

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

**ASSOCIAÇÃO ENTRE O TEMPO DE USO DE TERAPIA ENDÓCRINA ADJUVANTE  
COM INIBIDORES DE AROMATASE E PARÂMETROS DE ADIPOSIDADE**

**KAMILA PIRES DE CARVALHO**

**UBERLÂNDIA, MG**

**2017**

**KAMILA PIRES DE CARVALHO**

**ASSOCIAÇÃO ENTRE O TEMPO DE USO DE TERAPIA ENDÓCRINA ADJUVANTE  
COM INIBIDORES DE AROMATASE E PARÂMETROS DE ADIPOSIDADE**

**Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.**

**Área de concentração: Ciências da Saúde.**

**Orientador: Profa. Dra. Yara Cristina de Paiva Maia.**

**Co-orientadora: Dra. Paula Philbert Lajolo Canto.**

**UBERLÂNDIA, MG**

**2017**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)  
Sistema de Bibliotecas da UFU, MG, Brasil.

---

C331a  
2017

Carvalho, Kamila Pires de, 1990

Associação entre o tempo de uso de terapia endócrina adjuvante com inibidores de aromatase e parâmetros de adiposidade / Kamila Pires de Carvalho. - 2017.

71 p. : il.

Orientadora: Yara Cristina de Paiva Maia.

Coorientadora: Paula Philbert Lajolo Canto.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Uberlândia,  
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde.

Inclui bibliografia.

1. Ciências médicas - Teses. 2. Mamas - Doenças - Tratamento - Teses. 3. Corpo - Composição - Teses. 4. Inibidores enzimáticos - Teses.  
I. Maia, Yara Cristina de Paiva. II. Canto, Paula Philbert Lajolo. III. Universidade Federal de Uberlândia. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde. IV. Título.

## **FOLHA DE APROVAÇÃO**

Kamila Pires de Carvalho

### **ASSOCIAÇÃO ENTRE O TEMPO DE USO DE TERAPIA ENDÓCRINA ADJUVANTE COM INIBIDORES DE AROMATASE E PARÂMETROS DE ADIPOSIDADE**

**Presidente da banca (orientador): Profa. Dra. Yara Cristina de Paiva Maia**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Área de concentração: Ciências da Saúde.

#### **Banca Examinadora**

**Titular: Profa. Dra. Cibele Aparecida Crispim**

Instituição: Universidade Federal de Uberlândia

**Titular: Prof. Dr. Cristiano de Pádua Souza**

Instituição: Fundação Pio XII, Hospital de Câncer de Barretos

**Titular: Profa. Dra. Yara Cristina de Paiva Maia**

Instituição: Universidade Federal de Uberlândia

**Suplente: Prof. Dr. Erick Prado de Oliveira**

Instituição: Universidade Federal de Uberlândia

**Uberlândia (MG), 29 de Maio de 2017.**

*A Deus por permitir que eu realizasse um grande sonho.*

## **AGRADECIMENTOS**

Primeiramente, agradeço a Deus pela minha vida, pela minha saúde e por permitir que eu ingressasse e concluisse essa etapa tão sonhada em minha vida pessoal e profissional. À minha Virgem Maria por sempre me proteger e estar comigo em todos os momentos.

Agradeço ao meu esposo, Janderson, que acompanhou diariamente as minhas dificuldades e soube me apoiar em todos os momentos. Obrigada por me motivar, consolar e entender as abdicações que tive que fazer para concluir essa etapa. Quero que saiba que essa conquista também é sua! Te amo para sempre!

Aos meus amados pais, Erlei e Simar, que desde criança, me incentivaram a ter amor pelos estudos e não mediram esforços para que eu corresse atrás dos meus sonhos. Obrigada pela confiança e pela força nos momentos difíceis.

Ao meu querido presentinho de Deus, Eduardo, que ainda em meu ventre me dá forças em forma de chutinhos para que eu possa concluir essa etapa com muita calma e serenidade. Te amo muito sem ao menos lhe pegar nos braços!

À admirável e querida Dra Yara Cristina de Paiva Maia, primeiramente, por aceitar me orientar em busca do título de mestre. Mesmo longe fisicamente, sempre esteve presente e muito próxima para me auxiliar na condução da pesquisa. Dedicada, paciente e companheira, esses são alguns dos seus maiores predicados. Obrigada por ser um exemplo de profissional e de pessoa, que me ensinou muito durante a caminhada do mestrado.

À Dra Paula Philbert Lajolo Canto pela co-orientação e apoio nos atendimentos ambulatoriais no Hospital do Câncer do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia. Muito obrigada pela confiança e pela receptividade.

Ao Dr. Carlos Eduardo Paiva pelas orientações prestadas para concepção e amadurecimento do projeto de pesquisa e pelas excelentes considerações para a conclusão da dissertação.

Ao Grupo de Pesquisa Nutrimunônica pela acolhida e pela prazerosa convivência em todos esses dias. Conviver com cada integrante do grupo me acrescentou muito, tanto profissional quanto pessoal. Quero agradecer, em especial a minha amiga e companheira de pesquisa, Mariana Tavares de Miranda Lima, pelo apoio físico, emocional e pelo grande auxílio na coleta de dados. Aprendi muito com nossas conversas e com seu jeito sempre positivo de lidar com as situações. À aluna de

Graduação em Nutrição, Fernanda Silva Mazzutti, pelo grande auxílio na coleta de dados. Não teria conseguido sem seu empenho e sua dedicação.

Ao Laboratório de Avaliação Nutricional pelo empréstimo dos equipamentos necessários para a coleta de dados. Muito obrigada!

Agradeço ao Núcleo de Prevenção e Pesquisa de Câncer (NUPPEC) do Hospital do Câncer em Uberlândia, por fornecer os dados estatísticos das mulheres atendidas no hospital.

Ao Grupo Luta pela Vida, pelo acolhimento e tratamento zeloso com o grupo de pesquisa ao longo de todo o período de coleta de dados no hospital. Agradeço a equipe do setor de arquivos, em especial a funcionária Andréia, que sempre foi muito solícita e nunca mediou esforços para me auxiliar em todas as etapas da coleta de dados. Agradeço também a Carol, o Fernando e o Edésio por me auxiliar na busca de ambulatórios para o atendimento das pacientes. Também ao Luis e a Terezinha pelo auxílio tão importante na recepção das pacientes e condução aos ambulatórios. Obrigada!

Aos meus colegas de trabalho da Pró-reitoria de Assistência Estudantil e da Divisão de Restaurantes Universitários da Universidade Federal de Uberlândia pela torcida e, principalmente ao meu chefe imediato Clovis Antônio da Fonseca pela liberação do meu horário especial para servidor estudante para a conclusão dessa etapa.

Às queridas mulheres que aceitaram participar desse estudo, meu sincero agradecimento pelo carinho, pela paciência e por me fazerem um ser humano melhor. Muito obrigada!

Aos membros da banca de qualificação e da banca examinadora da dissertação por terem gentilmente aceitado participar da avaliação deste estudo: Cibele Aparecida Crispim, Erick Prado de Oliveira e Cristiano de Pádua Souza. Obrigada pelas contribuições o enriquecimento deste estudo.

À Universidade Federal de Uberlândia, em especial à Pós-Graduação em Ciências da Saúde por contribuir com a minha formação.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoas de Nível Superior (CAPES) pela concessão da bolsa de estudos.

*“Talvez não cheguei aonde planejei ir. Mas  
cheguei, sem querer, aonde meu coração  
queria chegar, sem que eu soubesse.”*

*Rubem Alves*

## RESUMO

**Introdução:** O tratamento do câncer de mama (CM) apresenta como efeitos adversos a obesidade e, indiretamente, a incapacidade funcional. A obesidade pode diminuir a eficácia da terapia endócrina (TE) com inibidores de aromatase (IA) e a incapacidade funcional pode impactar no nível de atividade física, interferindo assim no estado nutricional. **Objetivos:** Caracterizar as mulheres em TE com IA, avaliar sua capacidade funcional (CF) e determinar se a duração dos IA está relacionada aos parâmetros de adiposidade. **Material e Métodos:** Este estudo avaliou 89 mulheres com CM sob TE. A CF foi avaliada por meio do *Health Assessment Questionnaire* (HAQ). Os pacientes foram questionados sobre sua massa corporal pré-TE e exercício físico. Mediram-se a massa corporal, a estatura e a circunferência da cintura (CC), e calculou-se o IMC e a relação cintura-estatura (RCE). A análise de bioimpedância elétrica foi utilizada para o cálculo da massa livre de gordura (MLG), gordura corporal (GC) e porcentagem de BF (%GC). **Resultados:** Os resultados mostraram que 60,7% (n=54) das mulheres apresentavam excesso de peso; 66,3% (n=59) apresentavam risco muito elevado para complicações metabólicas ( $CC \geq 88$  cm); 93,3% (n=83) apresentavam excesso de gordura abdominal ( $RCE \geq 0,5$ ); e todas as mulheres (n=78), apresentavam excesso de %GC. Não foi observada diferença entre o IMC pré-TE e o IMC durante TE ( $p=0,513$ ). O aumento da incapacidade funcional foi encontrado em mulheres com aumento do IMC, CC, RCE e GC ( $\rho = 0,305, p = 0,01$ ,  $\rho = 0,297, p = 0,01$ ,  $\rho = 0,329, p = 0,01$  e  $\rho = 0,335, p = 0,01$ , respectivamente), e houve uma relação entre CF e a prática de exercício físico. Não houve associação entre a duração do uso de AI e o IMC, CC, RCE e GC. **Conclusão:** As mulheres apresentaram medidas antropométricas e GC acima das recomendações, e a CF foi associada ao IMC, CC, RCE e GC. Observou-se que o IMC não se alterou e que a duração dos IA não foi associada aos parâmetros de adiposidade.

**Palavras-chave:** Neoplasia da Mama. Composição Corporal. Capacidade funcional. Inibidores de Aromatase.

## ABSTRACT

**Introduction:** The treatment of breast cancer (CM) presents as adverse effects obesity and, indirectly, functional incapacity. Obesity may decrease the efficacy of endocrine (ET) therapy with aromatase inhibitors (AI) and functional incapacity may impact the level of physical activity, thus interfering with nutritional status. **Objectives:** The aims were to characterize women using endocrine therapy (ET) with aromatase inhibitors (AIs), evaluate their functional capacity (FC) and determine whether the duration of AI is related to adiposity parameters. **Material and Methods:** This study evaluated 89 women with breast cancer undergoing ET. The FC was evaluated through the Health Assessment Questionnaire. Patients were asked about their pre-ET body mass and physical exercise. The body mass, height and waist circumference (WC) were measured, and the BMI and waist-to-height ratio (WHtR) were calculated. Bioelectrical impedance analysis was used to calculate the fat-free mass (FFM), body fat (BF) and percentage of BF (%BF). **Results:** The results showed that 60.7% (n=54) of the women were overweight; 66.3% (n=59) had a very high risk for metabolic complications ( $WC \geq 88$  cm); 93.3% (n=83) had excess abdominal fat ( $WHtR \geq 0.5$ ); and all women (n=78) presented excess %BF. No difference was observed between pre-ET BMI and BMI during ET ( $p=0.513$ ). Increased functional incapacity was found in women with increased BMI, WC, WHtR and BF ( $Rho=0.305$ ,  $p=0.01$ ;  $Rho=0.297$ ,  $p=0.01$ ;  $Rho=0.329$ ,  $p=0.01$ ; and  $Rho=0.335$ ,  $p=0.01$ , respectively), and there was a relationship between FC and the practice of physical exercise. There was no association between the duration of AI use and BMI, WC, WHtR and BF. **Conclusion:** Women had anthropometric measurements and BF above the recommendations, and FC was associated with BMI, WC, WHtR and BF. We observed that the BMI did not change and the duration of AI use was not associated with adiposity parameters.

**Keywords:** Breast Neoplasia. Body Composition. Functional Capacity. Aromatase Inhibitors.

## **LISTA DE ILUSTRAÇÕES**

### **FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA**

<b>Figura 1</b> - Fases do desenvolvimento do câncer.	17
<b>Figura 2</b> - Classificação histológica do câncer de mama.	19
<b>Figura 3</b> - Via de atuação da enzima aromatase.	25
<b>Figura 4</b> - Tumorigênese relacionada à obesidade.	28
<b>Figura 5</b> - Funcionalidades do câncer de mama.	30

### **ARTIGO**

<b>Figure 1</b> - Diagram reporting the number of women screened and recruited in this study (n=89).	48
---	----

## LISTA DE TABELAS

### FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

**Tabela 1** - Classificação dos inibidores de aromatase segundo a geração e classificação química. 25

**Tabela 2** - Principais inibidores de aromatase disponíveis no Brasil. 26

### ARTIGO

**Table 1** - Sociodemographic and clinical characteristics of women with breast cancer in endocrine therapy with aromatase inhibitors (n = 89). 49

**Table 2** - Anthropometric characteristics of women with breast cancer in relation to the time of use of endocrine therapy with aromatase inhibitors (n = 89). 50

**Table 3** - Hypothesis test between the current Body Mass Index (BMI) and Body Mass Index before the use of endocrine therapy with aromatase inhibitors (n = 89). 51

**Table 4** - Association between anthropometric and body composition measurements and duration of use of endocrine therapy with aromatase inhibitors (n = 89). 52

**Table 5** - Simple correlation coefficients between functional capacity, age and anthropometric and body composition variables of women with endocrine therapy with aromatase inhibitors (n = 89). 53

**Table 6** - Characteristics of the physical exercise practice of women with breast cancer in relation to the time of use of endocrine therapy with aromatase inhibitors (n = 89). 54

## LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

### **FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA**

CDI	Carcinoma Ductal Invasivo
CM	Câncer de Mama
DHEAS	Sulfato de Dehidroepiandrosterona
ErbB-2	Receptor Tipo 2 do Fator de Crescimento Epidérmico Humano
HER-2	Receptor Tipo 2 do Fator de Crescimento Epidérmico Humano
IA	Inibidores de Aromatase
IMC	Índice de Massa Corporal
INCA	Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva
RE	Receptor de Estrogênio
RE	Receptor de Estrogênio
RP	Receptor de Progesterona
RP	Receptor de Progesterona
SHBG	Globulina Ligadora de Hormônios Sexuais
TMX	Tamoxifeno
CF	Capacidade Funcional
TE	Terapia Endócrina

### **ARTIGO**

AIs	Aromatase inhibitors
BC	Breast cancer
BF	Body fat
%BF	Percentage of body fat
BMI	Body mass index
ET	Endocrine therapy
FC	Functional capacity
FFM	Fat-free mass
G1	Mild to moderate difficulty
G2	Moderate to severe incapacity
G3	Severe or very severe incapacity
pre-ET	Before endocrine therapy

WC	Waist circumference
WHR	Waist-to-hip ratio
WHtR	Waist-to-height ratio

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>16</b>
<b>1.2 Considerações Iniciais .....</b>	<b>17</b>
<b>2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....</b>	<b>17</b>
<b>2.1 Câncer de Mama.....</b>	<b>17</b>
2.1.1 Características Histológicas e Moleculares .....	17
2.1.2 Fatores de Risco e de Proteção .....	22
2.1.3 Prevenção .....	23
<b>2.2 Inibidores de Aromatase.....</b>	<b>24</b>
<b>2.3 Obesidade e Terapia Endócrina.....</b>	<b>26</b>
<b>2.4 Tratamento do Câncer de Mama e suas Consequências Clínicas.....</b>	<b>29</b>
<b>3 OBJETIVOS .....</b>	<b>32</b>
<b>3.1 Objetivo Geral .....</b>	<b>32</b>
<b>3.2 Objetivos Específicos.....</b>	<b>32</b>
<b>Artigo: Duration of Adjuvant Endocrine Therapy with Aromatase Inhibitors is not Associated with Adiposity Parameters.....</b>	<b>33</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>35</b>
<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>36</b>
<b>MATERIAL AND METHODS.....</b>	<b>36</b>
<b>Ethical aspects.....</b>	<b>36</b>
<b>Sample Calculation.....</b>	<b>37</b>
<b>Patients .....</b>	<b>37</b>
<b>Evaluation .....</b>	<b>37</b>
<b>Statistical analysis.....</b>	<b>38</b>
<b>RESULTS.....</b>	<b>39</b>
<b>DISCUSSION.....</b>	<b>40</b>

<b>CONCLUSION.....</b>	<b>42</b>
<b>LIST OF ABBREVIATIONS.....</b>	<b>42</b>
<b>DECLARATION OF INTEREST .....</b>	<b>42</b>
<b>FUNDING SOURCES.....</b>	<b>42</b>
<b>AUTHORS' CONTRIBUTIONS .....</b>	<b>43</b>
<b>REFERENCES .....</b>	<b>43</b>
<b>REFERÊNCIAS – FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA .....</b>	<b>56</b>
<b>APÊNDICE A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).....</b>	<b>62</b>
<b>APÊNDICE B – Questionário utilizado na coleta de dados. ....</b>	<b>63</b>
<b>APÊNDICE C- Avaliação antropométrica.....</b>	<b>67</b>
<b>ANEXO A – Comprovante de submissão do artigo para publicação no periódico The Breast .....</b>	<b>68</b>
<b>ANEXO B - Aprovação do parecer pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Uberlândia.....</b>	<b>69</b>
<b>ANEXO C – Certificado de Tradução American Journal Experts.....</b>	<b>70</b>
<b>PERSPECTIVAS.....</b>	<b>71</b>

## 1 INTRODUÇÃO

O câncer de mama (CM) é uma doença que acomete mulheres em todo o mundo e no Brasil é um dos tipos de canceres mais comuns entre a população feminina (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA- INCA, 2015). Mulheres na pós-menopausa com câncer de mama com expressão de receptores hormonais de estrogênio e/ou progesterona recebem, como tratamento adjuvante padrão, a terapia endócrina com inibidores de aromatase. Os inibidores de aromatase (IA) são uma classe farmacológica composta por três medicamentos (anastrozol, letrozol e exemestano) que atuam inibindo ou inativando a enzima aromatase (SAAD et al., 2002), responsável pela conversão de hormônios sexuais na forma de androgênios em hormônios sexuais na forma de estrogênios (DAHIR; TRAVERS-GUSTAFSON, 2014).

Os inibidores de aromatase beneficiam as mulheres sobreviventes ao câncer de mama por meio da redução da chance de recidiva e metástase à distância e permitindo assim uma sobrevida livre da doença e sobrevida global (HENRY et al., 2008). Porém, eles podem apresentar alguns efeitos adversos que têm impacto na capacidade funcional dessas mulheres, comprometendo assim a qualidade de vida dessas mulheres e dificultando a adesão ao tratamento endócrino (GARREAU et al., 2006).

Além disso, a obesidade é considerada um fator de risco para a ocorrência do câncer de mama (LAAMIRI et al., 2014) e pode ser também um efeito adverso ao tratamento do câncer de mama (LOPRINZI et al., 2012), o que pode ser um fator de pior prognóstico ao longo do tratamento (BELL et al., 2014; SAN FELIPE; MARTÍNEZ; MANUEL-Y-KEENOVY, 2013). Em adição, a adiposidade pode ter impacto na eficácia do tratamento endócrino com inibidores de aromatase (IOANNIDES et al., 2014), aumentando o risco de recidiva do câncer de mama e de metástase (SESTAK et al., 2010).

Sendo assim, é de suma importância conhecer o perfil nutricional das mulheres antes da terapia endócrina com inibidores de aromatase e verificar se este tratamento hormonal interfere em parâmetros de adiposidade dessas mulheres, uma vez que o excesso de peso pode ter impacto negativo na eficácia desse tratamento adjuvante. Além disso, é de grande valia avaliar a capacidade funcional dessas mulheres e verificar quais variáveis se associam com a incapacidade funcional nesse grupo.

## 1.2 Considerações Iniciais

A formatação desta dissertação segue o “Modelo alternativo” estabelecido pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Saúde da Universidade Federal de Uberlândia. Inicialmente, uma fundamentação teórica será apresentada como forma de revisão da literatura sobre os temas abordados na tese. Em seguida, serão apresentados os objetivos da dissertação e logo a seguir o artigo intitulado “Tempo de uso de Terapia Endócrina Adjuvante com Inibidores de Aromatase não está associado com parâmetros de adiposidade” que foi submetido para o periódico *The Breast* (ANEXO A). Nos apêndices encontram-se os protocolos e metodologias adotadas nesta dissertação e ainda nos anexos o parecer de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos na Universidade Federal de Uberlândia (ANEXO B) e o Certificado de Tradução da *American Journal Experts – AJE* (ANEXO C).

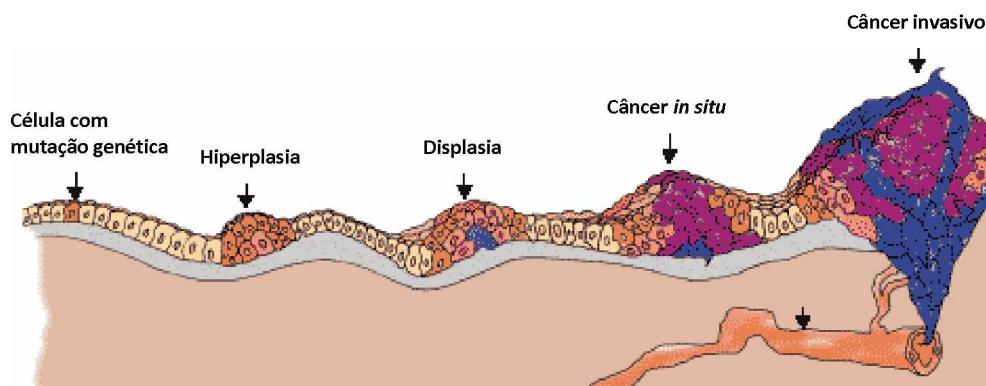
## 2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

### 2.1 Câncer de Mama

#### 2.1.1 Características Histológicas e Moleculares

O câncer engloba um conjunto de doenças e é caracterizado pelo crescimento celular descontrolado e invasivo e pela sua intensa proliferação (CHIAL, 2008). Ele ocorre quando a proliferação celular é superior à morte celular, o que conduz a uma divisão sem restrições, seguida pela expansão das células malignas no organismo (Figura 1) (PAN; GHAI; HO, 2008).

**Figura 1** - Fases do desenvolvimento do câncer.



Fonte: <https://science.education.nih.gov/supplements/nih1/cancer/guide/understanding1.html>. Adaptada.

No sítio primário tumoral, as citocinas pró-inflamatórias potencializam o processo de tumorigênese por meio do estímulo de mediadores de angiogênese. Sendo assim, os tumores possuem e adquirem características e habilidades para manter sua sobrevivência e desenvolvimento. À medida que as células normais evoluem progressivamente para um estado neoplásico, elas adquirem um conjunto de capacidades distintas e complementares que constituem um princípio organizador para a compreensão da diversidade de doenças neoplásicas. Assim, a progressão do tumor está associada com a ocorrência de seis capacidades funcionais que são úteis para a racionalização da complexidade das doenças neoplásicas. Estes marcos incluem o aumento dos sinais de crescimento celular, redução nos sinais de anticrescimento celular, aumento da invasão e metástase, redução do controle do programa de multiplicação celular, aumento da angiogênese e redução da apoptose (HANAHAN; WEINBERG, 2000).

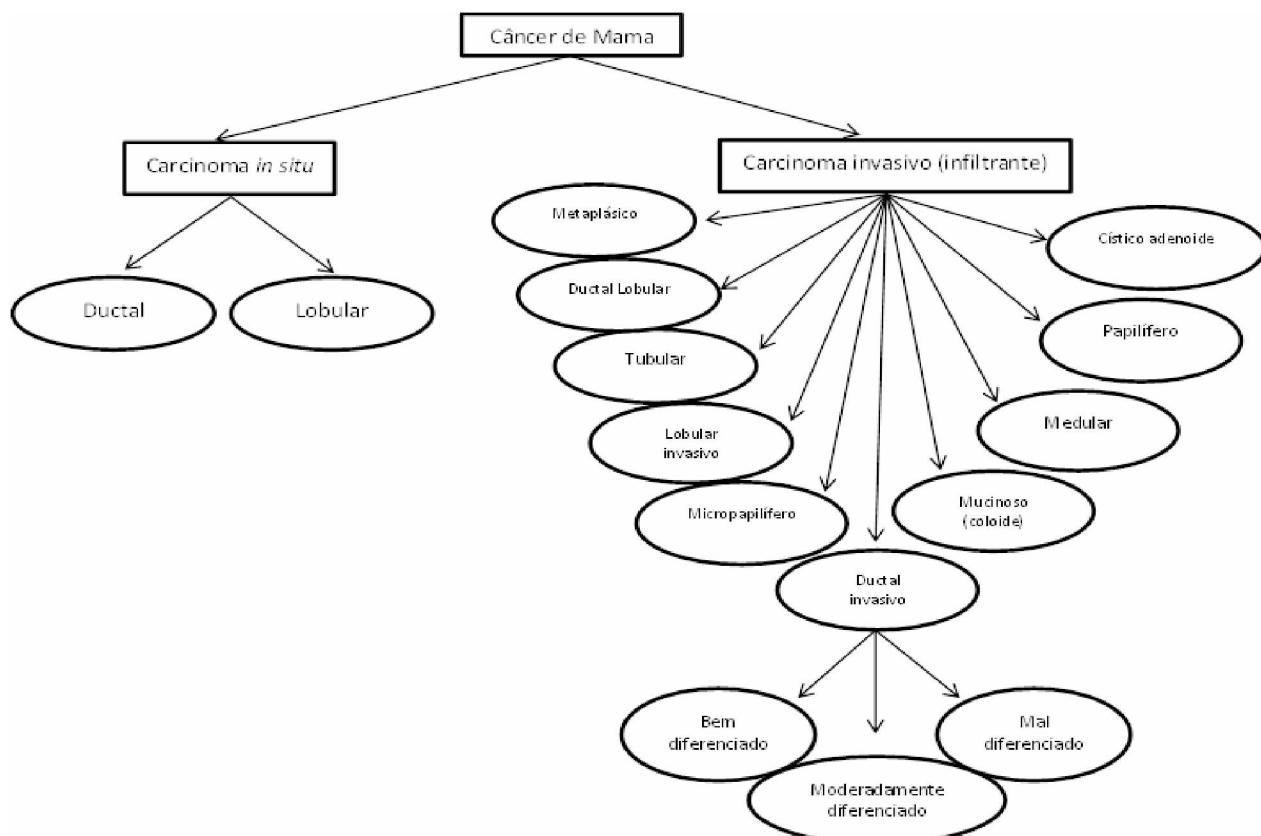
O câncer de mama (CM) é o tipo de câncer que mais acomete as mulheres em todo o mundo, tanto em países em desenvolvimento quanto em países desenvolvidos, além de apresentar a maior taxa de mortalidade nessa população. Suas taxas de incidência variam entre as diferentes regiões do mundo, com as maiores taxas, em 2012, na Europa Ocidental e as menores taxas na África Central e na Ásia Oriental. Estimaram-se, em 2012, 500 mil óbitos por câncer de mama em mulheres mundialmente, o que corresponde a 15% de todos os óbitos por câncer na população feminina. (INCA, 2015).

No Brasil, o câncer de mama é o segundo tipo de câncer que mais comum entre as mulheres, o que corresponde a 28% dos casos novos de câncer a cada ano. As estimativas para o ano de 2016 foram de 57.960 novos casos, uma incidência de 56,2 casos por 100.000 mulheres (INCA, 2015). Ao avaliar por regiões, o câncer de mama é o mais frequente nas regiões Sul (74,30/100 mil), Sudeste (68,08/100 mil), Centro-Oeste (55,87/100 mil) e Nordeste (38,74/100 mil). Já na região Norte, é o segundo tumor que mais incide sobre as mulheres (22,26/100 mil) (INCA, 2015).

O tecido mamário é composto, principalmente, de ductos, tecidos adiposo, conjuntivo e lobular que contém as glândulas produtoras de leite (WORLD CANCER RESEARCH FUND INTERNATIONAL - WCRF, 2014). Os principais subtipos de tumor invasivo incluem ducto invasivo, lobular invasivo, ductal/lobular, cístico adenoide, metaplásico, mucinoso (coloide), tubular, medular, papilífero e micropapilífero (Figura 2). Destes, o carcinoma ductal infiltrante (CDI) é o subtipo mais comum, responsável por 70-80% de todas as lesões invasivas. O CDI é ainda classificado pelo grau histológico como sendo bem diferenciado (grau 1), moderadamente diferenciado (grau 2) ou mal diferenciado (grau 3) baseado nos níveis de pleomorfismo nuclear,

formação glandular/túbulo e índice mitótico (MALHOTRA et al., 2010). Em contrapartida, lesões proliferativas intraductais e as lesões precursoras do carcinoma mamário são considerados benignos. O carcinoma ductal *in situ*, a e a hiperplasia ductal atípica são os exemplos mais comuns de tais lesões (GOBBI, 2012).

**Figura 2 - Classificação histológica do câncer de mama.**



Fonte: (MALHOTRA et al., 2010). Adaptada

O câncer de mama é uma doença heterogênea, sendo que a enfermidade padrão é marcada pela presença ou ausência da expressão de receptores para os hormônios sexuais (estrógeno e progesterona) e do receptor epidérmico do hormônio do crescimento humano (HER-2). No que se refere ao perfil genômico, diversos subtipos já foram identificados, como o luminal A, o luminal B, o *basal-like*, o *HER-2* positivo e o *claudin-low* (NARVAEZ et al., 2014). Esses subtipos apresentam semelhanças e diferenças na expressão de genes, no ritmo de crescimento, nas vias de sinalização, composição celular, no prognóstico e na sensibilidade a terapia proposta (BARROS; LEITE, 2015; PEROU et al., 2000). Os tumores de mama apresentam diferenças em sua história natural da doença e em sua capacidade de resposta ao tratamento, e essa variação se dá, em grande

parte, pela diferença nos programas de transcrição. A transdução de sinais e os sistemas reguladores em cada célula transportam informações da identidade da célula para seu estado ambiental, controlando assim o nível de expressão de cada gene. A variação na taxa de crescimento, na atividade de vias específicas de sinalização e na composição celular de tumores é reflexo da variação corresponde na expressão de subconjuntos específicos de genes (PEROU et al, 2000).

Clinicamente existem dois grupos principais, sendo os receptores de estrogênio (RE) positivos ou negativos. Os tumores do grupo RE positivos são caracterizados pela expressão relativamente elevada de muitos genes expressos pelas células luminais da mama, sendo também conhecidos como o grupo luminal. O grupo RE negativo, por sua vez, é dividido em *basal-like*, HER-2 positivo e subclasses *normal-like*. Os tumores *basal-like* são marcados por células epiteliais da mama que não expressam RE, receptor de progesterona (RP) e HER-2. Outro conjunto de tumores é caracterizado pela presença de oncogenes que expressam níveis elevados de HER-2, além de apresentarem baixos níveis de expressão de RE (YERSAL; BARUTCA, 2014).

O luminal A é o subtipo mais comum, está presente em 50 a 60% de todos os tipos de câncer de mama e apresenta um bom prognóstico. Podem ser classificados, de forma molecular, como tumores de RE positivo e/ou RP positivo com HER-2 negativo e baixo antígeno nuclear de proliferação celular (Ki67) (YERSAL; BARUTCA, 2014; ZARDAVAS et al., 2015). É marcado pelo baixo grau histológico, baixo grau de pleomorfismo nuclear, baixa atividade mitótica (YERSAL; BARUTCA, 2014), baixa taxa patológica e baixas taxas de proliferação (ZARDAVAS et al., 2015) e é originado de células epiteliais diferenciadas do lúmen ducto-lobular (BARROS; LEITE, 2015). Além disso, o Luminal A é caracterizado por níveis elevados de RE e níveis menores de proliferação de genes relacionados. Pacientes com câncer desse subtipo têm um bom prognóstico, uma vez que a taxa de recaída é significativamente menor do que a de outros subtipos. A recorrência é comum no osso, enquanto que em outros órgãos (fígado, pulmão e metástases no sistema nervoso central) ocorre em menos de 10% dos pacientes (YERSAL; BARUTCA, 2014). O tratamento é baseado principalmente na terapia endócrina, uma vez que são tumores bastante sensíveis a hormonioterapia (BARROS; LEITE, 2015; YERSAL; BARUTCA, 2014).

Tumores luminal B correspondem a cerca de 15% a 20% dos cânceres de mama, e são marcados por um fenótipo mais agressivo, alto grau histológico, índice proliferativo e um pior prognóstico (YERSAL; BARUTCA, 2014; ZARDAVAS et al., 2015). Assim como o luminal A, o luminal B tem origem nas células epiteliais luminais (BARROS; LEITE, 2015). Pode ser definido como RE e/ou RP positivo (ZARDAVAS et al., 2015). Esse tipo de tumor apresenta uma maior

taxa de recorrência e menor taxa de sobrevida após recidiva, em comparação com o subtipo luminal A (YERSAL; BARUTCA, 2014). Tumores do subtipo luminal B têm piores resultados com a terapia endócrina (YERSAL; BARUTCA, 2014; ZARDAVAS et al., 2015), apresentando melhor resposta à quimioterapia (YERSAL; BARUTCA, 2014) e ao trastuzumab se HER-2 positivo (BARROS; LEITE, 2015).

Tumores HER-2 positivos são responsáveis por 15 a 20% dos tipos de câncer de mama, conferindo um comportamento clínico e biológico mais agressivo, uma vez que é altamente proliferativo. Pertencente a uma família de quatro tirosina-quinases de membrana, o HER-2 ou ErbB-2 é codificado pelo gene HER-2, que é um proto-oncogene mapeado no cromossomo 17 (BARROS; LEITE, 2015), sendo caracterizado pela amplificação do gene HER-2 (ZARDAVAS et al., 2015). Em relação aos níveis de RE, quase metade dos cânceres de mama HER-2 positivo são positivos para RE, mas eles geralmente expressam níveis mais baixos de RE (YERSAL; BARUTCA, 2014). Já foi visto como um tumor de prognóstico ruim, mas devido a introdução da terapia-alvo anti-HER-2, pelo trastuzumab combinado com a quimioterapia, esse cenário tem mudado (BARROS; LEITE, 2015).

Os carcinomas *basal-like* ou basaloïdes correspondem de 8 a 37% dos tipos de tumores da mama (YERSAL; BARUTCA, 2014). São caracterizados por lesões pouco diferenciadas (grau 3) e alta taxa de proliferação. Cerca de 80% dos tumores *basal-like* são triplo-negativos, ou seja, sem expressão de RE, RP e HER-2, apesar de que os termos triplo-negativo e basaloide não serem sinônimos, uma vez que este último, definido por critérios imuno-histoquímicos, seria a ausência de expressão de RE, RP e HER-2, e expressão de citoqueratinas CK5, 6, 14 ou 17. Esse tipo de tumor se origina de células progenitoras muito indiferenciadas. O subtipo *basal-like* apresenta como fator de risco a alta paridade e tendem a surgir em indivíduos mais jovens. Além disso, apresenta maiores taxas de metástase para vísceras do que outros tipos de tumores, entretanto respondem melhor à quimioterapia neoadjuvante (BARROS; LEITE, 2015).

O subtipo *claudin-low*, por sua vez, é caracterizado pela baixa expressão de genes envolvidos nas junções de oclusão e de adesões célula-célula, incluindo claudinas 3, 4 e 7, ocludina e E-caderina (HERSCHKOWITZ et al., 2007). Sua frequência é de 5% e tem sua origem nas células tronco mamárias. Nesse tipo de carcinoma os marcadores de diferenciação luminal estão ausentes e em contrapartida apresentam muitos marcadores de células-tronco, de células iniciadoras de câncer, de transição epitelio-mesênquima e de genes ligados à resposta imunológica (BARROS;

LEITE, 2015). No que se refere ao seu desfecho clínico, esse tipo de tumor age como os tumores do subtipo *basal-like* (HERSCHKOWITZ et al., 2007).

Existe ainda outro subtipo de câncer de mama, pouco estudado e com fracas confirmações sobre a sua existência, conhecido como normal *breast-like*. Esse subtipo é responsável por 5% a 10% dos carcinomas de mama, sendo caracterizado pela expressão genética do tecido adiposo e apresentam um prognóstico intermediário entre os subtipos luminal e *basal-like*. Outra característica notada é que o normal *breast-like* não responde à quimioterapia neoadjuvante (YERSAL; BARUTCA, 2014).

Além disso, as diferenças moleculares podem ocorrer entre diferentes pacientes com o mesmo tipo de tumor (heterogeneidade intertumoral), ou no mesmo paciente (heterogeneidade intratumoral). Além do mais a própria heterogeneidade intratumoral pode ocorrer entre diferentes regiões geográficas de um tumor (heterogeneidade espacial intratumoral), ou como evolução molecular de um tumor ao longo do tempo (heterogeneidade temporal intratumoral). A heterogeneidade está intimamente ligada, uma vez que a heterogeneidade espacial pode ser submetida a mudanças ao longo do tempo, com uma maior evolução molecular da doença (ZARDAVAS et al., 2015).

Devido ao grande número de subtipos, sendo que cada um apresenta características biológicas diferentes e resultam em padrões de respostas distintos às modalidades de tratamento, as classificações tradicionais têm sido complementadas pelas classificações moleculares. Isso se deve ao fato das formas de classificação tradicionais levarem em conta às características biológicas do tumor, como tamanho, grau histológico, comprometimento de linfonodos, idade do paciente, os RE, RP e receptor HER-2 ou c-ErbB2, o que tem apresentado limitações para as estratégias de tratamento individualizado (YERSAL; BARUTCA, 2014). A heterogeneidade tumoral é preocupante, uma vez que a heterogeneidade intertumoral implica que cada câncer de mama pode ser diferente em cada paciente, necessitando de terapias específicas e personalizadas, o que indica a necessidade de pesquisas clínicas, investimento no desenvolvimento e aplicação dessa terapia individualizada (ZARDAVAS et al., 2015).

### 2.1.2 Fatores de Risco e de Proteção

Segundo o Instituto Nacional de Câncer (INCA, 2017) o câncer de mama é uma doença multicausal e diversos fatores podem estar relacionados ao aumento do risco de desenvolver a

doença, como: idade; fatores endócrinos e/ou história reprodutiva; fatores comportamentais e/ou ambientais e fatores genéticos.

A idade é um dos principais fatores de risco que aumentam as chances de desenvolver câncer de mama. As alterações biológicas advindas com o envelhecimento e o acúmulo de exposições com o passar da idade aumentam o risco, uma vez que mulheres mais velhas são mais suscetíveis a desenvolverem a doença (INCA, 2017).

Os fatores endócrinos e/ou história reprodutiva estão relacionados ao estrogênio e o estímulo que esse hormônio, produzido pelo próprio organismo ou consumido por meio do uso de substâncias que o contenham, faz no organismo. Esses fatores são: menarca precoce (< 12 anos), menopausa após os 55 anos de idade, primeira gravidez após os 30 anos de idade, nuliparidade, uso de contraceptivo oral e terapia de reposição hormonal na pós-menopausa por tempo prolongado (INCA, 2017).

Quanto aos fatores comportamentais e/ou ambientais, estes se referem ao consumo de bebida alcoólica, tabagismo, excesso de peso na pós-menopausa e exposição à radiação ionizante, como raios X, mamografia e tomografia computadorizada. Este último fator está intimamente ligado à dose e a frequência de exposição à radiação ionizante (INCA, 2017).

Os fatores genéticos e/ou hereditários, por sua vez, estão ligados a alterações em alguns genes, por exemplo, BRCA1 e BRCA2, que são transmitidos hereditariamente. São considerados de risco muito elevado para a doença mulheres com histórico familiar de câncer de mama, câncer de ovário ou câncer de mama em homem (INCA, 2017).

Em contrapartida, são considerados fatores protetores, a lactação (INUMARU; SILVEIRA; NAVES, 2011), bem como a prática de atividade física, tanto na pré quanto na pós-menopausa (GAO et al., 2013; THOMPSON et al., 2014).

### 2.1.3 Prevenção

A prevenção se baseia no controle dos fatores de risco e no estímulo aos fatores protetores. Por se tratar de uma doença multicausal, a prevenção do câncer de mama não é totalmente possível, uma vez que alguns fatores não são modificáveis. Sabe-se que é possível reduzir em até 28% o risco de desenvolvimento de câncer de mama controlando os fatores modificáveis. Por meio da alimentação saudável, nutrição e prática de atividade física é possível controlar o peso, evitando assim a obesidade e evitar o consumo de bebida alcoólica são recomendações importantes para a

prevenção do câncer de mama. Além disso, a terapia de reposição hormonal deve ser feita somente com um controle rígido de um médico e somente pelo tempo mínimo necessário (INCA, 2017).

Os principais sinais e sintomas são: nódulo fixo e indolor, pele da mama avermelhada e retraída, alterações no mamilo, pequenos nódulos nas axilas ou no pescoço e saída de líquido anormal das mamas. Se detectado nas fases iniciais o câncer de mama é tratado e pode ter cura. A auto palpação das mamas sempre a mulher se sentir confortável para realizá-la é uma orientação atual importante, além da mamografia em mulheres de 50 a 69 anos a cada dois anos para a detecção precoce do câncer de mama (INCA, 2017).

Entretanto, apesar de ser considerado um câncer de bom prognóstico, em estágios iniciais ou quando classificados como luminal A, as taxas de mortalidade por câncer de mama continuam elevadas no país, e isso se deve muito ao fato da doença ainda ser diagnosticada em estágios avançados (INCA, 2014).

## 2.2 Inibidores de Aromatase

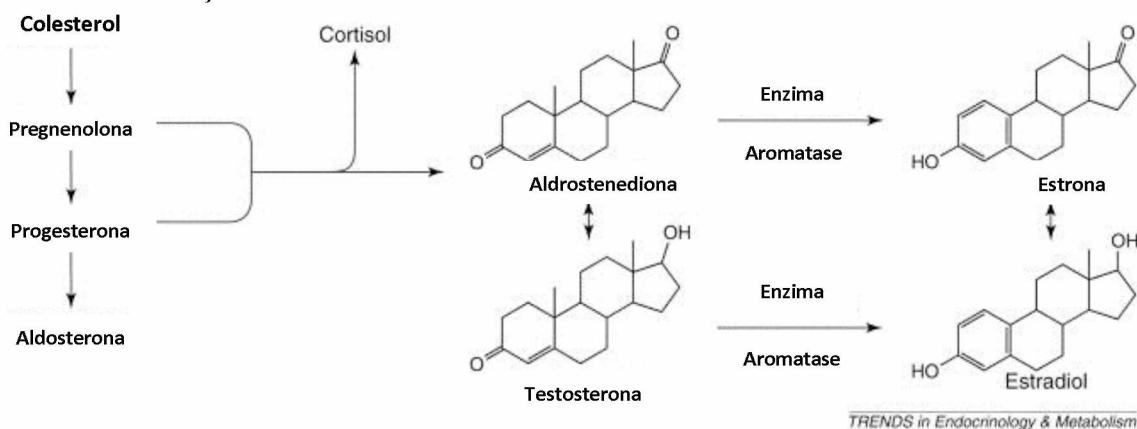
A terapia endócrina é indicada para pacientes com câncer de mama que possuem receptores hormonais positivos, impedindo a estimulação de tumores estrogênio-sensíveis por meio do bloqueio ou diminuição da produção do estrogênio (AMERICAN CANCER SOCIETY - ACS, 2015). Este tratamento pode ser realizado com o uso do tamoxifeno (TMX), inibidores da aromatase (IA) ou agonistas do hormônio liberador de gonadotropina, dependendo do status menopausal do paciente (EARLY BREAST CANCER TRIALISTS' COLLABORATIVE GROUP - EBCTCG, 2005).

Antes da menopausa, os estrógenos são sintetizados, em grande parte, nos ovários. Eles têm origem na molécula do colesterol, assim como outros esteroides sexuais, que sofrem ação de diversas enzimas presentes em tecidos como gônadas, adipócitos e córtex da suprarrenal (SAAD et al., 2002).

Após a menopausa, caracterizada pela insuficiência ovariana, o córtex da suprarrenal passa a ser a principal fonte de esteroides sexuais, produzidos na forma de andrógenos. Estes andrógenos são metabolizados, em tecidos periféricos, pela aromatase, também conhecida como estrógeno sintetase. Esta é, por sua vez, um complexo enzimático da família do citocromo P-450, presente em tecidos como gordura, músculo esquelético, fígado e no próprio tumor mamário (SAAD et al., 2002).

A aromatase converte a androstenediona e a testosterona em estrona e estradiol, respectivamente (Figura 4) (SAAD et al., 2002). Assim, o tratamento recomendado para as mulheres pós-menopáusicas com receptor de câncer de mama positivo é a privação de estrógeno através da utilização de terapia endócrina adjuvante utilizando os inibidores da aromatase. Estes inibem a síntese de estrógeno, evitando que a enzima aromatase converta androgênios em estrogênios (DAHIR; TRAVERS-GUSTAFSON, 2014).

**Figura 3 -** Via de atuação da enzima aromatase.



Fonte: (BRODIE, 2002). Adaptada.

Os inibidores da aromatase podem ser classificados de várias formas (Tabela 1). Quanto à sua estrutura química e o tipo de inibição enzimática, as drogas são classificadas em inibidores propriamente ditos, com estrutura não esteroide, e inativadores, com estrutura esteroide. A diferença principal, do ponto de vista químico e farmacológico, entre os inibidores e os inativadores é que estes últimos se ligam de forma definitiva à enzima, enquanto que aqueles funcionam principalmente como antagonistas competitivos, ligando-se à enzima apenas temporariamente (SAAD et al., 2002).

**Tabela 1 -** Classificação dos inibidores de aromatase segundo a geração e classificação química.

	Inibidores (não esteroides)	Inativadores (esteroides)
Primeira Geração	Aminoglutetimida	
Segunda Geração	Fadrozol	Formestano
Terceira Geração	Anastrozol, Letrozol, Vorozol	Exemestano

Fonte: (SAAD et al., 2002). Adaptado

A Tabela 2 mostra as doses diárias dos principais inibidores da aromatase disponíveis no Brasil.

**Tabela 2 - Principais inibidores de aromatase disponíveis no Brasil.**

Droga	Dose Diária
Anastrozol	1 mg
Letrozol	2,5 mg
Exemestano	25 mg

Fonte: (SAAD et al., 2002). Adaptado

A terceira geração de IAs suprime até 98% de hormônios na circulação e são considerados como tratamento de primeira linha (DAHIR; TRAVERS-GUSTAFSON, 2014). Essa redução altamente eficiente de estrogênio por IAs beneficia pacientes com câncer de mama, estendendo a sobrevida livre de recorrência superior ao tamoxifeno. Além disso, os IAs apresentam um menor risco de toxicidade potencialmente fatal quando comparado com o tamoxifeno, como o tromboembolismo e câncer de endométrio (HENRY et al., 2008).

No entanto, os IAs colocam os pacientes com alto risco de fraturas, devido ao papel central do estrogênio em manter o metabolismo ósseo normal (KHAN et al., 2014). Outros efeitos adversos são sintomas da menopausa, perda óssea e sintomas musculoesqueléticos (HENRY et al., 2008). Os efeitos adversos podem ter um impacto na qualidade de vida dos pacientes, o que contribui para o abandono da terapia hormonal com IA, principalmente em pacientes que apresentam sintomas muito graves (GARREAU et al., 2006). Os efeitos musculoesqueléticos são comuns em pacientes em uso de IA (HENRY et al., 2008) e a prevalência de descontinuação prematura ao tratamento devido aos sintomas articulares pode chegar a 13% (CHEN et al. 2017). Já foi relatado que de 31% a 73% das mulheres com câncer de mama em terapia endócrina descontinuam o tratamento durante o seguimento de cinco anos, podendo retomar ou não o tratamento (HE et al, 2017). Além disso, as mulheres que iniciam a terapia endócrina com IA podem apresentar maior risco de descontinuação do tratamento quando comparado com as mulheres que iniciaram com tamoxifeno (FARIAS; DU, 2017).

## 2.3 Obesidade e Terapia Endócrina

A obesidade é um dos fatores de risco para o câncer de mama (ALEGRE et al., 2013; DAVOODI et al., 2013; LAAMIRI et al., 2014). Estudos atuais têm demonstrado que a obesidade aumenta o risco de câncer de mama, principalmente em mulheres na pós-menopausa (DAVOODI et al., 2013). Após a menopausa, ocorre uma expressão anormalmente elevada da enzima aromatase na mama, uma enzima que é responsável pela produção de estrogênio local aumentado, pela conversão adiposa de androgênios em estrogênios, predispondo assim o tecido mamário à hiperplasia e câncer (BULUN et al., 2012).

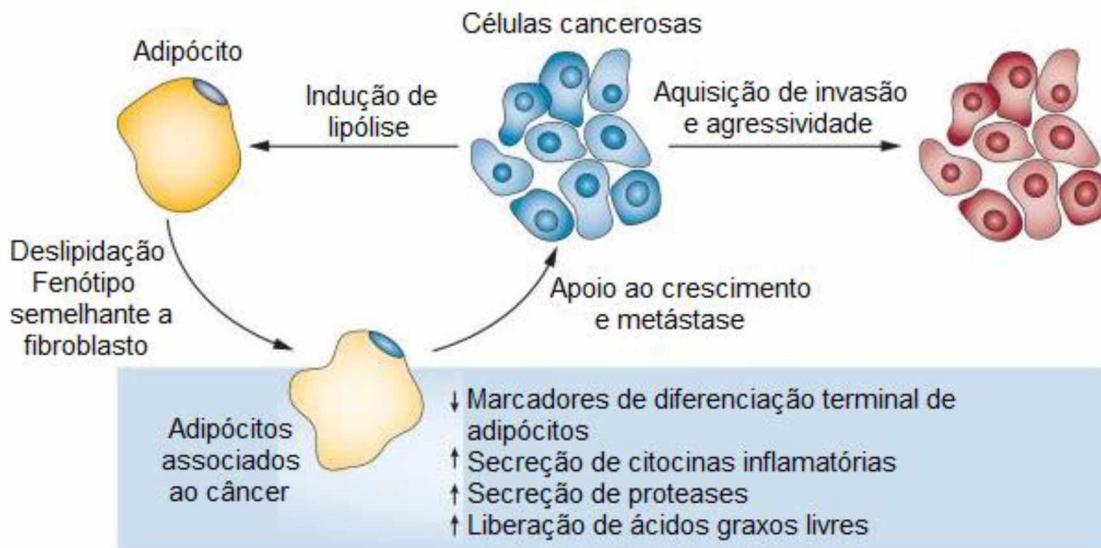
As concentrações mais elevadas de estradiol total e livre e de sulfato de estrona, dentre os estrógenos; de testosterona, de androstenediona e de sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEAS), dentre os andrógenos, e valores mais baixos de globulina ligadora de hormônios sexuais (SHBG) têm sido associados a um risco aumentado de câncer de mama pós-menopausa (KEY et al., 2002; YAGER; DAVIDSON, 2006). A adiposidade visceral está associada à hiperinsulinemia, uma condição que leva à redução da síntese de SHBG que, por sua vez, aumenta a biodisponibilidade do estradiol e da testosterona. Concomitantemente, o tecido adiposo produz enzimas que promovem a aromatização da testosterona e da androstenediona em estradiol e estrona, respectivamente (CALLE; KAAKS, 2004). Baglietto e colaboradores (2009) observaram uma associação positiva entre os níveis séricos de estrogênio e androgênios com o índice de massa corporal (IMC) e uma associação negativa com a SHBG em mulheres pós-menopáusicas que não tomaram terapia de reposição hormonal.

Sabendo disso, o excesso de peso inicial, ou adquirido durante o desenvolvimento da doença, é um fator que influencia negativamente o prognóstico, qualidade de vida e sobrevivência das mulheres acometidas por CM (BELL et al., 2014; SAN FELIPE; MARTÍNEZ; MANUEL-Y-KEENOY, 2013). Embora o tratamento com IA reduza os níveis de estrogênio, estudos tem mostrado que mulheres obesas podem não se beneficiar totalmente desse bloqueio (FOLKERT et al, 2012).

A obesidade está relacionada a várias vias que podem contribuir para a transformação de células epiteliais normais em células tumorais em indivíduos obesos. Na presença de células cancerígenas, especialmente na frente invasora do tumor, os adipócitos associados ao câncer sofrem deslipidação e adquirem um fenótipo tipo fibroblasto, no qual é acompanhada por perda de expressão de marcadores de diferenciação de adipócitos terminais, tais como adiponectina, leptina e proteína de ligação a ácidos graxos livres, intestinal e pelo aumento da secreção de citocinas pró-inflamatórias (ANDARAWEWA et al., 2005; DIRAT et al., 2011). As células cancerosas podem

induzir lipólise em adipócitos, ocasionando a liberação de ácidos graxos livres que, juntamente com os adipócitos associados ao câncer e o ambiente inflamatório, possibilitam uma mudança no fenótipo das células tumorais para um aumento da invasão celular (DIRAT et al., 2011) (Figura 5).

**Figura 4** - Tumorigênese relacionada à obesidade.



Fonte: (PARK et al., 2014). Adaptado.

Tumores de câncer de mama que crescem em um microambiente obeso podem responder ao tratamento de forma diferente, quando comparado com os tumores que crescem em um microambiente magro e, portanto, devem ser tratados de forma diferente. No entanto, atualmente a presença da obesidade não é levada em consideração na escolha do regime de tratamento (SCHECH et al., 2015).

Apesar de estudos observarem que o IMC é um fator importante no metabolismo do anastrozol (HUBALEK et al., 2014), ainda faltam evidências que suportem a utilização do IMC para selecionar a terapia endócrina adjuvante em mulheres pós-menopáusicas com câncer de mama. O uso de IA pode estar associado ao aumento do risco cardiovascular e os sintomas articulares podem ser mais graves em mulheres obesas, mostrando que os benefícios dos IA, em relação ao tamoxifeno, podem ser menores em mulheres obesas (GOODWIN, 2013). Porém, existem várias controvérsias sobre esses achados, uma vez que outros estudos mostraram que o tratamento com IA resulta em padrões hormonais semelhantes entre mulheres obesas e eutróficas (ROSS et al, 2014), não havendo nenhuma correlação entre os níveis de estrogênio e mulheres tratadas com IA e o IMC (LØNNING et al, 2014). Além disso, Londen e colaboradores (2011) mostraram que mulheres em

uso de IA mantiveram a quantidade de gordura corporal total, aumentaram massa magra e os níveis de testosterona livre e diminuíram os níveis séricos da globulina ligadora de hormônios sexuais (SHBG).

## **2.4 Tratamento do Câncer de Mama e suas Consequências Clínicas**

As modalidades envolvidas no tratamento do CM são divididas em: tratamento local, que atua diretamente no tumor, não afetando as demais células do corpo, como cirurgia e radioterapia; e tratamento sistêmico, com o uso de drogas via oral ou endovenosa que podem atingir as células cancerosas de qualquer parte do corpo, como na quimioterapia, terapia endócrina e terapia-alvo (ACS, 2015; INCA, 2011). Quanto ao momento de administração, o tratamento pode ser classificado como neoadjuvante, quando realizado antes do tratamento local e cujo objetivo é reduzir a massa tumoral, avaliar a sensibilidade do tumor *in vivo*, tratar micrometástases e possibilitar a cirurgia conservadora; e adjuvante quando realizado após o tratamento local objetivando a diminuição do risco de metástase (NOUNOU et al., 2015).

No Brasil o tratamento do CA é regulamentado pela Política Nacional de Atenção Oncológica, que visa à promoção, prevenção, diagnóstico, tratamento, reabilitação e cuidados paliativos para a doença. Além disso, permite o desenvolvimento de estratégias de saúde voltadas para a identificação de fatores determinantes e condicionantes das neoplasias malignas mais prevalentes e orientar o desenvolvimento de ações que promovam a redução de danos e proteção da vida, de forma a assegurar a equidade e a autonomia de indivíduos e coletividades (BRASIL, 2005).

Efeitos dessa política nacional e de outros programas já começaram a surgir, uma vez que em países que implantaram programas efetivos de rastreamento, que possibilitou o diagnóstico precoce, acesso rápido e facilitado aos serviços de saúde observaram uma redução na mortalidade (BRASIL, 2013). Essa tendência redução nas taxas de mortalidade tem impacto na taxa de sobrevida, uma vez que se tem observado um aumento considerável do número de mulheres sobreviventes ao câncer de mama (TAO et al., 2015).

Entretanto, ao mesmo tempo em que se observa um aumento na sobrevida das mulheres com câncer de mama, também é possível notar que a condição funcional e de vida destas mulheres sofre ação de diversos fatores, resultando na queda da capacidade funcional (BERGER et al., 2012).

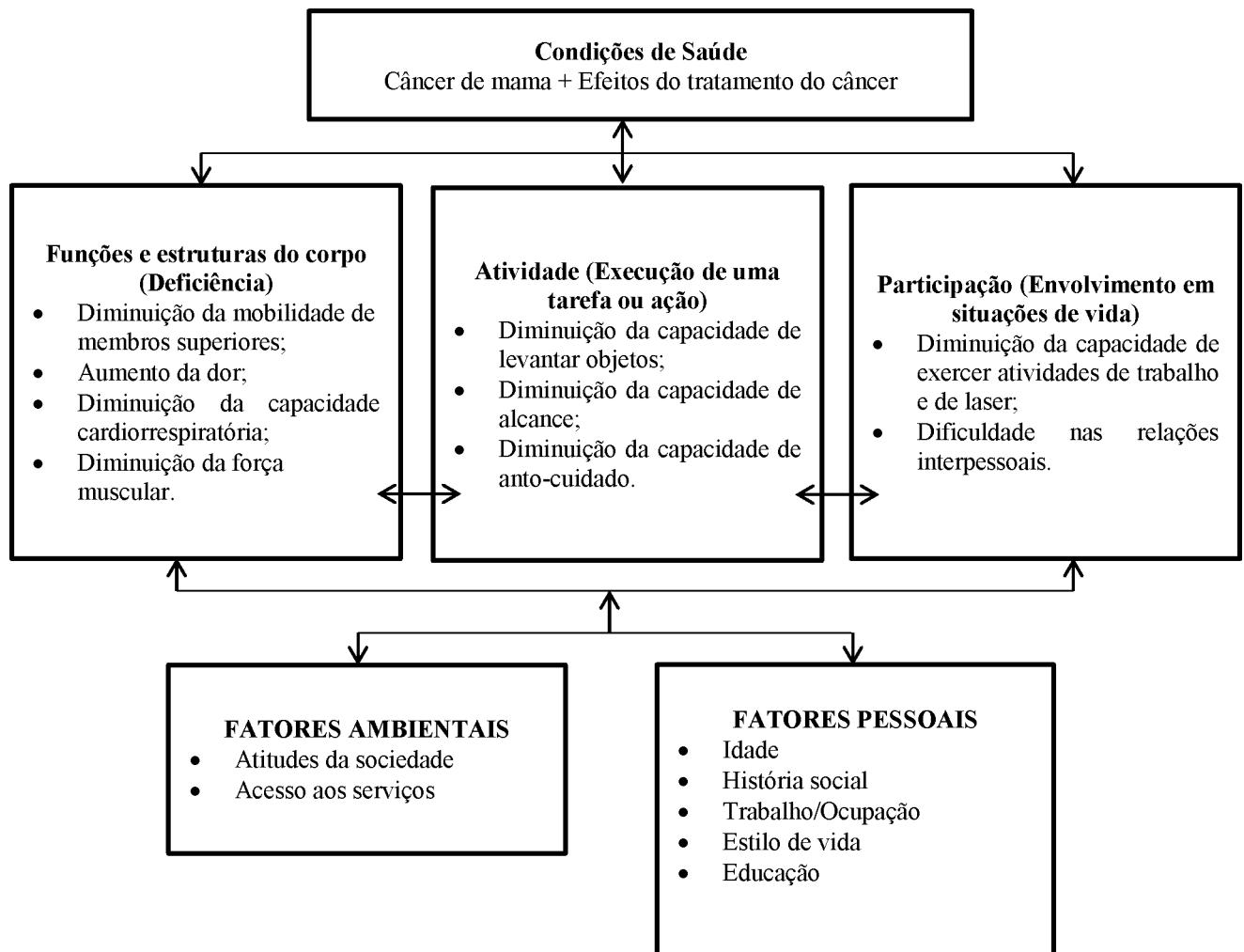
O tratamento do câncer de mama, na maioria das vezes, resulta no aparecimento de efeitos adversos, como a diminuição da capacidade funcional, o que prejudica a qualidade de vida. Além da

diminuição da capacidade funcional, outros efeitos são comuns ao tratamento, como redução da capacidade para desenvolver atividades aeróbicas, depressão, obesidade e piora da qualidade de vida (LOPRINZI; CARDINAL, 2012). Esses efeitos podem persistir até mesmo após alguns anos de término do tratamento (MUSTIAN et al., 2006). A morbidade pós-tratamento é um problema clínico significativo que acomete as mulheres sobreviventes (ASSIS et al., 2013).

A capacidade funcional refere-se à condição que o indivíduo possui de viver de maneira autônoma e de se relacionar em seu meio (NOGUEIRA et al., 2010). A funcionalidade é um termo que envolve as estruturas corporais e suas funções, a capacidade de execução de algumas atividades e a participação em atividades de vida diária, sendo influenciada por condições de saúde e por fatores ambientais e pessoais (WHO, 2001).

Limitações na capacidade de executar atividades de vida diária e restrições na participação e interação social das mulheres sobreviventes ao câncer de mama são consequências da doença e de seu tratamento, o que pode levar a comprometimentos de atributos fisiológicos, psicológicos ou comportamentais (Figura 6) (CAMPBELL et al., 2012).

**Figura 5** - Funcionalidades do câncer de mama.



Fonte: (CAMPBELL et al., 2012). Adaptado.

Além das dificuldades físicas, o câncer também pode favorecer ao comprometimento psicológico e emocional ao longo da doença. Sabe-se que mais de 30% dos doentes oncológicos sofrem de ansiedade e entre 20-35% sofrem de depressão, apresentando um impacto significativo na capacidade do doente lidar com a doença (TURNER et al, 2005) e na adesão ao tratamento (FANN et al., 2008; TURNER et al., 2005).

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo Geral**

Caracterizar o grupo de mulheres em uso da terapia endócrina (TE) com inibidores da aromatase (IA), avaliar a capacidade funcional (CF) e verificar se existem variações no IMC antes e durante o tratamento endócrino e se o tempo de uso de IA está relacionado com parâmetros de adiposidade.

#### **3.2 Objetivos Específicos**

- Avaliar o Índice de Massa Corporal (IMC) de mulheres antes e durante a terapia endócrina com inibidores de aromatase;
- Avaliar a circunferência da cintura, relação cintura-estatura e a gordura corporal de mulheres em terapia endócrina com inibidores de aromatase;
- Comparar o IMC, circunferência da cintura, relação cintura-estatura e gordura corporal de mulheres em terapia endócrina com inibidores de aromatase e o tempo de uso de inibidores de aromatase;
- Comparar a prática de exercício físico com a capacidade funcional de mulheres durante a terapia endócrina com inibidores de aromatase;
- Associar a capacidade funcional com o IMC, circunferência da cintura, relação cintura-estatura e gordura corporal de mulheres durante a terapia endócrina com inibidores de aromatase.

**Artigo: Duration of Adjuvant Endocrine Therapy with Aromatase Inhibitors is not Associated with Adiposity Parameters**

*Artigo submetido para publicação para o periódico “The Breast” (comprovante de submissão: anexo A).*

**Duration of Adjuvant Endocrine Therapy with Aromatase Inhibitors is not Associated with Adiposity Parameters**

Kamila Pires de Carvalho<sup>a</sup>, Mariana Tavares Miranda Lima<sup>a</sup>, Fernanda da Silva Mazzutti<sup>b</sup>, Paula Philbert Lajolo Canto<sup>c</sup>, Carlos Eduardo Paiva<sup>d</sup>, Yara Cristina de Paiva Maia<sup>a,b\*</sup>

<sup>a</sup>Graduate Program in Health Sciences, Federal University of Uberlandia, Uberlandia, Minas Gerais, Brazil. Av. Pará, 1720, Bloco 2H, sala 9. Campus Umuarama. CEP 38.405-320. Uberlândia – MG.  
E-mails: kamila@ufu.br; tmmariana@hotmail.com; yara.maia@ufu.br

<sup>b</sup>Nutrition Course, Medical Faculty, Federal University of Uberlandia, Uberlandia, Minas Gerais, Brazil. Av. Pará, 1720, Bloco 2U. Campus Umuarama. CEP 38.405-320. Uberlândia – MG.  
E-mail: fernandamazzutti@hotmail.com

<sup>c</sup>Department of Clinical Oncology, Clinic's Hospital, Federal University of Uberlandia, Uberlandia, Minas Gerais, Brazil. Av. Pará, 1720. Setor de oncologia, sala 9. Campus Umuarama. CEP 38.405-320. Uberlândia – MG.  
E-mail: pplajolo@uol.com.br

<sup>d</sup>Department of Clinical Oncology, Breast and Gynecology Division, Barretos Cancer Hospital, Barretos, São Paulo, Brazil. Rua Antenor Duarte Vilella, 1331. CEP: 14.784-400. Barretos-SP, Brasil.

E-mail: drcarlosnap@gmail.com

\* Corresponding author:

E-mail: yara.maia@ufu.br (YCPM)

Av. Pará, 1720, Bloco 2U. Campus Umuarama. CEP 38.405-320. Uberlândia – MG, Brasil.

## ABSTRACT

**Objectives:** The aims were to characterize women using endocrine therapy (ET) with aromatase inhibitors (AIs), evaluate their functional capacity (FC) and determine whether the duration of AI is related to adiposity parameters. **Methods:** This study evaluated 89 women with breast cancer undergoing ET. The FC was evaluated through the Health Assessment Questionnaire. Patients were asked about their pre-ET body mass and physical exercise. The body mass, height and waist circumference (WC) were measured, and the BMI and waist-to-height ratio (WHtR) were calculated. Bioelectrical impedance analysis was used to calculate the fat-free mass (FFM), body fat (BF) and percentage of BF (%BF). **Results:** The results showed that 60.7% (n=54) of the women were overweight; 66.3% (n=59) had a very high risk for metabolic complications ( $WC \geq 88$  cm); 93.3% (n=83) had excess abdominal fat ( $WHtR \geq 0.5$ ); and all women (n=78) presented excess %BF. No difference was observed between pre-ET BMI and BMI during ET ( $p=0.513$ ). Increased functional incapacity was found in women with increased BMI, WC, WHtR and BF ( $Rho=0.305$ ,  $p=0.01$ ;  $Rho=0.297$ ,  $p=0.01$ ;  $Rho=0.329$ ,  $p=0.01$ ; and  $Rho=0.335$ ,  $p=0.01$ , respectively), and there was a relationship between FC and the practice of physical exercise. There was no association between the duration of AI use and BMI, WC, WHtR and BF. **Conclusion:** Women had anthropometric measurements and BF above the recommendations, and FC was associated with BMI, WC, WHtR and BF. We observed that the BMI did not change and the duration of AI use was not associated with adiposity parameters.

**Keywords:** Breast Neoplasia, Body Composition, Functional Capacity, Aromatase Inhibitors.

## INTRODUCTION

Breast cancer (BC) is the second most common type of cancer in women worldwide and is the leading cause of cancer death in women [1]. Estimates for the year 2016 in Brazil were 57,960 new cases, an incidence of 56.2 cases per 100,000 women [2].

The recommended hormonal treatment for postmenopausal women with tumor expression of estrogen and/or progesterone receptors is the use of adjuvant endocrine therapy (ET), such as aromatase inhibitors (AIs). These AIs inhibit the synthesis of estrogen, preventing the enzyme aromatase from converting androgens into estrogens [3]. This reduction in estrogen by AIs benefits patients with BC, extending recurrence-free survival [4]. However, the use of AIs may cause some adverse events, including important musculoskeletal symptoms [5], such as arthralgia and myalgia, and vasomotor symptoms [6]. BC treatment also involves other adverse events, such as muscle weakness, reduced ability to perform aerobic activities, depression, obesity and worsening of quality of life. These events interfere with the level of physical activity [7], and the inactivity may be a consequence of impaired functional capacity (FC) [8].

Moreover, obesity may increase the risk of reduced estrogen by AIs because obesity and chronic inflammation may increase aromatase expression and, consequently, estrogen synthesis, resulting in tumor growth [9-10]. In addition, obesity may influence the response and resistance of AI-treated breast tumors [11] and be an independent factor for developing distant metastases [12].

Based on the abovementioned information, we hypothesized that the duration of ET with AIs is associated with adiposity parameters. Thus, the aim of this study was to associate the duration of AI use and FC with anthropometric and adiposity parameters and to determine whether the body mass index (BMI) varies before and during the ET.

## MATERIAL AND METHODS

### Ethical aspects

A cross-sectional study conducted in the Oncology Division of the Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia (Clinical Hospital of the Federal University of Uberlândia; HC-UFU), Uberlândia, Minas Gerais state, Brazil) with BC patients on ET with AIs. The study was approved by the Human Research Ethics Committee of UFU (48367215.3.0000.5152 / 2015), and all women who participated in the study signed the Informed Consent Form.

## Sample Calculation

The sample size required for this study was determined using the G\*Power software, version 3.1 [13]. The calculation of the sample size was based on a correlation test: bivariate normal model with p correlation for H1 of 0.3, significance level alpha of 0.05, test power of 80%, with only a group of individuals and a single measurement. Given these specifications, a total of 84 women was required.

## Patients

The medical records of the 256 patients with BC on ET with AIs were analyzed in March 2015. Clinical data, such as type of cancer, treatments received, duration of AI use and presence of other comorbidities were identified and recorded. The study included women diagnosed with BC on ET with AIs. A total of 107 patients did not meet the inclusion criteria, according to the reasons presented in Figure 1.

The 149 women eligible for the study were contacted by telephone and invited to participate in the study, and for those who agreed to participate, one individual meeting divided in two steps were scheduled at the hospital. Data were collected from January to August 2016, with a final sample of 93 patients. After the first meeting, four patients were excluded from the study, with the final sample size corresponding to 89 patients (Figure 1).

Insert Figure 1.

## Evaluation

At the first meeting, the patients completed a questionnaire that addressed issues related to the sociodemographic and clinical profile, the weight before ET with AIs and the practice of physical exercise; the latter questions determined whether the woman practiced physical exercise, the type of exercise, the weekly frequency, the duration (in minutes) and the practice time (in months). The FC of the patients was evaluated using the Health Assessment Questionnaire (HAQ). The following cutoff points were adopted: 0-1=mild to moderate difficulty; 1-2=moderate to severe incapacity and 2-3=severe or very severe incapacity [14-15]. Afterward, the patients were subjected

to an anthropometric evaluation, with measurement of the body mass [16], height [16] and waist circumference (WC), with  $WC \geq 88$  cm considered to indicate a very high risk for metabolic complications [17]. To classify obesity, the BMI and the waist-to-height ratio (WHtR) were calculated,  $BMI \geq 25$  kg/m<sup>2</sup> considered overweight for adult women [17] and a  $BMI > 27$  kg/m<sup>2</sup> considered overweight for elderly women [18]. A  $WHtR \geq 0.5$  was considered excess abdominal fat [19].

At the second meeting, the women were subjected to bioelectrical impedance analysis (BIA model 450, Biodynamics Corp., Shoreline – WA, EUA), which was performed according to the analysis protocol they received at the first meeting (Appendice A) [20]. From the obtained values, fat-free mass (FFM), body fat (BF) in kilograms, and percentage of BF (%BF) were calculated using the predictive equations proposed by Segal et al. [21], which consider age, BMI, height, resistance measured by BIA and body weight. Eleven patients presented with water retention (total body water over 75%), and these women were excluded from the FFM, BF and %BF analyses. Values of  $%BF \geq 24$  were considered excess [16].

### Statistical analysis

A descriptive analysis of the data by frequency was performed for qualitative variables, and measures of central tendency (mean and median) and dispersion (standard deviation and percentiles) were used for the quantitative variables. Numerical variables were analyzed for normality by the Kolmogorov-Smirnov test. The Mann-Whitney and Kruskal-Wallis tests were used to compare the variables. The association between the variables was analyzed using Spearman's correlation. Friedman's test was used to verify the difference between the BMI before ET (BMI pre-TE) with AIs and the BMI during ET. Multivariate linear regression was used to verify whether the duration of AI use was related to adiposity and was adjusted for the following variables: pre-ET BMI, age, income, education, comorbidities, chemotherapy, previous use of tamoxifen and practice of physical exercise. FC was assessed according to its classification and divided into three groups: G1=“mild to moderate difficulty”; G2=“moderate to severe incapacity” and G3=“severe or very severe incapacity”. All statistical analyses were performed using SPSS® software (SPSS Statistics for Windows, version 21, SPSS, Inc., Chicago, USA), and values of  $p < 0.05$  were considered significant.

## RESULTS

Table 1 shows the sociodemographic and clinical characteristics of the 89 women with BC on AIs. The sample consisted mostly of women with low educational level (68.5%) and low income (48.3%). Concerning the comorbidities reported and confirmed in the medical records, 56.2% (n=50) of the patients had systemic hypertension, 22.5% (n=20) had musculoskeletal symptoms (arthritis, osteoarthritis and/or osteoporosis), 21.3% (n=19) had type II diabetes, 11.2% (n=10) had hypothyroidism, 5.6% (n=5) had hyperthyroidism, 3.3% (n=3) had depression or emotional disorders, and 37.1% (n=33) presented with other types of comorbidities, mainly diseases related to the lipid profile. Regarding lifestyle, 89.9% (n=80) of the patients did not smoke, 22.5% (n=18) were former smokers, 74.2% (n=66) did not consume alcohol, and 17.9% (n=12) were formerly alcoholic.

Regarding previous treatments, 64% (n=57) of the women underwent radiotherapy and chemotherapy, 20.2% (n=18) received radiotherapy, 12.3% (n=11) received chemotherapy, and 3.4% (n=3) received only surgery followed by the use of AIs. Regarding the use of AIs, 44.9% (n=40) of the women presented with a history of tamoxifen use prior to the use of AI, with a median duration of 10 months (3.0-22.7 months).

Table 2 shows the median values for the anthropometric and body composition characteristics. For the participants, 60.7% (n=54) had excess weight; 66.3% (n=59) had very high risk for metabolic complications ( $WC \geq 88$  cm); 93.3% (n=83) had excess abdominal fat ( $WHtR \geq 0.5$ ); and all women (n=78), excluding those with water retention, presented excess %BF. No difference was found between pre-AI therapy BMI and current BMI, indicating that women probably did not change their nutritional status during the treatment (Table 3). No difference was found between the duration of AI use and the BMI, WC, WHtR and BF (Table 4). A positive correlation was observed between the FC and the anthropometric and body composition measurements, as shown in Table 5.

Table 6 shows variables related to the practice of physical exercise and the FC. A significant difference was observed between the FC and the practice of physical exercise ( $p=0.018$ ). In addition, there was a weak negative correlation between exercise and functional incapacity (“mild to moderate difficulty” vs. “moderate to severe incapacity” and “severe or very severe incapacity”) ( $Rho=-0.256$ ,  $p=0.015$ ).

## DISCUSSION

Women who survived BC on adjuvant ET with AIs presented with BMI, WC and WHtR values above the recommendations and with excess BF. Furthermore, greater functional incapacity was found in women with higher anthropometric and body composition measurements. Additionally, we found that the duration of adjuvant ET with AIs was not associated with changes in nutritional status. Thus, changes in nutritional status and FC are more likely to occur prior the use of AI, suggesting the importance of multiprofessional nutritional monitoring throughout the oncological follow-up.

Weight gain in women who received chemotherapy has been reported, and studies have shown that both premenopausal and postmenopausal women gained weight and that age, menopausal stage, dexamethasone dosage and caloric intake were independent variables that had an impact on weight gain [22]. Furthermore, in the Brazilian context of public health, it is suggested that women with BC often deviate (temporarily or permanently) from their work activities after the diagnosis of neoplasia, which probably decreases energy expenditure and facilitates weight gain.

Ferreira et al. [23] observed that the majority of women undergoing chemotherapy had WC, WHtR and BMI values above the recommendations, indicating a very high risk for metabolic diseases, excess abdominal fat and overweight. In a prospective longitudinal study conducted by our group, it was observed that the weight, BMI and WC of women with BC increased during the adjuvant chemotherapy, indicating a worsening of the nutritional status. In addition, there was a correlation between poor diet quality and higher values for BMI, waist-to-hip ratio (WHR) and WHtR, indicating that chemotherapy may interfere with food intake and negatively affect the quality and intake of micro- and macronutrients, as well as the nutritional status [24]. Women with BC, shortly after surgery, were overweight compared to the control group and showed an occasional inadequate diet [25], indicating that being overweight may be due to pre-existing situations.

Excess BF in postmenopausal women results in higher estrogen blood concentrations through the conversion of androgen to estrogen in peripheral tissues by the enzyme aromatase [26], and this effect may require six years to be detected through the levels of circulating steroid hormones [27]. Although AI treatment reduces estrogen levels, obese women may not fully benefit from this blockage [28], presenting a greater risk of local or distant relapse [29-30]. In addition, obese women may have lower disease-free and overall survival [31], and AIs may not be fully effective in obese women compared to normal women [10, 30, 32-35]. In this regard, there is

evidence suggesting that the suppression of estrone sulfate and estradiol by AIs may be less effective in overweight women [28, 36], and it has been reported that serum levels of these two hormones are significantly associated with BMI in postmenopausal women [37].

Another possible explanation for the reduced effect of AIs in obese women is that in addition to producing estrogen, adipose tissue can act as a reservoir for medications that inhibit its production. During regular oral ingestion, anastrozole is absorbed into the bloodstream and is widely distributed in adipose tissue. Thus, the medication accumulates and slowly redistributes into the bloodstream. By contrast, the increase in the total volume of adipose tissue may be associated with a greater AI storage capacity. This storage may lead to altered excretion kinetics and increased steady-state plasma concentrations of the medication [38]. One study observed that steady-state plasma concentrations of anastrozole were significantly higher in obese women than in normal women and that obese women had lower levels of follicle-stimulating hormone, indicative of increased estrogenic activity. This study concluded that BMI is an important factor in the metabolism of anastrozole, significantly influencing the distribution of the medication, the reduction or elimination of the mediation, or both [38].

Regarding functional incapacity, in our study, we observed greater effects in obese women, suggesting that this functional incapacity may also be due to other treatments prior to endocrine treatment and is related to nutritional status. Obesity may affect a woman's FC because obese women have slower gait speeds with correspondingly shorter stride lengths, relatively weaker lower limbs (they need more time to perform five sit-to-stand movements), and poorer endurance than normal people [39].

The physical inactivity, in turn, has the main clinical manifestations of decreased muscle strength and impaired balance and fatigue, which has a direct impact on the patient's self-care during the disease and on social activities. Therefore, physical inactivity due to functional incapacity may cause a vicious cycle leading to a generalized weakness and impaired quality of life [8, 40]. Knowing that impaired FC directly interferes with physical inactivity [8], studies suggest that physical inactivity contributes to worsening health in BC survivors [41]. In addition, musculoskeletal effects may result in discontinuation of AI treatment in more than 10% of patients [42], which may compromise adherence to ET and be a risk for recurrence. One study found that aerobic training and yoga improved the FC and quality of life of BC patients, supporting the rehabilitation and improving psychosocial wellness [43]. Yuen et al. [44] also found that resistance exercise was important to improve the FC of cancer survivors.

Possible limitations of this study should be considered. The cross-sectional evaluation makes it impossible to establish causal relationships involving changes in body composition during the use of AI. Another limitation of the study was the lack of assessment of the serum levels of sex hormones, such as estrone and estradiol, which would be important to verify the relationship between obesity and the duration of AI use.

## **CONCLUSION**

We conclude that the duration of adjuvant ET with AIs is not associated with adiposity parameters. Our results suggest that BC survivors undergoing adjuvant ET with AIs need multiprofessional nutritional monitoring throughout treatment because the patients maintain BMI values above the recommendations even at the beginning of ET. These results reinforce the importance of professional efforts to improve or maintain adequate nutritional status and the FC of women after BC diagnosis. These strategies may help improve medication efficacy, help improve adherence to endocrine treatment, and consequently help reduce the risks of disease relapse. It is necessary to carry out prospective studies to confirm the results of this study.

## **LIST OF ABBREVIATIONS**

BC: Breast cancer; AI: Aromatase inhibitors; ET: Endocrine therapy; BMI: Body mass index; HAQ: Health Assessment Questionnaire, WC: Waist circumference; WtHR: Waist-to-height ratio; FFM: Fat free mass; BF: Body fat; %BF: Percentage body fat; G1: Mild to moderate difficulty; G2: Moderate to severe disability; G3: Severe or very severe disability; WHR: waist-to-hip ratio.

## **DECLARATION OF INTEREST**

Conflicts of interest: none

## **FUNDING SOURCES**

This work was supported by the Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico, Brasil (CNPq Grant number: 449938/2014-0); the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) and the Fundação PIO XII. The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

## AUTHORS' CONTRIBUTIONS

KPC; CEP; YCPM:

These authors contributed equally to this work: Conceived and designed the experiments; performed the experiments; analyzed the data; wrote the paper; read and approved the final manuscript.

MTML; PPLC; FSM:

These authors also contributed equally to this work: Data collection; Analyzed the data; wrote the paper; read and approved the final manuscript.

## REFERENCES

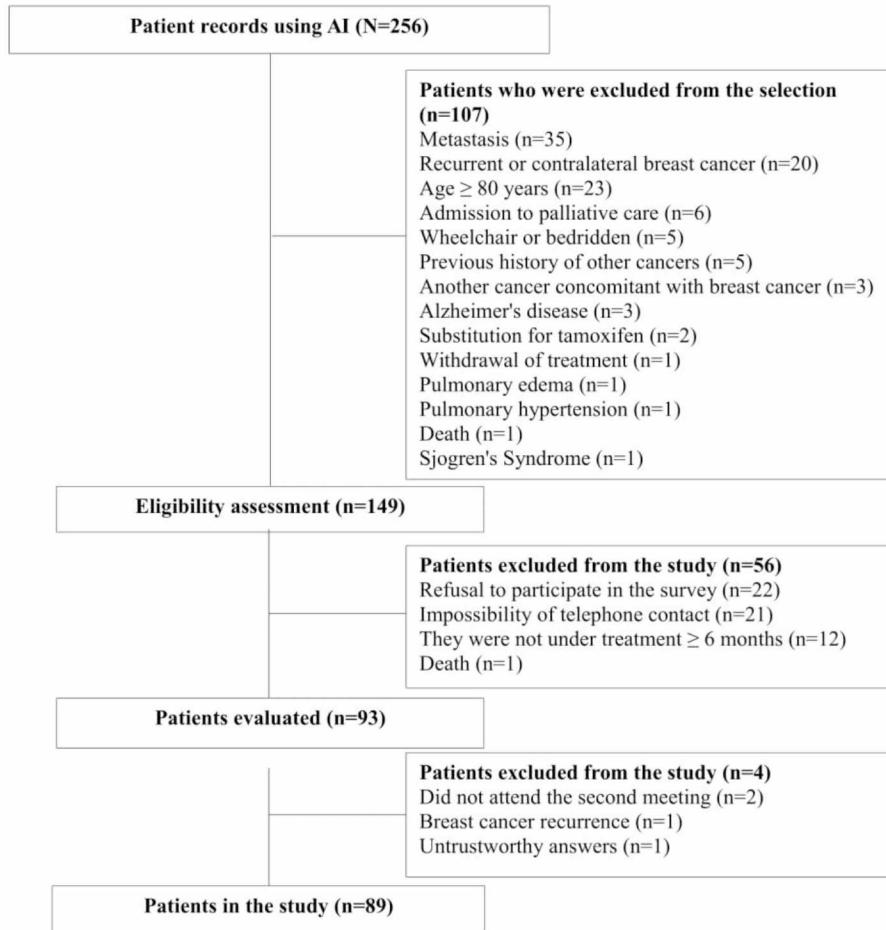
- [1]. WHO. World Health Organization. International Agency for Research on Cancer. Globocan, 2012. <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx> [accessed 08.02.17].
- [2]. INCA. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (Brasil). Estimativa 2016: Incidência do Câncer no Brasil/ Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Rio de Janeiro: INCA, 2015. <http://www.inca.gov.br/estimativa/2016/estimativa-2016-v11.pdf> [accessed 08.02.17].
- [3]. Dahir M, Travers-Gustafson D. Breast Cancer, Aromatase Inhibitor Therapy, and Sexual Functioning: A Pilot Study of the Effects of Vaginal Testosterone Therapy. *Sex. Med.* 2014;2(1):8-15. doi: 10.1002/sm2.22.
- [4]. Khan MI, Bielecka ZF, Najm MZ, Bartnik E, Czarnecki JS, Czarnecka AM, et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms in breast and renal cancer: Current state and future approaches (Review). *Int. J. Oncol.* 2014;44(2):349-63. doi: 10.3892/ijo.2013.2204.
- [5]. Ganz PA, Petersen L, Bower JE, Crespi CM. Impact of Adjuvant Endocrine Therapy on Quality of Life and Symptoms: Observational Data Over 12 Months From the Mind-Body Study. *J Clin Oncol.* 2016;34(8):816-24. doi: 10.1200/JCO.2015.64.3866.
- [6]. Krásenská M. Treatment with Aromatase Inhibitors in Postmenopausal Women with Breast Cancer and the Possibility of Influencing Side Effects. *Klin Onkol.* 2016;29(Suppl 3):39-49. doi: 10.14735/amko20163S39.
- [7]. Loprinzi PD, Cardinal BJ. Effects of physical activity on common side effects of breast cancer treatment. *Breast Cancer.* 2012;19(1):4-10. doi: 10.1007/s12282-011-0292-3.
- [8]. Fialka-Moser V, Crevenna R, Korpan M, Quittan M. Cancer rehabilitation: particularly with aspects on physical impairments. *J Rehabil Med.* 2003;35(4):153–62.

- [9]. Morris PG, Hudis CA, Giri D, Morrow M, Falcone DJ, Zhou XK, et al. Inflammation and increased aromatase expression occur in the breast tissue of obese women with breast cancer. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2011;4(7):1021–9. doi: 10.1158/1940-6207.
- [10]. Subbaramaiah K, Home LR, Bhardwaj P, Du B, Gravaghi C, Yantiss RK, et al. Obesity is associated with inflammation and elevated aromatase expression in the mouse mammary gland. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2011; 4(3): 329–46. doi: 10.1158/1940-6207.
- [11]. Schech A, Yu S, Goloubeva O, McLenithan J, Sabnis G. A nude mouse model of obesity to study the mechanisms of resistance to aromatase inhibitors. *Endocr Relat Cancer*. 2015;22(4):645-56. doi: 10.1530/ERC-15-0168.
- [12]. Ewertz M, Jensen MB, Gunnarsdóttir KA, Højris I, Jakobsen EH, Nielsen D, et al. Effect of obesity on prognosis after early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29(1):25-31. doi: 10.1200/JCO.2010.29.7614.
- [13]. Faul F, Erdfelder E, Lang AG, Buchner A. G\*Power 3: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behav Res Methods*. 2007;39(2):175-91.
- [14]. Fries JF, Spitz P, Kraines RG, Holman HR. Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthritis Rheum*. 1980;23(2):137-45.
- [15]. Bruce B, Fries JF. The Health Assessment Questionnaire (HAQ). *Clin Exp Rheumatol*. 2005;23(5 Suppl 39):S14-8.
- [16]. Lohman, TG, Roche AF, Martorell R. Anthropometric standardization reference manual. Champaign, IL.: Human Kinetics Books, 1988.
- [17]. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. No. 894. World Health Organization, 2000.
- [18]. Lipschitz DA. Screening for nutricional status in the elderly. *Prim Care*. 1994;21(1):55-67.
- [19]. Ashwell M, Hsieh SD. Six reaxons why the waist-to-height ratio is a rapid and effective global indicator for health risks of obesity and how its use could simplify the international public health message on obesity. *Int J. Food Sci. Nutr.* 2005;56(5):303-7, 2005.
- [20]. Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M, Gómez JM, et al. Composition of the ESPEN Working Group. Bioelectrical impedance analysis--part I: review of principles and methods. *Clin Nutr*. 2004;23(5):1226-43.
- [21]. Segal KR, Van Loan M, Fitzgerald PI, Hodgdon JA, Van Itallie TB. Lean body mass estimation by bioelectrical impedance analysis: a four-site cross-validation study. *Am J Clin Nutr*. 1988 Jan;47(1):7-14.

- [22]. Vargas-Meza A, Chavez-Tostado M, Cortes-Flores AO, Urias-Valdez D, Delgado-Gomez M, Morgan-Villela G, et al. Body weight changes after adjuvant chemotherapy of patients with breast cancer: results of a Mexican cohort study. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2016;1. doi: 10.1111/ecc.12550.
- [23]. Ferreira IB, Marinho Eda C, Custódio ID, Gontijo CA, Paiva CE, Crispim CA, et al. Food intake and the nutritional status of women undergoing chemotherapy. *Cien Saude Colet*. 2016;21(7):2209-18. doi: 10.1590/1413-81232015217.05412015.
- [24]. Custódio ID, Marinho Eda C, Gontijo CA, Pereira TS, Paiva CE, Maia YC. Impact of Chemotherapy on Diet and Nutritional Status of Women with Breast Cancer: A Prospective Study. *PLoS ONE*. 2016;11(6):e0157113. doi: 10.1371/journal.pone.0157113.
- [25]. Previato HDRA, Mendes MCS, Pena GG, Maia YC, Volp ACP, Freitas RN. Caracterização sociodemográfica, nutricional e dietética de mulheres com câncer de mama atendidas em hospital público de Minas Gerais. *Nutrire*. 2015;40(2):120-8. doi: 10.4322/2316-7874.40714.
- [26]. Longcope C, Baker R, Johnston CC. Androgen and Estrogen Metabolism: Relationship to Obesity. *Metabolism*. 1986;35(3):235-7.
- [27]. Baglietto L, English DR, Hopper JL, MacLennan RJ, Morris HA, Tilley WD, et al. Circulating steroid hormone concentrations in postmenopausal women in relation to body size and composition. *Breast Cancer Res Treat*. 2009;115(1):171-9. doi: 10.1007/s10549-008-0069-3.
- [28]. Folkerd EJ, Dixon JM, Renshaw L, A'Hern RP, Dowsett M. Suppression of plasma estrogen levels by letrozole and anastrozole is related to body mass index in patients with breast cancer. *J Clin Oncol*. 2012;30(24):2977-80. doi: 10.1200/JCO.2012.42.0273.
- [29]. Rock CL, Flatt SW, Laughlin GA, Gold EB, Thomson CA, Natarajan L, et al. Reproductive steroid hormones and recurrence-free survival in women with a history of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2008;17(3):614-20. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-07-0761.
- [30]. Sestak I, Distler W, Forbes JF, Dowsett M, Howell A, Cuzick J. Effect of body mass index on recurrence in tamoxifen and anastrozole treated women: an exploratory analysis from the ATAC trial. *J Clin Oncol*. 2010; 28(21):3411–5. doi: 10.1200/JCO.2009.27.2021.
- [31]. Pfeiler G, Königsberg R, Fesl C, Mlinaritsch B, Stoeger H, Singer CF, et al. Impact of body mass index on the efficacy of endocrine therapy in premenopausal patients with breast cancer: an analysis of the prospective ABCSG-12 trial. *J Clin Oncol*. 2011; 29(19):2653–9. doi: 10.1200/JCO.2010.33.2585.

- [32]. Gnant M, Pfeiler G, Stöger H, Mlinaritsch B, Fitzal F, Balic M, et al. The predictive impact of body mass index on the efficacy of extended adjuvant endocrine treatment with anastrozole in postmenopausal patients with breast cancer: an analysis of the randomised ABCSG-6a trial. *Br J Cancer*. 2013;109(3):589-96. doi: 10.1038/bjc.2013.367.
- [33]. Goodwin PJ, Pritchard KI. Obesity and hormone therapy in breast cancer: an unfinished puzzle. *J Clin Oncol*. 2010; 28 (21):3405–7. doi: 10.1200/JCO.2010.29.5113.
- [34]. Goodwin PJ. Obesity, insulin resistance and breast cancer outcomes. *Breast*. 2015;24 (Suppl 2):S56-9. doi: 10.1016/j.breast.2015.07.014.
- [35]. Ioannides SJ, Barlow PL, Elwood JM, Porter D. Effect of obesity on aromatase inhibitor efficacy in postmenopausal, hormone receptor-positive breast cancer: a systematic review. *Breast Cancer Res Treat*. 2014;147(2):237–48. doi: 10.1007/s10549-014-3091-7.
- [36]. Diorio C, Limieux J, Provencher L, Hogue JC, Vachon É. Aromatase inhibitors in obese breast cancer patients are not associated with increased plasma estradiol levels. *Breast Cancer Res Treat*. 2012;136(2):573-9. doi: 10.1007/s10549-012-2278-z.
- [37]. Cauley JA, Gutai JP, Kuller LH, LeDonne D, Powell JG. The epidemiology of serum sex hormones in postmenopausal women. *Am J Epidemiol*. 1989;129(6):1120-31.
- [38]. Hubalek M, Oberguggenberger A, Beer B, Meraner V, Sztankay M, Oberacher H, et al. Does Obesity Interfere With Anastrozole Treatment? Positive Association Between Body Mass Index and Anastrozole Plasma Levels. *Clin Breast Cancer*. 2014;14(4):291-6. doi: 10.1016/j.clbc.2013.12.008.
- [39]. Pataky Z, Armand S, Müller-Pinget S, Golay A, Allet L. Effects of obesity on functional capacity. *Obesity (Silver Spring)*. 2014;22(1):56-62. doi: 10.1002/oby.20514.
- [40]. Stricker CT, Drake D, Hoyer KA, Mock V. Evidence-based practice for fatigue management in adults with cancer: exercise as an intervention. *Oncol Nurs Forum*. 2004;31(5):963–76.
- [41]. Vardar-Yagli N, Sener G, Saglam M, Calik-Kutukcu E, Arikan H, Inal-Ince D, et al. Associations among Physical Activity, Comorbidity, Functional Capacity, Peripheral Muscle Strength and Depression in Breast Cancer Survivors. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015;16(2), 585-9.
- [42]. Henry NL, Giles JT, Ang D, Mohan M, Dadabhoy D, Robarge J, et al. Prospective characterization of musculoskeletal symptoms in early stage breast cancer patients treated with aromatase inhibitors. *Breast Cancer Res Treat* 2008;111(2):365-72.
- [43]. Yağlı NV, Şener G, Arıkan H, Sağlam M, İnce Dİ, Savci S, et al. Do Yoga and Aerobic Exercise Training Have Impact on Functional Capacity, Fatigue, Peripheral Muscle Strength, and Quality of Life in Breast Cancer Survivors? *Integr Cancer Ther*. 2015;14(2):125-32. doi: 10.1177/1534735414565699.

- [44]. Yuen HK, Sword D. Home-based Exercise to Alleviate Fatigue and Improve Functional Capacity among Breast Cancer Survivors. *J Allied Health*. 2007;36(4):e257-75.



**Figure 1.** Diagram reporting the number of women screened and recruited in this study (n=89).

**Table 1.** Sociodemographic and clinical characteristics of women with breast cancer in endocrine therapy with aromatase inhibitors (n = 89).

Variables	Patients n (%)
<b>Age (years, median p25-p75)</b>	65 (58.5-69.5)
<b>Education</b>	
Illiterate	2 (2.2)
Elementary School incomplete/complete	52 (58.4)
High School incomplete/ complete	21 (23.6)
Technical vocational course	1 (1.1)
Graduate degree/postgraduate	13 (14.6)
<b>Income (R\$<sup>1</sup>)</b>	
440 – 1.760	43 (48.3)
1.761 – 3.520	31 (34.8)
> 3.520	15 (16.9)
<b>Race</b>	
White	43 (48.3)
Latin-american	39 (43.8)
Black	6 (6.7)
Yellow	1 (1.1)
<b>Comorbidities</b>	
No	13 (14.6)
Yes	76 (85.4)
<b>Family history of BC or OC</b>	33 (37.0)
<b>Surgery</b>	
Quadrantectomy	51 (57.3)
Mastectomy	38 (42.7)
<b>Radiotherapy</b>	75 (84.3)
<b>Chemotherapy</b>	
Adjuvant	53 (59.6)
Neoadjuvant	15 (16.9)
No chemotherapy	25 (23.5)
<b>Subtipo do tumor</b>	
Ductal invasive	86 (96.6)
Lobular invasive	3 (3.4)
<b>Stage Clinical</b>	
I	26 (29.2)
II	48 (53.9)
III	13 (14.6)
NR	2 (2.2)
<b>Tumor Grade</b>	
G1	14 (15.7)
G2	66 (74.2)
G3	5 (5.6)
NR	4 (4.5)
<b>ER Positive</b>	85 (95.5)
<b>PR Positive</b>	76 (85.4)
<b>HER-2 Negative</b>	71 (79.8)
<b>Median time of AI use (months; median p25-p75)</b>	29.53 (18.1-41.8)
Anastrozole	69 (77.5)
Letrozole	14 (15.7)
Anastrozole or Letrozole	6 (6.8)

<sup>1</sup> Minimum wage per month: R\$ 880.00. BC: breast cancer; OC: ovary cancer; NR: Not reported; G1: well-differentiated (low grade); G2: moderately differentiated tumor (intermediate grade); G3: poorly differentiated tumor (high grade); ER: estrogen receptor; PR: progesterone receptor; AI: aromatase inhibitors. Values expressed in n and percentage or median, percentile 25 and percentile 75.

**Table 2.** Anthropometric characteristics of women with breast cancer in endocrine therapy with aromatase inhibitors (n = 89).

Variable	n	Median (p25-p75)
<b>Anthropometric</b>		
Weight (kg)	89	68.2 (60.2-76.2)
BMI during ET ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	89	28.3 (25.4-31.4)
BMI pre-ET ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	89	28.0 (24.9-31.4)
WC (cm)	89	92.5 (85.7-100.8)
WtHR	89	0.59 (0.55-0.65)
FFM (kg)	78	42.8 (40.6-46.5)
BF (kg)	78	28.4 (17.8-35.1)
%BF	78	42.3 (29.2-45.4)
<b>HAQ</b>		
Total score	89	0.875 (0.44-1.38)
G1(%)	48	53.9
G2 (%)	32	36.0
G3 (%)	9	10.1

AI: aromatase inhibitors; BMI: body mass index; ET: endocrine therapy; WC: waist circumference; WtHR: waist-to-height ratio; FFM: fat-free mass; BF: body fat; %BF: percentage body fat; HAQ: Health Assessment Questionnaire. Values expressed in n and percentage or median, percentile 25 and percentile 75.

**Table 3.** Hypothesis test between the current body mass index (BMI) and body mass index before the use of endocrine therapy with aromatase inhibitors (n = 89).

<b>Variable</b>	<b>BMI pre-ET</b>	<b>BMI during ET</b>	<i>p</i> -value
	<b>Median (p25-p75)</b>	<b>Median (p25-p75)</b>	
Distribution of BMI pre-ET x BMI during ET	28.0 (24.9-31.4)	28.3 (25.4-31.4)	0.513

BMI: body mass index; ET: endocrine therapy. Values expressed in median, percentile 25 and percentile 75. Statistical significance provided by Friedman's paired test.

**Table 4.** Association between anthropometric and body composition measurements and duration of use of endocrine therapy with aromatase inhibitors (n = 89).

Variable	Model 1*		Variable	Model 2*		Variable	Model 3*		Variable	Model 4*	
	B	p-value		B	p-value		B	p-value		B	p-value
BMI	-0.072	0.779	WC	-0.076	0.293	WtHR	-0.001	0.696	BF	-0.154	0.949

BMI: body mass index; WC: waist circumference; WtHR: waist-to-height ratio; BF: body fat. Statistical significance provided by the multiple linear regression test.

\*Adjusted for BMI pre-endocrine therapy with aromatase inhibitors, age, income, education, comorbidity, chemotherapy, previous use of tamoxifen and physical exercise.

**Table 5.** Simple correlation coefficients between functional capacity, age and anthropometric and body composition variables of women with endocrine therapy with aromatase inhibitors (n = 89).

Variable	FC	Age	BMI	WC	WtHR	BF	%BF
FC	1	-0.013 <sup>ns</sup>	0.305**	0.297**	0.329**	0.335**	0.369**
Age	-0.013 <sup>ns</sup>	1	-0.116 <sup>ns</sup>	-0.041 <sup>ns</sup>	0.037 <sup>ns</sup>	-0.075 <sup>ns</sup>	-0.001 <sup>ns</sup>
BMI	0.305**	-0.116 <sup>ns</sup>	1	0.836**	0.825**	0.970**	0.956**
WC	0.297**	0.041 <sup>ns</sup>	0.836**	1	0.951**	0.859**	0.839**
WtHR	0.329**	0.037 <sup>ns</sup>	0.825**	0.951**	1	0.815**	0.841**
BF	0.335**	-0.075 <sup>ns</sup>	0.970**	0.859**	0.815**	1	0.967**
%BF	0.369**	-0.001 <sup>ns</sup>	0.956**	0.839**	0.841**	0.967**	1

CF: functional capacity; BMI: body mass index; WC: waist circumference; WtHR: waist-to-height ratio; BF: body fat; %BF: Percentage of body fat.

\*Significant at the 0.01 level (two tails), Spearman's correlation test.

<sup>ns</sup>: not significant.

**Table 6.** Characteristics of physical exercise practice regarding the functional capacity of women with breast cancer in endocrine therapy with aromatase inhibitors (n = 89).

Variable	n (%)	Functional capacity		<i>p</i> value
		G1 n (%)	G2 e G3 n (%)	
<b>Physical exercise</b>				
Yes	36 (40.4)	25 (69.4)	11 (30.6)	<b>0.018</b>
No	53 (59.6)	23 (43.4)	30 (56.6)	
<b>Type of physical exercise</b>				
Aerobic	28 (77.5)	19 (67.9)	9 (32.1)	
Anaerobic	3 (8.3)	3 (100)	0 (0.0)	0.995
Aerobic and anaerobic	5 (13.9)	3 (60.0)	2 (40.0)	
<b>Frequency (weekly)</b>				
1 a 2x	10 (27.8)	8 (80.0)	2 (20.0)	
3 a 4x	13 (36.1)	7 (53.8)	6 (46.2)	0.985
5 a 7x	13 (36.1)	10 (76.9)	3 (23.1)	
Time spent (minutes; median p25-p75)	55 (40-60)	60 (41.3-60)	50 (40-60)	0.429
Practice time (months; median p25-p75)	18 (4.3-36.0)	15 (2.5-36)	18 (7.5-33)	0.882

AI: aromatase inhibitors; G1: mild to moderate difficulty; G2: moderate to severe disability; G3: severe or very severe disability. Values expressed in n and percentage or median, percentile 25 and percentile 75. Statistically significant by the Mann-Whitney and Kruskal-Wallis tests.

**APPENDICE A****Recommendations for the bioelectrical impedance exam**

- Drink 2 liters of liquid one day before the test (about 8 to 10 glasses of water);
- Avoid fast food and all kind of drinks 4 hours before the test;
- Do not drink alcohol two days before the test;
- Avoid excessive consumption of foods and dinks that contain caffeine (chocolates, dark teas and coffee) two days before the test.
- Avoid hard exercise and steam room one day before the test.
- Do not be in the menstrual period.
- Avoid diuretic medications one day before the test.
- Urinate at least 30 minutes before the test.

## REFERÊNCIAS – FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

- ALEGRE, M. M.; KNOWLES, M. H.; ROBISON R. A.; O'NEILL, K. L. Mechanics behind breast cancer prevention - focus on obesity, exercise and dietary fat. **Asian Pacific Journal of Cancer Prevention**, v. 14, n. 4, p. 2207-2212, 2013.
- AMERICAN CANCER SOCIETY - ACS. **Breast Cancer Facts & Figures 2015-2016**. Atlanta: American Cancer Society, Inc. 2015. Disponível em: <<https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/breast-cancer-facts-and-figures/breast-cancer-facts-and-figures-2015-2016.pdf>>. Acesso em: 28 mar. 2017.
- ANDARAWEWA, K.L.; MOTRESCU, E. R.; CHENARD, M. P.; GANSMULLER, A.; STOLL, I.; TOMASETTO C.; RIO, M. C. Stromelysin-3 is a potent negative regulator of adipogenesis participating to cancer cell–adipocyte interaction/crosstalk at the tumor invasive front. **Cancer Research**, v. 65, n. 23, p.10862–10871, 2005.
- ASSIS, M. R.; MARX, A. G.; MAGNA, L. A.; FERRIGNO, I. S. Late morbidity in upper limb function and quality of life in women after breast cancer surgery. **Brazilian Journal of Physical Therapy**, v. 17, n. 3, p. 236-243, 2013.
- BAGLIETTO, L.; ENGLISH, D. R.; HOPPER, J. L.; MACINNIS, R. J.; MORRIS, H.A.; TILLEY, W.D.; KRISHAN, K.; GILES, G. G. Circulating steroid hormone concentrations in postmenopausal women in relation to body size and composition. **Breast Cancer Research and Treatment**, v. 115, n. 1, p. 171-179, 2009.
- BARROS, A. C. S. D.; LEITE, K. R. M. Molecular classification of breast cancer: a contemporary view. **Revista Brasileira de Mastologia**, v. 25, n. 4, p. 146-55, 2015.
- BELL, K. E.; DI SEBASTIANO, K. M.; VANCE, V.; HANNING, R.; MITCHELL, A.; QUADRILATERO, J.; RUSSELL, C.; DUBIN, J. A.; BAHL, M.; CALIFARETTI, N.; CAMPBELL, C.; MOURTZAKIS, M. A comprehensive metabolic evaluation reveals impaired glucose metabolism and dyslipidemia in breast cancer patients early in the disease trajectory. **Clinical Nutrition**, v. 33, n. 3, p. 550-557, 2014.
- BERGER, A. M.; VISOVSKY, C.; HERTZOG, M.; HOLTZ, S.; LOBERIZA, F. R. JR. Usual and worst symptom severity and interference with function in breast cancer survivors. **The Journal of Supportive Oncology**, v. 10, n. 3, p.112–118, 2012.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria Nº 2.439/GM de 8 de dezembro de 2005**. Política Nacional de Atenção Oncológica: Promoção, Prevenção, Diagnóstico, Tratamento, Reabilitação e Cuidados Paliativos. [S.I.: s.n]. 2005.
- BRASIL. Ministério da Saúde; Secretaria de Atenção à Saúde; Departamento de Atenção Básica. Controle dos cânceres do colo do útero e da mama. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2013.
- BRODIE, A. Aromatase inhibitors in breast cancer. **Trends in Endocrinology & Metabolism**,[S.I.], v. 13, n. 2, p. 61-65, 2002.

- BULUN, S. E., CHEN, D.; MOY, I.; BROOKS, D. C.; ZHAO, H. Aromatase, breast cancer and obesity: a complex interaction. **Trends in Endocrinology & Metabolism**, v. 23, n. 2, p. 83-89, 2012.
- CALLE, E. E.; KAAKS, R. Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. **Nature Reviews Cancer**, v. 4, n. 8, p. 579–591, 2004.
- CAMPBELL, K. L.; PUSIC A. L.; ZUCKER, D. S.; MCNEELY M. L.; BINKLEY J. M.; CHEVILLE, A. L.; HARWOOD, K. J. A prospective model of care for breast cancer rehabilitation: function\*. **Cancer**, v. 118, n. 8, p. 2300-2311, 2012.
- CHEN, L., LIN, C. C.; HUANG, T. W.; KUAN, Y. C.; HUANG, Y. H.; CHEN, H. C.; KAO, C. Y.; SU, C. M.; TAM, K. W. Effect of acupuncture on aromatase inhibitors-induce arthralgia in patients with breast cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. **The Breast**, v. 33, p. 132-138, 2017.
- CHEN, X.; LU, W.; GU, K.; CHEN, Z.; ZHENG, Y.; ZHENG, W.; SHU, X. O. Weight change and its correlates among breast cancer survivors. **Nutrition and Cancer**, v. 63, n. 4, p. 538-548, 2011.
- CHIAL, H. **Genetic regulation of cancer**. Nature Education. 2008.
- DAHIR, M.; TRAVERS-GUSTAFSON, D. Breast Cancer, Aromatase Inhibitor Therapy, and Sexual Functioning: A Pilot Study of the Effects of Vaginal Testosterone Therapy. **Sexual Medicine**, v. 2, n. 1, p. 8-15, 2014.
- DAVOODI, S. H.; MALEK-SHAHABI, T.; MALEKSHAHİ-MOGHADAM, A.; SHAHBAZI, R.; ESMAEILI, S. Obesity as an Important Risk Factor for Certain Types of Cancer. **Iranian Journal of Cancer Prevention**, v. 6, n. 4, p. 186-194, 2013.
- DIRAT, B.; BOCHET, L.; DABEK, M.; DAVIAUD, D.; DAUVILLIER, S.; MAJED, B.; WANG, Y. Y.; MEULLE, A.; SALLES, B.; LE GONIDEC, S.; GARRIDO, I.; ESCOURROU, G.; VALET, P.; MULLER, C. Cancer-associated adipocytes exhibit an activated phenotype and contribute to breast cancer invasion. **Cancer Research**, v. 71, n. 7, p. 2455–2465, 2011.
- EARLY BREAST CANCER TRIALISTS' COLLABORATIVE GROUP - EBCTCG. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. **Lancet**, v. 365, n. 9472, p. 1687-1717, 2005.
- FANN, J. R.; THOMAS-RICH, A. M.; KATON, W. J.; COWLEY, D.; PEPPING, M.; MCGREGOR, B. A.; GRALOW, J.; Major depression after breast cancer: a review of epidemiology and treatment. **General Hospital Psychiatry**, v. 30, n. 2, p. 112-126, 2008.
- FARIAS, A. J.; DU, X. L. Racial differences in adjuvant endocrine therapy use and discontinuation in association with mortality among Medicare breast cancer patients by receptor status. **Cancer Epidemiology, Biomarkers and Preventions**, 2017. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-17-0280.

FOLKERD, E. J.; DIXON, J. M.; RENSHAW, L.; A'HERN, R. P.; DOWSETT, M. Suppression of plasma estrogen levels by letrozole and anastrozole is related to body mass index in patients with breast cancer. **Journal of Clinical Oncology**, v. 30, n. 24, p. 2977–2980, 2012.

GAO, Y.; HUANG, Y.; LIU, X.; CHEN, C.; DAI, H.; SONG, F.; WANG, J.; CHEN, K.; WANG, Y. Tea Consumption, Alcohol Drinking and Physical Activity Associations with Breast Cancer Risk among Chinese Females: a Systematic Review and Meta-analysis. **Asian Pacific Journal of Cancer Prevention**, v. 14, n. 12, p. 7543-7550, 2013.

GARREAU, J. R.; DELAMELENA, T.; WALTS, D.; KARAMLOU, K.; JOHNSON, N. Side effects of aromatase inhibitors versus tamoxifen: the patients' perspective. **American Journal of Surgery**, v. 192, n. 4, p. 496-498, 2006.

GOBBI, H. Classificação dos tumores de mama: atualização baseada na nova classificação da Organização Mundial da Saúde de 2012. **Jornal Brasileiro de Patologia e Metabologia Laboratorial**, v. 48, n. 6, p. 463-474, 2012.

GOODWIN, P. J. Obesity and endocrine therapy: Host factors and breast cancer outcome. **The Breast**, v. 22, s. 2, p. S44-S47, 2013.

HANAHAN, D.; WEINBERG, R. The hallmarks of cancer. **Cell**, v. 100, n. 1, p. 57-70, 2000.

HE, W.; SMEDBY, K. E.; FRANG, F.; OLSSON, H.; MARGOLIN, S.; HALL, P.; CZENE, K. Treatment restarting after discontinuations of adjuvant hormone therapy in breast cancer patients. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 109, n. 10, p. 1-8, 2017.

HENRY, N. L.; GILES, J. T.; ANG, D.; MOHAN, M.; DADABHOY, D.; ROBARGE, J.; HAYDEN, J.; LEMLER, S.; SHAHVERDI, K.; POWERS, P.; LI, L.; FLOCKHART, D.; STEARNS, V.; HAYES, D. F.; STORNIOLI, A. M.; CLAUW, D. J. Prospective characterization of musculoskeletal symptoms in early stage breast cancer patients treated with aromatase inhibitors. **Breast Cancer Research and Treatment**, v. 111, n. 2, p. 365–372, 2008.

HERSCHKOWITZ, J. I.; SIMIN, K.; WEIGMAN, V. J.; MIKAELIAN, I.; USARY, J.; HU, Z.; RASMUSSEN, K. E.; JONES, L. P.; ASSEFNIA, S.; CHANDRASEKHARAN, S.; BACKLUND, M. G.; YIN, Y.; KHRAMTSOV, A. I.; BASTEIN, R.; QUACKENBUSH, J.; GLAZER, R. I.; BROWN, P. H.; GREEN, J. E.; KOPELOVICH, L.; FURTH, P. A.; PALAZZO, J. P.; OLOPADE, O. I.; BERNARD, P. S.; CHURCHILL, G. A.; VAN DYKE, T.; PEROU, C. M. Identification of conserved gene expression features between murine mammary carcinoma models and human breast tumors. **Genome Biology**, v. 8, n. 5, p. R76, 2007.

HUBALEK, M.; OBERGUGGENBERGER, A.; BEER, B.; MERANER, V.; SZTANKAY, M.; OBERACHER, H.; SCHUBERT, B.; WILDT, L.; SEEBER, B.; GIESINGER, J.; KEMMLER, G.; HOLZNER, B.; SPERNER-UNTERWEGER, B. Does obesity interfere with anastrozole treatment? Positive association between body mass index and anastrozole plasma levels. **Clinical Breast Cancer**, v. 14, n. 4, 291-296, 2014.

IOANNIDES, S. J.; BARLOW, P. L.; ELWOOD, J. M.; PORTER, D. Effect of obesity on aromatase inhibitor efficacy in postmenopausal, hormone receptor-positive breast cancer: a systematic review. **Breast Cancer Research and Treatment**, v. 147, n. 2, p. 237-248, 2014.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (INCA). Coordenação Geral de Ações Estratégicas. Coordenação de Prevenção e Vigilância. ABC do câncer: abordagens básicas para o controle do câncer. Rio de Janeiro: INCA, p. 128, 2011.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (INCA). Coordenação Geral de Ações Estratégicas. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Estimativa 2016. Incidência do Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2015.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (INCA). Fatores de risco do câncer de mama. [2017]. Disponível em: <[http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/mama/fatores\\_de\\_risco\\_1](http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/mama/fatores_de_risco_1)>. Acesso em: 28 mar. 2017.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (INCA). Prevenção do câncer de mama. [2017]. Disponível em: <<http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/mama/prevencao>>. Acesso em: 28 mar. 2017.

INUMARU, L. E.; SILVEIRA, E. A.; NAVES, M. M. V. Fatores de risco e de proteção para câncer de mama: uma revisão sistemática. **Caderno de Saúde Pública**, v. 27, n. 7, p. 1259-1270, 2011.

KEY, T.; APPLEBY, P.; BARNES, I.; REEVES, G.; ENDOGENOUS HORMONES AND BREAST CANCER COLLABORATIVE GROUP. Endogenous sex hormones and breast cancer in postmenopausal women: reanalysis of nine prospective studies. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 94, n. 8, p. 606–616, 2002.

KHAN, M. I.; BIELECKA, Z. F.; NAJM, M. Z.; BARTNIK, E.; CZARNECKI, J. S.; CZARNECKA, A. M.; SZCZYLIK, C. Vitamin D receptor gene polymorphisms in breast and renal cancer: Current state and future approaches (review). **International Journal of Oncology**, v. 44, n. 2, p. 349-363, 2014.

LAAMIRI, F. Z.; BOUAYAD, A.; OTMANI, A.; AHID, S.; MRABET, M.; BARKAT, A. Dietary factor obesity microenvironnement and breast cancer. **Gland Surgery**, v. 3, n. 3, p. 165-173, 2014.

LONDEN, G. J.; PERERA, S.; VUJEVICH, K.; RASTOGI, P.; LEMBERSKY, B.; BRUFSKY, A.; VOGEL, V.; GREENSPAN, S. L. The impact of an aromatase inhibitor on body composition and gonadal hormone levels in women with breast cancer. **Breast Cancer Research and Treatment**, v. 125, n. 2, p. 441–446, 2011.

LØNNING, P. E.; HAYNES, B. P.; DOWSETT, M. Relationship of body mass index with aromatization and plasma and tissue oestrogen levels in postmenopausal breast cancer patients treated with aromatase inhibitors. **European Journal of Cancer**, v. 50, n. 6, p. 1055–1064, 2014.

- LOPRINZI, P. D.; CARDINAL, B. J. Effects of physical activity on common side effects of breast cancer treatment. **Breast Cancer**, v. 19, n. 1, p. 4-10, 2012.
- MALHOTRA, G. K.; ZHAO, X.; BAND, H.; BAND, V. Histological, molecular and functional subtypes of breast cancers. **Cancer Biology & Therapy**, v. 10, n. 10, p. 955-960, 2010.
- MUSTIAN, K. M.; KATULA, J. A.; ZHAO, H. A pilot study to assess the influence of tai chi chuan on functional capacity among breast cancer survivors. **The Journal of Supportive Oncology**, v. 4, n. 3, p. 139–145, 2006.
- NARVAEZ, C. J.; MATTHEWS, D.; LAPORTA, E.; SIMMONS, K. M.; BEAUDIN, S.; WELSH, J. The impact to of vitamin D in breast cancer: genomics, pathways, metabolism. **Frontiers in Physiology**, v. 5, p. 213, 2014.
- NOGUEIRA S. L.; RIBEIRO, R. C.; ROSADO, L. E. F. P.; FRANCESCHINI, S. C. C.; RIBEIRO, A. Q.; PEREIRA, E. T. Fatores determinantes da capacidade funcional em idosos longevos. **Revista Brasileira de Fisioterapia**, v. 14, n. 4, p. 322-329, 2010.
- NOUNOU, M. I.; ELAMRAWY, F.; AHMED, N.; ABDELRAOUF, K.; GODA, S.; SYED-SHA-QHATTAL, H. Breast cancer: Conventional diagnosis and treatment modalities and recent patents and technologies. **Breast Cancer: Basic and Clinical Research**, v. 9, n. 2, p.17-34, 2015.
- PAN, M. H.; GHAI, G.; HO, C. T. Food bioactive, apoptosis and cancer. **Molecular Nutrition & Food Research**, v. 52, n. 1, p. 43-52, 2008.
- PARK, J.; MORLEY, T. S.; KIM, M.; CLEGG, D. J.; SCHERER, P. E. Obesity and cancer - mechanisms underlying tumour progression and recurrence. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 10, n. 8, p. 455-465, 2014.
- PEROU, C. M.; SØRLIE, T.; EISEN, M. B.; van de RIJN, M.; JEFFREY, S. S.; REES, C. A.; POLLACK, J. R.; ROSS, D. T.; JOHNSEN, H.; AKSLEN, L. A., FLUGE, O.; PERGAMENSCHIKOV, A.; WILLIAMS, C.; ZHU, S. X.; LØNNING, P. E.; BØRRESEN-DALE, A. L.; BROWN, P. O.; BOTSTEIN, D. Molecular portraits of human breast tumours. **Nature**, v. 406, n. 6797, p. 747-752, 2000.
- ROSS, L. A.; POLOTSKY, A. J.; KUCHEROV, A.; BRADFORD, A. P.; LESH, J.; CHOSICH, J.; GEE, N.; SANTORO, N. Profound reduction of ovarian estrogen by aromatase inhibition in obese women. **Obesity (Silver Spring)**, v. 22, n. 6, p. 1464-1469, 2014.
- SAAD, E. D.; BROMBERG, S.; KATZ, A.; SIMON, S. D. Inibidores da aromatase no câncer de mama: da doença metastática ao tratamento adjuvante. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 48, n. 4, p. 555-567, 2002.
- SAN FELIPE, M. J. R.; MARTÍNEZ, A. A.; MANUEL-Y-KEENOV, B. Influencia del peso corporal en el pronóstico de las supervivientes de cáncer de mama; abordaje nutricional tras el diagnóstico. **Nutrición Hospitalaria**, v. 28, n. 6, p. 1829-1841, 2013.

SCHECH, A.; YU, S.; GOLOUBEVA, O.; MCLENITHAN, J.; SABNIS G. A nude mouse model of obesity to study the mechanisms of resistance to aromatase inhibitors. **Endocrine-Related Cancer**, v. 22, n. 4, p. 645–656, 2015.

SESTAK, I.; DISTLER, W.; FORBES, J. F.; DOWSETT, M.; HOWELL, A.; CUZICK, J. Effect of body mass index on recurrence in tamoxifen and anastrozole treated women: an exploratory analysis from the ATAC trial. **Journal Clinical Oncology**, v. 28, n. 21, p. 3411-3415, 2010.

TAO, Z.; SHI, A.; LU, C.; SONG, T.; ZHANG, Z.; ZHAO, J. Breast Cancer: Epidemiology and Etiology. **Cell Biochemistry and Biophysics**, v. 72, n. 2, p. 333-338, 2015.

THOMPSON, C. L.; OWUSU, C.; NOCK, N. L.; LI, L.; BERGER, N. A. Race, age, and obesity disparities in adult physical activity levels in breast cancer patients and controls. **Frontiers in Public Health**, v. 2, p. 1-7, 2014.

TURNER, J.; ZAPART, S.; PEDERSEN K.; RANKIN N.; LUXFORD K.; FLETCHER J.; NATIONAL BREAST CANCER CENTRE, SYDNEY, AUSTRALIA; NATIONAL CANCER CONTROL INITIATIVE, MELBOURNE, AUSTRALIA. Clinical practice guidelines for the psychosocial care of adults with cancer. **Psychooncology**, v. 14, n. 3, p. 159-173, 2005.

WORLD CANCER RESEARCH FUND - WCRF. Diet, nutrition, physical activity and breast cancer survivors. Continuous Update Project, Analysing research on cancer prevention and survival. [2014]. Disponível em: <<http://www.wcrf.org/sites/default/files/Breast-Cancer-Survivors-2014-Report.pdf>>. Acesso em: 27 mar 2017.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. International Classification of Functioning, Disability and Health: ICF. Geneva: World Health Organization, 2001.

YAGER, J. D.; DAVIDSON, N. E. Estrogen carcinogenesis in breast cancer. **The New England Journal of Medicine**, v. 354, n. 3, p. 270-282, 2006.

YERSAL, O.; BARUTCA, S. Biological subtypes of breast cancer: Prognostic and therapeutic implications. **World Journal of Clinical Oncology**, v. 5, n. 3, p. 412-424, 2014.

ZARDAVAS, D.; IRRTHUM, A.; SWANTON, C.; PICCART, M. Clinical management of breast cancer heterogeneity. **Nature Reviews Clinical Oncology**, v. 12, n. 7, p. 381-394, 2015.

## APÊNDICE A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

Você está sendo convidado(a) para participar da pesquisa intitulada “**Associação entre o nível plasmático de 25-hidroxivitamina D [25(OH)D] em mulheres em uso de inibidores de aromatase e presença de artralgia, fadiga e depressão**”, sob a responsabilidade da pesquisadora Kamila Pires de Carvalho, Mariana Tavares Miranda Lima, Alinne Tatiane Faria Silva e Profª. Dra. Yara Cristina de Paiva Maia.

Nesta pesquisa o objetivo é verificar se existe uma relação entre a quantidade de vitamina D presente no sangue de mulheres em uso de medicamentos cuja ação é inibir a enzima aromatase com o aparecimento de sintomas como dores articulares, cansaço (fadiga) e depressão.

O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido será obtido pela pesquisadora Kamila Pires de Carvalho na sala de espera do Ambulatório de Hormonioterapia do Hospital do Câncer da Universidade Federal de Uberlândia (HC-UFU). Na sua participação, você responderá os questionários e será coletada duas amostras de sangue em um primeiro encontro e após seis meses, para dosagem de vitamina D e análise de algumas substâncias relacionadas a vitamina D. Além disso, serão aferidas suas medidas, como altura, peso, circunferências corporais e dobras cutâneas. Será avaliada a quantidade de músculo e gordura em seu corpo por meio de um exame chamado Bioimpedância Elétrica. Os resultados da pesquisa serão publicados e ainda assim a sua identidade será preservada. Você não terá nenhum gasto ou ganho financeiro em participar da pesquisa.

Os riscos consistem em desconforto pelo exame de sangue, leve hematoma no local de retirada do sangue, timidez, acanhamento e identificação, comportamentos vencidos depois dos esclarecimentos feitos pela pesquisadora. Os benefícios serão, a partir dos resultados desse estudo, tratar de forma mais rápida ou de forma preventiva esses sintomas que afetam a qualidade de vida de portadores de câncer de mama. Você é livre para deixar de participar da pesquisa a qualquer momento sem nenhum prejuízo ou coação. Uma cópia deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido ficará com você.

Qualquer dúvida a respeito da pesquisa, você poderá entrar em contato com: Kamila Pires de Carvalho pelo endereço: Universidade Federal de Uberlândia: Av. Pará, nº 1720, Campus Umuarama – Uberlândia – MG, CEP: 38405-320; fone: 34-3218-2084. Poderá também entrar em contato com o Comitê de Ética na Pesquisa com Seres-Humanos – Universidade Federal de Uberlândia: Av. João Naves de Ávila, nº 2121, bloco A, sala 224, Campus Santa Mônica – Uberlândia – MG, CEP: 38408-100; fone: 34-3239-4131

Uberlândia, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 201\_.

---

Assinatura do pesquisador

Eu aceito participar do projeto citado acima, voluntariamente, após ter sido devidamente esclarecido.

---

Participante da pesquisa

**APÊNDICE B – Questionário utilizado na coleta de dados.**

**QUESTIONÁRIO DE CARACTERIZAÇÃO**

Código:	Data de retirada do medicamento:
Procedência:	Estação do ano:
Escolaridade: <input type="checkbox"/> 1º grau incomp. <input type="checkbox"/> 1º grau comp. <input type="checkbox"/> 2º grau incomp. <input type="checkbox"/> 2º grau comp. <input type="checkbox"/> Nível superior <input type="checkbox"/> Analfabeto	
Estado conjugal atual: <input type="checkbox"/> casada <input type="checkbox"/> solteira <input type="checkbox"/> viúva <input type="checkbox"/> Desquit./Separ/Divorc.	
Renda Familiar: <input type="checkbox"/> nenhuma <input type="checkbox"/> até meio SM <input type="checkbox"/> de meio até 1 SM <input type="checkbox"/> 1 a 2 SM <input type="checkbox"/> 3 a 4 SM <input type="checkbox"/> >4 SM	
Qual sua profissão? _____	
Quantas pessoas moram com você? _____	
Raça: <input type="checkbox"/> Branca <input type="checkbox"/> Negra <input type="checkbox"/> Indígena <input type="checkbox"/> Amarela <input type="checkbox"/> Parda	
Qual sua religião? <input type="checkbox"/> católica <input type="checkbox"/> espírita <input type="checkbox"/> evangélica ou protestante <input type="checkbox"/> umbanda ou candomblé <input type="checkbox"/> outra <input type="checkbox"/> sem religião	
<b>INFORMAÇÕES SOBRE A DOENÇA E TRATAMENTOS</b>	
Data do diagnóstico:	
História de doenças pregressas: <input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim Quais?	

Histórico familiar de câncer de mama ou ovário? ( ) não ( ) sim

Se sim, quais?

Medicamentos em uso atualmente (horário e dosagem):

Faz uso de suplemento de vitamina D? ( ) não ( ) sim

Há quanto tempo? \_\_\_\_\_

Tratamentos submetidos:

( ) Cirurgia

Nome (tumorectomia, quadrantectomia, mastectomia) e datas das cirurgias realizadas

( ) Radioterapia data

( ) Quimioterapia data e tipo

( ) Hormonioterapia data do início, tipo, qual, história prévia de tamoxifeno e motivo da substituição

( ) Nenhum

#### **ANTECEDENTES PESSOAIS, HÁBITOS E PADRÃO ATUAL**

Tabagismo: ( ) não ( ) sim	Cigarros/dia:
Ex tabagista: ( )	Habstem-se há:
Convive com fumante? ( ) Não ( ) Sim	
Etilismo: ( ) não ( ) sim - Tipo e quantidade:	
Ex etilista: ( )	Abstém-se há:
Exercício Físico: ( ) não ( ) sim. Se sim, qual atividade: _____	
Qual o tempo gasto para a prática do exercício físico? _____	
Há quanto tempo pratica regularmente? _____	
Frequência: ( ) todos os dias - 5 a 7 dias ( ) dia sim, dia não - 3 a 4 dias ( ) Às vezes -2 dias ou menos ( ) Nunca	
Período de prática do exercício físico? ( ) manhã ( ) tarde ( ) noite	
Expõe-se ao sol durante a prática do exercício físico? ( ) não ( ) sim	
Usa protetor solar todos os dias? ( ) não ( ) sim	
Se sim, qual o fato solar? _____	
Aplica protetor solar para praticar o exercício físico? ( ) não ( ) sim	
Expõe-se ao sol por quanto tempo durante o dia? _____	
Padrão intestinal: ( ) normal ( ) obstopado ( ) incontinência ( ) Diarréia	
Ciclo menstrual: Idade da Menarca: _____	
Menopausa: ( ) não ( ) sim Idade da menopausa: _____	
Alteração de peso nos últimos 6 meses: ( ) nenhuma ( ) aumentou ( ) diminuiu	

Alteração de \_\_\_\_\_quilos.

Alteração na ingestão alimentar nos últimos meses?

( ) nenhuma ( ) aumentou ( ) diminuiu ( ) Outra \_\_\_\_\_

Apresenta atualmente alguns desses sinais e sintomas: ( ) dor nas articulações\* ( ) osteoporose\* ( ) fadiga\* ( ) náusea ( ) vômito ( ) diarreia ( ) ondas de calor ( ) tontura ( ) depressão\*

Em caso de relato de **dor nas articulações, osteoporose, fadiga e depressão**, Os sintomas começaram antes ou após o uso de inibidores de aromatase? ( ) antes ( ) após

Se após, quanto tempo após o início do uso de inibidores de aromatase:

Foi orientada por algum profissional de saúde sobre os sinais e sintomas que podem ser causados pelo uso do Inibidores de Aromatase? ( ) não ( ) sim

É/foi orientada por algum profissional de saúde sobre alimentação saudável e balanceada?

( ) não ( ) sim

## DADOS DO PRONTUÁRIO:

1. Tipo de tumor: \_\_\_\_\_
2. Estadio clínico: \_\_\_\_\_ Grau: \_\_\_\_\_
3. Positivo ou negativo para estrogênio? \_\_\_\_\_
4. Positivo ou negativo para progesterona? \_\_\_\_\_
5. Positivo ou negativo para HER2? \_\_\_\_\_

## APÊNDICE C- Avaliação antropométrica

### QUESTIONÁRIO DE AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA

Código \_\_\_\_\_

**1- Data das coletas de dados:**

\_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

Peso habitual: \_\_\_\_\_

IMC habitual \_\_\_\_\_

**2 - Medidas Antropométricas:**

<b>Peso</b>	
<b>Estatura</b>	
<b>Circunferência do Quadril</b>	
<b>Circunferência da Cintura</b>	
<b>Circunferência do braço</b>	
<b>Prega Tricipital</b>	
<b>Prega Bicipital</b>	
<b>Prega Subescapular</b>	
<b>Prega Supra Ilíaca</b>	
<b>Prega Coxa</b>	
<b>Circunferência da panturrilha</b>	
<b>Circunferência da coxa</b>	
<b>Bioimpedância elétrica</b>	

## ANEXO A – Comprovante de submissão do artigo para publicação no periódico The Breast

The screenshot shows a web-based email interface for UFGU. The top navigation bar includes links for 'Sobre', 'UFU', 'E-mail' (highlighted in blue), 'Catálogo de endereços', 'Calendário', and 'Configurações'. The user's email address, 'kamila@ufu.br', is displayed next to the 'E-mail' link.

The main content area displays an incoming email titled 'Confirmation of receipt manuscript'. The message details the submission information:

De	The Breast
Para	yara.maia@ufu.br, yaracpmmaia@gmail.com
Cópia	kamila@ufu.br, tmmariana@hotmail.com, fernandamazzutti@hotmail.com, pplajolo@uol.com.br, drcarlosnap@gmail.com
Responder para	The Breast
Data	Hoje 21:58

The body of the email contains the following text:

Dear Professor Maia,  
Your submission entitled "Duration of Adjuvant Endocrine Therapy with Aromatase Inhibitors is not Associated with Adiposity Parameters" (Original Research Article) has been received by the Editorial Office of The Breast.  
You will receive notification of the reference number once an editor has been assigned. If you need support in accessing the status of your manuscript on the website then please contact our Author Support Department at [authorsupport@elsevier.com](mailto:authorsupport@elsevier.com)  
Thank you for submitting your manuscript to The Breast.  
Yours sincerely,  
Editorial Office  
The Breast

**ANEXO B - Aprovação do parecer pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade  
Federal de Uberlândia**



**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** Associação entre o nível plasmático de 25-hidroxivitamina D [25(OH)D] em mulheres em uso de inibidores de aromatase e presença de artralgia, fadiga e depressão

**Pesquisador:** Yara Cristina de Paiva Maia

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 48367215.3.0000.5152

**Instituição Proponente:** Faculdade de Medicina

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 1.331.949

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

UBERLANDIA, 21 de Novembro de 2015

---

**Assinado por:**  
**Sandra Terezinha de Farias Furtado**  
(Coordenador)

## ANEXO C – Certificado de Tradução American Journal Experts



AMERICAN JOURNAL EXPERTS

# EDITORIAL CERTIFICATE

This document certifies that the manuscript listed below was edited for proper English language, grammar, punctuation, spelling, and overall style by one or more of the highly qualified native English speaking editors at American Journal Experts.

### Manuscript title:

Duration of Adjuvant Endocrine Therapy with Aromatase Inhibitors is not Associated with Adiposity Parameters

### Authors:

Kamila Pires de Carvalho, Mariana Tavares Miranda Lima, Fernanda da Silva Mazzutti, Paula Philbert Lajolo Canto, Carlos Eduardo Paiva, Yara Cristina Maia

### Date Issued:

May 12, 2017

### Certificate Verification Key:

9BC6-627F-814F-7E9F-757B



This certificate may be verified at [www.aje.com/certificate](http://www.aje.com/certificate). This document certifies that the manuscript listed above was edited for proper English language, grammar, punctuation, spelling, and overall style by one or more of the highly qualified native English speaking editors at American Journal Experts. Neither the research content nor the authors' intentions were altered in any way during the editing process. Documents receiving this certification should be English-ready for publication; however, the author has the ability to accept or reject our suggestions and changes. To verify the final AJE edited version, please visit our verification page. If you have any questions or concerns about this edited document, please contact American Journal Experts at support@aje.com.

American Journal Experts provides a range of editing, translation and manuscript services for researchers and publishers around the world. Our top-quality PhD editors are all native English speakers from America's top universities. Our editors come from nearly every research field and possess the highest qualifications to edit research manuscripts written by non-native English speakers. For more information about our company, services and partner discounts, please visit [www.aje.com](http://www.aje.com).

## CONCLUSÃO

- Concluímos que o tempo de uso de terapia endócrina adjuvante com inibidores de aromatase não está associado com parâmetros de adiposidade. Os nossos resultados sugerem que mulheres sobreviventes ao CM em terapia endócrina adjuvante com IA necessitam de um acompanhamento nutricional multiprofissional ao longo do tratamento, uma vez que elas mantêm o IMC acima da recomendação desde o início da TE. Tais resultados reforçam a importância da atuação de profissionais na tentativa de melhorar ou manter o estado nutricional adequado e a capacidade funcional das mulheres após o diagnóstico do CM, uma vez que essas estratégias podem contribuir para melhorar a eficácia da medicação, a adesão ao tratamento endócrino e, consequentemente, reduzir os riscos de recidiva da doença. Torna-se necessário a realização de estudos prospectivos para confirmar os resultados deste estudo.

## PERSPECTIVAS

- Realizar estudo longitudinal não intervencional com as mulheres avaliadas e ainda avaliar fatores clínicos, bioquímicos, dietéticos e antropométricos em mais três momentos (T1, T2 e T3);
- Avaliar o consumo alimentar por meio de Recordatórios 24 horas (três dias não consecutivos e típicos) e Questionário de Frequência Alimentar Elsa-Brasil reduzido e calcular os índices dietéticos (Índice de Qualidade da Dieta e Índice Inflamatório da Dieta);
- Avaliar marcadores bioquímicos (vitamina D, cálcio total, paratormônio e proteína C reativa) nos três momentos de avaliação;
- Suplementar as mulheres com vitamina D após os três momentos de avaliação;
- Associar os níveis séricos de vitamina D antes e após a suplementação com desfechos clínicos: artralgia, fadiga, ansiedade e depressão.