



Daniel de Araújo Brito Buttros

SÍNDROME METABÓLICA EM MULHERES NA PÓS-MENOPAUSA TRATADAS DE CÂNCER DE MAMA

Orientadora: Profa. Dra. Eliana Aguiar Petri Nahás

Co-orientadora: Profa. Dra. Heloísa Maria de Luca Véspoli

Mestrado

FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU

Universidade Estadual Paulista “Julio de Mesquita Filho”

UNESP

2012

DANIEL DE ARAÚJO BRITO BUTTROS

**SÍNDROME METABÓLICA EM MULHERES NA PÓS-MENOPAUSA
TRATADAS DE CÂNCER DE MAMA**

**Dissertação apresentada ao Programa de Pós
Graduação em Ginecologia, Obstetrícia e Mastologia,
Área de Ginecologia, da Faculdade de Medicina de
Botucatu-UNESP, para obtenção do título de Mestre
na área de Tocoginecologia.**

ORIENTADORA: PROFA. DRA. ELIANA AGUIAR PETRI NAHAS

CO-ORIENTADORA: PROFA. DRA. HELOÍSA M. DE LUCA VÉSPOLI

BOTUCATU

2012

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. E TRAT. DA INFORMAÇÃO
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CAMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: **ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE**

Buttros, Daniel de Araújo Brito.

Síndrome metabólica em mulheres na pós-menopausa tratadas de câncer de mama / Daniel de Araújo Brito Buttros. - Botucatu, 2012

Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Medicina de Botucatu

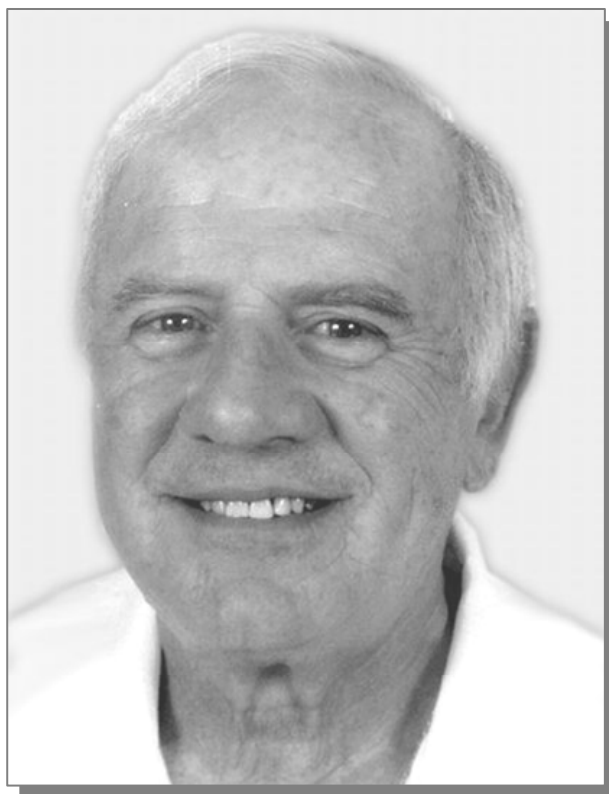
Orientador: Eliana Aguiar Petri Nahás

Coorientador: Heloísa Maria de Luca Véspoli

Capes: 40101150

1. Mama - Câncer. 2. Síndrome metabólica. 3. Menopausa.

Palavras-chave: Câncer de mama; Fatores de risco; Menopausa; Síndrome metabólica.



*“Espero que o tempo duradouro de minha existência
ainda permita aprender e corrigir meus erros,
para que eu possa estar entre os últimos escolhidos dos chamados.”*

Professor Laurival Antonio De Luca

Dedicatória

Dedico esse trabalho às minhas pacientes oncológicas.

Por ter sido médico quando deveria ser amigo.

Por presenciar as suas dores sem conseguir ocultar as minhas angústias.

Por minhas lágrimas que escondi, mas gostaria que soubessem.

Pelas falhas que tive, mas elas sempre existirão.

Por tudo aquilo que idealizo, mas ainda é pouco.

Simplesmente por vocês; minhas amadas pacientes.

Agradecimentos

À DEUS. POR MINHA FAMÍLIA.

À minha esposa REGINA.

Por ser tão superior e me fazer sentir tão seguro. Porto da minha felicidade e equilíbrio.

À minha filha ISABELA.

O seu sorriso é o meu auge e suas lágrimas desabam minha fortaleza. Amor incondicional.

Ao meus PAIS

Meus modelos de vida, família e ser humano. Obrigado por minha existência.

Aos meus IRMÃOS

Alternam entre professores e aprendizes. Melhores amigos da minha vida.

À minha AVÓ

Florista de sementes simples e flores espetaculares.

À minha MADRINHA

Minha referência divina.

À DONA LOURDINHA

Simple forma da sabedoria, exemplo de vida.

À minha cunhada PAULINHA

Felicidade que contagia. O sorriso que completa.

Aos Professores: Eliana e Jorge Nahás.

O motivo desse sucesso. Orientadores de ciência, postura e vida. Muito OBRIGADO.

Ao Professor Gilberto Uemura.

Mestre da minha formação, amigo do coração.

Aos Professores do Centro de Avaliação em Mastologia.

Por apresentar a profissão que eu exerço e respeito

Aos Professores do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da UNESP/Botucatu.

Por ensinar a medicina que eu nem sabia que existia.

Ao aluno Bruno

Pela dedicação e ajuda.

Às pacientes do estudo. Pela compreensão e disponibilidade.

Sumário

Lista de Abreviaturas.....	09
Resumo.....	10
Abstract.....	12
1. Introdução.....	14
1.1. Câncer de Mama.....	15
1.2. Síndrome Metabólica.....	16
1.3. Câncer de Mama e Síndrome Metabólica.....	19
1.4. Conclusão.....	24
1.5. Referências.....	25
2. Objetivos.....	34
2.1. Objetivo Geral.....	35
2.2. Objetivos Específicos.....	35
3. Publicação.....	36
3.1. Artigo	37
Resumo.....	38
Abstract.....	40
Introdução.....	42
Métodos.....	45
Resultados.....	50
Discussão.....	56
Referências.....	62
4. Conclusões.....	69
5. Anexos.....	71
5.1. Anexo I – Aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa.....	72
5.2. Anexo II – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	73
5.3. Anexo III – Ficha de Avaliação.....	74

Lista de Abreviaturas

ACS -	<i>American Cancer Society</i>
CC -	Circunferência da Cintura
CT -	Colesterol Total
DCV -	Doença Cardiovascular
EUA -	Estados Unidos da América
HAS –	Hipertensão Arterial Sistêmica
HDL -	<i>High Density Lipoprotein</i>
IC-	<i>Intervalo de Confiança</i>
IDF -	<i>International Diabetes Federation</i>
IGF-1 -	Fator de Crescimento Insulina-Like-1
IMC –	Índice de Massa Corpórea
Inca -	Instituto Nacional de Câncer
LDL -	<i>Low Density Lipoprotein</i>
MetS -	Metabolic Syndrome
NCEP/ATP III -	<i>National Cholesterol Education Program: Adult Treatment Panel III</i>
OR -	<i>Odds Ratio</i>
PCR –	Proteína C-reativa
RCQ –	Relação Cintura-Quadril
RE –	Receptor de Estrogênio
RI -	Resistência Insulínica
RP-	Receptor de Progesterona
RR –	Risco Relativo
SHBG -	Globulina Carreadora de Hormônios Sexuais
SM -	Síndrome Metabólica
TCLE -	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TG -	Triglicerídeos
TH -	Terapia Hormonal
WC –	Waist Circumference
WHO -	<i>World Health Organization</i>

Resumo

*Graduação em Medicina
Faculdade de Medicina de Sorocaba / PUC-SP
1999 - 2004*



Objetivo: avaliar o risco de síndrome metabólica (SM) em mulheres na pós-menopausa tratadas de câncer de mama, comparadas às mulheres na pós-menopausa sem câncer de mama. **Métodos:** Realizou-se estudo clínico, analítico e transversal, com 104 mulheres tratadas de câncer de mama comparadas a 208 mulheres na pós-menopausa (controle), atendidas em Hospital Universitário. Foram incluídas no grupo de estudo mulheres com amenorréia >12 meses e idade ≥ 45 anos, tratadas de câncer de mama e livre de doença há pelo menos cinco anos. O grupo controle foi constituído de mulheres com amenorréia >12 meses e idade ≥ 45 anos sem câncer de mama, pareadas pela idade, na proporção 1:2. Por meio de entrevista foram coletados dados clínicos e antropométricos. Na análise bioquímica foram solicitadas dosagens de colesterol total (CT), HDL, LDL, triglicerídeos (TG), glicemia e proteína C-reativa (PCR). Foram consideradas com SM as mulheres que apresentaram três ou mais critérios diagnósticos: circunferência da cintura (CC) > 88 cm; TG ≥ 150 mg/dL; HDL colesterol < 50 mg/dL; pressão arterial $\geq 130/85$ mmHg; glicemia de jejum ≥ 100 mg/dL. Para análise estatística foram empregados o teste *t-student*, o teste do Qui-Quadrado e a regressão logística (*odds ratio*-OR). **Resultados:** A média de idade das pacientes tratadas de câncer de mama foi de $60,6 \pm 8,6$ anos com tempo médio de seguimento de $9,4 \pm 4,4$ anos. Maior porcentagem de pacientes tratadas de câncer de mama (46,2%) era obesa quando comparadas ao controle (32,7%) ($p < 0,05$). E menor porcentagem de mulheres tratadas de câncer apresentou valores considerados ótimos de LDL, glicemia e PCR quando comparadas ao controle ($p < 0,05$). A SM foi diagnosticada em 50% das mulheres tratadas de câncer de mama e 37,5% no grupo controle ($p < 0,05$). Entre os critérios diagnósticos da SM, o mais prevalente foi a obesidade abdominal (CC > 88cm) em ambos os grupos, afetando 62,5% e 67,8% das participantes, respectivamente. Em relação ao grupo controle, pacientes com câncer de mama apresentaram maior risco para síndrome metabólica (OR 1.66; IC 95% 1.04-2.68), disglucemia (OR 1.05; IC 95% 1.09-3.03) e hipertensão (OR 1.71; IC 95% 1.02-2.89). **Conclusão:** Mulheres na pós-menopausa tratadas de câncer de mama têm maior risco de desenvolver síndrome metabólica quando comparadas às mulheres sem câncer de mama.

Abstract

*Residência Médica – Ginecologia e Obstetrícia
Departamento de Ginecologia e Obstetrícia
Faculdade de Medicina de Botucatu / UNESP
2005 - 2008*



Objective: To assess the risk of metabolic syndrome (MetS) in postmenopausal women breast cancer survivors compared to postmenopausal women without breast cancer. **Methods:** In this cross-sectional study, 104 women breast cancer survivors were compared with 208 postmenopausal women (control), seeking healthcare at a University Hospital. Eligibility criteria included women with amenorrhea > 12 months and age ≥ 45 years, treated for breast cancer and no recurrences for at least five years. The control group consisted of women with amenorrhea >12 months and age ≥ 45 years without breast cancer matched by age, in proportion 1:2. Data on clinical antecedents and anthropometric indicators were collected. The biochemical parameters, including total cholesterol, HDL, LDL, triglycerides, glucose and C-reactive protein (CRP), were measured. MetS was diagnosed as the presence of at least three components among: waist circumference (WC) >88cm, blood pressure $\geq 130/85$ mmHg, triglycerides ≥ 150 mg/dl, HDL <50mg/dl and glucose ≥ 100 mg/dl. For statistical analysis were used: Student t-test, Chi-square test, and logistic regression method (odds ratio-OR). **Results:** The mean age of women breast cancer survivors was 60.6 ± 8.6 years with a mean follow-up of 9.4 ± 4.4 years. A higher percentage of women breast cancer survivors (46.2%) were obese compared to control (32.7%) ($p < 0.05$). And a smaller percentage of women breast cancer survivors had optimal values of LDL, glucose and CRP compared to controls ($p < 0.05$). MetS was diagnosed in 50% of women breast cancer survivors and 37.5% in the control group ($p < 0.05$). The most prevalent diagnostic criteria of MetS was abdominal obesity (WC > 88 cm) affecting 62.5% of women breast cancer survivors and 67.8% of control group. Women breast cancer survivors had a higher risk for metabolic syndrome (OR 1.66, 95% CI 1.04-2.68), dysglycemia (OR 1.05, 95% CI 1.09-3.03) and hypertension (OR 1.71, 95% CI 1.02-2.89) compared to women without breast cancer. **Conclusion:** Postmenopausal women breast cancer survivors have higher risk of developing metabolic syndrome compared to women without breast cancer.

1. Introdução

*Residência Médica – Mastologia
Centro de Avaliação em Mastologia
Faculdade de Medicina de Botucatu / UNESP
2008 - 2010*



1.1. Câncer de Mama

O câncer de mama é o segundo tipo de câncer mais freqüente no mundo e de maior prevalência entre as mulheres. No ano de 2008 foram diagnosticados aproximadamente um milhão de casos novos de câncer de mama em todo o mundo (ACS, 2010). No Brasil, para 2010 foram estimados 49.240 casos novos, com um risco estimado de 49 casos a cada 100 mil mulheres (Inca, 2010). 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 (Inca, 2010). De fato, 77% dos casos ocorrem em mulheres acima dos 50 anos (ACS, 2010).

A prevenção primária dessa neoplasia não é possível 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 (Smith et al, 2003). 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% (ACS, 2010). 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 (Inca, 2010).

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 estádios avançados (Inca, 2010). 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% (Redig & Munshi, 2010). 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 (ACS, 2010). 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 (Ganz, 2009; Patterson et al, 2010). Em recente estudo, 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 (Gironés et al, 2010).

1.2. Síndrome Metabólica

A síndrome metabólica (SM) sabidamente associa-se com o aumento no risco de desenvolvimento da doença cardiovascular (DCV) e diabetes tipo II (Solymoss et al, 2009). É definida como um conjunto de fatores de riscos metabólicos que incluem obesidade abdominal, dislipidemia, hipertensão arterial e disglícemia (Schneider et al, 2006). Primeiramente, essa síndrome foi descrita por Reaven em 1988, e denominada de síndrome X,

depois de quarteto da morte, síndrome plurimetabólica e síndrome dismetabólica. Acomete aproximadamente 30% da população de mulheres acima dos 50 anos, com aumento de três vezes o risco de morbimortalidade por DCV (Meigs, 2002; Ford et al, 2004; Nahas et al, 2009). Essa síndrome associa-se a desordem metabólica denominada resistência à insulina em que a ação normal da insulina está prejudicada. Fatores ambientais, particularmente obesidade abdominal e inatividade física, estão amplamente implicados, mas alguns indivíduos são geneticamente predispostos à resistência a insulina (NCEP, 2001; Meigs, 2002; Millen et al, 2006).

Em 1999, a *World Health Organization (WHO) Diabetes Group* propôs a primeira definição para a SM, considerando o conjunto de fatores de risco para doenças cardiovasculares, entre três ou mais dos seguintes critérios: elevação da pressão arterial, aumento de triglicerídios, 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 a glicose ou hiperinsulinemia. (Alberti & Zimmet, 1999). 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 (Millen et al, 2006). A identificação clínica da SM proposta pelo NCEP-ATP III considera três dos seguintes critérios diagnósticos: obesidade abdominal (circunferência da cintura), elevação da pressão arterial, redução de HDL-colesterol, aumento de triglicerídeos e intolerância a glicose (NCEP, 2001). Recentemente, *International Diabetes Federation (IDF)* propôs nova definição em 2005, tendo a obesidade central como essencial, associada a mais dois critérios como aumento dos triglicerídeos, redução do HDL, elevação da pressão arterial ou aumento da glicemia de jejum (IDF, 2005).

Observa-se aumento progressivo da prevalência da síndrome metabólica com o envelhecimento: em adultos com idade entre 20 e 29 anos a prevalência é de 6,7% enquanto que entre 60 a 69 anos, 43,5% (Ford et al, 2004; Sutherland et al., 2004). O processo de envelhecimento é acompanhado por alterações na composição corporal, caracterizada pelo aumento de peso e da proporção de gordura corporal, com diminuição da massa muscular. O sedentarismo e a diminuição do gasto energético do metabolismo, associado ao aumento na ingestão alimentar contribuem para o ganho de peso com a idade (Poehlman et al, 1995). As alterações hormonais da menopausa estariam relacionadas às modificações na distribuição da massa gordurosa que propriamente ao ganho de peso (Trémollières et al, 1996; Sowers et al, 2007). Em 2000, Toth *et al* demonstraram aumento de 49% da gordura abdominal e de 22% da subcutânea em mulheres na pós-menopausa em comparação ao menacme. A obesidade androgênica ou central é metabolicamente diferente da ginecóide, pois apresenta maiores taxas de lipólise com repercussões negativas sobre o perfil lipídico (aumento dos ácidos graxos livres e de triglicerídeos) (Margolis et al, 1996; Zhang et al, 2008). Perfil lipídico desfavorável e gordura abdominal fazem parte da síndrome metabólica e contribuem para o aumento do risco para doença cardiovascular na pós-menopausa (NCEP, 2001; Carr, 2003).

A obesidade abdominal reconhecidamente é uma característica importante no diagnóstico da SM (Grundy et al, 2004). A obesidade é um estado pró-inflamatório que contribui para a resistência insulínica (RI), condição sugerida como fator causal da dislipidemia, da intolerância a glicose e aumento da pressão arterial. Os fatores inflamatórios produzidos pelo tecido adiposo (fator de necrose tumoral, interleucina 6, leptina e proteína C-reativa) e os ácidos graxos induzem a RI por interferirem com o sinal de transcrição da insulina e portanto o transporte de glicose (Dandona et al, 2005). O acúmulo central de gordura está associado ao aparecimento de outras alterações envolvidas com a SM: aumento

da concentração de triglicerídeos e redução dos valores de HDL, além da elevação da glicemia e da insulinemia (Berg et al, 2004; Grundy et al, 2004).

A síndrome metabólica é condição de prevalência elevada e crescente (Echel et al, 2005). Um estado de insulino-resistência associado à obesidade abdominal contribuem para o desenvolvimento do diabetes tipo II e aumento do risco cardiovascular (Meigs, 2002). A menopausa, com o declínio nos níveis estrogênicos, também contribuem no risco cardiovascular por meio de efeitos sobre a adiposidade, metabolismo lipídico e estado protrombótico. Os elementos chave envolvidos no gerenciamento da síndrome metabólica são modificações na dieta e no estilo de vida (Schneider et al, 2006).

1.3. Câncer de Mama e Síndrome Metabólica

Estratégias atuais anti-câncer têm contribuído para o aumento na sobrevida de pacientes oncológicos e em alguns casos o câncer torna-se uma doença crônica (Ganz, 2009; Geiger et al, 2010). 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 (Rao & Demark-Wahnefried, 2006; Mosher et al, 2009). 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 (Ewer & Gluck, 2009). 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 (Mosca et al, 2007).

Com a crescente eficácia no tratamento do câncer de mama, particularmente com uso de terapia antiestrogênicas, observa-se aumento na população de sobreviventes do câncer de mama. Essas pacientes têm adicional aumento do risco de síndrome metabólica, resultante do

excesso de adiposidade e efeito dos tratamentos (Rose et al, 2004). Thomson *et al* estudaram a SM como indicador de risco para DCV, em 41 mulheres na pós-menopausa com 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 freqüente em 96% seguido pela redução do HDL em 65% (Thomson et al, 2009). Em estudo brasileiro, Porto et al, avaliando 81 mulheres com câncer de mama, observaram prevalência de 59,2% da síndrome metabólica (Porto et al, 2011). Por outro lado, Healy *et al* demonstraram prevalência de 39% de síndrome metabólica entre 105 mulheres na pós-menopausa com diagnóstico recente de câncer de mama (Healy et al, 2011).

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 (Carr, 2003; Mesch et al, 2006, Nahas et al, 2009). Nesse contexto, está bem estabelecido o ganho de peso entre as mulheres tratadas de câncer de mama, superior a 60% em alguns estudos (Rock et al, 1999; Chlebowoski et al, 2002; Irwin et al, 2003). Esse ganho de peso deve-se em parte a diminuição da atividade física, associado com o estresse psicológico e físico do tratamento (Chlebowoski et al, 2002; Nichols et al, 2009). 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 (Mosher et al, 2009). 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 (Ligibel et al, 2008).

A obesidade entre as mulheres na pós-menopausa aumenta constantemente em todo o mundo. Está diretamente relacionada ao aumento da taxa de mortalidade por doenças cardiovasculares e diabetes mellitus (Alberti et al, 2009). A obesidade relaciona-se a diversas alterações inflamatórias e metabólicas que resultam na síndrome metabólica, sendo elas: obesidade central, resistência insulínica, hipertensão arterial e dislipidemia aterogênica. Componentes individuais da SM, assim como a própria síndrome, têm sido associadas ao aumento do risco e prognóstico do câncer de mama entre as mulheres na pós-menopausa (Bjorge et al, 2010; Capasso et al, 2011; Rosato et al, 2011). Um estudo brasileiro comparou 81 mulheres, com idades entre 40 e 80 anos, com diagnóstico recente de câncer de mama, com 81 mulheres na mesma faixa etária sem câncer de mama. Observou-se que o grupo com câncer de mama apresentou significativamente maiores risco para síndrome metabólica, hipertensão arterial e obesidade central quando comparado ao grupo controle (Porto et al, 2011). Healy *et al*, estudando 105 mulheres na pós-menopausa com diagnóstico recente de câncer de mama, observaram que pacientes com síndrome metabólica apresentaram maiores taxas de estádios II, III e IV no momento do diagnóstico de câncer de mama quando comparadas às pacientes sem síndrome, sendo as taxas de 78% e 55% respectivamente. O alto grau histológico esteve diretamente relacionado à presença da síndrome metabólica. A hiperinsulinemia, a hiperglicemia e a obesidade central apresentaram relação direta com o comprometimento axilar, com alto grau histológico e estadiamento tardio no diagnóstico do câncer de mama (Healy et al, 2011). Em grande estudo populacional Rosato *et al* compararam 3869 mulheres na pós-menopausa com câncer de mama com 4082 mulheres na mesma faixa etária sem câncer. Os fatores de risco para o câncer de mama em mulheres na pós-menopausa foram: diabete mellitus (RR=1.33); hipertensão arterial (RR=1.19); hiperlipidemia

(RR=1.08); obesidade (índice de massa corporal ≥ 30 kg/m²) (RR=1.26) e circunferência abdominal ≥ 88 cm (RR=1.22). Os autores concluíram que a síndrome metabólica é fator de risco para câncer de mama (RR=1.75) e que o risco aumenta com a idade (RR=3.04) (Rosato et al, 2011).

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 (Carpenter et al, 2003; Seewaldt et al, 2007). 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 (Cui et al, 2002; Berclaz et al, 2004). 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 (Ziegler, 1997; Calle et al, 2003).

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 (Pichard et al, 2008). 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 (Ibarra-Drendall et al, 2011).

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) (Campagnoli et al, 2008; Key et al, 2010). 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 (Papa et al, 1990). 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 (Brand et al, 2011).

Devido aos conceitos recentes sobre a relação entre a hiperinsulinemia, a síndrome metabólica e o câncer de mama, a metformina tem sido intensamente estudada com cada vez mais espaço na ciência oncológica (Yang et al, 2004; Lipscombe et al, 2006; Bodmer et al, 2010; Ibarra-Drendall et al, 2011). A metformina é um agente hipoglicemiante oral prescrito para o tratamento de pacientes com diabetes mellitus tipo-2, principalmente aqueles que apresentam sobrepeso e obesidade. Age sobre a concentração da glicose plasmática atuando na redução da produção da glicose hepática (neoglicogênese) e aumentando a sensibilidade à insulina nos tecidos. E promove aumento da absorção periférica de glicose, essencialmente em nível muscular (Ibarra-Drendall et al, 2011). Estudos populacionais sugerem que a metformina diminui a incidência e a mortalidade de câncer em pacientes diabéticos. Bodmer *et al* conduziram um estudo caso-controle com 22.621 mulheres com diabetes tipo II em uso de drogas anti-diabéticas orais e observaram diminuição no risco de câncer de mama entre as usuárias de metformina (Bodmer et al, 2010). Em estudo retrospectivo com 2592 mulheres

com câncer de mama submetidas à quimioterapia neo-adjuvante, Jiralerspong *et al* observaram que as pacientes diabéticas em uso de metformina obtiveram maior taxa de resposta patológica completa (24%) do que as pacientes diabéticas sem uso de metformina (8%, $p < 0.001$) ou pacientes não diabéticas (16%, $p = 0.10$). Após análise multivariada o uso da metformina foi considerado como independente fator preditor de resposta patológica completa (Jiralerspong *et al*, 2009).

1.4. Conclusão

A avaliação da síndrome metabólica em mulheres na pós-menopausa tratadas de câncer de mama alerta para mudanças do hábito alimentar e no estilo de vida com conseqüente redução do risco de doenças cardiovasculares, de interesse atual na saúde dessas mulheres. Após o diagnóstico da SM, a conduta direciona-se em reduzir fatores causais, como a obesidade e inatividade física e, o tratamento associado dos fatores lipídicos (dislipidemias) e não lipídicos (hipertensão arterial) (NCEP, 2001). O tratamento deve ser intensivo com mudança de hábitos, incluindo redução na ingestão de gordura saturada e colesterol, aumento da atividade física e controle do peso corporal (Carr, 2003; Grundy *et al*, 2005; Sutherland *et al*, 2004).

A relação da obesidade e síndrome metabólica com o aumento do risco de câncer de mama em mulheres na pós-menopausa está bem determinada na literatura médica. A presença de SM (Pasanisi *et al*, 2006) e elevações nos marcadores inflamatórios sistêmicos da DCV (McMillan *et al*, 2001; Al Murri *et al*, 2007; Heikkilä *et al*, 2007) tem sido associado com redução na sobrevida de mulheres com câncer de mama, com limitado número de estudos. Contudo, a relação da síndrome metabólica em mulheres tratadas de câncer de mama ainda é incerta, havendo escassez de informações. Importante notar que mesmo sem as manifestações da SM, as mulheres tratadas de câncer de mama são de risco para DCV. Consequentemente

no seguimento dessas mulheres deveriam incluir a monitorização do peso, perfil lipídico, marcadores da função glicêmica, para promover intervenção precoce e melhorar a qualidade de vida (Redig & Munshi, 2010).

1.5. Referências

Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1999; 15:539-553.

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.

Al Murri AM, Wilson C, Lannigan A, Doughty JC, Angerdson WJ, McArdle CS, et al. Evaluation of the relationship between the systemic inflammatory response and cancer-specific survival in patients with primary operable breast cancer. *Br J Cancer* 2007;96:891-5.

American Cancer Society. Breast Cancer Facts & Figures 2009-2010. <http://www.cancer.org>

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.

Berg G, Mesch V, Boero L, Sayegh F, Prada M, Royer M, et al. Lipid and lipoprotein profile in menopausal transition. Effects of hormones, age and fat distribution. *Horm Metab Res* 2004;36:215-20.

Björge T, Lukanova A, Jonsson H, Tretli S, Ulmer H, Manjer J, et al. Metabolic syndrome and breast cancer in the me-can (metabolic syndrome and cancer) project. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010;19(7):1737-45.

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.

Bodmer M, Meier C, Krahenbuhl S, Jick SS, Meier CR. Long-term metformin use is associated with decreased risk of breast cancer. *Diabetes Care* 2010;33(6):1304–8.

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.

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.

Capasso I, Esposito E, Pentimalli F, Crispo A, Montella M, Grimaldi M, et al. Metabolic syndrome affects breast cancer risk in postmenopausal women: National Cancer Institute of Naples experience. *Cancer Biol Ther* 2011;10(12):1240–1243.

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.

Carr MC. The emergence of the metabolic syndrome with menopause. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:2404-11.

Chelebowoski RT, Aiello E, McTierman A. Weight loss in breast cancer patient management. *J Clin Oncol* 2002;20:1128-43.

Cui Y, Whiteman MK, Glaws JA. Body mass index and stage of breast cancer at diagnosis. *Int J Cancer* 2002;98:279–283.

Dandona P, Aljada A, Chaudhuri A, Mohanty P, Garg R. Metabolic syndrome: a comprehensive perspective based on interactions between obesity, diabetes and inflammation. *Circulation* 2005;111:1448-54.

Echel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005;365:1415-28.

Ewer MS, Gluck S. A woman's Heart. The Impact of Adjuvant Endocrine Therapy on Cardiovascular Health. *Cancer* 2009;115:1813–26.

Ford ES, Giles WH, Mokad AH. Increasing prevalence of the metabolic syndrome among US adults. *Diabetes Care* 2004;27:2444-9.

Ganz PA. Survivorship: Adult Cancer Survivors. *Prim Care Clin Office Pract* 2009;36:721–41.

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.

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.

Grundy SM, Brewer HB Jr, Cleeman JI, et al. Definition of metabolic syndrome: report of the National Heart, Lung and Blood Institute/American Heart Association Conference on Scientific Issues Related to Definition. *Circulation* 2004;109:433-8.

Grundy SM, Hansen B, Smith SC, et al. Clinical management of metabolic syndrome: report of the National Heart, Lung and Blood Institute/American Heart Association Conference on Scientific Issues Related to Definition. *Circulation* 2005;109:551-6.

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.

Heikkilä K, Ebrahim S, Rumley A, Lowe G, Lawlor DA. Associations of circulating C-reactive protein and interleukin-6 with survival in women with and without cancer: findings from the Bristh Women's Heart and Health Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16:155-9.

Ibarra-Drendall C, Dietze EC, Seewaldt VL. Metabolic syndrome and breast cancer risk: is there a role for metformin? *Curr Breast Cancer Rep* 2011;3(3):142-150.

IDF - International Diabetes Federation: the consensus worldwide definition of the metabolic syndrome, 2005. www.idf.org.

Inca- Instituto Nacional de Câncer do Ministério da Saúde.
<http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/mama>.

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.

Jiralerspong S, Palla SL, Giordano SH, Meric-Bernstam F, Liedtke C, Barnett CM, et al. Metformin and pathologic complete responses to neoadjuvant chemotherapy in diabetic patients with breast cancer. *J Clin Oncol* 2009;27(20):3297-302.

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.

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.

Lipscombe LL, Goodwin PJ, Zinman B, et al. Increased prevalence of prior breast cancer in women with newly diagnosed diabetes. *Breast Cancer Res Treat* 2006;98:303–9.

Margolis CF, Sprecher DL, Simbartl LA, Campaigne BN. Male-female differences in the relationship between obesity and lipids/lipoproteins. *Int J Obes* 1996; 20: 784-90.

McMillan DC, Elahi MM, Sattar N, Angerson WJ, Johnstone J, McArdle CS. Measurement of the systemic inflammatory response predicts cancer-specific and non cancer survival in patients earth cancer. *Nutr Cancer* 2001;41:64-9.

Meigs JB. Epidemiology of the metabolic syndrome. *Am J Manag Care* 2002;8(suppl 11):283-92.

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.

Millen BE, Pencina MJ, Kimokoti RW, Meigs JB, Ordovas JM, D'Agostino RB. Nutritional risk and the metabolic syndrome in women: opportunities for preventive intervention from the Framingham Nutrition Study. *Am J Clin Nutr* 2006;84:434-41.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

Pasanisi P, Berrino F, De Petris M, Venturelli E, Matroiani A, Panico S. Metabolic syndrome as a prognostic factor for breast cancer recurrences. In J Cancer 2006;119:236-8.

Patterson RE, Flatt SW, Saquib N, et al. Medical comorbidities predict mortality in women with a history of early stage breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2010; 122(3):859-65.

Pichard C, Plu-Bureau G, Castro N-E, Gompel A. Insulin resistance, obesity and breast cancer risk. Maturitas 2008;60:19–30.

Poehlman ET, Toth MJ, Gardner AW. Changes in energy balance and body composition at menopause: a controlled longitudinal study. Ann Intern Med 1995; 123: 673-5.

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.

Rao AV, Demark-Wahnefried W. The older cancer survivor. Crit Rev Oncol Hematol 2006;60:131-43.

Redig AJ, Munshi HG. Care of the cancer survivor: metabolic syndrome after hormone-modifying therapy. *Am J Med* 2010;123: 87.e1-87.e6.

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.

Rosato V, Bosetti C, Talamini R, Levi F, Montella M, Giacosa A, et al. Metabolic syndrome and the risk of breast cancer in postmenopausal women. *Ann Oncol* 2011;22(12):2687-92.

Rose DP, Komninou D, Stephenson GD. Obesity, adipocytokines, and insulin resistance in breast cancer. *Obes Rev* 2004;5:153-65.

Schneider JG, Tompkins C, Blumenthal RS, Mora S. The metabolic syndrome in women. *Cardiol Rev* 2006;14:286-91.

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.

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.

Solymoss BC, Bourassa MG, Marcil M, et al. Long-term rates of cardiovascular events in patients with metabolic syndrome according to severity of coronary-angiographic alterations. *Coron Artery Dis* 2009;20:1-8.

Sowers MF, Zheng H, Tomey K, Karvonen-Gutierrez C, Jannausch M, Li X, et al. Changes in Body Composition in Women over Six Years at Midlife: Ovarian and Chronological Aging. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:895–901.

Sutherland, JP, McKinley, B, Eckel, RH. The metabolic syndrome and inflammation. *Metabolic Syndrome and Related Disorders* 2004; 2(2):82-104.

Toth MJ, Tchernof A, Sites CK, Poehlman ET. Effect of menopausal status on body composition and fat distribution. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000; 24:226-31.

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.

Trémollières FA, Powlles JM, Ribot CA. Relative influence of age and menopause on total and regional body composition changes in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 1594-600.

Zhang C, Rexrode KM, van Dam RM, Li TY, Hu FB. Abdominal Obesity and the Risk of All-Cause, Cardiovascular, and Cancer Mortality. Sixteen Years of Follow-Up in US Women. *Circulation* 2008;117:1658-1667.

Ziegler RG. Anthropometry and breast cancer. *J Nutr* 1997;127:924S–928S.

Yang YX, Hennessy S, Lewis JD. Insulin therapy and colorectal cancer risk among type 2 diabetes mellitus patients. *Gastroenterol* 2004;127:1044–50.

2. Objetivos

*Estágio – Cirurgia Oncoplástica da Mama
Departamento de Mastologia
Hospital de Clínicas de Porto Alegre
Junho de 2009*



2.1. Objetivo Geral

Avaliar o risco de síndrome metabólica em mulheres na pós-menopausa tratadas de câncer de mama acompanhadas no Centro de Avaliação em Mastologia da Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP.

2.2. Objetivos Específicos

- 2.2.1. Avaliar a ocorrência da síndrome metabólica em mulheres na pós-menopausa tratadas de câncer de mama;
 - 2.2.2. Estudar os parâmetros mais influentes no diagnóstico da síndrome metabólica em mulheres na pós-menopausa tratadas de câncer de mama;
 - 2.2.3. Investigar os fatores de risco para síndrome metabólica em mulheres tratadas de câncer de mama, comparadas às mulheres na pós-menopausa sem câncer de mama.
 - 2.2.4. Avaliar a relação da síndrome metabólica com os fatores preditivos/prognósticos e tratamentos oncológicos realizados, de pacientes tratadas de câncer de mama.
-

3. Artigo para Publicação

*Estágio – Cirurgia Oncoplástica da Mama
Departamento de Reconstrução Mamária
Hospital de Câncer de Barretos
Julho a Setembro de 2009*



**Avaliação do risco para síndrome metabólica em
mulheres na pós-menopausa tratadas de câncer de mama**

*Evaluation of risk factors for metabolic syndrome in postmenopausal women breast cancer
survivors*

Daniel de Araújo Brito Buttros¹, Eliana Aguiar Petri Nahas², Heloísa De Luca Vespoli³,

Jorge Nahas Neto², Gilberto Uemura³

¹ Programa de Pós-graduação em Ginecologia, Obstetrícia e Mastologia da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP.

² Setor de Climatério & Menopausa da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP.

³ Centro de Avaliação em Mastologia da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP.

RESUMO

Objetivo: avaliar o risco de síndrome metabólica (SM) em mulheres na pós-menopausa tratadas de câncer de mama, comparadas às mulheres na pós-menopausa sem câncer de mama. **Métodos:** Realizou-se estudo clínico, analítico e transversal, com 104 mulheres tratadas de câncer de mama comparadas a 208 mulheres na pós-menopausa (controle), atendidas em Hospital Universitário. Foram incluídas no grupo de estudo mulheres com amenorréia >12 meses e idade ≥ 45 anos, tratadas de câncer de mama e livre de doença há pelo menos cinco anos. O grupo controle foi constituído de mulheres com amenorréia >12 meses e idade ≥ 45 anos sem câncer de mama, pareadas pela idade, na proporção 1:2. Por meio de entrevista foram coletados dados clínicos e antropométricos. Na análise bioquímica foram solicitadas dosagens de colesterol total (CT), HDL, LDL, triglicerídeos (TG), glicemia e proteína C-reativa (PCR). Foram consideradas com SM as mulheres que apresentaram três ou mais critérios diagnósticos: circunferência da cintura (CC) > 88 cm; TG ≥ 150 mg/dL; HDL colesterol < 50 mg/dL; pressão arterial $\geq 130/85$ mmHg; glicemia de jejum ≥ 100 mg/dL. Para análise estatística foram empregados o teste *t-student*, o teste do Qui-Quadrado e a regressão logística (*odds ratio*-OR). **Resultados:** A média de idade das pacientes tratadas de câncer de mama foi de $60,6 \pm 8,6$ anos com tempo médio de seguimento de $9,4 \pm 4,4$ anos. Maior porcentagem de pacientes tratadas de câncer de mama (46,2%) era obesa quando comparadas ao controle (32,7%) ($p < 0,05$). E menor porcentagem de mulheres tratadas de câncer apresentou valores considerados ótimos de LDL, glicemia e PCR quando comparadas ao controle ($p < 0,05$). A SM foi diagnosticada em 50% das mulheres tratadas de câncer de mama e 37,5% no grupo controle ($p < 0,05$). Entre os critérios diagnósticos da SM, o mais prevalente foi a obesidade abdominal (CC > 88cm) em ambos os grupos, afetando 62,5% e 67,8% das participantes, respectivamente. Em relação ao grupo controle, pacientes com câncer de mama apresentaram maior risco para síndrome metabólica (OR 1.66; IC 95% 1.04-2.68), disglycemia

(OR 1.05; IC 95% 1.09-3.03) e hipertensão (OR 1.71; IC 95% 1.02-2.89). **Conclusão:** Mulheres na pós-menopausa tratadas de câncer de mama têm maior risco de desenvolver síndrome metabólica quando comparadas às mulheres sem câncer de mama.

Palavras-chave: Menopausa; Câncer de Mama; Síndrome Metabólica; Fatores de Risco.

ABSTRACT

Objective: To assess the risk of metabolic syndrome (MetS) in postmenopausal women breast cancer survivors compared to postmenopausal women without breast cancer. **Methods:** In this cross-sectional study, 104 women breast cancer survivors were compared with 208 postmenopausal women (control), seeking healthcare at a University Hospital. Eligibility criteria included women with amenorrhea > 12 months and age ≥ 45 years, treated for breast cancer and no recurrences for at least five years. The control group consisted of women with amenorrhea > 12 months and age ≥ 45 years without breast cancer matched by age, in proportion 1:2. Data on clinical antecedents and anthropometric indicators were collected. The biochemical parameters, including total cholesterol, HDL, LDL, triglycerides, glucose and C-reactive protein (CRP), were measured. MetS was diagnosed as the presence of at least three components among: waist circumference (WC) ≥ 88 cm, blood pressure $\geq 130/85$ mmHg, triglycerides ≥ 150 mg/dl, HDL < 50 mg/dl and glucose ≥ 100 mg/dl. For statistical analysis were used: Student t-test, Chi-square test, and logistic regression method (odds ratio-OR). **Results:** The mean age of women breast cancer survivors was 60.6 ± 8.6 years with a mean follow-up of 9.4 ± 4.4 years. A higher percentage of women breast cancer survivors (46.2%) were obese compared to control (32.7%) ($p < 0.05$). And a smaller percentage of women breast cancer survivors had optimal values of LDL, glucose and CRP compared to controls ($p < 0.05$). MetS was diagnosed in 50% of women breast cancer survivors and 37.5% in the control group ($p < 0.05$). The most prevalent diagnostic criteria of MetS was abdominal obesity (WC > 88 cm) affecting 62.5% of women breast cancer survivors and 67.8% of control group. Women breast cancer survivors had a higher risk for metabolic syndrome (OR 1.66, 95% CI 1.04-2.68), dysglycemia (OR 1.05, 95% CI 1.09- 3.03) and hypertension (OR 1.71, 95% CI 1.02-2.89) compared to women without breast cancer. **Conclusion:** Postmenopausal women breast

cancer survivors had higher risk of developing metabolic syndrome compared to women without breast cancer.

Key words: Menopause; Breast Cancer; Metabolic Syndrome; Risk Factors.

Introdução

Na população mundial, a sobrevida média após cinco anos do diagnóstico do câncer de mama 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 entre 1996 e 2004 foi de 88,7% (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). 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 (3). Longo tempo de seguimento é recomendado após o diagnóstico e tratamento do câncer de mama; e com o envelhecer o risco de co-morbididades aumenta (4, 5). Em recente estudo, Gironés *et al*, avaliando 91 mulheres na pós-menopausa em seguimento pós-tratamento do câncer de mama, observaram alto índice de co-morbididades. 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-morbididades não relacionadas ao câncer pode escapar do tradicional seguimento pelo oncologista. Somente o trabalho multidisciplinar poderia oferecer qualidade na assistência a essa população (6).

Estratégias atuais anticancer têm contribuído para o aumento na sobrevida de pacientes oncológicos e em alguns casos o câncer torna-se uma doença crônica (4, 7). Estudos indicam que as pacientes sobreviventes de câncer mama são de elevado risco para outros cânceres, assim como para doença cardiovascular (DCV), osteoporose e diabetes; reconhecidamente uma população vulnerável (8, 9). 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 (10). 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 (11).

A síndrome metabólica (SM), definida como um conjunto de fatores de riscos metabólicos que incluem obesidade abdominal, dislipidemia, hipertensão arterial e disglicemia, sabidamente associa-se com o aumento no risco de desenvolvimento de DCV e diabetes tipo 2 (12, 13). Acomete aproximadamente 30% da população de mulheres acima dos 50 anos, com aumento de três vezes no risco de morbimortalidade por DCV (14-16). Essa síndrome associa-se a desordem metabólica denominada resistência à insulina em que a ação normal da insulina está prejudicada. Fatores ambientais, particularmente obesidade abdominal e inatividade física, estão amplamente implicados, mas alguns indivíduos são geneticamente predispostos à resistência a insulina (14, 17, 18).

Com a crescente eficácia no tratamento do câncer de mama, particularmente com uso de terapia antiestrogênicas, observa-se aumento na população de sobreviventes do câncer de mama. Essas pacientes têm adicional aumento do risco de síndrome metabólica, resultante do excesso de adiposidade e efeito dos tratamentos (19). Thomson *et al* estudaram a SM como indicador de risco para DCV, em 41 mulheres na pós-menopausa com sobrepeso, tratadas de câncer de mama. Empregaram os critérios diagnósticos do *US National Cholesterol Education Program: Adult Treatment Panel III* (17) que considera a presença de pelo menos três dos seguintes critérios: obesidade abdominal (circunferência da cintura), elevação da pressão arterial, redução de HDL-colesterol, aumento de triglicerídeos e intolerância a glicose. Os autores detectaram a SM em 54,8% das participantes, sendo a obesidade abdominal o critério mais freqüente em 96% seguido pela redução do HDL em 65% (20).

Importante notar que mesmo sem as manifestações da SM, as mulheres tratadas de câncer de mama são de risco para DCV pela elevada taxa de co-morbididades, como a obesidade, hipertensão e diabetes não relacionadas ao câncer (1, 20). Baseado neste contexto, o objetivo do presente estudo foi avaliar o risco de síndrome metabólica em mulheres na pós-menopausa tratadas de câncer de mama, comparadas as mulheres na pós-menopausa sem câncer de mama.

Métodos

Desenho do Estudo e Seleção da Amostra

Trata-se de estudo clínico, analítico, transversal e comparativo. O grupo populacional foi constituído de pacientes atendidas no Centro de Avaliação em Mastologia e no Ambulatório de Climatério & Menopausa da Faculdade de Medicina de Botucatu, de Janeiro a Outubro de 2011. O cálculo do tamanho amostral foi embasado no estudo de Thomson *et al* (20) que encontraram SM em 54,8% de mulheres na pós-menopausa tratadas de câncer de mama. 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, 95 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 carcinoma mamário invasor; (3) ter completado tratamentos cirúrgico, radioterápico, hormonioterápico e quimioterápico (quando indicado); (4) estar livre de doença há pelo menos cinco anos; (5) não etilista e não drogaditas. E foram excluídas aquelas com idade superior a 75 anos e dados incompletos (Figura 1). O grupo controle foi constituído de mulheres com data da última menstruação há pelo menos 12 meses e idade ≥ 45 anos, sem câncer de mama, pareadas pela idade, na proporção de um caso para dois controles (1:2), a partir de um banco de dados. Assim, foram incluídas no estudo 104 mulheres na pós-menopausa tratadas de câncer de mama e 208 mulheres na pós-menopausa sem câncer de mama. Foram esclarecidos, para as pacientes selecionadas, os objetivos e procedimentos a que serão submetidas, e solicitadas às assinaturas do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), exigência da resolução nº 196/outubro/1996 do Conselho Nacional de Saúde, após aprovação pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Faculdade de Botucatu – UNESP.

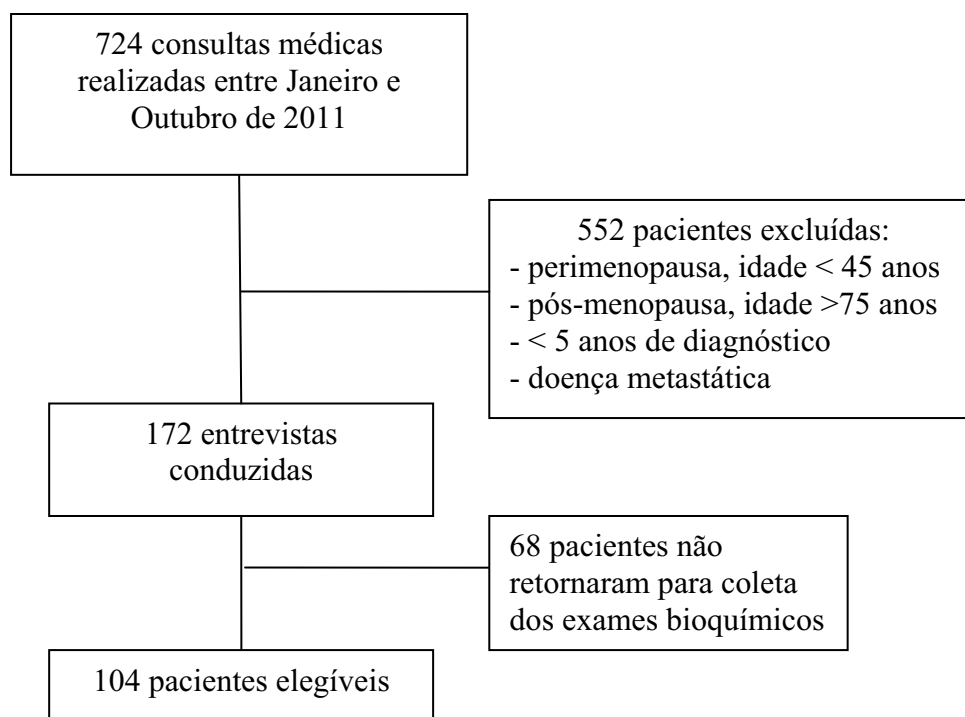


Figura 1- Fluxograma das pacientes tratadas de câncer de mama, incluídas no estudo.

Metodologia

Inicialmente, no dia da consulta, foram coletados, por meio de entrevista individual, os seguintes dados: idade, idade e tempo de menopausa, paridade, tabagismo, uso ou não de terapia de hormonal (TH), história pessoal de DCV, hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes, dislipidemias, atividade física e pressão arterial. A medida da pressão arterial foi aferida com a paciente sentada no braço direito com o antebraço apoiado no nível do precórdio, palma da mão para cima, com uso de esfigmomanômetro aneróide padrão. Foram consideradas ativas as mulheres que praticavam exercícios físicos aeróbicos de intensidade

moderada, pelo menos 30 minutos, cinco vezes na semana (150 min/sem) ou exercícios de resistência três dias por semana (21). 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* (17): 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, utilizou-se 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, 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 $18,5\text{-}24,9\text{kg/m}^2$ normal, de $25\text{-}29,9\text{kg/m}^2$ sobrepeso, de $30\text{-}34,9\text{kg/m}^2$ obesidade grau I, de $35\text{-}39,9\text{kg/m}^2$ 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 (17).

A partir do levantamento de dados dos prontuários foram obtidas informações sobre o peso prévio (na ficha anestésica) e o câncer de mama quanto ao diâmetro do tumor, tipo e graduação histológica, tipo de cirurgia e estudo imunoistoquímico (receptores de estrogênio e progesterona, e *Cerb-2*), tempo de seguimento e tratamentos adjuvantes (radioterapia, quimioterapia e hormonioterapia). 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 (22), que utiliza como critérios os aspectos arquiteturais, o grau de diferenciação nuclear e o índice mitótico.

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*), a amostra de sangue para as dosagens bioquímicas foi coletada em tubo com gel separador e centrifugada a 3000rpm por dez minutos, para obtenção do soro, seguida de análise bioquímica imediata. Foram realizadas avaliações do perfil lipídico e glicídico pela mensuração do colesterol total (CT), HDL, LDL, triglicerídeos (TG) e glicemia de jejum, assim como da proteína C-reativa (PCR). Todas as avaliações bioquímicas foram realizadas pelo Laboratório de Análises Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu. As mensurações de triglicerídeos, CT, HDL, glicemia e PCR foram processadas pelo analisador bioquímico automático, modelo Vitros 950[®] pelo método colorimétrico de química seca (Johnson & Johnson, Rochester, NY, EUA). O método é linear até 800mg/dL para TG e 900mg/dL para CT. O LDL foi calculado pela fórmula de Friedewald *et al.* (23), que apresenta limitação de uso, quando valores de TG ultrapassam 400mg/dL. O LDL é 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, glicemia <100mg/dL (NCEP, 2001) e PCR < 1,0 mg/dl (24).

Análise Estatística

A partir dos dados foram construídas as tabelas das variáveis que influenciam no risco para síndrome metabólica, segundo grupo de mulheres na pós-menopausa tratadas de câncer de mama e sem câncer de mama (controle). Para análise dos dados foram calculados as médias e desvio padrão para as variáveis quantitativas e os percentuais para as variáveis qualitativas. Para comparação entre os grupos, em relação às características quantitativas, (clínicas, antropométricas e bioquímicas) foi empregado o Teste *t-student*. Na associação entre a frequência das características clínicas categóricas foi empregado o Teste do Qui-quadrado. Foi realizada análise multivariada por regressão logística binária, considerando-se um nível de significância $p < 0,05$ e intervalo de confiança (IC) de 95%, com cálculo da respectiva odds ratio (OR), considerando o grupo de mulheres tratadas de câncer como resposta comparada ao controle como base, para se observarem as possíveis associações existentes entre o risco de câncer de mama (variável dependente) e as variáveis influentes do risco para síndrome metabólica (variáveis independentes). Foram testadas todas as variáveis (componentes da SM) através do ajuste do modelo de regressão logística múltipla utilizando procedimento “stepwise” para as variáveis que apresentaram diferença significativa. Os testes estatísticos foram bilaterais e o nível de significância adotado foi de 5%. As análises foram realizadas utilizando-se *Statistical Analyses System* (SAS), versão 9.2, pelo Grupo de Apoio à Pesquisa (GAP) da Faculdade de Medicina de Botucatu que deu o atendimento metodológico e conduziu os procedimentos estatísticos.

Resultados

As características clínicas, antropométricas e bioquímicas das pacientes na pós-menopausa tratadas de câncer de mama (n=104) e sem a doença (controle, n=208), foram submetidas à comparação estatística, e estão representadas nas Tabelas de 1 a 3.

Na Tabela 1 verificou-se que os grupos foram homogêneos para as seguintes variáveis: idade, idade da menopausa, paridade, circunferência da cintura (CC), pressão arterial diastólica, e nos valores de colesterol total, HDL e triglicerídeos ($p>0,05$). Observou-se diferença estatisticamente significativa quanto o tempo de menopausa, IMC, pressão arterial sistólica, e nos valores médios de LDL, glicemia e PCR. As pacientes tratadas de câncer de mama apresentaram maior tempo de menopausa (média 12,9 anos vs 10,7 anos / $p<0,05$) quanto comparadas ao controle. Em relação ao IMC, as pacientes tratadas de câncer de mama em média eram obesas e as pacientes do grupo controle sobrepeso ($p<0,05$). Na avaliação bioquímica, valores médios de LDL, glicemia e PCR mostraram-se superiores nas mulheres tratadas de câncer de mama ($p<0,05$). Entre estas, na comparação entre o IMC no momento do diagnóstico do câncer e o atual ($27,9 \pm 5,4$ vs $30,0 \pm 6,2$ kg/m²) observou-se ganho significativo de peso ($p<0,001$) no tempo médio de seguimento de $9,4 \pm 4,4$ anos (dados não demonstrados).

Observou-se que na distribuição do tempo de menopausa não houve diferença entre os grupos (Tabela 2), apesar de diferentes valores médios conforme demonstrados na Tabela 1. Entre as pacientes tratadas de câncer de mama, menor porcentagem relatou tabagismo atual e uso prévio de TH quando comparadas ao grupo controle; 10,6% vs 20,2% e 22,1% e 38%, respectivamente ($p<0,05$) (Tabela 2). Quanto ao tempo de uso de TH não houve diferença entre os grupos; as pacientes tratadas de câncer de mama usaram em média $3,1 \pm 2,6$ anos e o controle $3,9 \pm 2,6$ anos ($p=0,203$) (dado não demonstrado). Em relação ao IMC, maior porcentagem de pacientes tratadas de câncer de mama (46,2%) era obesa quando comparada

ao controle (32,7%) ($p<0,05$). Na comparação das variáveis bioquímicas, observou-se diferença significativa na distribuição percentual quanto ao LDL, glicemia e PCR entre os grupos, sendo que menor porcentagem de mulheres tratadas de câncer tinham valores considerados ótimos ($p<0,05$) (Tabela 2). Entre as pacientes tratadas de câncer de mama, constatou-se pelos exames laboratoriais, que 36,5% apresentaram disglycemia e 45,2% hipertrigliceridemia; em contrapartida, no relato das pacientes apenas 13,5% referiram história de diabetes e 22,1% de dislipidemia.

De acordo com o NCEP/ATP III, que considera a presença de três ou mais critérios para o diagnóstico, 50% (52/104) das mulheres tratadas de câncer de mama e 37,5% (78/208) do grupo controle foram classificadas como portadoras da SM, diferença significativa entre os grupos (Tabela 3). Entre os critérios diagnósticos, o mais prevalente foi à obesidade abdominal ($CC > 88\text{cm}$) em ambos os grupos, afetando 62,5% e 67,8% das participantes, respectivamente. Em relação ao grupo controle, pacientes com câncer de mama apresentaram maior risco para síndrome metabólica (OR 1.66; IC 95% 1.04-2.68), disglycemia (OR 1.05; IC 95% 1.09-3.03) e hipertensão (OR 1.71; IC 95% 1.02-2.89) (Tabela 3).

Na comparação entre as pacientes tratadas de câncer de mama, em relação à presença ou não de SM, não foram demonstradas diferenças no estadiamento, características anatomopatológicas, imunoistoquímica e tratamentos adjuvantes (Tabela 4). Observou-se que 56,7% (59/104) das mulheres estavam no estágio II; 90,4% (94/104) com carcinoma ductal; 56,7% (69/104) tumor entre 2 e 5 cm; 63,5% (66/104) axila negativa; 60,6% (63/104) RE/RP positivos; 55,8% (58/104) submetidas a mastectomia; 80,8% (84/104) realizaram radioterapia; 56,7% (59/104) quimioterapia; e 60,6% (63/104) radioterapia.

Tabela 1. Comparação das características clínicas e laboratoriais entre as 104 mulheres na pós-menopausa com câncer de mama e as 208 mulheres na pós-menopausa (controle) (valores médios $\pm$ desvio padrão).

Parâmetros	CA de mama (n=104)	Controle (n=208)	Valor de p^*
Idade (anos)	60.6 $\pm$ 8.6	59.6 $\pm$ 7.4	0.268
Idade da menopausa (anos)	47.4 $\pm$ 4.4	48.7 $\pm$ 4.2	0.581
Tempo de menopausa (anos)	12.9 $\pm$ 8.5	10.7 $\pm$ 6.6	0.014
Paridade (nº filhos)	2.7 $\pm$ 1.9	3.0 $\pm$ 2.0	0.162
IMC (kg/m ²)	30.0 $\pm$ 6.2	28.4 $\pm$ 4.6	0.009
CC (cm)	92.3 $\pm$ 14.8	92.4 $\pm$ 11.0	0.943
PAS (mmHg)	139.0 $\pm$ 22.2	130.7 $\pm$ 19.6	0.001
PAD (mmHg)	81.5 $\pm$ 12.1	81.2 $\pm$ 11.8	0.804
Colesterol Total (mg/dl)	205 $\pm$ 35.0	210 $\pm$ 38.0	0.230
HDL (mg/dl)	54.4 $\pm$ 13.1	51.7 $\pm$ 11.5	0.074
LDL (mg/dl)	130.1 $\pm$ 35.0	119.4 $\pm$ 30.8	0.008
Triglicerídeos (mg/dl)	156.5 $\pm$ 77.1	145.4 $\pm$ 68.9	0.201
Glicemia (mg/dl)	102.4 $\pm$ 30.0	95.1 $\pm$ 13.4	0.003
PCR (mg/dl)	0.8 $\pm$ 0.6	0.3 $\pm$ 0.5	<0.001

TH, terapia hormonal; 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*; PCR, proteína reativa.

*Diferença significativa se $p < 0,05$ (Teste *t* - Student).

Tabela 2. Associação entre as características clínicas e laboratoriais entre as 104 mulheres na pós-menopausa com câncer de mama e as 208 mulheres na pós-menopausa (controle).

Características	CA Mama (n=104)	Controle (n=208)	Valor de p*
Faixa Etária (anos)			0.863
< 50	14 (13.5)	24 (11.6)	
50-59	31 (29.8)	66 (31.7)	
≥ 60	59 (56.7)	118 (56.7)	
Idade menopausa (anos)			0.109
≤ 40	07 (6.7)	6 (2.8)	
>40	97 (93.3)	202 (97.2)	
Tempo menopausa (anos)			0.730
≤ 5	19 (18.3)	46 (22.1)	
6-10	24 (23.1)	45 (21.6)	
> 10	61 (58.6)	117 (56.3)	
Número de filhos			0.351
0	12 (11.5)	20 (10.0)	
≤ 2	41 (39.4)	65 (32.3)	
>2	51 (49.1)	116 (57.7)	
Tabagismo			0.033
Sim	11 (10.6)	42 (20.2)	
Não	93 (89.4)	166 (79.8)	
Uso de TH			0.005
Sim	23 (22.1)	79 (38.0)	
Não	81 (77.9)	129 (62.0)	
Exercício físico			0.273
Sim	23 (22.1)	58 (27.9)	
Não	81 (77.9)	150 (72.1)	
IMC (kg/m ²)			0.049
≤ 24,9	24 (23.1)	55 (26.4)	
25 - 29,9	32 (30.7)	85 (40.9)	
≥ 30	48 (46.2)	68 (32.7)	
Colesterol (mg/dl)			0.871
< 200	45 (43.3)	88 (42.3)	
≥ 200	59 (56.7)	120 (57.7)	
HDL (mg/dl)			0.936
≥ 50	58 (55.8)	117 (56.3)	
< 50	46 (44.2)	91 (43.7)	
LDL (mg/dl)			0.009
< 100	17 (16.6)	62 (29.8)	
≥ 100	87 (83.4)	146 (70.2)	
TG (mg/dl)			0.290
< 150	57 (54.8)	127 (61.1)	
≥ 150	47 (45.2)	81 (38.9)	
Glicemia (mg/dl)			0.021
< 100	66 (63.5)	158 (76.0)	
≥ 100	38 (36.5)	50 (24.0)	
PCR (mg/dl)			<0.0001
< 1,0	74 (71.1)	184 (88.5)	
≥ 1,0	30 (28.9)	24 (11.5)	

Valores expressos em número e porcentagem entre parênteses. TH, terapia hormonal; IMC, índice de massa corporal; PCR, proteína C-reativa. *Diferença significativa p<0,05 (Teste do Qui-Quadrado).

Tabela 3. Associação entre a presença da Síndrome Metabólica, e seus componentes clínicos e laboratoriais, entre as 104 mulheres na pós-menopausa com câncer de mama e as 208 mulheres na pós-menopausa (controle).

Parâmetros	Grupos		OR (95%)	Valor de p*
	Ca de mama	Controle		
	n (%)	n (%)		
Síndrome metabólica	52 (50)	78 (37.5)	1.66 (1.04-2.68)	0.034
CC (> 88cm)	65 (62.5)	141 (67.8)	0.83 (0.48-1.29)	0.352
TG ($\geq$ 150mg/dl)	47 (45.2)	81 (39.8)	1.29 (0.80-2,08)	0.290
HDL (<50 mg/dl)	46 (44.2)	91 (43.7)	1.02 (0.63-1.63)	0.935
Glicemia ($\geq$ 100 mg/dl)	38 (36.5)	50 (24.5)	1.05 (1.09-3.03)	0.020
PA ($\geq$ 135/85 mmHg)	34 (32.7)	46 (22.1)	1.71 (1.02-2.89)	0.043

Valores expressos em número e porcentagem entre parênteses. Ca, câncer; PA, pressão arterial; CC, circunferência da cintura; TG, triglicerídeos.

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

Tabela 4. Comparação das características tumorais e tratamentos oncológicos entre 52 pacientes tratadas de câncer de mama com síndrome metabólica (SM) e 52 mulheres tratadas de mama sem síndrome metabólica (SM).

Parâmetros	Com SM (n=52)	Sem SM (n=52)	Valor de p*
<i>Estadiamento</i>			0.668
I	8 (15.4)	9 (17.6)	
II	32 (61.5)	27 (52)	
III	12 (23.1)	15 (29.4)	
<i>Tipo histológico</i>			0.505
Ductal	46 (88.5)	48 (92.3)	
Lobular	6 (11.5)	4 (7.7)	
<i>Tamanho tumoral (cm)</i>			0.840
≤ 2	11 (21.1)	10 (19.2)	
>2 e ≤ 5	35 (67.3)	34 (65.4)	
> 5	6 (11.6)	8 (15.4)	
<i>Status axilar</i>			0.878
negativa	33 (63.5)	33 (63.5)	
positiva	19 (36.5)	19 (36.5)	
<i>Receptores hormonais</i>			0.696
RE / RP negativos	16 (33.3)	13 (29.5)	
RE / RP positivos	32 (66.7)	31 (70.5)	
<i>c-erb-2</i>			0.469
-/+ / ++	37 (77.1)	31 (70.4)	
+++	11 (22.9)	13 (29.6)	
<i>Tipo de cirurgia</i>			0.322
Conservadora	24 (46.2)	22 (42.3)	
Mastectomia	28 (53.8)	30 (57.7)	
<i>Radioterapia</i>			1.000
Não	10 (19.2)	10 (19.2)	
Sim	42 (80.8)	42 (80.8)	
<i>Quimioterapia</i>			0.322
Não	20 (38.5)	25 (48.1)	
Sim	32 (61.5)	27 (51.9)	
<i>Hormonioterapia</i>			1.000
Não	20 (38.5)	20 (38.5)	
Sim	32 (61.5)	32 (61.5)	

Valores expressos em número e porcentagem entre parênteses.

RE, receptor de estrogênio; RP, receptor de progesterona.

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

Discussão

A presente pesquisa demonstrou associação entre a síndrome metabólica, a obesidade e o câncer de mama tratado em pacientes na pós-menopausa. O risco das pacientes na pós-menopausa tratadas de câncer de mama de desenvolver SM, disglícemia e hipertensão arterial foi maior 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. Dentre os critérios adotados para o diagnóstico da SM, os mais frequentes entre as pacientes tratadas de câncer de mama foram obesidade central (62,5%) e hipetrigliceridemia (45,2%). Estes resultados estão em concordância com outros estudos (20, 25). Thonsom *et al* detectaram a SM em 54,8% de 41 mulheres na pós-menopausa tratadas de câncer de mama, sendo a obesidade abdominal o critério mais freqüente em 96% seguido pela redução do HDL em 65% (20). Em estudo brasileiro, 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. A obesidade central (86,4%) e a hipertensão arterial (60,5%) foram os critérios mais prevalentes. Os autores concluem que a SM é fator de risco independente para o câncer de mama (25). Por outro lado, Healy *et al* demonstraram prevalência de 39% da SM entre 105 mulheres na pós-menopausa com diagnóstico recente de câncer de mama (26).

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 (16, 27, 28). Nesse contexto, está bem estabelecido o ganho de peso entre as mulheres tratadas de câncer de mama, superior a 60% em alguns estudos (29-31). No presente estudo, 30,7% das mulheres tratadas de câncer de mama apresentavam sobrepeso e 46,2% eram obesas. O ganho de peso ocorrido entre o diagnóstico do câncer de mama e o

momento atual (tempo médio de seguimento de $9,4 \pm 4,4$ anos) foi em média de 5,2 kg, repercutindo em aumento significativo no IMC. Semelhantemente, Thomson *et al* encontraram IMC médio de $31,4 \pm 4,2$ Kg/m², com ganho médio de peso em 5 anos de 9,3 Kg (20).

O ganho excessivo de peso relaciona-se a diversas alterações inflamatórias e metabólicas que resultam na SM, sendo elas: deposição central de gordura, resistência insulínica (RI), hipertensão arterial e dislipidemia aterogênica (32). Componentes individuais da SM, assim como a própria síndrome, têm sido associadas ao aumento do risco para o câncer de mama entre as mulheres na pós-menopausa (25, 33-35). No presente estudo, em relação ao grupo controle, pacientes tratadas de câncer de mama apresentaram 1,6 vezes maior risco para SM. E na análise dos componentes individuais da SM, mulheres com câncer tinham maior risco de disglícemia e hipertensão. Porto *et al* também observaram maior risco para SM e hipertensão arterial entre as pacientes com câncer de mama quando comparadas ao grupo controle (25). Em grande estudo populacional Rosato *et al* compararam 3869 mulheres suíças e italianas na pós-menopausa com câncer de mama com 4082 mulheres na mesma faixa etária sem câncer. Os fatores de risco significativos para câncer de mama foram diabetes mellitus, hipertensão arterial, hiperlipidemia e obesidade abdominal; todos componentes da SM. Os autores concluíram que a síndrome metabólica é fator de risco independente para câncer de mama (RR=1.75) e que o risco aumenta com a idade (RR=3.04) (35). Capasso *et al*, em estudo caso-controle com 777 mulheres, sugerem que a SM possa ser um indicador de risco para o câncer de mama em mulheres na pós-menopausa.

Após a menopausa, a obesidade aumenta a conversão de androgênios em estrogênios no tecido adiposo periférico e diminui a concentração de globulina carreadora de hormônios sexuais (SHBG), levando ao aumento dos estrogênios circulantes (36). No tecido mamário, o estrogênio é fator essencial para que ocorra a fase de promoção na carcinogênese da neoplasia

mamária (37). 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 (38). Os fatores inflamatórios produzidos pelo tecido adiposo (fator de necrose tumoral, interleucina 6, leptina e PCR) e os ácidos graxos induzem a RI por interferirem com o sinal de transcrição da insulina e portanto o transporte de glicose (39). 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 (38).

A deposição central de gordura, importante componente da SM, contribui para o aumento da resistência insulínica nos tecidos periféricos, com elevação 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) (40, 41). Key *et al*, avaliando dados de IGF-1 no diagnóstico do câncer de mama de 17 estudos prospectivos em 12 países (n=4790 casos), encontraram associação positiva entre os valores circulantes de IGF-1 e risco de câncer de mama (41). 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 (42). 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 (36).

Estudos atuais sugerem que a SM e a obesidade, além de fatores independentes de risco para o câncer de mama (25, 33-35), são importantes fatores prognósticos (5, 26, 43). Na presente pesquisa não foram constatadas diferenças estatísticas entre as pacientes tratadas de câncer de mama com e sem SM em relação aos fatores oncológicos preditivos e prognósticos. Isso pode ser explicado pelo fato de serem incluídas neste estudo mulheres sem recidiva ao longo do tratamento, sendo selecionados apenas casos de melhor prognóstico, nos quais a avaliação de risco cardiovascular se torna importante. Estudos que demonstraram associação entre a SM e fatores prognósticos para câncer de mama avaliam pacientes no momento do diagnóstico (5, 26, 43). Patterson *et al*, estudando 2452 mulheres com história de câncer de mama em estágio inicial, observaram que a diabetes tipo 2 esteve associada com pior prognóstico após 7,3 anos de seguimento (5). Passanisi *et al*, avaliando 110 mulheres com câncer de mama, demonstraram maiores taxas de recorrência da doença entre as pacientes com SM após 5,5 anos de seguimento (43). Healy *et al*, analisando 105 mulheres na pós-menopausa com diagnóstico recente de câncer de mama, observaram que as pacientes com SM, obesidade central e resistência a insulina apresentaram maiores taxas de estádios II, III e IV no momento do diagnóstico quando comparadas às pacientes sem síndrome, sendo as taxas de 78% e 55% respectivamente. O alto grau histológico esteve diretamente relacionado à presença da SM (26). Por outro lado, Colonna *et al*, revisando 860 casos de câncer de mama para determinar a relação entre a presença de receptor estrogênio e a SM, não encontram nenhuma associação, semelhantemente aos nossos resultados (44).

Devido o diagnóstico precoce e a melhora dos tratamentos, co-morbidades incluindo a DCV emergem como causas competitivas de morte ao longo da vida de mulheres tratadas de câncer de mama (6, 10). Nichols *et al* analisaram dados de uma coorte de 3993 mulheres norte-americanas com idade entre 25 a 79 anos com diagnóstico de câncer de mama não metastático. Durante um período médio de seguimento de 6,3 anos, os autores identificaram 121 mortes pelo câncer e 95 mortes por DCV. Entre as mulheres que ganharam peso pós-

diagnóstico, cada 5 kg de ganho esteve associado a 13% de aumento no risco de morrer do câncer e a 19% de morrer por DCV (45). Elevações nos marcadores inflamatórios sistêmicos da DCV (46-48) e a presença de SM (43, 44) têm sido associados com redução na sobrevida de mulheres com câncer de mama, embora o número de estudos seja limitado. Neste estudo, os valores médios de PCR mostraram-se superior em mulheres tratadas de câncer de mama quando comparado a mulheres sem a doença. Este resultado está em concordância com o estudo de Thonsom *et al* que demonstrou valores de PCR significativamente elevado entre mulheres com SM e câncer de mama (20). Os valores elevados de PCR podem refletir o fato que as mulheres participantes deste estudo eram sobrepeso ou obesas, com deposição aumentada de gordura abdominal, além do histórico do câncer de mama, como demonstrado em estudos prévios (49-51).

A avaliação da SM em mulheres na pós-menopausa tratadas de câncer de mama alerta para mudanças no estilo de vida com conseqüente redução do risco de DCV, de interesse atual na saúde dessas mulheres (1). No presente estudo, entre as pacientes tratadas de câncer de mama, constatou-se pelos exames laboratoriais, que 36,5% apresentaram disglícemia e 45,2% hipertrigliceridemia; em contrapartida, no relato das pacientes apenas 13,5% referiram história de diabetes e 22,1% de hipertrigliceridemia. Assim, após o diagnóstico da SM, a conduta direciona-se em reduzir fatores causais, como a obesidade e inatividade física e, o tratamento associado dos fatores glicídicos (disglícemia), lipídicos (dislipidemias) e não lipídicos (hipertensão arterial) (17). O tratamento deve ser intensivo com mudança de hábitos, incluindo redução na ingestão de gordura saturada e colesterol, aumento da atividade física e controle do peso corporal (27, 53).

Entre as mulheres tratadas de câncer de mama, o ganho de peso deve-se em parte a diminuição da atividade física, associado com o estresse psicológico e físico do tratamento (30, 31, 45). No presente estudo, 77,7% das mulheres tratadas foram consideradas sedentárias,

não realizando nenhum tipo de exercício físico regular. Irwin *et al*, estudando o nível de atividade física antes e após 12 meses do diagnóstico do câncer de mama em 812 mulheres, encontraram diminuição da atividade física total de 2 horas por semana. As maiores reduções foram observadas entre as pacientes tratadas com radioterapia e quimioterapia (50%) comparadas aquelas submetidas a cirurgia (24%) ou a radioterapia (23%) isoladas (31). Mosher *et al*, avaliando 753 mulheres tratadas de câncer de mama (> 5 anos de diagnóstico), constataram que o tempo médio referido de exercício físico moderado foi de apenas 10 minutos por semana e que somente 7% apresentaram adequado índice de alimentação saudável, repercutindo em pior qualidade de vida nesse grupo de mulheres (9). Thonsom *et al*, avaliaram o efeito do aconselhamento nutricional em 40 mulheres tratadas de câncer de mama sobre o peso e os índices metabólicos de risco. Após seis meses de seguimento, observaram redução média no peso de $6,1 \pm 4,8$ Kg, repercutindo positivamente sobre os parâmetros metabólicos com melhora na relação colesterol total/HDL e diminuição nos valores de triglicerídeos e insulina (54). Estudo prospectivo com 82 mulheres tratadas de câncer de mama demonstrou que a intervenção com exercício físico reduziu os valores de insulina e diminui a gordura abdominal, ambos marcadores da SM (55). A promoção de estilo de vida saudável é de particular importância nessa população vulnerável, incluindo a orientação alimentar e atividade física (9, 45, 54).

Conforme demonstrado no presente estudo, pacientes na pós-menopausa tratadas de câncer de mama apresentam elevado risco de desenvolver síndrome metabólica, disglícemia e hipertensão arterial quando comparadas às mulheres de mesma faixa etária sem a doença; reconhecidamente fatores de risco para morte por DCV e possivelmente fatores prognósticos sobre o câncer de mama. Assim, o seguimento dessas mulheres deveria incluir a monitorização do peso com incentivo a dieta e exercício físico e, controle da pressão arterial e do perfil lipídico e glicídico, para promover intervenção precoce e melhorar a qualidade e a sobrevida de mulheres na pós-menopausa tratadas de câncer de mama.

Referências

- 1- Redig AJ, Munshi HG. Care of the cancer survivor: metabolic syndrome after hormone-modifying therapy. *Am J Med* 2010;123: 87.e1-87.e6.
 - 2- Inca- Instituto Nacional de Câncer do Ministério da Saúde.
<http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/mama>.
 - 3- American Cancer Society. Breast Cancer Facts & Figures 2009-2010.
<http://www.cancer.org>
 - 4- Ganz PA. Survivorship: Adult Cancer Survivors. *Prim Care Clin Office Pract* 2009;36:721-41.
 - 5- Patterson RE, Flatt SW, Saquib N, et al. Medical comorbiditis predict mortlaity in women with a history of early stage breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 122(3):859-65.
 - 6- Gironés R, Torregrosa D, Díaz-Beveridge R. Co morbidity, disability and geriatric syndromes in elderly breast câncer survivors. Results of a single-center experience. *Crit Rev Oncol Hematol* 2010;73:236-45.
 - 7- 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.
 - 8- Rao AV, Demark-Wahnefried W. The older cancer survivor. *Crit Rev Oncol Hematol* 2006;60:131-43.
-

-
- 9- 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.
- 10- Ewer MS, Gluck S. A woman's Heart. The Impact of Adjuvant Endocrine Therapy on Cardiovascular Health. *Cancer* 2009;115:1813-26.
- 11- 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.
- 12- Schneider JG, Tompkins C, Blumenthal RS, Mora S. The metabolic syndrome in women. *Cardiol Rev* 2006;14:286-91.
- 13- Solymoss BC, Bourassa MG, Marcil M, et al. Long-term rates of cardiovascular events in patients with metabolic syndrome according to severity of coronary-angiographic alterations. *Coron Artery Dis* 2009;20:1-8.
- 14- Meigs JB. Epidemiology of the metabolic syndrome. *Am J Manag Care* 2002; 8(suppl 11):283-92.
- 15- Ford ES, Giles WH, Mokad AH. Increasing prevalence of the metabolic syndrome among US adults. *Diabetes Care* 2004;27:2444-9.
- 16- 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.
-

-
- 17- 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.
- 18- Millen BE, Pencina MJ, Kimokoti RW, Meigs JB, Ordovas JM, D'Agostino RB. Nutritional risk and the metabolic syndrome in women: opportunities for preventive intervention from the Framingham Nutrition Study. Am J Clin Nutr 2006;84:434-41.
- 19- Rose DP, Komninou D, Stephenson GD. Obesity, adipocytokines, and insulin resistance in breast cancer. Obes Rev 2004;5:153-65.
- 20- 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.
- 21- Centers for Disease Control and Prevention. www.cdc.gov/physicalactivity
- 22- Elston EW, Ellis IO. Method for grading breast cancer. J Clin Pathol 1993;46:189-90.
- 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;18(6):499-502.
- 24- Ridker PM. Clinical Application of C-Reactive Protein for Cardiovascular Disease Detection and Prevention. Circulation 2003;107:363-9.
- 25- 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.
-

-
- 26- 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.
- 27- Carr MC. The emergence of the metabolic syndrome with menopause. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:2404-11.
- 28- 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.
- 29- 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.
- 30- Chelebowoski RT, Aiello E, McTierman A. Weight loss in breast cancer patient management. *J Clin Oncol* 2002;20:1128-43.
- 31- 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.
- 32- 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.
-

-
- 33- Bjørge T, Lukanova A, Jonsson H, Tretli S, Ulmer H, Manjer J, et al. Metabolic syndrome and breast cancer in the me-can (metabolic syndrome and cancer) project. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010;19(7):1737-45.
- 34- Capasso I, Esposito E, Pentimalli F, Crispo A, Montella M, Grimaldi M, et al. Metabolic syndrome affects breast cancer risk in postmenopausal women: National Cancer Institute of Naples experience. *Cancer Biol Ther* 2011;10(12):1240–1243.
- 35- Rosato V, Bosetti C, Talamini R, Levi F, Montella M, Giacosa A, et al. Metabolic syndrome and the risk of breast cancer in postmenopausal women. *Ann Oncol* 2011;22(12):2687-92.
- 36- 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.
- 37- Pichard C, Plu-Bureau G, Castro N-E, Gompel A. Insulin resistance, obesity and breast cancer risk. *Maturitas* 2008;60:19–30.
- 38- Ibarra-Drendall C, Dietze EC, Seewaldt VL. Metabolic syndrome and breast cancer risk: is there a role for metformin? *Curr Breast Cancer Rep* 2011;3(3):142-150.
- 39- Dandona P, Aljada A, Chaudhuri A, Mohanty P, Garg R. Metabolic syndrome: a comprehensive perspective based on interactions between obesity, diabetes and inflammation. *Circulation* 2005;111:1448-54.
- 40- 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.
-

-
- 41- 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.
- 42- 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.
- 43- Pasanisi P, Berrino F, De Petris M, Venturelli E, Matroianni A, Panico S. Metabolic syndrome as a prognostic factor for breast cancer recurrences. In *J Cancer* 2006;119:236-8.
- 44- Colonna SV, Case LD, Lawrence JA. A retrospective review of the metabolic syndrome in women diagnosed with breast cancer and correlation with estrogen receptor. *Breast Cancer Res* 2012; 131(1):325-31.
- 45- 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.
- 46- McMillan DC, Elahi MM, Sattar N, Angerson WJ, Johnstone J, McArdle CS. Measurement of the systemic inflammatory response predicts cancer-specific and non cancer survival in patients earth cancer. *Nutr Cancer* 2001;41:64-9.
- 47- Al Murri AM, Wilson C, Lannigan A, Doughty JC, Angerdson WJ, McArdle CS, et al. Evaluation of the relationship between the systemic inflammatory response and cancer-specific survival in patients with primary operable breast cancer. *Br J Cancer* 2007;96:891-5.
- 48- Heikkilä K, Ebrahim S, Rumley A, Lowe G, Lawlor DA. Associations of circulating C-reactive protein and interleukin-6 with survival in women with and without cancer: findings
-

from the Bristh Women's Heart and Health Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16:155-9.

49- Fairey AS, Courneya KS, Field CJ, et al. Effect of exercise training on C-reactive protein in postmenopausal breast cancer survivors: A randomized controlled trial. *Brain Behav Immun* 2005;19:381–388.

50- Takkouche BC, Regueira-Mendez, Etminan M. Breast cancer and use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: A metaanalysis. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:1439–1447.

51- Pierce BL, Neuhouser ML, Wener MH, et al. Correlates of circulating C-reactive protein and serum amyloid A concentrations in breast cancer survivors. *Breast Cancer Res Treat* 2009;114:155–50- Sutherland, JP, McKinley, B, Eckel, RH. The metabolic syndrome and inflammation. *Metabolic Syndrome and Related Disorders* 2004; 2(2):82-104.

53- Grundy SM, Hansen B, Smith SC, et al. Clinical management of metabolic syndrome: report of the National Heart, Lung and Blood Institute/American Heart Association Conference on Scientific Issues Related to Definition. *Circulation* 2005;109:551-6.

54- Thomson CA, Stopeck AT, Bea JW, Cussler E, Nardi E, Frey G, et al. Changes in body weight and metabolic indexes in overweight breast cancer survivors enrolled in a randomized trial of low-fat vs. reduced carbohydrate eiets. *Nutr Cancer* 2010; 62(8):1142–1152.

55- Ligibel JA, Campbell N, Partridge A, et al. Impact f a mixed strength and endurance exercise intervention on insulin levels in breast cancer survivors. *J Clin Oncol* 2008;26:907-12.

4. Conclusões

*Estágio – Cirurgia de Reconstrução da Mama
Divisione di Chirurgia Ricostruttiva
Istituto Europeo di Oncologia – Milão/Itália
Outubro de 2009*



1- No presente estudo, mulheres na pós-menopausa tratadas de câncer de mama apresentaram maior risco de desenvolver síndrome metabólica quando comparadas às mulheres sem câncer de mama.

2- A ocorrência da síndrome metabólica em mulheres na pós-menopausa tratadas de câncer de mama foi de 50%, superior quando comparadas ao controle (37,5%).

3- Os parâmetros mais influentes para a síndrome metabólica foram: obesidade central, hipertrigliceridemia, HDL baixo, disglícemia e hipertensão arterial.

4- Em relação ao grupo controle, pacientes com câncer de mama apresentaram maior risco para síndrome metabólica, disglícemia e hipertensão.

5- Não houve relação entre os fatores preditivos/prognósticos e tratamentos relacionados ao câncer de mama com a síndrome metabólica e seus componentes nas pacientes tratadas de câncer de mama.

Anexos

*Defesa de Mestrado
Programa de Pós Graduação em Ginecologia, Obstetrícia e Mastologia
Faculdade de Medicina de Botucatu / UNESP
24 de fevereiro de 2012*



PG-GOM

5.1. Anexo I – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Eu.....tendo sido informada, concordo em participar do estudo “Avaliação da Síndrome Metabólica em Mulheres na Pós-Menopausa com ou sem Câncer de Mama”, que será realizado sob a responsabilidade do Dr. Daniel Buttros e da Dra. Eliana Aguiar Petri Nahas.

Fui informada de que o objetivo da pesquisa é verificar a presença da síndrome metabólica que está relacionada com riscos de desenvolver doenças do coração (doença arterial coronariana) em mulheres na pós-menopausa. Entendo que minha participação será de responder a um questionário, com duração de 10 minutos, e passar por uma avaliação clínica com medidas de pressão arterial, peso, altura e medida da minha cintura. 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 me sinta satisfeita poderei entrar em contato com o médico responsável pela pesquisa.

Declaro ter lido e compreendido este consentimento, na qual me foram informados os dados importantes sobre este estudo. Foi me oferecida ampla oportunidade de fazer perguntas e recebi respostas que me satisfizeram totalmente. Qualquer problema pode ligar para Comitê de Ética em Pesquisa (14)38116143. Estou ciente de que este consentimento será produzido em duas vias de igual teor, de forma que uma será entregue a mim e outra será arquivada pelo pesquisador.

Botucatu, ____/____/____

Assinatura da Participante

Assinatura do Pesquisador

Daniel Buttros- e-mail:

danielbuttros@hotmail.com

Rua 1, nº 257 – Rio Claro – SP– Fone: (19)
35242506

Eliana A. P. Nahas- e-

mail:epetri@fmb.unesp.br

Rua Abdo Elias Ares, 80 - São Manuel -
SP – Fone: (14) 38413877

5.2. Anexo II - Aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa.



Universidade Estadual Paulista
Faculdade de Medicina de Botucatu

Distrito Rubião Junior, s/nº - Botucatu – S.P.
CEP: 18.618-970
Fone/Fax: (0xx14) 3811-6143
e-mail secretaria: capellup@fmb.unesp.br
e-mail coordenadoria: tsarden@fmb.unesp.br



Registrado no Ministério da Saúde
em 30 de abril de 1997

Botucatu, 08 de Novembro de 2010.

Of. 536/10-CEP

Ilustríssima Senhora

Prof^ª. Dr^ª. Eliana Aguiar Petri Nahas

Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da
Faculdade de Medicina de Botucatu

Prezada Dr^ª. Eliana,

De ordem do Senhor Coordenador deste CEP, informo que Projeto de Pesquisa (Protocolo CEP 3725-2010) "Síndrome metabólica em mulheres na pós menopausa tratados de câncer de mama", a ser conduzido por Daniel de Araújo Buttros, orientado por Vossa Senhoria, com a colaboração de Bruno Rosa de Almeida e do Prof. Dr. Jorge Nahas Neto, recebeu do relator **parecer favorável** aprovado em reunião de 08 de novembro de 2010.

Situação do Projeto: **APROVADO**. Ao final da execução deste Projeto, apresentar ao CEP "**Relatório Final de Atividades**".

Atenciosamente,

Alberto Santos Capelluppi
Secretário do CEP

5.3. Anexo III - Protocolo Clínico

Nome:.....RG:.....

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

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

Renda Familiar:.....Telefone para contato:.....

Antecedentes Pessoais

- Menarca:.....DUM:.....Tempo de Menopausa:..... G.....P.....A.....C.....

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

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

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

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

-Doença Cardiovascular ()Não () Sim Qual?:.....Medicamento(s):.....

-Tromboembolismo ()Não () Sim Qual?:..... Medicamento(s):.....

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

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

(x/sem).....Tempo.....

- Uso Terapia Hormonal: () Não () Sim Qual?:.....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:.....

- Ca de mama () Não () Sim Quem:.....Qual a idade:.....

Dados Câncer de Mama (Prontuário)

Anátomo-patológico:

Tamanho do nódulo:..... Tipo de Cirurgia:.....

Imunohistoquímica: RE + () RP + () Cerb-2 () p53 ()

Radioterapia: sim () não () Quimioterapia: sim () não ()

Hormônio: não() sim() -Tamoxifeno() Inibidor Aromatase() Tempo uso:.....

Tempo de Seguimento:

Medidas antropométricas:

Peso no pré-operatório (Ficha anestésica):.....Kg Peso atualKg

Altura.....cm IMC:.....kg/m² Cintura:.....cm PA:.....

Resultados de Exames Subsidiários: data:.....

Colesterol total (mg/dl):HDL (mg/dl):LDL (mg/dl):

.....

Triglicérides (mg/dl):Glicemia

(mg/dl):.....Insulina(μ UI/ml).....

TSH (μ UI/ml).....T4 (ng/dl).....PCR (mg/dl).....

Creatinina (mg/dl).....
