



Universidade Federal do Maranhão
Pró-Reitoria de Pesquisa, Pós-Graduação e Inovação
Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto
Mestrado Acadêmico



**SÍNDROME METABÓLICA E RISCO DE DOENÇAS
CARDIOVASCULARES EM MULHERES
SOBREVIVENTES DE CÂNCER DE MAMA**

LEANDRO MARQUES DA SILVA

São Luís

2018

LEANDRO MARQUES DA SILVA

**SÍNDROME METABÓLICA E RISCO DE DOENÇAS
CARDIOVASCULARES EM MULHERES
SOBREVIVENTES DE CÂNCER DE MAMA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto da Universidade Federal do Maranhão, com o objetivo de defesa de título de Mestre em Saúde do Adulto e da Criança.

Área de Concentração: Avaliação Clínico Laboratorial

Orientador: Prof. Dr. José Albuquerque de Figueiredo Neto

Coordenadora: Prof^ª. Dr^ª. Maria do Desterro Soares Brandão Nascimento.

São Luís

2018

Ficha gerada por meio do SIGAA/Biblioteca com dados fornecidos pelo(a) autor(a).
Núcleo Integrado de Bibliotecas/UFMA

Silva, Leandro Marques da.

SÍNDROME METABÓLICA E RISCO DE DOENÇAS CARDIOVASCULARES
EM MULHERES SOBREVIVENTES DE CÂNCER DE MAMA / Leandro
Marques da Silva. - 2018.

81 f.

Orientador(a): José Albuquerque Figueiredo Neto.

Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-graduação em
Saúde do Adulto/ccbs, Universidade Federal do Maranhão,
Universidade Federal do Maranhão, 2018.

1. Cardiopatias. 2. Neoplasias da Mama. 3. Síndrome
X Metabólica. I. Neto, José Albuquerque Figueiredo. II.
Título.

LEANDRO MARQUES DA SILVA

**SÍNDROME METABÓLICA E RISCO DE DOENÇAS
CARDIOVASCULARES EM MULHERES
SOBREVIVENTES DE CÂNCER DE MAMA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto da Universidade Federal do Maranhão para obtenção do Grau de Mestre em Saúde do Adulto e da Criança.

A Banca Examinadora da Defesa de Mestrado, apresentada em sessão pública, considerou o candidato aprovado em: ____/____/____.

Prof. Dr. José Albuquerque de Figueiredo Neto (**Orientador**)
Universidade Federal do Maranhão

Prof^a Dr^a. Flávia Castello Branco Vidal Cabral (Examinador)
Universidade Federal do Maranhão

Prof^a. Dr^a. Geusa Felipa de Barros Bezerra (Examinador)
Universidade Federal do Maranhão

Prof. Dr^a. Rosângela Maria Lopes de Sousa (Examinador)
Universidade CEUMA

Ao único Deus, glória, majestade,
domínio e poder, antes de todos os
séculos, e agora, e para sempre.

À minha amada mãe.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, pelo dom da vida, pela família, pelos momentos em que me carregou nos braços, me proporcionando força e discernimento para iniciar e finalizar mais esta etapa da minha vida. Obrigado por todas as conquistas e superações.

Ao meu pai pelos conselhos, preocupação e por me dar suporte para chegar até aqui. À minha mãe, meu porto seguro durante todas as fases da minha vida, fonte inesgotável de força, sabedoria e dedicação. Obrigado por terem despertado em mim o amor pelos estudos desde pequeno. Tudo que sou hoje, pessoalmente e profissionalmente, devo a vocês.

Às minhas quatro irmãs, pelo companheirismo, amor, amizade e ensinamentos. Irmãos são anjos que Deus envia para cuidar de nós. Obrigado por existirem em minha vida e sempre acreditarem que eu seria capaz.

Ao meu orientador Dr. José Albuquerque Figueiredo Neto, pela dedicação durante as etapas deste trabalho e por sempre estar de mãos estendidas. Agradeço imensamente por acreditar em minha capacidade. Obrigado pela enorme contribuição para com minha formação.

A todas as pacientes que participaram da pesquisa, obrigado por todo o carinho e confiança que sempre tiveram. Vocês são verdadeiras guerreiras. Apreendi muito com todas vocês.

Agradeço também a minha equipe de coleta de dados: Amanda, Nayra e Vivian que se disponibilizaram a ser avaliadoras e me ajudaram na realização das coletas dos dados. Agradeço a atenção e paciência, sem vós a recolha desses dados teria sido impossível.

Agradeço a todas as pessoas que encontrei ao longo do caminho e que me incentivaram e inspiraram de alguma maneira a chegar até aqui.

Pouco conhecimento faz com que as pessoas se sintam orgulhosas. Muito conhecimento, que se sintam humildes. É assim que as espigas sem grãos erguem desdenhosamente a cabeça para o Céu, enquanto que as cheias as baixam para a terra, sua mãe.

(Leonardo da Vinci)

RESUMO

Introdução: O câncer de mama (CM) é o tipo mais comum de tumor e a principal causa de morte por câncer em mulheres. A implementação de protocolos com terapia mais intensiva aumenta nas pacientes a probabilidade de eventos adversos. Dentre estes eventos, encontram-se os componentes da síndrome metabólica (SM) e doenças cardiovasculares (DCV). **Objetivo:** Verificar a prevalência da SM e o risco de DCV em pacientes sobreviventes de CM. **Materiais e Método:** Trata-se de um estudo descritivo, observacional, com delineamento transversal. A amostra foi composta 60 mulheres sem CM (G1) e 60 mulheres sobreviventes de CM (G2). Foram coletados dados sociodemográficos, tumorais, antropométricos, clínicos e do tratamento realizado. Após análise das variáveis, as participantes receberam o diagnóstico positivo ou negativo para SM, conforme critérios da National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III) e a estratificação do risco de desenvolvimento de DCV em 10 anos, segundo escore de Risco de Framingham. **Resultados:** A média de idade do grupo G1 foi de 49,06 anos e 48,86 no grupo G2. Neste a mama direita foi a mais acometida (60%), o nível de estadiamento mais prevalente foi o II (43,3%), 86,6% realizaram um protocolo de tratamento completo e estavam em seguimento médio há quatro anos. Ambos os grupos apresentaram sobrepeso e uma relação cintura-quadril (RCQ) aumentada. As variáveis: peso, índice de massa corporal (IMC), circunferência abdominal (CA), circunferência do quadril (CQ) e colesterol lipoproteína de baixa densidade (LDL) apresentaram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos. A SM foi diagnosticada em 32% das mulheres do G1 e 45% do G2. Em relação ao risco de desenvolvimento de DCV em 10 anos, houve a prevalência da estratificação de baixo risco (73% do G1 e 72% do G2), sendo 7,48% no G1 e 7,70% no G2 o risco médio total da ocorrência destas DCV. **Conclusão:** O presente estudo demonstrou que há uma maior prevalência de SM em mulheres sobreviventes de CM, possivelmente em decorrência de sobrepeso, além de um baixo risco de desenvolvimento de DCV em 10 anos, após a finalização do tratamento do câncer. Logo, é recomendada para este público a adoção de estilos de vida saudáveis e rigoroso rastreamento e controle dos fatores de risco cardiometabólicos.

Palavras-chaves: Síndrome Metabólica, Cardiopatias e Neoplasias da Mama.

ABSTRACT

Introduction: Breast cancer (BC) is the most common type of tumor and the leading cause of cancer death in women. The implementation of protocols with more intensive therapy increases in patients the probability of adverse events. Among these events are the components of the metabolic syndrome (MS). **Objective:** Verify the prevalence of MS and the risk of cardiovascular diseases (CVD) in survivors of BC. **Materials and Methods:** This study is a descriptive, observational with design a cross-sectional. The sample consisted of 60 women without BC (G1) and 60 survivors of BC (G2). Data socio-demographic, tumoral, anthropometric, clinical and treatment were collected. After analysis of the variables, the participants were diagnosed as positive or negative for MS, according to criteria of the National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III) and the stratification of the risk of developing CVD in 10 years, according to risk score of Framingham. **Results:** The mean age of the group G1 was 49.06 years and 48.86 in the group G2. In this case, the right breast was the most affected (60%), the most prevalent staging level was II (43.3%), 86.6% performed a complete treatment protocol and were in an average follow-up for four years. Both groups were overweight and had an increased waist-hip ratio (WHR). The variables: weight, body mass index (BMI), waist circumference (WC), hip circumference (HC) and lipoprotein low density cholesterol (LDL) showed statistically significant differences between the groups. MS was diagnosed in 32% of women in G1 and 45% in G2. In relation to the risk of developing CVD in 10 years, there was a prevalence of low risk stratification (73% of G1 and 72% of G2), with 7.48% in G1 and 7.70% in G2 the mean total risk occurrence of these CVDs. **Conclusion:** The present study demonstrated that there is a higher prevalence of MS in CM survivors, possibly due to overweight, as well as a low risk of developing CVD in 10 years after the end of cancer treatment. Therefore, it is recommended for this public to adopt healthy lifestyles and rigorous screening and control of factors risk cardiometabolic.

Keywords: Metabolic Syndrome, Heart Diseases and Breast Neoplasms.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes no Brasil.....	17
Figura 2 - Ilustração das três fases da carcinogênese.....	20
Figura 3 - Classificação histológica dos tumores mamários malignos.....	24
Figura 4 - Mecanismos de ação do tamoxifeno.....	26
Figura 5 - Fisiopatologia da Obesidade	30

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1** – Características tumorais e tratamentos realizados pelo grupo de mulheres sobreviventes de câncer de mama. São Luís- MA, 2018.....43
- Tabela 2** – Características socioeconômicas e clínicas de mulheres sobreviventes de câncer de mama e grupo controle. São Luís- MA, 2018 44
- Tabela 3** – Comparação dos parâmetros antropométricos e fatores de riscos metabólicos entre mulheres sobreviventes de câncer de mama e grupo controle. São Luís- MA, 2018. 45
- Tabela 4** – Identificação do impacto de variáveis no desenvolvimento de síndrome metabólica em mulheres sobreviventes de câncer de mama, após regressão logística. São Luís- MA, 2018. 47
- Tabela 5** – Risco de doenças cardiovasculares em mulheres sobreviventes de câncer de mama e grupo controle, segundo o escore de Framingham. São Luís- MA, 2018 47

LISTA DE GRÁFICOS

- Gráfico 1** – Análise comparativa do diagnóstico de síndrome metabólica entre mulheres sobreviventes de câncer de mama e grupo controle, segundo critérios do NCEP-ATP III. Teste do qui-quadrado.....46
- Gráfico 2** – Risco total médio de doenças cardiovasculares em 10 anos em mulheres sobreviventes de câncer de mama e grupo controle, segundo o Escore de Framingham. Teste t student.....48

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BRCA1	Breast Cancer susceptibility gene 1
BRCA2	Breast Cancer susceptibility gene2
CA	Circunferência abdominal
CACON	Centro de Alta Complexidade referência em Oncologia
CEPEC	Centro de pesquisa clínica
CM	Câncer de mama
DCV	Doenças cardiovasculares
DNA	Ácido desoxirribonucleico
ERBB 2	Erythroblastic leucemia viral oncogene homolog 2
FEVE	Fração de ejeção ventricular esquerda
FFA	Ácidos graxos livres
HDL	Lipoproteína de alta densidade
HER2	Human epidermal growth factor receptor-type 2
HIF-1 α	Fator indutível por hipóxia-1 α
HOMA-IR	Homeostasis model assessment for insulin resistance
HUUFMA	Hospital universitário da universidade federal do Maranhão
IFN-g	Interferon-g
IGF	Fator de crescimento semelhante à insulina
IL-1	Interleucina-1
IL-6	Interleucina 6
IMC	Índice de massa corporal
INCA	Instituto nacional do câncer
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
mtNOS	Enzima óxido nítrico sintase mitocondrial
MYC	Myelocytomatosis viral oncogene homolog
NCEP-ATP III	National cholesterol education program's adult treatment panel III
NF-kB	Fator nuclear Kb
PA	Pressão arterial
PAD	Pressão arterial diastólica
PAS	Pressão arterial sistólica
PAI-1	Ativador de plasminogênio
PDGF	Fator de crescimento derivado de plaqueta

RCQ	Relação cintura/quadril
RE	Receptor de estrógeno
RHC	Registro hospitalar de câncer
RNA	Ácido ribonucléico
ROS	Espécies reativas de oxigênio
RT	Radioterapia
SCM	Sobreviventes de câncer de mama
SERMs	Moduladores seletivos do receptor de estrógeno
SM	Síndrome metabólica
STAT	Transdutor de sinal e ativador da transcrição
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TG	Triglicerídeos
TGF β	Fator de crescimento transformante β
TNF- α	Fator de necrose tumoral-alfa
TNM	Estadiamento tumor, nodos e metástase
TP53	Tumor protein p53
TRH	Terapia de reposição hormonal
VEGF	Fator de crescimento endotelial vascular
VLDL	Lipoproteínas de densidade muito baixa

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	14
2	OBJETIVO	16
2.1	Objetivo geral	16
2.2	Objetivos específicos	16
3	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	17
3.1	Câncer	17
3.2	Câncer de mama	21
3.3	Tratamento do Câncer de mama	25
3.4	Síndrome Metabólica	27
3.5	Fisiopatologia da Síndrome Metabólica	28
3.6	Doenças Cardiovasculares	30
4	ARTIGO SUBMETIDO	33
5	CONCLUSÃO	57
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	58
	APÊNDICES	66
	ANEXOS	77

1 INTRODUÇÃO

O câncer é conhecido como uma doença crônica degenerativa cujo crescimento desordenado de células que se dividem rapidamente invade tecidos e órgãos. Ele representa a segunda principal causa de morte no mundo, sendo superado apenas pelas doenças cardiovasculares (DCV) (PARK, 2016). A taxa global de incidência de câncer padronizado por idade é aproximadamente 25%, com maior taxa em homens (205 casos ano/ 100.000 indivíduos), em comparação com as mulheres (165 casos ano/100.000 indivíduos). Até 2030 são esperados cerca de 24 milhões de casos incidentes de câncer e 14,6 milhões de mortes (MECHANICK *et al.*, 2015).

O câncer representa um desafio de saúde global que vem aumentando em países de baixa e média renda, em linha com a globalização da economia e estilos de vida (BELLASTELLA *et al.*, 2018). Dentre os vários tipos de neoplasia, o câncer de mama (CM) é o que mais afeta as mulheres a cada ano, sendo responsável por 23% (1.380.000) de todos os novos casos de câncer e 14% (458.400) de todas as mortes devido ao câncer. No Brasil foram identificados 57.950 novos casos de CM no último biênio (2016/2017). O estado nutricional e a ingestão alimentar do paciente desempenham um papel fundamental tanto em relação aos fatores de risco para o CM, quanto aos resultados do seu tratamento (MIALICH *et al.*, 2018).

O número de sobreviventes de câncer a longo prazo está crescendo. De acordo com dados recentes, ajustados por idade, a sobrevida em 5 anos foi cerca de 50% para todos os tipos de câncer. Fatores como a melhor organização dos cuidados (por exemplo, triagem, programas de prevenção, acesso a serviços médicos), opções de tratamento mais eficazes, protocolos específicos ao tumor baseado em evidências e uma abordagem mais multidisciplinar têm contribuído para este aumento (SEO *et al.*, 2018; SERRA *et al.*, 2016; WESTERINK *et al.*, 2016). Contudo, dois em cada três sobreviventes de câncer são propensos a sofrer de complicações a longo prazo (KEROA *et al.*, 2016).

Na idade de 45 anos, mais de 90% dos sobreviventes de câncer infantil têm relatado um problema de saúde crônico, com cerca de 80% relatando doença com risco de vida (KEROA *et al.*, 2016). Portanto, as consequências à saúde a longo prazo em sobreviventes de câncer tornaram-se importantes. Um grande espectro de efeitos adversos tardios, tais como DCV, diabetes, dislipidemia, hipertensão arterial, osteoporose e componentes da Síndrome Metabólica (SM) são prováveis de se desenvolverem em sobreviventes de câncer. Por esta razão, é importante a formulação de estratégias de gestão de saúde adequadas a estes pacientes (CASCO E VEJA, 2016; KIM, HUH, LIM, 2017; WESTERINK *et al.*, 2016).

No Brasil, os estudos mostram alta prevalência de SM na população. Um desses estudos populacionais com adultos, encontraram uma prevalência de 29,8% de SM (IC 95%) (MIALICH *et al.*, 2018). A definição de SM mais aceita atualmente baseia-se em um consenso emitido pelo National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III). Este estabelece que, para o diagnóstico de SM, três ou mais dos seguintes critérios devem estar presentes: obesidade central definida como perímetro da cintura no sexo masculino > 102 cm e no sexo feminino > 88 cm, triglicerídeos ≥ 150 mg/dl, colesterol HDL no sexo masculino < 40 mg/dl e no sexo feminino < 50 mg/dl, pressão arterial sistólica ≥ 130 ou diastólica ≥ 85 mmHg e glicemia plasmática em jejum ≥ 110 mg/dl ou com terapêuticas dirigida para estas condições (MECHANICK *et al.*, 2015).

Os mecanismos pelos quais os tratamentos do CM induzem a SM não são claros. Provavelmente, a toxicidade direta decorrente da terapêutica pode produzir disfunções nos tecidos adiposos em sobreviventes de câncer de mama (SCM), contribuindo assim para mudanças na composição do corpo, resistência à insulina e o aumento da produção de adipocinas pró-inflamatórias (CHUEH E YOO, 2017). Por sua vez, o estado inflamatório presente na SM, caracterizado pela presença de macrófagos e citocinas, leva à inflamação do miocárdio e aumento da fibrose (LI *et al.* 2012). Além disso, a resistência à insulina promove um estresse oxidativo, disfunção mitocondrial e diminuição da autofagia, predispondo ao surgimento de DCV (ALOKAIL *et al.*, 2013).

O conhecimento sobre o risco de DCV em mulheres submetidas ao tratamento do câncer é de suma importância no momento da decisão da terapêutica que será utilizada (BOEKEL *et al.*, 2016). Nesse contexto é que surgiu a nova subespecialidade no campo da cardiologia: a cardio-oncologia, em que os cardiologistas participam de uma equipe multidisciplinar dedicada ao tratamento do câncer. Antes de iniciar o tratamento, é importante a identificação dos pacientes com risco aumentado de toxicidade cardíaca, para que esquemas alternativos menos cardiotoxicos sejam considerados (JURUSALEM, 2015; SHUM, 2016). Assim como a detecção precoce da SM, uma vez que tal co-morbidade pode aumentar o risco cardiovascular (MIALICH *et al.*, 2018). Desta forma, justifica-se a presente investigação, considerando-se a quantidade insuficiente de estudos na literatura avaliando a possível associação de CM com SM e DCV.

2 OBJETIVOS

2.1 Geral:

- Verificar a prevalência de síndrome metabólica e o risco de doenças cardiovasculares em mulheres sobreviventes de câncer de mama.

2.2 Específico:

- Caracterizar as mulheres sobreviventes de câncer de mama, quanto às variáveis socioeconômicas, tumorais e tratamentos realizados.
- Averiguar os componentes da síndrome metabólica segundo os critérios propostos pela NCEP-ATP III em mulheres sem câncer de mama (G1) e mulheres sobreviventes de câncer de mama (G2).
- Avaliar o risco de DCV a partir do escore de Framingham em mulheres sem câncer mama (G1) e mulheres sobreviventes de câncer de mama (G2).

3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

3.1 Câncer

Atualmente, o câncer é a segunda causa de morte mundial, sendo que as DCV são a principal causa de óbitos. Estima-se que a incidência nas próximas décadas será cada vez maior, chegando a uma taxa de 20 milhões de novos casos ao ano antes de 2025 (FERLAY *et al.*, 2015). Contudo, a maioria dos casos de câncer se deve a interação de diversos fatores de risco modificáveis, tais como a dieta e não modificáveis como os genéticos (INCA, 2016). De acordo com o INCA cerca de 33% dos casos poderiam ser prevenidos com uma dieta saudável e com mudanças no estilo de vida, fatores estes que podem modular os efeitos deletérios de polimorfismos genéticos (MACHADO, 2017).

Localização Primária	Casos	%	Homens	Mulheres	Localização Primária	Casos	%
Próstata	61.200	28,6%			Mama feminina	57.960	28,1%
Traqueia, Brônquio e Pulmão	17.330	8,1%			Cólon e Reto	17.620	8,6%
Cólon e Reto	16.660	7,8%			Colo do útero	16.340	7,9%
Estômago	12.920	6,0%			Traqueia, Brônquio e Pulmão	10.890	5,3%
Cavidade Oral	11.140	5,2%			Estômago	7.600	3,7%
Esôfago	7.950	3,7%			Corpo do útero	6.950	3,4%
Bexiga	7.200	3,4%			Óvário	6.150	3,0%
Laringe	6.360	3,0%			Glândula Tireoide	5.870	2,9%
Leucemias	5.540	2,6%			Linfoma não Hodgkin	5.030	2,4%
Sistema Nervoso Central	5.440	2,5%			Sistema Nervoso Central	4.830	2,3%

Figura 1. Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados para 2016 por sexo, exceto pele não melanoma no Brasil. Números arredondados para múltiplos de 10. **Fonte:** Inca, 2016.

As células sadias do organismo são programadas para crescer, proliferar e modelarem-se para participarem da manutenção da arquitetura tecidual e repararem tal estrutura quando houver lesão. Devem também ser capazes de executar suas funções neste tecido, e quando programado realizarem o processo de morte celular. Entretanto, as células podem sofrer mutações nas quais a estrutura do material genético e, frequentemente, as informações por ele codificadas estão alteradas, e quando isso ocorre, todo o funcionamento celular normal pode estar comprometido (WEINBERG, 2008).

As mutações que causam o câncer decorrem de fatores ambientais como: compostos químicos, luz ultravioleta e fumaça do tabaco (PFEIFER, 2015), porém podem acontecer mutações aleatórias também (CRUZ, 2015). As células mutadas, que adquirem fenótipos diferentes, proliferam-se de forma descoordenada, não obedecem ao processo de morte celular programada, não participam das funções fisiológicas normais e nem da manutenção tecidual, e tem-se então a formação dos tumores e tal quadro caracteriza o câncer (ALBERTS, 2004).

Os tumores podem ser classificados quanto ao tipo de crescimento e quanto ao tipo celular que o deu origem. Os tumores que se desenvolvem a partir de tecidos epiteliais de diferentes origens embrionárias são denominados carcinomas e esses são os principais tipos de tumores nas diversas espécies de câncer (boca, esôfago, mama, etc.). Esta classe pode ser subdividida em carcinoma de célula epitelial escamosa, quando o tumor se origina de células cuja finalidade é proteção das células mais internas, e adenocarcinoma, quando o tumor surge a partir de células que possuem a finalidade de secreção para proteção de tecidos localizados logo abaixo. Alguns tumores surgem a partir de tecidos conjuntivos com origem embrionária mesodérmica e são denominados sarcomas (WEINBERG, 2008).

Com relação ao tipo de crescimento da massa tumoral, existem vários estágios entre um tecido que cresce normalmente e um tecido que apresenta comportamento de crescimento maligno. Em um primeiro nível existe a hiperplasia, quando as células proliferam-se intensamente, entretanto não é anormal. No próximo estágio está a metaplasia, no qual as células possuem certa semelhança ou diferença mínima, respectivamente, com as unidades formadoras normais do tecido, muito comum em zonas de transição entre epitélios. Um terceiro estágio é denominado displasia onde as células, além de apresentarem crescimento anormal, mostram graus de diferenças citológicas com as unidades formadoras normais do tecido, e tais diferenças consistem em cor e forma do núcleo durante a análise de lâminas, aumento da atividade mitótica e perda das configurações citoplasmáticas. E, por fim, tem-se o tecido canceroso no qual as células são totalmente diferentes das unidades formadoras normais e ainda adotam o comportamento invasivo (WEINBERG, 2008).

Em geral, o tumor apresentará estruturas teciduais diferentes daquelas presentes em tecidos normais. As diferenças serão principalmente com relação à vasculatura e composição da matriz extracelular. A vasculatura tumoral será constituída por vasos sanguíneos imaturos, tal morfologia é decorrente da supra-regulação de fatores pró-angiogênicos em tumores, tais como o Fator de Crescimento Endotelial Vascular (VEGF) e Fator de Crescimento Derivado de Plaquetas (PDGF), gerando vasos sanguíneos hiperpermeáveis, e este evento conduzirá a hipóxia tecidual e acidose que, por sua vez, resultam em um microambiente que permite a

progressão tumoral, por impedirem as células do sistema imune de alcançarem o tumor além de favorecer o desenvolvimento de um fenótipo agressivo, no qual somente as células cancerosas poderão sobreviver (GKRETSI *et al.*, 2015).

As anormalidades presentes na matriz extracelular tumoral são atribuídas à supra-regulação do Fator de Crescimento Transformante β (TGF β). O conjunto de modificações da matriz extracelular é denominado desmoplasia que contribui para a formação de massa tumoral mais densa, resultando na criação e acúmulo de forças mecânicas, ocorrendo compressão de vasos sanguíneos e linfáticos, levando-os ao colapso além de limitar o espaço intersticial impedindo a penetração dos agentes quimioterápicos (GKRETSI *et al.*, 2015).

Outro aspecto relevante no câncer diz respeito aos oncogenes e genes supressores de tumor. Os oncogenes são aqueles genes que quando ativados levam à progressão tumoral. Existem vários modos de ativação de tais genes como a amplificação e translocação cromossomal. Já os genes supressores de tumor são aqueles cuja perda da função leva a promoção tumoral. Em geral estes genes são reguladores negativos de crescimento ou portam outras funções que devem interferir com o potencial invasivo e metastático. Em geral, ao invés de ocorrerem mutações em tais genes há alteração em sua função e expressão (OSBORNE *et al.*, 2004).

Ademais, o desenvolvimento de uma neoplasia é um processo longo e em múltiplas etapas, nas quais modificações genéticas (mutações pontuais, amplificações e deleções gênicas) e epigenéticas (metilação do DNA e metilação e acetilação de histonas) são progressivamente acumuladas no genoma das células (HANAHAHAN E WEINBERG, 2011). Os tumores malignos induzidos pela administração de carcinógenos químicos específicos, constitui uma ferramenta importante para o entendimento das múltiplas etapas da carcinogênese (iniciação, promoção e progressão), assim como para estudos preventivos e terapêuticos (MEDINA, 2007) (Figura 2).

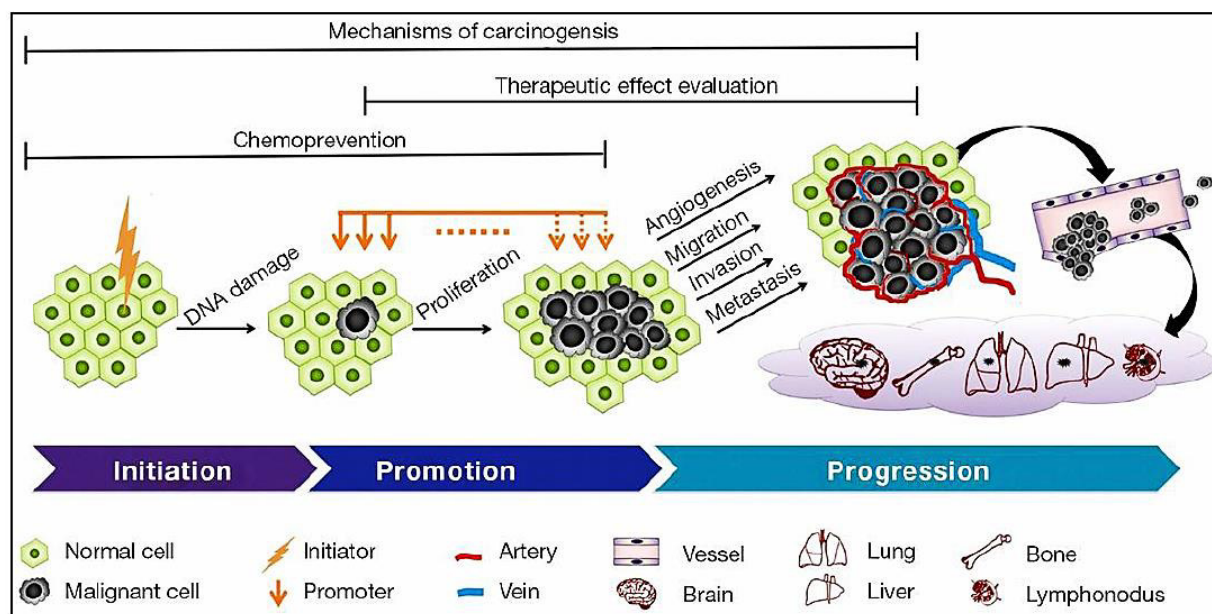


Figura 2. Ilustração das três fases da carcinogênese, com os momentos indicados para a realização de testes quimiopreventivos e avaliação terapêutica.

Fonte: LIU, Y. Quant Imaging Med Surg, v. 5, n. 5, p. 708-729, 2015a.

A *iniciação* é caracterizada pela exposição de células normais a uma dose mínima de um ou mais agentes cancerígenos, resultando em alterações na sequência de bases nitrogenadas do DNA dessas células. Os carcinógenos químicos (diretos ou indiretos) possuem átomos altamente reativos que, ao interagir com o DNA, RNA, proteínas e/ou lipídios, causam alterações profundas nessas moléculas. Essas alterações podem causar a morte celular pela destruição drástica de proteínas e lipídios, fabricação de proteínas anômalas ou pela aquisição de mutações no material genético (ZAPATERINI, 2017).

Sendo assim, para as células-alvos se tornarem células iniciadas elas precisam sobreviver ao estímulo mutagênico em seu DNA. No transcorrer da vida, as células sofrem diversas mutações pontuais causadas pelas espécies reativas de oxigênio (ROS) durante o processo de respiração oxidativa. Geralmente essas mutações são corrigidas rapidamente pelo o complexo sistema de reparo de danos embutido na DNA-polimerase, tornando-as inócuas às células. Porém, quando a célula é exposta a quantidades excessivas de danos ao DNA, a capacidade de correção de erros de pareamento da DNA-polimerase se torna saturada (FRUEHAUF E MEYSKENS, 2007). Por isso, os agentes carcinógenos devem induzir múltiplas mutações simultâneas que ultrapassam a capacidade do sistema de reparo da célula (KERR *et al.*, 2013).

Nesse momento, essas mutações se fixam ao DNA, ocorre a duplicação de todo o

material genético e a célula passa a transcrever a nova sequência como se fosse o DNA original da célula. Com o passar do tempo e ainda na presença do insulto mutagênico ou genotóxico, a célula acumula progressivamente numerosas mutações no seu genoma, sendo então denominada célula iniciada (VINCENT E GATENBY, 2008). As células iniciadas necessitam sofrer um processo de expansão clonal para originar as lesões pré-neoplásicas. Essa fase é então denominada de *promoção*. A presença de agentes promotores é essencial para o desenvolvimento de lesões proliferativas, anaplásicas e displásicas, porém, eles não apresentam mecanismos de ação mutagênicos. Esses agentes ativam proteínas-quinases envolvidas na fosforilação de substratos das vias de transdução de sinais de resposta a fatores de crescimento, resultando na expansão celular clonal apenas das células iniciadas (HERMAN, 2005).

A multiplicação seletiva dos clones de células iniciadas resulta no acúmulo progressivo de mais mutações e aumento na instabilidade genética que culminam com o desenvolvimento de células anaplásicas e malignas (LIU, 2015a; VINCENT E GATENBY, 2008). Com a presença de numerosas células neoplásicas com elevado grau de anaplasia, o agente promotor se torna dispensável, pois as células nesse estágio se tornam autossuficientes a estímulos de crescimento e multiplicação celular, além de serem resistentes aos mecanismos apoptóticos intrínsecos das células normais. As células sofrem mais mutações, adquirindo características mais agressivas e passam a expressar o fenótipo maligno atingindo o terceiro estágio da carcinogênese, a *progressão* (HANAHAHAN, 2011; LIU, 2015a).

Nesse estágio, também ocorre o acúmulo de novas mutações em genes específicos que controlam a capacidade invasiva das células, processo facilitado devido ao elevado número de mitose. Nesta fase as células malignas realizam infiltração vascular e linfática e a colonização de tecidos distantes do hospedeiro (focos secundários de tumores); processo este, denominado de metástase (HANAHAHAN, 2011; LIU, 2015a).

3.2 Câncer de mama

O CM é a neoplasia mais comum entre as mulheres e a segunda entre a população em geral, de acordo com o INCA. No Brasil, estimativas apontam para 57.960 novos casos só no ano de 2016. A região do país onde esta patologia está mais presente é a Sul, com frequência de 74,30/100 mil, seguida da região Sudeste, com 68,08/100 mil, na terceira posição encontra-se a região Centro-Oeste, cuja frequência é 55,87/100 mil, e por fim a região Nordeste, com

frequência de 38,74/100 mil. Devido à alta incidência, morbidade e mortalidade a doença é considerada um problema de saúde pública, e estes altos níveis são observados devido à dificuldade no diagnóstico e tratamento (PINHEIRO *et al.*, 2013).

Entre os fatores de risco para o desenvolvimento desta neoplasia, destacam-se a idade, estilo de vida, o uso de anticoncepcionais e terapia hormonal, história familiar, exposição à radiação ionizante, alterações gênicas e exposição acidental e/ou ocupacional a agentes ambientais (INCA, 2016; SKOL *et al.*, 2016). A exposição prolongada aos hormônios sexuais femininos é considerada um dos principais fatores de riscos endócrinos. A taxa de incidência do CM apresenta-se alta até os 50 anos (período que corresponde ao início da menopausa), além disso, a nuliparidade e gravidez tardia (após os 30 anos) aumentam significativamente o risco de desenvolver o CM, reforçando a participação dos hormônios femininos na etiologia da doença (SKOL *et al.*, 2016).

O consumo de álcool e tabaco também está associado ao aumento do risco de desenvolver diversos tipos de câncer, entre eles o mamário. Não é bem estabelecido o mecanismo pelo qual o consumo de álcool aumenta o risco para o desenvolvimento do CM; mas, sugere-se que seu consumo altere os níveis hormonais, agindo como desregulador neuroendócrino (LIU *et al.*, 2015b; WANG *et al.*, 2015). O tabaco é composto por milhares de substâncias químicas, incluindo os hidrocarbonetos aromáticos policíclicos, os quais são metabolicamente ativados formando adutos de DNA, com potencial mutagênico e carcinogênicos para o tecido mamário (CATSBURG *et al.*, 2015; REYNOLDS, 2013).

O CM localiza-se principalmente no quadrante externo, geralmente as lesões são indolores, fixas e com bordas irregulares e quando se encontram em estágio avançado apresentam alterações da pele (MACHADO, 2017). Os principais sinais e sintomas do câncer são nódulo na mama, dor mamária e alterações da pele que recobre a mama, como abaulamentos ou retrações (INCA, 2016).

A carcinogênese mamária é resultado de um processo contínuo em que as células epiteliais dos ductos da glândula adquirem rápida proliferação, progressão, poder de invasão tecidual e metástase. Estas mudanças ocorrem, entre outros fatores, por alterações genéticas e epigenéticas. Com o passar do tempo, o acúmulo de moléculas cancerígenas presentes nos alimentos e os outros fatores de risco descritos anteriormente, provocam mudanças no funcionamento das células capazes de potencializar o surgimento dessa doença (BATISTON *et al.*, 2011; BOMBONATI E SGROI, 2011).

A presença de mutações genéticas aumenta os riscos de desenvolvimento de CM, e a instabilidade genética é um dos primeiros fenótipos que se manifesta. Alguns dos principais

oncogenes envolvidos na fisiopatologia do câncer de mama são v-erbB2 erythroblastic leukemia viral oncogene homolog 2 (ERBB2, HER2 na antiga nomenclatura) e v-myc myelocytomatosis viral oncogene homolog (MYC, c-myc na antiga nomenclatura), enquanto dentre os genes supressores de tumores têm-se destaque para o Tumor Protein p53 (TP53, p53 na antiga nomenclatura), BRCA1 e BRCA2 (OSBORNE, WILSON, TRIPATHY, 2004).

O gene ERBB2 codifica o receptor de fator de crescimento tirosina-quinase, que leva a ativação de inúmeras vias relacionadas à proliferação, angiogênese, aumento da motilidade, metástase e resistência a apoptose. A amplificação e super-expressão deste gene no CM primário induz um comportamento clínico mais agressivo e o torna um alvo interessante no diagnóstico e tratamento. O MYC codifica uma fosfoproteína nuclear que age como regulador transcricional e atua na proliferação, diferenciação e apoptose (OSBORNE, WILSON, TRIPATHY, 2004).

O TP53 quando alterado torna-se um oncogene, que codifica proteína com múltiplas funções e em condições normais gera a parada no ciclo celular na fase G1 ou G2/M para permitir reparo do DNA e pode também disparar a apoptose e diferenciação. Por fim tem-se o gene BRCA2, que compartilha várias características com o BRCA1, muitas mutações neste gene são descritas, entretanto, as mutações em BRCA2 não estão ligadas a um tumor de grau tão alto quanto aquelas mutações no gene BRCA1 (OSBORNE, WILSON, TRIPATHY, 2004).

O CM pode ser morfologicamente classificado em carcinoma in situ ou invasivo, e estes subdividem-se em ductal, quando preenchem os ductos mamários, e os lobulares que ocorrem nos lóbulos mamários. Além de outros, ainda há subtipos dentro dos ductais e lobulares, conforme mostrado na figura 3, que diferem-se quanto à distribuição nestes locais (NOUNOU *et al.*, 2015). Cada subtipo de carcinoma mamário apresenta diferentes fatores de risco, comportamento clínico e respostas variáveis as terapias, o que evidencia a complexidade dessa doença e a relevância clínica da estratificação dos tumores mamários (Figura 3) (DAÍ *et al.*, 2016; POURTEIMOOR *et al.*, 2016).

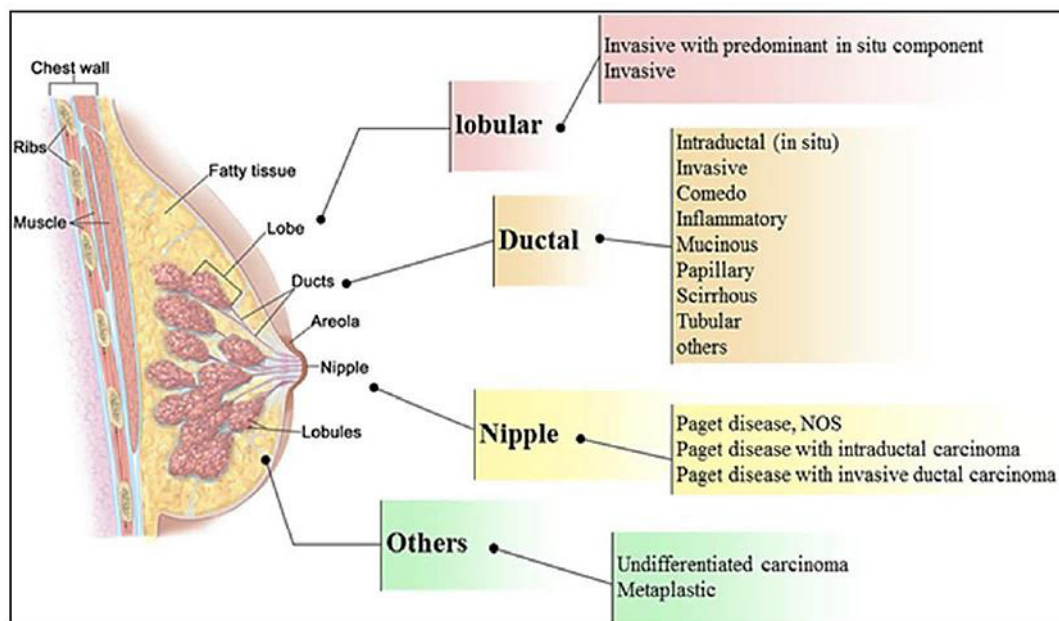


Figura 3. Classificação histológica dos tumores mamários malignos segundo o American Joint Committee on Cancer (AJCC) e o National Cancer Institute (NCI) 2015.

Fonte: <http://www.cancer.gov> e <https://cancerstaging.org>.

Como a mama é por excelência um órgão hormônio-responsivo, além da classificação morfológica, as neoplasias malignas da mama são divididas seguindo uma classificação molecular, baseada em receptores hormonais, de crescimento e marcadores de proliferação (DAÍ *et al.*, 2016; PEROU *et al.*, 2011; POURTEIMOOR *et al.*, 2016). Visto que os estrógenos são os principais responsáveis por promover a proliferação celular tanto no epitélio mamário normal como no tumoral, os tumores mamários são, em geral, classificados em dois tipos: receptor de estrógeno positivo (RE+) e receptor de estrógeno negativo (RE-). Pacientes com tumores mamários RE+ têm melhor prognóstico e, geralmente, passam por terapia endócrina (WEIGEL E DOWSETT, 2010; BAUMGARTEN E FRASOR, 2012).

O diagnóstico de CM deve ser feito com base em três parâmetros: avaliação clínica, exame laboratorial e diagnóstico patológico. Durante a avaliação clínica é necessário avaliar a história do indivíduo. O exame físico também faz parte da avaliação clínica, e é feito por meio de palpação bimanual das mamas e nodos linfáticos locorregionais (AEBI *et al.*, 2011). Os exames laboratoriais incluem mamografia bilateral que pode ser acompanhada por ultrassom, raio X e tomografia computadorizada do tórax, ultrassom do abdômen e escaner ósseo. No diagnóstico patológico, a determinação de RE é obrigatória, enquanto que a determinação do status ERBB2 deve ser considerada. A avaliação do estágio clínico em que se encontra o paciente é feito por meio do sistema de estadiamento Tumor, Nodos e Metástase (TNM). De

acordo com este sistema pode-se avaliar a extensão da doença, escolher o tratamento e estimar o prognóstico (SILVA, 2016).

3.3 Tratamento do câncer de mama

Os tratamentos para CM incluem cirurgia, radioterapia (RT), quimioterapia (QT) e terapia endócrina. A terapia adjuvante sistêmica inclui a quimioterapia e terapia endócrina, e a escolha de qual terapia seguir deverá ser feita de acordo com o quadro apresentado pelo paciente levando-se em conta principalmente o fenótipo dos parâmetros RE e status ERBB2. O status de ERBB2 é considerado de extrema importância para alguns autores, enquanto que em algumas diretrizes tal parâmetro é descrito como um fator que pode ser considerado. Muitos centros levam em conta também o status nodal (AEBI *et al.*, 2011; NOUNOU *et al.*, 2015).

Dependendo do estadiamento clínico e do tipo histológico, é recomendada a realização da cirurgia parcial ou radical das mamas comprometidas. Além disso, a RT e a QT são aconselhadas para destruir as células remanescentes após a cirurgia ou para reduzir o tamanho do tumor antes da cirurgia (INCA, 2016). A QT é a opção para pacientes que não possuem resposta endócrina ou que super-expressam ERBB2 e que possuem tumores maiores que 1 cm. Neste tipo de tratamento deve-se utilizar protocolos que associam múltiplos medicamentos (NOUNOU *et al.*, 2015; AEBI *et al.*, 2011). As terapias (neo) adjuvantes têm se mostrado benéficas no tratamento de câncer mamário com RE+, entre elas, a supressão ovariana, os inibidores de aromatase e os bloqueadores da resposta estrogênica (CLEATOR *et al.*, 2009).

Os agentes antiestrogênicos (Tamoxifeno e Raloxifeno) se ligam nos REs e bloqueiam a sua interação com os estrógenos endógenos, ao passo que, os inibidores de aromatases (Letrozol e Anastrozol) bloqueiam a transformação de andrógenos em estrógenos ativos pela célula mamária tumoral ou tecidos periféricos. Esses medicamentos são utilizados no coquetel de QT em pacientes com CM agressivo ressecado cirurgicamente (mastectomia radical ou parcial) com o objetivo de reduzir a recorrência da doença (BUSH, 2007).

O tamoxifeno é uma droga antagonista de estrógenos da família dos Moduladores Seletivos dos Receptores de Estrógenos (SERMs), os quais se ligam com alta afinidade ao domínio de ligação do receptor de estrógeno impedindo sua ativação ao bloquear a interação

desse receptor com os estrógenos (KOJETIN *et al.*, 2008). Esse efeito antiestrogênico é conhecido como antagonização por competição pelos receptores de estrógeno. Como os tumores RE-positivos são dependentes do estímulo estrogênico para proliferação de suas células, a ligação do tamoxifeno aos REs impede a propagação do estímulo proliferativo (CLEATOR *et al.*, 2009). Além do efeito antiproliferativo, o tamoxifeno também estimula a apoptose através da via mitocondrial por aumentar a concentração de Ca^{+2} ionizado intramitocondrial e a atividade da enzima óxido nítrico sintase mitocondrial (mtNOS) (NAZARAWICZ *et al.*, 2007). (Figura 4)

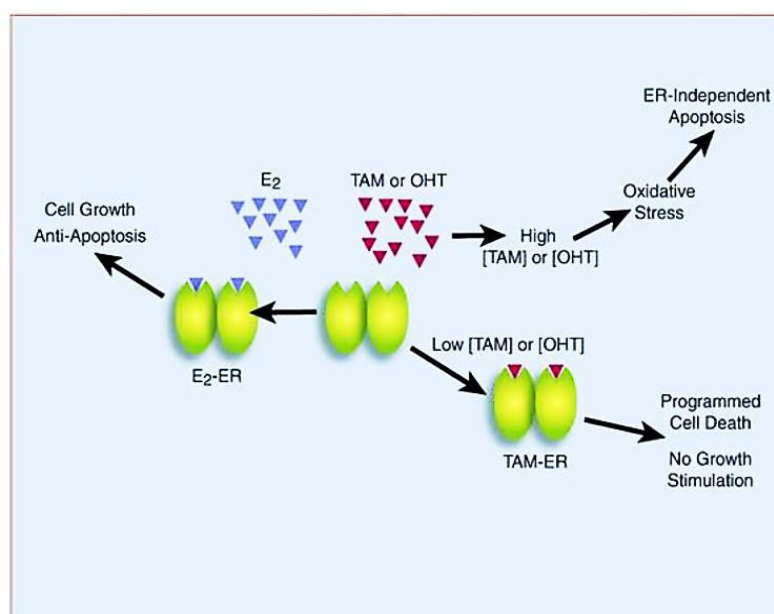


Figura 4. Mecanismos de ação do tamoxifeno (TAM) ou de seu metabólito 4-hidroxitamoxifeno (OHT), resultando na redução da proliferação celular e indução da apoptose. **Fonte:** <http://www.life.uiuc.edu/shapiro/TamoxifenApoptosis.html>

A RT tem o objetivo de destruir as células remanescentes após a cirurgia ou se presta a reduzir o tamanho do tumor antes da cirurgia. Há certa controvérsia em relação ao uso da RT, pois enquanto há estudos que demonstram uma redução de 72% em recidivas locais em pacientes submetidas à radioterapia após tratamento cirúrgico conservador, há estudos que indicam um aumento nas taxas de recidivas locais, em 5 anos de seguimento, quando se utiliza radioterapia em pacientes com mutações. O que sugere também que pode haver um tempo limite para a eficácia do efeito protetor da RT. É importante ressaltar que há uma série de dificuldades no estabelecimento da eficiência e do risco relacionados ao tratamento adjuvante com RT em pacientes com CM, entre eles encontram-se o uso concomitante de QT

e hormonioterapia e a realização de mamotomia redutora de risco (POHL *et al.*, 2018).

Em uma meta-análise com mais de 20.000 mulheres com CM em seguimento entre 10 e 20 anos, o tratamento com RT diminuiu a mortalidade anual de 13,2% do CM, mas aumentou a mortalidade em 21% por outras causas, especialmente cardiovasculares (EARLY, 2000). Em outra meta-análise com mais de 42.000 mulheres, o tratamento com RT diminuiu a mortalidade global de 15% por 15 anos, mas aumentou em 25% a mortalidade por causa cardiovascular em comparação com aqueles que não tinham recebido RT (CLARKE *et al.*, 2005).

3.4 Síndrome metabólica

A sobrevida média cinco anos após o diagnóstico do CM é de 61%, sendo que nos países em desenvolvimento é de 57% e, nos países desenvolvidos, essa sobrevida se eleva para 73%. Na última década, o rastreamento proporcionou redução na mortalidade por câncer de mama de 1,6 a 3,4% por ano. Longo tempo de seguimento é recomendado após o diagnóstico e tratamento e, com o envelhecer, o risco de comorbidades aumenta (BERRINO *et al.*, 2014; NAHAS *et al.*, 2012). Em recente estudo, com avaliação de 91 mulheres na pós-menopausa em seguimento pós-tratamento do CM, houve alto índice de comorbidades. A obesidade esteve presente em metade dos casos, hipertensão em 34%, doença periférica vascular em 26% e diabetes em 13% entre as doenças mais prevalentes, sendo que algumas destas comorbidades são componentes da SM (GIRONÉS, TORREGROSA, BEVERIDGE, 2010).

A SM é um grupo de fatores de risco para a diabetes mellitus do tipo 2 e o desenvolvimento de DCV. A SM e suas complicações concomitantes são um grave problema de saúde em todo o mundo e, provavelmente, vai ganhar ainda mais importância no futuro, dado o fato de que a prevalência de obesidade, sedentarismo e dietas desequilibradas estão aumentando. Nos EUA, estima-se que a prevalência de SM é maior que 23,7%, sem diferença estatística significativa entre ambos os sexos. Na Europa, vários estudos sugerem a existência de variação geográfica significativa, e estima-se que a prevalência de SM entre população não diabética atinge 25,9% dos homens e 23,4% das mulheres (MENDONÇA *et al.*, 2014).

Vários grupos de estudo têm tentado desenvolver critérios diagnósticos padronizados

para a SM. O amplamente citado NCEP-ATP III com definição estabelecida em 2001 foi atualizado em 2005 por 2 grupos de peritos, the American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute scientific Statement and the International Diabetes Federation. Segundo este, a SM é um conjunto de distúrbios clínicos que inclui a presença de três ou mais dos seguintes indicadores: a circunferência da cintura elevada (102 cm em homens ou 88 cm em mulheres), triglicerídeos elevados (150 mg/dL ou tratamento específico para triglicerídeos elevados), a lipoproteína de alta densidade reduzida (HDL) (40 mg/dL em homens ou 50 mg/dL em mulheres), pressão arterial elevada (130/85 mm Hg ou o uso de medicação para a hipertensão), e glicose em jejum elevada (110 mg/L ou o uso de medicação para a hiperglicemia) (LEE *et al.*, 2013; GALLAGHER *et al.*, 2016; REDIG, HIDAYATULLAH, 2010).

Logo, este conjunto de distúrbios metabólicos que conferem um risco aumentado de DCV e diabetes mellitus tipo 2 inclui obesidade central, dislipidemia, hiperglicemia, resistência à insulina e hipertensão. No entanto, existem outros critérios adicionais que podem auxiliar no diagnóstico, como a presença de níveis elevados de marcadores inflamatórios / pró-trombóticos e moléculas anti-inflamatórias reduzidas, marcadores que estão relacionados com a adiposidade excessiva (MENDONÇA *et al.*, 2014).

3.5 Fisiopatologia da síndrome metabólica

O tecido adiposo deve ser considerado como sendo um tecido endócrino metabolicamente ativo e o excesso de gordura corporal parece ter influência sob o desenvolvimento e progressão do CM, devido ao aumento da síntese de estrogênio, a resistência à insulina e ativação de caminhos inflamatórios (EMAUS *et al.*, 2010; SINICROPE E DANNENBERG, 2010). Estudos sugeriram as associações entre a gordura corporal, índice de massa corporal (IMC) e a circunferência do quadril (CQ) como fatores de risco para o desenvolvimento do câncer de mama (BERING *et al.*, 2015). Além disso, o stress causado pelo diagnóstico do CM e tratamento quimioterápico tem sido relacionado ao ganho de peso devido a mudanças no estilo de vida caracterizado pela inatividade física e hábitos alimentares inadequados. Diversos estudos demonstraram que o aumento da incidência de CM ao longo das últimas décadas tem sido acompanhado por um aumento na frequência de SM (PATTERSON *et al.*, 2010; VANCE *et al.*, 2011).

O tecido adiposo desempenha um papel fundamental na fisiopatologia da SM.

Tradicionalmente, tem sido considerado um órgão de armazenamento e mobilização de lipídeos. No entanto, como foi ganhando um crescente interesse científico, foi recentemente considerado um órgão endócrino ativo, a desempenhar um papel primordial na integração de SM, devido à sua capacidade para secretar uma grande quantidade de mediadores bioativos que modulam várias cascatas de sinalização: as chamadas adipocinas (OUCHI *et al.*, 2011). Sendo um órgão secretor, o tecido adiposo apresenta várias características importantes. Por exemplos, os vários depósitos de gordura visceral e subcutâneo exibem diferentes capacidades metabólicas e secretam adipocitocinas distintas (FAIN *et al.*, 2004).

Os depósitos distintos de tecido adiposo são compostos por diferentes tipos de células (suporte, estruturais, funcionais e imunológicas). Além disso, os vasos sanguíneos exibem uma dupla função: suprimento de nutrientes e de oxigênio e disseminação de mediadores inflamatórios para tecidos distantes (OUCHI *et al.*, 2011). A obesidade pode ser caracterizada por um estado inflamatório crônico de baixo grau, mediada por citocinas e moléculas bioativas. O aumento de armazenamento de lipídeos e os processos de ganho de peso que caracterizam a obesidade requerem anabolismo. Em contraste, os associados com inflamação requerem vias catabólicas, tais como a lipólise (ABALLAY *et al.*, 2013).

Assim, o mecanismo homeostático de ativação do catabolismo via inflamação e resistência aos sinais anabólicos, pode ser visto como uma última tentativa do organismo para controlar o crescimento de adiposidade. No entanto, estes efeitos envolvem um agravamento do estado inflamatório e resistência à insulina (ABALLAY *et al.*, 2013; MAURY E BRICHARD, 2010). No tecido adiposo aumentado, a lipólise é estimulada, o que resulta em ácidos graxos livres (FFA) com abundante liberação na veia portal. Por sua vez, ao chegar ao fígado, o FFA aumenta a glicose e a síntese de triglicerídeos, bem como de lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL). Dislipidemias que estão associadas com esta condição consistem na redução do colesterol HDL e aumentam do LDL. Além disso, FFA também reduz a sensibilidade à insulina no músculo, inibindo assim, a absorção de glicose (ECKEL *et al.*, 2010).

O acúmulo de glicose circulante e, em certa medida, FFA, provocam um aumento na secreção de insulina pancreática, levando a hiperinsulinemia, que pode resultar no aumento da reabsorção de sódio e da atividade do sistema nervoso simpático, que por sua vez pode contribuir para a hipertensão arterial (COHEN E LEROITH, 2012). O estado pró-inflamatório se sobrepõe e contribui para a resistência à insulina produzida por excesso de FFA. O aumento da secreção de adipócitos e fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α) e interleucina 6 (IL-6) pelos macrófagos aumentam ainda mais a resistência à insulina e a lipólise no tecido

adiposo. Por outro lado, a IL-6 e outras citocinas também estimulam a gliconeogênese hepática, a produção de VLDL e a resistência à insulina no músculo (Figura 5) (MAURY E BRICHARD, 2010).

Além disso, o aumento da produção de inibidor de fibrinogênio e a proteína C-reativa pelo fígado e do ativador de plasminogênio (PAI-1) por adipócitos leva a um estado trombótico, também característico desta síndrome. Vários estudos sugerem que cada componente da SM contribui para o desenvolvimento de vários processos, tais como angiogênese, a resistência à insulina, a produção de adipocitocinas, o stress oxidativo, que potencializam o risco de desenvolvimento de doenças crônicas tais como o câncer, ou a causa de um prognóstico pior dessas mesmas complicações (BRAUN, BITTON, LEROITH, 2011; COWEY E HARDY, 2006; GIOVANNUCCI, 2007).

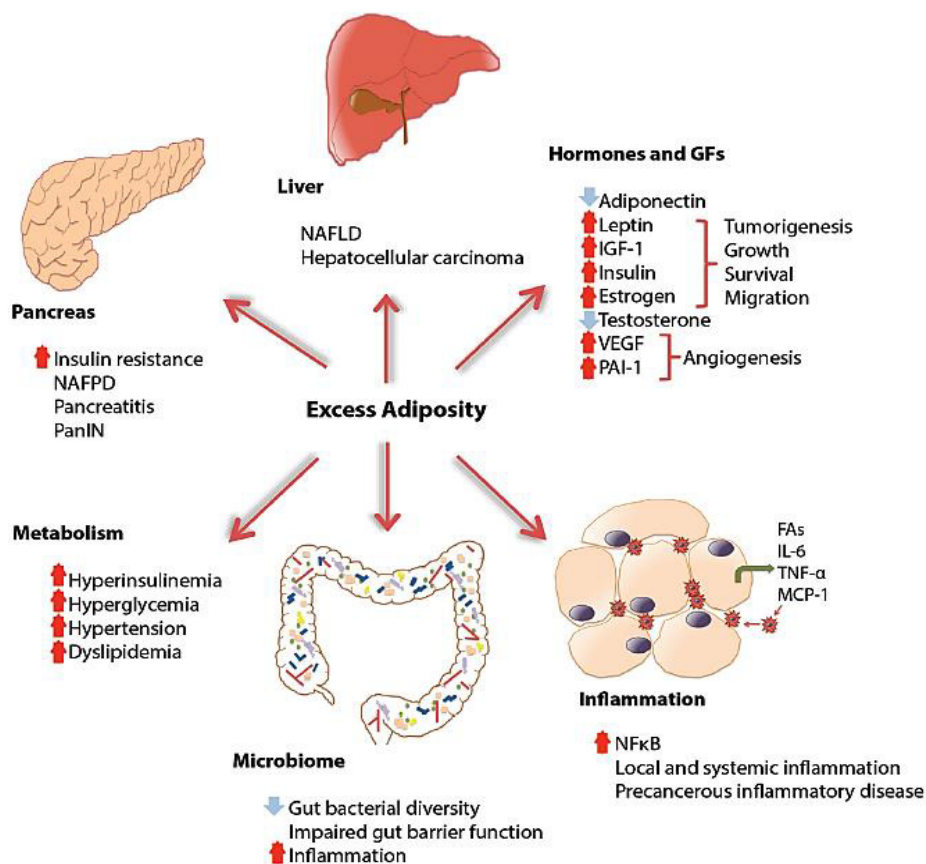


Figura 5- Fisiopatologia da Obesidade.

Fonte: O'FLANAGAN, C. H. *et al.* A weighty problem: metabolic perturbations and the obesity-cancer link. *Horm Mol Biol Clin Invest*, 2015.

3.6 Doenças cardiovasculares

Uma das comorbidades mais importantes a considerar são as DCV, que representa a principal causa de morte entre as mulheres. Aproximadamente 500.000 mulheres morrem anualmente de DCV (BARDIA *et al.*, 2012). De acordo com a American Heart Association, os fatores de risco comumente associados a DCV's são: dislipidemia, obesidade, hipertensão arterial, diabetes e tabagismo. Além destes, o risco de eventos cardiovasculares aumenta com a idade, assim como, a prevalência da SM. Dados consistentes da literatura demonstram que a não exposição aos fatores de risco como o tabagismo, dieta inadequada, sedentarismo, bem como a obesidade e a hipertensão arterial podem fazer com que o número de mortes ligadas as DCV's diminua significativamente (CICHOCKI *et al.*, 2017).

A prevalência de DCV em SCM não é apenas atribuída a fatores de risco cardiovasculares tradicionais, tais como a hipertensão, diabetes mellitus, o consumo de tabaco e hiperlipidemia, mas também a potenciais agentes cardiotóxicos utilizados para o tratamento do CM. Agentes quimioterápicos, tais como inibidores do receptor de HER2 (isto é, trastuzumab) e antraciclinas aumentam o risco de cardiomiopatia, a curto e longo prazo, respectivamente (SHUM *et al.*, 2016). E essa cardiotoxicidade, termo geral usado para definir "toxicidade que afeta o coração", pode desencadear diferentes manifestações clínicas incluindo o prolongamento do intervalo QT, arritmias ventriculares, insuficiência cardíaca congestiva, hipotensão, arritmias atriais, dor no peito, pericardite, hipertensão e infarte do miocárdio. Sendo a diminuição da fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE), de interesse para a maioria dos cardio-oncologistas (BABAK, MASLEY, 2018).

As células cancerígenas podem produzir citocinas inflamatórias que contribuem para o dano endotelial e também tem um efeito aterogênico (SHUM *et al.*, 2016). A aterosclerose é uma doença inflamatória crônica da parede arterial e é a principal patologia que leva ao infarto do miocárdio, acidente vascular encefálico e doença vascular periférica. O acúmulo contínuo de células lipídicas e inflamatórias na íntima arterial é o mecanismo central para a aterogênese. Monócitos / macrófagos e outras células inflamatórias elaboram diversas citocinas pró-inflamatórias tais como interleucina-1 (IL-1), fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α) e Interferon-g (IFN-g) que estimulam mais recrutamento celular e inflamação. O microambiente da placa altamente dinâmico e cronicamente inflamado contém em abundância espécies reativas de oxigênio (ROS), LDL oxidado, que juntamente com a expressão do fator nuclear kB (NF-kB), fator indutível por hipóxia-1 α (HIF-1 α) e transdutor de sinal e ativador da transcrição (STAT) direcionam o recrutamento celular, formação de célula espumosa e angiogênese (MASOUDKABIR *et al.*, 2017).

Na prática clínica, a avaliação do risco cardiovascular pode ser estimada a partir da

utilização de escores, como o escore de Framingham, o qual se utiliza de dados relativos à exposição dos pacientes aos principais fatores de riscos cardiovasculares, para determinar o risco absoluto do desenvolvimento de doença coronariana no período de dez anos. O escore do risco de Framingham, por sua vez, é preconizado pela Sociedade Brasileira de Cardiologia e é o escore clássico para estratificação do risco coronariano mais utilizado mundialmente. O qual estima o risco cardiovascular total não pela elevação de fatores isolados e sim pela soma de risco decorrente de múltiplos fatores, estimada pelo risco absoluto global em cada indivíduo (CICHOCKI *et al.*, 2017).

Nesse escore, cada variável apresenta faixas de valores que possuem pontuações específicas, positivas ou negativas. A pontuação total do escore leva em consideração as seguintes variáveis: sexo, idade, tabagismo, diabetes mellitus, lipoproteína de alta densidade, colesterol total, pressão arterial sistólica e pressão arterial diastólica. De acordo com o escore obtido, os indivíduos são classificados nas seguintes categorias: baixo risco apresenta uma probabilidade menor que 10% de eventos cardiovasculares em dez anos; médio risco, entre dez a 20%; e, alto risco, mais de 20% (MASOUDKABIR *et al.*, 2017).

4 ARTIGO SUBMETIDO


[Browse Volumes & Issues](#)





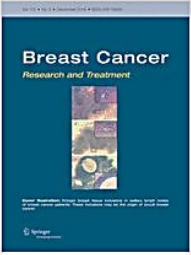
Breast Cancer Research and Treatment

ISSN: 0167-6806 (Print) 1573-7217 (Online)

Description

Breast Cancer Research and Treatment provides the surgeon, radiotherapist, medical oncologist, endocrinologist, epidemiologist, immunologist or cell biologist investigating problems in breast cancer a single forum for communication. The journal creates a "market place" for breast cancer topics which cuts across all the usual lines of disciplines, providing a site for presenting pertinent investigations, and for discussing cri ... [show all](#)

[Browse Volumes & Issues](#)



Impact Factor	Available
3.605	1981 - 2018
Volumes	Issues
172	537
Articles	Open Access
9,231	466 Articles

Latest Articles

 Clinical trial

Combination of different types of elastography in downgrading ultrasound Breast Imaging-Reporting and Data System category 4a breast lesions
 Xueyi Zheng, Yini Huang, Yun Wang, Yubo Liu, Fei Li... (December 2018)

About this Journal

Journal Title Breast Cancer Research and Treatment	Topics » Oncology
Coverage Volume 1 / 1981 - Volume 172 / 2018	Industry Sectors » Pharma » Health & Hospitals » Biotechnology » Finance, Business & Banking » Consumer Packaged Goods
Print ISSN 0167-6806	
Online ISSN 1573-7217	
Publisher Springer US	
Additional Links » Register for Journal Updates » Editorial Board  » About This Journal  » Manuscript Submission 	

Artigo Original: SÍNDROME METABÓLICA E RISCO DE DOENÇAS CARDIOVASCULARES EM MULHERES SOBREVIVENTES DE CÂNCER DE MAMA.

Leandro Marques da Silva¹, José Albuquerque de Figueiredo Neto²

- 1- Mestrando em Saúde do Adulto pela Universidade Federal do Maranhão- UFMA, São Luís- MA, Brasil.
- 2- Doutor em Cardiologia pela Universidade de São Paulo- USP, São Luís- MA, Brasil.

Endereço para correspondência: Leandro Marques da Silva. Avenida Neiva Moreira. Cond. Grand Park Pássaros, Bloco: Canários, AP: 605. Bairro: calhau, CEP: 65071-383, São Luís- MA, Brasil. e-mail: leandromks16@hotmail.com. Telefone: (98) 99911-4754.

RESUMO

Introdução: O câncer de mama (CM) é o tipo mais comum de tumor e a principal causa de morte por câncer em mulheres. A implementação de protocolos com terapia mais intensiva aumenta nas pacientes a probabilidade de eventos adversos. Dentre estes eventos, encontram-se os componentes da síndrome metabólica (SM). **Objetivo:** Verificar a prevalência da SM e o risco de doenças cardiovasculares (DCV) em pacientes sobreviventes de CM. **Materiais e Método:** Trata-se de um estudo descritivo, observacional, com delineamento transversal. A amostra foi composta 60 mulheres sem CM (G1) e 60 mulheres sobreviventes de CM (G2). Foram coletados dados sociodemográficos, tumorais, antropométricos, clínicos e do tratamento realizado. Após análise das variáveis, as participantes receberam o diagnóstico positivo ou negativo para SM, conforme critérios da National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III) e a estratificação do risco de desenvolvimento de DCV em 10 anos, segundo escore de Risco de Framingham. **Resultados:** A média de idade do grupo G1 foi de 49,06 anos e 48,86 no grupo G2. Neste a mama direita foi a mais acometida (60%), o nível de estadiamento mais prevalente foi o II (43,3%), 86,6% realizaram um protocolo de tratamento completo e estavam em seguimento médio há quatro anos. Ambos os grupos apresentaram sobrepeso e uma relação cintura-quadril (RCQ) aumentada. As variáveis: peso, índice de massa corporal (IMC), circunferência abdominal (CA), circunferência do quadril (CQ) e colesterol lipoproteína de baixa densidade (LDL) apresentaram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos. A SM foi diagnosticada em 32% das mulheres do G1 e 45% do G2. Em relação ao risco de desenvolvimento de DCV em 10 anos, houve a prevalência da estratificação de baixo risco (73% do G1 e 72% do G2), sendo 7,48% no G1 e 7,70% no G2 o risco médio total da ocorrência destas DCV. **Conclusão:** O presente estudo demonstrou que há uma maior prevalência de SM em mulheres sobreviventes de CM, possivelmente em decorrência de sobrepeso, assim como um baixo risco de desenvolvimento de DCV em 10 anos, após a finalização do tratamento do câncer. Logo, é recomendada para este público a adoção de estilos de vida saudáveis e rigoroso rastreio e controle dos fatores de risco cardiometabólicos.

Palavras-chaves: Síndrome Metabólica, Cardiopatias e Neoplasias da Mama.

ABSTRACT

Introduction: Breast cancer (BC) is the most common type of tumor and the leading cause of cancer death in women. The implementation of protocols with more intensive therapy increases in patients the probability of adverse events. Among these events are the components of the metabolic syndrome (MS). **Objective:** Verify the prevalence of MS and the risk of cardiovascular diseases (CVD) in survivors of BC. **Materials and Methods:** This study is a descriptive, observational with design a cross-sectional. The sample consisted of 60 women without BC (G1) and 60 survivors of BC (G2). Data socio-demographic, tumoral, anthropometric, clinical and treatment were collected. After analysis of the variables, the participants were diagnosed as positive or negative for MS, according to criteria of the National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III) and the stratification of the risk of developing CVD in 10 years, according to risk score of Framingham. **Results:** The mean age of the group G1 was 49.06 years and 48.86 in the group G2. In this case, the right breast was the most affected (60%), the most prevalent staging level was II (43.3%), 86.6% performed a complete treatment protocol and were in an average follow-up for four years. Both groups were overweight and had an increased waist-hip ratio (WHR). The variables: weight, body mass index (BMI), waist circumference (WC), hip circumference (HC) and lipoprotein low density cholesterol (LDL) showed statistically significant differences between the groups. MS was diagnosed in 32% of women in G1 and 45% in G2. In relation to the risk of developing CVD in 10 years, there was a prevalence of low risk stratification (73% of G1 and 72% of G2), with 7.48% in G1 and 7.70% in G2 the mean total risk occurrence of these CVDs. **Conclusion:** The present study demonstrated that there is a higher prevalence of MS in CM survivors, possibly due to overweight, as well as a low risk of developing CVD in 10 years after the end of cancer treatment. Therefore, it is recommended for this public to adopt healthy lifestyles and rigorous screening and control of factors risk cardiometabolic.

Keywords: Metabolic Syndrome, Heart Diseases and Breast Neoplasms.

INTRODUÇÃO

O câncer é conhecido como uma doença crônica degenerativa cujo crescimento desordenado de células que se dividem rapidamente invade tecidos e órgãos. Ele representa a segunda principal causa de morte no mundo, sendo superado apenas pelas doenças cardiovasculares (DCV)¹. A taxa global de incidência de câncer padronizado por idade é aproximadamente 25%, com maior taxa em homens (205 casos ano/ 100.000 indivíduos), em comparação com as mulheres (165 casos ano/100.000 indivíduos). Até 2030 são esperados cerca de 24 milhões de casos incidentes de câncer e 14,6 milhões de mortes².

O câncer representa um desafio de saúde global que vem aumentando em países de baixa e média renda, em linha com a globalização da economia e estilos de vida³. Dentre os vários tipos de neoplasia, o câncer de mama (CM) é o que mais afeta as mulheres a cada ano, sendo responsável por 23% (1.380.000) de todos os novos casos de câncer e 14% (458.400) de todas as mortes devido ao câncer. No Brasil foram identificados 57.950 novos casos de CM no último biênio (2016/2017). O estado nutricional e a ingestão alimentar do paciente desempenha um papel fundamental tanto em relação aos fatores de risco para o CM, quanto aos resultados do seu tratamento⁴.

O número de sobreviventes de câncer a longo prazo está crescendo. De acordo com dados recentes, ajustados por idade, a sobrevida em 5 anos foi cerca de 50% para todos os tipos de câncer. Fatores como a melhor organização dos cuidados ao câncer (por exemplo, triagem, programas de prevenção, acesso a serviços médicos), opções de tratamento mais eficazes, protocolos específicos ao tumor baseadas em evidências e uma abordagem mais multidisciplinar têm contribuído para este aumento⁵⁻⁷. Contudo, dois em cada três sobreviventes de câncer são propensos a sofrer de complicações a longo prazo⁸.

Na idade de 45 anos, mais de 90% dos sobreviventes de câncer infantil têm relatado um problema de saúde crônico, com cerca de 80% relatando doença com risco de vida⁸. Portanto, as consequências à saúde a longo prazo em sobreviventes de câncer tornaram-se importantes. Um grande espectro de efeitos adversos tardios, tais como DCV, diabetes, dislipidemia, hipertensão arterial, osteoporose e componentes da Síndrome Metabólica (SM) são prováveis de se desenvolverem em sobreviventes de câncer. Por esta razão, é importante a formulação de estratégias de gestão de saúde adequadas a estes pacientes^{7, 9-10}.

No Brasil, os estudos mostram alta prevalência de SM na população. Um desses estudos populacionais, com adultos, encontraram uma prevalência de 29,8% de SM (IC 95%)⁴. A definição de SM mais aceita atualmente baseia-se em um consenso emitido pelo

National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III). Este estabelece que, para o diagnóstico de SM, três ou mais dos seguintes critérios devem estar presentes: obesidade central definida como perímetro da cintura no sexo masculino > 102 cm e no sexo feminino > 88 cm, triglicerídeos ≥ 150 mg/dl, colesterol HDL no sexo masculino < 40 mg/dl e no sexo feminino < 50 mg/dl, pressão arterial sistólica ≥ 130 ou diastólica ≥ 85 mmHg e glicemia plasmática em jejum ≥ 100 mg/dl ou com terapêuticas dirigida para estas condições².

Os mecanismos pelos quais os tratamentos do CM induzem a SM não são claros. Provavelmente, a toxicidade direta decorrente da terapêutica pode produzir disfunções nos tecidos adiposos em sobreviventes de câncer de mama (SCM), contribuindo assim para mudanças na composição do corpo, resistência à insulina e o aumento da produção de adipocinas pró-inflamatórias¹¹. Por sua vez, o estado inflamatório presente na SM, caracterizado pela presença de macrófagos e citocinas, leva à inflamação do miocárdio e aumento da fibrose¹². Além disso, a resistência à insulina promove um estresse oxidativo, disfunção mitocondrial e diminuição da autofagia, predispondo ao surgimento de DCV¹³.

O conhecimento sobre o risco de DCV no tratamento do câncer é de suma importância no momento da decisão da terapêutica que será utilizada¹⁴. Nesse contexto é que surgiu a nova subespecialidade no campo da cardiologia: a cardio-oncologia, em que os cardiologistas participam de uma equipe multidisciplinar dedicada ao tratamento do câncer. Antes de iniciar o tratamento, é importante a identificação dos pacientes com risco aumentado de toxicidade cardíaca, para que esquemas alternativos menos cardiotoxicos sejam considerados^{15,16}. Assim como a detecção precoce da SM em mulheres durante o tratamento do CM, uma vez que tal co-morbidade pode aumentar o risco cardiovascular⁴. Desta forma, justifica-se a presente investigação, considerando-se a quantidade insuficiente de estudos que avaliem a possível associação de CM com SM e DCV.

O objetivo do presente estudo é verificar a prevalência de SM e o risco de DCV em mulheres SCM.

MATERIAIS E MÉTODOS

Tipo e local da Pesquisa

Esta pesquisa foi caracterizada como um estudo descritivo, observacional, com delineamento transversal. A seleção da amostra ocorreu em um hospital filantrópico localizado no município de São Luís- MA, o qual é um Centro de Alta Complexidade referência em Oncologia (CACON), e conta com equipe médica que atua em todas as áreas da oncologia, além de equipe multiprofissional completa para o atendimento integral ao paciente oncológico.

Aspectos Éticos

O estudo foi pautado nos princípios éticos que envolvem pesquisa com seres humanos, e seguiu as normas da resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde, onde estão previstas as referências de autonomia, não maleficência, beneficência e justiça, preservando a identidade do indivíduo participante. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) da Universidade Federal do Maranhão, conforme parecer nº 2.386.296. As participantes do estudo assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) e receberam informações sobre os pontos principais do estudo, tais como: procedimento, objetivo e possíveis contribuições do estudo; podendo voltar atrás a qualquer momento da pesquisa, sem nenhuma penalização e livre de qualquer ônus.

Amostra

A amostra foi composta por 120 pacientes do sexo feminino, dividida em dois grupos: G1- 60 mulheres sem diagnóstico de CM e G2- 60 mulheres sobreviventes de câncer de mama (SCM), correspondendo ao tamanho amostral necessário, segundo cálculo amostral prévio. As participantes do G1 foram recrutadas por critérios de conveniência a partir de mulheres da população em geral e as participantes do G2 foram recrutadas junto ao hospital filantrópico referência em oncologia. A determinação das participantes do G2 se deu a partir

da seleção de pacientes cadastradas no Registro Hospitalar de Câncer (RHC) do hospital supracitado.

O RHC reúne informações sobre todos os pacientes com diagnóstico de câncer em uma instituição hospitalar, proporcionando informações estatísticas e analíticas, identificando quais são os tipos de diagnóstico de câncer mais frequente em sua população possibilitando também o acompanhamento do tratamento da paciente.

Crítérios de Inclusão e Exclusão

Foram incluídas na pesquisa, mulheres entre 35 e 60 anos de idade. No G1 mulheres isentas de CM, segundo confirmação médica nos últimos dois meses. No G2 mulheres SCM segundo laudo médico, com nível de estadiamento I, II ou III, exame patológico positivo para linfonodo sentinela, que realizaram tratamento do câncer no hospital em questão e que aceitaram participar da pesquisa por meio do TCLE. Foram excluídas da pesquisa mulheres com SCM que tenham realizado esvaziamento axilar total; grávidas e pacientes com ascite pela dificuldade de identificação da obesidade abdominal; portadores de cardiopatia, através de história clínica e exame físico, de qualquer natureza e/ou etiologia; que possuísem manifestações clínicas da aterosclerose ou dislipidemias de origem genética comprovada; pacientes com doenças infecciosas, nos rins e/ou fígado; que apresentavam alterações físicas, psíquicas, cognitivas e sensoriais que inviabilizassem a execução dos testes do estudo; além daquelas que se recusaram a participar de alguma etapa da pesquisa.

Coleta de Dados

A pesquisa iniciou após as pacientes selecionadas receberem informações quanto aos aspectos éticos da pesquisa e assinarem o TCLE, conforme determina a Resolução 466/12 da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. Foram coletados dados sociodemográficos, além de informações acerca da data do diagnóstico, nível de estadiamento, quais tratamentos realizados e dentre outros a partir do RHC disponibilizado pelo hospital.

As participantes selecionadas de ambos os grupos foram posteriormente convidadas a comparecerem ao Centro de Pesquisa Clínica do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão (CEPEC- HUUFMA), local onde foram realizadas as coletas sanguíneas

e demais avaliações. Inicialmente foi solicitado às mulheres, que estas mantivessem um período de jejum de 12 horas antes da coleta sanguínea. Na ocasião, responderam os questionários esclarecendo dados como idade, informações sociodemográficas, ocorrência de outras comorbidades, presença da menopausa, uso de medicamentos, tabagismo e etilismo.

Para medição da pressão arterial (PA) foi utilizado o aparelho da marca Omron®, modelo 705- CP. Na mensuração da PA as pacientes estavam sentadas, com os pés no chão, e a pressão só foi medida após 5 minutos de repouso. A aferição foi realizada no braço não operado (assim como a coleta sanguínea), o qual estava estendido, apoiado na mesa e na altura do coração. Foram realizadas três medidas consecutivas para cada participante, com intervalo de três minutos entre elas. A primeira medida foi descartada e utilizou-se a média das duas últimas medidas.

As pacientes foram pesadas em balança eletrônica (marca Plenna com capacidade para 150 kg e precisão de 100 g), as mesmas deveriam estar descalças e com roupas leves para maior fidedignidade da mensuração do peso. Na medição da altura, utilizou-se o estadiômetro de parede da marca Mogiglass, com precisão de 0,1 cm. A participante deveria estar ereta, com os calcanhares, nádegas e cabeça em contato com a parede e com os olhos fixos num eixo horizontal. O IMC foi obtido dividindo-se o peso em quilogramas pelo quadrado da altura em metros.

A medida da circunferência abdominal (CA) foi realizada com fita métrica inextensível no ponto médio entre a crista ilíaca anterior superior e a última costela. A circunferência do quadril (CQ) foi medida no nível de protrusão máxima dos músculos glúteos. As circunferências da cintura e do quadril também foram aferidas com fita métrica, para determinação da relação cintura/quadril (RCQ).

Posteriormente, foi realizada a coleta de sangue no laboratório do hospital. O inquérito bioquímico consistiu na determinação do Colesterol Total e Triglicerídeos (TG) pelo método colorimétrico de ponto final, HDL-colesterol através do método de precipitação seletiva, acoplado a dosagem do método colorimétrico de ponto final, o valor do LDL-colesterol e VLDL foram obtidos pelo cálculo que utiliza a fórmula de Friedewald, sendo válida para valores de TG até 400 mg/dl.

A glicemia por sua vez foi dosada pelo método enzimático da glicose oxidase. Também houve a determinação das concentrações de insulina sérica. Determinou-se o diagnóstico de resistência à insulina pelo índice de Homeostasis Model Assessment for Insulin Resistance (HOMA-IR), que é o produto da insulina de jejum (mUI/mL) e da glicemia de jejum (mmol/L) dividido por 22,5. Definiu-se a resistência à insulina quando os valores

situavam-se acima de 3,16. Após análise de todos os dados obtidos, as participantes receberam o diagnóstico positivo ou negativo para SM. Utilizaram-se os critérios do NCEP-ATP III para o diagnóstico da SM, sendo essa positiva quando três ou mais dos seguintes parâmetros estavam presentes: 1) Gordura abdominal: circunferência da cintura superior a 88 cm. 2) Níveis baixos de HDL-colesterol: inferior a 50 mg/dl. 3) Níveis de TG elevado: 150 mg/dl ou superior. 4) PA elevada: 135/85 mmHg ou superior. 5) Níveis glicêmicos elevados: 110 mg/dl ou superior.

Para análise do risco cardiovascular foi utilizado o Escore de Risco de *Framingham*. Nesse escore, cada variável apresenta faixas de valores que possuem pontuações específicas: positivas ou negativas. A pontuação total do escore leva em consideração as seguintes variáveis: sexo, idade, tabagismo, diabetes mellitus, lipoproteína de alta densidade, colesterol total, pressão arterial sistólica e pressão arterial diastólica. O escore obtido corresponde a um percentual de probabilidade de ocorrência de doença cardiovascular nos próximos dez anos. Assim, os indivíduos são classificados nas seguintes categorias: baixo risco apresenta uma probabilidade menor que dez por cento de eventos cardiovasculares em dez anos; médio risco, entre dez a 20%; e, alto risco, mais de 20%.

Análises de Dados

Os dados coletados foram armazenados e analisados no Bioestat 5.3. O nível de significância adotado foi de 5% ($p < 0,05$) e intervalo de confiança (IC) de 95%. As variáveis categóricas foram descritas por meio de frequências e porcentagem e as numéricas por meio de média $\pm$ desvio padrão. Inicialmente, aplicou-se o teste de kolmogorov-smirnov para testar a hipótese de que os dados seguem distribuição normal ou não e auxiliar na escolha entre testes paramétricos e não-paramétricos, por meio dos quais foi averiguado a significância dos dados entre os grupos. Assim, para comparações de dados categóricos foram utilizados o teste do Qui-quadrado ou teste G e para comparar dados contínuos foram utilizados o teste paramétrico de T student (para amostras independentes) e o não paramétrico de Man-Whitney.

Utilizou-se modelos de regressão logística para estimar a razão de probabilidade (OR) e intervalos de confiança de 95% (IC) para averiguação de quais variáveis influenciaram na ocorrência de SM em mulheres SCM. Os modelos incluíram a análise isolada de variáveis que obtiveram diferença estatística significativa quando comparada com o grupo controle, em relação à SM.

RESULTADOS

Em relação às características tumorais e do tratamento realizado (Tabela 1), a mama direita foi a acometida em 60% das mulheres SCM. Na identificação do nível de estadiamento, obteve-se o nível II como o mais prevalente (43,3%). No tocante ao tratamento, 86,6% realizaram um protocolo completo (cirurgia, quimioterapia e radioterapia), variando a ordem desses de acordo com as características clínicas e aspectos anatomopatológicos do tumor. 11,7% realizaram dois tipos de tratamento (cirurgia e quimio ou radioterapia) e 1,7% apenas cirurgia. O tempo médio de seguimento, que representa o período de finalização do tratamento com o seu posterior acompanhamento, foi de 4 anos.

Tabela 1: Características tumorais e tratamentos realizados pelo grupo de mulheres sobreviventes de câncer de mama. São Luís- MA, 2018.

Características	n	%
Localização Tumor		
Mama Direita	36	60,0
Mama Esquerda	24	40,0
Estadiamento		
I	11	18,3
II	26	43,3
III	23	38,3
Tratamento		
Q + C + R	21	35,0
C + Q + R	25	41,6
Q + R + C	5	8,3
C + R + Q	1	1,7
C + Q	5	8,3
C + R	1	1,7
Q + C	1	1,7
C	1	1,7
Tempo de Seguimento		
(anos)	4 ± 2,44	
Q- Quimioterapia, C- Cirurgia, R- Radioterapia		

A raça parda e o nível de escolaridade com o ensino médio completo prevaleceu em ambos os grupos. Já em relação à renda familiar observou-se que as participantes do estudo apresentavam baixas condições econômicas, prevalecendo em 40% do grupo controle a renda familiar de ½ a 1 salário mínimo e de 1 a 2 salários mínimos no grupo de mulheres SCM. A

maioria das mulheres relatou não praticar atividade física regular, não ter histórico familiar de câncer na família, não fumar e não ingerir bebidas alcoólicas- esta última variável com diferença estatística significativa entre os grupos. Na averiguação da menopausa prevaleceu a presença dessa em ambos os grupos, a qual também se apresentou estatisticamente significativa na comparação entre os grupos (Tabela 2).

Tabela 2: Características socioeconômicas e clínicas de mulheres sobreviventes de câncer de mama e grupo controle. São Luís-MA, 2018.

Características	Grupo Controle (n=60)	Grupo SCM (n=60)	p
Raça			
Branca	10 (17%)	10 (17%)	0,849 ^b
Preta	16 (27%)	19 (32%)	
Parda	33 (55%)	29 (48%)	
Amarela	1 (2%)	2 (3%)	
Escolaridade			
Ens. Fund. Incompleto	8 (13%)	3 (5%)	0,543 ^b
Ens. Fund. Completo	5 (8%)	4 (7%)	
Ens. Médio Incompleto	5 (8%)	6 (10%)	
Ens. Médio Completo	33 (55%)	34 (57%)	
Ens. Superior Incompleto	3 (5%)	2 (3%)	
Ens. Superior Completo	6 (10%)	11 (18%)	
Renda Familiar			
< ½ SM	3 (5%)	6 (10%)	0,222 ^b
½ a 1 SM	24 (40%)	14 (23%)	
1 a 2 SM	22 (37%)	24 (40%)	
2 a 5 SM	10 (17%)	16 (27%)	
> 5 SM	1 (2%)	0 (0%)	
Atividade Física			
Não pratica	47 (78%)	42 (70%)	0,297 ^a
Pratica	13 (22%)	18 (30%)	
HF de Câncer			
Não	40 (67%)	36 (60%)	0,448 ^a
Sim	20 (33%)	24 (40%)	
Menopausa			
Não	29 (48%)	9 (15%)	<0,0001 ^a
Sim	31 (52%)	51 (85%)	
Tabagista			
Não	55 (92%)	58 (97%)	0,439 ^c
Sim	5 (8%)	2 (3%)	
Etilista			
Não	38 (63%)	56 (93%)	0,0001 ^c
Sim	22 (37%)	4 (7%)	

SCM- Sobreviventes de câncer de mama, Ens- Ensino, Fund- Fundamental, SM- Salário Mínimo, HF- Histórico familiar, a- Teste qui-quadrado, b- Teste G, c- Teste exato de fisher.

Na comparação dos parâmetros antropométricos e fatores de riscos metabólicos entre mulheres SCM e grupo controle (Tabela 3), observou-se variações nos valores obtidos. Ambos os grupos apresentaram sobrepeso, considerando o IMC médio de 26,08 Kg/m² no grupo controle e 29,27 Kg/m² no grupo de mulheres SCM. Já a RCQ apresentou-se acima de 0,86 em ambos os grupos, o qual representa o valor de corte para a identificação de alto risco para DCV. O colesterol evidenciou-se acima dos valores considerados normais para mulheres, com um valor médio de 200,46 e 213,98 mg/dL no grupo controle e grupo de mulheres SCM, respectivamente. Algumas variáveis apresentaram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos, tais como: peso, IMC, CA, CQ e LDL colesterol.

Tabela 3: Comparação dos parâmetros antropométricos e fatores de riscos metabólicos entre mulheres sobreviventes de câncer de mama e grupo controle. São Luís-MA, 2018.

Variáveis	Grupo Controle (média ± DP)	Grupo SCM (média ± DP)	<i>p</i>
Idade (anos)	49,06 ± 6,22	48,86 ± 7,23	0,871 ^a
PAS (mmHg)	120,42 ± 12,56	123,03 ± 16,47	0,636 ^b
PAD (mmHg)	86,08 ± 14,11	83,5 ± 14,24	0,320 ^a
Peso (Kg)	62,15 ± 11,45	69,36 ± 13,01	0,002^a
Altura (m)	1,54 ± 0,05	1,53 ± 0,05	0,703 ^a
IMC (Kg/m ²)	26,08 ± 4,40	29,27 ± 5,18	0,0004^a
CA (cm)	86,18 ± 15,33	92,08 ± 13,56	0,021^a
CQ (cm)	93,63 ± 9,33	99,89 ± 11,49	0,001^a
RCQ	0,91 ± 0,12	0,92 ± 0,08	0,207 ^b
Colesterol (mg/dL)	200,46 ± 36,02	213,98 ± 58,80	0,271 ^b
HDL (mg/dL)	49,73 ± 14,9	49,43 ± 13,02	0,907 ^a
LDL (mg/dL)	118,87 ± 35,54	132,5 ± 30,20	0,020^a
VLDL (mg/dL)	32,10 ± 12,53	28,86 ± 10,90	0,134 ^a
Triglicerídeos (mg/dL)	159,83 ± 59,07	143,25 ± 61,98	0,136 ^a
Glicemia (mg/dL)	93,9 ± 25,70	99,9 ± 18,41	0,096 ^b
Insulina (μUI/mL)	9,67 ± 9,64	10,23 ± 15,40	0,603 ^b
HOMAR- IR	2,31 ± 2,44	2,56 ± 3,73	0,437 ^b

SCM- Sobreviventes de câncer de mama, PAS- Pressão arterial sistólica, PAD- Pressão

arterial diastólica, IMC- Índice de massa corporal, CA- Circunferência abdominal, CQ- Circunferência do quadril, RCQ- Relação cintura quadril, HDL- Lipoproteína de alta densidade, LDL- Lipoproteína de baixa densidade, VLDL- Lipoproteína de densidade muito baixa, HOMAR- IR- Homeostasis Model Assessment for Insulin Resistance, a- Teste t student, b- Teste mann- whitney. $p < 0,05$ (significativo).

A identificação da presença da SM em ambos os grupos, segundo critérios do NCEP-ATP III, está demonstrada no Gráfico 1. Na qual se observa uma maior ocorrência desta afecção no grupo de SCM, com 27 mulheres (45%) e 19 (32%) no grupo controle. Na comparação entre grupos não se observou diferença significativa estatisticamente.

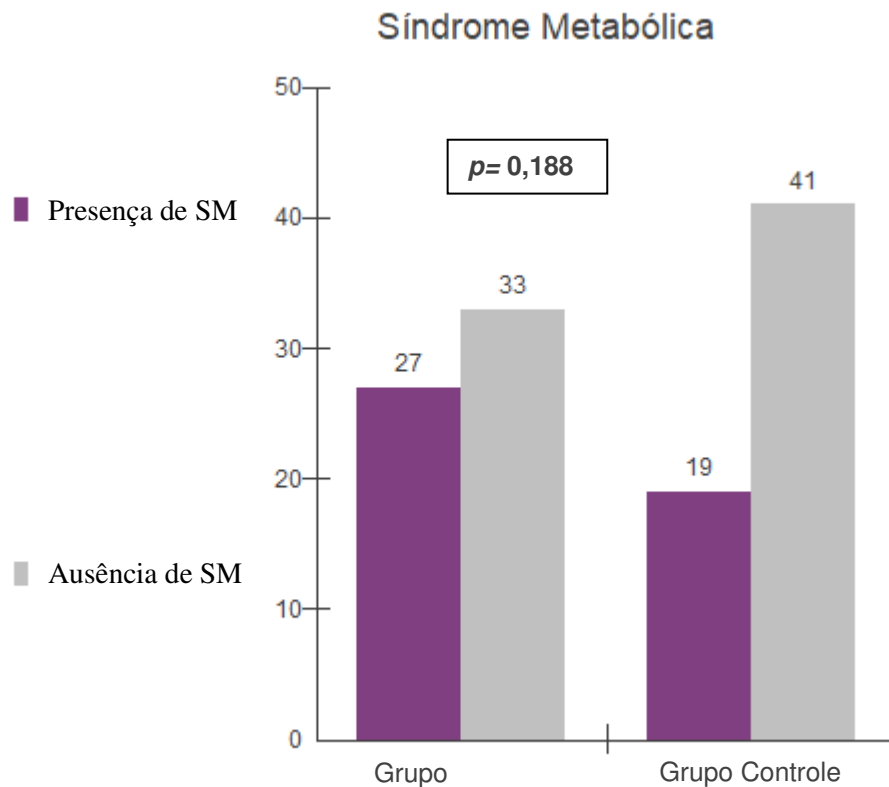


Gráfico 1: Análise comparativa do diagnóstico de síndrome metabólica entre mulheres sobreviventes de câncer de mama e grupo controle, segundo critérios do NCEP-ATP III. Teste do qui-quadrado.

As variáveis que anteriormente apresentaram diferenças estatísticas significativas entre os grupos foram analisadas em um modelo de regressão logística. Neste identificou-se que as variáveis quando isoladas não aumentavam a chances (Odds Ratio) de ocorrência de SM, com exceção da CQ.

Tabela 4: Identificação do impacto de variáveis no desenvolvimento de síndrome metabólica em mulheres sobreviventes de câncer de mama, após regressão logística. São Luís-MA, 2018.

Variáveis	<i>p</i>	OR	(IC 95 %)
Menopausa	0,630	0,684	0,15 a 3,12
Peso (Kg)	0,598	1,037	0,91 a 1,19
IMC (Kg/m ²)	0,658	0,918	0,63 a 1,34
CA (cm)	0,455	1,056	0,91 a 1,22
CQ (cm)	0,028	0,000	0,00 a 0,13
LDL (mg/dL)	0,853	0,998	0,98 a 1,20

IMC- Índice de massa corporal, CA- Circunferência abdominal, CQ- Circunferência do quadril, RCQ- Relação cintura quadril, LDL- Lipoproteína de baixa densidade.

Na estratificação do risco de desenvolvimento de DCV em 10 anos, segundo o escore de Framingham (Tabela 5), obteve-se uma prevalência de baixo risco cardiovascular em ambos os grupos (73% grupo controle e 72% nas mulheres SCM), sem diferenças estatísticas significativas entre os mesmos.

Tabela 5: Risco de doenças cardiovasculares em mulheres sobreviventes de câncer de mama e grupo controle, segundo o escore de Framingham. São Luís-MA, 2018.

Risco Cardiovascular	Grupo Controle		Grupo SCM		<i>p</i>
	n	média de risco	n	média de risco	
Baixo	43 (73%)	4,48 %	44 (72%)	4,34 %	0,411 ^b
Moderado	15 (22%)	13,13 %	13 (25%)	14,48 %	0,750 ^a
Alto	2 (5%)	29,50 %	3 (3%)	27,66 %	0,640 ^a

SCM- Sobreviventes de Câncer de mama, a- Teste t student, b- Teste mann-whitney. $p < 0,05$ (significativo).

Na avaliação do Risco Cardiovascular médio em ambos os grupos (Gráfico 2), obteve-se um risco de desenvolvimento de DCV, em 10 anos, de 7,48% no grupo controle e 7,70% em mulheres sobreviventes de CM. Na comparação entre os grupos não foi observado diferença estatística significativa ($p > 0,05$).

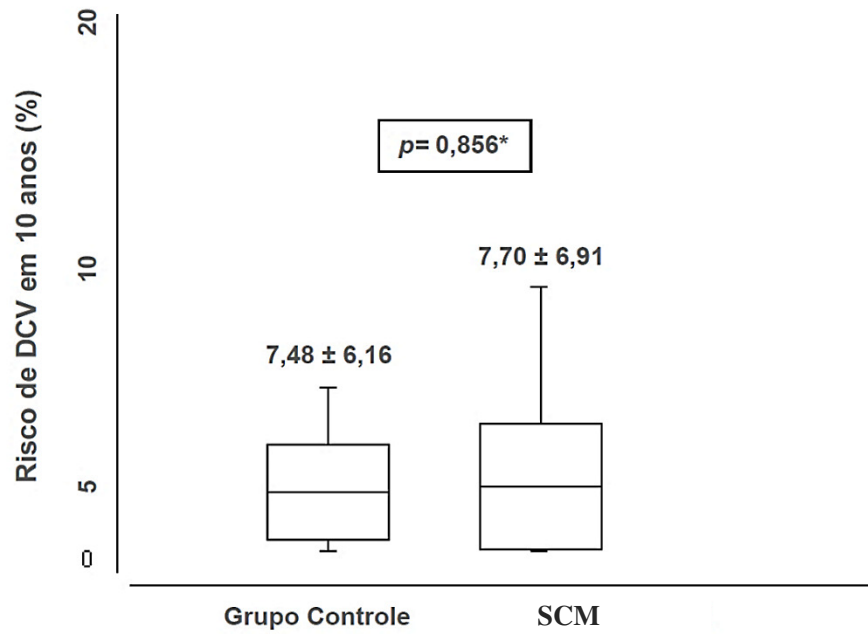


Gráfico 2: Risco total médio de doenças cardiovasculares em 10 anos em mulheres sobreviventes de câncer de mama (SCM) e grupo controle, segundo o Escore de Framingham. Teste t student.

DISCUSSÃO

As mulheres de ambos os grupos apresentaram características socioeconômicas e clínicas semelhantes, como níveis de escolaridades baixos e classes sociais menos favorecidas economicamente (tabela 2). Tais fatores influenciam no nível de conscientização das doenças em geral e na adoção de hábitos de vida saudáveis⁵. O que pode explicar o baixo índice de prática de atividade física regular pelas participantes do estudo. Fato este que impacta diretamente nos fatores de riscos da SM e DCV¹. Entretanto as mulheres SCM assumiam hábitos menos danosos, a exemplo do tabagismo e etilismo, em comparação ao grupo controle. Achado semelhante a de outros estudos, como um realizado na Coréia, o qual mostrou que sobreviventes de câncer exibiam um estilo de vida mais saudável do que indivíduos sem histórico de câncer¹. Já a maior prevalência da menopausa em mulheres SCM pode estar relacionada ao tratamento quimioterápico, que favorece o desenvolvimento precoce desta.⁷

Os parâmetros antropométricos e fatores de riscos metabólicos diretamente relacionados a obesidade (peso, IMC, CA, CQ e LDL-colesterol) mostraram-se elevados em mulheres SCM, com diferenças estatística significativa em relação ao grupo controle (tabela 3). Os resultados de um estudo controlado e bem desenhado com algumas variáveis demonstraram que sobreviventes de câncer são mais dislipidêmica do que a população controle¹⁶. A obesidade afeta o nível de vários hormônios incluindo o estrogênio, insulina, o sistema IGF (fator de crescimento semelhante à insulina) e a progressão tumoral. O aumento do IMC entre as mulheres na pós-menopausa é em grande parte resultante do aumento associado de estrogênios¹⁷. Outra explicação para a obesidade em pacientes com câncer pode ser a adoção de estilos de vida sedentários e hábitos alimentares pouco saudáveis durante e depois do tratamento^{10,18}.

Um estudo prospectivo realizado na Dinamarca com mulheres com CM revelou que aquelas com um IMC igual ou superior a 30 kg/m² apresentavam uma doença mais avançada no momento do diagnóstico em comparação com mulheres com um IMC inferior a 25 kg/m²⁴. Já outro estudo realizado nos Estados Unidos descobriu que entre as mulheres que ganharam peso depois do diagnóstico do CM, cada ganho de 5 kg foi associado a um aumento de 13% na mortalidade específica, concluindo que IMC elevado foi associado a taxas mais altas de mortalidade por CM¹⁷. A presença de tecido adiposo visceral pode conduzir diretamente a SM, por causa do seu estado hiperlipolítico e a contribuição de ácidos graxos

livres em excesso para o aumento da resistência à insulina¹⁶. Assim é extremamente importante avaliar rotineiramente o estado nutricional de mulheres com CM, com medidas antropométricas fáceis, como IMC e CA⁴.

No presente estudo, observou-se que quase metade da amostra (45%) das SCM foram diagnosticadas com SM, colocando-as em maior risco de outras doenças crônicas incluindo DCV e da recorrência do CM¹⁹. Resultados similares foram encontrados em outro estudo, no qual a SM estava presente em 50% das mulheres SCM e em 37,5% das participantes do grupo controle. Neste estudo, os critérios de diagnóstico mais frequentes foram: obesidade abdominal (62,5%) e a dislipidemia (45,2%)¹⁰. Outro estudo, também realizado com mulheres com CM, descobriram que 69,2% das mulheres na pós-menopausa tinham SM e 53,8% estavam em fases avançadas do câncer, demonstrando que a SM poderia influenciar o agravamento do prognóstico do CM⁴.

Em um estudo prospectivo com 2.092 pacientes em seguimento pelo CM, a SM foi significativamente associada com a menopausa, índice de HOMA-IR, CQ e hipertensão²⁰. Corroborando com os achados do presente estudo, no qual a regressão logística realizada (tabela 4) identificou um risco elevado de desenvolvimento de SM, em mulheres com CQ aumentada. A ocorrência de SM em pacientes SCM é 2,2 a 4,4 vezes mais elevada do que na população em geral. Tais achados podem refletir a falta de interesse e conscientização acerca da SM entre os SCM.⁵

Um conjunto de fatores de risco para SM neste público específico tem sido relatado, incluindo o tratamento local do câncer (cirurgia e radioterapia), tratamento geral (quimioterapia e endocrinoterapia), alterações hormonais (hormônio do crescimento, da tireoide, e deficiência de testosterona), desequilíbrios metabólicos, alterações do sistema nervoso simpático e padrões do estilo de vida relacionados a saúde (atividade física, dieta e tabagismo).⁵ É possível que o envelhecimento, IMC elevado e menor nível socioeconômico também estejam significativamente associados com SM em pacientes SCM¹.

Drogas comumente utilizadas no tratamento do câncer, como antraciclinas, camptotecinas, epipodofilotoxinas e agentes à base de platina alquilantes interrompem a replicação do DNA e a transcrição e síntese de proteínas, comprometendo assim a regeneração e crescimento celular. As células endócrinas podem ser mais sensível para a lesão causada por estes agentes do que as outras células. Além disso, estes agentes podem interagir com receptores ou mensageiros secundários, induzindo deficiências de hormônios gonadais. Além de induzir a resistência à insulina, hiperinsulinemia, e o controle da glicose prejudicado por alterações na sensibilidade à insulina. Estes agentes também produzem espécies reativas

de oxigênio, os quais levam à disfunção mitocondrial. Anemia, apoptose e a lise das células podem conduzir a hipóxia do tecido, provocando a liberação de citocinas pró-inflamatórias e ativação de macrófagos. Todos estes efeitos podem contribuir para o desenvolvimento da obesidade, resistência à insulina e dislipidemia, e, finalmente, SM.¹⁰⁻¹¹

A pontuação média do risco de Framingham nas mulheres SCM foi de 7,70%; sendo, por conseguinte, estratificadas no grupo de baixo risco de DCV em 10 anos (gráfico 2). Já a RCQ que identifica o risco atual de DCV conforme a distribuição da gordura corporal do indivíduo, apresentou-se acima do valor de corte em ambos os grupos (tabela 3), colocando-as em nível de alto risco de DCV. Apesar da pontuação média obtida pelo escore de Framingham no presente estudo ter sido mais baixa em relação a outros já realizados, evidências mostram que pacientes que se submeteram ao tratamento do câncer tiveram subsequente aumento do risco de DCV. A taxa de risco de desenvolver DCV entre pacientes com CM que se submeteram a quimioterapia é três vezes mais elevada em pacientes que realizaram apenas cirurgia, e 4,22 vezes maior em pacientes que realizaram quimioterapia e radioterapia²¹.

Vários protocolos de quimioterapia estão associados a uma diminuição substancial da fração de ejeção e, potencialmente, a um risco aumentado para cardiomiopatia, especialmente em pacientes com CM mais idosas. Anticorpos monoclonais mais recentes, tais como trastuzumab, e, possivelmente, bevacizumab, também estão associadas com o aumento da toxicidade cardíaca²². Em um recente estudo de caso-controle com 2.168 mulheres do norte da Europa com adenocarcinoma de mama tratadas com radioterapia, foi observada uma relação direta entre a dose de radioterapia e o risco de um evento coronariano importante²³. Assim, para cada 7 Gy de radiação recebida, o risco de um evento cardiovascular aumentou 7,4%. O risco começou após 5 anos do recebimento da radioterapia e persistiu após 30 anos²⁴. Em relação ao possível mecanismo patogênico, a radioterapia danifica a parede vascular, produzindo disfunção endotelial que aumenta a permeabilidade capilar e ativa a inflamação, levando a uma proliferação, formação e deposição de colágeno e fibrose, favorecendo o desenvolvimento da placa de ateroma²⁴⁻²⁵.

Uma meta-análise de dados a partir de 289.109 pacientes demonstrou que mortalidade por DCV foi maior nas mulheres que haviam recebido a radioterapia para o CM no lado esquerdo, em comparação àquelas que haviam recebido no lado direito²⁶. Dessa forma, os achados do presente estudo: a mama direita sendo a mais acometida e o tempo médio de finalização do tratamento, apenas 4 anos de seguimento (conforme a tabela 1), podem explicar o baixo percentual do risco de DCV em 10 anos nas mulheres SCM e a ausência de

diferença estatística em comparação ao grupo controle ($p > 0,05$).

Apesar de algumas limitações encontradas, como a dificuldade da associação causal entre as variáveis analisadas e a SM devido à natureza transversal do presente estudo, o mesmo fornece informações clínicas importantes acerca dos fatores cardiometabólicos presentes em SCM, permitindo maior conhecimento dos aspectos relacionados a SM e DCV nesta população. Este é o primeiro passo para identificar pacientes que estão em risco dos efeitos tardios do tratamento realizado, possibilitando subsídios importantes para a elaboração de planos de tratamento personalizados menos nocivos e cardiotóxicos, que assegurem uma melhor qualidade de vida após o tratamento do câncer. Além de fornecer informações relacionadas à saúde de SCM²⁷⁻²⁹.

CONCLUSÃO

Este estudo demonstrou que mulheres SCM podem estar sob maior risco de desenvolvimento de SM, possivelmente em decorrência do sobrepeso, além de um baixo risco de DCV em 10 anos após a finalização do tratamento do câncer, segundo escore de Framingham. Desta forma, é recomendada para mulheres SCM a adoção de estilos de vida saudáveis e rigoroso rastreamento e controle dos fatores de risco cardiometabólicos. Contudo são necessários estudos longitudinais de coorte com SCM para desenvolvimento de modelos de previsão de risco mais precisos para SM e DCV.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Park B, et al., Metabolic syndrome in breast cancer survivors with high carbohydrate consumption: The first report in community setting, *Clinical Nutrition*. 2016.
- 2- Mechanick JJ, Neeland JJ, Herrick CJ, Després JP, Ndumele CE et al. The CardioMetabolic Health Alliance Working Toward a New Care Model for the Metabolic Syndrome. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015; 66(9):1050-67.
- 3- Bellastella G, Scappaticcio L, Esposito K, Giugliano D, Maiorino MI. Metabolic syndrome and cancer: “the common soil hypothesis”. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 2018.
- 4- Mialich MS, Silva BR, Cruz LAP, Almeida AM, Gozzo TO, Jordao AF. Assessment of the nutritional and metabolic profile of women with breast cancer and its association with metabolic syndrome. *Journal of Nutrition & Intermediary Metabolism*. 2018; 12:14-19.
- 5- Seo Y, Kim JS, Park ES, Ryu E. Assessment of the awareness and knowledge of cancer survivors regarding the components of metabolic syndrome. *PLoS ONE*. 2018; 13(6): 1-14.
- 6- Serra MC, Goldberg AP, Ryan APG. Increased depression and metabolic risk in postmenopausal breast cancer survivors. Serra et al. *Diabetol Metab Syndr*. 2016; 8(44):1-6.
- 7- Westerink NL, Nuver J, Lefrandt, Vrieling AH, Gietema JA, Walenkamp AME. Cancer treatment induced metabolic syndrome: improving outcome with lifestyle. *Critical Reviews in Oncology and Hematology*. 2016.
- 8- Keroa AE, Harjuojab LMM, Järvelä LS, Malilac N, Matomäkie J. Lähtenmäkia PM. Health conditions associated with metabolic syndrome after cancer at a young age: A nationwide register-based study. *Cancer Epidemiology*, v. 41, p. 42–49, 2016.
- 9- Kim MH, Huh JY, Lim DJ, Kang M. Does the Risk of Metabolic Syndrome Increase in Thyroid Cancer Survivors? *Thyroid*, v. 27, n. 7, p. 936-943, 2017.

- 10- Casco S, Veja ES. Development of Metabolic Syndrome Associated to Cancer Therapy: Review. *Horm Canc.* 2016.
- 11- Chueh WH, Yoo JH Metabolic syndrome induced by anticancer treatment in childhood cancer survivors. *Annals of Pediatric Endocrinology & Metabolism*, v. 22, p:82-89, 2017.
- 12- Li ZL, Woollard JR, Ebrahimi B, Crane JA, Jordânia KL, Lerman A et al. Transition From Obesity to Metabolic Syndrome Is Associated With Altered Myocardial Autophagy and Apoptosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, v. 32, p. 1132-114, 2012.
- 13- Alokail MS, N Al-Daghri, Abdulkareem A, Draz HM, SM Yakout, Alnaami AM. Metabolic syndrome biomarkers and early breast cancer in Saudi women: evidence for the presence of a systemic stress response and/or a pre-existing metabolic syndrome-related neoplasia risk?. *Câncer de BMC.* 2013; 13(54).
- 14- Boekel NB, Schaapveld M, Gietema JA, Russell NS, Poortmans P, Theuws JC. Cardiovascular disease risk in a large, population-based cohort of breast cancer survivors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016; 94(5): 1061-72.
- 15- Jerusalem G, Moonen M, Freres P, Lancellotti P. The European Association of Cardiovascular Imaging/Heart Failure Association Cardiac Oncology Toxicity Registry: long-term benefits for breast cancer treatment. *Future Oncol.* v. 11, n. 20, p. 2791–2794, 2015.
- 16- Shum K, Solivan A, Parto P, Polin P, Jahangir E. Cardiovascular Risk and Level of Statin Use Among Women With Breast Cancer in a Cardio-Oncology Clinic. 2016; 16(3):217–224.
- 17- Chen Y, Wen YY, Li ZR, Luo DL, Zhang XH. The molecular mechanisms between metabolic syndrome and breast cancer. *Biochemical and Biophysical Research Communications.* 2016.
- 18- Elme A, Utriainen M, Lehtinen PK, Palva T, Luoto R, Nikander R et al. Obesity and Physical Inactivity Are Related to Impaired Physical Health of Breast Cancer Survivors. *Anticancer Research.* 2013; 33:1595-1602.

- 19- Thomas GA, Reeves MA, Lu L, Yu H, Irwin ML. Effect of Exercise on Metabolic Syndrome Variables in Breast Cancer Survivors. *International Journal of Endocrinology*. 2013.
- 20- Berrino F, Villarini A, Traina A, Bonanni B, Panico S, Mano MP et al. Metabolic syndrome and breast cancer prognosis. *Breast Cancer Res Treat*, v. 147, p. 159–165, 2014.
- 21- Tan CH , ChaoTT, Liu JC, Lin CH, Huang YS, Chang CM et al. Breast cancer therapy and age difference in cardiovascular disease risks: A population-based cohort study in Taiwan. *Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2016;55:98-103.
- 22- Bardia A, Arieas ET, Zhang Z, Filippis A, Tarpinian K, Jeter S et al. Comparison of breast cancer recurrence risk and cardiovascular disease incidence risk among postmenopausal women with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2012; 131:907–914.
- 23- Aldaz CM, Ferguson BW, Abba MC. WWOX at the crossroads of cancer, metabolic syndrome related traits and CNS pathologies. *Biochimica et Biophysica*. 2014; p. 188–200.
- 24- Lahoz C et al. Cáncer y enfermedad cardiovascular. *Clin Invest Arterioscl*. 2015. p. 1 a 5.
- 25- Smith WA et al. Lifestyle and Metabolic Syndrome in Adult Survivors of Childhood Cancer A Report From the St. Jude Lifetime Cohort Study. *Cancer*. 2014;120: 2742-50.
- 26- Felicetti RF, Fortunati N, Brignardello E. Cancer survivors: An expanding population with an increased cardiometabolic risk. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2018.
- 27- Bao PP, Zheng Y, Nechuta S, Gu K, Cai H, Peng P et al. Exercise after diagnosis and metabolic syndrome among breast cancer survivors: a report from the Shanghai Breast Cancer Survival Study. *Cancer Causes Control*. 2013; 24:1747–1756.
- 28- Jensen MV et al. Endocrine Late Effects in Survivors of Cancer in Adolescence and Young Adulthood A Danish Population-Based Cohort Study. *JAMA Network Open*. 2018; 1(2):1-12.

- 29- Patricia V, Steven DL, Neil SJ. Metabolic Syndrome: An Evolving Clinical Construct, Progress in Cardiovascular Diseases. 2016.

5- CONCLUSÃO

O presente estudo demonstrou que mulheres SCM apresentaram um baixo risco de DCV em 10 anos e uma maior prevalência de sobrepeso, alterações metabólicas lipídicas (LDL) e SM em comparação às mulheres sem câncer de mama pareadas por idade. Assim, o seguimento dessas mulheres deve incluir a monitorização do peso com incentivo a dieta e a prática de exercício físico, controle da pressão arterial e do perfil lipídico e glicídico, para que desta forma seja possível promover intervenção precoce; e, conseqüentemente, melhorar a sobrevida de mulheres SCM.

REFERÊNCIAS

ABALLAY, L. R. et al. Overweight and obesity: a review of their relationship to metabolic syndrome, cardiovascular disease, and cancer in South America. **Nutr Rev.**, v. 71, p. 168–79, 2013.

ALBERTS, B. **Biologia molecular da célula**. 4. ed. Porto Alegre: Artmed, 2004.

AEBI, S. et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. **Annals of oncology**, v. 22, n. suppl 6, p. vi12-vi24, 2011.

ALOKAIL, M. S. et al. Metabolic syndrome biomarkers and early breast cancer in Saudi women: evidence for the presence of a systemic stress response and/or a pre-existing metabolic syndrome-related neoplasia risk?. **Câncer de BMC**, v. 13, n. 54; 2013.

BABAK, S.; MASLEY, C. B. Cardiovascular sequelae of breast cancer treatments: A Review, **Current Problems in Cancer**, 2018.

BARDIA, A. et al. Comparison of breast cancer recurrence risk and cardiovascular disease incidence risk among postmenopausal women with breast cancer. **Breast Cancer Res Treat**, v. 131, p. 907-914, 2012.

BATISTON, A. P.; TAMAKI, E. M.; SOUZA, L. A.; SANTOS, M. L. M. Conhecimento e prática sobre os fatores de risco para câncer de mama entre mulheres de 40 a 69 anos. **Rev Bras. Saúde Materno Infantil**, v. 11, n. 2, p.163-171, 2011.

BAUMGARTEN, S. C.; FRASOR, J. Minireview: Inflammation: An Instigator of More Aggressive Estrogen Receptor (ER) Positive Breast Cancers. **Molecular Endocrinology**, v. 26, n.3, p. 360-71, mar. 2012.

BELLASTELLA, G. et al. Metabolic syndrome and cancer: “the common soil hypothesis”. **Diabetes Research and Clinical Practice**, 2018.

- BERING, T. et al. Nutritional and metabolic status of breast cancer women. **Nutr. Hosp.**, v.31, n.2, p. 751-8, 2015.
- BERRINO, F. et al. Metabolic syndrome and breast cancer prognosis. **Breast Cancer Res Treat**, v. 147, p. 159–165, 2014.
- BOEKEL, N. B. et al. Cardiovascular disease risk in a large, population-based cohort of breast cancer survivors. **Int J Radiat Oncol Biol Phys**, v. 94, n. 5, p. 1061-72, 2016.
- BOMBONATI, A.; SGROI, D. C. The molecular pathology of breast cancer progression. **J. Pathol**, v. 223, n. 2, 307-17, 2011.
- BRAUN, S.; BITTON, W. K.; LEROITH, D. The link between the metabolic syndrome and cancer. **Int J Biol Sci**, v. 7, p. 1003–15, 2011.
- BUSH, N. J. Advances in Hormonal Therapy for Breast Cancer. **Seminars in Oncology**
- CASCO, S.; VEJA, E. S. Development of Metabolic Syndrome Associated to Cancer Therapy: Review. **Horm Canc**. 2016.
- CATSBURG, C., MILLER, A. B., ROHAN, T. E. Active cigarette smoking and risk of breast cancer. **Int. J. Cancer**, v. 136, n. 9, p. 2204-9, mai. 2015.
- CHUEH, W. H.; YOO, J. H. Metabolic syndrome induced by anticancer treatment in childhood cancer survivors. **Annals of Pediatric Endocrinology & Metabolism**, v. 22, p: 82-89, 2017.
- CICHOCKI, M. et al. Atividade física e modulação do risco Cardiovascular. **Rev Bras Med Esporte**, v. 23, n. 1, Jan/Fev, 2017.
- CLARKE, M. et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: An overview of the randomised trials. **Lancet**, v. 366, p. 2087-106, 2005.
- CLEATOR, S. J. et al. Update on the Treatment of Patients with Hormone Receptor—

Positive Breast Cancer. **Clinical Breast Cancer**, v. 9, S6–17, 2009.

COHEN, D. H.; LEROITH, D. Obesity, type 2 diabetes, and cancer: the insulin and IGF connection. **Endocr Relat Cancer**, v. 19, p. 27–45, 2012.

COWEY, S.; HARDY, R. W. The metabolic syndrome: a high-risk state for cancer? **Am J Pathol**, v. 169, p. 1505–22, 2006.

CRUZ, B. F. **Avaliação in vitro do potencial farmacológico de um inibidor de telomerase para o tratamento do câncer**. 2015. 42 f., il. Monografia (Bacharelado em Farmácia)—Universidade de Brasília, Ceilândia-DF, 2015.

DAI, X.; XIANG, L.; LI, T.; BAI, Z. Cancer Hallmarks, Biomarkers and Breast Cancer Molecular Subtypes. **Journal of Cancer**, v. 7, n. 10, p. 1281–94, 2016.

EARLY BREAST CANCER TRIALISTS' COLLABORATIVE GROUP. Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. **Lancet**, v. 355, p. 1757–70, 2000.

ECKEL, R. H. et al. The metabolic syndrome. **Lancet**, v. 375, p. 181–3, 2010.

EMAUS A. et al. Metabolic profile, physical activity, and mortality in breast cancer patients. **Breast Canc. Res. Treat.**, v.121, n.3, p. 651- 60, 2010.

FAIN, J. N. et al. Comparison of the release of adipokines by adipose tissue, adipose tissue matrix, and adipocytes from visceral and subcutaneous abdominal adipose tissues of obese humans. **Endocrinology**, v.145, p. 2273–82. 2004.

FERLAY, J. et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. **Int. J. Cancer**, v. 136, n. 5, p. E359–86, 2015.

FRUEHAUF, J. P., MEYSKENS, F. L. Reactive Oxygen Species: A Breath of Life or Death? **Clin Cancer Res.**, v. 13, n. 3, p: 789, 2007.

GALLAGHER, E. J. et al. Metabolic syndrome and pre-diabetes contribute to racial disparities in breast cancer outcomes: hypothesis and proposed pathways. **Diabetes Metab Res Rev**, 2016.

GIOVANNUCCI, E. Metabolic syndrome, hyperinsulinemia, and colon cancer: a review. **Am J Clin Nutr**, v. 86, p. 836–42, 2007.

GIRONÉS, R.; TORREGROSA, D.; DÍAZ-BEVERIDGE, R. Comorbidity, disability and geriatric syndromes in elderly breast cancer survivors. Results of a single-center experience. **Crit Rev Oncol Hematol**, v. 73, n. 3, p. 236-45, 2010.

GKRETSI, V. et al. Remodeling components of the tumor microenvironment to enhance cancer therapy. **Frontiers in oncology**, [S.l.], v. 5, out. 2015.

HANAHAN, D.; WEINBERG, R. A. Hallmarks of Cancer: The Next Generation. **Cell.**, v. 144. n. 5, p. 646-74, 2011.

HERMAN, J. G. Epigenetic Changes in Cancer and Preneoplasia. **Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology**, n. 70, p. 329–33, 2005.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. Coordenação de Prevenção e Vigilância. **Estimativa 2016: incidência de câncer no Brasil**. Inca, Rio de Janeiro, 2015.

JERUSALEM, G. The European Association of Cardiovascular Imaging/Heart Failure Association Cardiac Oncology Toxicity Registry: long-term benefits for breast cancer treatment. **Future Oncol**. v. 11, n. 20, p. 2791–2794, 2015.

KEROA, A. E. et al. Health conditions associated with metabolic syndrome after cancer at a young age: A nationwide register-based study. **Cancer Epidemiology**, v. 41, p. 42–49, 2016.

KERR, C. A. et al. Genomic homeostasis is dysregulated in favour of apoptosis in the colonic epithelium of the azoxymethane treated rat. **BMC Physiology**, v. 13, n. 1, p. 2. 2013.

KIM, M. H.; HUH, J. Y.; LIM, D. J. Does the Risk of Metabolic Syndrome Increase in

Thyroid Cancer Survivors? **Thyroid**, v. 27, n. 7, p. 936-943, 2017.

KOJETIN, D. J. et al. Implications of the binding of tamoxifen to the coactivator recognition site of the estrogen receptor. **Endocrine-Related Cancer**, v. 15, n. 4, p. 8541-70, dez. 2008.

LAHOZ, C. et al. Cáncer y enfermedad cardiovascular. **Clin Invest Arterioscl**. 2015.

LEE, J. Y. et al. Prevalence of the Metabolic Syndrome and Associated Factors in Korean Cancer Survivors. **Asian Pacific J Cancer Prev**, v. 14, p. 1773-1780, 2013.

LI, Z. L. et al. Transition From Obesity to Metabolic Syndrome Is Associated With Altered Myocardial Autophagy and Apoptosis. **Arterioscler Thromb Vasc Biol**, v. 32, p. 1132-114, 2012.

LIU, Y. Mammalian models of chemically induced primary malignancies exploitable for imaging-based preclinical theragnostic research. **Quantitative Imaging in Medicine and Surgery**, v. 5, n. 5, p. 708- 29, 2015b.

LIU, Y.; NGUYEN, N.; COLDITZ, G. A. Links between alcohol consumption and breast cancer: a look at the evidence. **Women's health**, v. 11, n. 1, p. 65–77, jan. 2015a.

MACHADO, L. O. Risco do Aparecimento do Câncer de Mama em Mulheres Menopausadas com Síndrome Metabólica e o Papel da Dieta na Prevenção da Doença. **Revista Científica Multidisciplinar Núcleo do Conhecimento**, v. 01, n. 02, p. 67-100, mai. 2017.

MASOUDKABIR, F. et al. Cardiovascular disease and cancer: Evidence for shared disease pathways and pharmacologic prevention, *Atherosclerosis*, 2017.

MAURY, E.; BRICHARD, S. M. Adipokine dysregulation, adipose tissue inflammation and metabolic syndrome. **Mol Cell Endocrinol.**, v. 314, p. 1–16, 2010.

MECHANICK, J. I. et al. The CardioMetabolic Health Alliance Working Toward a New Care Model for the Metabolic Syndrome. **Journal of the american college of cardiology**, v. 66, n. 9, 2015.

MEDINA, D. Chemical carcinogenesis of rat and mouse mammary glands. **Breast Dis.**, v. 28, p: 63–8, 2017.

MENDONÇA, F. M. et al. Metabolic syndrome and risk of cancer: Which link? **Metabolism**, p. 1 a 58, 2014.

MIALICH, M. S. Assessment of the nutritional and metabolic profile of women with breast cancer and its association with metabolic syndrome. **Journal of Nutrition & Intermediary Metabolism**, v. 12, p. 14-19, 2018.

NAHAS, E. A. P. et al. Síndrome metabólica em mulheres na pós-menopausa tratadas de câncer de mama. *Rev Bras Ginecol Obstet*, v. 34, n. 12, p. 555-62, 2012.

NAZAREWICZ, R. R. et al. Tamoxifen Induces Oxidative Stress and Mitochondrial Apoptosis via Stimulating Mitochondrial Nitric Oxide Synthase. **Cancer Res**, v. 67, n. 3, p. 1282, 2007.

NOUNOU, M. I. et al. **Breast Cancer: Conventional Diagnosis and Treatment Modalities and Recent Patents and Technologies. Breast cancer: basic and clinical research**, [S.l.], v. 9, n. Suppl 2, p. 17, 2015.

OSBORNE, C.; WILSON, P.; TRIPATHY, D. Oncogens and tumor suppressors genes in breast cancer: potencial diagnostic and therapeutic applications. **The oncologist**. [S.l.] v. 9, n. 4, p. 361-377, 2004.

OUCHI, N. et al. Adipokines in inflammation and metabolic disease. **Nat Rev Immunol.**, v.11, p.85-97, 2011.

PARK, B. Metabolic syndrome in breast cancer survivors with high carbohydrate consumption: The first report in community setting. **Clinical Nutrition**. 2016.

PATTERSON, R. E. et al. Physical activity, diet, adiposity and female breast cancer prognosis: a review of the epidemiologic literature. **Maturitas**, v.66, n.1, p. 5-15, 2010.

PEROU, C. M. Molecular Stratification of Triple-Negative Breast Cancers. **The Oncologist**, v. 16, suppl. 1, p. 61-70, 2011.

PFEIFER, G.P. How the environment shapes cancer genomes. **Curr. Opin. Oncol.**, v. 27, n.1, p. 71-77, 2015.

PINHEIRO, A. B. et al. Câncer de mama em mulheres jovens: análise de 12.689 Casos. **Rev. bras. cancerol**, v. 59, n. 3, p. 351-359, 2013.

POHL, H. H. et al. Indicadores antropométricos e fatores de risco Cardiovascular em trabalhadores rurais. **Rev Bras Med Esporte**, v. 24, n. 1, Jan/Fev 2018.

POURTEIMOOR, V.; MOHAMMADI-YEGANEH, S.; PARYAN, M. Breast cancer classification and prognostication through diverse systems along with recent emerging findings in this respect; the dawn of new perspectives in the clinical applications. **Tumor Biology**, v. 37, n. 11, 14479-99, 2016.

REDIG, A. J.; HIDAYATULLAH, G. M. Care of the Cancer Survivor: Metabolic Syndrome after Hormone-Modifying Therapy. **The American Journal of Medicine**, v. 123, n. 1, jan. 2010.

REYNOLDS, P. Smoking and Breast Cancer. **Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia**, v. 18, n. 1, p. 15-23, 2013.

SEO, Y. et al. Assessment of the awareness and knowledge of cancer survivors regarding the components of metabolic syndrome. **PLoS ONE**, v. 13, n. 6, p. 1-14, 2018.

SERRA, M. C. et al. Increased depression and metabolic risk in postmenopausal breast cancer survivors. **Diabetol Metab Syndr**, v. 8, n. 44, p. 1-6, 2016.

SINICROPE, F. A.; DANNENBERG, A. J. Obesity and breast cancer prognosis: weight of the evidence. **Am J Clin Oncol-Canc**, v. 29, n. 4, 2010.

SHUM K, S. A. Cardiovascular Risk and Level of Statin Use Among Women With Breast

Cancer in a Cardio-Oncology. **Clinic**, V. 16, N.3, P. 217–224, 2016.

SILVA, J. T. F. A. Influência do 4-hidróxitamoxifeno sobre a viabilidade de células da granulosa saudáveis considerando o contexto do câncer de mama. Monografia (Bacharelado em Farmácia)- Universidade Federal de Brasília, Brasília-2016.

SKOL, A. D.; SASAKI, M. M.; ONEL, K. The genetics of breast cancer risk in the post-genome era: thoughts on study design to move past BRCA and towards clinical relevance. **Breast Cancer Research**, v. 18, n. 1, p: 99, 2016.

VANCE, V. et al. Weight gain in breast cancer survivors: prevalence, pattern and health consequences. **Obes. Rev.**, v. 12, n. 4, p. 282-94, 2011.

VINCENT, T. L.; GATENBY, R. A. An evolutionary model for initiation, promotion, and progression in carcinogenesis. **Int J Oncol.**, v. 32, n. 4, p: 729–37, abr. 2008.

WEIGEL, M. T.; DOWSETT, M. Current and emerging biomarkers in breast cancer: prognosis and prediction. **Endocrine-Related Cancer**, v. 17, n. 4, p. 245-62, 2010.

WEINBERG, R.A. **A biologia do câncer**. Porto Alegre: Artmed, 2008.

WESTERINK, N. L. et al. Cancer treatment induced metabolic syndrome: improving outcome with lifestyle. **Critical Reviews in Oncology and Hematology**. 2016.

ZAPATERINI, J. R. **Avaliação histopatológica e molecular da Imunoterapia com p-mapa associada ao Tamoxifeno na progressão do câncer de Mama induzido quimicamente em ratas Sprague-dawley**. Tese (Doutorado em Patologia)- Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Botucatu-2017.

APÊNDICES

APÊNDICE A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

O respeito devido à dignidade humana exige que toda pesquisa se processe após consentimento livre e esclarecido dos sujeitos, indivíduos ou grupos que por si e/ou por seus representantes legais manifestem a sua anuência à participação na pesquisa (IV, da Res. 466/12, do CNS).

Você, na qualidade de sujeito da pesquisa “Síndrome metabólica e risco de doenças cardiovasculares em pacientes com câncer de mama”, está sendo convidado a autorizar a sua participação nesta pesquisa. Para melhor esclarecer, sujeito de pesquisa, de acordo com a Resolução 466/12, do Conselho Nacional de Saúde, é o (a) participante pesquisado (a), individual ou coletivamente, de caráter voluntário, vedada qualquer forma de remuneração.

Sua participação é voluntária, você não receberá qualquer tipo de pagamento por sua participação, isto é, ela não é obrigatória e você tem plena autonomia para decidir se quer ou não participar, bem como retirar sua participação a qualquer momento. Você não será penalizado de nenhuma maneira caso decida não consentir sua participação, ou desistir da mesma. Contudo, ela é muito importante para a execução da pesquisa. Serão garantidas a confidencialidade e a privacidade das informações por você prestadas. Qualquer dado que possa identificá-lo será omitido na divulgação dos resultados da pesquisa e o material armazenado em local seguro, garantindo seu sigilo e privacidade.

De acordo com a RESOLUÇÃO 466/12 – Conselho Nacional de Saúde, o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), deverá ser assinado pelos sujeitos da pesquisa. Leia cuidadosamente o que se segue e pergunte ao responsável pela pesquisa sobre qualquer dúvida que tiver.

ESCLARECIMENTO SOBRE A PESQUISA:

TÍTULO DO PROJETO DE PESQUISA: Síndrome metabólica e risco de doenças cardiovasculares em pacientes com câncer de mama.

PESQUISADORES: José Albuquerque de Figueiredo Neto e Leandro Marques da Silva.

OBJETIVO DO ESTUDO: Verificar a prevalência da síndrome metabólica e o risco de

doenças cardiovasculares em pacientes com câncer de mama.

DESCRIÇÃO DOS PROCEDIMENTOS ROTINEIROS: Responder um questionário esclarecendo dados como idade, gênero, uso de medicamentos, tabagismo e etilismo e depois irá passar por um exame físico (pressão arterial, peso, altura e medida da circunferência abdominal). Posteriormente, será realizada uma coleta de sangue no laboratório de análises clínicas.

DESCRIÇÃO DE RISCOS E DESCONFORTOS: Desconforto no momento do exame, como por exemplo, a sensação de dor, não sendo maiores do que aqueles vivenciados no cotidiano da pessoa, e caso haja haverá uma equipe preparada para os procedimentos necessários.

BENEFÍCIOS DA PESQUISA: A estimativa do risco de doença cardiovascular e presença de síndrome metabólica em indivíduos assintomáticos e a identificação de fatores associados podem ser úteis para classificação de grupos vulneráveis e possibilitar o desenvolvimento de estratégias para a prevenção, motivar a adesão à terapêutica e modular os esforços de redução de risco, com o objetivo de reduzir a sua ocorrência. Acrescido a isto, soma-se o mérito de fornecer subsídios às autoridades governamentais para o estabelecimento de políticas públicas efetivas.

GARANTIA DE ACESSO: Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso a um dos pesquisadores responsáveis, Leandro Marques da Silva, Bairro Quintas do Calhau, Rua Duque Bacelar, Cond. Athenas Park III, Bloco 5/ Apartamento 1, e-mail: leandromks16@hotmail.com, fone: (98) 99911-4754.

GARANTIA DE LIBERDADE: É garantida a liberdade de querer não participar do projeto de pesquisa ou de retirar o consentimento a qualquer momento, no caso da aceitação, sem qualquer prejuízo a continuidade de seu tratamento na instituição.

DIREITO DE CONFIDENCIALIDADE: Os dados colhidos na presente investigação serão utilizados para subsidiar a confecção de artigos científicos, mas os responsáveis garantem a total privacidade e estrito anonimato dos participantes, quer no tocante aos dados, quer no caso de utilização de imagens, ou outras formas de aquisição de informações.

DESPESAS E COMPENSAÇÕES: As despesas porventura acarretadas pela pesquisa serão de responsabilidade da equipe de pesquisa. Não havendo por outro lado qualquer previsão de compensação financeira.

Em caso de dúvidas ou perguntas, queira manifestar-se em qualquer momento, para explicações adicionais, dirigindo-se a qualquer um dos pesquisadores.

ASSENTIMENTO

Declaro que tive pleno conhecimento das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o projeto de pesquisa acima intitulado e estando de posse de minha plenitude mental e legal, ou da tutela legalmente estabelecida sobre o participante da pesquisa, que discuti com os pesquisadores da pesquisa: José Albuquerque de Figueiredo Neto e Leandro Marques da Silva sobre a minha decisão em participar desse estudo como sujeito de pesquisa, sobre a possibilidade de a qualquer momento, antes ou durante a mesma, recusar-me a continuar participando da pesquisa em referência, sem penalidades e/ou prejuízos, retirando o meu consentimento. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do projeto de pesquisa: Síndrome metabólica e risco de doenças cardiovasculares em pacientes com câncer de mama, os procedimentos a serem realizados, a ausência e ou presença de riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso à pesquisa em qualquer tempo. Concordo, voluntariamente, em participar deste projeto de pesquisa. O documento a ser assinado está em duas vias. Uma delas é sua e a outra é do pesquisador responsável.

Nome do sujeito da pesquisa: _____

Assinatura do Sujeito ou Representante Legal: _____

Identidade (assinante) n°: _____ CPF (assinante) n°: _____

Pesquisador responsável: José Albuquerque de Figueiredo Neto

Pesquisador participante: Leandro Marques da Silva

_____, ____ de _____ de 20 ____.

Testemunhas (não ligadas à equipe de pesquisadores):

Nome: _____

Assinatura: _____

Nome: _____

Assinatura: _____

Pesquisador responsável

**APÊNDICE B - TERMO DE ANUÊNCIA DO PESQUISADOR
RESPONSÁVEL PELA PESQUISA**

Eu, José Albuquerque de Figueiredo Neto, responsável principal pelo projeto de pesquisa **Síndrome metabólica e risco de doenças cardiovasculares em pacientes com câncer de mama**, o qual pertence ao programa de mestrado em Saúde do Adulto e da Criança da Universidade Federal do Maranhão, venho pelo presente declarar que a pesquisa somente será realizada após aprovação da comissão científica da instituição onde será realizada.

Após a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa e da devida autorização do local, a coleta de dados deste projeto será iniciada, atendendo todas as solicitações administrativas da Gerência.

Coloco-me à disposição para qualquer esclarecimento.

São Luís, 10 de setembro de 2017

Atenciosamente,

Dr. José Albuquerque de Figueiredo Neto

APÊNDICE C - TERMO DE ANUÊNCIA DO LOCAL DA PESQUISA

UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
CENTRO DE PESQUISA CLÍNICA

**DECLARAÇÃO**

Declaramos para os devidos fins que o Centro de Pesquisa Clínica do HU-UFMA/EBSEH tem infraestrutura e ficará responsável pelo armazenamento das amostras biológicas da pesquisa **SÍNDROME METABOLICA E RISCO DE DOENÇAS CARDIOVASCULARES EM PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA** dos pesquisadores José Albuquerque de Figueiredo Neto (orientador) e Leandro Marques da Silva (mestrando).

São Luís - Maranhão, 13 de setembro de 2017.

Prof. Dr. João Batista Santos Garcia
- Coordenador do CEPEC
HUUFMA/MEC/EBSEH
Mat. 407719

Prof. Dr. João Batista Santos Garcia
Chefe de Unidade Pesquisa Clínica
CEPEC/HUUFMA/EBSEH
Matrícula 407719

Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão
Centro de Pesquisa Clínica
CNPJ: 06.279.103/0002-08

HUUFMA - Rua Barão de Itapary, 227 Centro, São Luís/MA - C.E.P. 65.020-070

CEPEC - Rua Almirante Tamandaré, 01 Centro C.E.P. 65. 020-600 São Luís – Maranhão Tel: (98) 2109-1293 / Fax: (98) 2109-1294
E-mail cepec@huufma.br

APÊNDICE D – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA

UFMA - UNIVERSIDADE
FEDERAL DO MARANHÃO



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: SÍNDROME METABÓLICA E RISCO DE DOENÇAS CARDIOVASCULARES EM PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA

Pesquisador: Jose Albuquerque de Figueiredo Neto

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 72367417.1.0000.5087

Instituição Proponente: FUNDACAO UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHAO

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.386.296

Apresentação do Projeto:

Introdução: O câncer de mama é o tipo mais comum de tumor e a principal causa de morte por câncer em mulheres. A implementação de protocolos com terapia mais intensiva aumenta nos pacientes a probabilidade de eventos adversos. Dentre estes eventos, encontram-se os componentes da síndrome metabólica. **Objetivo:** Verificar a prevalência da síndrome metabólica e o risco de doenças cardiovasculares em pacientes com câncer de mama. **Materiais e Método:** Trata-se de um estudo descritivo, observacional, com delineamento transversal. A amostra será composta por 200 pacientes do sexo feminino, dividida em dois grupos: G1- 100 mulheres sem câncer de mama e G2- 100 mulheres com câncer de mama. Serão coletados dados sociodemográficos, além de informações acerca da data do diagnóstico, nível de estadiamento, quais tratamentos programados e dentre outros. Será solicitado que estas mantenham um período de jejum de 12 horas antes da avaliação. Avaliar-se-á a pressão arterial média, o Índice de Massa Corporal (IMC), a circunferência abdominal (CA), as circunferências da cintura e do quadril, para determinação da relação cintura/quadril (RCQ). Por sua vez, o percentual de gordura corporal e a livre de gordura serão estimados utilizando-se o aparelho de bioimpedância elétrica. Posteriormente, será realizada a primeira coleta de sangue, no qual serão determinados os valores de colesterol total, HDL-colesterol, LDL-colesterol, VLDL, triglicerídeos, glicemia, concentrações de insulina sérica e leptina. Em seguida, as participantes ingerirão uma solução de 75g de dextrosol para realizar o Teste Oral de Tolerância a Glicose (TOTG), duas horas após a primeira coleta de

Endereço: Avenida dos Portugueses, 1966 CEB Velho

Bairro: Bloco C, Sala 7, Comitê de Ética

CEP: 65.080-040

UF: MA

Município: SAO LUIS

Telefone: (98)3272-8708

Fax: (98)3272-8708

E-mail: cepufma@ufma.br

UFMA - UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO



Continuação do Parecer: 2.386.296

sangue. Após análise de todos os dados obtidos, as participantes receberão o diagnóstico positivo ou negativo para a síndrome metabólica. Para análise do risco cardiovascular será utilizado o Escore de Risco de Framingham.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

- Verificar a prevalência da síndrome metabólica e o risco de doenças cardiovasculares em pacientes com câncer de mama.

Objetivo Secundário:

- Averiguar os componentes da síndrome metabólica segundo os critérios propostos pela American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute em mulheres saudáveis (G1) e mulheres com câncer de mama (G2).
- Avaliar o risco de doenças cardiovasculares a partir do escore de Framingham em mulheres saudáveis (G1) e mulheres com câncer de mama (G2).
- Correlacionar a prevalência da síndrome metabólica com o risco de doenças cardiovasculares em ambos os grupos.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Durante a realização da coleta de dados, o paciente poderá vir apresentar algum desconforto no momento do exame, não sendo maiores do que aqueles vivenciados no cotidiano da pessoa, e caso haja haverá a suspensão imediata da coleta e a intervenção de uma equipe (do próprio laboratório de análises clínicas) preparada para os procedimentos necessários. Benefícios:

Através da pesquisa, o pesquisador poderá inferir sobre a relação existente entre o câncer e o desenvolvimento da síndrome metabólica e/ou doenças cardiovasculares. Dessa forma, poderão ser obtidos subsídios importantes para a formulação de estratégias e ações de saúde que primem pela prevenção dessas afecções nestas pacientes. Além disso, fortalecer a inserção do cardio-oncologista nas equipes multidisciplinares, o qual participará do planejamento do tratamento que será realizado, executando uma avaliação prévia destas pacientes e identificando possíveis fatores de riscos cardiovasculares, adequando assim o tratamento. Repercussão e impactos socioeconômicos, técnico-científicos e/ou ambientais dos resultados:

- Incentivo da linha de pesquisa na área de oncologia;
- dos resultados obtidos em forma de painéis e/ou apresentação oral nos encontros nacionais e/ou internacionais (simpósios e congressos) da comunidade científica;
- De um artigo para publicação em periódico classificado no QualisCAPES;

Endereço: Avenida dos Portugueses, 1966 CEB Velho

Bairro: Bloco C, Sala 7, Comitê de Ética

CEP: 65.080-040

UF: MA

Município: SAO LUIS

Telefone: (98)3272-8708

Fax: (98)3272-8708

E-mail: cepufma@ufma.br

UFMA - UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO



Continuação do Parecer: 2.386.296

• Lançamento no mercado de trabalho de profissionais mais capacitados em conhecimentos técnico-científicos na área em questão;

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa apresenta todos os elementos para o seu pleno desenvolvimento.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos de apresentação obrigatório foram entregues e estão de acordo com a resolução 466/12 do CNS.

Recomendações:

Não existem recomendações.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Todas as pendências foram acatadas e corrigidas pelo pesquisador e estão de acordo com a resolução 466/12 do CNS.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_884334.pdf	09/11/2017 12:05:46		Aceito
Outros	RESPOSTA_A_PENDENCIA.docx	09/11/2017 12:05:16	LEANDRO MARQUES DA	Aceito
Outros	CEPEC.pdf	09/11/2017 12:03:50	LEANDRO MARQUES DA	Aceito
Orçamento	ORCAMENTO.docx	09/11/2017 12:02:52	LEANDRO MARQUES DA	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA.docx	09/11/2017 12:00:18	LEANDRO MARQUES DA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.docx	09/11/2017 12:00:01	LEANDRO MARQUES DA SILVA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PRE_PROJETO.docx	09/11/2017 11:56:12	LEANDRO MARQUES DA SILVA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PRE_PROJETO.pdf	09/11/2017 11:55:55	LEANDRO MARQUES DA SILVA	Aceito
Declaração de	autorizacao.pdf	23/10/2017	LEANDRO	Aceito

Endereço: Avenida dos Portugueses, 1966 CEB Velho

Bairro: Bloco C, Sala 7, Comitê de Ética **CEP:** 65.080-040

UF: MA **Município:** SÃO LUIS

Telefone: (98)3272-8708 **Fax:** (98)3272-8708 **E-mail:** cepufma@ufma.br

UFMA - UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO



Continuação do Parecer: 2.386.296

Instituição e Infraestrutura	autorizacao.pdf	02:35:12	MARQUES DA SILVA	Aceito
Folha de Rosto	FOLHA_DE_ROSTRO.pdf	23/10/2017 02:26:45	LEANDRO MARQUES DA	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO LUIS, 17 de Novembro de 2017

Assinado por:
FRANCISCO NAVARRO
(Coordenador)

Endereço: Avenida dos Portugueses, 1966 CEB Velho

Bairro: Bloco C, Sala 7, Comitê de Ética **CEP:** 65.080-040

UF: MA **Município:** SAO LUIS

Telefone: (98)3272-8708 **Fax:** (98)3272-8708 **E-mail:** cepufma@ufma.br

ANEXOS

ANEXO I– FICHA DE COLETA DE DADOS

Pesquisador: _____

Data da Coleta: _____

Dados sociodemográficos e clínicos

Identificação : _____

Endereço: _____

Profissão: _____

Idade: _____

Escolaridade: _____

Renda Familiar: _____

Raça/cor: _____

Localização do tumor: _____

Tipo de Estadiamento: _____

Data do diagnóstico: _____

Tratamento realizado:

1° _____ Data: _____

2° _____ Data: _____

3° _____ Data: _____

Medicamentos em uso: _____

Esvaziamento axilar: () parcial () total

Pratica atividade física- mín. 3X semana: () sim

() 0-4 anos

() 5-9

() 10-19

() ≥ 20

Histórico Familiar de Câncer: () sim () não

Filhos: () sim Quantos: _____ () não

Diabética: () sim () não

Tabagista: () sim () não

Elitista: () sim () não

Menopausa: () sim idade: _____ () não

Outra comorbidade: () sim () não

- Quais:

Exame físico

PA: _____ mmHg

Peso: _____ kg

Altura: _____ cm

IMC: _____ kg/cm²

Circunferência Abdominal: _____ cm

Circunferência do Quadril: _____ cmsa

RCQ: _____

Análise laboratorial**Lipidograma**

Colesterol total: _____ mg/dL

HDL-colesterol: _____ mg/dL

LDL-colesterol: _____ mg/dL

VLDL-colesterol: _____ mg/dL

Triglicerídeos: _____ mg/dL

Glicemia: _____ mg/dL

Insulina sérica: _____ uU/mL

Desfechos

Síndrome Metabólica: () sim () não

Escore de Framingham: _____

Risco de doença cardiovascular: () baixo () médio () alto

ANEXO II – DIAGNÓSTICO DE SÍNDROME METABÓLICA SEGUNDO NCEP-ATP III

Componentes	Níveis
Obesidade abdominal por meio de circunferência abdominal	
Homens	> 102cm
Mulheres	> 88cm
Triglicerídeos	≥ 150mg/dL
HDL Colesterol	
Homens	< 40mg/dL
Mulheres	< 50mg/dL
Pressão Arterial	≥ 130mmHg ou ≥ 85mmHg
Glicemia de jejum	≥ 110mg/dL

A presença de Diabetes Mellitus não exclui o diagnóstico de SM

Resultado:

- ≥ 3 componentes presentes → Diagnóstico de Síndrome Metabólica: **Positivo**.
- ≤ 2 componentes presentes → Diagnóstico de Síndrome Metabólica: **Negativo**.

ANEXO III – ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO CARDIOVASCULAR- ESCORE DE FRAMINGHAM

PASSO 1			
Idade	Homens	Mulheres	
30 – 34	-1	-9	
35 – 39	0	4	
40 – 44	1	0	
45 – 49	2	3	
50 – 54	3	6	
55 – 59	4	7	
60 – 64	5	8	
65 – 69	6	8	
70 – 74	7	8	
PASSO 2			
Colesterol Total (mg/dL)	Homens	Mulheres	
< 160	-3	-2	
160 – 199	0	0	
200 – 239	1	1	
240 – 279	2	1	
≥ 280	3	3	
PASSO 3			
HDL-C (mg/dL)	Homens	Mulheres	
< 35	2	2	
35 – 41	1	2	
45 – 49	0	1	
50 – 59	0	0	
≥ 60	-1	-3	
PASSO 4 *			
PAS (mmHg)	PAD (mmHg)	Homens	Mulheres
< 120	< 80	0	-3
120 – 129	80 – 84	0	0
130 – 139	85 – 89	1	0
140 – 159	90 – 99	2	2
≥ 160	≥ 100	3	3
PASSO 5 E 6			
Diabetes	Homens	Mulheres	
Sim	2	4	
Não	0	0	
Fumo			
Sim	2	2	
Não	0	0	

PASSO 7			
Idade + CT + HDL-C + PAS ou PAD + DM + Fumo = total de pontos			
PASSO 8 – VEJA O RISCO ABSOLUTO NAS TABELAS			
Homens Pontos	Homens Risco de DAC em 10 anos (%)	Mulheres Pontos	Mulheres Risco de DAC em 10 anos (%)
< -1	2	≤ -2	1
0	3	-1	2
1	3	0	2
2	4	1	2
3	5	2	3
4	7	3	3
5	8	4	4
6	10	5	4
7	13	6	5
8	16	7	6
9	20	8	7
10	25	9	8
11	31	10	10
12	37	11	11
13	45	12	13
≥ 14	53	13	15
		14	18
		15	20
		16	24
		17	≥ 27
*Quando os valores de PAS e PAD discordarem, usar o mais alto Valores estimados para o risco de morte ou infarto do miocárdio em 10 anos (NCEP ATP III 2001).			