



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”

FACULDADE DE MEDICINA

VANILDO PRADO

**Avaliação da Síndrome Metabólica em Mulheres com Câncer de
Mama. Uma Coorte Prospectiva.**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Orientadora: Profa. Associada Eliana Aguiar Petri Nahas

Coorientador: Prof. Dr. Daniel de Araújo Brito Buttros

Botucatu

2021

Vanildo Prado

**Avaliação da Síndrome Metabólica em Mulheres com Câncer de
Mama. Uma Coorte Prospectiva.**

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

Orientadora: Profa. Associada Eliana Aguiar Petri Nahás

Coorientador: Prof. Dr. Daniel de Araújo Brito Buttros

Botucatu

2021

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

Prado, Vanildo.

Avaliação da síndrome metabólica em mulheres com câncer de mama : uma coorte prospectiva / Vanildo Prado. - Botucatu, 2021

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Eliana Aguiar Petri Nahas

Coorientador: Daniel de Araújo Brito Buttros

Capes: 40101150

1. Mamas - Câncer. 2. Obesidade. 3. Estudo clínico. 4. Equipe de assistência ao paciente. 5. Síndrome metabólica. 6. Pesquisa interdisciplinar.

Palavras-chave: Câncer de mama; Equipe Interdisciplinar; Obesidade; Síndrome metabólica.

Agradecimentos

À Regina, minha esposa, companheira, grande incentivadora. Meu eterno obrigado.

Felicidade de tê-la ao meu lado.

À Wanildo (in memoriam) e Lourdes, amados pais, exemplos de vida, amor incondicional.

À Valéria e Victor, meus amados irmãos. Certeza de sempre tê-los ao meu lado.

À Roberto e Maria Aparecida, exemplos de perseverança e resiliência.

À Isaac Fermann Neto, mastologista, por apresentar a especialidade que exerço.

À Meirieli, a quem aprendi a admirar como exemplo de desprendimento, competência e sabedoria. Muito obrigado pelo amor dispensado às nossas pacientes.

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

À Deus, por ter me conduzido até aqui.

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

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

À Profa. Eliana Aguiar Petri Nahás, pela oportunidade proporcionada e a honra pela orientação neste trabalho. Minha gratidão.

Ao Dr. Daniel de Araújo Brito Buttros, meu querido amigo, pelo apoio, incentivo e valiosa orientação na elaboração deste trabalho. Minha mais profunda admiração.

*À Equipe Multidisciplinar do CEAD que atenderam as pacientes deste trabalho:
Meiriele Cristina de Paula - Técnica de Enfermagem do Ambulatório de Mastologia;*

Denise Paula Sarti e Lilian Ribeiro Macedo Moura – Psicólogas;

Mônica Marina Bonifácio Moschetta – Nutricionista;

muito obrigado pelo amor e sabedoria dispensados às pacientes.

SUMÁRIO

	Página
Lista de Abreviaturas	07
Resumo	09
Abstract	11
1. Introdução	13
2. Objetivo	22
3. Métodos	22
4. Resultados	
4.1. Publicação	
<i>Avaliação da Síndrome Metabólica e Obesidade em Mulheres com Câncer de Mama Submetidas a Avaliação Interdisciplinar. Uma Coorte Prospectiva.</i>	29
5. Conclusão	58
6. Referências	59
7. Anexos	
7.1. Anexo I - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.	67
7.2. Anexo II- Aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da FMB.	69

LISTA DE ABREVIATURAS

ACS - *American Cancer Society*

AJCC - *American Joint Committee on Cancer*

ASCO - *American Society of Clinical Oncology*

CAP - *College of American Pathologists*

CC – Circunferência da Cintura

CT – Colesterol Total

DCV - Doença Cardiovascular

FISH - Hibridização Fluorescente *in situ*

FMB- Faculdade de Medicina de Botucatu

HAS - Hipertensão Arterial Sistêmica

HER-2 - receptor do fator de crescimento epidérmico humano-2

IDF - *Internacional Diabetes Federation*

IMC - Índice de Massa Corpórea

INCA - Instituto Nacional de Câncer

IHQ - Imuno-histoquímica

Ki67 - Atividade Proliferativa Epitelial

MetS - Metabolic Syndrome

NCCN - *National Comprehensive Cancer Network*

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

OMS - Organização Mundial da Saúde (OMS)

OR - *Odds Ratio*

PA - Pressão Arterial

RCQ - Relação Cintura/Quadril

RE - Receptor de Estrogênio

RI - Resistência à Insulina

RP- Receptor de Progesterona

SM - Síndrome Metabólica

TCLE - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TG - Triglicerídeos

TH - Terapia Hormonal

UNESP - Universidade Estadual Paulista

WHO - *World Health Organization*

RESUMO

Introdução: Pacientes com câncer de mama apresentam maior risco de ganho de peso e síndrome metabólica (SM), com piora da sobrevida global e específica. A intervenção com equipe interdisciplinar pode influenciar no prognóstico.

Objetivo: Avaliar a ocorrência da síndrome metabólica e seus componentes em mulheres durante o primeiro ano após o diagnóstico do câncer de mama.

Métodos: Estudo clínico prospectivo, de centro único, que incluiu mulheres com diagnóstico recente de câncer de mama, idade ≥ 40 anos, diagnóstico histológico de câncer de mama, sem doença metastática e sem doença cardiovascular (DCV) estabelecida. Dados clínicos e antropométricos (pressão arterial, índice de massa corporal/IMC e circunferência da cintura) foram coletados por meio de entrevista e exame físico. Para análise bioquímica foram solicitados HDL, triglicerídeos (TG) e glicose. Foram consideradas com SM, mulheres que apresentaram três ou mais critérios diagnósticos: circunferência da cintura (CC) > 88 cm; TG ≥ 150 mg/dL; HDL < 50 mg/dL; pressão arterial $\geq 130/85$ mmHg; glicose ≥ 100 mg/dL. As medidas foram realizadas em três momentos: primeira consulta oncológica (T0m), seis meses (T6m) e 12 meses (T12m). As pacientes foram submetidas a avaliação e acompanhamento interdisciplinar (nutricional e psicológico) conforme a rotina do serviço. Para análise estatística foram empregados o teste de McNemar na comparação entre os momentos e teste Qui-quadrado de tendência.

Resultados: Foram incluídas 72 mulheres com câncer de mama, com média de idade de $58,4 \pm 10,7$ anos e 83,3% na pós-menopausa. O perfil oncológico das pacientes foi de doença em estágio inicial (94,4% estágio I e II) com perfil imunohistoquímico

favorável (79,1% receptor de estrogênio positivo, 72,2% receptor de progesterona positivo e 86,1% HER2 negativo). Na avaliação da SM não foi observada diferenças na ocorrência entre os três momentos, com 37,5% das pacientes com SM no diagnóstico, 43% aos 6 meses e 44,4% aos 12 meses ($p=0.332$). Foi observada diferença significativa na ocorrência da hipertrigliceridemia ($TG \geq 150$ mg/dL) de 25% em T0m, 36,1% em T6m e 44,4% em T12m ($p<0.05$). Não se identificou aumento nos critérios de obesidade ($IMC \geq 30$ kg/m² e circunferência da cintura/CC > 88cm) no período estudado, com IMC médios de 28.9kg/m², 28.8kg/m² e 28.8kg/m² e de CC de 97.2cm, 97.2cm e 96.7cm, nos momentos T0, T6 e T12, respectivamente ($p>0.05$). Na comparação dos critérios individuais da SM entre os três momentos de avaliação, observou-se apenas diferença estatística nos critérios triglicéridios e glicemia. A análise da glicemia demonstrou diminuição dos valores médios, de 106.6 mg/dL em T0m, 100.4 mg/dL em T6m e 98.9mg/dL em T12m ($p=0.004$). Em relação aos TG observou-se aumento dos valores médios, de 121mg/dL em T0m, 139.4 mg/dL em T6m e 148.4 mg/dL em T12m ($p=0.003$).

Conclusão: Mulheres com câncer de mama submetidas a avaliação interdisciplinar não apresentaram aumento na ocorrência de SM durante o primeiro ano após o diagnóstico do câncer. Entre os componentes da SM, observou-se redução nos valores de glicemia e aumento nos valores de triglicéridios.

ABSTRACT

Introduction: Patients with breast cancer have a higher risk of weight gain and metabolic syndrome (MS), with worsening overall and specific survival. Intervention with an interdisciplinary team can influence the prognosis.

Objective: To evaluate the occurrence of the metabolic syndrome and its components in women during the first year after the diagnosis of breast cancer.

Methods: Prospective, single-center clinical study that included women with a recent diagnosis of breast cancer, age ≥ 40 years, histological diagnosis of breast cancer, without metastatic disease and without established cardiovascular disease (CVD). Clinical and anthropometric data (blood pressure, body mass index / BMI and waist circumference) were collected through interviews and physical examination. For biochemical analysis, HDL, triglycerides (TG) and glucose were requested. Women with MS were considered to have three or more diagnostic criteria: waist circumference (WC) > 88 cm; TG ≥ 150 mg/dL; HDL < 50 mg/dL; blood pressure $\geq 130/85$ mmHg; glucose ≥ 100 mg/dL. The measurements were carried out in three moments: first cancer consultation (T0m), six months (T6m) and 12 months (T12m). The patients underwent interdisciplinary evaluation and monitoring (nutritional and psychological) according to the service's routine. For statistical analysis, the McNemar test was used to compare the moments and the Chi-square test of trend.

Results: 72 women with breast cancer were included, with a mean age of 58.4 ± 10.7 years and 83.3% in the post-menopause. The cancer profile of the patients was that of an early-stage disease (94.4% stage I and II) with a favorable immunohistochemical profile (79.1% positive estrogen receptor, 72.2% positive progesterone receptor and

86.1% HER2 negative). In the assessment of MS, no differences were observed in the occurrence between the three moments, with 37.5% of patients with MS at diagnosis, 43% at 6 months and 44.4% at 12 months ($p = 0.332$). A significant difference was observed in the occurrence of hypertriglyceridemia ($TG \geq 150 \text{ mg/dL}$) of 25% in T0m, 36.1% in T6m and 44.4% in T12m ($p < 0.05$). There was no increase in the obesity criteria ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$ and waist circumference / $WC > 88 \text{ cm}$) in the studied period, with mean BMI of 28.9 kg/m^2 , 28.8 kg/m^2 and 28.8 kg/m^2 and WC of 97.2 cm , 97.2 cm and 96.7 cm , at moments T0, T6 and T12, respectively ($p > 0.05$). When comparing the individual MS criteria between the three assessment moments, there was only a statistical difference in the triglyceride and glycemia criteria. The analysis of glycemia showed a decrease in mean values, from 106.6 mg/dL in T0m, 100.4 mg/dL in T6m and 98.9 mg/dL in T12m ($p = 0.004$). Regarding TG, an increase in mean values was observed, from 121 mg/dL in T0m, 139.4 mg/dL in T6m and 148.4 mg/dL in T12m ($p = 0.003$).

Conclusion: Women with breast cancer submitted to interdisciplinary evaluation did not show an increase in the occurrence of MS during the first year after the cancer diagnosis. Among the components of MS, there was a reduction in blood glucose values and an increase in triglyceride values.

1. INTRODUÇÃO

1.1. Câncer de Mama

O câncer de mama é uma importante causa de morbidade e mortalidade no mundo. A Organização Mundial de Saúde (OMS), através de seu observatório global para câncer (GLOBOCAN), estimou aproximadamente 2 milhões de novos casos em mulheres para o ano de 2020, com 685 mil óbitos pela doença. Para o ano de 2040, a organização prevê cerca de 3 milhões de novos casos em mulheres, atingindo a marca de mais de 1 milhão de óbitos (1). A taxa de mortalidade por câncer de mama feminina estimada para o ano de 2020 no mundo foi de 13,6/100.000, sendo considerada a neoplasia maligna mais diagnosticada em mais de cem países no mundo (2). No Brasil, o Instituto Nacional do Câncer (INCA) estima, para cada ano do triênio de 2020-2022, cerca de 66.280 mil novos casos de câncer de mama feminina, representando 29,7% de todos os casos de câncer em mulheres previstos para o período (3). Excluindo os tumores de pele não melanoma, o câncer de mama feminino ocupa a primeira posição em todas as regiões brasileiras, com um risco estimado de 81,06/100 mil na Região Sudeste; de 71,16/100 mil na Região Sul; de 45,24/100 mil na Região Centro-Oeste; de 44,29/100 mil na Região Nordeste; e de 21,34/100 mil na Região Norte (3).

Dados norte-americanos mostram melhora significativa na taxa de mortalidade por câncer de mama feminina nas últimas décadas. Em 1989 era de 33,2/100.000, apresentando queda significativa de 39% para 20,3/100.000 em 2015, sendo essa melhora consequência de diagnósticos mais precoces e tratamentos da doença (4). O rastreamento mamográfico é a principal ação para diagnóstico precoce do câncer de mama e, consequentemente, na redução da mortalidade pela doença. Tabar *et al.*

avaliaram 133 mil mulheres, randomizadas em dois grupos: com ou sem rastreamento mamográfico preconizado. Após 29 anos de seguimento, o estudo concluiu que o rastreamento mamográfico diminuiu o risco de morte por câncer de mama em 30% (5).

A idade e a periodicidade do rastreamento são intensamente discutidas na literatura, embora a mamografia anual a partir dos 40 anos demonstra ser a estratégia mais eficaz. Estudo inglês avaliou 161 mil mulheres divididas em dois grupos: 54 mil com mamografia anual a partir dos 40 anos e 107 mil submetidas a rastreamento usual (bienal a partir dos 50 anos). Após seguimento de 17 anos, o estudo concluiu que o rastreamento mamográfico anual a partir dos 40 anos diminuiu o risco de morte pela doença nos primeiros 10 anos após o diagnóstico, quando comparado ao rastreamento a partir dos 50 anos (6). A Sociedade Brasileira de Mastologia (SBM), a Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO) e o Colégio Brasileiro de Radiologia (CBR) sugerem o rastreamento mamográfico anual a partir do 40 anos, embora o Instituto Nacional de Câncer (INCA) e o Sistema Único de Saúde (SUS) indiquem o início a partir dos 50 anos com periodicidade bienal (3,7). No Brasil, até 2015 haviam 4.647 mamógrafos em atividade, sendo 2083 disponíveis ao SUS. Embora o número de equipamentos seja suficiente para a realização dos 12,7 milhões exames/ano, a distribuição geográfica desigual dos mamógrafos não permite a ação (8).

Além do diagnóstico precoce do câncer de mama, possibilitado pelo rastreamento mamográfico, tratamentos para a doença aumentam significativamente a sobrevida das pacientes (9). Em casos iniciais de câncer de mama, a endocrinoterapia adjuvante por cinco anos reduz significativamente o risco de

recorrência de câncer de mama contralateral e de morte pela doença (10,11,12). Estudos com uso de tamoxifeno por cinco anos demonstraram que as taxas de recorrência nos primeiros 5 anos e mortalidade nos primeiros 15 anos eram menores em 50% e 30%, respectivamente, quando comparadas aos grupos que não utilizaram a droga (11). Na comparação entre o uso dos inibidores da aromatase e o tamoxifeno em mulheres na pós-menopausa, os inibidores foram mais efetivos, com 1/3 menos recorrências durante o tratamento e 15% menos morte durante os primeiros 10 anos (12). Recente estudo incluiu 62.923 mulheres com câncer de mama que utilizaram endocrinoterapia por cinco anos, com seguimento de 5 a 20 anos. Foram realizadas associações com o tamanho do tumor, *status* axilar e grau histológico. O estudo demonstrou que o risco de recorrência à distância em 20 anos entre mulheres com *status* axilar negativo (N0) foi de 22% e o risco de morte no mesmo período de 15%. Considerando o tamanho do tumor e o *status* axilar, mulheres com estágio T1N0 apresentaram 13% de risco de recorrência em 20 anos. Os tumores de alto grau tiveram risco de recorrência de 17% e os de baixo grau de 10%, ambos em 20 anos. O estudo conclui que o risco de recorrência a distância está diretamente relacionado ao tamanho do tumor e *status* axilar; e que o tratamento continuado com endocrinoterapia após cinco anos pode reduzir o risco de complicações pelo câncer de mama (9).

1.2. Longevidade e Mortalidade por Doença Cardiovascular

Estratégias atuais anticâncer têm contribuído para o aumento na sobrevivência de pacientes oncológicos e em alguns casos o câncer torna-se uma doença crônica (13,14). Estudos indicam que pacientes tratadas de câncer de mama são de risco para

outros cânceres, assim como para doença cardiovascular (DCV), osteoporose e diabetes; reconhecidamente uma população vulnerável (15-18). A DCV, principalmente a doença coronariana, apresenta risco que aumenta ao longo de toda a vida, com especial incremento em mulheres na pós-menopausa, quando ocupam o primeiro lugar como causa de mortalidade (19). Com o aumento da expectativa de vida das mulheres tratadas de câncer de mama, o risco de morte por DCV aumenta (20,21). Recente estudo observacional avaliou os desfechos cardiovasculares em cerca de meio milhão de mulheres norte-americanas na pós-menopausa, com e sem câncer de mama (proporção de 1 caso de câncer de mama para 5 controles sem câncer). Risco aumentado de arritmia, insuficiência cardíaca, pericardite e trombose venosa profunda persistiram em até 5 anos após o diagnóstico do câncer. Em conclusão, mulheres com histórico de câncer de mama apresentaram risco aumentado para DCV quando comparadas às mulheres sem câncer. O monitoramento do risco cardiovascular durante o acompanhamento de longo prazo das mulheres tratadas de câncer de mama deve ser prioridade (22).

Existe um aumento no risco de DCV pela exposição a tratamentos cardiotóxicos, como a radioterapia da mama esquerda e mediastino, a quimioterapia com antraciclina e trastuzumab, sendo maior em pacientes com fatores de risco de DCV pré-existente, como diabetes e hipertensão (23-26). A relação da radioterapia e a DCV foi avaliada em 290 mil pacientes submetidas à radioterapia adjuvante. O estudo demonstrou que mulheres irradiadas do lado esquerdo têm maior risco cardiovascular do que aquelas com irradiação do lado direito, com risco relativo (RR) de 1.12. O risco fica mais aparente após 15 anos de seguimento, RR de 1.23 (27).

A *American Heart Association* (AHA) publicou em 2018 um documento demonstrando grande preocupação com o risco cardiovascular de mulheres tratadas de câncer de mama (28). O documento afirma que o tratamento do câncer pode levar a cardiotoxicidade precoce ou tardia, com disfunção de ventrículo esquerdo, hipertensão, arritmias, isquemia miocárdica, doença valvar, doença tromboembólica, hipertensão pulmonar e pericardite. A disfunção sistólica do ventrículo esquerdo é o efeito colateral mais comumente relatado e monitorado durante quimioterapia. A diretriz da AHA refere que o campo da cardioncologia surgiu para oferecer o melhor atendimento oncológico sem comprometer a saúde cardiovascular (18, 28). Várias outras organizações, incluindo o *American College of Cardiology*, o *Canadian Cardiac Oncology Network*, a *European Society of Cardiology*, a *European Society for Medical Oncology* e a *International Cardi-Oncology Society* estão trabalhando em iniciativas para incentivar oncologistas e cardiologistas a trabalharem juntos para melhorar o atendimento de pacientes com câncer, tratadas com terapias potencialmente cardiotóxicas.

1.3 Obesidade e Síndrome Metabólica

A obesidade entre as mulheres na pós-menopausa aumenta consideravelmente em todo o mundo. Está diretamente relacionada ao aumento da taxa de mortalidade por DCV e diabetes (29). Chan *et al.* avaliaram o risco de morte de 213 mil mulheres no momento do diagnóstico do câncer de mama, levando-se em consideração o índice de massa corporal (IMC). Demonstraram que mulheres com IMC > 30kg/m² (obesas) têm maior risco de morte quando comparadas às mulheres com IMC entre 20 e 25Kg/m² (não obesas) (OR: 1.41, IC: 95%, 1.29–1.53). Considerando o *status* menopausal,

quando a obesidade esteve presente no momento do diagnóstico do câncer de mama, mulheres na pré-menopausa apresentaram maior risco de morte em longo prazo que mulheres na pós-menopausa (OR: 1.75, IC 1.26–2.41 vs OR: 1.34, IC:95%, 1.18–1.53). Os autores observaram que o risco de morte por qualquer causa em mulheres obesas é cumulativo em relação ao tempo (30).

Considerando que a obesidade promove um estado pró-inflamatório e potencialmente hiperestrogênico em mulheres, principalmente na pós-menopausa, espera-se que a obesidade seja um fator de risco importante para câncer de mama. Acredita-se que somente no Reino Unido, 9% de todos os casos de câncer de mama sejam atribuídos diretamente à obesidade. (31) Diversos outros mecanismos podem potencialmente esclarecer essa relação. A literatura atual aponta que mecanismos moleculares envolvendo a sinalização celular endócrina, autócrina e parácrina, sejam os fatores principais. Neste modelo, o tecido adiposo promoveria complexas interações metabólicas com estímulo a fatores de crescimento semelhante à insulina, elevação de citocinas inflamatórias e de leptina, e redução em adiponectinas; todos processos relacionados à inflamação sistêmica e consequentemente tumorigênese (31).

A síndrome metabólica (SM) sabidamente associa-se com o aumento no risco de desenvolvimento da DCV e diabetes tipo II (32). É definida como um conjunto de fatores de riscos metabólicos que incluem obesidade abdominal, dislipidemia, hipertensão arterial e hiperglicemia (33). Em 1999, a *World Health Organization (WHO) Diabetes Group* propôs a primeira definição para a SM, considerando o conjunto de fatores de risco para DCV, entre três ou mais dos seguintes critérios: elevação da pressão arterial, aumento de triglicerídeos, redução do HDL colesterol,

obesidade (índice de massa corpórea $>30\text{kg/m}^2$) ou aumento da relação cintura/quadril (RCQ), e resistência insulínica definida pela presença de diabetes tipo II ou intolerância à glicose ou hiperinsulinemia (34). Em 2001, *US National Cholesterol Education Program: Adult Treatment Panel III* (NCEP-ATP III) desenvolveu outra definição diagnóstica, que inclui alguns dos critérios propostos pela WHO e exclui o índice de massa corpórea (IMC), a relação cintura-quadril e a resistência insulínica. A identificação clínica da SM proposta pelo NCEP-ATP III considera três dos seguintes critérios diagnósticos: obesidade abdominal (circunferência da cintura elevada), elevação da pressão arterial, redução de HDL-colesterol, aumento de triglicerídeos e hiperglicemia (35).

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 (36,37,38). A presença da SM aumenta o risco de câncer de mama e o prognóstico das mulheres tratadas. Metanálise incluindo 6.417 mulheres demonstrou que a SM esteve associada a 52% de aumento de risco de câncer de mama. Os componentes considerados da SM foram circunferência da cintura, pressão arterial, glicose, triglicerídeos e HDL. Com exceção dos triglicerídeos, todos os componentes demonstraram associação com o aumento do risco para câncer de mama, porém o risco atribuído a SM foi maior que de seus componentes isolados. Em relação à obesidade, demonstrou-se aumento de risco de 12% de câncer de mama em mulheres obesas (39). Por outro lado, mulheres tratadas de câncer de mama têm adicional aumento do risco de SM, resultante do excesso de adiposidade e efeito dos tratamentos oncológicos (15,40,41). Dados brasileiros

demonstraram aumento de risco significativo de SM, obesidade abdominal, doença aterosclerótica, diabetes e hipertrigliceridemia (fatores de risco importantes para DCV) em mulheres tratadas de câncer de mama na pós-menopausa, quando comparadas às mulheres sem câncer (grupos pareados por idade, tempo de menopausa e IMC) (42).

Estudo observacional avaliou cerca de 9 mil mulheres com câncer de mama inicial e correlacionou com os critérios da SM. Após o período de 11.2 anos constatou que 2181 pacientes foram a óbito, 28% por causas oncológicas e 21% por DCV. Todos os componentes da SM apresentaram correlação estatística com as mortes por DCV e apenas a CC com as mortes por câncer de mama (43). Recente estudo observacional italiano comparou mulheres com câncer de mama com e sem SM e observou que a SM foi fator de risco para menor sobrevida livre de doença, sobrevida específica pelo câncer de mama e sobrevida global. O mesmo ocorreu com as mulheres sem diagnóstico da SM, porém apresentavam apenas 1 ou 2 critérios da síndrome. Os autores concluem que a SM e os seus critérios individuais se correlacionam com pior prognóstico em mulheres com câncer de mama (44).

1.4 Abordagem Interdisciplinar

É de fundamental importância o entendimento da importância da redução do peso corporal e melhora da saúde metabólica em mulheres tratadas de câncer de mama. O estímulo ao estilo de vida saudável é uma das maneiras para que se atinja o objetivo, com consequente melhora da alta estima e da qualidade de vida, e possível aumento de sobrevida em mulheres tratadas de câncer de mama (45). Metanálise da *Cochrane Library* avaliou o manejo do peso corporal em mulheres com sobrepeso e obesidade tratadas do câncer de mama. Os autores concluíram que intervenções

interdisciplinares (incluindo suporte físico, nutricional e psicológico) tiveram maior impacto na redução do peso corporal, com consequente diminuição do IMC, CC e melhora da qualidade de vida. Estas intervenções multimodais têm maior eficácia quando associadas a “programas de perda de peso” do que individualmente. Os programas avaliados pelos autores, com duração de 2 semanas a 2 anos, objetivam a perda de 3 a 5% do peso corporal em pelo menos 6 meses (45). O *National Comprehensive Cancer Network 2021* (NCCN) sugere que todos os pacientes oncológicos devem ser encorajados a atingir e manter um IMC dentro da normalidade. Os pacientes que possuem peso adequado devem ser avaliados quanto à saúde metabólica e composição corporal, independentemente do IMC. O *guideline* sugere que o ganho de peso pode induzir a recorrência da doença oncológica e levar a piora da qualidade de vida (46).

O trabalho da equipe multidisciplinar é fundamental para o sucesso do tratamento e adesão ao estilo de vida saudável. Estudo que avaliou a ação da equipe multidisciplinar em 13.722 mulheres com câncer de mama concluiu que a introdução de cuidados multidisciplinares foi associada à melhora da sobrevida das pacientes (47). Outro exemplo da importância dos programas em grupo é o estudo *Women’s Health Initiative Dietary Modification*. No primeiro ano da intervenção, o grupo principal recebeu 18 sessões de treinamento intensivo interdisciplinar de modificação comportamental. Os resultados foram impactantes, demonstrando grandes benefícios da dieta com baixo teor de gordura e alta ingestão de vegetais. Com certeza, a preparação do grupo que recebeu a intervenção foi fundamental para o sucesso da pesquisa (48).

2. OBJETIVO

2.1. Objetivo Principal

Avaliar a ocorrência da síndrome metabólica em mulheres durante o primeiro ano após o diagnóstico do câncer de mama.

2.2. Objetivo Específico

2.2.1. Analisar os componentes da síndrome metabólica e a obesidade em mulheres com câncer de mama tratadas em serviço com abordagem interdisciplinar.

3. MÉTODOS

Desenho do Estudo e Seleção da Amostra

Trata-se de estudo clínico prospectivo realizado entre agosto de 2019 a dezembro de 2020, no Centro de Especialidades e Apoio Diagnóstico (CEAD) da Fundação Municipal de Saúde do município de Rio Claro/SP. Foi utilizada amostragem voluntária não probabilística. Foram incluídas todas as pacientes atendidas no período do estudo com: (1) idade ≥ 40 anos; (2) diagnóstico recente histológico de câncer de mama; (3) estágio I, II e III; (4) sem DCV estabelecida; (5) atendidas pelo Sistema Único de Saúde (SUS); (6) e que aceitaram participar do estudo. As mulheres foram avaliadas em três momentos: no diagnóstico/primeira consulta (T0m) e após seis meses (T6m) e 12 meses (T12m). Todas as avaliações foram realizadas pelo mesmo pesquisador (Prado, V). Para todas as pacientes selecionadas foram esclarecidos os objetivos e procedimentos a que seriam submetidas, e solicitadas às assinaturas do Termo de

Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Anexo I), exigência da resolução nº 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da FMB- UNESP (CAAE 15747019.8.0000.5411).

Centro de Especialidades e Apoio Diagnóstico (CEAD)

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

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

2-Nutricionista: avalia todas as pacientes com câncer de mama e sobrepeso/obesidade. O atendimento clínico é realizado individualmente sendo realizado o diagnóstico nutricional pela anamnese alimentar detalhada, exame físico direcionado, exames séricos gerais e recordatório alimentar. Após é orientado o plano alimentar.

3- Psicóloga: atende todas as pacientes após a primeira consulta com o mastologista, quando recebem o diagnóstico do câncer de mama. Nessa consulta é realizada o acolhimento do primeiro impacto do diagnóstico e o entendimento do processo de descobrimento da doença e autocuidado. O acompanhamento é facultativo, à escolha

da paciente. A abordagem psicológica é realizada com base na análise do comportamento.

Dados Clínicos

Foram coletados por meio de entrevista individual (Anexo II) os seguintes dados: idade, idade e tempo de menopausa, paridade, tabagismo, uso prévio de terapia hormonal da menopausa (THM), antecedentes familiares de DCV, antecedentes pessoais de hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes, dislipidemias, e frequência de atividade física semanal. A medida da pressão arterial foi aferida no braço direito, com a paciente sentada com o antebraço apoiado no nível do precórdio, palma da mão para cima, com uso de esfigmomanômetro aneróide padrão. Foram definidas como tabagistas as pacientes com o hábito de fumar diariamente, não importando o número de cigarros fumados. Foram consideradas ativas as mulheres que praticavam exercícios físicos aeróbicos de intensidade moderada, pelo menos 30 minutos, de três a cinco vezes na semana (90 - 150min/sem) ou exercícios de resistência três dias por semana. Foram consideradas com SM as mulheres que apresentavam três ou mais critérios diagnósticos propostos pelo *US National Cholesterol Education Program / Adult Treatment Panel III* (NCEP-ATP III) (35): circunferência da cintura (CC) > 88 cm; triglicerídeos (TG) $\geq$ 150 mg/dL; HDL colesterol < 50 mg/dL; pressão arterial sistêmica $\geq$ 130/85 mmHg; glicose $\geq$ 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 a mensuração do peso foi utilizada balança antropométrica eletrônica, tipo plataforma

da marca Filizola®, graduada a cada 100g, capacidade até 150 kg, com precisão de 0,1 kg, com a paciente descalça e mínimo de roupa. A estatura foi determinada em estadiômetro vertical afixado a balança, com precisão de 0,1cm, com a paciente em posição ortostática, com braços ao lado do corpo, cabeça orientada à frente, descalça, mantendo os pés juntos e em inspiração profunda. Foram empregados os critérios da *World Health Organization* de 2002 para classificação das pacientes, conforme o IMC: $\leq 24,9 \text{ kg/m}^2$ normal, de 25 a $29,9 \text{ kg/m}^2$ sobrepeso e $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ obesidade. Para a medida da circunferência da cintura foi empregado o ponto médio entre a última costela e a crista ilíaca, por meio de fita métrica inextensível milimetrada e com escala de 0,5cm, da marca Lange®, com a paciente em posição ortostática; sendo considerada aumentada a medida acima de 88 cm (obesidade abdominal) (35).

Análise Bioquímica

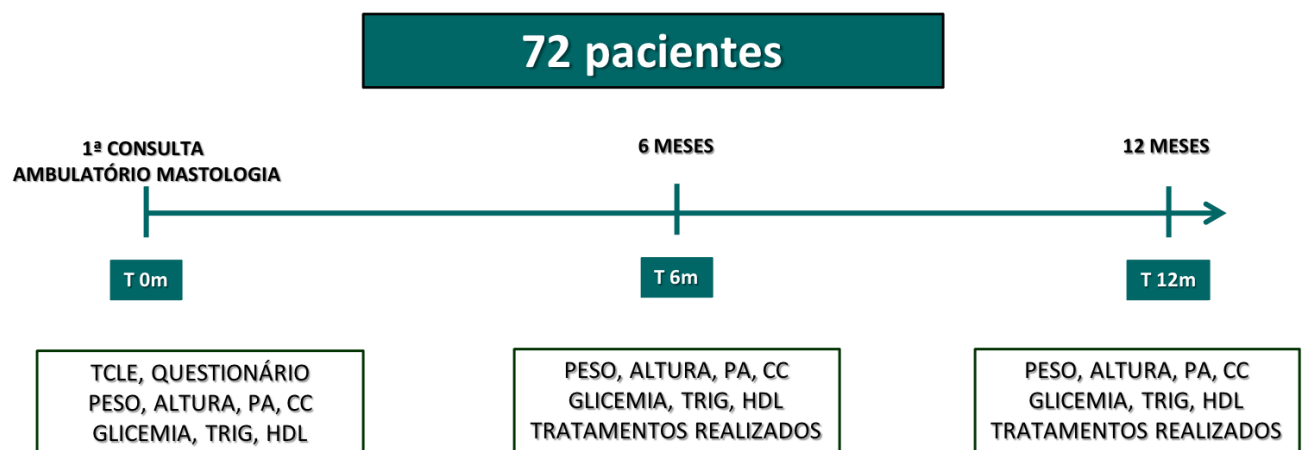
Para a realização dos exames laboratoriais, as pacientes foram orientadas a realizar jejum de 12 horas. Por meio de punção venosa, em sistema fechado a vácuo (*Vacutainer®*, *England*) foram obtidos 10 ml de sangue diretamente em tubos a seco (10 ml) com gel separador de soro. Ao final de cada coleta foram centrifugadas por 10 min (3.000 rpm). O tubo com o soro obtido seguiu para dosagens bioquímicas imediatas. Foi realizada avaliação do perfil lipídico e glicídico pela mensuração do colesterol total (CT), HDL, LDL, triglicerídeos (TG) e glicose. Todas as dosagens sanguíneas foram realizadas na primeira consulta e repetidos após 6 e 12 meses.

As mensurações de CT, HDL, TG e glicose foram processadas pelo analisador bioquímico automático RAXT (*Technicon®*, *USA*) e quantificadas pelo método colorimétrico, utilizando reagentes comerciais específicos (*Sera-Pak®*, *Bayer*, *USA*). O

método é linear até 800mg/dL para TG e 900mg/dL para CT. O LDL foi calculado pela fórmula de Friedewald, que apresenta limitação de uso quando valores de TG ultrapassam 400mg/dL. O LDL foi obtido subtraindo-se o valor do CT da soma do HDL e do TG dividido por cinco. Os valores considerados ótimos foram: CT <200 mg/dL, HDL >50mg/dL, LDL <100 mg/dL, TG <150 mg/dL e glicose <100mg/dL (35). Todos os procedimentos foram realizados na primeira consulta e repetidos após 6 e 12 meses.

Todas as avaliações clínicas e laboratoriais foram realizadas no momento do diagnóstico (T0m), e repetidas após 6 meses (T6m) e 12 meses (T12m) (Figura 1).

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



Anatomopatológico e Imunohistoquímica

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

hormonal (receptor de estrogênio, RE; receptor de progesterona, RP), *status* do receptor do fator de crescimento epidérmico humano-2 (HER2), atividade proliferativa epitelial (Ki67), estágio do tumor, e tratamentos realizados (cirurgia, radioterapia, quimioterapia e endocrinoterapia). O diâmetro do tumor foi obtido a partir dos laudos histopatológicos; e o grau histológico graduado em grau I (bem diferenciado), II (moderadamente diferenciado) e III (indiferenciado), de acordo com o método proposto por Elston & Ellis (49), que utiliza como critérios os aspectos arquiteturais, o grau de diferenciação nuclear e o índice mitótico. O estadiamento patológico do tumor foi definido de acordo com a 6ª edição do *American Joint Committee on Cancer* (AJCC), sistema TNM (tamanho do tumor, *status* linfonodal, metástase), sendo: estágio 0 (TisN0M0), estágio I (T1N0M0), estágio IIA (T0N1M0, T1N1M0 e T2N0M0), estágio IIB (T2N1M0 e T3N0M0), estágio IIIA (T0N2M0, T1N2M0, T2N2M0, T3N1M0 e T3N2M0), estágio IIIB (T4N0M0, T4N1M0 e T4N2M0), estágio IIIC (qualquer TN3M0) e estágio IV (qualquer T qualquer N M1) (50).

O perfil de RE, RP, HER e Ki67 foi determinado pela técnica de imunohistoquímica (IQ) utilizando blocos de tecido, segundo recomendação dos Kits empregados (DakoCytomation®, Glostrup, Denmark). Após avaliação imunohistoquímica, os tumores foram agrupados em nenhum, baixa, média ou alta expressão de RE, RP e Ki67, utilizando intervalos de 0-1%, 2-10%, 11-50% e 51-100% de núcleos positivos. Para os receptores de estrogênio e progesterona foram considerados positivos quando houve marcação nuclear em mais de 1% das células tumorais (51). Para o Ki67, como não existe consenso na literatura em relação à positividade, foi considerado positivo se mais de 14% das células tumorais estivessem marcadas (52). Para análise do HER2 foi utilizado critérios da ASCO (53), sendo 0 sem

marcação de membrana, 1+ marcação parcial de membrana, 2+ marcação completa de membrana, fraca ou moderada em mais de 10% das células tumorais e 3+ marcação completa e intensa de membrana em mais de 10% das células tumorais. A amplificação do gene HER2 foi testada por hibridação *in situ* fluorescente (FISH) quando a imunohistoquímica resultou em escore 2+ (54).

Análise Estatística

A partir dos dados foram construídas tabelas das variáveis clínicas e dos parâmetros avaliados. As variáveis foram analisadas quanto à normalidade de distribuição pelo Teste de Shapiro-Wilk e a homogeneidade pelo Teste de Levene. Para as variáveis quantitativas foi testada a normalidade pelo teste de Komolgorov-Smirnov e como estas não aderiram à curva normal foi aplicado o teste não paramétrico de Friedman. Quando a variável apresentou diferença estatisticamente significativa, utilizou-se o teste post-hoc de Dunn. Para análise dos dados foi calculada média e desvio-padrão para variáveis quantitativas e frequência e porcentagem para variáveis qualitativas. Para as variáveis qualitativas, a análise quanto a variação segundo os tempos (diagnóstico/T0, 6 meses/T6m e 1 ano/T12m) foi realizada pelo teste de McNemar. Na associação entre a frequência das características categóricas foi empregado o Teste do Qui-quadrado de tendência. Em todos os testes foi adotado o nível de significância de 5% ou o p-valor correspondente. As análises foram realizadas utilizando-se o programa *Statistical Analyses System* (SAS), versão 9.4, pelo Escritório de Apoio à Pesquisa (EAP) da Faculdade de Medicina de Botucatu, que conduziu os procedimentos estatísticos.

4. RESULTADOS

4.1. Artigo Original

**Avaliação da Síndrome Metabólica e Obesidade em Mulheres com
Câncer de Mama Submetidas a Avaliação Interdisciplinar.
Uma Coorte Prospectiva.**

*Evaluation of Metabolic Syndrome and Obesity in Breast Cancer Survivors Subjected to
Interdisciplinary Approach. A Prospective Cohort Study.*

Prado V, Buttros DAB, Nahas EAP.

Resumo

Objetivo: Avaliar ocorrência da síndrome metabólica e de seus componentes e da obesidade durante o primeiro ano após o diagnóstico do câncer de mama em mulheres submetidas à avaliação interdisciplinar.

Métodos: Estudo clínico prospectivo, que incluiu 72 mulheres com idade ≥ 40 anos, diagnóstico histológico recente de câncer de mama, sem doença metastática e sem doença cardiovascular (DCV) estabelecida, atendidas em centro único especializado com abordagem interdisciplinar (mastologista, nutricionista e psicológico). Foram realizadas análises clínicas, antropométricas e bioquímicas. Foram consideradas com SM, mulheres que apresentaram três ou mais critérios diagnósticos: circunferência da cintura (CC) $>88\text{cm}$; triglicerídeos $\geq 150\text{mg/dL}$; HDL $<50\text{mg/dL}$; pressão arterial $\geq 130/85\text{mmHg}$; glicose $\geq 100\text{mg/dL}$. Obesidade foi considerada quando índice de massa corporal (IMC) $>30\text{kg/m}^2$ e obesidade abdominal com CC $>88\text{cm}$. As avaliações foram realizadas em três momentos: primeira consulta oncológica (T0m), seis meses (T6m) e 12 meses (T12m). As pacientes foram submetidas a acompanhamento interdisciplinar (nutricional e psicológico) conforme a rotina do serviço. Para análise estatística foram empregados o teste de McNemar na comparação entre os momentos e teste Qui-quadrado de tendência.

Resultados: A média de idade das pacientes incluídas foi de $58,4 \pm 10,7$ anos, com 83,3% na pós-menopausa. Na avaliação da SM, IMC e CC, não foi observada diferença na ocorrência entre os momentos. Na comparação dos critérios quantitativos individuais da SM houve diferença estatística nos valores de triglicerídeos e glicemia. Foi observado aumento dos valores médios de triglicerídeos, 121mg/dL , $139,4\text{mg/dL}$ e $148,46\text{mg/dL}$ ($p=0,003$) e, redução nos valores médios da glicemia, $106,6\text{mg/dL}$,

100,46mg/dl e 98,96mg/dl ($p=0,004$), nos momentos T0m, T6m e T12m respectivamente.

Conclusão: Mulheres com câncer de mama submetidas a avaliação interdisciplinar não apresentaram aumento na ocorrência de SM e na obesidade durante o primeiro ano após o diagnóstico do câncer. Entre os componentes da SM, observou-se redução nos valores de glicemia e aumento nos valores de triglicerídeos.

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

Abstract

Objective: To assess the occurrence of the metabolic syndrome and its components and obesity during the first year after the diagnosis of breast cancer in women undergoing interdisciplinary evaluation.

Methods: Prospective clinical study, which included 72 women aged ≥ 40 years, recent histological diagnosis of breast cancer, without metastatic disease and without established cardiovascular disease (CVD), attended at a single specialized center with an interdisciplinary approach (medical, nutritionist and psychological). Clinical, anthropometric and biochemical analyzes were performed. Women with MS were considered to have three or more diagnostic criteria: waist circumference (WC) > 88 cm; triglycerides ≥ 150 mg/dL; HDL < 50 mg/dL; blood pressure $\geq 130/85$ mmHg; glucose ≥ 100 mg/dL. Obesity was considered when body mass index (BMI) > 30 kg/m² and abdominal obesity with WC > 88 cm. The evaluations were carried out in three moments: first cancer consultation (T0m), six months (T6m) and 12 months (T12m).

The patients underwent interdisciplinary monitoring (nutritional and psychological) according to the routine of the service. For statistical analysis, the McNemar test was used to compare the moments and the Chi-square test of trend.

Results: The mean age of the patients included was 58.4 ± 10.7 years, with 83.3% in the post-menopause. In the assessment of MS, BMI and WC, there was no difference in the occurrence between the moments. When comparing the individual quantitative criteria of MS, there was a statistical difference in the values of triglycerides and glycemia. An increase in the mean triglyceride values was observed, 121mg/dl, 139.4 mg/dl and 148.46 mg/dl ($p = 0.003$) and a reduction in the mean blood glucose values, 106.6 mg/dl, 100.46 mg/dl and 98.96 mg/dl ($p = 0.004$), at moments T0m, T6m and T12m respectively.

Conclusion: Women with breast cancer submitted to interdisciplinary evaluation did not show an increase in the occurrence of MS and obesity during the first year after the cancer diagnosis. Among the components of MS, there was a reduction in blood glucose values and an increase in triglyceride values.

Keywords: Breast cancer; Metabolic syndrome; Obesity; Interdisciplinary team

Introdução

O conceito de longevidade em pacientes tratadas de câncer de mama está bem estabelecido, sendo necessário estratégias para melhora da qualidade de vida, controle das complicações e prevenção da morte por causas gerais e oncológicas. Mulheres com tumores luminais tratadas com endocrinoterapia em estágio inicial da doença têm excelente prognóstico em 20 anos (1). Com o aumento da sobrevida, a

morte por outras causas se torna realidade, tendo a doença cardiovascular (DCV) relevância nesse cenário (2-4). Recente estudo observacional, avaliando desfechos cardiovasculares em cerca de meio milhão de mulheres norte-americanas na pós-menopausa, com e sem câncer de mama, observou risco aumentado de arritmia, insuficiência cardíaca, pericardite e trombose venosa profunda, que persistiram em até 5 anos após o diagnóstico. Os autores concluíram que mulheres com histórico de câncer de mama apresentaram risco aumentado para DCV quando comparadas às mulheres sem câncer (3). Buttros et al., avaliando mulheres na pós-menopausa tratadas de câncer de mama comparadas a mulheres sem câncer, observaram aumento significativo de risco para síndrome metabólica (SM), obesidade abdominal, doença aterosclerótica, diabetes e hipertrigliceridemia. Todos considerados importantes fatores de risco para DCV em mulheres tratadas de câncer de mama na pós-menopausa (4).

A SM é definida por um conjunto de fatores de riscos metabólicos que incluem obesidade abdominal, dislipidemia, hipertensão arterial e hiperglicemia e que aumentam significativamente o risco de infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral e câncer de mama (5,6,7). Mulheres tratadas de câncer de mama e que apresentam SM possuem pior sobrevida geral e livre de doença (8,9). Recente estudo observacional italiano comparou mulheres com câncer de mama, com e sem SM, e observou que a SM foi fator de risco para menores sobrevida livre de doença, sobrevida específica pelo câncer de mama e sobrevida global. O mesmo ocorreu com as mulheres sem diagnóstico da SM, porém que apresentavam 1 ou 2 critérios da síndrome (8). Outro estudo observacional, avaliando cerca de 9 mil mulheres com câncer de mama inicial, demonstrou que todos os componentes da SM obtiveram

correlação estatística com as mortes por DCV e a obesidade abdominal com a mortalidade específica por câncer de mama (2).

Neste contexto, é importante o entendimento da importância do controle do peso corporal e melhora da saúde metabólica em mulheres tratadas de câncer de mama. Metanálise da *Cochrane Library* avaliou o manejo do peso corporal em mulheres com sobrepeso e obesidade tratadas de câncer de mama. Os autores concluíram que intervenções interdisciplinares (incluindo suporte físico, nutricional e psicológico) apresentaram maior impacto na redução do peso corporal, com consequente diminuição do índice de massa corporal (IMC) e da CC e, melhora da qualidade de vida (9). O *National Comprehensive Cancer Network 2021* (NCCN) sugere que todos os pacientes oncológicos devem ser encorajados a atingir e manter um adequado IMC (10). Estudo que avaliou a ação da equipe interdisciplinar em 13.722 mulheres com câncer de mama concluiu que a introdução de cuidados em equipe foi associada à melhora da sobrevida das pacientes (11). Assim, o trabalho em equipe interdisciplinar é fundamental para o sucesso do tratamento oncológico.

O presente estudo objetivou avaliar ocorrência da SM e de seus componentes e da obesidade durante o primeiro ano após o diagnóstico do câncer de mama em mulheres submetidas à avaliação interdisciplinar.

Métodos

Desenho do Estudo e Seleção da Amostra

Trata-se de estudo clínico prospectivo realizado entre agosto de 2019 a dezembro de 2020, no Centro de Especialidades e Apoio Diagnóstico (CEAD) da Fundação Municipal de Saúde do município de Rio Claro/SP. Foi utilizada amostragem

voluntária não probabilística. Foram incluídas todas as pacientes atendidas no período do estudo com: (1) idade ≥ 40 anos; (2) diagnóstico recente histológico de câncer de mama; (3) estágio I, II e III; (4) sem DCV estabelecida; (5) atendidas pelo Sistema Único de Saúde (SUS); (6) e que aceitaram participar do estudo. As mulheres foram avaliadas em três momentos: no diagnóstico/primeira consulta (T0m) e após seis meses (T6m) e 12 meses (T12m). Todas as avaliações foram realizadas pelo mesmo pesquisador (Prado, V). Para todas as pacientes selecionadas foram esclarecidos os objetivos e procedimentos a que seriam submetidas, e solicitadas às assinaturas do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da FMB- UNESP.

Abordagem Interdisciplinar

Todas as mulheres com diagnóstico de câncer de mama foram atendidas pela equipe interdisciplinar do CEAD durante todo o seguimento do estudo, conforme rotina do serviço, sem intervenção específica para este estudo. A equipe foi composta por: 1- mastologista, responsável pelas consultas no momento do diagnóstico e durante o tratamento oncológico; 2- nutricionista, que realizou avaliação nutricional e orientação alimentar; 3- psicóloga, que realizou o acolhimento do impacto do diagnóstico do câncer e o entendimento do processo de descobrimento da doença.

Dados Clínicos

Foram coletados por meio de entrevista individual os seguintes dados: idade, idade e tempo de menopausa, paridade, tabagismo, uso prévio de terapia hormonal da menopausa (THM), antecedentes familiares de DCV, antecedentes pessoais de

hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes, dislipidemias, frequência de atividade física e pressão arterial. Foram definidas como tabagistas as pacientes com o hábito de fumar diariamente, não importando o número de cigarros fumados. Foram consideradas ativas as mulheres que praticavam exercícios físicos aeróbicos de intensidade moderada, pelo menos 30 minutos, de três a cinco vezes na semana (90 - 150min/sem) ou exercícios de resistência três dias por semana. Foram consideradas com SM as mulheres que apresentavam três ou mais critérios diagnósticos propostos pelo *US National Cholesterol Education Program / Adult Treatment Panel III* (NCEP-ATP III) (12): circunferência da cintura (CC) > 88 cm; triglicerídeos (TG) $\geq$ 150 mg/dL; HDL colesterol < 50 mg/dL; pressão arterial sistêmica $\geq$ 130/85 mmHg; glicose $\geq$ 100 mg/dL ou sob terapia. Foram obtidos os seguintes dados para avaliação antropométrica: peso, altura, índice de massa corpórea (IMC=peso / altura²) e circunferência da cintura (CC). Foram empregados os critérios da *World Health Organization* de 2002 para classificação das pacientes, conforme o IMC: $\leq$ 24,9 kg/m² normal, de 25 a 29,9 kg/m² sobrepeso e $\geq$ 30 kg/m² obesidade. Para a medida da circunferência da cintura foi empregado o ponto médio entre a última costela e a crista ilíaca, com a paciente em posição ortostática; sendo considerada aumentada a medida acima de 88 cm (obesidade abdominal) (12). Todas as avaliações clínicas foram realizadas no momento do diagnóstico (T0m), e repetidas após 6 meses (T6m) e 12 meses (T12m).

Análise Bioquímica

Foi realizada avaliação do perfil lipídico e glicídico pela mensuração do colesterol total (CT), HDL, LDL, triglicerídeos (TG) e glicose. Todas as dosagens foram realizadas na primeira consulta e repetidos após 6 e 12 meses. As mensurações de CT,

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

Anatomopatológico e Imunohistoquímica

A partir da análise dos prontuários foram obtidos os seguintes dados: diagnóstico histopatológico do câncer de mama, grau histológico, *status* de receptor hormonal (receptor de estrogênio, RE; receptor de progesterona, RP), *status* do receptor do fator de crescimento epidérmico humano-2 (HER2), atividade proliferativa epitelial (Ki67), estágio do tumor, e tratamentos realizados (cirurgia, radioterapia, quimioterapia e endocrinoterapia). O diâmetro do tumor foi obtido a partir dos laudos histopatológicos e o tumor graduado em grau I (bem diferenciado), II (moderadamente diferenciado) e III (indiferenciado). O estadiamento patológico do tumor foi definido de acordo com a 6ª edição do *American Joint Committee on Cancer* (AJCC), sistema TNM (tamanho do tumor, *status* linfonodal, metástase) (13).

Análise Estatística

A partir dos dados foram construídas tabelas das variáveis clínicas e dos parâmetros avaliados. As variáveis foram analisadas quanto à normalidade de distribuição pelo Teste de Shapiro-Wilk e a homogeneidade pelo Teste de Levene. Para as variáveis quantitativas foi testada a normalidade pelo teste de Komolgorov-Smirnov e como estas não aderiram à curva normal foi aplicado o teste não paramétrico de Friedman. Quando a variável apresentou diferença estatisticamente significativa, utilizou-se o teste post-hoc de Dunn. Para análise dos dados foi calculada média e desvio-padrão para variáveis quantitativas e frequência e porcentagem para variáveis qualitativas. Para as variáveis qualitativas, a análise quanto a variação segundo os tempos (diagnóstico/T0, 6 meses/T6m e 1 ano/T12m) foi realizada pelo Teste de McNemar. Na associação entre a frequência das características categóricas foi empregado o Teste do Qui-quadrado de tendência. Em todos os testes foi adotado o nível de significância de 5% ou o p-valor correspondente. As análises foram realizadas utilizando-se o programa *Statistical Analyses System* (SAS), versão 9.4, pelo Escritório de Apoio à Pesquisa (EAP) da Faculdade de Medicina de Botucatu, que conduziu os procedimentos estatísticos.

Resultados

No período do estudo, um total de 81 mulheres com câncer de mama foram incluídas. Entre estas, 72 pacientes realizaram as coletas de 6 e 12 meses (**Figura 1**). As características clínicas e oncológicas das mulheres com diagnóstico recente de câncer de mama (n=72) estão representadas nas Tabelas 1 e 2. Observou-se média de idade de $58,4 \pm 10,7$ anos e com 83,3% das pacientes na pós-menopausa. As pacientes

em média eram sobrepeso (IMC 25.0-29.9 kg/m²), com CC elevada (> 88cm) e valores basais de colesterol total, LDL e glicose acima dos desejáveis (**Tabela 1**). Apenas 23,6% relatou uso prévio de terapia de hormonal da menopausa, 87,5% referiu não realizar atividade física regular e 18% era tabagista (dados não demonstrados).

Observou-se maior proporção de mulheres com fatores de bom prognóstico oncológico para o câncer de mama. O perfil mais prevalente foi de doença em estágio inicial (94.4% estágio I e II), tumores de até 2cm (56.94%), axila negativa (72.2%), receptores hormonais positivo (79.1% RE e 72.2% RP) e HER2 negativo (86.1%). Em relação aos tratamentos realizados, 73.6% das pacientes foram submetidas a cirurgia conservadora, 58.3% realizaram quimioterapia e 78% radioterapia (**Tabela 2**). Em relação à endocrinoterapia, 64% estavam em vigência do tratamento na última avaliação (T12m).

Na avaliação da SM, não foi observado diferenças na ocorrência entre os três momentos. No momento do diagnóstico, 37.5% das pacientes apresentavam SM, 43% aos 6 meses e 44.4% aos 12 meses 44.4% (p=0.332). Da mesma maneira, quatro componentes da SM (CC, HDL, pressão arterial sistêmica e glicemia) não apresentaram diferença quando comparados entre os momentos, com exceção da hipertrigliceridemia que apresentou aumento na ocorrência, de 25% em T0 para 44.4% em T12m (p<0.05) (**Tabela 3**).

Na comparação quantitativa dos critérios clínicos e laboratoriais entre os três momentos de avaliação das pacientes, observou-se diferença estatística nos critérios triglicerídeos e glicemia (**Tabela 4**). Em relação aos triglicerídeos, observou-se aumento dos valores médios nos três momentos, de 121 mg/dL em T0, 139.4 mg/dL em T6m e 148.4 mg/dL em T12 (p=0.001) (**Figura 2**). A análise da glicemia demonstrou

diminuição dos valores médios, de 106.6 mg/dL em T0m, 100.4 mg/dL em T6m e 98.9 mg/dL em T12 ($p=0.005$) (**Figura 3**). Os demais critérios clínicos e laboratoriais não apresentaram diferença estatística (**Tabela 4**).

Não houve associação significativa dos tratamentos oncológicos (cirurgia, quimioterapia, endocrinoterapia e radioterapia) com os desfechos metabólicos avaliados (dados não demonstrados).

Figura 1- Fluxograma das mulheres incluídas no estudo.

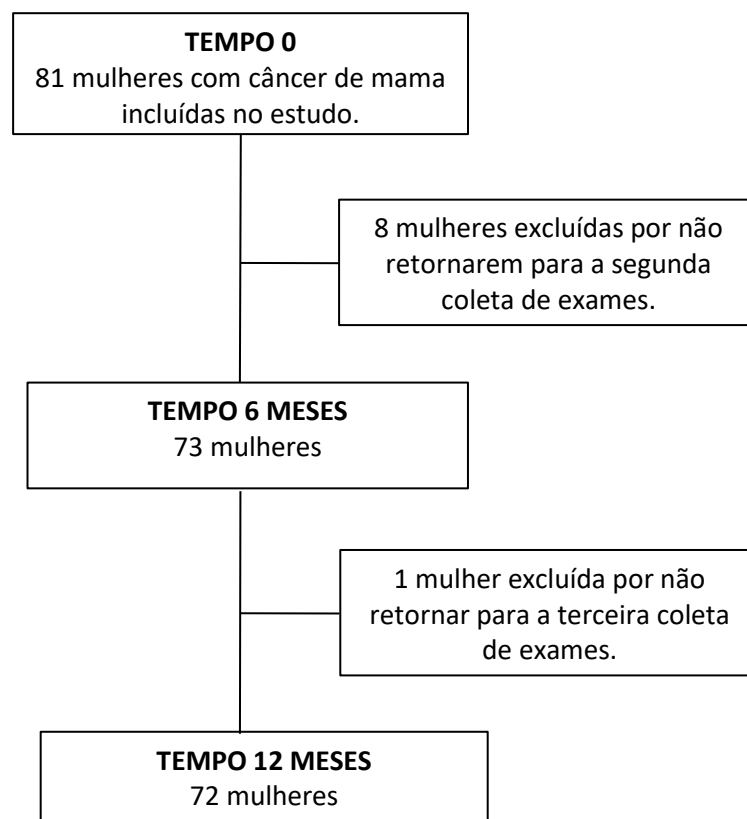


Tabela 1. Características clínicas iniciais descritivas das 72 mulheres com câncer de mama.

Parâmetros	Média	Desvio padrão
Idade, anos	58.4	10.7
Idade da menopausa, anos	48.6	3.8
Tempo de menopausa, anos	13.1	8.8
Peso, kg	72.9	15.4
Altura, m	1.6	0,1
IMC, Kg/m ²	28.9	6.1
CC, cm	97.2	13.2
PAS, mmHg	132.7	15.4
PAD, mmHg	82.2	10.9
Colesterol total, mg/dL	203.1	36.1
HDL, mg/dL	56.2	13.2
LDL, mg/dL	124.7	30.0
Triglicerídeos, mg/dL	121.0	50.7
Glicose, mg/dL	106.6	28.0

IMC, índice de massa corpórea, CC, circunferência da cintura; PAS, pressão arterial sistólica; PAD, pressão arterial diastólica; HDL, lipoproteína de alta densidade; LDL, lipoproteína de baixa densidade.

Tabela 2. Características oncológicas descritivas das 72 mulheres com câncer de mama.

Parâmetros	Frequência (n)	%
Estádio I	33	45.83
Estádio II	35	48.61
Estádio III	4	5.56
Tamanho tumoral		
até 2cm	45	56.94
>2cm e ≤5cm	26	36.11
Maior 5cm	5	6.94
Linfonodo axilar negativo	52	72.22
RE+	57	79.17
RP+	52	72.22
HER 2-	62	86.11
Ki67 < 14%	50	69.44
Cirurgia Conservadora	53	73.61
Mastectomia	19	26.39
Quimioterapia	42	58.33
Endocrinoterapia	50	69.44
Radioterapia	56	77.78

RE+, receptor de estrogênio positivo; RP+, receptor de progesterona positivo; HER 2-, ausência de expressão do receptor do fator de crescimento epidérmico humano-2; Ki67, atividade proliferativa epitelial.

Tabela 3 – Comparação na ocorrência da síndrome metabólica e seus componentes entre os três momentos de avaliação das 72 mulheres com câncer de mama.

Características	Momentos Comparados			com menor valor de <i>p</i>	<i>p</i>
	T0m	T6m	T12m		
Síndrome Metabólica				T0m-T12m	0.332
sim	27 (37.5)	31 (43)	32 (44.4)		
não	45 (62.5)	41 (57)	40 (55.6)		
CC > 88cm				T0m-T12m	0.125
sim	53 (73.6)	58 (80.5)	57 (79.1)		
não	19 (26.4)	14 (19.5)	15 (20.9)		
PA ≥ 130X85mmHg				T6m-T12m	0.167
sim	47 (65.2)	40 (55.5)	47 (65.2)		
não	25 (34.8)	32 (44.5)	25 (34.8)		
TG ≥ 150mg/dL				T0m-T12m	0.003
sim	18 (25)	26 (36.1)	32 (44.4)		
não	54 (75)	48 (63.8)	40 (55.6)		
Glicemia ≥ 100mg/dL				T0m-T12m	0.302
sim	33 (45.8)	29 (40.2)	28 (38.8)		
não	39 (54.2)	43 59.8	44 (61.2)		
HDL < 50mg/dL				T6m-T12m	0.648
sim	29 (40.2)	29 (40.2)	26 (36.1)		
não	43 (59.8)	43 (59.8)	46 (63.9)		

Valores expressos em número absoluto (%). T0m, momento do diagnóstico; T6m, 6 meses; T12m, 12 meses; CC, circunferência da cintura; PA, pressão arterial; TG, triglicerídeos; HDL, *high-density lipoprotein cholesterol*.

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

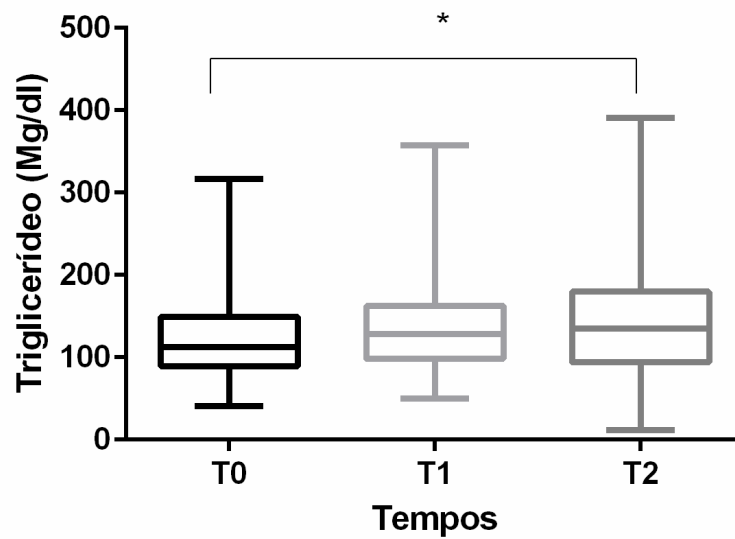
Tabela 4. Comparação das características clínicas e laboratoriais entre os três momentos de avaliação das 72 mulheres com câncer de mama.

Características	T0m	T6 m	T12 m	Valor de <i>p</i>
Peso, Kg	72.9 (15)	72.6 (14.7)	73.0 (15.3)	0.728
IMC, Kg/m ²	28.9 (6.1)	28.8 (5.7)	28.8 (5.9)	0.842
CC, cm	97.2 (13.2)	97.1 (12.1)	96.6 (12.6)	0.683
CT, mg/dL	203.1 (36.1)	207.3 (39.9)	201.3 (40.4)	0.348
HDL, mg/dL	56.2 (13.1)	55.9 (18.1)	56.8 (14.5)	0.894
TRIG, mg/dL	121.0 (139.4)	139.4 (61.3)	148.4 (68.7)	0.001
GLIC, mg/dL	106.6 (28)	100.4 (22.8)	98.9 (18.6)	0.005
PAS, mmHg	132.7 (15.4)	130.6 (17.6)	132.2 (15.5)	0.432
PAD, mmHg	82.2 (10.8)	81.4 (9.9)	83.6 (9.54)	0.156

Valores expressos em média (desvio padrão). T0m, momento do diagnóstico; T6m, 6 meses; T12m, 12 meses; IMC, índice de massa corporal; CC, circunferência da cintura; CT, colesterol total; HDL, *high-density lipoprotein*; TRIG, triglicérides; GLIC, glicemia; PAS, pressão arterial sistólica; PAD, pressão arterial diastólica.

* Diferença significativa se $P < 0,05$ (Teste de McNemar)

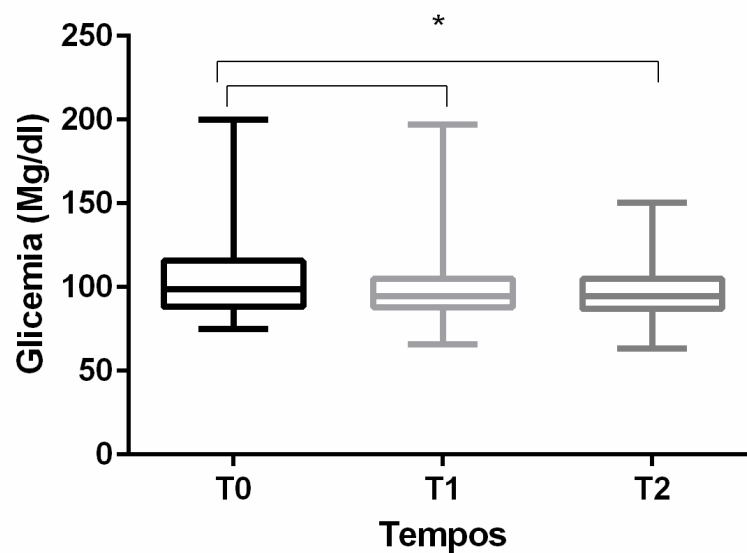
Figura 2 - Comparação entre os três momentos de avaliação das 72 mulheres com câncer de mama, segundo variável triglicerídeo.



T0m, momento do diagnóstico; T6m, 6 meses; T12m, 12 meses

* $p=0.001$ (Teste de McNemar)

Figura 3 - Comparação entre os três momentos de avaliação das 72 mulheres com câncer de mama, segundo variável glicemia.



T0m, momento do diagnóstico; T6m, 6 meses; T12m, 12 meses

* $p=0.005$ (Teste de McNemar)

Discussão

No presente estudo, mulheres com diagnóstico recente de câncer de mama, que receberam atendimento médico, nutricional e psicológico durante o primeiro ano de tratamento oncológico, apresentaram grandes benefícios em relação à saúde metabólica. Além da diminuição significativa dos níveis séricos da glicose ($p < 0.05$), não apresentaram aumento na ocorrência da síndrome metabólica, ganho de peso e obesidade abdominal. Em contrapartida, observou-se aumento das concentrações de triglicerídeos e da hipertrigliceridemia ($\geq 150\text{mg/dl}$) no decorrer do primeiro ano ($p < 0.05$).

A SM é considerada como fator de risco para mal prognóstico em mulheres tratadas de câncer de mama, com piora da sobrevida global e específica (8). Em recente publicação, Buono *et al* observaram por 10 anos 717 mulheres com câncer de mama inicial, divididas em dois grupos: 173 com SM (principal) e 544 sem SM (controle). Apesar dos grupos não serem pareados por idade, sendo o grupo principal formado por 87.9% de mulheres na pós-menopausa versus 49.8% no grupo controle, a SM demonstrou correlação estatística com a pior prognóstico. Ter SM reduziu a sobrevida geral (OR: 3.01, IC:95% 1.72-5.28) e específica por câncer de mama (OR: 3.16, IC:95% 1.64-6.07). O estudo comprovou que os componentes da SM também apresentaram correlação com pior sobrevida. Com exceção do HDL $< 50\text{mg/dl}$, todos os outros componentes se correlacionaram significativamente com a pior sobrevida geral e específica por câncer de mama (8).

Em nosso estudo, 37.5% das mulheres apresentaram SM no momento do diagnóstico do câncer de mama, sendo que após 12 meses a ocorrência da SM foi de 44.4% ($p > 0.05$). A obesidade abdominal e a hipertensão arterial foram os

componentes da SM mais prevalentes durante todo o período estudado, sendo observados no momento inicial e final em 73.6% e 65.2% das participantes, e 79.1% e 65.2%, respectivamente (ambos com $p>0.05$). Nossos achados estão em conformidade com os apresentados por Simon *et al.*, que avaliando 8641 mulheres com câncer de mama, encontraram que a obesidade abdominal e a hipertensão arterial foram os critérios mais prevalentes entre as mulheres participantes (2).

Nesta pesquisa, as mulheres tratadas de cancer de mama não apresentaram ganho de peso nem aumento da circunferência da cintura durante o primeiro ano de seguimento. A obesidade tem correlação com a piora do prognóstico em mulheres com câncer de mama. Chan *et al.* avaliaram o risco de morte de 213 mil mulheres com câncer de mama, levando-se em consideração o IMC no momento do diagnóstico. Demonstraram que mulheres com IMC $> 30\text{kg/m}^2$ (obesas) têm maior risco de morte quando comparadas às mulheres com IMC entre 20 e 25kg/m^2 (não obesas) (OR: 1.41, IC: 95%, 1.29–1.53). Considerando o *status* menopausal, quando a obesidade esteve presente no momento do diagnóstico do câncer de mama, mulheres na pré-menopausa apresentaram maior risco de morte a longo prazo do que mulheres na pós-menopausa (OR: 1.75, IC 1.26–2.41 vs OR: 1.34, IC:95%, 1.18–1.53). Os autores observaram que o risco de morte por qualquer causa em mulheres obesas é cumulativo em relação ao tempo (14).

Entre as nossas pacientes, com 83,3% na pós-menopausa, a média do IMC durante o período avaliado se enquadra na classificação de sobrepeso, sendo 28.9kg/m^2 em T0m e 28.8kg/m^2 após 1 ano. Nossos dados estão em concordância com a publicação de Simon *et al.* que também observaram que a maioria das mulheres estudadas apresentavam IMC entre 25 e 30kg/m^2 (2). A obesidade abdominal,

definida como circunferência da cintura > 88cm, também é considerada um fator de risco de mal prognóstico em mulheres com câncer de mama. Buono *et al.* demonstram pior sobrevida global (OR: 2.34, IC:95% 1.32-4.14) e sobrevida específica (OR: 3.24, IC:95% 1.64-6.41) em mulheres com câncer de mama e obesidade abdominal (8). Nossos dados demonstram que as mulheres não apresentaram aumento significativo da circunferência da cintura durante o seguimento, embora a maioria apresentava obesidade abdominal no momento do diagnóstico (73.6%) e no final do estudo (79.1%) ($p>0.05$).

Outro fator importante relacionado à saúde metabólica é o diabetes. Metanálise avaliando o impacto do diabetes no prognóstico de 49.000 mulheres tratadas de câncer de mama, observou que o diagnóstico de diabetes previo ao câncer de mama foi fator de risco para menor sobrevida global e sobrevida livre de doença (OR: 1.51, IC 95%: 1,34-1,70 e OR: 1.28, IC 95%: 1.09-1.50, respectivamente) (15). Esses resultados são semelhantes aos apresentados por Spalutto *et al.*, no *San Antonio Breast Cancer Symposium 2020 (SABCS/2020)*. Esse estudo populacional com mais de 86.000 participantes, com 1347 tratadas de câncer de mama, concluiu que o diabetes reduziu a sobrevida das mulheres com câncer de mama, principalmente mulheres negras e de baixa renda (16).

A hiperglicemia também apresenta correlação com a piora do prognóstico oncológico. Buono *et al.* demonstraram menor sobrevida global e sobrevida livre de doença em mulheres com câncer de mama portadoras de glicemia ≥ 110 mg/dL ($p=0.001$) (8). Nossos dados demonstraram resultados expressivos em relação à concentração sérica da glicose, com diminuição dos valores no decorrer de um ano de seguimento. No momento inicial, a média da glicemia foi de 106.6 mg/dL e ao final de

12 meses de 98.9 mg/dL ($p=0.005$). Quando considerado o valor alterado $\geq 100\text{mg/dl}$, não houve significância estatística na comparação entre os períodos. Embora o presente estudo não tenha realizado intervenção nutricional específica, acreditamos que as orientações nutricionais tenham tido impacto na diminuição da glicemia, uma vez que as mulheres também não aumentaram o peso e a circunferência da cintura no mesmo período.

A dislipidemia é uma característica da SM encontrada em pacientes obesas e diabéticas. Colesterol total elevado, hipertrigliceridemia e colesterol HDL diminuído foram associados a risco aumentado de câncer em 18%, 15% e 20%, respectivamente (17). Em mulheres tratadas de câncer de mama, a dislipidemia também se associa com pior prognóstico. Em estudos de mortalidade por câncer de mama, o uso de estatinas para o tratamento da dislipidemia demonstraram benefícios na sobrevida, sugerindo que o colesterol pode promover a progressão do tumor (18). O estudo *Women's Health Initiative* indicou que a administração de estatinas contribuiu de forma independente para a redução do câncer de mama em estágio avançado, especialmente para as pacientes com tumores que expressavam receptor estrogênico positivo (19). Em nosso estudo, avaliamos o HDL colesterol e os triglicerídeos. O HDL colesterol apresentou em média de 56.2mg/dL no momento do diagnóstico do câncer de mama, sem diferenças durante o período de seguimento. Em relação ao HDL $<50\text{mg/dl}$ (componente da SM) foi observado ocorrência de 40.2% no momento inicial e de 36.1% aos 12 meses, porém sem diferença estatística. Por outro lado, os triglicerídeos apresentaram alterações significativas no presente estudo. Tanto a concentração média, quanto os valores considerados alterados ($\geq 150\text{mg/dl}$) aumentaram durante o seguimento (ambos com $p<0.05$). O achado é discrepante em

relação aos demais encontrados. Enquanto de um lado houve diminuição da glicemia e manutenção do peso, da CC e do HDL, do outro observamos aumento dos valores de triglicerídeos.

Em nosso estudo houve aumento na ocorrência de hipertrigliceridemia entre as pacientes, de 25% no momento do diagnóstico para 44.4% ao final de um ano. Uma possível explicação para esse aumento dos triglicerídeos esteja nos tratamentos oncológicos realizados, especificamente a endocrinoterapia com tamoxifeno ou inibidor de aromatase. O tamoxifeno, como um modulador seletivo do receptor de estrogênio (SERM, *Selective Estrogen Receptor Modulator*), tem efeito favorável no perfil lipídico, com reduções entre 10 a 15% no colesterol sérico total e entre 15 a 22% no LDL-colesterol, mas sem alterações significativas no HDL-colesterol (20-23). Por outro lado, alguns estudos relataram aumentos nos valores de triglicerídeos em pacientes tratadas com tamoxifeno, com risco da hipertrigliceridemia (24,25). Os inibidores da aromatase (IA) por sua vez, por levar a paciente a um estado de hipoestrogenismo excessivo, apresentam correlação direta com o aumento no colesterol. Os estudos ATAC (26) e BIG I-98 (27) relataram uma maior incidência de hipercolesterolemia em pacientes tratadas com anastrozol e letrozol, respectivamente, quando comparadas a mulheres tratadas com tamoxifeno. Aproximadamente 70% das mulheres do nosso estudo foram tratadas com endocrinoterapia, sendo a maioria (83.3%) com IA por estarem na pós-menopausa. O anastrozol é o IA de escolha para iniciar a endocrinoterapia em mulheres na pós-menopausa no nosso serviço, e o tamoxifeno para mulheres na pré-menopausa. Embora não tenhamos encontrado relação significativa entre a endocrinoterapia e o aumento dos triglicerídeos,

acreditamos que o pequeno número da nossa amostra (72 mulheres) e o curto período de avaliação (1 ano) tenham influenciados nos nossos resultados.

Um outro dado relevante no presente estudo são os fatores de bom prognóstico oncológico das mulheres recrutadas. Aproximadamente 95% das participantes se encontravam nos estádios I e II no momento do diagnóstico do câncer de mama. Em relação aos fatores preditivos e prognósticos, a maioria apresentava positividade para RE e RP (79% e 72%, respectivamente) e com 86% HER-2 negativo. O estudo AMAZONA foi uma coorte retrospectiva que avaliou cerca de 2300 mulheres com câncer de mama de todas as regiões do Brasil (28). A taxa de mulheres com estágio inicial (I e II) foi de 76.8%, inferior ao encontrado em nosso estudo. Os fatores imunohistoquímicos também foram discrepantes, com 63.8% de positividade para RE, 54.9% para RP e 62.6% de negatividade para HER-2. Dados como o IMC e a SM não foram publicados no estudo AMAZONA (28).

A SM e a obesidade têm influência no perfil imunohistoquímico de mulheres com câncer de mama. No SABCS/2020, Motoki *et al.* demonstraram que mulheres com SM apresentaram maior proporção de tumores RP positivos ($p=0.006$) e HER-2 negativo ($p=0.034$) quando comparado às mulheres sem SM. Mulheres com obesidade abdominal também apresentaram maior ocorrência de tumores RP positivos ($p=0.049$). Nas pacientes obesas ($\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) foi observada maior ocorrência de tumores HER-2 negativos ($p=0.047$). Na análise multivariada, ajustada para idade, tempo de menopausa e IMC, foi observado maior risco para tumores do subtipo Luminal B HER-2 negativo entre as mulheres com SM (OR: 2.0, IC: 95% 1.03-3.89), obesas (OR: 2.03, IC: 95% 1.06-3.90) e com deposição central de gordura (OR: 1.96, IC 95% 1.01-4.03) (29). O achado de bom fator prognóstico na nossa população do estudo

reforça a necessidade de investir no estilo de vida saudável dessas mulheres, uma vez que o aumento da sobrevida oncológica faz com que o risco de morte por outras doenças aumente. Nesse cenário, a mortalidade por DCV se torna realidade e merece investimento por parte da equipe oncológica (2). No estudo de Simon *et al.*, das 8641 mulheres com câncer de mama inicial avaliadas, após o período de 11.2 anos de seguimento, 2181 pacientes foram a óbito sendo 28% por causas oncológicas e 21% por DCV (2).

O presente estudo apresenta algumas limitações, principalmente pelo número reduzido de pacientes, pelo fato de serem recrutadas em apenas um centro e pelo tempo de seguimento de um ano. Contudo, todas as mulheres foram submetidas a avaliação interdisciplinar, incluindo avaliação médica, nutricional e psicológica. Essa abordagem não foi interpretada como uma intervenção, pois trata-se da rotina do serviço em questão. Talvez, essa rotina interdisciplinar tenha trazido os bons resultados encontrados, como a melhora significativa da glicemia e a manutenção dos *status* da SM e IMC. Embora não dispomos em nosso serviço, acreditamos que a equipe teria maior eficácia com a inserção do educador físico na rotina das pacientes. A abordagem interdisciplinar é fundamental para a melhora da sobrevida e qualidade de vida das mulheres tratadas de câncer de mama (9,11).

Conclusão

Mulheres com câncer de mama submetidas a avaliação interdisciplinar não apresentaram aumento na ocorrência de SM e na obesidade durante o primeiro ano após o diagnóstico do câncer. Entre os componentes da SM, observou-se redução nos valores de glicemia e aumento nos valores de triglicerídeos.

Referências

1. Pan H, Gray R, Braybrooke J, Davies C, Taylor C, McGale P, et al. 20-Year Risks of Breast-Cancer Recurrence after Stopping Endocrine Therapy at 5 Years. *N Engl J Med*. 2017;377(19):1836-1846.
2. Simon MS, Beebe-Dimmer JL, Hastert TA, Manson JE, Cespedes Feliciano EM, Neuhouser ML, et al. Cardiometabolic risk factors and survival after breast cancer in the Women's Health Initiative. *Cancer*. 2018;124(8):1798-1807.
3. Matthews AA, Hinton SP, Stanway S, Lyon AR, Smeeth L, Bhaskaran K, et al. Risk of Cardiovascular Diseases Among Older Breast Cancer Survivors in the United States: A Matched Cohort Study. *J Natl Compr Canc Netw*. 2021;5:1-10.
4. Buttros DAB, Branco MT, Orsatti CL, Almeida-Filho BS, Nahas-Neto J, Nahas EAP. High risk for cardiovascular disease in postmenopausal breast cancer survivors. *Menopause*. 2019; 26(9):1024-1030.
5. Schneider JG, Tompkins C, Blumenthal RS, Mora S. The metabolic syndrome in women. *Cardiol Rev* 2006;14:286-91
6. Ninomyia JK, L'Italien G, Criqui MH, Whyte JL, Gamst A, Chen RS. Association of the metabolic syndrome with history of myocardial infarction and stroke in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Circulation*. 2004 Jan 6;109(1):42-6.
7. Esposito K, Chiodini P, Capuano A, Bellastella G, Maiorino MI, Rafaniello C, et al. Metabolic syndrome and postmenopausal breast cancer: systematic review and meta-analysis. *Menopause*. 2013;20:1301-9.

8. Buono G, Crispo A, Giuliano M, Angelis C, Schettini F, Forestieri V, et al. Metabolic syndrome and early stage breast cancer outcome: results from a prospective observational study. *Breast Cancer Res Treat.* 2020;182(2):401-409.
9. Shaikh H, Bradhurst P, Ma LX, Tan SY, Egger SJ, Vardy JL. Body weight management in overweight and obese breast cancer survivors. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;12:CD012110.
10. Nccn.org [internet]. National Comprehensive Cancer Network, Inc.; NCCN Guidelines Version 1.2021 Survivorship [updated 2021 february 24; cited 2021 march 15]. Available from: <<https://www.nccn.org/survivorship>.
11. Kesson EM, Allardice G, George WD, Burns HJG, Morrison DS. Effects of multidisciplinary team working on breast cancer survival: retrospective, comparative, interventional cohort study of 13 722 women. *BMJ.* 2012;344:e2718.
12. 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.
13. American Joint Committee on Cancer. *Cancer Staging Manual.* 6th ed. Chicago: American Joint Committee on Cancer; 2002. p. 227-8.
14. Chan DSM, Vieira AR, Aune D, Bandera EV, Greenwood DC, McTiernan A, et al. Body mass index and survival in women with breast cancer-systematic literature review and meta-analysis of 82 follow-up studies. *Ann Oncol.* 2014;25(10):1901-14.

15. Zhao XB, Ren GS. Diabetes mellitus and prognosis in women with breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Medicine* (Baltimore). 2016;95(49):e5602.
16. Spalluto LB, Reid S, Haddad D, Pal T, Mayer IA, Shu X. Diabetes decreases overall survival in women with breast cancer in the southern community cohort study. San Antonio Breast Cancer Symposium, Spotlight Poster Discussion 11. 2020.
17. Melvin JC, Holmberg L, Rohrmann S, Loda M, Van Hemelrijck M. Serum lipid profiles and cancer risk in the context of obesity: four meta-analyses. *J Cancer Epidemiol*. 2013;823-849.
18. Wolin KY, Schwartz AL, Matthews CE, et al. Implementing the exercise guidelines for cancer survivors. *J Support Oncol*. 2012;10:171- 177.
19. Desai P, Lehman A, Chlebowski RT, Kwan ML, Arun M, Manson JE, et al. Statins and breast cancer stage and mortality in the Women's Health Initiative. *Cancer Causes Control*. 2015;26(4):529–539.
20. Dewar JA, Horobin JM, Preece PE, Tavendale R, Tunstall-Pedoe H, Wood RA. Long term effects of tamoxifen on blood lipid values in breast cancer. *BMJ*. 1992;305:225–226.
21. Esteva FJ, Hortobagyi GN. Comparative assessment of lipid effects of endocrine therapy for breast cancer: implications for cardiovascular disease prevention in postmenopausal women. *Breast*. 2006;15:301–312. doi: 10.1016/j.breast.2005.08.033.
22. Grey AB, Stapleton JP, Evans MC, Reid IR. The effect of the anti-estrogen tamoxifen on cardiovascular risk factors in normal postmenopausal women.

- J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80:3191–3195. doi: 10.1210/jcem.80.11.7593425.
23. Morales M, Santana N, Soria A, Mosquera A, Ordovás J, Nóvoa J, Betancor P, Valerón PF, Díaz-Chico B, Chirino R. Effects of tamoxifen on serum lipid and apolipoprotein levels in postmenopausal patients with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 1996;40:265–270.
 24. Hozumi Y, Kawano M, Saito T, Miyata M. Effect of tamoxifen on serum lipid metabolism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:1633–1635. doi: 10.1210/jcem.83.5.4753.
 25. Liu CL, Yang TL. Sequential changes in serum triglyceride levels during adjuvant tamoxifen therapy in breast cancer patients and the effect of dose reduction. *Breast Cancer Res Treat.* 2003;79:11–16
 26. Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC) Trialists' Group. Comprehensive side-effect profile of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: long-term safety analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol.* 2006;7:633–643.
 27. Coates AS, Keshaviah A, Thürlimann B, Mouridsen H, Mauriac L, Forbes JF, et al. Five years of letrozole compared with tamoxifen as initial adjuvant therapy for postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer: update of study BIG 1-98. *J Clin Oncol.* 2007;25:486–492. doi: 10.1200/JCO.2006.08.8617.
 28. Simon DS, Bines J, Werutsky G, Nunes JS, Pacheco FC, Segalla JG, et al. Characteristics and prognosis of stage I-III breast cancer subtypes in Brazil: The AMAZONA retrospective cohort study. *Breast.* 2019, Apr;44:113-119.

29. Motoki AH, Buttros DAB, Gaspar ALC, Pessoa EC, Almeida-Filho BS, Nahas-Neto J, et al. Association between metabolic syndrome and immunohistochemical profile at breast cancer diagnosis in postmenopausal women. San Antonio Breast Cancer Symposium, Session Poster Session 7. 2020.

5. CONCLUSÕES

Mulheres com câncer de mama submetidas a avaliação interdisciplinar não apresentaram aumento da prevalência de SM, obesidade e obesidade abdominal durante o primeiro ano após o diagnóstico do câncer. Os índices de glicemia apresentaram diminuição significativa, porém observou-se aumento nos valores de triglicerídeos e na ocorrência da hipertrigliceridemia.

6. REFERÊNCIAS

1. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. 2020, Disponível em: <https://gco.iarc.fr/today>, acesso em 30/12/2020.
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 68(6):394–424. <https://doi.org/10.3322/caac.2149> PMID:30207593
3. Instituto Nacional do Câncer. Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2019. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf>, acesso em 30/12/2020.
4. American Cancer Society. Breast cancer facts & figures 2019-2020. Atlanta: American Cancer Society, Inc.; 2019. Disponível em: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/breast-cancer-facts-and-figures/breast-cancer-facts-and-figures-2019-2020.pdf>, acesso em 30/12/2020
5. Tabár L, Vitak B, Chen TH, Yen AMF, Cohen A, Tot T, et al. Swedish two-county trial: impact of mammographic screening on breast cancer mortality during 3 decades. Radiology. 2011;260:658-63.
6. Moss SM, Wale C, Smith R, Evans A, Cuckle H, Duffy SW. Effect of mammographic screening from age 40 years on breast cancer mortality in the UK Age trial at 17 years' follow-up: a randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2015;16:1123-32.

7. Urban LA, Chala LF, Bauab SP, Schaefer MB, Santos RP, Maranhão NMA, et al. Recomendações do Colégio Brasileiro de Radiologia e Diagnóstico por Imagem, da Sociedade Brasileira de Mastologia e da Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia para rastreamento do câncer de mama por métodos de imagem. *Radiol Bras.* 2017;50:244-9.
8. Amaral P, Luz L, Cardoso F, Freitas R. Distribuição espacial de equipamentos de mamografia no Brasil. *Rev Bras Estud Urbanos Reg.* 2017;19:326-41.
9. Pan H, Gray R, Braybrooke J, Davies C, Taylor C, McGale P, et al. 20-year risks of breast-cancer recurrence after stopping endocrine therapy at 5 years. *N Engl J Med.* 2017;377:1836-46.
10. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet.* 2005;365:1687-717.
11. The Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet.* 2011;378:771-84.
12. The Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. *Lancet.* 2015;386:1341-52.
13. Ganz PA. Survivorship: adult cancer survivors. *Prim Care.* 2009;36:721-41.
14. 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.

15. Buttros D, Nahas EA, Vespoli HL, Uemura G, Almeida BR, Nahas Neto J. Risk of metabolic syndrome in postmenopausal breast cancer survivors. *Menopause*. 2013;20:448-54.
16. Poloni PF, Vespoli HL, Almeida-Filho BS, Bueloni-Dias F, Nahas Neto J, Nahas EAP. Low bone mineral density is associated with breast cancer in postmenopausal women: a case–control study. *Climacteric*. 2017;20:491-7.
17. Rao AV, Demark-Wahnefried W. The older cancer survivor. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2006;60:131-43.
18. Mosher CE, Sloane R, Morey MC, Snyder DC, Cohen HJ, Miller PE, et al. Associations between lifestyle factors and quality of life among older long-term breast, prostate, and colorectal cancer survivors. *Cancer*. 2009;115:4001-9.
19. Rose DP, Komninou D, Stephenson GD. Obesity, adipocytokines, and insulin resistance in breast cancer. *Obes Rev*. 2004;5:153-65.
20. Gallicchio L, Calhoun C, Riseberg D, Helzlsouer K. Cardiovascular health among black and white breast cancer patients initiating aromatase inhibitor therapy. *Breast J*. 2017;23:206-9.
21. Mosca L, Banka CL, Benjamin EJ, Berra K, Bushnell C, Dolor RJ, et al. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women: 2007 update. *Circulation*. 2007;115:1481-501.
22. Matthews AA, Hinton SP, Stanway S, Lyon AR, Smeeth L, Bhaskaran K, et al. Risk of Cardiovascular Diseases Among Older Breast Cancer Survivors in the United States: A Matched Cohort Study. *J Natl Compr Canc Netw*. 2021;5:1-10.
23. Bird BR, Swain SM. Cardiac toxicity in breast cancer survivors: review of potential cardiac problems. *Clin Cancer Res*. 2008;14:14-24.

24. Borger JH, Hooning MJ, Boersma LJ, Snijders-Keilholz A, Aleman BM, Lintzen E, et al. Cardiotoxic effects of tangential breast irradiation in early breast cancer patients: the role of irradiated heart volume. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;69:1131-8.
25. McGale P, Darby SC, Hall P, Adolfsson J, Bengtsson NO, Bennet AM, et al. Incidence of heart disease in 35,000 women treated with radiotherapy for breast cancer in Denmark and Sweden. *Radiother Oncol.* 2011;100:167-5.
26. Pinder MC, Duan Z, Goodwin JS, Hortobagyi GN, Giordano SH. Congestive heart failure in older women treated with adjuvant anthracycline chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25:3808-15.
27. Sardar P, Kundu A, Chatterjee S, Nohria A, Nairouz R, Bangalore S, et al. Long-term cardiovascular mortality after radiotherapy for breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Clin Cardiol.* 2017;40:73-81.
28. Mehta L, Watson KE, Barac A, Beckie TM, Bittner V, Cruz-Flores S, et al. Cardiovascular disease and breast cancer: where these entities intersect. A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2018;137:e1-37. doi: <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000556>
29. Carr MC. The emergence of the metabolic syndrome with menopause. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:2404-11.
30. Chan DSM, Vieira AR, Aune D, Bandera EV, Greenwood DC, McTiernan A, et al. Body mass index and survival in women with breast cancer-systematic literature review and meta-analysis of 82 follow-up studies. *Ann Oncol.* 2014;25(10):1901-14.

31. Li, Y.R., Ro, V. & Tchou, J.C. Obesity, Metabolic Syndrome, and Breast Cancer: From Prevention to Intervention. *Curr Surg Rep* 6, 7 (2018). doi: <https://doi.org/10.1007/s40137-018-0204-y>
32. 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.
33. Schneider JG, Tompkins C, Blumenthal RS, Mora S. The metabolic syndrome in women. *Cardiol Rev* 2006;14:286-91.
34. 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.
35. 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.
36. Mesch VR, Boero LE, Siseles NO, Royer M, Prada M, Sayegh F, et al. Metabolic syndrome throughout the menopausal transition: influence of age and menopausal status. *Climacteric*. 2006;9:40-8.
37. 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.
38. 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.

39. Esposito K, Chiodini P, Capuano A, Bellastella G, Maiorino MI, Rafaniello C, et al. Metabolic syndrome and postmenopausal breast cancer: systematic review and meta-analysis. *Menopause*. 2013;20:1301-9.
40. Healy LA, Ryan AM, Carroll P, Ennis D, Crowley V, Boyle T, et al. Metabolic syndrome, central obesity and insulin resistance are associated with adverse pathological features in postmenopausal breast cancer. *Clin Oncol*. 2010;22:281-8.
41. 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.
42. Buttros DAB, Branco MT, Orsatti CL, Almeida-Filho BS, Nahas-Neto J, Nahas EAP. High risk for cardiovascular disease in postmenopausal breast cancer survivors. *Menopause*. 2019; 26(9):1024-1030.
43. Simon MS, Beebe-Dimmer JL, Hastert TA, Manson JE, Cespedes Feliciano EM, Neuhaus ML, et al. Cardiometabolic risk factors and survival after breast cancer in the Women's Health Initiative. *Cancer*. 2018;124(8):1798-1807.
44. Buono G, Crispo A, Giuliano M, Angelis C, Schettini F, Forestieri V, et al. Metabolic syndrome and early stage breast cancer outcome: results from a prospective observational study. *Breast Cancer Res Treat*. 2020;182(2):401-409.
45. Shaikh H, Bradhurst P, Ma LX, Tan SY, Egger SJ, Vardy JL. Body weight management in overweight and obese breast cancer survivors. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;12:CD012110.
46. Nccn.org [internet]. National Comprehensive Cancer Network, Inc.; NCCN Guidelines Version 1.2021 Survivorship [updated 2021 february 24; cited 2021 march 15]. Available from: <<https://www.nccn.org/survivorship>.

47. Kesson EM, Allardice G, George WD, Burns HJG, Morrison DS. Effects of multidisciplinary team working on breast cancer survival: retrospective, comparative, interventional cohort study of 13 722 women. *BMJ*. 2012;344:e2718.
48. Chlebowski RT, Aragaki AK, Anderson GL, Pan K, Neuhouser ML, Manson JE. Dietary Modification and Breast Cancer Mortality: Long-Term Follow-Up of the Women's Health Initiative Randomized Trial. *J Clin Oncol*. 2020 May 1;38(13):1419-1428.
49. Elston EW, Ellis IO. Method for grading breast cancer. *J Clin Pathol*. 1993;46:189-90.
50. American Joint Committee on Cancer. *Cancer Staging Manual*. 6th ed. Chicago: American Joint Committee on Cancer; 2002. p. 227-8.
51. Hammond ME, Hayes DF, Dowsett M, Allred DC, Hagerty KL, Badve S, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *Arch Pathol Lab Med* 2010 Jun;134(6):907-22.
52. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer. *Ann Oncol*. 2013;24(9):2206-23.
53. Wolff AC, Hammond ME, Hicks DG, Dowsett M, McShane LM, et al. College of American Pathologists. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. *Arch Pathol Lab Med* 2014;138(2):241-56.

54. Dowsett M, Bartlett J, Ellis IO, Salter J, Hills M, Mallon E, et al. Correlation between immunohistochemistry (HercepTest) and fluorescence in situ hybridization (FISH) for HER-2 in 426 breast carcinomas from 37 centres. *J Pathol* 2003;199:418–23.

7. ANEXOS

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

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

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

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

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

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

Rio Claro, ____/____/____

Assinatura da Participante

Assinatura do Pesquisador

Dr Vanildo Prado- e-mail: vanildo@unimedrc.com.br

7.2. Anexo II – Comitê de Ética e Pesquisa.

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

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

Pesquisador: Eliana Aguiar Petri Nahas

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 15747019.8.0000.5411

Instituição Proponente: Faculdade de Medicina de Botucatu/UNESP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.493.971

Apresentação do Projeto:

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

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

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

Continuação do Parecer: 3.493.971

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

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

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

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

Continuação do Parecer: 3.493.971

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

Objetivo da Pesquisa:

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

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

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

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

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

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Os pesquisadores apresentaram:

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

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

Continuação do Parecer: 3.493.971

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

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

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram apresentados os documentos:

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

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

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

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

Recomendações:

Apresentar relatório final de atividades após finalização da pesquisa.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

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

Considerações Finais a critério do CEP:

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

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

Continuação do Parecer: 3.493.971

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

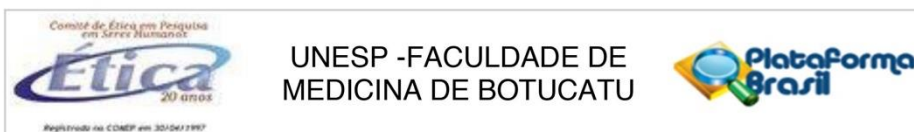
Atenciosamente,

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

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

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

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



Continuação do Parecer: 3.493.971

Declaração de Instituição e Infraestrutura	TermoDeAnuencialInstitucional.pdf	21/05/2019 14:34:06	Eliana Aguiar Petri Nahas	Aceito
Cronograma	Cronograma.pdf	21/05/2019 14:33:54	Eliana Aguiar Petri Nahas	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_CEP.pdf	21/05/2019 14:32:55	Eliana Aguiar Petri Nahas	Aceito
Folha de Rosto	FolhaDeRostoAssinada.pdf	21/05/2019 14:32:44	Eliana Aguiar Petri Nahas	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BOTUCATU, 08 de Agosto de 2019

Assinado por:
SILVANA ANDREA MOLINA LIMA
 (Coordenador(a))

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