do câncer de mama, com uma importante ação protetora, estudos demonstram redução de risco de pelo menos 23% em mulheres na pós menopausa. O efeito protetor pode ser explicado por propriedades antioxidantes pois o HDL previne a oxidação lipídica e também, os níveis altos de HDL favorecem ao aumento da concentração da IL-10, uma citocina anti-inflamatória, tendo portando dois efeitos protetores da carcinogênese (34,51). Além disso, a concentração de HDL é inversamente proporcional aos níveis de IGF-1 (fator de crescimento semelhante à insulina) o qual já tem bem estabelecido sua associação a um maior risco de câncer de mama (52).

Em mulheres tratadas de câncer de mama, a dislipidemia também esta associada com a piora do prognóstico (34). Em estudos de mortalidade por câncer de mama, o uso de estatinas pra tratamento da dislipidemia mostrou benefícios de sobrevida, inferindo que o colesterol pode promover a progressão do tumor (53).

1.7. Justificativa

Nesse contexto, está bem estabelecido o ganho de peso entre as mulheres com câncer de mama, superior a 60%, e que pode ter impacto negativo na saúde metabólica. Esse ganho de peso deve-se em parte a diminuição da atividade física, associada ao estresse físico e psicológico do tratamento. Portanto, deve haver empenho multidisciplinar na identificação de fatores de risco que possam comprometer a saúde metabólica com aumento do risco cardiovascular. Estudos transversais avaliando alguns fatores da saúde metabólica em mulheres com câncer de mama são, na sua maioria,

realizados em único momento, não sendo possível realizar associações com tempo da doença e seguimento oncológico. As mulheres com câncer de mama devem ser avaliadas quanto à sua saúde metabólica, visando o melhor prognóstico dessa população.

1.8. Hipótese

Mulheres com câncer de mama com maior tempo de seguimento oncológico apresentam pior saúde metabólica quando comparadas a mulheres com menor tempo de seguimento oncológico pós-diagnóstico.

2. OBJETIVO

Avaliar a associação do tempo de seguimento oncológico com a saúde metabólica de mulheres na pós-menopausa tratadas de câncer de mama.

3. MÉTODOS

Desenho do Estudo e Seleção da Amostra

Trata-se de estudo clínico transversal retrospectivo. As informações foram extraídas de bancos de dados do Setor de Climatério e do Centro de Avaliação em Mastologia, da Faculdade de Medicina de Botucatu. Foram selecionadas e incluídas mulheres com idade ≥ 45 e < 75 anos, data da última menstruação há pelo menos um ano, diagnóstico histológico de câncer de mama, sem doença metastática e sem DCV estabelecida. As mulheres foram distribuídas em três grupos levando-se em consideração o tempo decorrido do diagnóstico do câncer de mama: T0, momento do diagnóstico; T4, quatro anos após o diagnóstico; e T9, nove anos após o diagnóstico. As pacientes foram pareadas por idade e tempo de menopausa. Os critérios avaliados da saúde metabólica foram: obesidade ($\text{IMC} \geq 30\text{kg/m}^2$), hipertensão arterial ($\geq 130 \times 85\text{mmHg}$), triglicerídeos $\geq 150\text{mg/dL}$; HDL $< 50\text{mg/dL}$; glicemia $> 100\text{mg/dL}$ e a presença da SM. O cálculo do tamanho amostral foi embasado no estudo de Buttros et al. que encontraram SM em 50% de mulheres na pós-menopausa com câncer de mama (15). Considerando essa frequência, com nível de significância de 5% e um erro tipo II de 10% (poder do teste de 90%), foi estimada a necessidade de avaliar, no mínimo, 96 pacientes com câncer de mama por grupo, total mínimo de 298 pacientes.

Dados Clínicos

No presente estudo foram analisadas as seguintes variáveis: idade (anos), idade e tempo de menopausa (anos), paridade (número de filhos), tabagismo (sim/não), uso de terapia hormonal (TH) prévia (sim/não), antecedentes pessoais de hipertensão arterial sistêmica (HAS) (sim/não), de diabetes (sim/não) e de dislipidemias (sim/não), antecedente familiar de DCV (sim/não), frequência de atividade física semanal (nenhuma, até 3x/semana por pelo menos 30 minutos, > 3x/semana por pelo menos 30 min) e pressão arterial (mmHg). Foram consideradas com SM as mulheres que apresentaram três ou mais critérios diagnósticos propostos pelo *US National Cholesterol Education Program / Adult Treatment Panel III* (NCEP-ATP III) (30): circunferência da cintura (CC) > 88 cm; triglicerídios (TG) $\geq$ 150 mg/dL; HDL colesterol < 50 mg/dL; pressão arterial sistêmica $\geq$ 130/85 mmHg; glicemia > 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. Para a mensuração do peso, foi utilizada balança antropométrica eletrônica, tipo plataforma da marca Filizola®, graduada a cada 100g, capacidade até 150 kg, com precisão de 0,1 kg, com a paciente descalça e mínimo de roupa. A estatura foi determinada em estadiômetro vertical afixado a balança, com precisão de 0,1cm, com a paciente em posição ortostática, com braços ao lado do corpo, cabeça orientada à frente, descalça, mantendo os pés juntos e em inspiração profunda. Foram empregados os critérios da *World Health Organization* de 2002 para classificação das pacientes conforme o IMC: menor que 18,5kg/m² - baixo peso, de 18,5-24,9kg/m² - normal, de 25-29,9kg/m² - sobrepeso, de 30-34,9kg/m² - obesidade grau I, de 35- 39,9kg/m² - obesidade grau II e $\geq$ 40kg/m² - obesidade grau III. Para a medida da circunferência da cintura 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 a medida acima de 88 cm (35).

As análises bioquímicas foram realizadas com as pacientes em jejum de 12 horas, por meio de punção venosa, em sistema fechado a vácuo (*Vacutainer, England*), sendo obtidos 20 ml de sangue diretamente em dois tubos a seco (10 ml) com gel separador de soro. Ao final de cada coleta, foram centrifugadas por 10 min (3.000 rpm). Os tubos com o soro obtido seguiram para dosagens bioquímicas imediatas. Foram realizadas avaliações do perfil lipídico e glicídico pela mensuração do colesterol total, HDL, LDL, triglicerídeos (TG) 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 reagentes comerciais específicos (*Sera-Pak, Bayer, USA*). O método foi linear até 800mg/dL para TG e 900mg/dL para CT. O LDL foi calculado pela fórmula de Friedewald, que apresenta limitação de uso quando valores de TG ultrapassam 400mg/dL. O LDL foi obtido subtraindo-se o valor do CT da soma do HDL e do TG dividido por cinco. Os valores considerados ótimos foram: CT <200 mg/dL, HDL >50mg/dL, LDL <100 mg/dL, TG <150 mg/dL e glicose <100mg/dL (35).

Anatomopatológico e Imunohistoquímica

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

hormonioterapia. O diâmetro do tumor foi obtido a partir dos laudos histopatológicos; e o grau histológico graduado em grau I (bem diferenciado), II (moderadamente diferenciado) e III (indiferenciado), de acordo com o método proposto por Elston & Ellis (54), que utiliza como critérios os aspectos arquiteturais, o grau de diferenciação nuclear e o índice mitótico. O estadiamento patológico do tumor foi definido de acordo com a 6ª edição do *American Joint Committee on Cancer* (AJCC), sistema TNM (tamanho do tumor, *status* linfonodal, metástase), sendo: estágio 0 (TisN0M0), estágio I (T1N0M0), estágio IIA (T0N1M0, T1N1M0 e T2N0M0), estágio IIB (T2N1M0 e T3N0M0), estágio IIIA (T0N2M0, T1N2M0, T2N2M0, T3N1M0 e T3N2M0), estágio IIIB (T4N0M0, T4N1M0 e T4N2M0), estágio IIIC (qualquer TN3M0) e estágio IV (qualquer T qualquer N M1) (55).

Análise Estatística

A partir dos dados, foram construídas tabelas das variáveis clínicas e dos parâmetros avaliados. As variáveis foram analisadas quanto à normalidade de distribuição pelo Teste de Shapiro-Wilk e a homogeneidade pelo Teste de Levene. Foi realizada a análise descritiva dos dados por meio de frequências absolutas e relativas, medidas de tendência central e dispersão. A comparação entre os grupos foi realizada pelo teste de associação do Qui-quadrado quando a diferença estatística assumida para mais de duas categorias, foi realizada a partição com ajuste de significância de $p \leq 0.010$. Nas análises entre a variável desfecho e as variáveis preditoras quantitativas, primeiramente, foram testadas as distribuições normais. Dado que estas não apresentaram, aplicaram-se os testes não paramétricos de Mann-Whitney e Kruskal-Wallis. A análise de comparações múltiplas foi realizada pelo teste de Dunn. Os dados foram analisados no programa SPSS, versão 23.0 para Windows. Foi assumido o valor de

$p \leq 0.050$ para significância estatística.

4. RESULTADOS

4.1. Artigo Original

Avaliação da Saúde Metabólica em Diferentes Momentos Após o Diagnóstico do Câncer de Mama em Mulheres na Pós-Menopausa.

Buttros L, Buttros DAB, Nahas EAP.

Resumo

Objetivo: Avaliar a associação entre o tempo de seguimento oncológico com a saúde metabólica de mulheres na pós-menopausa com câncer de mama.

Métodos: Estudo clínico transversal incluindo mulheres com idade ≥ 45 e < 75 anos, data da última menstruação há pelo menos um ano, diagnóstico histológico de câncer de mama, sem doença metastática e sem doença cardiovascular (DCV) estabelecida. As mulheres foram distribuídas em três grupos: T0, momento do diagnóstico; T4, quatro anos de seguimento e T9, nove anos de seguimento. As pacientes foram pareadas por idade e tempo de menopausa. Foram considerados critérios da saúde metabólica: obesidade ($\text{IMC} \geq 30\text{kg/m}^2$), hipertensão arterial ($\geq 130 \times 85\text{mmHg}$), triglicerídeos $\geq 150\text{mg/dL}$; HDL $< 50\text{mg/dL}$; glicemia $> 100\text{mg/dL}$ e a presença da síndrome metabólica (critérios NCEP ATP III). A comparação entre os grupos foi realizada pelo teste de

associação do Qui-quadrado, testes não paramétricos de Mann-Whitney e Kruskal-Wallis. A análise de comparações múltiplas foi realizada pelo teste de Dunn.

Resultados: No total foram incluídas 439 mulheres, sendo 241 no momento T0, 94 no T4 e 104 no T9. A média etária por grupo foi de $58,4 \pm 11,3$ anos em T0, $59,7 \pm 9,2$ anos em T4 e $60,7 \pm 8,6$ anos em T9 ($p=0,134$). As pacientes em média eram sobrepeso em T0 e T4, e obesas em T9, com diferença significativa entre os momentos ($p=0,029$). O grupo T9 apresentou a maior média de triglicérides ($p=0,032$) e pressão arterial sistólica ($p=0,003$), ambos com relevância estatística. Na análise de risco, as pacientes com pelo menos nove anos de seguimento (T9) apresentaram maior risco para desenvolver hipertrigliceridemia (OR:1.67, IC:1.04-2.66, $p=0,032$) e hipertensão arterial (OR:2.04, IC:1.27-3.26, $p=0,003$) quando comparadas aos grupos T0 e T4.

Conclusão: Mulheres na pós-menopausa com câncer de mama aos nove anos de seguimento apresentam pior saúde metabólica pelo maior risco de hipertrigliceridemia, hipertensão arterial e obesidade quando comparadas as mulheres com menor tempo de seguimento oncológico.

Palavras-chaves: Câncer de mama; Saúde Metabólica, Síndrome Metabólica, Obesidade.

Abstract

Objective: To evaluate the association between cancer follow-up time with the metabolic health of postmenopausal women with breast cancer.

Methods: Cross-sectional clinical study including women aged ≥ 45 and < 75 years, date of last menstrual period at least 1 year ago, histological diagnosis of breast cancer, no

metastatic disease and no established CVD. The women were divided into three groups, 241 at the time of diagnosis (T0), 94 with 4 years of follow-up (T4) and 104 with 9 years of follow-up (T9). Patients were matched for age and time of menopause. The following were considered as metabolic health criteria: obesity (BMI $\geq 30\text{kg/m}^2$), arterial hypertension ($\geq 130 \times 85\text{mmHg}$), triglycerides $\geq 150\text{mg/dL}$; HDL $< 50\text{mg/dL}$; 100mg/dl blood glucose and the presence of metabolic syndrome (NCEP ATPIII criteria). Comparison between groups was performed using the Chi-square test of association, nonparametric Mann-Whitney and Kruskal-Wallis tests. Multiple comparison analysis was performed using Dunn's test.

Results: The mean age per group was 58.4 ± 11.3 years in T0, 59.7 ± 9.2 years in T4 and 60.7 ± 8.6 years in T9 ($p=0.134$). Patients, on average, were overweight at T0 and T4, and obese at T9, showing a significant difference ($p=0.029$). The T9 group had the highest mean triglycerides ($p=0.032$) and systolic blood pressure ($p=0.003$), both with statistical significance. In the risk analysis, patients with at least 9 years of follow-up (T9) had a higher risk of developing hypertriglyceridemia (OR:1.67, CI:1.04-2.66, $p=0.032$) and arterial hypertension (OR:2.04, CI:1.27- 3.26, $p=0.003$) when compared to groups T0 and T4.

Conclusion: Menopausal women treated for breast cancer with 9 years of follow-up are at higher risk of hypertriglyceridemia, arterial hypertension and obesity when compared to women with a shorter follow-up period.

Keywords: Breast cancer; Metabolic Health, Metabolic Syndrome, Obesity.

Introdução

Os avanços na detecção precoce e no tratamento levaram a maior longevidade de mulheres com câncer de mama exigindo a necessidade de estratégias para melhorar a qualidade de vida, controlar as complicações pós-tratamento e consequentemente prevenir a morte por causas gerais além das oncológicas (1). Está bem estabelecido o ganho de peso entre as mulheres com câncer de mama, que se deve em parte ao estilo de vida adotado após o diagnóstico incluindo diminuição da atividade física e dieta inadequada, associados ao estresse físico e psicológico do tratamento (2-4). A consequente obesidade associa-se a um estado inflamatório crônico com impacto negativo na saúde metabólica, causado pelo desequilíbrio da homeostase do excesso de tecido adiposo (5).

As citocinas inflamatórias produzidas no tecido gorduroso, reconhecidamente participam na fisiopatologia do câncer de mama e da doença cardiovascular (DCV) (6,7). Recente estudo observacional avaliou meio milhão de mulheres na pós-menopausa com e sem câncer de mama. Mulheres com câncer de mama apresentaram riscos substancialmente aumentados de DCV após cinco anos do diagnóstico da doença oncológica (8). Portanto, mulheres tratadas por câncer de mama devem ser acompanhadas em longo prazo quanto ao impacto sobre a saúde metabólica e risco de DCV (8-11). A relação entre as doenças metabólicas e a piora do prognóstico oncológico em mulheres com câncer de mama foi bem demonstrado em recente publicação, que demonstrou que mulheres com síndrome metabólica apresentaram aumento de risco por câncer de mama e outras causas (12). Esses dados demonstraram que as doenças metabólicas têm íntima relação com o câncer de mama (5). O National Comprehensive Cancer Network (NCCN) recentemente se manifestou enfatizando que deve haver

empenho multidisciplinar na identificação de fatores de risco que possam comprometer a saúde metabólica de mulheres com câncer de mama, visando o melhor prognóstico dessa população (13). Diante do exposto, o presente estudo objetivou avaliar a associação entre o tempo de seguimento oncológico com a saúde metabólica de mulheres na pós-menopausa com câncer de mama.

Métodos

Desenho do Estudo e Seleção da Amostra

Trata-se de estudo clínico transversal retrospectivo. As informações foram extraídas de bancos de dados do Setor de Climatério e do Centro de Avaliação em Mastologia, da Faculdade de Medicina de Botucatu. Foram selecionadas e incluídas mulheres com idade ≥ 45 e < 75 anos, data da última menstruação há pelo menos um ano, diagnóstico histológico de câncer de mama, sem doença metastática e sem DCV estabelecida. As mulheres foram distribuídas em três grupos levando-se em consideração o tempo decorrido do diagnóstico do câncer de mama: T0, momento do diagnóstico; T4, quatro anos após o diagnóstico; e T9, nove anos após o diagnóstico. As pacientes foram pareadas por idade e tempo de menopausa. Os critérios avaliados da saúde metabólica foram: obesidade ($\text{IMC} \geq 30\text{kg/m}^2$), hipertensão arterial ($\geq 130 \times 85\text{mmHg}$), triglicerídeos $\geq 150\text{mg/dL}$, HDL $< 50\text{mg/dL}$; glicemia $> 100\text{mg/dL}$ e a presença da síndrome metabólica (SM). O cálculo do tamanho amostral foi embasado no estudo de Buttros et al. que encontraram SM em 50% de mulheres na pós-menopausa com câncer de mama (15). Considerando essa frequência, com nível de significância de 5% e um erro tipo II de 10% (poder do teste de 90%), foi estimada a necessidade de avaliar, no mínimo, 96 pacientes com câncer de mama por grupo, total

mínimo de 298 pacientes.

Dados Clínicos

No presente estudo foram analisadas as seguintes variáveis: idade (anos), idade e tempo de menopausa (anos), paridade (número de filhos), tabagismo (sim/não), uso de terapia hormonal (TH) prévia (sim/não), antecedentes pessoais de hipertensão arterial sistêmica (HAS) (sim/não), de diabetes (sim/não) e de dislipidemias (sim/não), antecedente familiar de DCV (sim/não), frequência de atividade física semanal (nenhuma, até 3x/semana por pelo menos 30 minutos, > 3x/semana por pelo menos 30 min) e pressão arterial (mmHg). Foram consideradas com SM as mulheres que apresentaram três ou mais critérios diagnósticos propostos pelo *US National Cholesterol Education Program / Adult Treatment Panel III* (NCEP-ATP III) (14): circunferência da cintura (CC) > 88 cm; triglicerídios (TG) $\geq$ 150 mg/dL; HDL colesterol < 50 mg/dL; pressão arterial sistêmica $\geq$ 130/85 mmHg; glicemia > 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. Para a mensuração do peso, foi utilizada balança antropométrica eletrônica, tipo plataforma da marca Filizola®, graduada a cada 100g, capacidade até 150 kg, com precisão de 0,1 kg, com a paciente descalça, e mínimo de roupa. A estatura foi determinada em estadiômetro vertical afixado a balança, com precisão de 0,1cm, com a paciente em posição ortostática, com braços ao lado do corpo, cabeça orientada à frente, descalça, mantendo os pés juntos e em inspiração profunda. Foram empregados os critérios da *World Health Organization* de 2002 para classificação das pacientes conforme o IMC: menor que 18,5kg/m² - baixo peso, de 18,5-24,9kg/m² - normal, de 25-29,9kg/m² -

sobrepeso, de 30-34,9kg/m² - obesidade grau I, de 35- 39,9kg/m² - obesidade grau II e $\geq 40\text{kg/m}^2$ - obesidade grau III. Para a medida da circunferência da cintura 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 a medida acima de 88 cm (35).

As análises bioquímicas foram realizadas com as pacientes em jejum de 12 horas, por meio de punção venosa, em sistema fechado a vácuo (*Vacutainer, England*), sendo obtidos 20 ml de sangue diretamente em dois tubos a seco (10 ml) com gel separador de soro. Ao final de cada coleta, foram centrifugadas por 10 min (3.000 rpm). Os tubos com o soro obtido seguiu para dosagens bioquímicas imediatas. Foram realizadas avaliações do perfil lipídico e glicídico pela mensuração do colesterol total, HDL, LDL, triglicerídeos (TG) 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 reagentes comerciais específicos (*Sera-Pak, Bayer, USA*). O método foi linear até 800mg/dL para TG e 900mg/dL para CT. O LDL foi calculado pela fórmula de Friedewald, que apresenta limitação de uso quando valores de TG ultrapassam 400mg/dL. O LDL foi obtido subtraindo-se o valor do CT da soma do HDL e do TG dividido por cinco. Os valores considerados ótimos foram: CT <200 mg/dL, HDL >50mg/dL, LDL <100 mg/dL, TG <150 mg/dL e glicose <100mg/dL (35).

Anatomopatológico e Imunohistoquímica

A partir da análise dos prontuários foram obtidos os seguintes dados: diagnóstico histopatológico do câncer de mama, grau histológico, *status* de receptor hormonal

(receptor de estrogênio, RE; receptor de progesterona, RP), *status* do receptor do fator de crescimento epidérmico humano-2 (HER2), atividade proliferativa epitelial (Ki67), estágio do tumor, tratamentos realizados (cirurgia, radioterapia, quimioterapia e hormonioterapia). O diâmetro do tumor foi obtido a partir dos laudos histopatológicos; e o grau histológico graduado em grau I (bem diferenciado), II (moderadamente diferenciado) e III (indiferenciado), de acordo com o método proposto por Elston & Ellis (15), que utiliza como critérios os aspectos arquiteturais, o grau de diferenciação nuclear e o índice mitótico. O estadiamento patológico do tumor foi definido de acordo com a 6ª edição do *American Joint Committee on Cancer* (AJCC), sistema TNM (tamanho do tumor, *status* linfonodal, metástase), sendo: estágio 0 (TisN0M0), estágio I (T1N0M0), estágio IIA (T0N1M0, T1N1M0 e T2N0M0), estágio IIB (T2N1M0 e T3N0M0), estágio IIIA (T0N2M0, T1N2M0, T2N2M0, T3N1M0 e T3N2M0), estágio IIIB (T4N0M0, T4N1M0 e T4N2M0), estágio IIIC (qualquer TN3M0) e estágio IV (qualquer T qualquer N M1) (16).

Análise Estatística

A partir dos dados, foram construídas tabelas das variáveis clínicas e dos parâmetros avaliados. As variáveis foram analisadas quanto à normalidade de distribuição pelo Teste de Shapiro-Wilk e a homogeneidade pelo Teste de Levene. Foi realizada a análise descritiva dos dados por meio de frequências absolutas e relativas, medidas de tendência central e dispersão. A comparação entre os grupos foi realizada pelo teste de associação do Qui-quadrado equando a diferença estatística assumida para mais de duas categorias, foi realizada a partição com ajuste de significância de $p \leq 0.010$. Nas análises entre a variável desfecho e as variáveis preditoras quantitativas, primeiramente, foram testadas as distribuições normais. Dado que estas não

apresentaram, aplicaram-se os testes não paramétricos de Mann-Whitney e Kruskal-Wallis. A análise de comparações múltiplas foi realizada pelo teste de Dunn. Os dados foram analisados no programa SPSS, versão 23.0 para Windows. Foi assumido o valor de $p \leq 0.050$ para significância estatística.

Resultados

No presente estudo, um total de 439 mulheres com câncer de mama foram incluídas, sendo 241 no momento do diagnóstico (T0), 94 com 4 anos de seguimento (T4) e 104 com 9 anos de seguimento (T9). Os grupos foram pareados por idade e tempo de menopausa, não sendo observadas diferenças estatísticas na comparação entre os parâmetros clínicos, antropométricos e bioquímicos (Tabela 1). A média etária por grupo foi de $58,4 \pm 11,3$ anos em T0, $59,7 \pm 9,2$ anos em T4 e $60,7 \pm 8,6$ anos em T9 ($p=0,134$). As características clínicas de cada grupo estão representadas na Tabela 1. As pacientes em média tinham sobrepeso em T0 e T4, e obesidade em T9, apresentando diferença significativa ($p=0,029$). O grupo T9 apresentou a maior média de triglicerídeos e pressão arterial sistólica, ambos com relevância estatística ($p<0.05$).

Na avaliação da ocorrência da SM, não foi observada diferença entre os grupos ($p=0.409$). Em relação ao número de critérios alterados da SM, entre todas as mulheres participantes, 12,1% não apresentou nenhum critério, 21,2% apenas 1 critério, 21,2% 2 critérios e 45,6% apresentou 3 ou mais critérios alterados. O grupo T9 apresentou a maior ocorrência de hipertrigliceridemia (47,1%, $p=0,014$), hipertensão arterial (61,5% $p=0,002$) e sobrepeso (76,9% $p=0,029$) (Tabela 2).

Quanto às características oncológicas (Tabela 3), a maioria das mulheres participantes (80,5%) estava em estágio inicial no momento do diagnóstico do câncer

de mama, sendo 61,2% com axila negativa, 77,5%, receptores hormonais positivos e 80,9% sem expressão da oncoproteína HER2 (Tabela 3). Em relação aos grupos em seguimento, após o tratamento (T4 e T9), 65,2% foram submetidas a cirurgia conservadora, 89,9% realizaram radioterapia, 55,6% fizeram quimioterapia e 68,7% foram submetidas a endocrinoterapia.

Na análise de risco, as pacientes com pelo menos 9 anos de seguimento (T9) apresentaram maior risco para desenvolver hipertrigliceridemia (OR:1.67, IC 95% 1.04-2.66, $p=0.032$) e hipertensão arterial (OR:2.04, IC 95% 1.27-3.26, $p=0.003$) quando comparadas aos grupos T0 e T4 (Tabela 4).

Tabela 1 – Comparação das características clínicas e laboratoriais de mulheres na pós-menopausa com câncer de mama, de acordo com grupos e tempo de seguimento (T0, no diagnóstico; T4, após 4 meses; T9, após 9 meses).

Variáveis	T0	T4	T9	Valor p^*	<i>post hoc</i> (Dunn)
Idade, anos	58.4 ± 11.3	59.7 ± 9.2	60.7 ± 8.6	0.134	T0=T4=T9
Menopausa, anos	47.4 ± 4.9	47.6 ± 3.6	47.5 ± 4.4	0.978	T0=T4=T9
IMC, Kg/m ²	28.8 ± 5.7	27.6 ± 5.6	30.0 ± 6.2	0.029	T0=T4 ≠ T9
PAS, mmHg	130.4 ± 15.8	133.8 ± 12.0	139.2 ± 22.0	0.001	T0=T4, T0 ≠ T9
PAD, mmHg	81.8 ± 10.4	87.7 ± 10.3	81.4 ± 11.9	<0.001	T0 ≠ T4, T4 ≠ T9
HDL, mg/dL	56.3 ± 14.5	52.9 ± 11.9	54.4 ± 13.1	0.176	T0=T4=T9
LDL, mg/dL	120.6 ± 34.4	114.6 ± 30.7	119.4 ± 30.8	0.398	T0=T4=T9
TG, mg/dL	135.8 ± 65.5	135.6 ± 75.6	156.5 ± 77.1	0.025	T0=T4 ≠ T9
Glicose, mg/dL	101.0 ± 27.7	108.0 ± 36.0	102.4 ± 30.0	0.355	T0=T4=T9

Valores são expressos em média ± desvio-padrão.

PAS, pressão arterial sistólica; PAD, pressão arterial diastólica; IMC, índice de massa corporal; CT, colesterol total; HDL, *high-density lipoprotein*; TG, triglicerídeos; PAS, pressão arterial sistólica; PAD, pressão arterial diastólica.

* Diferença significativa se $P < 0,05$ (Mann-Whitney ou Kruskal-Wallis).

Tabela 2 – Comparação na ocorrência da síndrome metabólica, seus componentes e índice de massa corpórea de mulheres na pós-menopausa com câncer de mama, de acordo com o grupo e tempo de seguimento (T0, no diagnóstico; T4, após 4 meses; T9, após 9 meses).

Características		Total	T0m	T4m	T9m	<i>p</i>
Síndrome Metabólica						0.409
	sim	200 (45.6)	103 (42.7)	47 (50.0)	50 (48.1)	
	não	239 (54.4)	138 (57.3)	47 (50.0)	54 (51.9)	
PA ≥ 130X85mmHg						0.002
	sim	227 (51.7)	106 (44.0)	57 (60.6)	64 (61.5)	
	não	212 (48.3)	135 (56.0)	37 (39.4)	40 (38.5)	
TG ≥ 150mg/dL						0.014
	sim	159 (36.2)	84 (34.9)	26 (27.7)	49 (47.1)	
	não	280 (63.8)	157 (65.1)	68 (72.3)	55 (52.9)	
Glicose ≥ 100mg/dL						0.610
	sim	151 (34.4)	78 (32.4)	35 (37.2)	38 (36.5)	
	não	288 (65.6)	163 (67.6)	59 (62.8)	66 (63.5)	
HDL < 50mg/dL						0.365
	sim	179 (40.8)	91 (37.8)	42 (44.7)	46 (44.2)	
	não	260 (59.2)	150 (62.2)	52 (55.3)	58 (55.8)	
IMC, Kg/m ²						
	≤ 24.9	121 (27.6)	61 (25.3)	36 (38.3)	24 (23.1)	0.029
	≥ 25.0	318 (72.4)	180 (74.7)	58 (61.7)	80 (76.9)	

Valores expressos em número absoluto (%).

PA, pressão arterial; TG, triglicerídeos; HDL, *high-density lipoprotein cholesterol*.; IMC, índice de massa corpórea

* Diferença significativa se $P < 0,05$ (Teste do Qui-quadrado de tendência).

Tabela 3. Características oncológicas descritivas das mulheres na pós-menopausa com câncer de mama.

Parâmetros	Frequência (n)	%
Estádio (n=395)		
I	138	34.9
II	180	45.6
III	77	19.5
Linfonodo axilar (n=402)		
negativo	246	61.2
positivo	156	38.8
Receptor Estrogênio (n=417)		
negativo	94	22.5
positivo	323	77.5
Receptor Progesterona (n=417)		
negativo	124	29.7
positivo	293	70.3
HER2 (n=409)		
negativo	331	80.9
positivo	78	19.1
Ki67 (n=325)		
≤14%	109	33.5
>14%	216	66.5

HER 2, receptor do fator de crescimento epidérmico humano-2; Ki67, atividade proliferativa epitelial.

Tabela 4. Análise de regressão logística binária univariada entre os critérios da síndrome metabólica nos três tempos.

Variáveis	T0	T4			T9		
		OR	IC 95%	<i>p</i>	OR	IC 95%	<i>p</i>
IMC $\geq$ 25.0 kg/m ²	Ref	0.55	0.33 – 0.91	0.019	1.13	0.66 – 1.94	0.659
HDL < 50mg/dL	Ref	1.33	0.82 - 2.16	0.245	1.31	0.80 - 2.10	0.260
TG $\geq$ 150mg/dL	Ref	0.75	0.42 - 1.21	0.209	1.67	1.04 - 2.66	0.032
Glicose $\geq$ 100mg/dL	Ref	1.24	0.75 - 2.04	0.397	1.2	0.74 - 1.95	0.452
PA $\geq$ 130X85mmHg	Ref	1.96	1.21 - 3.19	0.007	2.04	1.27 - 3.26	0.003
SM presente	Ref	1.34	0.83 - 2.16	0.230	1.24	0.78 - 1.97	0.360

CC, circunferência da cintura; PA, pressão arterial; TG, triglicerídeos; HDL, *high-density lipoprotein cholesterol*.; IMC, índice de massa corpórea; SM, síndrome metabólica

DISCUSSÃO

No presente estudo, mulheres na pós-menopausa com câncer de mama apresentaram piora da saúde metabólica com o decorrer do tempo do seguimento oncológico. Essa piora se deve principalmente ao ganho de peso com o aumento do risco significativo dos valores de triglicerídeos e da pressão arterial. Esses fatores são preditores de aumento do risco cardiovascular e de piora no prognóstico oncológico, ambos determinando aumento da mortalidade. A saúde metabólica tem relação direta com a inflamação crônica, geralmente correlacionada com a obesidade, dando origem a doenças não transmissíveis como o diabetes, dislipidemia, DCV e alguns tipos de câncer (6).

As doenças metabólicas são fatores de mal prognóstico oncológico em mulheres tratadas de câncer de mama (2,4,12,17,18). Por outro lado, se associam ao aumento no risco de câncer de mama em mulheres na pós-menopausa (19) e risco de morte por DCV em mulheres tratadas de câncer de mama na pré e pós-menopausa (2,17). No presente estudo, mulheres com seguimento oncológico de nove anos apresentaram maior IMC ($p=0.029$) quando comparadas às mulheres com quatro anos de seguimento e aquelas no momento do diagnóstico do câncer de mama. Como os grupos foram pareados por idade e tempo de menopausa, o achado de ganho de peso é importante para entender que o câncer de mama impacta negativamente no estilo de vida nessa população. Chan et al. avaliaram o risco de morte de 213 mil mulheres no momento do diagnóstico do câncer de mama, levando-se em consideração o índice de massa corporal (IMC). Demonstraram que mulheres com $IMC > 30 \text{ kg/m}^2$ (obesas) têm mais risco de morte quando comparadas às mulheres com IMC entre 20 e 25 Kg/m^2 (não-obesas) (OR: 1.41,

IC 95%, 1.29–1.53). Considerando o *status* menopausal, quando a obesidade esteve presente no momento do diagnóstico do câncer de mama, mulheres na pré-menopausa apresentaram mais risco de morte em longo prazo que mulheres na pós-menopausa (OR: 1.75, IC 1.26–2.41 vs OR: 1.34, IC:95%, 1.18–1.53). Os autores observaram que o risco de morte por qualquer causa em mulheres obesas torna-se cumulativo em relação ao tempo (2).

O aumento de fatores de risco com impacto negativo sobre a saúde metabólica está intrinsicamente ligado a grandes quantidades de gordura visceral devido às suas atividades endócrinas. O tecido adiposo visceral produz mais de 600 adipocitocinas que regulam não apenas processos metabólicos como secreção de insulina, fome e saciedade e balanço energético, mas também processos inflamatórios (20). A obesidade abdominal consequente à alimentação inadequada e sedentarismo resultam em tecido adiposo disfuncional com secreção excessiva de adipocitocinas e um perfil de secreção alterado caracterizada pelo aumento dos níveis de leptina, interleucina (IL)-6 e fator de necrose tumoral (TNF)- α . Essa cascata metabólica leva ao aumento do estresse oxidativo e redução de adiponectina (21) levando a inflamação crônica de baixo grau (5).

Em nosso estudo 45,6% das mulheres incluídas apresentavam o diagnóstico de síndrome metabólica (SM). Não foram identificadas diferenças na ocorrência da SM entre os grupos estudados de acordo com o tempo de seguimento. Porém, quando avaliamos os critérios individualmente, a hipertensão arterial e a hipertrigliceridemia foram mais prevalentes no grupo com maior seguimento oncológico. A SM é considerada como fator de risco para mal prognóstico em mulheres tratadas de câncer de mama, com piora da sobrevida global e específica (12). Em recente publicação, Buono

et al. observaram por 10 anos 717 mulheres com câncer de mama inicial, divididas em dois grupos: 173 com SM (principal) e 544 sem SM (controle). Ter SM reduziu a sobrevida geral (OR: 3.01, IC 95% 1.72-5.28) e específica por câncer de mama (OR: 3.16, IC 95% 1.64-6.07). O estudo comprovou que os componentes isolados da SM também apresentaram correlação com pior sobrevida. Com exceção do HDL < 50mg/dl, todos os outros componentes se correlacionaram significativamente com pior sobrevida geral e específica por câncer de mama (12).

A dislipidemia é uma característica da SM encontrada em pacientes obesas e diabéticas. Colesterol total elevado, hipertrigliceridemia e colesterol HDL diminuído foram associados a risco aumentado de câncer de 18%, 15% e 20%, respectivamente (22). Em mulheres tratadas de câncer de mama, a dislipidemia se associa com a piora do prognóstico. Em estudos de mortalidade por câncer de mama, o uso de estatinas para o tratamento da dislipidemia demonstraram benefícios de sobrevida, sugerindo que o colesterol pode promover a progressão do tumor (23). O estudo *Women's Health Initiative* indicou que a administração de estatinas lipofílicas contribuiu de forma independente para a redução do câncer de mama em estágio avançado, especialmente para as pacientes com tumores que expressavam receptor estrogênico positivo (23).

No presente estudo foi identificado aumento nos valores séricos de triglicerídeos e na prevalência da hipertrigliceridemia no grupo com maior seguimento oncológico. Esses dados podem estar associados com o aumento do peso (estatisticamente relevante), mas pode ser consequência do longo tempo de exposição à endocrinoterapia (dado não comprovado). A maioria das pacientes do estudo (77,7%) apresentavam tumores com receptores hormonais positivos e fizeram uso de endocrinoterapia. O tamoxifeno, como um modulador seletivo do receptor de estrogênio (SERM, *Selective*

Estrogen Receptor Modulator), tem efeito favorável no perfil lipídico, com reduções entre 10 a 15% no colesterol sérico total e entre 15 a 22% no LDL-colesterol, mas sem alterações significativas no HDL-colesterol (24-27). Por outro lado, alguns estudos relataram aumentos nos valores de triglicerídeos em pacientes tratadas com tamoxifeno, com risco da hipertrigliceridemia (28,29). Os inibidores da aromatase (IA) por sua vez, por levar a paciente a um estado de hipoestrogenismo excessivo, apresentam correlação direta com o aumento no colesterol total. Os estudos ATAC (*Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination*) (30) e BIG (*Breast International Group*) 1-98 (31) relataram uma maior incidência de hipercolesterolemia em pacientes tratadas com anastrozol e letrozol, respectivamente, quando comparadas a mulheres tratadas com tamoxifeno. Embora não tenhamos encontrado relação significativa entre a endocrinoterapia e o aumento dos triglicerídeos, acreditamos que o pequeno número da nossa amostra tenha influenciado nos nossos resultados.

A maior prevalência de hipertensão arterial no grupo com nove anos de seguimento é repercussão do estilo de vida inadequado e consequente ganho de peso, aumentando consequentemente o risco de morte por DCV. Estudo observacional avaliou os desfechos cardiovasculares em cerca de meio milhão de mulheres americanas na pós-menopausa, com e sem câncer de mama (proporção de 1 caso de câncer de mama para 5 controles sem câncer). Risco aumentado de arritmia, insuficiência cardíaca, pericardite e trombose venosa profunda persistiram em até 5 anos após o diagnóstico do câncer. A conclusão dos autores foi que mulheres com histórico de câncer de mama apresentaram risco aumentado para DCV quando comparadas às mulheres sem câncer. O monitoramento do risco cardiovascular durante o acompanhamento em longo prazo das mulheres tratadas de câncer de mama deve ser

prioridade (8). Dados brasileiros também demonstraram preocupação em relação à DCV em mulheres tratadas de câncer de mama. Estudo observou aumento de risco significativo de SM, obesidade abdominal, doença aterosclerótica, diabetes e hipertrigliceridemia (fatores de risco importantes para DCV) em mulheres brasileiras tratadas de câncer de mama na pós-menopausa, quando comparadas às mulheres sem câncer (grupos pareados por idade, tempo de menopausa e índice de massa corporal) (32).

O conceito de longevidade em pacientes tratadas de câncer de mama está bem estabelecido e nos faz pensar em estratégias de melhora da qualidade de vida, controle das complicações e prevenção da morte por causas gerais e oncológicas. A longevidade das mulheres com tumores luminais foi bem demonstrada em metanálise recente, pela avaliação de aproximadamente 63.000 mulheres tratadas de câncer de mama, idade inferior a 75 anos e tumores de até 5 cm, com endocrinoterapia adjuvante. Após 20 anos de seguimento, os autores demonstraram que 85% das mulheres com axila negativa estavam vivas. Em relação à recorrência à distância, 86% das mulheres com tumores de até 2 cm não tiveram nenhuma evidência de metástases. O grau tumoral demonstrou relação direta com a sobrevida livre de doença, sendo que 90% das mulheres com tumores de baixo grau não apresentaram metástases no período estudado. Os autores concluem que mulheres com tumores em estágio inicial, receptores hormonais positivos e baixo grau histológico têm bom prognóstico oncológico após o uso de 5 anos de endocrinoterapia (33).

A população de mulheres avaliadas em nosso estudo pode ser considerada de bom prognóstico oncológico, visto que 80,5% estavam em estágio inicial da doença (Estádios I e II) e 77,5% eram responsivas à endocrinoterapia. Esses dados são superiores

aos encontrados no estudo brasileiro AMAZONA que avaliou cerca de 2300 mulheres com câncer de mama de todas as regiões do Brasil (17). A taxa de mulheres com estágio inicial (I e II) foi de 76,8%, inferior ao encontrado em nosso estudo. Os fatores imunohistoquímicos também foram discrepantes, com 63,8% de positividade para receptor de estrogênio, 54,9% para receptor de progesterona e 62,6% de negatividade para HER-2. Considerando o bom prognóstico oncológico das mulheres do nosso estudo, é importante o foco em mudança do estilo de vida para melhorar a saúde metabólica e diminuir o risco de morte por DCV, assim como das complicações oncológicas.

O presente estudo apresenta algumas limitações. Primeiro, por se tratar de um estudo transversal, não é possível estabelecer uma relação de causa e efeito, e outras variáveis não controladas podem influenciar os resultados. Segundo, foi um estudo de centro único terciário, com número reduzido de pacientes. Terceiro, o estudo baseou-se em dados clínicos e laboratoriais a partir de banco de dados coletados de prontuário médico eletrônico, sem grupo controle. Entendemos que um estudo tipo coorte prospectiva, avaliando as mesmas mulheres em diferentes momentos após diagnóstico do câncer de seria mais adequado, mas ao avaliarmos mulheres em momentos diferentes e com longo tempo de seguimento oncológico, nossos achados demonstraram claramente que o ganho de peso aconteceu após o diagnóstico do câncer de mama e associou-se positivamente a doenças ligadas à inflamação crônica, piorando a saúde metabólica e aumentando o risco de morte dessas mulheres.

Conclusão

Mulheres na pós-menopausa com câncer de mama com nove anos de seguimento apresentaram piora na saúde metabólica pelo maior risco de

hipertrigliceridemia, hipertensão arterial e obesidade quando comparadas com mulheres com menor tempo de seguimento oncológico.

Referências

1. Pan H, Gray R, Braybrooke J, Davies C, Taylor C, McGale P, et al. 20-year risks of breast- cancer recurrence after stopping endocrine therapy at 5 years. *N Engl J Med*. 2017;377:1836-46.
2. Chan DSM, Vieira AR, Aune D, Bandera EV, Greenwood DC, McTiernan A et al. Body mass index and survival in women with breast cancer-systematic literature review and meta-analysis of 82 follow-up studies. *Ann Oncol* 2014;25(10):1901-14
3. Playdon MC, Bracken MB, Sanft TB, Ligibel JA, Harrigan M, Irwin ML. Weight Gain After Breast Cancer Diagnosis and All-Cause Mortality: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2015;107(12):djv275.
4. Pang Y, Wei Y, Kartsonaki C. Associations of adiposity and weight change with recurrence and survival in breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer*. 2022 Jul;29(4):575-588.
5. Dong S, Wang Z, Shen K, Chen X. Metabolic Syndrome and Breast Cancer: Prevalence, Treatment Response, and Prognosis. Dong S, Wang Z, Shen K, Chen X. *Front Oncol*. 2021;11:629666.
6. Yee LD, Mortimer JE, Natarajan R, Dietze EC, Seewaldt VL. Metabolic Health, Insulin, and Breast Cancer: Why Oncologists Should Care About Insulin. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020 Feb 20;11:58. doi: 10.3389/fendo.2020.00058.

PMID: 32153503; PMCID: PMC7045050.

7. Graf C, Ferrari N. Metabolic Health-The Role of Adipo-Myokines. *Int J Mol Sci*. 2019 Dec 6;20(24):6159. doi: 10.3390/ijms20246159. PMID: 31817641; PMCID: PMC6941068.
8. Matthews AA, Hinton SP, Stanway S, Lyon AR, Smeeth L, Bhaskaran K, et al. Risk of Cardiovascular Diseases Among Older Breast Cancer Survivors in the United States: A Matched Cohort Study. *J Natl Compr Canc Netw*. 2021;5:1-10
9. Bird BR, Swain SM. Cardiac toxicity in breast cancer survivors: review of potential cardiac problems. *Clin Cancer Res*. 2008;14:14-24. 62
10. Borger JH, Hooning MJ, Boersma LJ, Snijders-Keilholz A, Aleman BM, Lintzen E, et al. Cardiotoxic effects of tangential breast irradiation in early breast cancer patients: the role of irradiated heart volume. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007;69:1131-
11. McGale P, Darby SC, Hall P, Adolfsson J, Bengtsson NO, Bennet AM, et al. Incidence of heart disease in 35,000 women treated with radiotherapy for breast cancer in Denmark and Sweden. *Radiother Oncol*. 2011;100:167-5.
12. Buono G, Crispo A, Giuliano M, Angelis C, Schettini F, Forestieri V, et al. Metabolic syndrome and early stage breast cancer outcome: results from a prospective observational study. *Breast Cancer Res Treat*. 2020;182(2):401-409.
13. Nccn.org [internet]. National Comprehensive Cancer Network, Inc.; NCCN Guidelines Version 1.2021 Survivorship [updated 2021 february 24; cited 2021 march 15]. Available from: <https://www.nccn.org/survivorship>
14. 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.
- 15.** Elston EW, Ellis IO. Method for grading breast cancer. J Clin Pathol. 1993;46:189-90
- 16.** American Joint Committee on Cancer. Cancer Staging Manual. 6th ed. Chicago: American Joint Committee on Cancer; 2002. p. 227-8
- 17.** Mehta L, Watson KE, Barac A, Beckie TM, Bittner V, Cruz-Flores S, et al. Cardiovascular disease and breast cancer: where these entities intersect. A scientific statement from the American Heart Association. Circulation 2018;137:e1-37.
- 18.** Zhao XB, Ren GS. Diabetes mellitus and prognosis in women with breast cancer: A systematic review and meta-analysis. Medicine 2016;95(49):e5602.
- 19.** Keum N, Greenwood DC, Lee DH, Kim R, Aune D, Ju W, Hu FB et al. Adult weight gain and adiposity- related cancers: a dose-response meta-analysis of prospective observational studies. J Natl Cancer Inst 2015;107(2):djv088.
- 20.** Kralisch S, Bluher M, Paschke R, Stumvoll M, Fasshauer M. Adipokines and adipocyte targets in the future management of obesity and the metabolic syndrome. Mini Rev Med Chem. 2007 Jan;7(1):39-45. doi: 10.2174/138955707779317821. PMID: 17266636
- 21.** Mottola MF, Artal R. Fetal and maternal metabolic responses to exercise during pregnancy. Early Hum Dev. 2016 Mar;94:33-41. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2016.01.008. Epub 2016 Jan 21. PMID: 26803360.
- 22.** Melvin JC, Holmberg L, Rohrmann S, Loda M, Van Hemelrijck M. Serum lipid profiles and cancer risk in the context of obesity: four meta-analyses. J Cancer

Epidemiol 2013;823-49.

- 23.** Desai P, Lehman A, Chlebowski RT, Kwan ML, Arun M, Manson JE, Lavasani S, Wasswertheil-Smoller S, Sarto GE, LeBoff M, Cauley J, Cote M, Beebe-Dimmer J, Jay A, Simon MS. Statins and breast cancer stage and mortality in the Women's Health Initiative. *Cancer Causes Control*. 2015 Apr;26(4):529-39. doi: 10.1007/s10552-015-0530-7. Epub 2015 Mar 4. PMID: 25736184; PMCID: PMC5056588.
- 24.** Dewar JA, Horobin JM, Preece PE, Tavendale R, Tunstall-Pedoe H, Wood RA. Long term effects of tamoxifen on blood lipid values in breast cancer. *BMJ*. 1992;305:225–226.
- 25.** Esteva FJ, Hortobagyi GN. Comparative assessment of lipid effects of endocrine therapy for breast cancer: implications for cardiovascular disease prevention in postmenopausal women. *Breast*. 2006;15:301–312. doi: 10.1016/j.breast.2005.08.033.
- 26.** Grey AB, Stapleton JP, Evans MC, Reid IR. The effect of the anti-estrogen tamoxifen on cardiovascular risk factors in normal postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995;80:3191–3195. doi: 10.1210/jcem.80.11.7593425.
- 27.** Morales M, Santana N, Soria A, Mosquera A, Ordovás J, Nóvoa J, Betancor P, Valerón PF, Díaz-Chico B, Chirino R. Effects of tamoxifen on serum lipid and apolipoprotein levels in postmenopausal patients with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 1996;40:265–270.
- 28.** Hozumi Y, Kawano M, Saito T, Miyata M. Effect of tamoxifen on serum lipid metabolism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83:1633–1635. doi: 10.1210/jcem.83.5.4753.

- 29.** Liu CL, Yang TL. Sequential changes in serum triglyceride levels during adjuvant tamoxifen therapy in breast cancer patients and the effect of dose reduction. *Breast Cancer Res Treat.* 2003;79:11–16
- 30.** Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC) Trialists' Group. Comprehensive side-effect profile of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: long-term safety analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol.* 2006;7:633–643.
- 31.** Coates AS, Keshaviah A, Thürlimann B, Mouridsen H, Mauriac L, Forbes JF, et al. Five years of letrozole compared with tamoxifen as initial adjuvant therapy for postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer: update of study BIG 1-98. *J Clin Oncol.* 2007;25:486–492. doi: 10.1200/JCO.2006.08.8617.
- 32.** Buttros DAB, Branco MT, Orsatti CL, Almeida-Filho BS, Nahas-Neto J, Nahas EAP. High risk for cardiovascular disease in postmenopausal breast cancer survivors. *Menopause.* 2019; 26(9):1024-1030.
- 33.** Pan H, Gray R, Braybrooke J, Davies C, Taylor C, McGale P, et al. 20-year risks of breast- cancer recurrence after stopping endocrine therapy at 5 years. *N Engl J Med.* 2017;377:1836-46.

5. CONCLUSÃO

Mulheres na pós-menopausa com câncer de mama com nove anos de seguimento apresentaram piora na saúde metabólica pelo maior risco de hipetrigliceridemia, hipertensão arterial e obesidade quando comparadas com mulheres com menor tempo de seguimento oncológico. Nosso resultados corroboram a importância que mulheres com câncer de mama devem ser avaliadas quanto à sua saúde metabólica, visando o melhor prognóstico dessa população.

6. REFERÊNCIAS

1. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. 2020, Disponível em: <https://gco.iarc.fr/today>, acesso em 30/12/2020.
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 68(6):394–424.
3. Instituto Nacional do Câncer. Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2019. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf>, acesso em 30/12/2020.
4. American Cancer Society. Breast cancer facts & figures 2019-2020. Atlanta: American Cancer Society, Inc.; 2019. Disponível em: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/breast-cancer-facts-and-figures/breast-cancer-facts-and-figures-2019-2020.pdf>, acesso em 30/12/2020
5. Tabár L, Vitak B, Chen TH, Yen AMF, Cohen A, Tot T, et al. Swedish two-county trial: impact of mammographic screening on breast cancer mortality during 3 decades. Radiology. 2011;260:658-63.
6. Moss SM, Wale C, Smith R, Evans A, Cuckle H, Duffy SW. Effect of mammographic screening from age 40 years on breast cancer mortality in the UK Age trial at 17 years' follow-up: a randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2015;16:1123-32. 60

7. Pan H, Gray R, Braybrooke J, Davies C, Taylor C, McGale P, et al. 20-year risks of breast- cancer recurrence after stopping endocrine therapy at 5 years. *N Engl J Med*. 2017;377:1836-46.
8. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 2005;365:1687-717.
9. The Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patientlevel meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2011;378:771-84.
10. Buttros D, Nahas EA, Vespoli HL, Uemura G, Almeida BR, Nahas Neto J. Risk of metabolic syndrome in postmenopausal breast cancer survivors. *Menopause*. 2013;20:448-54.
11. Poloni PF, Vespoli HL, Almeida-Filho BS, Bueloni-Dias F, Nahas Neto J, Nahas EAP. Low bone mineral density is associated with breast cancer in postmenopausal women: a case– control study. *Climacteric*. 2017;20:491-7.
12. Rao AV, Demark-Wahnefried W. The older cancer survivor. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2006;60:131-43.
13. Mosher CE, Sloane R, Morey MC, Snyder DC, Cohen HJ, Miller PE, 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.
14. Gallicchio L, Calhoun C, Riseberg D, Helzlsouer K. Cardiovascular health among black andwhite breast cancer patients initiating aromatase inhibitor therapy. *Breast J*. 2017;23:206 9.
15. Mosca L, Banka CL, Benjamin EJ, Berra K, Bushnell C, Dolor RJ, et al. Evidence-

based guidelines for cardiovascular disease prevention in women: 2007 update. *Circulation*. 2007;115:1481-501.

16. Matthews AA, Hinton SP, Stanway S, Lyon AR, Smeeth L, Bhaskaran K, et al. Risk of Cardiovascular Diseases Among Older Breast Cancer Survivors in the United States: A Matched Cohort Study. *J Natl Compr Canc Netw*. 2021;5:1-10

17. Bird BR, Swain SM. Cardiac toxicity in breast cancer survivors: review of potential cardiac problems. *Clin Cancer Res*. 2008;14:14-24. 62

18. Borger JH, Hoening MJ, Boersma LJ, Snijders-Keilholz A, Aleman BM, Lintzen E, et al. Cardiotoxic effects of tangential breast irradiation in early breast cancer patients: the role of irradiated heart volume. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007;69:1131-

19. McGale P, Darby SC, Hall P, Adolfsson J, Bengtsson NO, Bennet AM, et al. Incidence of heart disease in 35,000 women treated with radiotherapy for breast cancer in Denmark and Sweden. *Radiother Oncol*. 2011;100:167-5.

20. Greenlee H, Iribarren C, Rana JS, Cheng R, Nguyen-Huynh M, Rillamas-Sun E, Shi Z, Laurent CA, Lee VS, Roh JM, Santiago-Torres M, Shen H, Hershman DL, Kushi LH, Neugebauer R, Kwan ML. Risk of Cardiovascular Disease in Women With and Without Breast Cancer: The Pathways Heart Study. *J Clin Oncol*. 2022 Apr 6;JCO2101736. doi: 10.1200/JCO.21.01736

21. Sardar P, Kundu A, Chatterjee S, Nohria A, Nairouz R, Bangalore S, et al. Long-term cardiovascular mortality after radiotherapy for breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Clin Cardiol*. 2017;40:73-81.

22. Mehta L, Watson KE, Barac A, Beckie TM, Bittner V, Cruz-Flores S, et al. Cardiovascular disease and breast cancer: where these entities intersect. A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2018;137:e1-37.

23. Yee LD, Mortimer JE, Natarajan R, Dietze EC, Seewaldt VL. Metabolic Health, Insulin, and Breast Cancer: Why Oncologists Should Care About Insulin. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020 Feb 20;11:58. doi: 10.3389/fendo.2020.00058. PMID: 32153503; PMCID: PMC7045050.
24. Carr MC. The emergence of the metabolic syndrome with menopause. *J Clin EndocrinolMetab*. 2003;88:2404-11.
25. Chan DSM, Vieira AR, Aune D, Bandera EV, Greenwood DC, McTiernan A, et al. Body mass index and survival in women with breast cancer-systematic literature review and meta-analysis of 82 follow-up studies. *Ann Oncol*. 2014;25(10):1901-14. 63
26. Li, Y.R., Ro, V. & Tchou, J.C. Obesity, Metabolic Syndrome, and Breast Cancer: From Prevention to Intervention. *Curr Surg Rep* 2018;6:7.
27. Solymoss BC, Bourassa MG, Marcil M, et al. Long-term rates of cardiovascular events in patients with metabolic syndrome according to severity of coronaryangiographic alterations. *Coron Artery Dis* 2009;20:1-8.
28. Schneider JG, Tompkins C, Blumenthal RS, Mora S. The metabolic syndrome in women. *Cardiol Rev* 2006;14:286-91.
29. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional reportof a WHO consultation. *Diabet Med* 1999; 15:539-553.
30. 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.
31. Mesch VR, Boero LE, Siseles NO, Royer M, Prada M, Sayegh F, et al. Metabolic syndrome throughout the menopausal transition: influence of age and menopausal

status. *Climacteric*. 2006;9:40-8.

32. 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.

33. 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. 64

34. Esposito K, Chiodini P, Capuano A, Bellastella G, Maiorino MI, Rafaniello C, et al. Metabolic syndrome and postmenopausal breast cancer: systematic review and meta-analysis. *Menopause*. 2013;20:1301-9.

35. Healy LA, Ryan AM, Carroll P, Ennis D, Crowley V, Boyle T, et al. Metabolic syndrome, central obesity and insulin resistance are associated with adverse pathological features in postmenopausal breast cancer. *Clin Oncol*. 2010;22:281-8.

36. 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.

37. Buttros DAB, Branco MT, Orsatti CL, Almeida-Filho BS, Nahas-Neto J, Nahas EAP. High risk for cardiovascular disease in postmenopausal breast cancer survivors. *Menopause*. 2019; 26(9):1024-1030.

38. Simon MS, Beebe-Dimmer JL, Hastert TA, Manson JE, Cespedes Feliciano EM, Neuhauser ML, et al. Cardiometabolic risk factors and survival after breast cancer in the Women's Health Initiative. *Cancer*. 2018;124(8):1798-1807.

39. Buono G, Crispo A, Giuliano M, Angelis C, Schettini F, Forestieri V, et al. Metabolic syndrome and early stage breast cancer outcome: results from a prospective

observational study. *Breast Cancer Res Treat.* 2020;182(2):401-409.

40. Nccn.org [internet]. National Comprehensive Cancer Network, Inc.; NCCN Guidelines Version 1.2021 Survivorship [updated 2021 february 24; cited 2021 march 15]. Available from: <https://www.nccn.org/survivorship>

41. IDF Diabetes Atlas | Tenth Edition. 2022

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

43. Hardefeldt PJ, Edirimanne S, Eslick GD. Diabetes increases the risk of breast cancer: a meta-analysis. *Endocr Relat Cancer.* 2012 Nov 19;19(6):793-803. doi: 10.1530/ERC-12-0242. PMID: 23035011.

44. Wolff AC, Hammond ME, Hicks DG, Dowsett M, McShane LM, et al. College of American Pathologists. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. *Arch Pathol Lab Med* 2014;138(2):241-56.

45. Boyle P, Boniol M, Koechlin A, Robertson C, Valentini F, Coppens K, Fairley LL, Boniol M, Zheng T, Zhang Y, Pasterk M, Smans M, Curado MP, Mullie P, Gandini S, Bota M, Bolli GB, Rosenstock J, Autier P. Diabetes and breast cancer risk: a meta-analysis. *Br J Cancer.* 2012 Oct 23;107(9):1608-17. doi: 10.1038/bjc.2012.414. Epub 2012 Sep 20. PMID: 22996614; PMCID: PMC3493760.

46. Christakoudi S, Kakourou A, Markozannes G, Tzoulaki I, Weiderpass E, Brennan P, Gunter M, Dahm CC, Overvad K, Olsen A, Tjønneland A, Boutron-Ruault MC, Madika AL, Severi G, Katzke V, Kühn T, Bergmann MM, Boeing H, Karakatsani A, Martimianaki G, Thriskos P, Masala G, Sieri S, Panico S, Tumino R, Ricceri F, Agudo A,

Redondo-Sánchez D, Colorado-Yohar SM, Mokoroa O, Melander O, Stocks T, Häggström C, Harlid S, Bueno-de-Mesquita B, van Gils CH, Vermeulen RCH, Khaw KT, Wareham NJ, Tong TYN, Freisling H, Johansson M, Lennon H, Aune D, Riboli E, Trichopoulos D, Trichopoulou A, Tsilidis KK. Blood pressure and risk of cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer*. 2020 May 15;146(10):2680-2693. doi: 10.1002/ijc.32576. Epub 2019 Aug 20. PMID: 31319002; PMCID: PMC7115826.

47. Seretis A, Cividini S, Markozannes G, Tseretopoulou X, Lopez DS, Ntzani EE, Tsilidis KK. Association between blood pressure and risk of cancer development: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Sci Rep*. 2019 Jun 12;9(1):8565. doi: 10.1038/s41598-019-45014-4. PMID: 31189941; PMCID: PMC6561976.

48. Han H, Guo W, Shi W, Yu Y, Zhang Y, Ye X, He J. Hypertension and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2017 Mar 20;7:44877. doi: 10.1038/srep44877. PMID: 28317900; PMCID: PMC5357949.

49. Li JJ, Fang CH, Hui RT. Is hypertension an inflammatory disease? *Med Hypotheses*. 2005;64(2):236-40. doi: 10.1016/j.mehy.2004.06.017. PMID: 15607546.

50. Hamet P. Cancer and hypertension. An unresolved issue. *Hypertension*. 1996 Sep;28(3):321-4. doi: 10.1161/01.hyp.28.3.321. PMID: 8794810.

51. Melvin JC, Holmberg L, Rohrmann S, Loda M, Van Hemelrijck M. Serum lipid profiles and cancer risk in the context of obesity: four meta-analyses. *J Cancer Epidemiol*. 2013;823-49.

52. Schernhammer ES, Holly JM, Pollak MN, Hankinson SE. Circulating levels of insulin-like growth factors, their binding proteins, and breast cancer risk. *Cancer*

Epidemiol Biomarkers Prev. 2005 Mar;14(3):699-704. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-04-0561. PMID: 15767352.

53. Desai P, Lehman A, Chlebowski RT, Kwan ML, Arun M, Manson JE, Lavasani S, Wasswertheil-Smoller S, Sarto GE, LeBoff M, Cauley J, Cote M, Beebe-Dimmer J, Jay A, Simon MS. Statins and breast cancer stage and mortality in the Women's Health Initiative. *Cancer Causes Control*. 2015 Apr;26(4):529-39. doi: 10.1007/s10552-015-0530-7. Epub 2015 Mar 4. PMID: 25736184; PMCID: PMC5056588.

54. Elston EW, Ellis IO. Method for grading breast cancer. *J Clin Pathol*. 1993;46:189-90

55. American Joint Committee on Cancer. *Cancer Staging Manual*. 6th ed. Chicago: American Joint Committee on Cancer; 2002. p. 227-8