

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

**ESTUDO PROSPECTIVO DE FATORES DE RISCO PARA DOENÇAS  
CARDIOVASCULARES EM SOBREVIVENTES AO CÂNCER DE MAMA EM USO DE  
INIBIDORES DE AROMATASE**

**FERNANDA SILVA MAZZUTTI**

**UBERLÂNDIA**

**2020**

**FERNANDA SILVA MAZZUTTI**

**ESTUDO PROSPECTIVO DE FATORES DE RISCO PARA DOENÇAS  
CARDIOVASCULARES EM SOBREVIVENTES AO CÂNCER DE MAMA EM USO DE  
INIBIDORES DE AROMATASE**

**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 de título de Mestre em Ciências da Saúde.**

**Área de Concentração: Ciências da saúde.**

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

**UBERLÂNDIA**

**2020**

Ficha Catalográfica Online do Sistema de Bibliotecas da UFU  
com dados informados pelo(a) próprio(a) autor(a).

M478  
2020  
Mazzutti, Fernanda Silva, 1995-  
ESTUDO PROSPECTIVO DE FATORES DE RISCO PARA DOENÇAS  
CARDIOVASCULARES EM SOBREVIVENTES AO CÂNCER DE MAMA  
EM USO DE INIBIDORES DE AROMATASE [recurso eletrônico] /  
Fernanda Silva Mazzutti. - 2020.

Orientadora: Yara Cristina de Paiva Maia.  
Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Uberlândia,  
Pós-graduação em Ciências da Saúde.

Modo de acesso: Internet.

Disponível em: <http://doi.org/10.14393/ufu.di.2020.247>

Inclui bibliografia.

Inclui ilustrações.

1. Ciências médicas. I. Maia, Yara Cristina de Paiva ,1975-,  
(Orient.). II. Universidade Federal de Uberlândia. Pós-graduação  
em Ciências da Saúde. III. Título.

CDU: 61

Bibliotecários responsáveis pela estrutura de acordo com o AACR2:  
Gizele Cristine Nunes do Couto - CRB6/2091  
Nelson Marcos Ferreira - CRB6/3074



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA**  
 Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde  
 Av. Pará, 1720, Bloco 2H, Sala 09 - Bairro Umuarama, Uberlândia-MG, CEP 38400-902  
 Telefone: 34 3225-8628 - www.ppcsa.famed.ufu.br - copme@ufu.br



### ATA DE DEFESA - PÓS-GRADUAÇÃO

Programa de Pós-Graduação em:	Ciências da Saúde				
Defesa de:	Dissertação de Mestrado Acadêmico Nº 008/PPCSA				
Data:	19.02.2020	Hora de início:	13:30h	Hora de encerramento:	15:50
Matrícula do Discente:	11812CSD015				
Nome do Discente:	Fernanda Silva Mazzutti				
Título do Trabalho:	Estudo prospectivo de fatores de risco para doenças cardiovasculares em sobreviventes ao câncer de mama em uso de Inibidores de Aromatase.				
Área de concentração:	Ciências da Saúde				
Linha de pesquisa:	2: Diagnóstico, tratamento e prognóstico das doenças e agravos à saúde				
Projeto de Pesquisa de vinculação:	Segurança alimentar e Nutrição, Nutrigenômica e câncer de mama				

Reuniu-se no anfiteatro do bloco 4K, Campus Umuarama, da Universidade Federal de Uberlândia, a Banca Examinadora, designada pelo Colegiado do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, assim composta: Professores Doutores: Cristiana Araújo Gontijo (UNIPAC), Cibele Aparecida Crispim (UFU) e Yara Cristina de Paiva Maia (UFU) orientadora da candidata.

Iniciando os trabalhos a presidente da mesa, Dra. Yara Cristina de Paiva Maia, apresentou a Comissão Examinadora e a candidata, agradeceu a presença do público, e concedeu a Discente a palavra para a exposição do seu trabalho. A duração da apresentação do Discente e o tempo de arguição e resposta foram conforme as normas do Programa.

A seguir o senhor(a) presidente concedeu a palavra, pela ordem sucessivamente, aos(às) examinadores(as), que passaram a arguir o(a) candidato(a). Ultimada a arguição, que se desenvolveu dentro dos termos regimentais, a Banca, em sessão secreta, atribuiu o resultado final, considerando o(a) candidato(a):

Aprovada.

Esta defesa faz parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre.

O competente diploma será expedido após cumprimento dos demais requisitos, conforme as normas do Programa, a legislação pertinente e a regulamentação interna da UFU.

Nada mais havendo a tratar foram encerrados os trabalhos. Foi lavrada a presente ata que após lida e achada conforme foi assinada pela Banca Examinadora.

Documento assinado eletronicamente por **Cristiana Araújo Gontijo, Usuário Externo**, em 19/02/2020, às 16:11, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Yara Cristina de Paiva Maia, Professor(a) do Magistério Superior**, em 19/02/2020, às 16:22, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Cibele Aparecida Crispim, Professor(a) do Magistério Superior**, em 19/02/2020, às 17:01, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site [https://www.sei.ufu.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](https://www.sei.ufu.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **1883693** e o código CRC **FOEB06CD**.

## DEDICATÓRIA

*À minha amada família que tanto me apoia*

*E vive meus sonhos intensamente.*

## AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço a Deus por ter me sustentado e me dado forças nesse processo de crescimento pessoal e profissional. Sem Ele nada disso seria possível.

Aos meus pais, Fernando e Elizabeth, meu alicerce nesta terra, pelo amor e dedicação que tiveram e têm por mim em toda a minha vida. Aos meus irmãos, Felipe e Natália, por serem meus motivadores e meus exemplos desde que eu era criança. Ao meu namorado, Luiz Otávio, que com tanto carinho cuidou de mim e me incentivou nesta jornada.

Aos meus cunhados queridos, Victor e Juliana, que são meus irmãos de coração. Aos meus lindos sobrinhos, Felipe, Manuela, Josué e Isaías, que trazem tanta alegria à minha vida. À minha parentela, tão carinhosa e amável. Aos meus amigos, em especial a Letícia e sua família. Aos meus sogros, Simão e Ester, e cunhados, Naira, Lucas e Magadiel, que se tornaram minha segunda família. O amor e carinho de vocês foram essenciais durante este processo.

À minha orientadora, Profa. Dra. Yara Cristina de Paiva Maia, que tanto admiro. Durante todo o meu percurso na carreira acadêmica tive seu apoio e ensinamento. Obrigada pela orientação maravilhosa e por me ensinar a importância do amor em tudo que se faz e por quem se faz.

Ao grupo BioNut pelas incríveis trocas de conhecimento, especialmente à Isis e Mariana minhas parceiras dedicadas e tão queridas que me deram suporte a todo o momento. Quantas reuniões tivemos? Obrigada pela paciência. À Kamila que tanto me auxiliou e ensinou no início da vida acadêmica.

Ao Dr. Carlos Eduardo Paiva, agradeço pela contribuição na concepção do estudo e por dispor de seu vasto conhecimento em prol deste trabalho. À Dra. Paula Philbert Lajolo Canto pelo suporte no Hospital de Câncer de Uberlândia.

Ao grupo de pesquisa coordenado pela Profa Dra. Maria del Carmen Bisi Molina por permitir a utilização do *Software Nutrition Data System for Research* e por todo o suporte, em especial à Aline, Haysla, Vitória Lopes e Victória Bonatti. À Taísa Sabrina Silva Pereira pelo auxílio na compilação de dados de consumo alimentar.

Ao Laboratório de Avaliação Nutricional pelos empréstimos dos equipamentos necessários para a avaliação da composição corporal. Aos funcionários do Hospital do Câncer que tanto nos auxiliaram na coleta de dados.

Às mulheres que participaram deste estudo, não tenho palavras para descrever a sua força e a admiração que tenho por vocês. Lembrarei de todas com muito carinho em meu coração.

Aos membros da banca de qualificação e da banca examinadora da dissertação por terem aceitado participar da avaliação deste estudo: Cibele Aparecida Crispim e Cristiana Araújo Gontijo suas contribuições foram essenciais para o melhoramento do estudo.

À Universidade Federal de Uberlândia, em especial à Pós-Graduação em Ciências da Saúde por possibilitar a minha formação. À agência de fomento Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG), pela concessão da bolsa de estudos.

Sou imensamente grata a todos!



*“Entrega o teu caminho ao Senhor;*

*Confia Nele, e Ele tudo fará. ”*

*Salmos 37:5*

## RESUMO

**Introdução:** O risco aumentado para a ocorrência de doenças cardiovasculares (DCVs) em sobreviventes ao câncer de mama (CM) tem sido bastante discutido na literatura e ocorre devido à cardiotoxicidade dos tratamentos antineoplásicos e, também, aos fatores de risco comuns entre essas doenças. **Objetivos:** Avaliar fatores de risco para DCVs (quimioterapia com antraciclina, radioterapia, diabetes mellitus, hipertensão arterial, dieta inadequada, excesso de peso corporal, adiposidade abdominal, etilismo, tabagismo, sedentarismo e perfil lipídico alterado) em mulheres sobreviventes ao CM em terapia endócrina com Inibidores de Aromatase (IA). **Material e métodos:** Trata-se de um estudo prospectivo, com tempo de seguimento de 24 meses e avaliações em três tempos, denominados T0, período inicial do seguimento; T1, período intermediário, correspondendo a 12 meses após T0; e T2, período final do seguimento, correspondendo a 24 meses após T0. Os tratamentos e dados clínicos do CM foram obtidos por meio da análise dos prontuários. Questionários contendo informações sobre dados sociodemográficos, comorbidades, tabagismo, etilismo, sedentarismo, consumo alimentar e variáveis antropométricas foram coletados nos três tempos. O consumo alimentar foi avaliado por meio de três recordatórios alimentares de 24 horas em cada tempo, e sua análise qualitativa foi realizada pelo cálculo do Índice de Qualidade da Dieta Revisado (IQD-R). Para a realização da avaliação de biomarcadores relacionados ao risco cardiovascular (colesterol total, lipoproteína de baixa densidade (LDL), lipoproteína de alta densidade (HDL), colesterol não-HDL e triglicérides), amostras de sangue venoso foram coletados. **Resultados:** A maioria das mulheres foram submetidas a tratamentos cardiotoxícos como quimioterapia com antraciclina (60,9%) e radioterapia (84,3%). Observou-se predomínio de inadequação dos grupos alimentares do IQD-R, exceto grupo de óleos, além de consumo inadequado de gorduras totais, saturadas, monoinsaturadas e fibras nos três tempos. Verificamos que o Índice de Massa Corporal não alterou ao longo dos três tempos, mas houve predomínio de inadequação (T0 = 60,7%; T1 = 64,6%; T2 = 65,8%). Observou-se aumento da circunferência da cintura e relação cintura-estatura ( $p=0,027$  e  $p=0,029$ ) entre T0 e T1, com inadequação em todos os tempos. Quanto aos dados bioquímicos, houve redução do colesterol total ( $p=0,013$ ), LDL ( $p=0,010$ ) e colesterol não-HDL ( $p=0,004$ ) de T1 para T2. Observou-se alta porcentagem de hipertensão arterial sistêmica (HAS) (T0 = 56,2%; T1 = 58,5%; T2 = 55,3%) e sedentarismo (T0 = 59,6; T1 = 47,7%; T2 = 57,9%) ao longo do estudo. Não houve mulheres etilistas nos três tempos do estudo. Quanto à quantidade de fatores de risco, foi visto que a maioria das mulheres apresentou entre 6 a 10 fatores de risco para DCVs. **Conclusão:** Apesar de apresentarem melhora do perfil lipídico e não serem etilistas, a maioria das mulheres apresentou uma quantidade preocupante de fatores de risco para DCVs em todos os tempos do estudo. Assim, sugerimos a necessidade da realização de intervenções nesta população objetivando a reeducação alimentar e incentivo à prática regular de atividade física.

**Palavras-Chave:** Neoplasias da mama; Sobreviventes de Câncer; Doenças Cardiovasculares; Inibidores de Aromatase; Consumo de Alimentos; Composição Corporal; Antropometria; Biomarcadores.

## ABSTRACT

**Background:** The increased risk for the occurrence of cardiovascular diseases in breast cancer (BC) survivors has been widely discussed in the literature and occurs due to the cardiotoxicity of antineoplastic treatments and also to the common risk factors between these diseases. **Objectives:** To evaluate the risk factors for cardiovascular diseases (anthracycline chemotherapy, radiotherapy, diabetes mellitus, hypertension, inadequate diet, excess body weight, abdominal adiposity, alcoholism, smoking, physical inactivity and altered lipid profile) in BC women surviving in endocrine therapy with Aromatase Inhibitors (AI). **Material and methods:** A prospective study was conducted with a follow-up time of 24 months and evaluations in three stages, called T0, the initial follow-up period; T1, intermediate period, corresponding to 12 months after T0; and T2, the final follow-up period, corresponding to 24 months after T0. Treatments and BC clinical data were obtained through the analysis of medical records. Questionnaires containing information on sociodemographic data, comorbidities, smoking, alcoholism, physical inactivity, food consumption and anthropometric variables were collected in the three periods. Food consumption was assessed using three 24-hour food records at each time, and its qualitative analysis was performed by calculating the Revised Diet Quality Index (IQD-R). For the evaluation of biomarkers related to cardiovascular risk (total cholesterol, low-density lipoprotein (LDL), high-density lipoprotein (HDL), non-HDL cholesterol and triglycerides), samples of venous blood were collected. **Results:** Most women underwent cardiotoxic treatments such as anthracycline chemotherapy (60.9%) and radiotherapy (84.3%). We verify a predominance of inadequacy of the IQD-R food groups, except for oils, in addition to inadequate consumption of total, saturated, monounsaturated fats and fibers in the three periods. We found that the Body Mass Index did not change over the three times, but there was a predominance of inadequacy (T0 = 60.7%; T1 = 64.6%; T2 = 65.8%). There was an increase in waist circumference and waist-height ratio ( $p = 0.027$  and  $p = 0.029$ ) between T0 and T1, with inadequacy at all times. As for biochemical data, there was a reduction in total cholesterol ( $p = 0.013$ ), LDL ( $p = 0.010$ ) and non-HDL cholesterol ( $p = 0.004$ ) from T1 to T2. There was a high percentage of systemic arterial hypertension (T0 = 56.2%; T1 = 58.5%; T2 = 55.3%) and physical inactivity (T0 = 59.6; T1 = 47.7%; T2 = 57.9%) throughout the study. There were no alcoholic women in the three periods of the study. As for the number of risk factors, most women had between 6 and 10 risk factors for CVDs. **Conclusion:** Despite showing improvement in the lipid profile and not being alcoholics, most BC survivors using AI had a worrying amount of CVD risk factors at all times in the study. Thus, we suggest the necessity to carry out interventions in this population aiming at food reeducation and encouraging regular physical activity.

**Keywords:** Breast neoplasms; Cancer Survivors; Cardiovascular diseases; Aromatase inhibitors; Food Consumption; Body composition; Anthropometry; Biomarkers.

## LISTA DE FIGURAS

### FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

- Figura 1.** Fatores de risco comuns entre as doenças cardiovasculares e o câncer de mama. 22
- Figura 2.** Mecanismo de ação das antraciclinas nas células cancerígenas e cardiomiócitos. 24
- Figura 3.** Proposta de mecanismo de ação referente ao envolvimento do NF- $\kappa$ B na doença vascular induzida por radiação. 25
- Figura 4.** Papel do estrógeno na proteção cardiovascular. 26
- Figura 5.** Mecanismos de ação relacionados à cardiotoxicidade do trastuzumabe. 28
- Figura 6.** Pontuação do Índice de Qualidade da Dieta Revisado. 32
- Figura 7.** Hipótese original e conhecimento atual da relação entre dieta e doenças cardiovasculares. 33
- Figura 8.** Impacto do exercício físico na saúde cardiovascular. 35
- Figura 9.** Impacto do exercício físico e da dieta na recorrência do câncer de mama 36
- Figura 10.** Efeitos negativos do tabagismo no sistema cardiovascular. 38

### ARTIGO

- Figura 1.** Diagrama reportando o número de mulheres recrutadas e selecionadas no estudo. 44
- Figura 2.** Fatores de risco para doenças cardiovasculares contabilizados por participante nos tempos do estudo: Análise 1 (T0, T1 e T2) e Análise 2 (T1 e T2). 47
- Figura 3.** Quantidade de fatores dietéticos inadequados dentre os 10 avaliados presentes em mulheres sobreviventes ao câncer de mama em terapia endócrina com Inibidores de Aromatase nos três tempos do estudo. (T0, n = 89; T1, n = 65; T2, n = 38). 56
- Figura 4.** Quantidade de fatores de risco para doenças cardiovasculares dentre os 19 avaliados presentes em mulheres sobreviventes ao câncer de mama em terapia endócrina com Inibidores de Aromatase nos três tempos do estudo. (T0, n = 89; T1, n = 65; T2, n = 38). 56

## LISTA DE TABELAS

### ARTIGO

- Tabela 1.** Características sociodemográficas e clínicas de mulheres sobreviventes ao câncer de mama em terapia endócrina com Inibidores de Aromatase no primeiro tempo do estudo (T0) em um hospital universitário de Uberlândia, Minas Gerais, Brasil, 2016-2018. (n = 89). 49
- Tabela 2.** Escores do Índice de Qualidade da Dieta Revisado (IQD-R) e de seus componentes de mulheres sobreviventes ao câncer de mama em terapia endócrina com Inibidores de Aromatase ao longo dos três tempos do estudo (T0, T1 e T2) em um hospital universitário de Uberlândia, Minas Gerais, Brasil, 2016-2018. (n = 38). 51
- Tabela 3.** Variação da ingestão de energia e nutrientes de mulheres sobreviventes ao câncer de mama em terapia endócrina com Inibidores de Aromatase ao longo dos três tempos do estudo (T0, T1 e T2) em um hospital universitário de Uberlândia, Minas Gerais, Brasil, 2016-2018. (n = 38). 52
- Tabela 4.** Antropometria, composição corporal e perfil lipídico de mulheres sobreviventes ao câncer de mama em terapia endócrina com Inibidores de Aromatase ao longo dos três tempos do estudo (T0, T1 e T2), em um hospital universitário de Uberlândia, Minas Gerais, Brasil, 2016-2018. (n = 38). 53
- Tabela 5.** Porcentagem de inadequação de fatores de risco para doenças cardiovasculares de mulheres sobreviventes ao câncer de mama em terapia endócrina com Inibidores de Aromatase em três tempos do estudo (T0, T1 e T2), em um hospital universitário de Uberlândia, Minas Gerais, Brasil, 2016-2018. (T0, n = 89; T1, n = 65; T2, n = 38). 55

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

A	Antraciclina
AG	Ácidos graxos
AngII	Angiotensina II
AT1	Receptor de angiotensina II
BIA	Bioimpedância elétrica
Ca <sup>2+</sup>	Cálcio
CC	Circunferência da cintura
CM	Câncer de mama
cnT1	Troponina cardíaca circulante
CPEs	Células endoteliais progenitoras circulantes
CQ	Circunferência do quadril
DCVs	Doenças cardiovasculares
DM	Diabetes Mellitus
DZR	Dexrazoxsne
eNOS	Óxido nítrico sintase endotelial
EROs	Espécies reativas de oxigênio
FC	Frequência cardíaca
GORDAA	Calorias provenientes de gordura sólida, álcool e açúcares adicionados
GEE	Equações de Estimativas Generalizadas
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
<i>HEI</i>	<i>Healthy Eating Index</i>
HER2	Receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2
IA	Inibidores de aromatase
IC	Índice de conicidade
ICAM-1	Molécula de adesão intercelular
IGF	Hormônio semelhante à insulina
IGF-1	Hormônio semelhante à insulina 1
IMC	Índice de massa corporal
IQD	Índice de qualidade da dieta

IQDR	Índice de qualidade da dieta revisado
HDL	Lipoproteína de alta densidade
LAP	Produto de acumulação lipídica
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
MCP-1	Proteína quimioatrante de monócitos 1
MLG	Massa livre de gordura
MLV	Músculo liso vascular
MMP2	Matriz metaloproteinase 2
NADPH	Fosfato de nicotinamida adenina dinucleotídeo oxidase
NFk-B	Fator de transcrição nuclear kappa B
NGR-1	Neuregulina-1
NO	Óxido Nítrico
O <sub>2</sub>	Oxigênio
PA	Pressão arterial
PAI-1	Inibidor do ativador do plasminogênio – 1
PCR	Proteína C reativa
QT	Quimioterapia
R24H	Recordatório 24 horas
RCE	Relação cintura-estatura
RCQ	Relação cintura-quadril
RT	Radioterapia
T0	Tempo inicial do seguimento do estudo
T1	Tempo intermediário do seguimento do estudo
T2	Tempo final do seguimento do estudo
TE	Terapia endócrina
TG	Triglicérides
Top2 $\alpha$	Topoisomerase 2 $\alpha$
Top2 $\beta$	Topoisomerase 2 $\beta$
VAI	Índice de adiposidade visceral
VCT	Valor calórico total
VCAM-1	Molécula de adesão celular vascular – 1

VE	Ventrículo esquerdo
VEGF	Fator de crescimento endotelial vascular
VLDL	Lipoproteína de muito baixa densidade



## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	<b>19</b>
<b>2. REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	<b>20</b>
2.1. Câncer de mama e doenças cardiovasculares .....	20
2.1.1. Características do câncer de mama .....	20
2.1.2. Doenças cardiovasculares previstas em sobreviventes ao câncer de mama .....	20
2.1.3. Risco cardiovascular em sobreviventes ao câncer de mama .....	21
2.2. Cardiotoxicidade dos tratamentos antineoplásicos .....	22
2.2.1. <i>Quimioterapia</i> .....	22
2.2.2. <i>Radioterapia</i> .....	24
2.2.3. <i>Terapia endócrina</i> .....	25
2.2.4. <i>Trastuzumabe</i> .....	27
3.3. Fatores de risco comuns entre câncer de mama e doenças cardiovasculares .....	28
3.3.1. <i>Comorbidades</i> .....	28
3.3.2 <i>Consumo alimentar</i> .....	30
3.3.3. <i>Atividade física</i> .....	33
3.4.5. <i>Consumo de bebidas alcóolicas</i> .....	36
3.4.6. <i>Tabagismo</i> .....	37
<b>3. OBJETIVOS</b> .....	<b>39</b>
3.1. Geral.....	39
3.2. Específicos .....	39
<b>ARTIGO: Estudo Prospectivo de Fatores de Risco para Doenças Cardiovasculares em Sobreviventes ao Câncer de Mama em Uso de Inibidores de Aromatase</b> .....	<b>40</b>
<b>1. Introdução</b> .....	<b>42</b>
<b>2. Metodologia</b> .....	<b>43</b>

<b>3. Resultados .....</b>	<b>48</b>
<b>4. Discussão .....</b>	<b>57</b>
<b>5. Conclusões.....</b>	<b>58</b>
<b>6. Referências Bibliográficas .....</b>	<b>59</b>
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS – FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....</b>	<b>63</b>
<b>APÊNDICES.....</b>	<b>72</b>
<b>APÊNDICE A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO .....</b>	<b>72</b>
<b>APÊNDICE B - QUESTIONÁRIO DE CARACTERIZAÇÃO .....</b>	<b>74</b>
<b>APÊNDICE C - QUESTIONÁRIO DE AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA.....</b>	<b>77</b>
<b>APÊNDICE D - RECORDATÓRIO DE 24 HORAS .....</b>	<b>78</b>
<b>ANEXO.....</b>	<b>80</b>
<b>ANEXO A – Aprovação do parecer pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Uberlândia.....</b>	<b>80</b>
<b>PERSPECTIVAS.....</b>	<b>81</b>

## 1. INTRODUÇÃO

O câncer de mama (CM) é uma doença causada pela multiplicação desordenada de células anormais da mama (INCA, 2018). A sobrevivência das mulheres diagnosticadas com CM tem aumentado em diversos países devido à evolução do tratamento e, também, pelo diagnóstico precoce (YOULDEN et al., 2012). Apesar disso, mulheres sobreviventes ao CM apresentam maior risco para a ocorrência de doenças cardiovasculares (DCVs) (ARMENIAN et al., 2016) e maior mortalidade por estas doenças quando comparadas àquelas não diagnosticadas com o CM (BRADSHAW et al., 2016).

Os tratamentos antineoplásicos como quimioterapia (QT), radioterapia (RT), terapia direcionada com trastuzumabe e terapia endócrina (TE) podem levar à cardiotoxicidade (BOEKEL et al., 2019). A TE, especificamente, tem como objetivo reduzir a recorrência do CM e a mortalidade de mulheres com tumores de mama hormônio-positivos (HARBECK; GNANT, 2017; REINBOLT et al., 2015). Os Inibidores de Aromatase (IA), uma das classes de fármacos da TE, apresentam maior eficácia em mulheres na pós-menopausa (CUZICK et al., 2010). Em contrapartida, os IA estão associados ao maior risco de DCVs (KHOSROW-KHAVAR et al., 2017; MATTHEWS et al., 2018). Possivelmente, a ocorrência do aumento do risco é devido à redução pelo IA dos níveis de estrógeno - hormônio relacionado à proteção cardiovascular (CHEUNG et al., 2019) por reduzir a fibrose, estimular a angiogênese e vasodilatação, melhorar a função mitocondrial e reduzir o estresse oxidativo (IORGA et al., 2017).

Há a existência de fatores de risco semelhantes para a ocorrência do CM e das DCVs como idade, dieta, obesidade, tabagismo, etilismo e sedentarismo (KOENE et al., 2016). Mulheres com uma dieta saudável, que praticam atividade física regular e mantêm o peso corporal adequado apresentam redução no risco para a ocorrência e recorrência do CM (CHLEBOWSKI, 2013), além de diminuição do risco cardiovascular (DÍAZ-GUTIÉRREZ et al., 2018). Ainda, o padrão dietético saudável e a prática de atividade física regular podem minimizar os efeitos adversos de longo prazo do tratamento para o CM e promover a saúde geral a longo prazo, reduzindo as comorbidades como obesidade, hipertensão arterial sistêmica (HAS), hiperlipidemia e

diabetes mellitus (DM) (DE CICCIO et al., 2019). Em contrapartida, o tabagismo e o consumo excessivo de álcool estão associados ao maior risco cardiovascular (BANKS et al., 2019; O'KEEFE et al., 2018) e promovem pior prognóstico do CM, favorecendo a recorrência da doença (KWAN et al., 2010; PIERCE et al., 2014).

Diante do exposto, nesta dissertação serão abordados e discutidos os fatores de risco para DCVs (QT com antraciclina, radioterapia, DM, HAS, consumo alimentar inadequado, sedentarismo, excesso de peso corporal, adiposidade abdominal e perfil lipídico alterado), bem como o impacto destes fatores no prognóstico do CM.

## **2. REVISÃO DA LITERATURA**

### **2.1. Câncer de mama e doenças cardiovasculares**

Nesta seção serão abordadas as características do CM e DCVs, além da interseção destas doenças.

#### **2.1.1. Características do câncer de mama**

No câncer ocorrem alterações genéticas que interferem na homeostase das células, interrompendo o controle rígido sobre a divisão celular e apoptose, levando à proliferação exacerbada (GOLDMAN; AUSIELLO, 2009). O CM é o principal tipo de câncer entre as mulheres mas, devido à cobertura de triagem se estender à maioria da população e às melhorias do tratamento, observa-se aumento da sobrevida desta doença (ROJAS; STUCKEY, 2016).

As estimativas de sobrevivência relativa ao CM em cinco anos variam de 12% em partes da África a quase 90% no Estados Unidos, Austrália e Canadá, sendo esta diferença causada, provavelmente, por disparidades na detecção precoce da doença e no acesso a serviços de tratamento adequados, além de barreiras culturais (YOULDEN et al., 2012). No Brasil, a taxa de sobrevida ao CM está entre 80 e 84% (ALLEMANI et al., 2018).

#### **2.1.2. Doenças cardiovasculares previstas em sobreviventes ao câncer de mama**

Apesar das mulheres com CM apresentarem aumento da sobrevida (ROJAS; STUCKEY, 2016), o maior risco de DCVs é observado entre elas (ARMENIAN et al., 2016). As DCVs de longo prazo previstas em sobreviventes ao CM incluem

insuficiência cardíaca, HAS, disritmias, valvulopatia, doença arterial coronariana e doenças pericárdicas (OKWUOSA; ANZEVINO; RAO, 2017).

A insuficiência cardíaca é caracterizada pela inabilidade do coração em bombear o sangue a um volume que atenda às necessidades metabólicas dos tecidos ou quando há o desempenho desta atividade a pressões ou volumes diastólicos anormalmente elevados. A arritmia cardíaca é uma anormalidade no momento ou na sequência da despolarização cardíaca. Existem dois tipos predominantes de arritmias cardíacas: taquiarritmia, um ritmo cardíaco anormalmente rápido (frequência cardíaca acima de 100 batimentos por minuto) e bradiarritmia, um ritmo cardíaco lento (frequência cardíaca abaixo de 60 batimentos por minuto). HAS é definida como uma pressão arterial usual de 140/90 mmHg ou mais alta. Na valvulopatia, as válvulas cardíacas não apresentam fechamento adequado permitindo o refluxo de sangue. Na doença arterial coronariana, ocorre a acumulação do ateroma (placa de gordura) dentro das artérias carótidas. As doenças pericárdicas mais comuns são o derrame pericárdico que consiste no acúmulo anormal de fluido entre as membranas que envolvem o coração; e a constrição, que ocorre quando um pericárdio espessado e, muitas vezes calcificado, impede o enchimento cardíaco, limitando o volume cardíaco total (GOLDMAN; AUSIELLO, 2009).

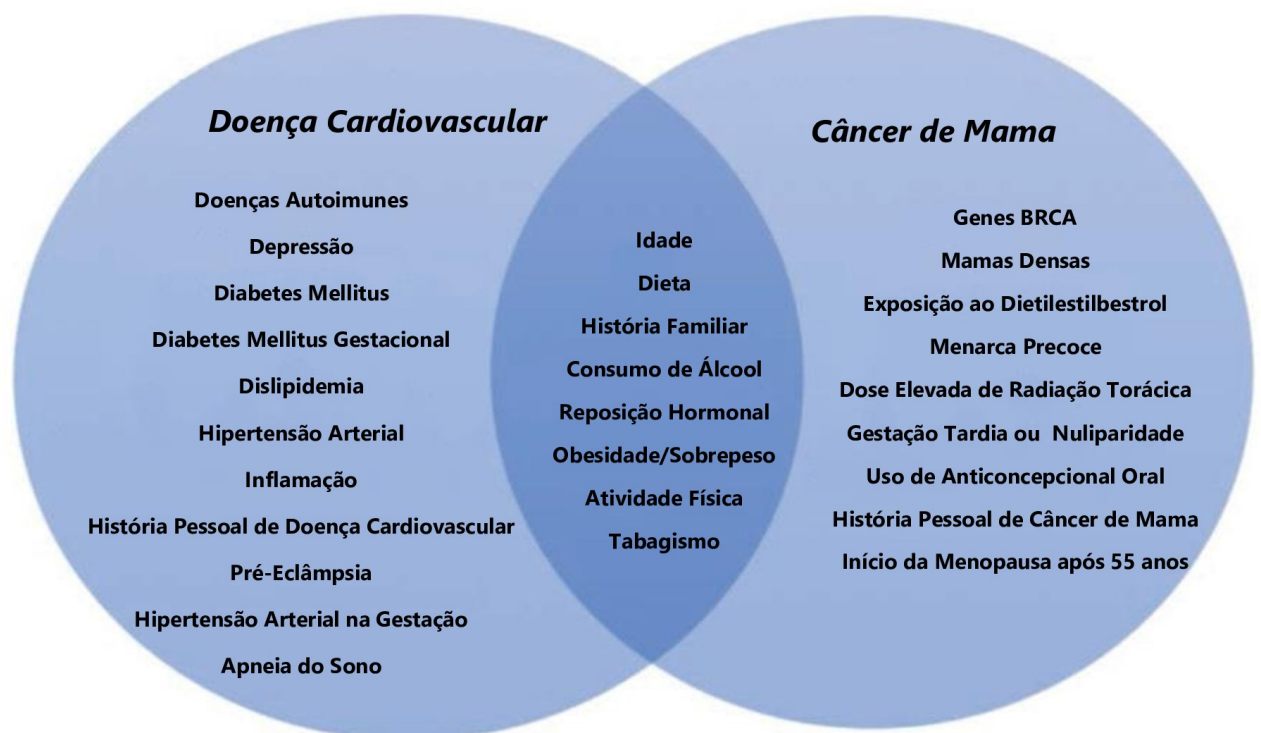
### **2.1.3. Risco cardiovascular em sobreviventes ao câncer de mama**

A literatura relata a existência de maior risco de DCVs entre os sobreviventes ao CM (ARMENIAN et al., 2016; BUTTROS et al., 2019; SHARMA et al., 2019). Ainda, observa-se maior mortalidade por DCVs em mulheres sobreviventes ao CM do que nas mulheres sem a doença (BRADSHAW et al., 2016; GERNAAT et al., 2017). Um estudo com 12 anos de seguimento mostrou que mulheres diagnosticadas com CM com idade de 66 anos ou mais apresentaram praticamente a mesma probabilidade de morrer por câncer ou DCV (PATNAIK et al., 2011). Além disso, a chance de ter morbidade cardiovascular é semelhante à da recorrência do CM (BARDIA et al., 2012).

Grande parte da interseção entre DCVs e CM refere-se a fatores de risco semelhantes, como a idade avançada, dieta de baixa qualidade, obesidade, tabagismo, consumo excessivo de álcool e sedentarismo (MEHTA LAXMI S. et al., 2018) (Figura 1). Além disso, os tratamentos antineoplásicos utilizados no CM como QT, RT, terapia direcionada (por exemplo, trastuzumabe) e até mesmo TE podem levar à

cardiotoxicidade (BOEKEL et al., 2019). Pacientes com fatores de risco para DCVs preexistentes apresentam risco aumentado para a cardiotoxicidade induzida pelo tratamento (CANALE et al., 2019).

**Figura 1.** Fatores de risco comuns entre as doenças cardiovasculares e o câncer de mama.



Fonte: Adaptada e traduzida de Mehta et al., 2018.

## 2.2. Cardiotoxicidade dos tratamentos antineoplásicos

Nesta seção serão abordados os mecanismos de ação dos tratamentos antineoplásicos implicados na cardiotoxicidade.

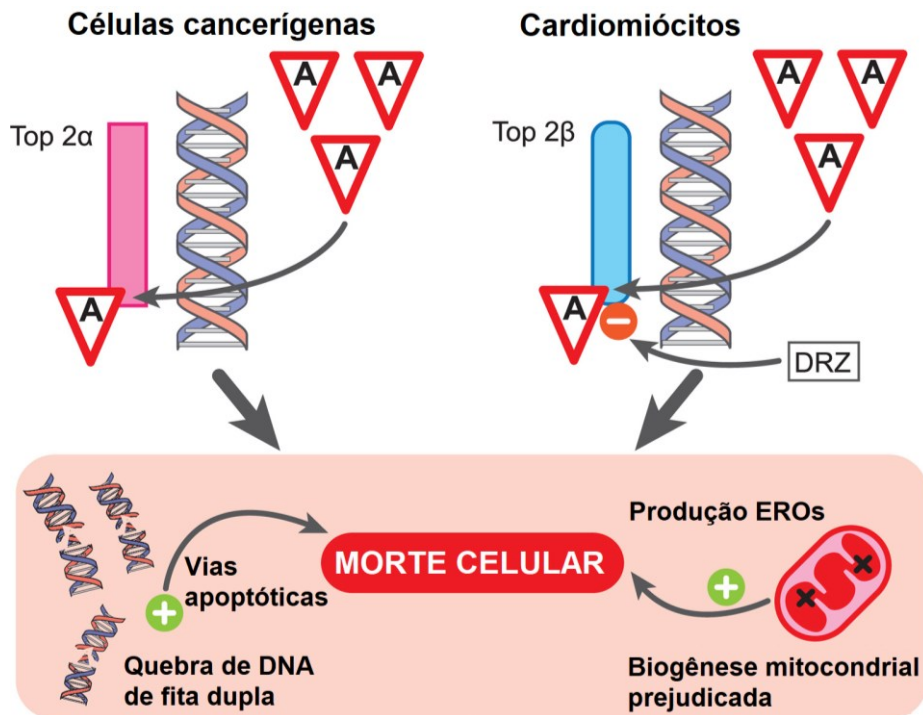
### 2.2.1. Quimioterapia

Agentes quimioterapêuticos estão associados com a disfunção sistólica e diastólica, que podem progredir para insuficiência cardíaca. A classe quimioterápica mais atribuída a esse processo são as antraciclina, principalmente a doxorrubicina (SHARMA et al., 2019).

A cardiotoxicidade causada pela QT é dose-dependente, sendo que um estudo mostrou taxas de eventos cardíacos em 7, 9, 18, 38 e 65% dos pacientes em doses cumulativas de 150, 250, 350, 450 e 550mg/m<sup>2</sup> de doxorubicina, respectivamente (SWAIN; WHALEY; EWER, 2003). Além disso, o risco de DCVs varia de acordo com a via e a velocidade da administração da QT, RT concomitante ou outra QT cardiotóxica, fatores de risco cardíacos simultâneos, idade avançada e sexo feminino (OKWUOSA; ANZEVINO; RAO, 2017).

O efeito terapêutico das antraciclinas contra células cancerígenas é mediada pela inibição de Topoisomerase 2 $\alpha$ . Nos cardiomiócitos, a Topoisomerase 2 $\beta$  (Top 2 $\beta$ ) é inibida. Esta inibição tanto em células cancerígenas quanto em cardiomiócitos causa acúmulo de quebras de DNA de fita dupla e disfunção mitocondrial, levando à ativação das vias de morte celular e acumulação de espécies reativas de oxigênio (EROs). A lesão cardíaca precoce pode ser detectada através de quantificação de troponina cardíaca circulante. A atividade protetora do medicamento dexrazosne contra a cardiotoxicidade da antraciclina pode ser amplamente mediada através da inibição da ligação da antraciclina ao Top 2 $\beta$  (Figura 2) (HENRIKSEN, 2018).

**Figura 2.** Mecanismo de ação das antraciclinas nas células cancerígenas e cardiomiócitos.



Fonte: Adaptada e traduzida de Henriksen, 2018.

Legenda: A, antraciclina; DRZ, dexrazoxane; Top 2 $\alpha$ , Topoisomerase 2 $\alpha$ ; Top 2 $\beta$ , Topoisomerase 2 $\beta$ ; EROs, espécies reativas de oxigênio; VE, ventrículo esquerdo; cnTI, troponina cardíaca circulante.

### 2.2.2. Radioterapia

A realização de radioterapia na parede torácica expõe o miocárdio, associando-se ao maior risco de mortalidade por DCVs, especialmente quando restrita à parede torácica esquerda, como no CM do lado esquerdo (ROYCHOUDHURI et al., 2007; SARDAR et al., 2017). O risco de DCVs induzido por radiação aumenta ao longo do tempo (ANDRATSCHKE et al., 2011).

Além dos radicais produzidos agudamente pela ionização das moléculas de água, a radiação aumenta cronicamente a atividade da produção de radicais livres e estresse oxidativo nos tecidos afetados. O estresse oxidativo regula positivamente inúmeras vias pertinentes à doença vascular, com aumento do fator de transcrição nuclear kappa B (Nfκ-B) (WEINTRAUB; JONES; MANKA, 2010).

O Nfκ-B gera inflamação e é regulado pelo gene de codificação de proteínas denominado HOXA9 (HALLE et al., 2010). O Nfκ-B é responsável por induzir a expressão de moléculas de adesão como molécula de adesão intercelular - 1 (ICAM-1),



molécula de adesão celular vascular – 1 (VCAM-1) e E-selectina em resposta a citocinas pró-inflamatórias. HOXA9 é um fator de transcrição expresso em células endoteliais e a sua expressão é rapidamente reduzida em resposta a sinais inflamatórios (TRIVEDI; PATEL; PATEL, 2007). Esse efeito pró-inflamatório da radiação pode ser responsável pela fibrose, formação de células de espuma e consequente estreitamento do lúmen vascular (DEINER et al., 2007) (Figura 3).

**Figura 3.** Proposta de mecanismo de ação do NF- $\kappa$ B na doença vascular induzida por radiação.



Fonte: Adaptada e traduzida de Weintraub; Jones; Manka, 2010.

Legenda: NF- $\kappa$ B: Fator de transcrição nuclear kappa B.

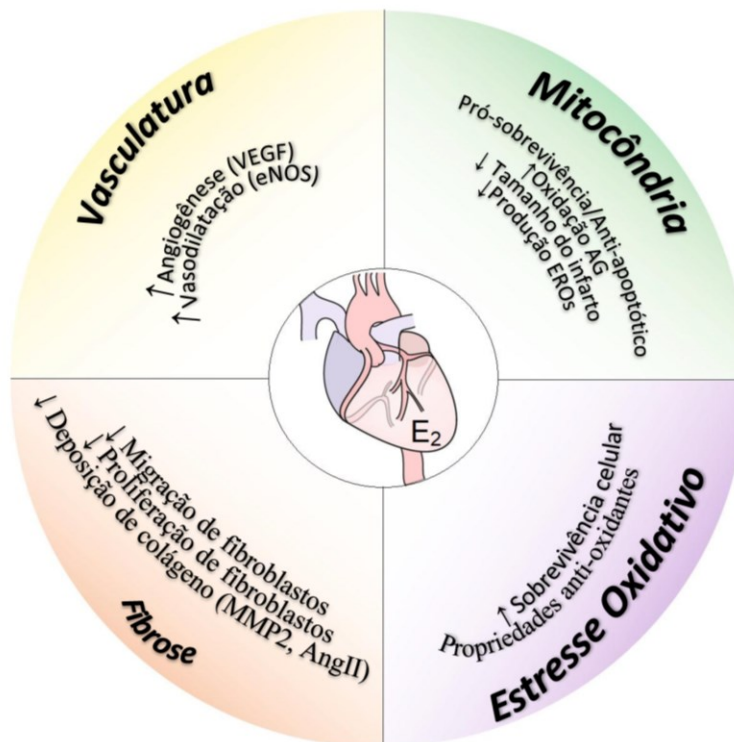
### 2.2.3. Terapia endócrina

A TE é indicada para mulheres que foram diagnosticadas com tumor positivo para receptor hormonal, e tem como objetivo reduzir a recorrência e a mortalidade por CM (REINBOLT et al., 2015). Uma das classes de fármacos pertencentes à TE são os IA, indicado para mulheres na pós-menopausa (HARBECK; GNANT, 2017; REINBOLT et al., 2015). As terapias endócrinas, geralmente, têm longa duração (5-10 anos) após o diagnóstico inicial de CM e levam ao aumento do risco de eventos cardiovasculares (OKWUOSA; ANZEVINO; RAO, 2017).

Um estudo mostrou que as sobreviventes de CM pós-menopausa em uso de IA têm redução da função endotelial em comparação com mulheres saudáveis na pós-menopausa, independentemente do uso prévio de QT, RT ou do tipo de IA (BLAES et al., 2017). A disfunção endotelial é normalmente vista como uma alteração precoce no desenvolvimento da doença aterosclerótica, levando a maiores riscos de eventos cardiovasculares (RUBINSHTEIN et al., 2010).

Sugere-se que os IA aumentam o risco de DCVs por promoverem a redução do estrógeno circulante, que possui efeito protetor para o sistema cardiovascular. Este hormônio está associado à redução da fibrose, estimulação da angiogênese e vasodilatação, melhor função mitocondrial e estresse oxidativo reduzido (Figura 4) (IORGA et al., 2017).

**Figura 4.** Papel do estrógeno na proteção cardiovascular.



Fonte: Adaptada e traduzida de Iorga et al., 2017.

Legenda: VEGF, Fator de crescimento endotelial vascular; eNOS, óxido nítrico sintase endotelial; MMP2, Matriz metaloproteinase 2; AngII, Angiotensina II; AG, ácidos graxos; EROs, espécies reativas de oxigênio.

Uma metanálise de ensaios clínicos randomizados mostrou que os IA estão associados ao maior risco para a ocorrência de DCVs, com aumento do infarto do

miocárdio, insuficiência cardíaca, angina e doença vascular periférica em comparação com o tamoxifeno, outro fármaco da TE (KHOSROW-KHAVAR et al., 2017). Ainda é inconclusivo se estes resultados são atribuídos a um possível efeito protetor do tamoxifeno ou a uma cardiotoxicidade dos IA (CHEUNG et al., 2019). Entretanto, as mulheres em uso de tamoxifeno possuem maior risco de tromboelismo, provavelmente, devido à alteração dos inibidores da coagulação circulante, incluindo a redução antitrombina III, níveis de proteína C e níveis de proteína S (XU et al., 2019).

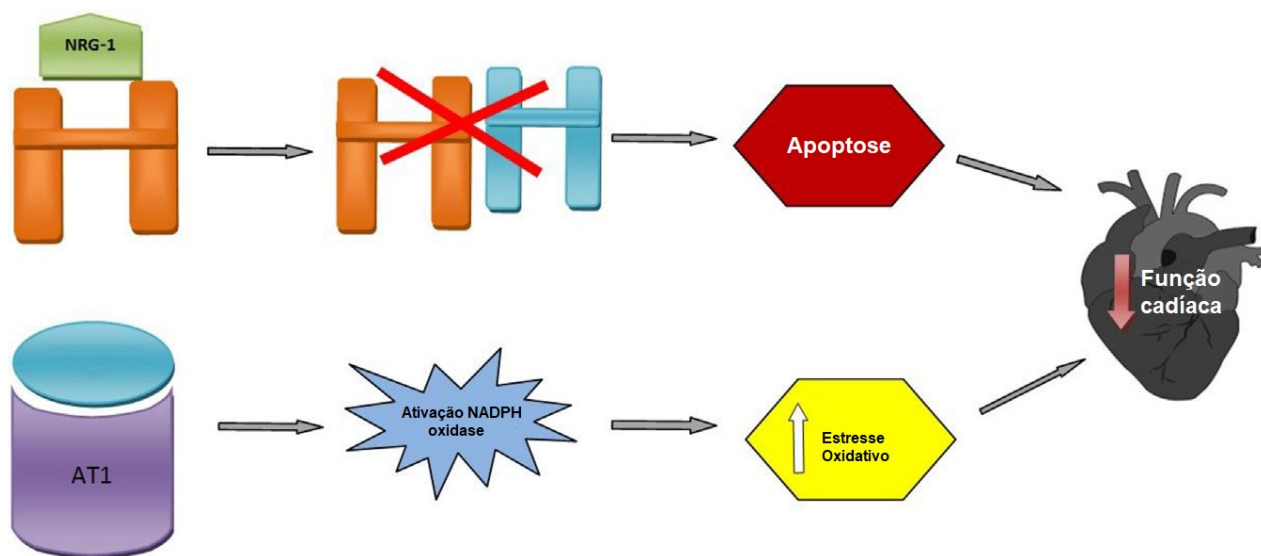
#### **2.2.4. Trastuzumabe**

O receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2 (HER2) é uma proteína que promove o crescimento das células mamárias e sua superexpressão confere maior agressividade ao tumor (MOASSER, 2007). O trastuzumabe é um anticorpo monoclonal que bloqueia a ação do HER2, porém está associado à cardiotoxicidade (BARISH; GATES; BARAC, 2019).

A combinação de QT com antraciclina e trastuzumabe pode levar a maiores danos cardiovasculares do que estes tratamentos isolados (DU et al., 2011). Um estudo mostrou que as mulheres que utilizaram trastuzumabe tiveram risco 4 vezes aumentado de desenvolver insuficiência cardíaca e/ou cardiomiopatia. Ainda, aquelas que usaram trastuzumabe combinado com QT com antraciclina tiveram risco 7 vezes maior (BOWLES et al., 2012).

Sugere-se que o uso do trastuzumabe é capaz de induzir danos cardiovasculares por duas vias: 1) Inibição da neuroregulina 1 (NGR-1), substância que transmite sinais de crescimento e sobrevivência da célula cardíaca. Assim há o bloqueio da dimerização do receptor HER2. Os receptores HER2 são fisiologicamente expressos nos miócitos, exercendo funções essenciais de cardioproteção. Assim, este mecanismo leva a apoptose dos miócitos; 2) Indução da ligação da angiotensina II ao seu receptor AT1, que ativa o NADPH oxidase, proteínas de membrana que tem a função de transferir elétrons através das membranas celulares, aumentando o estresse oxidativo (Figura 5) (BARISH; GATES; BARAC, 2019).

**Figura 5.** Mecanismos de ação relacionados à cardiotoxicidade do trastuzumabe.



Fonte: Adaptada e traduzida de Barish; Gates; Barac, 2019.

Legenda: NRG-1: Neuregulina-1; AT1: Receptor de angiotensina II; NADPH: Fosfato de nicotinamida adenina dinucleotídeo oxidase.

### 3.3. Fatores de risco comuns entre câncer de mama e doenças cardiovasculares

#### 3.3.1. Comorbidades

Sobreviventes ao CM apresentam maior probabilidade de desenvolverem DM, HAS e dislipidemia do que indivíduos nunca diagnosticados com a doença (ARMENIAN et al., 2016). Estas condições, juntamente com a obesidade, induzem inflamação que é comum na etiologia tanto do CM quanto das DCVs (KOENE RYAN J. et al., 2016)

O DM é um estado de hiperinsulinemia, hiperglicemia, aumento do hormônio semelhante à insulina (IGF) e inflamação (KOENE RYAN J. et al., 2016). Assim, está associado com o aumento do risco de DCVs (THE AMERICAN HEART ASSOCIATION, 2015) e processo neoplásico (WOJCIECHOWSKA et al., 2016), além de contribuir para pior prognóstico do CM, com maior risco de mortalidade geral e mortalidade pela doença (GOLD et al., 2014). Entre sobreviventes ao CM, a TE é um fator de risco para DM, mas como a interrupção deste tratamento não é recomendada,

ajustes no estilo de vida destas mulheres são necessários a fim de minimizar tal risco (HAMOOD et al., 2018).

A HAS é um fator de risco bem estabelecido para DCVs. A partir dos 40 anos a pressão arterial usual está diretamente relacionada à mortalidade vascular (LEWINGTON et al., 2002). Sobreviventes ao câncer têm maior pressão arterial do que indivíduos que nunca tiveram a doença, provavelmente, possuindo risco maior de desenvolver DCVs (JONES et al., 2014).

As dislipidemias podem envolver uma combinação de aumento do colesterol total ( $\geq 240$  mg / dL), lipoproteína de baixa densidade (LDL) ( $> 160$  mg / dL), colesterol não-HDL ( $> 160$  mg/dL), triglicérides (TG) ( $> 200$  mg / dL) e/ou diminuição da lipoproteína de alta densidade (HDL) ( $< 40$  mg / dL). Tais alterações aumentam o risco cardiovascular como aterosclerose, acidente vascular encefálico e ataque cardíaco (KOPIN; LOWENSTEIN, 2017). A aterogênese é iniciada quando o excesso de lipoproteínas se acumulam no espaço subendotelial e são modificadas devido ao estresse oxidativo e absorvidas seletivamente por macrófagos e monócitos (LIBBY, 2006). Ainda não é conhecido o efeito do uso de IA no perfil lipídicos de sobreviventes ao CM, mas sugere-se um possível efeito negativo (MARKOPOULOS; TSAROUCOA; GOGAS, 2010).

Mulheres sobreviventes ao CM apresentam maior Índice de Massa Corporal (IMC) e circunferência da cintura (CC) do que indivíduos que nunca tiveram a doença (JONES et al., 2014). O aumento do tecido adiposo está associado a diversas anormalidades metabólicas, incluindo resistência à insulina, aumento da inflamação crônica e dislipidemia (GUTIERREZ; PUGLISI; HASTY, 2009). Assim, a obesidade é um fator de risco para recorrência, menor sobrevida livre da doença e menor sobrevida geral em pacientes com CM (EWERTZ et al., 2011). Esse pior prognóstico relacionado à obesidade é mais evidenciado em mulheres com receptores hormonais positivos (SCHOLZ et al., 2015).

Uma metanálise e revisão sistemática mostrou que para cada incremento de 5 kg / m<sup>2</sup> de IMC antes do diagnóstico,  $< 12$  meses e  $\geq 12$  meses após o diagnóstico, aumenta os riscos de 17%, 11% e 8% para mortalidade total e 18%, 14% e 29% para mortalidade por CM, respectivamente. Assim, a obesidade está associada à pior sobrevida global e ao CM na pré e pós-menopausa, independentemente do momento em que o IMC é verificado (CHAN et al., 2014).

Além disso, os IA atuam inibindo a enzima aromatase, que converte testosterona e androstenediona em estradiol e estrona, respectivamente. Em pacientes obesos, há maior expressão dessa enzima, ocorrendo aumento da biossíntese de estrógeno (WANG; SIMPSON; BROWN, 2015). Com isso, a supressão de estrona e estradiol por IA em mulheres na pós-menopausa com sobrepeso e obesidade pode ser menos completa (GOODWIN, 2013).

O excesso de peso aumenta o risco cardiovascular devido às alterações metabólicas citadas anteriormente, além de causar disfunção endotelial, calcificação coronária e ativação da coagulação, sistema renina-angiotensina e sistema nervoso simpático (CERCATO; FONSECA, 2019).

Além do peso corporal, a adiposidade abdominal é um fator que deve ser avaliado (CHAN; NORAT, 2015). Um estudo de coorte com sobreviventes ao CM em estágio inicial mostrou que mulheres com CC mais alta tiveram maior mortalidade por todas as causas, enquanto aquelas com maior relação cintura-quadril (RCQ) tiveram maior mortalidade por todas as causas e por CM (GEORGE et al., 2014). Ainda, mulheres sobreviventes ao CM que apresentaram adiposidade abdominal, mesmo com peso adequado, tiveram risco aumentado de DCVs (CESPEDES FELICIANO et al., 2019). Além disso, a gordura abdominal aumentada é melhor preditora de risco cardiovascular do que a gordura corporal e massa livre de gordura, em mulheres na pós-menopausa (CHEN et al., 2019).

Para avaliar a adiposidade abdominal podem ser utilizadas as seguintes medidas: CC, RCQ (WHO, 2000), relação cintura-estatura (RCE) (ASHWELL; HSIEH, 2005) e Índice de Conicidade (IC) (RATO, 2017). Além disso, o Índice de Adiposidade Visceral (VAI) (AMATO et al., 2010) e o Produto de Acumulação Lipídica (LAP) (KAHN, 2005) são importantes preditores de risco cardiovascular que combinam CC e dados do perfil lipídico.

### **3.3.2 Consumo alimentar**

O aumento da adesão a um padrão alimentar prudente, caracterizado por ser rico em frutas, vegetais, legumes, grãos integrais, laticínios com baixo teor de gordura, frango e peixe, foi associado a menor risco de mortalidade geral e mortalidade por causas não relacionadas ao CM. Por outro lado, o aumento do consumo de um padrão alimentar ocidental, caracterizado por ser rico em carnes vermelhas e processadas, grãos

refinados, doces, laticínios com alto teor de gordura, lanches e manteigas, foi relacionado a um risco maior de mortalidade geral e mortalidade por causas não relacionadas ao CM (KWAN et al., 2009). Além disso, o padrão alimentar prudente pode reduzir a recorrência do CM e ocorrência de outras comorbidades, como DCVs (DE CICCIO et al., 2019). Ainda, mulheres com consumo de dietas de melhor qualidade tiveram uma redução de 60% na mortalidade por todas as causas em comparação com aqueles que consumiram dieta de qualidade mista ou dieta de baixa qualidade e uma redução de 88% na mortalidade relacionada ao CM (GEORGE et al., 2011).

A dieta também influencia importantes fatores de risco cardiovascular como obesidade, níveis de glicose, hipertensão arterial e lipídios séricos (KOENE et al., 2016). Dietas com baixo teor de gordura *trans*, gordura saturada, carboidratos refinados e bebidas açucaradas e ricas em frutas e legumes, grãos integrais e fontes de gorduras não saturadas estão associadas a risco reduzido de DCVs (YU et al., 2016). O padrão alimentar prudente foi associado a uma mortalidade cardiovascular 28% menor (risco relativo [RR], 0,72; 95% intervalo de confiança [IC], 0,60-0,87), enquanto a dieta ocidental foi associada a 22% maior risco de mortalidade cardiovascular (RR, 1,22; IC95%, 1,01–1,48) (HEIDEMANN et al., 2008). Ainda, há relação inversa entre qualidade da dieta e risco de mortalidade cardiovascular (ONVANI et al., 2017).

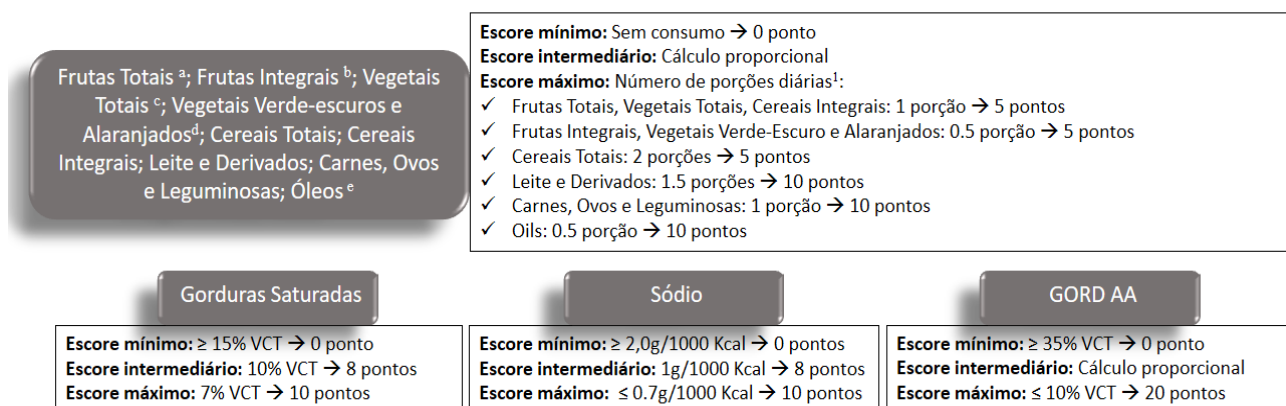
Padrões dietéticos ricos em frutas e vegetais são cardioprotetores, como a dieta mediterrânea, devido à sua alta concentração de compostos bioativos como ácidos graxos insaturados, polifenóis, fibras, fitoesteróis, vitaminas e minerais (BADIMON; CHIVA-BLANCH, 2019). Componentes como vitaminas e ômega 3 diminuem o estresse oxidativo e inflamação; gorduras mono e poliinsaturadas reduzem a pressão arterial e aumentam ácidos graxos de cadeia curta; fibras e minerais reduzem a glicose e colesterol LDL; polifenóis e licopeno reduzem peso corporal e trombose (CASAS et al., 2018).

Duas principais abordagens têm sido utilizadas para avaliação de padrões dietéticos: Análise orientada a hipóteses e baseada em dados. A primeira, é baseada em informações prévias como guias alimentares usados para estratificar um padrão alimentar. Um exemplo são os índices alimentares que avaliam a adesão da ingestão da população às recomendações nutricionais. A abordagem baseada em dados, por outro lado, fornece informações sobre o comportamento alimentar dos participantes, uma vez

que a avaliação do padrão alimentar geral se baseia na ingestão real de alimentos na população (PREVIDELLI et al., 2016).

Dentre os índices que avaliam qualidade da dieta, tem-se o *Healthy Eating Index* (HEI), proposto por Kennedy et al. (1995) baseando-se nas recomendações do *Dietary Guidelines for Americans 1995* (USDA/HHS, 1995) e do *The Food Guide Pyramid* (USDA, 1992). Fisberg e colaboradores (2004) adaptaram e validaram o HEI-1995 para a população brasileira, com base nas porções propostas pela Pirâmide Alimentar Adaptada (PHILIPPI et al., 1999), originando o Índice de Qualidade da Dieta (IQD). Em 2007, o HEI-1995 foi revisto e atualizado às novas orientações do *Dietary Guidelines for Americans 2005*, originando o HEI-2005 (USDA/HHS, 2005). Previdelli et al. (2011) desenvolveram o Índice de Qualidade da Dieta Revisado (IQD-R) a partir do IQD, adaptando-o às novas recomendações do HEI-2005 ao Guia Alimentar (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2006). A Figura 6 apresenta como se dá a pontuação do IQD-R.

**Figura 6.** Pontuação do Índice de Qualidade da Dieta Revisado.



Fonte: Adaptada e traduzida de Lima et al., 2019.

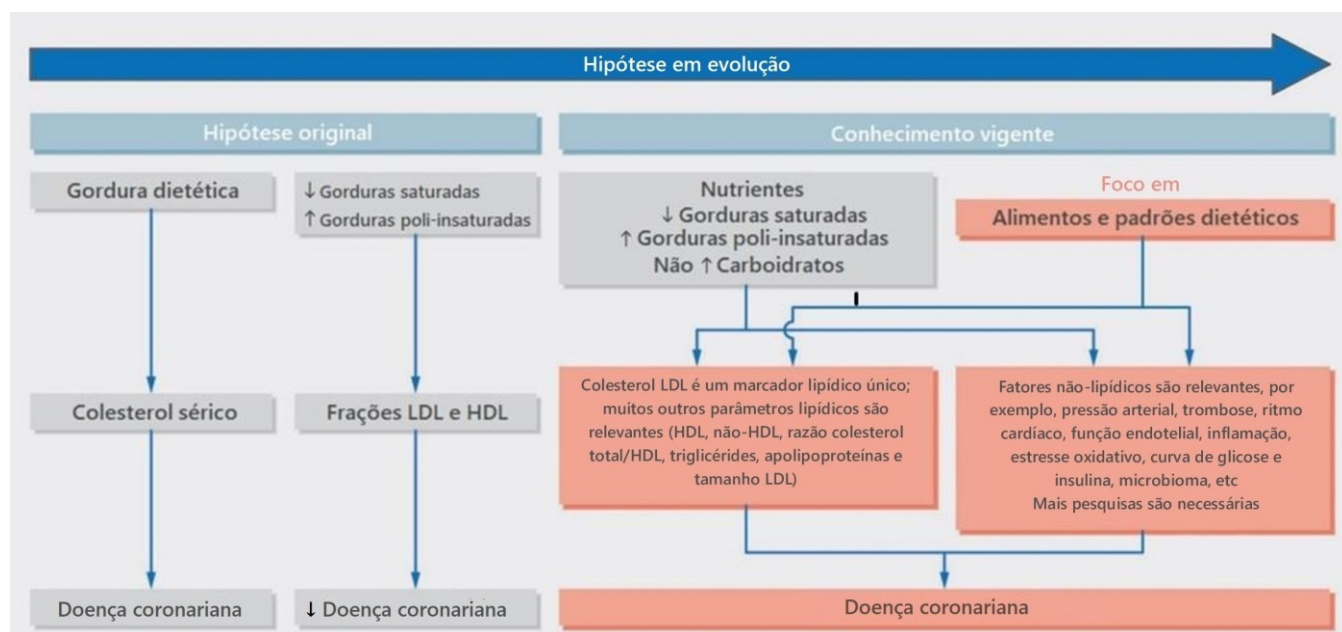
Legenda: VCT, valor calórico total; GORDAA, calorias provenientes de gordura sólida, álcool e açúcares adicionados. <sup>a</sup> Inclui frutas e sucos naturais; <sup>b</sup> Exclui sucos naturais; <sup>c</sup> Inclui leguminosas após atingir o escore máximo de Carnes, Ovos e Leguminosas; <sup>d</sup> Inclui leguminosas após atingir o escore máximo de Carnes Ovos e Leguminosas e Vegetais Totais; <sup>e</sup> Inclui gorduras mono e poliinsaturadas, óleo de sementes e óleo de peixe. <sup>1</sup> Número de porções recomendadas pelo Guia Alimentar para a População Brasileira, considerando kcal/dia. Adaptado de Previdelli et al., 2011.

Dieta rica em gorduras está associada ao maior risco de recorrência do CM (CHLEBOWSKI et al., 2006). Em 1950 hipotetizou-se que a gordura dietética afeta os níveis séricos de colesterol, podendo levar à doença coronariana. Assim, sugeriu-se a



redução das gorduras saturadas e aumento das gorduras poli-insaturadas para melhora do perfil lipídico sérico e consequente redução do risco de doença coronariana. Atualmente, permanece a recomendação da substituição do tipo de gordura na dieta levando em consideração que tal conduta não deve aumentar o consumo carboidratos, além de enfatizar a importância do padrão alimentar (FOROUHI et al., 2018) (Figura 7). A combinação de nutrientes tem maior efeito para a ocorrência de DCVs do que a maioria dos nutrientes isolados devido à importância do sinergismo alimentar (RAVERA et al., 2016).

**Figura 7.** Hipótese original e conhecimento atual sobre a relação entre dieta e doenças cardiovasculares.



Fonte: Adaptada e traduzida de Forouhi et al., 2018

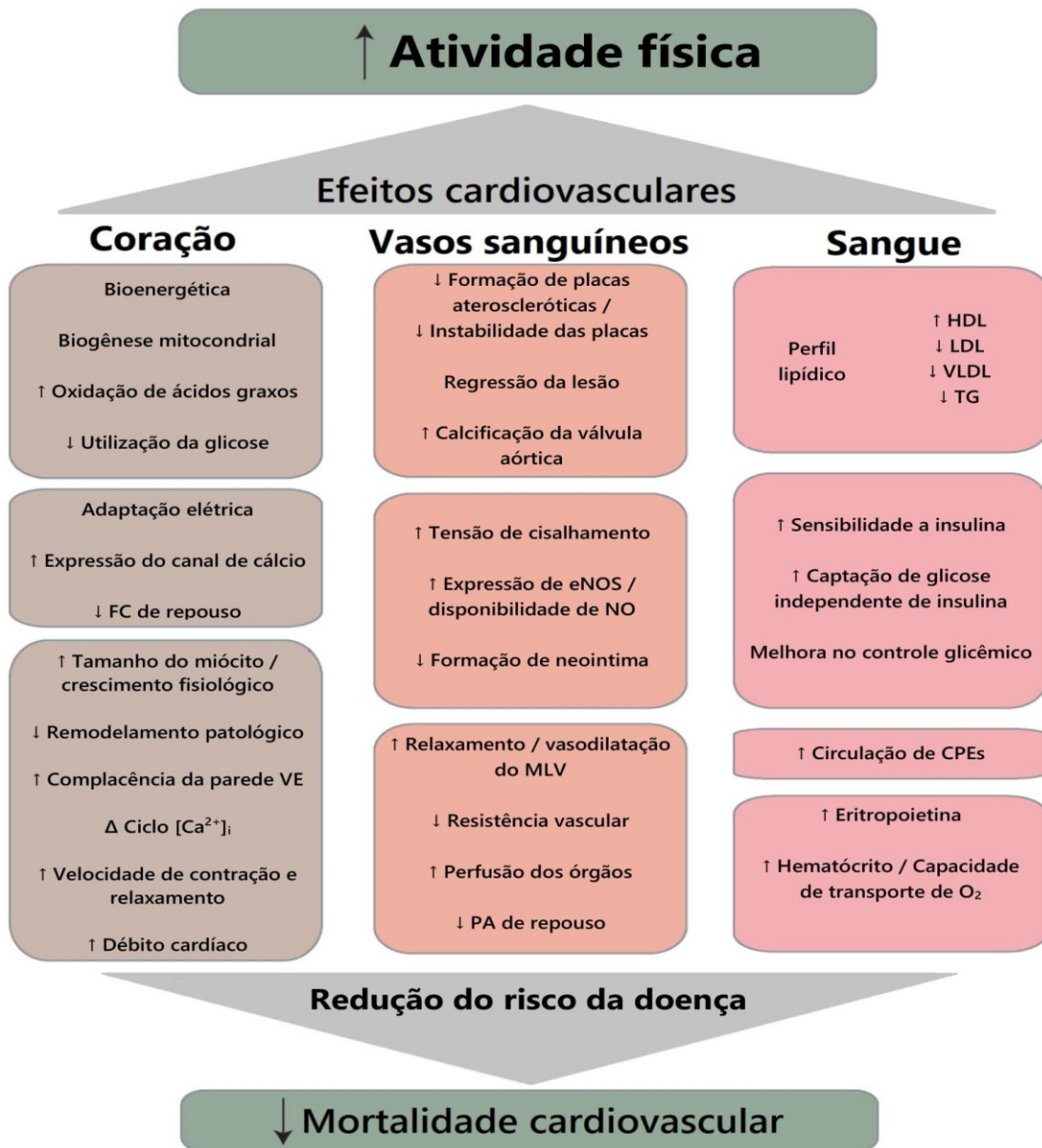
Legenda: LDL, lipoproteína de baixa densidade, HDL, lipoproteína de alta densidade.

### 3.3.3. Atividade física

O exercício físico reduz fatores de risco estabelecidos para a ocorrência das DCVs como HAS, obesidade, DM e hiperlipidemia (KOENE et al., 2016; MYERS JONATHAN, 2003). A realização de exercício físico leva à melhor bioenergética e biogênese mitocondrial, propiciando melhor oxidação de ácidos graxos e menor utilização de glicose. Além disso, há adaptação elétrica com maior expressão do canal de íons e consequente redução da frequência cardíaca. Também ocorre melhora tecidual

com aumento do tamanho do miócito e crescimento fisiológico, além de menor fibrose e remodelamento patológico. O exercício físico promove melhor complacência do ventrículo esquerdo, maior velocidade de contração e relaxamento e aumento do débito cardíaco. Nos vasos sanguíneos há redução da aterosclerose e calcificação. Também há maior disponibilidade do óxido nítrico e consequente maior vasodilatação, menor resistência vascular e queda de pressão arterial. No sangue, o exercício físico melhora o perfil lipídico e sensibilidade à insulina, aumenta células endoteliais progenitoras circulantes e eritropoietina, hematócrito e capacidade de transporte de oxigênio (Figura 8) (NYSTORIAK; BHATNAGAR, 2018).

**Figura 8.** Impacto do exercício físico na saúde cardiovascular.



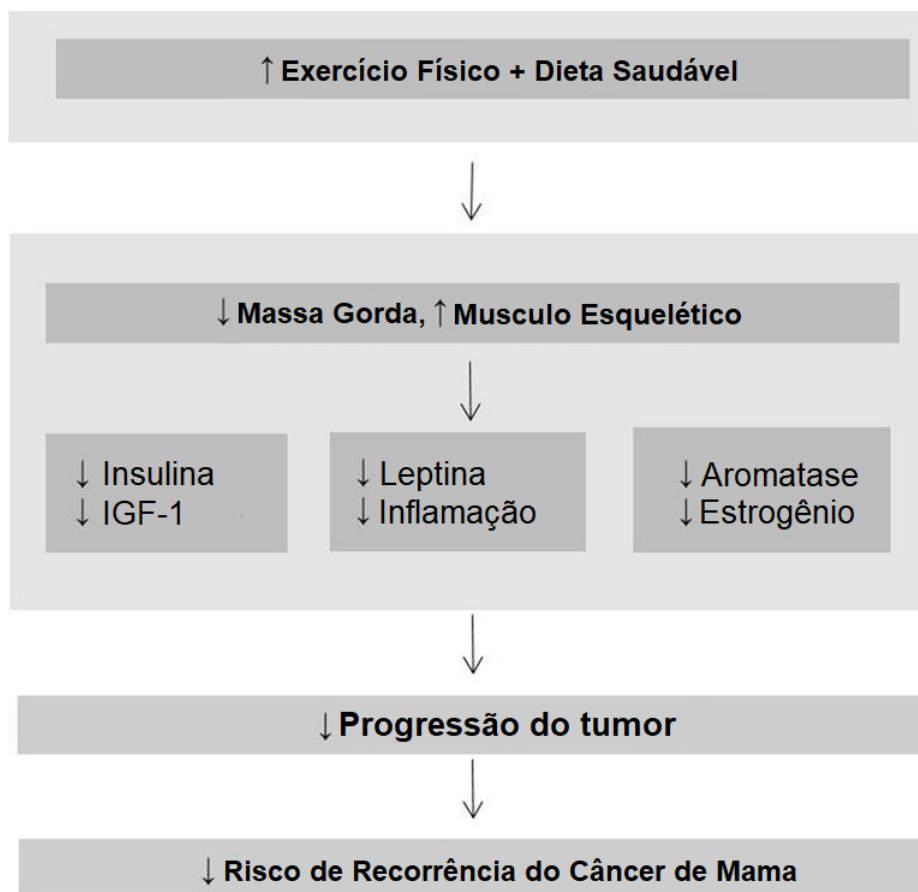
Fonte: Adaptada e traduzida de Nystoriak; Bhatnagar, 2018.

Legenda: FC, frequência cardíaca; VE, ventrículo esquerdo;  $Ca^{2+}$ , cálcio; eNOS, óxido nítrico sintase endotelial; NO, óxido nítrico; MLV, músculo liso vascular; PA, pressão arterial; HDL, lipoproteína de alta densidade; LDL, lipoproteína de baixa densidade; VLDL, lipoproteína de muito baixa densidade; TG, triglicérides; CPEs: Células endoteliais progenitoras circulantes;  $O_2$ , oxigênio.

A combinação (exercício físico e dieta com boa qualidade) promove a redução da massa gorda e o aumento da massa muscular, contribuindo com a redução da insulina, hormônio de crescimento semelhante à insulina (IGF-1), leptina, inflamação,

aromatase e estrogênio, levando ao melhor prognóstico do CM, com menor recorrência da doença (Figura 9) (DIELI-CONWRIGHT; LEE; KIWATA, 2016).

**Figura 9.** Impacto do exercício físico e dieta na recorrência do câncer de mama



Fonte: Adaptada e traduzida de Dieli-conwright; lee; kiwata, 2016.

Legenda: IGF-1: Fator de crescimento semelhante à insulina 1.

Apesar disso, há predomínio de sedentarismo entre sobreviventes ao CM (BOYLE et al., 2016). Sobreviventes ao CM sedentárias (média de 55 anos) exibiram valores de aptidão física comparáveis a indivíduos acima de 70 anos (ORTIZ et al., 2018).

### 3.4.5. Consumo de bebidas alcólicas

Em relação ao consumo de álcool e risco cardiovascular é verificada uma curva dose-efeito em forma de J com uso excessivo de álcool levando a aumento de eventos cardiovasculares e mortalidade por todas as causas e o uso leve/moderado conferindo proteção cardiovascular (O'KEEFE et al., 2018).

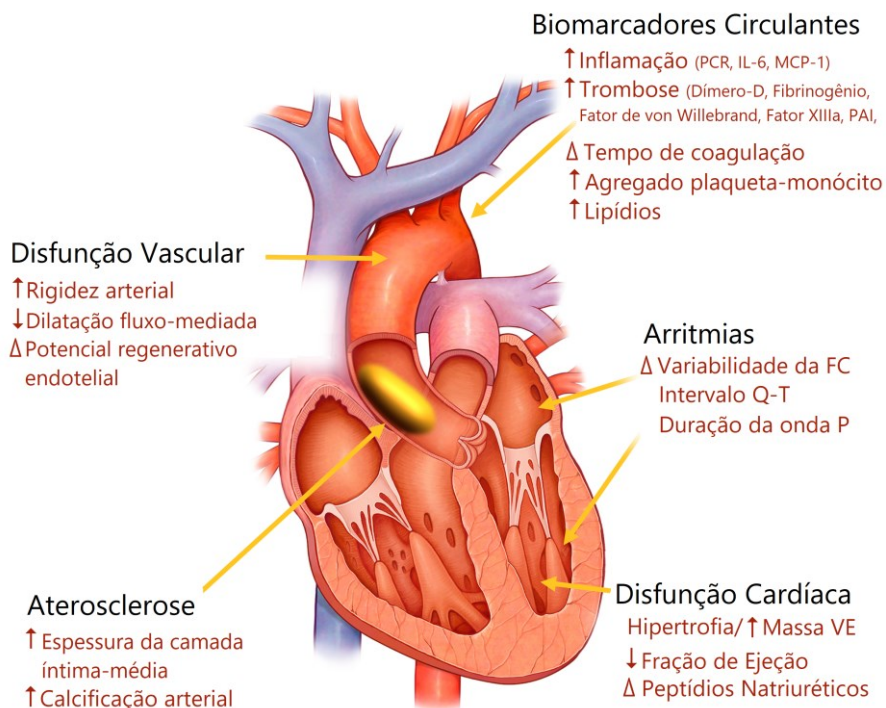
Níveis mais altos de álcool são associados a HAS, disfunção endotelial, estresse oxidativo, agregação plaquetária e trombose (PIANO, 2017). Já os potenciais mecanismos cardioprotetores do consumo leve/moderado de álcool incluem aumento do HDL e apolipoproteína A (principal componente proteico do HDL), diminuição do LDL, redução da inflamação e agregação plaquetária, aumento da sensibilidade da insulina com menor prevalência de DM, redução do infarto do miocárdio e morte celular (PIANO et al., 2017). Apesar de possíveis benefícios para a saúde cardiovascular, um estudo publicado no *The Lancet* mostrou que não há níveis seguros de álcool para a saúde geral, devendo qualquer nível de consumo ser desencorajado (BURTON; SHERON, 2018).

Quanto ao prognóstico do CM, os resultados ainda são controversos. Um estudo mostrou que o consumo de álcool não foi associado com a recorrência de CM e mortalidade de forma geral. Entretanto, especificamente para mulheres na pós-menopausa, o risco de recorrência foi aumentado entre aquelas que consumiam álcool regularmente (KWAN et al., 2013). Outro estudo mostrou ausência de associação entre consumo de álcool e sobrevida livre da doença (NEWCOMB et al., 2013).

#### **3.4.6. Tabagismo**

O tabagismo está associado com maior risco para DCVs (BANKS et al., 2019). Tal condição ocorre por diversos fatores entre eles: Aumento da inflamação, trombose, agregação plaquetária e lipídeos, alteração do tempo de coagulação, disfunção vascular com rigidez arterial e menor dilatação, aterosclerose, arritmias e disfunção cardíaca (Figura 10) (CONKLIN et al., 2019).

**Figura 10.** Efeitos negativos do tabagismo no sistema cardiovascular.



Fonte: Adaptada e traduzida de Conklin et al., 2019.

Legenda: PCR, proteína C reativa; IL-6, interleucina 6; MCP-1, proteína quimioatraente de monócitos 1; PAI, inibidor do ativador do plasminogênio; FC, frequência cardíaca; VE, ventrículo esquerdo.

O tabagismo no momento do diagnóstico do CM está associado com menor sobrevida geral e menor sobrevida livre da doença (BÉRUBÉ et al., 2014). Ainda, tabagismo ao longo da vida foi associado estatisticamente de maneira significativa a um prognóstico ruim entre as mulheres diagnosticadas com CM, com risco aumentado de recorrência dose-dependente (PIERCE et al., 2014).

Considerando que as DCVs impactam a sobrevida geral de mulheres sobreviventes ao CM, é importante avaliar a presença de fatores de risco para DCVs nestas mulheres.

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1. Geral**

Avaliar a presença e alteração de fatores de risco cardiovascular em mulheres sobreviventes ao CM durante a terapia endócrina com IA.

#### **3.2. Específicos**

- Analisar alteração do consumo alimentar, antropometria, composição corporal e perfil lipídico ao longo do estudo.
- Verificar a frequência de inadequação do consumo alimentar, antropometria, composição corporal e perfil lipídico nos três tempos do estudo.
- Verificar a presença de tratamentos cardiotoxicos, comorbidades, sedentarismo, etilismo e tabagismo nos três tempos do estudo.
- Observar o número de fatores de risco cardiovascular presentes entre as mulheres nos três tempos do estudo.

**ARTIGO: Estudo Prospectivo de Fatores de Risco para Doenças Cardiovasculares em Sobreviventes ao Câncer de Mama em Uso de Inibidores de Aromatase**



# Estudo Prospectivo de Fatores de Risco Para Doenças Cardiovasculares em Sobreviventes ao Câncer de Mama em Uso de Inibidores de Aromatase

Fernanda Silva Mazzutti<sup>1</sup>, Isis Danyelle Dias Custódio<sup>1</sup>, Mariana Tavares Miranda Lima<sup>1</sup>, Kamila Pires de Carvalho<sup>1</sup>, Taísa Sabrina Silva Pereira<sup>3</sup>, Maria del Carmen Bisi Molina<sup>4,5</sup>, Paula Philbert Lajolo Canto<sup>6</sup>, Carlos Eduardo Paiva<sup>7,8</sup>, Yara Cristina de Paiva Maia<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup> Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, 38405-320, Minas Gerais, Brasil. E-mails: fernandamazzutti@hotmail.com; isisdanyelle@yahoo.com.br; tmmariana@hotmail.com; kamila@ufu.br.

<sup>2</sup> Curso de Nutrição, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, 38405-320, Minas Gerais, Brasil.

<sup>3</sup> Curso de Nutrição, Departamento de Ciências da Saúde, University of the Americas Puebla. Cholula, 72810, Puebla, México. E-mail: taisa.sabrina@hotmail.com

<sup>4</sup> Programa de Pós-Graduação em Nutrição e Saúde, Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória, 29047-105, Espírito Santo, Brasil. E-mail: mdmolina@uol.com.br

<sup>5</sup> Curso de Nutrição, Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória, 29047-105, Espírito Santo, Brasil.

<sup>6</sup> Departamento de Oncologia Clínica, Hospital de Clínicas, Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, 38405-320, Minas Gerais, Brasil. E-mail: pplajolo@uol.com.br

<sup>7</sup> Departamento de Oncologia Clínica, Programa de Pós-Graduação em Oncologia, Barretos, 14784-400, São Paulo, Brasil. E-mail: drcarlosnap@gmail.com

<sup>8</sup> Grupo de Pesquisa em Cuidado Paliativo e Qualidade de Vida (GPQual), Fundação Pio XII – Hospital do Câncer de Barretos, Barretos, 14784-400, São Paulo, Brasil.

\* Autor correspondente: yara.maia@ufu.br (YCPM); tel: +55(34)3225-8628.

**Resumo:** Considerando o risco aumentado de doenças cardiovasculares (DCVs) em sobreviventes ao câncer de mama (CM), objetivou-se avaliar a presença de fatores de risco para DCVs (quimioterapia com antraciclina, radioterapia, comorbidades, dieta inadequada, excesso de peso corporal, adiposidade abdominal, etilismo, tabagismo, sedentarismo e perfil lipídico alterado) em mulheres durante a terapia endócrina com Inibidores de Aromatase (IA). Trata-se de um estudo prospectivo, com tempo de seguimento de 24 meses e avaliações em três tempos, denominados T0, período inicial do seguimento; T1, período intermediário, correspondendo a 12 meses após T0; e T2, período final do seguimento, correspondendo a 24 meses após T0. O consumo alimentar foi avaliado por meio de três Recordatórios Alimentares de 24 horas em cada tempo, e sua análise qualitativa foi realizada pelo cálculo do Índice de Qualidade da Dieta Revisado (IQD-R). Para avaliação de biomarcadores (colesterol total, lipoproteína de baixa densidade - LDL, lipoproteína de alta densidade - HDL, colesterol não HDL e triglicérides)

relacionados ao risco cardiovascular, amostras de sangue venoso foram coletados. A maioria das pacientes foi submetida a quimioterapia com antraciclina (60,9%) e radioterapia (84,3%). Observou-se predomínio de inadequação dos grupos alimentares do IQD-R, exceto grupo de óleos, além do consumo inadequado de gorduras totais, saturadas, monoinsaturadas e fibras nos três tempos. Verificamos que o Índice de Massa Corporal não alterou ao longo dos três tempos, mas houve predomínio de inadequação (T0 = 60,7%; T1=64,6%; T2=65,8%). Observou-se aumento da circunferência da cintura ( $p=0,027$ ) e relação cintura-estatura ( $p=0,029$ ) entre T0 e T1, com inadequação em todos os tempos. Quanto aos dados bioquímicos, houve redução do colesterol total ( $p=0,013$ ), LDL ( $p=0,010$ ) e colesterol não-HDL ( $p=0,004$ ) de T1 para T2. Observou-se alta porcentagem de hipertensão arterial sistêmica (T0 = 56,2%; T1 = 58,5%; T2 = 55,3%) e sedentarismo (T0 = 59,6; T1 = 47,7%; T2 = 57,9%) ao longo do estudo. Não houve mulheres etilistas nos três tempos do estudo. Quanto à quantidade de fatores de risco, foi visto que a maioria das mulheres apresentou entre 6 a 10 fatores de risco para DCVs. **Conclusão:** Apesar de não serem etilistas e terem apresentado melhora do perfil lipídico, a maioria das mulheres apresentou uma quantidade preocupante de fatores de risco para DCVs em todos os tempos do estudo. Assim, reforça-se a necessidade de promover práticas alimentares mais saudáveis e incentivo à prática de atividade física em sobreviventes ao CM em uso de IA.

Palavras-chave: Sobreviventes de Câncer; Neoplasias da Mama; Doenças Cardiovasculares; Inibidores de Aromatase; Consumo de Alimentos; Composição Corporal; Antropometria; Biomarcadores.

## 1. Introdução

As mulheres sobreviventes ao câncer de mama (CM) apresentam maior risco de mortalidade por doenças cardiovasculares (DCVs) quando comparadas àquelas não diagnosticadas com a doença [1]. Tal condição pode ocorrer devido à maior prevalência de fatores de risco para DCVs, como dislipidemia, adiposidade abdominal, hipertensão arterial sistêmica (HAS) e diabetes mellitus (DM) nas mulheres que já tiveram o CM em relação às que não tiveram a doença [2,3]. Além disso, os tratamentos antineoplásicos como quimioterapia (QT) com antraciclina, radioterapia, terapia direcionada com trastuzumabe e terapia endócrina podem levar à cardiotoxicidade [4,5].

A terapia endócrina é indicada para mulheres diagnosticadas com tumor positivo para receptor hormonal, com o objetivo de reduzir a recorrência e a mortalidade por CM [6,7]. Dentre os fármacos utilizados nesse tratamento encontram-se os Inibidores de Aromatase (IA) que, apesar de uma maior eficácia nas mulheres na pós-menopausa [8,9], estão associados ao maior risco de doenças vasculares, infarto do miocárdio e angina [10,11]. Uma possível explicação é devido ao fármaco reduzir os níveis de estrógenos, sendo estes hormônios relacionados à proteção cardiovascular [12]. Um estudo mostrou que 80% das mulheres com indicação para terapia endócrina com IA possuem risco previsto de DCVs igual ou superior ao risco de recorrência do CM [13].

A adoção de uma dieta com melhor qualidade está associada à diminuição da incidência e mortalidade por CM [14] e DCVs [15,16]. Semelhantemente, ressalta-se a importância do controle de peso corporal, sendo a obesidade e a adiposidade abdominal associadas ao maior risco de DCVs em sobreviventes ao CM [17]. A atividade física, por sua vez, melhora a capacidade cardiorrespiratória e reduz fatores de risco para DCVs, como alterações na pressão arterial sistólica e excesso de peso corporal [18]. Além de contribuir com o menor risco cardiovascular, a prática de atividade física, o controle do peso corporal, bem como o consumo alimentar saudável contribuem positivamente para o melhor prognóstico do CM [19].

Ainda, quanto ao perfil lipídico sérico, observa-se que elevações do colesterol total, lipoproteína de alta densidade (LDL) e/ou redução da lipoproteína de alta densidade estão associadas com aumento de aterosclerose, acidente vascular encefálico e ataque cardíaco [20]. Além disso, o tabagismo aumenta o risco de praticamente todos os tipos de DCVs [21], associando-se a maiores níveis de inflamação e a piores medidas subclínicas de aterosclerose [22]. Indivíduos que cessam o fumo apresentam menor risco de mortalidade por DCVs, após 5 a 10 anos [23], além de menor risco de mortalidade por CM [24]. O consumo de álcool, por sua vez, em altas doses, leva ao aumento do risco cardiovascular [25], não sendo conclusivo o efeito do seu consumo quanto ao prognóstico do CM [26].

Dado o exposto, este estudo prospectivo teve como objetivo avaliar a presença de fatores de risco para DCVs e sua alteração ao longo do tempo em mulheres sobreviventes ao CM em terapia endócrina com IA.

## 2. Metodologia

### 2.1. Desenho do estudo e aspectos éticos

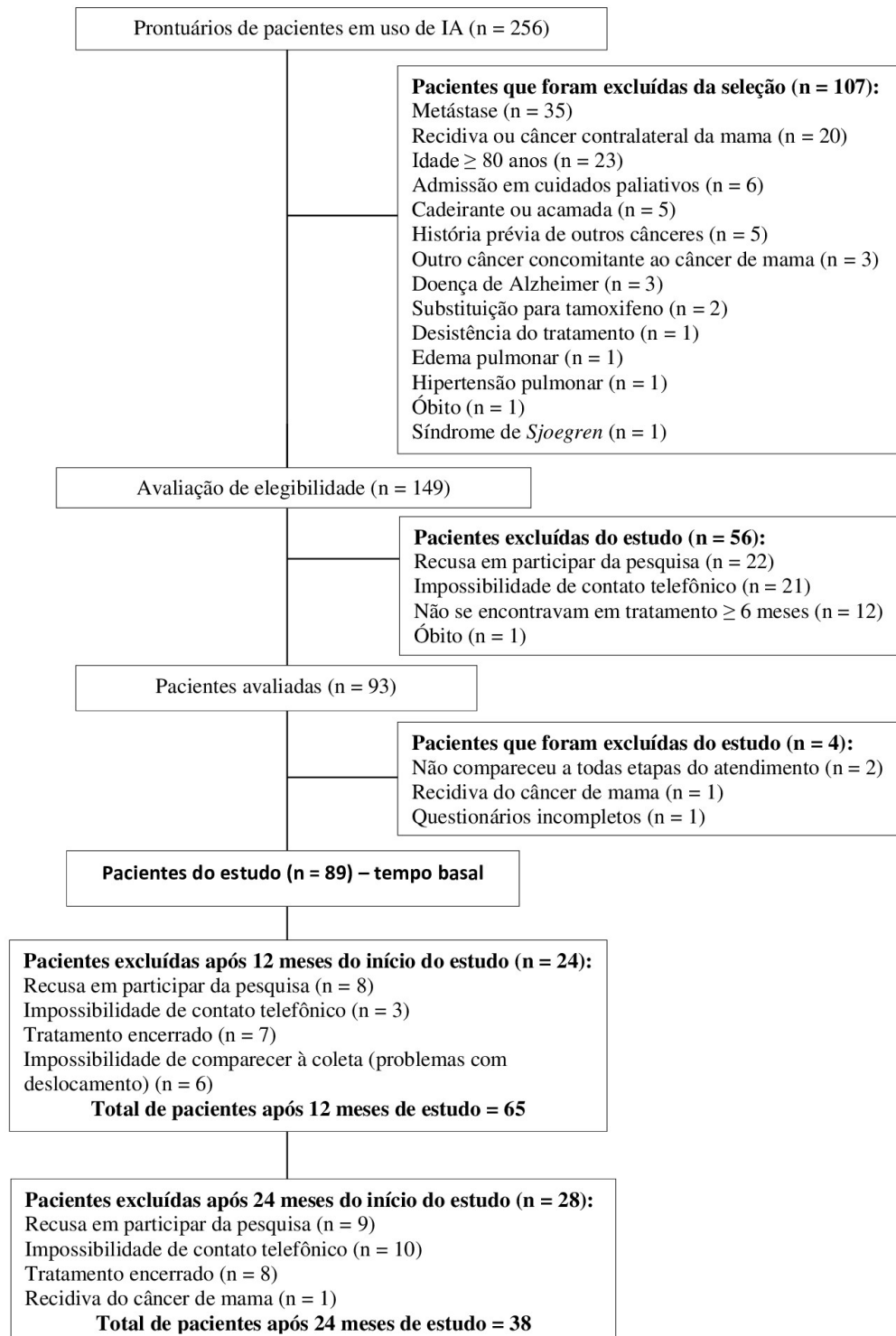
Trata-se de um estudo prospectivo realizado no período de janeiro de 2016 a agosto de 2018 com mulheres sobreviventes ao CM em terapia endócrina com IA, atendidas no Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia (HC/UFU). O tempo de seguimento foi de 24 meses e as avaliações foram realizadas em três tempos, denominados T0, período inicial do seguimento; T1, período intermediário, correspondendo a 12 meses após T0; e T2, período final do seguimento, correspondendo a 24 meses após T0.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos (nº 1.331.949/15, nº do parecer 2.821.752) e está em conformidade com os princípios e normas éticas da Declaração de Helsinque e da Resolução CNS 466/12.

### 2.2. Tamanho amostral e critérios de inclusão e exclusão

O recrutamento das participantes e critérios de exclusão estão descritos na Figura 1. Para as análises de porcentagem de inadequação e quantidade dos fatores de risco para DCVs foram consideradas todas as mulheres que participaram de cada tempo do estudo (T0: n = 89; T1: n = 65; T2: n = 38).

Para as análises prospectivas do estudo foram consideradas as 38 mulheres que participaram dos três tempos do seguimento. Para o cálculo do tamanho amostral de um grupo de indivíduos e três medições foi utilizado o *software* G\* Power versão 3.1 [27] e um total de 28 mulheres foi requerido em cada grupo, considerando teste F ANOVA de medidas repetidas com tamanho do efeito intermediário de 0,25, nível alfa de 0,05 e poder do teste de 80%. Foram recrutadas mulheres no início, meio e final do tratamento do IA sendo as análises estatísticas ajustadas por esta variável.



**Figura 1.** Diagrama reportando o número de mulheres recrutadas e selecionadas no estudo.

### 2.3. Dados clínicos, sociodemográficos e de estilo de vida

Para a realização da caracterização da população por meio da análise de prontuário (T0) obteve-se dados sobre o tipo de cirurgia, radioterapia e QT prévias, subtipo do tumor, estadiamento clínico, grau histológico, positividade dos receptores hormonais, subtipo

molecular e tempo de uso de IA. A radioterapia e QT com antraciclina foram contabilizadas como fator de risco cardiovascular. Também, por meio de entrevista (T0, T1 e T2), foram obtidos dados pessoais, de comorbidades e socioeconômicos, tais como idade, escolaridade, renda e raça autorreferidas; presença ou não de DM e HAS autorreferidas; além dos dados de estilo de vida, como tabagismo (fumantes ou não fumantes), consumo de álcool (etilismo ou não) e sedentarismo (sedentarismo ou não). Para ser considerada etilista, o consumo deveria ser de pelo menos 1 dose (10 gramas de álcool) de qualquer bebida alcoólica com frequência diária ou superior a 3 dias por semana. Ressalta-se que a raça e escolaridade foram avaliadas apenas em T0, diferentemente das demais variáveis, por serem características que não sofreriam modificação.

#### 2.4. Dados antropométricos

Foram aferidos peso, altura, circunferências da cintura (CC) e do quadril (CQ). Uma balança mecânica (modelo P-150C; Líder Balanças, São Paulo, Brasil) foi utilizada para mensurar o peso (kg), com sensibilidade de 100g; para estatura (cm) foi utilizado estadiômetro vertical com escala de precisão de 1mm (modelo P-150C; Líder Balanças, São Paulo, Brasil); e, para as circunferências (cm) foi utilizada uma fita métrica flexível e inelástica. Todas as medidas foram aferidas seguindo protocolo específico [28].

A CC foi classificada de acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS) [29], considerando os seguintes pontos de corte: Risco cardiovascular aumentado ( $>80$  cm) e risco cardiovascular muito aumentado ( $> 88$  cm). O Índice de Massa Corporal (IMC) foi calculado dividindo o peso pela altura ao quadrado ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) e classificado segundo as faixas recomendadas para a população adulta (idade  $> 18$  anos e  $< 60$  anos) (sem excesso de peso até  $24,9 \text{ kg}/\text{m}^2$  e excesso de peso  $\geq 25 \text{ kg}/\text{m}^2$ ) [29] e idosa ( $\geq 60$  anos) (sem excesso de peso até  $26,9 \text{ kg}/\text{m}^2$  e excesso de peso  $\geq 27 \text{ kg}/\text{m}^2$ ) [30]. A relação cintura-quadril (RCQ) e relação cintura-estatura (RCE) foram obtidas para avaliar ocorrência de obesidade abdominal e classificadas, respectivamente, de acordo com a OMS (risco para complicações metabólicas  $\geq 0,85$ ) [29] e segundo Ashwell e Hsieh (excesso de gordura abdominal  $\geq 0,5$ ) [31]. Também para avaliar a gordura abdominal foi calculado o Índice de Conicidade, cuja fórmula inclui dados de CC, peso e altura [32].

A bioimpedância elétrica tetra polar horizontal (BIA) (*Biodynamics*, modelo 450) foi utilizada para avaliar a composição corporal, segundo o protocolo de Cômido e colaboradores [33]. As participantes foram orientadas quanto ao preparo do teste [34].

#### 2.5. Dados bioquímicos

O sangue venoso foi coletado no momento da entrevista após jejum noturno e sob condições padrão para análise do colesterol total (risco  $\geq 240 \text{ mg}/\text{dL}$ ), lipoproteína de baixa densidade (LDL) (risco  $> 160 \text{ mg}/\text{dL}$ ), lipoproteína de alta densidade (HDL) (risco  $< 40 \text{ mg}/\text{dL}$ ), colesterol não-HDL (risco  $> 160 \text{ mg}/\text{dL}$ ) e triglicérides (TG) ( $\text{mg}/\text{dL}$ ) (risco  $> 200 \text{ mg}/\text{dL}$ ). As coletas ocorreram em T1 e T2 e os pontos de corte foram baseados nas diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia [35].

Combinando os dados antropométricos e bioquímicos foram obtidas as seguintes medidas: Índice de Adiposidade Visceral (VAI), que foi calculado utilizando CC (cm), IMC ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ), TG (mmol/L) e HDL (mmol/L) [36]; e Produto de Acumulação Lipídica, calculado a partir dos dados de CC (cm) e TG (mmol/L) [37]. Tais variáveis não apresentam pontos de corte estabelecidos para risco cardiovascular.

## 2.6. Dados dietéticos

Nutricionistas devidamente capacitados coletaram informações do consumo alimentar por meio de Recordatórios Alimentares de 24 horas (R24H). Em cada momento da coleta de dados (T0, T1 e T2) foram aplicados três 24HR não consecutivos, sendo um referente a dia de final de semana, para melhor refletir os hábitos alimentares das participantes, totalizando nove 24HR durante o estudo. O primeiro R24H foi aplicado presencialmente e os demais via telefone, seguindo a técnica utilizada no estudo Vigitel [38]. A partir dos R24H, o consumo foi avaliado quantitativamente por meio do *software Nutrition Data System for Research* (NDSR). Os seguintes nutrientes foram avaliados quanto ao risco cardiovascular: Fibras totais (risco < 25 g sendo que, desse total, fibra solúvel < 6 g), gorduras totais (risco > 30% do Valor Calórico Total - VCT), gorduras saturadas (risco > 7% VCT), gorduras poli-insaturadas (risco < 6 ou > 10% VCT), gorduras monoinsaturadas (risco < 15 ou > 20% VCT), colesterol (risco > 300 mg/dia), sódio (risco > 2300 mg/dia), ômega 3 (risco < 1 g/dia) e relação ômega 6 e 3 (risco > 5:1). Os pontos de corte citados constam na I Diretriz sobre o consumo de gorduras e saúde cardiovascular [39], exceto para sódio, o qual foi avaliado segundo as recomendações do Institute of Medicine [40].

Para verificar o consumo alimentar ao longo do tempo, devido à variabilidade intrínseca do consumo alimentar, os dados foram deatenuados, ou seja, corrigidos pelas variabilidades inter e intraindividual, seguindo metodologia de Nusser e colaboradores [41], com uso do *software* PC-Side (*Department of Statistics, Iowa State University, Iowa, USA*), obtendo-se uma estimativa do consumo individual de energia e nutrientes. Posteriormente, como recomendado por Willet, Howe e Kushi [42], a fim de corrigir as estimativas de nutrientes, estes foram ajustados por método residual pela energia média da amostra, utilizando o *software IBM SPSS Statistics*, versão 21.0 para Windows (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA). Porém, para contabilizar o risco cardiovascular individual a partir do consumo dos nutrientes foram utilizados os dados apenas deatenuados, sem ajuste pela energia, para não ocorrer subestimação.

### 2.6.1. Índice de Qualidade da Dieta Revisado

A avaliação qualitativa da dieta foi realizada pelo Índice de Qualidade da Dieta Revisado (IQD-R), proposto por Previdelli et al. [43], o qual inclui os seguintes componentes alimentares: Frutas Totais (frutas e sucos de frutas naturais); Frutas Integrais (exclui sucos de frutas); Vegetais Totais (inclui leguminosas após ter sido atingida pontuação máxima para carnes, ovos e leguminosas); Vegetais Verde-escuros, Alaranjados e Leguminosas (vegetais VAL; incluindo leguminosas após atingida pontuação máxima dos grupos de carnes, ovos e leguminosas, e de vegetais totais); Cereais Totais (inclui cereais, raízes e tubérculos); Cereais Integrais; Leite e Derivados (inclui leite e derivados, além de bebidas à base de soja); Carnes, Ovos e Leguminosas; Óleos (inclui gorduras mono e poli-insaturadas, óleos de oleaginosas e gordura de peixe); Gordura Saturada; Sódio; e GORD\_AA (calorias provenientes de gorduras *trans* e saturada, álcool e açúcar de adição). Para óleo de cocção, foi padronizado 5 gramas por 100 gramas de preparação.

Os dados em medidas caseiras dos R24H foram convertidos em unidades de medida (gramas ou mililitros) pela Tabela para Avaliação de Consumo Alimentar em Medidas Caseiras [44], e estes foram inseridos em planilha específica, desenvolvida no programa Microsoft Excel®, para cálculo do número de porções e da pontuação total e por componente alimentar do Índice.

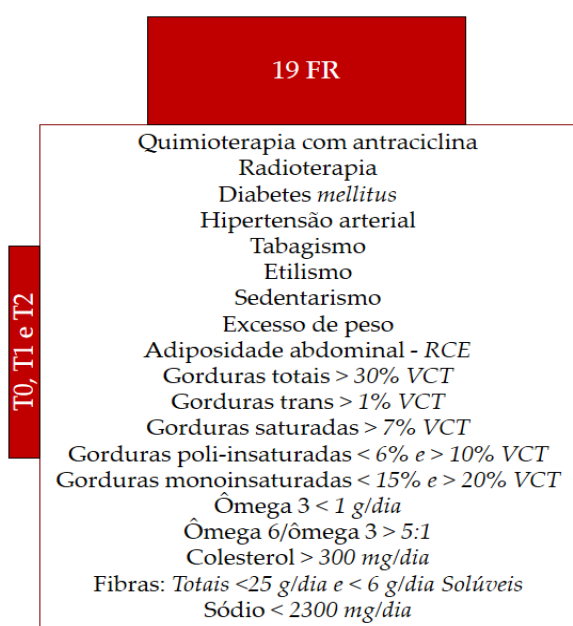
O número de porções diárias foi ajustado por 1.000 kcal/dia. Assim, foram calculadas as pontuações de cada componente alimentar e a pontuação total do Índice. Os critérios para estabelecer as pontuações mínimas, intermediárias e máximas para a maioria dos componentes

consideram o número de porções diárias recomendadas pelo Guia Alimentar para a População Brasileira [45]. Já para componentes como gordura saturada, sódio e GORD\_AA, quanto maior a ingestão, menor a pontuação atribuída. A pontuação máxima é de 100 pontos para o IQD-R total. Para componentes individuais, as pontuações podem variar de zero (mínimo) a 5, 10 ou 20 (máximo), dependendo do grupo de alimentos. Detalhes sobre o cálculo da pontuação do IQD-R estão presentes na figura do artigo de Lima et al. [46]. Para o cálculo da porcentagem de inadequação foi analisado quantas mulheres não atingiram a pontuação máxima de cada componente do IQD-R.

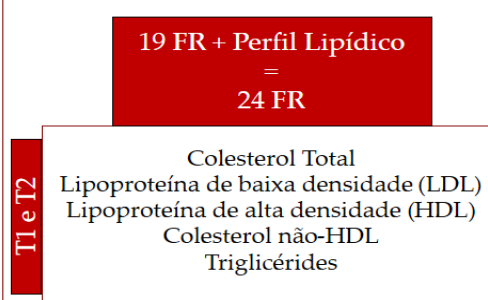
## 2.7. Fatores de Risco Cardiovascular

Foi avaliada a quantidade de fatores de risco para DCVs. Ressalta-se que foram incluídos nestas análises os fatores de risco com pontos de corte pré-estabelecidos. Utilizou-se 2 métodos (análises 1 e 2) para fazer a contagem por participante em cada tempo, sendo que todos os fatores tiveram o mesmo peso. Na análise 1 foram considerados 19 fatores de risco (QT com antraciclina, radioterapia, DM, HAS, tabagismo, etilismo, sedentarismo, excesso de peso, adiposidade abdominal avaliada pela RCE, consumo inadequado de gorduras totais, trans, saturadas, poli-insaturadas, monoinsaturadas, ômega 3, relação ômega 6 e 3, colesterol, fibras e sódio) contabilizados nas mulheres dos três tempos (T0: n = 89; T1: n = 65; T2: n = 38). Já na análise 2 foram considerados 24 fatores de risco (todas as variáveis consideradas na análise 1 somadas as variáveis do perfil lipídico: colesterol total, LDL, HDL, colesterol não HDL e TG) contabilizados em T1 (n = 50) e T2 (n = 30), excluindo-se as mulheres em uso de medicamento para colesterol. O T0 não foi incluído na análise 2 pois não houve avaliação do perfil lipídico sérico. Após a contagem foi verificada a porcentagem de mulheres em cada faixa de quantidade de fatores de risco para DCVs. Para a análise 1 (19 variáveis) foram consideradas as seguintes faixas: 0; até 5; até 10; e acima de 10 fatores de risco. Para a análise 2 (24 variáveis) foram consideradas as seguintes faixas: 0; até 5; até 10; até 15; e acima de 15 fatores de risco. Também foi avaliada a quantidade de fatores dietéticos inadequados dentre os 10 contabilizados em cada tempo (T0: n = 89; T1: n = 65; T2: n = 38).

### Análise 1



### Análise 2



**Figura 2.** Fatores de risco para doenças cardiovasculares contabilizados por participante nos tempos do estudo: Análise 1 (T0, T1 e T2) e Análise 2 (T1 e T2).

Legenda: FR, Fator de Risco; RCE, Relação Cintura-Estatura; VCT, Valor Calórico Total da Dieta.

## 2.8. Análise Estatística

Foi realizada a análise descritiva com apresentação do tamanho amostral e porcentagem. As Equações de Estimativas Generalizadas (GEE) foram utilizadas para comparar os valores médios das variáveis ao longo do tempo, ajustando os modelos por variáveis como idade, renda, escolaridade e tempo de uso de IA. O perfil lipídico também foi ajustado por uso de medicamento para colesterol. Para as análises prospectivas e porcentagem de inadequação dos componentes do IQD-R foram consideradas as 38 mulheres que participaram de todos os tempos do estudo. Já para a porcentagem de inadequação e quantidade de fatores de risco para DCVs foram consideradas todas as mulheres participantes de cada tempo do estudo (T0 = 89; T1 = 65; T2 = 38; e T3 = 30 para as análises com variáveis do perfil lipídico).

Todas as análises estatísticas foram realizadas no *software IBM SPSS Statistics* versão 21.0, considerando intervalos de confiança (IC) de 0,95 e  $p < 0,05$ .

## 3. Resultados

### 3.1. Caracterização da Amostra

A Tabela 1 apresenta as características sociodemográficas e clínicas das 89 mulheres sobreviventes ao CM em uso de IA considerando o tempo basal (T0). A maioria das pacientes foi submetida aos seguintes tratamentos cardiotoxicos: quimioterapia com antraciclina (63,2%) e radioterapia (84,2%).



**Tabela 1.** Características sociodemográficas e clínicas de mulheres sobreviventes ao câncer de mama em terapia endócrina com Inibidores de Aromatase no primeiro tempo do estudo (T0) em um hospital universitário de Uberlândia, Minas Gerais, Brasil, 2016-2018. (n = 89).

Variável	Mediana (p25-p75) ou n (%)
Idade (anos)	65 (58,5-69,5)
Escolaridade	
<b>Analfabeto</b>	2 (2,2)
<b>Ensino fundamental incompleto</b>	42 (47,2)
<b>Ensino fundamental completo</b>	10 (11,2)
<b>Ensino Médio incompleto</b>	7 (7,9)
<b>Ensino Médio completo</b>	14 (15,7)
<b>Curso Técnico</b>	1 (1,1)
<b>Nível superior</b>	8 (9,0)
<b>Pós-graduação</b>	5 (5,6)
Renda Familiar (salários mínimos)	
½ a 1	2 (2,2)
1 a 2	41 (46,1)
2 a 3	10 (11,2)
3 a 4	21 (23,6)
> 4	15 (16,9)
Raça	
<b>Branca</b>	43 (48,3)
<b>Parda</b>	39 (43,8)
<b>Negra</b>	6 (6,7)
<b>Amarela</b>	1 (1,1)
Tipo de cirurgia	
<b>Quadrantectomia</b>	51 (57,3)
<b>Mastectomia</b>	38 (42,7)
Radioterapia	75 (84,3)
Quimioterapia	
<b>Adjuvante</b>	53 (59,6)
<b>Neoadjuvante</b>	15 (16,9)
Protocolo Quimioterapia	
<b>Com Antraciclina</b>	53 (60,9)
<b>Sem Antraciclina</b>	34 (39,1)
Subtipo do tumor	
<b>Ductal invasivo</b>	86 (96,6)
<b>Lobular invasivo</b>	3 (3,4)
Estadiamento clínico	
<b>I</b>	26 (29,2)
<b>II</b>	48 (53,9)
<b>III</b>	13 (14,6)
<b>NR</b>	2 (2,2)
Grau histológico	
<b>G1</b>	14 (15,7)
<b>G2</b>	66 (74,2)
<b>G3</b>	5 (5,6)
<b>NR</b>	4 (4,5)
Receptor de Estrogênio Positivo	85 (95,5)
Receptor de Progesterona Positivo	76 (85,4)
HER-2 Negativo	71 (79,8)
Subtipo molecular	
<b>Luminal A</b>	30 (33,7)
<b>Luminal B</b>	54 (60,7)
<b>NR</b>	5 (5,6)
Tempo mediano de uso IA (em meses)	29,53 (18,1-41,8)
Suplementação de Vitamina D	12 (13,5)

NR: Não Relatado; G1: Tumor bem diferenciado (baixo grau); G2: Tumor moderadamente diferenciado (grau intermediário); G3: Tumor mal diferenciado (alto grau).

### 3.2. Análise de alteração do IQD-R e de fatores de risco para DCVs ao longo do tempo

A comparação da média do escore total do IQD-R entre os três tempos não mostrou diferença estatisticamente significativa (T0 = 61,74; T1 = 61,02; T2 = 59,12 pontos,  $p = 0,180$ , Tabela 2). Para a análise dos componentes do IQD-R, houve aumento estatisticamente significativo do consumo do grupo Carnes, Ovos e Leguminosas de T0 para T1 e T2 ( $p = 0,006$ ) identificada pelo *post hoc*. Também houve aumento do consumo do grupo Óleos entre T1 e T2 ( $p = 0,006$ ). Para os outros componentes do IQD-R, não foi detectada nenhuma modificação estatisticamente significativa. Entretanto, observou-se uma média de consumo muito abaixo da pontuação máxima recomendada para os grupos Vegetais Verde-escuros, Alaranjados e Leguminosas (T0 = 2,50; T1 = 2,78; T2 = 2,50 pontos), Cereais Integrais (T0 = 0,61; T1 = 0,44; T2 = 0,67 pontos), Leite e Derivados (T0 = 4,71; T1 = 3,89; T2 = 3,85 pontos) e Sódio (T0 = 3,67; T1 = 3,14; T2 = 3,15 pontos) (Tabela 2).

Em relação à análise quantitativa de nutrientes relacionados ao risco cardiovascular, observou-se que o consumo de fibras totais não se alterou ao longo do tempo ( $p = 0,181$ ), mas houve redução de fibras solúveis em T2 ( $p < 0,001$ ). Houve menor consumo de gorduras totais, poli-insaturadas e monoinsaturadas em T1 e T2 do que em T0 ( $p < 0,001$ , para todos). Houve redução do consumo de gorduras saturadas e colesterol, além do aumento do consumo de sódio ( $p < 0,001$ , para todos), em T2. Quanto ao ômega 3 observou-se aumento em T2 ( $p = 0,030$ ) e, em contrapartida, houve redução do consumo de ômega 6 de T0 para T1 e T2 ( $p = 0,001$ ) (Tabela 3).

Quanto aos dados antropométricos, verificou-se aumento da CC e da RCE entre T0 e T1 ( $p = 0,027$  e  $p = 0,029$ , respectivamente). Além disso, houve diferença estatisticamente significativa do IC ( $p = 0,035$ ), mas não foi detectada no *post-hoc*. Em relação aos resultados bioquímicos, identificou-se redução do colesterol total, LDL ( $p = 0,001$  para ambos) e colesterol não-HDL ( $p = 0,004$ ) em T2 (Tabela 4).

**Tabela 2.** Escores do Índice de Qualidade da Dieta Revisado (IQD-R) e de seus componentes de mulheres sobreviventes ao câncer de mama em terapia endócrina com Inibidores de Aromatase ao longo dos três tempos do estudo (T0, T1 e T2) em um hospital universitário de Uberlândia, Minas Gerais, Brasil, 2016-2018. (n = 38).

Grupo IQD-R	Pontuação Mínima – Máxima	T0	T1	T2	p-valor
		Média ± EP	Média ± EP	Média ± EP	
Frutas Totais	0 – 5	2,66 ± 0,24	2,97 ± 0,24	2,72 ± 0,27	0,492
Frutas Integrais	0 – 5	2,90 ± 0,27	3,23 ± 0,24	2,91 ± 0,31	0,379
Vegetais Totais	0 – 5	3,57 ± 0,19	3,65 ± 0,17	3,65 ± 0,15	0,920
Vegetais Verde-escuros, Alaranjados e Leguminosas	0 – 5	2,50 ± 0,22	2,78 ± 0,20	2,50 ± 0,23	0,484
Cereais Totais	0 – 5	4,45 ± 0,90	4,45 ± 0,11	4,38 ± 0,10	0,775
Cereais Integrais	0 – 5	0,61 ± 0,17	0,44 ± 0,17	0,67 ± 0,18	0,322
Leite e Derivados	0 – 10	4,71 ± 0,48	3,89 ± 0,44	3,85 ± 0,37	0,108
Carnes, Ovos e Leguminosas	0 – 10	7,52 ± 0,32 <sup>a</sup>	8,61 ± 0,21 <sup>b</sup>	7,79 ± 0,24 <sup>b</sup>	<b>0,005</b>
Óleos	0 – 10	9,71 ± 0,14 <sup>a,b</sup>	9,51 ± 0,19 <sup>a</sup>	9,91 ± 0,87 <sup>b</sup>	<b>0,006</b>
Gorduras Saturadas	0 – 10	6,45 ± 0,39	6,14 ± 0,42	5,88 ± 0,46	0,582
Sódio	0 – 10	3,67 ± 0,33	3,14 ± 0,30	3,15 ± 0,31	0,112
GORD_AA	0 – 20	12,99 ± 0,67	12,22 ± 0,71	11,71 ± 0,79	0,218
Escore Total	0 – 100	61,74 ± 1,52	61,02 ± 1,38	59,12 ± 1,26	0,180

T0, Período inicial do seguimento; T1, Período intermediário, correspondendo a 12 meses após T0; T2, Período final do seguimento, correspondendo a 24 meses após T0; EP, erro padrão; IQD-R, Índice de Qualidade da Dieta Revisado; GORD\_AA, calorias provenientes de gorduras sólidas, álcool e açúcares adicionados. Equações de Estimação Generalizadas (GEE). Dados ajustados por idade, escolaridade, renda e tempo de terapia endócrina. Comparações *post-hoc*: Sidak Sequencial. As letras diferentes representam as diferenças entre os tempos detectadas pelo *post-hoc*.

**Tabela 3.** Variação da ingestão de energia e nutrientes de mulheres sobreviventes ao câncer de mama em terapia endócrina com Inibidores de Aromatase ao longo dos três tempos do estudo (T0, T1 e T2) em um hospital universitário de Uberlândia, Minas Gerais, Brasil, 2016-2018. (n = 38).

Nutrientes	T0	T1	T2	p-valor
	Média ± EP	Média ± EP	Média ± EP	
Fibras Totais (g)	15,10 ± 0,57	13,92 ± 0,42	14,35 ± 0,14	0,181
Fibras Solúveis (g)	3,81 ± 0,16 <sup>a</sup>	3,55 ± 0,09 <sup>a</sup>	3,22 ± 0,07 <sup>b</sup>	< 0,001
Gorduras Totais (g)	47,03 ± 0,93 <sup>a</sup>	43,33 ± 0,47 <sup>b</sup>	42,65 ± 0,52 <sup>b</sup>	< 0,001
Gorduras Saturadas (g)	14,91 ± 0,40 <sup>a</sup>	15,03 ± 0,27 <sup>a</sup>	13,41 ± 0,32 <sup>b</sup>	< 0,001
Gorduras Poli-insaturadas (g)	11,64 ± 0,27 <sup>a</sup>	10,44 ± 0,17 <sup>b</sup>	10,41 ± 0,16 <sup>b</sup>	< 0,001
Gorduras Monoinsaturadas (g)	16,22 ± 0,42 <sup>a</sup>	14,18 ± 0,18 <sup>b</sup>	14,30 ± 0,23 <sup>b</sup>	< 0,001
Ômega 3 (g)	1,49 ± 0,05 <sup>a,b</sup>	1,42 ± 0,02 <sup>a</sup>	1,55 ± 0,05 <sup>b</sup>	0,030
Ômega 6 (g)	9,96 ± 0,33 <sup>a</sup>	9,05 ± 0,28 <sup>b</sup>	8,77 ± 0,18 <sup>b</sup>	0,001
Colesterol (g)	179,98 ± 6,41 <sup>a</sup>	172,44 ± 3,76 <sup>a</sup>	149,57 ± 8,43 <sup>b</sup>	< 0,001
Sódio	2099,44 ± 47,89 <sup>a</sup>	2064,82 ± 33,64 <sup>a</sup>	2216,76 ± 26,53 <sup>b</sup>	< 0,001

T0, Período inicial do seguimento; T1, Período intermediário, correspondendo a 12 meses após T0; T2, Período final do seguimento, correspondendo a 24 meses após T0; EP, Erro padrão. Equações de Estimação Generalizadas (GEE). Dados ajustados por idade, escolaridade, renda e tempo de terapia endócrina com Inibidores de Aromatase. Comparações *post-hoc*: Sidak Sequencial. As letras diferentes representam as diferenças entre os tempos detectadas pelo *post-hoc*.

**Tabela 4.** Antropometria, composição corporal e perfil lipídico de mulheres sobreviventes ao câncer de mama em terapia endócrina com Inibidores de Aromatase ao longo dos três tempos do estudo (T0, T1 e T2), em um hospital universitário de Uberlândia, Minas Gerais, Brasil, 2016-2018. (n = 38).

Variáveis	T0	T1	T2	p-valor
	Média ± EP; (n = X)	Média ± EP; (n = X)	Média ± EP; (n = X)	
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	29,04 ± 0,76; (n = 38)	29,34 ± 0,83; (n = 38)	29,11 ± 0,81; (n = 38)	0,358
CC (cm)	92,73 ± 1,88 <sup>a</sup> ; (n = 38)	94,97 ± 2,14 <sup>b</sup> ; (n = 38)	94,62 ± 2,03 <sup>a,b</sup> ; (n = 38)	<b>0,027</b>
RCQ	0,89 ± 0,01; (n = 38)	0,89 ± 0,01; (n = 38)	0,90 ± 0,01; (n = 38)	0,940
RCE	0,60 ± 0,12 <sup>a</sup> ; (n = 38)	0,62 ± 0,01 <sup>b</sup> ; (n = 38)	0,61 ± 0,01 <sup>a,b</sup> ; (n = 38)	<b>0,029</b>
MLG (Kg)	42,20 ± 0,80; (n = 29)	43,40 ± 0,91; (n = 29)	43,06 ± 0,81; (n = 27)	0,118
Gordura Corporal (%)	38,91 ± 1,53; (n = 29)	36,93 ± 1,64; (n = 29)	36,46 ± 1,65; (n = 27)	0,059
IC	1,27 ± 0,01; (n = 38)	1,30 ± 0,01; (n = 38)	1,30 ± 0,01; (n = 38)	<b>0,035</b>
LAP	-	63,98 ± 8,67; (n = 30)	59,55 ± 6,00; (n = 35)	0,453
VAI	-	2,72 ± 0,36; (n = 30)	2,49 ± 0,28; (n = 32)	0,335
Colesterol Total (mg/dL)	-	213,18 ± 5,50; (n = 34)	192,60 ± 6,45; (n = 35)	<b>0,001</b>
Colesterol não-HDL (mg/dL)	-	154,08 ± 5,93; (n = 34)	138,46 ± 5,65; (n = 32)	<b>0,004</b>
LDL (mg/dL)	-	126,36 ± 4,70; (n = 33)	108,60 ± 5,20; (n = 33)	<b>0,001</b>
HDL (mg/dL)	-	56,63 ± 3,20; (n = 34)	54,68 ± 3,39; (n = 32)	0,302
Triglicérides (mg/dL)	-	152,27 ± 14,38; (n = 30)	143,62 ± 10,27; (n = 35)	0,386

T0, Período inicial do seguimento; T1, Período intermediário, correspondendo a 12 meses após T0; T2, Período final do seguimento, correspondendo a 24 meses após T0; EP, Erro padrão; IMC, Índice de Massa Corporal; CC, Circunferência da cintura; RCQ, Relação circunferência da cintura pelo quadril; RCE, Relação circunferência da cintura pela estatura; MLG, Massa Livre de Gordura; IC, Índice de Conicidade; LAP, Produto de Acumulação Lipídica; VAI, Índice de Adiposidade Visceral; LDL, Lipoproteína de baixa densidade; HDL, Lipoproteína de alta densidade. Equações de Estimação Generalizadas (GEE). Dados ajustados por idade, escolaridade, renda e tempo de uso de inibidores de aromatase. Colesterol total e suas frações, Triglicérides, LAP e VAI também foram ajustados por medicamento para colesterol. Comparações *post-hoc*: Sidak Sequencial. As letras diferentes representam as diferenças entre os tempos detectadas pelo *post-hoc*.

### 3.1. Porcentagem de Inadequação do IQD-R e de Fatores de Risco para DCVs

Observou-se alta porcentagem de mulheres que não atingiram a pontuação máxima dos seguintes componentes do IQD-R: Frutas Totais (T0 = 89,5%; T1 = 84,2%; T2 = 89,5%); Frutas Integrais (T0 = 78,9%; T1 = 89,5%; T2 = 73,7%); Vegetais Totais (T0 = 89,5%; T1 = 84,2%; T2 = 89,5%); Vegetais Verde-escuros, Alaranjados e Leguminosas (T0 = 94,7%; T1 = 100%; T2 = 97,4%); Cereais Totais (T0 = 71,1%; T1 = 73,7%; T2 = 78,9%); Cereais Integrais (T0, T1 e T2 = 100%); Leite e Derivados (T0, T1 e T2 = 100%); Carnes, Ovos e Leguminosas (T0 = 89,5%; T1 = 84,2%; T2 = 89,5%); Gordura Saturada (T0 = 97,4%; T1 = 100%; T2 = 94,7%); Sódio (T0, T1 e T2 = 100%); e GORD\_AA (T0, T1 e T2 = 97,4%). Para o grupo de Óleos, as mulheres não apresentaram alta porcentagem de inadequação (T0 = 18,4%; T1 = 21,1%; T2 = 2,6%) (Dados não mostrados).

A porcentagem de inadequação de cada fator de risco para DCVs se encontra na tabela 5. Observou-se alta porcentagem de inadequação para diversos nutrientes, sendo eles: gorduras totais (T0 = 77,5%; T1 = 98,5%; T2 = 92,1%), gorduras saturadas (T0 = 96,6%; T1 = 100%; T2 = 100%), gorduras monoinsaturadas (100% em todos os tempos), fibras (T0 = 88,8%; T1 = 98,5%; T2 = 100%) e relação ômega 6 e 3 (T0 = 95,5%; T1 = 98,5%; T2 = 92,1%). Em contrapartida, houve baixa porcentagem de inadequação do consumo de colesterol (T0 = 2,2%; T1 e T2 = 0%) e ômega 3 (T0 = 2,2%; T1 = 0%; T2 = 5,3%). Em relação aos dados antropométricos, observou-se alta porcentagem de excesso de peso (T0 = 60,7%; T1 = 64,6%; T2 = 65,8%) e adiposidade abdominal (CC > 80 cm: T0 = 85,4%; T1 = 93,7%; T2 = 86,8%; RCE ≥ 0,5: T0 = 93,3%; T1 = 90,8%; T2: 86,8%; RCQ > 0,85: T0 = 68,5%; T1 = 73%; T2 = 68,4%). Quanto ao perfil lipídico houve maior porcentagem de inadequação apenas do colesterol não-HDL em T1 (51,3%). Observou-se presença de diabetes mellitus (T0 = 21,3%; T1 = 29,2%; T2 = 23,7%) e alta porcentagem de HAS (T0 = 56,2%; T1 = 47,7%; T2 = 55,3%). Ainda, quanto ao estilo de vida, observou-se alta porcentagem de sedentarismo (T0 = 59,6%; T1 = 47,7%; T2 = 55,3%); em contrapartida, não houve etilistas na amostra em nenhum dos tempos.

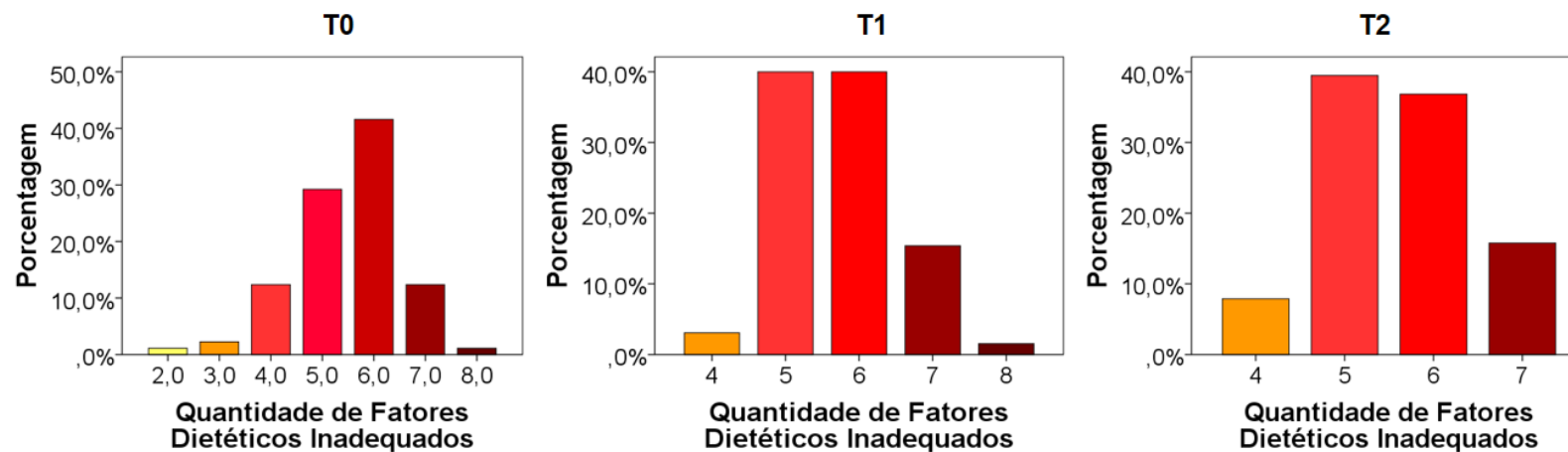
Também foi avaliada a quantidade de fatores dietéticos inadequados. Em todos os tempos, a maioria das mulheres apresentou entre 5 (T0 = 29,2%; T1 = 40%; T2 = 39,5%) a 6 (T0 = 41,6%; T1 = 40%; T2 = 36,8%) fatores dietéticos inadequados dentre os 10 avaliados no presente estudo (Figura 3).

Em T0, T1 e T2 nenhuma mulher apresentou ausência de fatores de risco para DCVs. Quando avaliados os 19 fatores de risco para DCVs (análise 1), a maioria das mulheres apresentou entre 6 a 10 fatores de risco em todos os tempos (T0 = 57,3%; T1 = 55,4%; T2 = 52,6%) (Figura 4). Quando avaliados os 24 fatores de risco para DCVs (análise 2), verificou-se que a maioria apresentou de 11 a 15 fatores de risco (T1 = 62%; T2 = 63,3%) (Dados não mostrados).

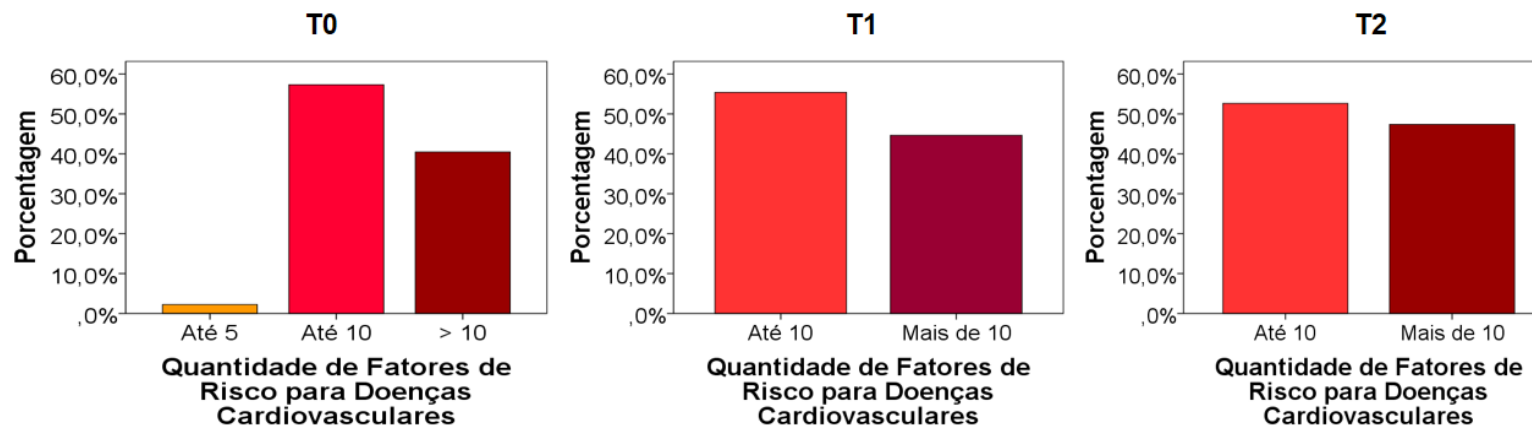
**Tabela 5.** Porcentagem de inadequação de fatores de risco para doenças cardiovasculares de mulheres sobreviventes ao câncer de mama em terapia endócrina com Inibidores de Aromatase em três tempos do estudo (T0, T1 e T2), em um hospital universitário de Uberlândia, Minas Gerais, Brasil, 2016-2018. (T0, n = 89; T1, n = 65; T2, n = 38).

<b>Fator de Risco Cardiovascular</b>	<b>Critério</b>	<b>T0 (n = 89)</b>	<b>T1 (n = 65)*</b>	<b>T2 (n = 38)*</b>
Gorduras Totais	> 30% VCT	77,5	98,5	92,1
Gorduras Saturadas	> 7% VCT	96,6	100	100
Gorduras Poliinsaturadas	< 6% ou > 10% VCT	11,2	3,1	2,6
Gorduras Monoinsaturadas	< 15% ou > 20% VCT	100	100	100
Gorduras Trans	> 1% VCT	47,2	49,2	34,2
Colesterol	> 300 mg/dia	2,2	0	0
Fibra	< 25 g Fibra Total < 6 g Fibra Solúvel	88,8	98,5	100
Sódio	> 2300 mg/dia	28,1	24,6	34,2
Ômega 3	< 1g/dia	2,2	0	5,3
Relação Ômega 6 e 3	> 5:1	95,5	98,5	92,1
IMC	Excesso de Peso	60,7	64,6	65,8
CC	> 80 cm	85,4	93,7	86,8
RCE	≥ 0,5	93,3	90,8	94,7
RCQ	> 0,85	68,5	73	68,4
Colesterol Total*	≥ 240 mg/dL	-	24,4	7,4
Colesterol LDL*	> 160 mg/dL	-	9,8	0
Colesterol HDL*	< 40 mg/dL	-	10	12
Colesterol Não-HDL*	> 160 mg/dL	-	51,3	28
Triglicérides*	> 150 mg/dL	-	28	18,5
Diabetes	Presença	21,3	29,2	23,7
Hipertensão Arterial	Presença	56,2	58,5	55,3
Sedentarismo	Presença	59,6	47,7	57,9
Tabagismo	Presença	10,1	10,8	7,9
Etilismo	Presença	0	0	0

T0, Período inicial do seguimento; T1, Período intermediário, correspondendo a 12 meses após T0; T2, Período final do seguimento, correspondendo a 24 meses após T0. IMC, Índice de Massa Corporal; CC, Circunferência da Cintura; RCE, Relação Cintura-Estatura; RCQ, Relação Cintura-Quadril; LDL, Lipoproteína de baixa densidade; HDL, Lipoproteína de alta densidade. \*Para avaliar a inadequação do perfil lipídico foram consideradas 50 mulheres em T1 e 30 mulheres em T2, excluindo-se aquelas em uso de medicamento para colesterol.



**Figura 3.** Quantidade de fatores dietéticos inadequados dentre os 10 avaliados em mulheres sobreviventes ao câncer de mama em terapia endócrina com Inibidores de Aromatase nos três tempos do estudo. (T0, n = 89; T1, n = 65; T2, n = 38).



**Figura 4.** Quantidade de fatores de risco para doenças cardiovasculares dentre os 19 avaliados em mulheres sobreviventes ao câncer de mama em terapia endócrina com Inibidores de Aromatase nos três tempos do estudo. (T0, n = 89; T1, n = 65; T2, n = 38).



#### 4. Discussão

Os resultados deste estudo prospectivo que teve como objetivo avaliar a presença de fatores de risco para DCVs em mulheres sobreviventes ao CM durante a terapia endócrina com IA mostrou que houve aumento da adiposidade abdominal entre T0 e T1. Além disso, observou-se alta porcentagem de inadequação de diversos fatores de risco para DCVs como fatores dietéticos, antropometria, presença de comorbidades e sedentarismo em todos os tempos. Ainda, a maioria das mulheres apresentou entre 6 a 10 fatores de risco para DCVs. Como fator de proteção, houve melhora do perfil lipídico com redução de colesterol total, LDL e colesterol não-HDL, além da baixa porcentagem de inadequação do consumo de colesterol e ômega 3. Além disso, não houve etilista na amostra. Assim, verificamos que as mulheres avaliadas, em sua maioria, não atenderam às recomendações vigentes de consumo alimentar, prática de atividade física e controle de peso corporal, apresentando risco cardiovascular aumentado. Apesar de alterações positivas em algumas medidas ao longo do tempo, estas podem não ser suficientes para a proteção cardiovascular, considerando que grande parte da amostra se encontrou com uma alta quantidade de fatores de risco.

Em nosso estudo, observamos que a maioria das mulheres foi submetida a tratamentos cardioprotetores, como QT com antraciclina e radioterapia. A literatura mostra que a QT leva à inibição da topoisomerase tanto em células cancerígenas quanto em cardiomiócitos, causando acúmulo de quebras de DNA de fita dupla e disfunção mitocondrial, o que leva à ativação das vias de morte celular e acúmulo de espécies de radicais livre [47]. A radioterapia, por sua vez, aumenta o estresse oxidativo e inflamação promovendo uma condição semelhante à aterosclerose [48]. Vale ressaltar que, apesar disso, tais tratamentos são de suma importância para as mulheres diagnosticadas com CM [6] e não devem ser desencorajados. Por isso, se torna necessário o controle de outros fatores relacionados com DCVs como dieta, peso corporal, atividade física, tabagismo e etilismo.

Apesar da importância do controle dos fatores de risco modificáveis para DCVs, no presente estudo observou-se alto percentual de inadequação de fatores dietéticos tanto qualitativos quanto quantitativos, excesso de peso, adiposidade abdominal e sedentarismo. Milliron e colaboradores [49] mostraram que mais de 90% das sobreviventes ao CM não atenderam às recomendações de consumo para os grupos Frutas Integrais, Vegetais Totais, Vegetais Verde-escuros, Alaranjados e Leguminosas, Cereais Integrais e GORD\_AA, semelhantemente aos resultados do nosso estudo. A baixa adesão à dieta saudável pode levar a desfechos de saúde negativos. Uma meta-análise de estudos prospectivos mostrou uma associação inversa entre aderência aos índices de alimentação saudável (*Healthy Eating Index* e *Alternative Healthy Eating Index*) e risco de todas as causas de mortalidade, incluindo mortalidade por DCVs [50]. Ainda, a inadequação do consumo de gorduras totais, monoinsaturadas e saturadas, além de redução do consumo de gorduras poli-insaturadas de T0 para T1 e T2 diverge das recomendações para proteção cardiovascular, as quais estabelecem como adequado a substituição de gorduras saturadas por poli-insaturadas [51].

Estudos também mostram alta prevalência de sedentarismo entre sobreviventes ao CM [52,53]. Para sedentários o aumento da prática de atividade física em qualquer nível está associado à redução do risco cardiovascular [54]. Além disso, um estudo mostrou que a adesão às recomendações de atividade física foi associada a um melhor estado de saúde global e qualidade de vida em sobreviventes ao CM [55]. Devido aos vários benefícios da atividade física, é necessário o incentivo à prática da mesma.

A inadequação da dieta e o sedentarismo podem explicar a alta frequência de excesso de peso em nossa amostra. O excesso de peso corporal, por si só, é um fator de risco para recorrência do CM [56], também sendo um fator de risco cardiovascular por promover inflamação, resistência à insulina, disfunção endotelial, calcificação coronária e ativação da coagulação, sistema renina-angiotensina e sistema nervoso simpático [57]. Além disso, o predomínio de adiposidade abdominal em todos os tempos do presente estudo, além do aumento da CC e RCE entre T0 e T1 é preocupante, pois mesmo entre mulheres com peso dentro da recomendação, a adiposidade abdominal aumenta o risco de DCVs [58]. O IC apresentou mudança ao longo do estudo, apesar de não identificada pelo *post-hoc*. O LAP e VAI, por sua vez, não apresentaram alterações. Estas medidas são importantes para avaliação do risco

cardiovascular [32,36,37]; entretanto não possuem pontos de corte definidos, não sendo possível avaliar o predomínio de sua inadequação, sendo necessários mais estudos. No nosso estudo, apesar do aumento da adiposidade abdominal entre T0 e T1, não houve alteração da MLG e porcentagem de gordura corporal. Um estudo com mulheres na pós-menopausa mostrou que a porcentagem de gordura e massa magra total não são preditoras do risco cardiovascular, mas a gordura abdominal elevada e gordura dos membros inferiores reduzidas são relevantes [59].

Houve presença de comorbidades como DM e HAS, como esperado. Sobreviventes ao CM apresentam maior probabilidade de terem DM e HAS do que indivíduos não diagnosticados com a doença [3]. Estas condições, por sua vez, juntamente com a obesidade contribuem para o aumento da inflamação crônica, piorando o prognóstico do CM e aumentando o risco cardiovascular [60].

No presente estudo, houve ausência de etilistas e não observamos predomínio de tabagismo. Um estudo mostrou que entre sobreviventes a diversos tipos de câncer é mais comum a aderência à recomendação de não fumar do que à prática de atividade física e consumo de frutas e vegetais [61], corroborando com o nosso estudo. Quanto ao consumo de álcool, ainda existem dúvidas sobre os reais benefícios do álcool na saúde cardiovascular, devendo a redução do seu consumo ser encorajada, pois pode proporcionar benefícios gerais à saúde [62], o que retrata um ponto positivo na nossa amostra. Em relação aos dados bioquímicos, observou-se redução do colesterol total, colesterol não-HDL e LDL entre T1 e T2, sem alteração dos demais parâmetros. Alterações negativas no perfil lipídico aumentam o risco cardiovascular como aterosclerose, acidente vascular encefálico e ataque cardíaco [20]. Assim, as alterações positivas no perfil lipídico encontradas na nossa amostra refletem um fator de proteção.

Apesar da ausência de etilistas e alterações positivas no perfil lipídico, o presente estudo mostra resultados preocupantes, com a maioria das mulheres apresentando entre 6 a 10 fatores de risco para DCVs. Devido às mulheres diagnosticadas com CM apresentarem maior risco de morte por DCVs do que mulheres da população geral [1], é necessário reforçar a importância do monitoramento da saúde cardiovascular e também da presença dos fatores de risco para DCVs nessa população.

Este estudo apresenta algumas limitações. Primeiramente, os dados bioquímicos foram coletados apenas em T1 e T2, ainda que para as demais variáveis tenha sido possível a coleta nos três tempos do estudo. Ainda, não foram coletados dados sobre o uso do trastuzumabe, mas foram avaliados outros importantes tratamentos antineoplásicos com potencial cardiotóxico, como a QT com antraciclina e a radioterapia. Além disso, a avaliação do consumo alimentar é passível de erro devido ao viés de memória, mas para minimizar esse viés, as entrevistas foram conduzidas por nutricionistas devidamente capacitados e foram realizados o ajuste e deatenuação dos dados para reduzir a variabilidade inter e intraindividual. Como pontos fortes do estudo, houve um elevado rigor metodológico e, pelo nosso melhor conhecimento, é a primeira vez que se avalia número de fatores de risco cardiovascular em mulheres sobreviventes ao CM em TE com IA.

## 5. Conclusões

Os resultados mostraram que a maioria das mulheres sobreviventes ao CM apresentou entre 6 a 10 fatores de risco para DCVs. Na análise prospectiva observou-se alterações negativas ao longo do tempo como aumento da adiposidade abdominal, apesar de melhora do perfil lipídico. Devido à alta porcentagem de inadequação de fatores dietéticos e antropométricos, além de presença de comorbidades e sedentarismo, é necessário enfatizar as diretrizes alimentares e de prática de atividade física durante e após o tratamento para que as sobreviventes do CM possam adotar práticas mais saudáveis, com impacto positivo na sobrevivência geral e sobrevivência livre de doença.

**Contribuições dos autores:** Conceptualização: F.S.M., I.D.D.C., M.T.M.L., K.P.C., C.E.P., Y.C.P.M.; Análise formal: F.S.M., I.D.D.C., M.T.M.L., T.S.S.P., M.C.B.M., P.P.L.C., Y.C.P.M.; Aquisição de financiamento: C.E.P., Y.C.P.M.; Investigação: F.S.M., I.D.D.C.; M.T.M.L., K.P.C.; Administração do projeto: Y.C.P.M.; Escrita e revisão: F.S.M., I.D.D.C., M.T.M.L., Y.C.P.M.

**Agradecimentos:** À todas as mulheres que participaram deste estudo.

**Suporte financeiro:** Este estudo foi financiado pelo Conselho Nacional do Desenvolvimento Científico e Tecnológico, Brasil, (CNPq); Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG); Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES); e pelo Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia em Teranóstica e Nanobiotecnologia (INCT). Os financiadores não tiveram nenhum papel no desenho do estudo, coleta e análise dos dados, decisão para publicação ou redação deste manuscrito.

**Conflito de interesse:** Não há conflito de interesse.

## 6. Referências Bibliográficas

1. Bradshaw, P.T.; Stevens, J.; Khankari, N.; Teitelbaum, S.L.; Neugut, A.I.; Gammon, M.D. Cardiovascular Disease Mortality Among Breast Cancer Survivors. *Epidemiology* **2016**, *27*, 6–13. <https://doi.org/10.1097/EDE.0000000000000394>
2. Buttros, D. de A.; Branco, M.; Orsatti, C.; Almeida-Filho, B. de; Nahas-Neto, J.; Nahas, E. High risk for cardiovascular disease in postmenopausal breast cancer survivors. *Menopause* **2019**, *26*, 1024–1030. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001348>
3. Armenian, S.H.; Xu, L.; Ky, B.; Sun, C.; Farol, L.T.; Pal, S.K.; Douglas, P.S.; Bhatia, S.; Chao, C. Cardiovascular Disease Among Survivors of Adult-Onset Cancer: A Community-Based Retrospective Cohort Study. *J. Clin. Oncol.* **2016**, *34*, 1122–1130. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.64.0409>
4. Lee Chuy, K.; Yu, A.F. Cardiotoxicity of Contemporary Breast Cancer Treatments. *Curr. Treat. Options in Oncol.* **2019**, *20*, 51. <https://doi.org/10.1007/s11864-019-0646-1>
5. Sharma, A.V.; Reddin, G.; Forrestal, B.; Barac, A. Cardiovascular Disease Risk in Survivors of Breast Cancer. *Curr Treat Options Cardio Med* **2019**, *21*, 79. <https://doi.org/10.1007/s11936-019-0788-2>
6. Harbeck, N.; Gnant, M. Breast cancer. *The Lancet* **2017**, *389*, 1134–1150. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31891-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31891-8)
7. Reinbolt, R.E.; Mangini, N.; Hill, J.L.; Levine, L.B.; Dempsey, J.L.; Singaravelu, J.; Koehler, K.A.; Talley, A.; Lustberg, M.B. Endocrine Therapy in Breast Cancer: The Neoadjuvant, Adjuvant, and Metastatic Approach. *Seminars in Oncology Nursing* **2015**, *31*, 146–155. <https://doi.org/10.1016/j.soncn.2015.02.002>
8. Cuzick, J.; Sestak, I.; Baum, M.; Buzdar, A.; Howell, A.; Dowsett, M.; Forbes, J.F. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 10-year analysis of the ATAC trial. *The Lancet Oncology* **2010**, *11*, 1135–1141. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(10\)70257-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(10)70257-6)
9. EBCTGC. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. *The Lancet* **2015**, *386*, 1341–1352. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)61074-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)61074-1)
10. Khosrow-Khavar, F.; Fillion, K.B.; Al-Qurashi, S.; Torabi, N.; Bouganim, N.; Suissa, S.; Azoulay, L. Cardiotoxicity of aromatase inhibitors and tamoxifen in postmenopausal women with breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Oncol* **2017**, *28*, 487–496. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw673>
11. Matthews, A.; Stanway, S.; Farmer, R.E.; Strongman, H.; Thomas, S.; Lyon, A.R.; Smeeth, L.; Bhaskaran, K. Long term adjuvant endocrine therapy and risk of cardiovascular disease in female breast cancer survivors: systematic review. *BMJ* **2018**, *363*. <https://doi.org/10.1136/bmj.k3845>
12. Cheung, Y.-M.; Ramchand, S.K.; Yeo, B.; Grossmann, M. Cardiometabolic Effects of Endocrine Treatment of Estrogen Receptor-Positive Early Breast Cancer. *J Endocr Soc* **2019**, *3*, 1283–1301. <https://doi.org/10.1210/js.2019-00096>

13. Bardia, A.; Arieas, E.T.; Zhang, Z.; DeFilippis, A.; Tarpinian, K.; Jeter, S.; Nguyen, A.; Henry, N.L.; Flockhart, D.A.; Hayes, D.F.; et al. Comparison of breast cancer recurrence risk and cardiovascular disease incidence risk among postmenopausal women with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* **2012**, *131*, 907–914. <https://doi.org/10.1007/s10549-011-1843-1>
14. De Cicco, P.; Catani, M.V.; Gasperi, V.; Sibilano, M.; Quaglietta, M.; Savini, I. Nutrition and Breast Cancer: A Literature Review on Prevention, Treatment and Recurrence. *Nutrients* **2019**, *11*. <https://doi.org/10.3390/nu11071514>
15. Sotos-Prieto, M.; Bhupathiraju, S.N.; Mattei, J.; Fung, T.T.; Li, Y.; Pan, A.; Willett, W.C.; Rimm, E.B.; Hu, F.B. Association of Changes in Diet Quality with Total and Cause-Specific Mortality. *New England Journal of Medicine* **2017**, *377*, 143–153. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1613502>
16. Sotos-Prieto, M.; Bhupathiraju, S.N.; Mattei, J.; Fung, T.T.; Li, Y.; Pan, A.; Willett, W.C.; Rimm, E.B.; Hu, F.B. Changes in Diet Quality Scores and Risk of Cardiovascular Disease Among US Men and Women. *Circulation* **2015**, *132*, 2212–2219. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.017158>
17. Cespedes Feliciano, E.M.; Kwan, M.L.; Kushi, L.; Weltzien, E.K.; Castillo, A.; Caan, B.J. Adiposity, Post-Diagnosis Weight Change and Risk of Cardiovascular Events among Early-Stage Breast Cancer Survivors. *Breast Cancer Res Treat* **2017**, *162*, 549–557. <https://doi.org/10.1007/s10549-017-4133-8>
18. Kirkham, A.A.; Bland, K.A.; Sayyari, S.; Campbell, K.L.; Davis, M.K. Clinically Relevant Physical Benefits of Exercise Interventions in Breast Cancer Survivors. *Curr Oncol Rep* **2016**, *18*, 12. <https://doi.org/10.1007/s11912-015-0496-3>
19. Dieli-Conwright, C.M.; Lee, K.; Kiwata, J.L. Reducing the Risk of Breast Cancer Recurrence: an Evaluation of the Effects and Mechanisms of Diet and Exercise. *Curr Breast Cancer Rep* **2016**, *8*, 139–150. <https://doi.org/10.1007/s12609-016-0218-3>
20. Kopin, L.; Lowenstein, C. Dyslipidemia. *Ann. Intern. Med.* **2017**, *167*, ITC81–ITC96. <https://doi.org/10.7326/AITC201712050>
21. Banks, E.; Joshy, G.; Korda, R.J.; Stavreski, B.; Soga, K.; Egger, S.; Day, C.; Clarke, N.E.; Lewington, S.; Lopez, A.D. Tobacco smoking and risk of 36 cardiovascular disease subtypes: fatal and non-fatal outcomes in a large prospective Australian study. *BMC Med* **2019**, *17*, 128. <https://doi.org/10.1186/s12916-019-1351-4>
22. Kianoush, S.; Yakoob, M.Y.; Al-Rifai, M.; DeFilippis, A.P.; Bittencourt, M.S.; Duncan, B.B.; Bensenor, I.M.; Bhatnagar, A.; Lotufo, P.A.; Blaha, M.J. Associations of Cigarette Smoking With Subclinical Inflammation and Atherosclerosis: ELSA-Brasil (The Brazilian Longitudinal Study of Adult Health). *J Am Heart Assoc* **2017**, *6*. <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.005088>
23. Hu, Y.; Zong, G.; Liu, G.; Wang, M.; Rosner, B.; Pan, A.; Willett, W.C.; Manson, J.E.; Hu, F.B.; Sun, Q. Smoking Cessation, Weight Change, Type 2 Diabetes, and Mortality. *New England Journal of Medicine* **2018**, *379*, 623–632. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1803626>
24. Passarelli, M.N.; Newcomb, P.A. Survival Benefits of Smoking Cessation After Breast Cancer Diagnosis. *JNCI Cancer Spectr* **2017**, *1*. <https://doi.org/10.1093/jncics/pkx005>
25. O’Keefe, E.L.; DiNicolantonio, J.J.; O’Keefe, J.H.; Lavie, C.J. Alcohol and CV Health: Jekyll and Hyde J-Curves. *Prog Cardiovasc Dis* **2018**, *61*, 68–75. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2018.02.001>
26. Newcomb, P.A.; Kampman, E.; Trentham-Dietz, A.; Egan, K.M.; Titus, L.J.; Baron, J.A.; Hampton, J.M.; Passarelli, M.N.; Willett, W.C. Alcohol consumption before and after breast cancer diagnosis: associations with survival from breast cancer, cardiovascular disease, and other causes. *J. Clin. Oncol.* **2013**, *31*, 1939–1946. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.46.5765>
27. Faul, F.; Erdfelder, E.; Lang, A.-G.; Buchner, A. G\*Power 3: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behavior Research Methods* **2007**, *39*, 175–191. <https://doi.org/10.3758/BF03193146>
28. Lohman, T.G.; Roche, A.F.; Martorell, R. *Anthropometric standardization reference manual*; Human Kinetics Books: Champaign, IL, 1988; ISBN 978-0-87322-121-4.
29. WHO | Obesity: preventing and managing the global epidemic Available online: [http://www.who.int/entity/nutrition/publications/obesity/WHO\\_TRS\\_894/en/index.html](http://www.who.int/entity/nutrition/publications/obesity/WHO_TRS_894/en/index.html) (accessed on Jan 6, 2020).

30. Lipschitz, D.A. Screening for nutritional status in the elderly. *Prim. Care* **1994**, *21*, 55–67.
31. Ashwell, M.; Hsieh, S.D. Six reasons 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*, 303–307. <https://doi.org/10.1080/09637480500195066>
32. Rato, Q. Índice de conicidade: uma medida antropométrica a avaliar. *Rev Port Cardiol* **2017**, *36*, 365–366. <https://doi.org/10.1016/j.repc.2017.02.003>
33. Cômodo, A.R.O.; Dias, A.C.F.; Tomaz, B.A.; Silva Filho, A.A.; Werustsky, C.A.; Ribas, D.F.; Spolidoro, J.; Marchini, J.S. Utilização da bioimpedância para avaliação da massa corpórea. **2009**.
34. Faria, E.R. de Critérios diagnósticos e fatores de risco para síndrome metabólica, em adolescentes que já apresentaram a menarca, de escolas públicas de Viçosa-MG.
35. Précoma, D.B.; Oliveira, G.M.M. de; Simão, A.F.; Dutra, O.P.; Coelho-Filho, O.R.; Izar, M.C. de O.; Póvoa, R.M. dos S.; Giuliano, I. de C.B.; Alencar Filho, A.C. de; Machado, C.A.; et al. Updated Cardiovascular Prevention Guideline of the Brazilian Society of Cardiology - 2019. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* **2019**.
36. Amato, M.C.; Giordano, C.; Galia, M.; Criscimanna, A.; Vitabile, S.; Midiri, M.; Galluzzo, A.; AlkaMeSy Study Group Visceral Adiposity Index: a reliable indicator of visceral fat function associated with cardiometabolic risk. *Diabetes Care* **2010**, *33*, 920–922. <https://doi.org/10.2337/dc09-1825>
37. Kahn, H.S. The “lipid accumulation product” performs better than the body mass index for recognizing cardiovascular risk: a population-based comparison. *BMC Cardiovascular Disorders* **2005**, *5*, 26. <https://doi.org/10.1186/1471-2261-5-26>
38. Vigitel Brasil 2014 : vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico. **2014**, 154.
39. Santos, R.; Gagliardi, A.; Xavier, H.; Magnoni, C.; Cassani, R.; Lottenberg, A.; Casella Filho, A.; Araújo, D.; Cesena, F.; Alves, R.; et al. I Diretriz sobre o consumo de Gorduras e Saúde Cardiovascular. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* **2013**, *100*, 01–40. <https://doi.org/10.5935/abc.2013S003>
40. INSTITUTE OF MEDICINE (IOM) Dietary Reference Intakes Tables and Application : Health and Medicine Division Available online: <http://nationalacademies.org/hmd/Activities/Nutrition/SummaryDRIs/DRI-Tables.aspx> (accessed on Feb 4, 2020).
41. Nusser, S.M.; Carriquiry, A.L.; Dodd, K.W.; Fuller, W.A. A Semiparametric Transformation Approach to Estimating Usual Daily Intake Distributions. *Journal of the American Statistical Association* **1996**, *91*, 1440–1449. <https://doi.org/10.1080/01621459.1996.10476712>
42. Willett, W.C.; Howe, G.R.; Kushi, L.H. Adjustment for total energy intake in epidemiologic studies. *Am. J. Clin. Nutr.* **1997**, *65*, 1220S–1228S; discussion 1229S–1231S. <https://doi.org/10.1093/ajcn/65.4.1220S>
43. Previdelli, Á.N.; Andrade, S.C. de; Pires, M.M.; Ferreira, S.R.G.; Fisberg, R.M.; Marchioni, D.M. Índice de Qualidade da Dieta Revisado para população brasileira. *Revista de Saúde Pública* **2011**, *45*, 794–798. <https://doi.org/10.1590/S0034-89102011000400021>
44. Pinheiro; Elisa Maria Aquino de Lacerda; Esther Haim Benzecry; Maria Conceição da S. Gomes; Verônica Medeiros da Costa *Tabela para Avaliação de Consumo Alimentar em Medidas Caseiras*; 4th ed.; Atheneu: Rio de Janeiro, 2001;
45. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE Guia Alimentar Para a População Brasileira: Promovendo a Alimentação Saudável Available online: [http://189.28.128.100/nutricao/docs/geral/guia\\_alimentar\\_conteudo.pdf](http://189.28.128.100/nutricao/docs/geral/guia_alimentar_conteudo.pdf).
46. Lima, M.T.M.; Maruyama, T.C.; Custódio, I.D.D.; Marinho, E. da C.; Ferreira, I.B.; Crispim, C.A.; Paiva, C.E.; Maia, Y.C. de P. The Impact Of A Higher Eating Frequency On The Diet Quality And Nutritional Status Of Women With Breast Cancer Undergoing Chemotherapy. *Br. J. Nutr.* **2019**, 1–24. <https://doi.org/10.1017/S0007114519002952>
47. Henriksen, P.A. Anthracycline cardiotoxicity: an update on mechanisms, monitoring and prevention. *Heart* **2018**, *104*, 971–977. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2017-312103>



48. Deiner, C.; Shagdarsuren, E.; Schwimmbeck, P.L.; Rosenthal, P.; Loddenkemper, C.; Rauch, U.; Pauschinger, M.; Dietz, R.; Schultheiss, H.-P.; Dechend, R.; et al. Nf-kappab and AP-1 activation is associated with late lumen loss after porcine coronary angioplasty and antiproliferative beta-irradiation. *Cardiovasc. Res.* **2007**, *75*, 195–204. <https://doi.org/10.1016/j.cardiores.2007.03.013>
49. Milliron, B.-J.; Vitolins, M.Z.; Toozé, J.A. Usual dietary intake among female breast cancer survivors is not significantly different from women with no cancer history: results of the National Health and Nutrition Examination Survey, 2003–2006. *J Acad Nutr Diet* **2014**, *114*, 932–937. <http://doi.org/10.1016/j.jand.2013.08.015>
50. Onvani, S.; Haghighatdoost, F.; Surkan, P.J.; Larijani, B.; Azadbakht, L. Adherence to the Healthy Eating Index and Alternative Healthy Eating Index dietary patterns and mortality from all causes, cardiovascular disease and cancer: a meta-analysis of observational studies. *J Hum Nutr Diet* **2017**, *30*, 216–226. <https://doi.org/10.1111/jhn.12415>
51. Forouhi, N.G.; Krauss, R.M.; Taubes, G.; Willett, W. Dietary fat and cardiometabolic health: evidence, controversies, and consensus for guidance. *BMJ* **2018**, k2139. <https://doi.org/10.1136/bmj.k2139>
52. Ceccatto, V.; Cesa, C.; Kunradi Vieira, F.G.; Altenburg de Assis, M.A.; Crippa, C.G.; Faria Di Pietro, P. Characteristics of newly diagnosed women with breast cancer: a comparison with the recommendations of the WCRF/AICR Second Report. *Nutr Hosp* **2012**, *27*, 1973–1980. <http://doi.org/10.3305/nh.2012.27.6.6006>
53. Boyle, T.; Vallance, J.K.; Ransom, E.K.; Lynch, B.M. How sedentary and physically active are breast cancer survivors, and which population subgroups have higher or lower levels of these behaviors? *Support Care Cancer* **2016**, *24*, 2181–2190. <https://doi.org/10.1007/s00520-015-3011-3>
54. Lanier, J.B.; Bury, D.C.; Richardson, S.W. Diet and Physical Activity for Cardiovascular Disease Prevention. *Am Fam Physician* **2016**, *93*, 919–924.
55. Lei, Y.-Y.; Ho, S.C.; Cheng, A.; Kwok, C.; Lee, C.-K.I.; Cheung, K.L.; Lee, R.; Loong, H.H.F.; He, Y.-Q.; Yeo, W. Adherence to the World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research Guideline Is Associated With Better Health-Related Quality of Life Among Chinese Patients With Breast Cancer. *J Natl Compr Canc Netw* **2018**, *16*, 275–285. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2017.7202>
56. Ewertz, M.; Jensen, M.-B.; Gunnarsdóttir, K.Á.; Højris, I.; Jakobsen, E.H.; Nielsen, D.; Stenbygaard, L.E.; Tange, U.B.; Cold, S. Effect of obesity on prognosis after early-stage breast cancer. *J. Clin. Oncol.* **2011**, *29*, 25–31. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.29.7614>
57. Cercato, C.; Fonseca, F.A. Cardiovascular risk and obesity. *Diabetology & Metabolic Syndrome* **2019**, *11*, 74. <https://doi.org/10.1186/s13098-019-0468-0>
58. Cespedes Feliciano, E.M.; Chen, W.Y.; Bradshaw, P.T.; Prado, C.M.; Alexeef, S.; Albers, K.B.; Castillo, A.L.; Caan, B.J. Adipose Tissue Distribution and Cardiovascular Disease Risk Among Breast Cancer Survivors. *JCO* **2019**, *37*, 2528–2536. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.00286>
59. Chen, G.-C.; Arthur, R.; Iyengar, N.M.; Kamensky, V.; Xue, X.; Wassertheil-Smoller, S.; Allison, M.A.; Shadyab, A.H.; Wild, R.A.; Sun, Y.; et al. Association between regional body fat and cardiovascular disease risk among postmenopausal women with normal body mass index. *Eur. Heart J.* **2019**, *40*, 2849–2855. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz391>
60. Koene Ryan J.; Prizment Anna E.; Blaes Anne; Konety Suma H. Shared Risk Factors in Cardiovascular Disease and Cancer. *Circulation* **2016**, *133*, 1104–1114. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.020406>
61. Blanchard, C.M.; Courneya, K.S.; Stein, K.; American Cancer Society's SCS-II Cancer survivors' adherence to lifestyle behavior recommendations and associations with health-related quality of life: results from the American Cancer Society's SCS-II. *J. Clin. Oncol.* **2008**, *26*, 2198–2204. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.14.6217>
62. Fernández-Solà, J. Cardiovascular risks and benefits of moderate and heavy alcohol consumption. *Nat Rev Cardiol* **2015**, *12*, 576–587. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2015.91>

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS – FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

ALLEMANI, C. et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. **Lancet (London, England)**, v. 391, n. 10125, p. 1023–1075, 17 2018. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)33326-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)33326-3)

AMATO, M. C. et al. Visceral Adiposity Index: a reliable indicator of visceral fat function associated with cardiometabolic risk. **Diabetes Care**, v. 33, n. 4, p. 920–922, abr. 2010. <https://doi.org/10.2337/dc09-1825>

ANDRATSCHKE, N. et al. Late radiation-induced heart disease after radiotherapy. Clinical importance, radiobiological mechanisms and strategies of prevention. **Radiotherapy and Oncology: Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology**, v. 100, n. 2, p. 160–166, ago. 2011. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2010.08.010>

ARMENIAN, S. H. et al. Cardiovascular Disease Among Survivors of Adult-Onset Cancer: A Community-Based Retrospective Cohort Study. **Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology**, v. 34, n. 10, p. 1122–1130, 1 abr. 2016. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.64.0409>

EARLY BREAST CANCER TRIALISTS' COLLABORATIVE GROUP. EBCTCG. Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. **The Lancet**, v. 386, n. 10001, p. 1341–1352, 3 out. 2015. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)61074-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)61074-1)

ASHWELL, M.; HSIEH, S. D. Six reasons 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. **International Journal of Food Sciences and Nutrition**, v. 56, n. 5, p. 303–307, ago. 2005. <https://doi.org/10.1080/09637480500195066>

BADIMON, L.; CHIVA-BLANCH, P. C. AND G. Diet and Cardiovascular Disease: Effects of Foods and Nutrients in Classical and Emerging Cardiovascular Risk Factors. **Current Medicinal Chemistry**, v. 26, n. 19, p. 3639 - 3651, set. 2019. <http://dx.doi.org/10.2174/0929867324666170428103206>

BANKS, E. et al. Tobacco smoking and risk of 36 cardiovascular disease subtypes: fatal and non-fatal outcomes in a large prospective Australian study. **BMC medicine**, v. 17, n. 1, p. 128, 03 2019. <https://doi.org/10.1186/s12916-019-1351-4>

BARDIA, A. et al. Comparison of breast cancer recurrence risk and cardiovascular disease incidence risk among postmenopausal women with breast cancer. **Breast Cancer Research and Treatment**, v. 131, n. 3, p. 907–914, 1 fev. 2012. <https://doi.org/10.1007/s10549-011-1843-1>

BARISH, R.; GATES, E.; BARAC, A. Trastuzumab-Induced Cardiomyopathy. **Cardiology Clinics**, v. 37, n. 4, p. 407–418, nov. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.ccl.2019.07.005>

BÉRUBÉ, S. et al. Smoking at time of diagnosis and breast cancer-specific survival: new findings and systematic review with meta-analysis. **Breast cancer research: BCR**, v. 16, n. 2, p. R42, 19 abr. 2014. <https://doi.org/10.1186/bcr3646>

BLAES, A. et al. Vascular function in breast cancer survivors on aromatase inhibitors: a pilot study. **Breast Cancer Research and Treatment**, v. 166, n. 2, p. 541–547, nov. 2017.

<https://doi.org/10.1007/s10549-017-4447-6>

BOEKEL, N. B. et al. Heart failure after treatment for breast cancer. **European Journal of Heart Failure**, 12 nov. 2019. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1620>

BOWLES, E. J. A. et al. Risk of heart failure in breast cancer patients after anthracycline and trastuzumab treatment: a retrospective cohort study. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 104, n. 17, p. 1293–1305, 5 set. 2012. <https://doi.org/10.1093/jnci/djs317>

BOYLE, T. et al. How sedentary and physically active are breast cancer survivors, and which population subgroups have higher or lower levels of these behaviors? **Supportive Care in Cancer: Official Journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer**, v. 24, n. 5, p. 2181–2190, maio 2016. <https://doi.org/10.1007/s00520-015-3011-3>

BRADSHAW, P. T. et al. Cardiovascular Disease Mortality Among Breast Cancer Survivors. **Epidemiology (Cambridge, Mass.)**, v. 27, n. 1, p. 6–13, jan. 2016.

<https://doi.org/10.1097/EDE.0000000000000394>

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Guia Alimentar Para a População Brasileira: Promovendo a Alimentação Saudável**. Disponível em:

<[http://189.28.128.100/nutricao/docs/geral/guia\\_alimentar\\_conteudo.pdf](http://189.28.128.100/nutricao/docs/geral/guia_alimentar_conteudo.pdf)>.

BURTON, R.; SHERON, N. No level of alcohol consumption improves health. **The Lancet**, v. 392, n. 10152, p. 987–988, set. 2018. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)31571-x](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(18)31571-x)

BUTTROS, D. DE A. et al. High risk for cardiovascular disease in postmenopausal breast cancer survivors. **Menopause**, v. 26, n. 9, p. 1024–1030, set. 2019.

<https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001348>

CANALE, M. L. et al. Cardiovascular Risk Factors and Timing of Anthracyclines and Trastuzumab Cardiac Toxicity. **Anticancer Research**, v. 39, n. 10, p. 5741–5745, out. 2019.

<https://doi.org/10.21873/anticanres.13775>

CASAS, R. et al. Nutrition and Cardiovascular Health. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 19, n. 12, 11 dez. 2018. <https://doi.org/10.3390/ijms19123988>

CERCATO, C.; FONSECA, F. A. Cardiovascular risk and obesity. **Diabetology & Metabolic Syndrome**, v. 11, n. 1, p. 74, 28 ago. 2019. <https://doi.org/10.1186/s13098-019-0468-0>

CESPEDES FELICIANO, E. M. et al. Adipose Tissue Distribution and Cardiovascular Disease Risk Among Breast Cancer Survivors. **Journal of Clinical Oncology**, v. 37, n. 28, p. 2528–2536, 1 ago. 2019. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.00286>

CHAN, D. S. M. et al. Body mass index and survival in women with breast cancer-systematic literature review and meta-analysis of 82 follow-up studies. **Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology**, v. 25, n. 10, p. 1901–1914, out. 2014.

<https://doi.org/10.1093/annonc/mdu042>



CHAN, D. S. M.; NORAT, T. Obesity and breast cancer: not only a risk factor of the disease. **Current Treatment Options in Oncology**, v. 16, n. 5, p. 22, maio 2015.

<https://doi.org/10.1007/s11864-015-0341-9>

CHEN, G.-C. et al. Association between regional body fat and cardiovascular disease risk among postmenopausal women with normal body mass index. **European Heart Journal**, v. 40, n. 34, p. 2849–2855, 7 set. 2019. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz391>

CHEUNG, Y.-M. et al. Cardiometabolic Effects of Endocrine Treatment of Estrogen Receptor-Positive Early Breast Cancer. **Journal of the Endocrine Society**, v. 3, n. 7, p. 1283–1301, 1 jul. 2019. <https://doi.org/10.1210/js.2019-00096>

CHLEBOWSKI, R. T. et al. Dietary fat reduction and breast cancer outcome: interim efficacy results from the Women’s Intervention Nutrition Study. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 98, n. 24, p. 1767–1776, 20 dez. 2006. <https://doi.org/10.1093/jnci/djj494>

CHLEBOWSKI, R. T. Nutrition and physical activity influence on breast cancer incidence and outcome. **Breast (Edinburgh, Scotland)**, v. 22 Suppl 2, p. S30-37, ago. 2013. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2013.07.006>

CONKLIN, D. J. et al. Cardiovascular injury induced by tobacco products: assessment of risk factors and biomarkers of harm. A Tobacco Centers of Regulatory Science compilation. **American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology**, v. 316, n. 4, p. H801–H827, 01 2019. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00591.2018>

CUZICK, J. et al. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 10-year analysis of the ATAC trial. **The Lancet Oncology**, v. 11, n. 12, p. 1135–1141, 1 dez. 2010. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(10\)70257-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(10)70257-6)

DE CICCIO, P. et al. Nutrition and Breast Cancer: A Literature Review on Prevention, Treatment and Recurrence. **Nutrients**, v. 11, n. 7, 3 jul. 2019. <https://doi.org/10.3390/nu11071514>

DEINER, C. et al. Nf-kappab and AP-1 activation is associated with late lumen loss after porcine coronary angioplasty and antiproliferative beta-irradiation. **Cardiovascular Research**, v. 75, n. 1, p. 195–204, 1 jul. 2007. <https://doi.org/10.1016/j.cardiores.2007.03.013>

DÍAZ-GUTIÉRREZ, J. et al. Association Between a Healthy Lifestyle Score and the Risk of Cardiovascular Disease in the SUN Cohort. **Revista Española de Cardiología (English Edition)**, v. 71, n. 12, p. 1001–1009, 1 dez. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2017.10.038>

DIELI-CONWRIGHT, C. M.; LEE, K.; KIWATA, J. L. Reducing the Risk of Breast Cancer Recurrence: an Evaluation of the Effects and Mechanisms of Diet and Exercise. **Current Breast Cancer Reports**, v. 8, n. 3, p. 139–150, 2016. <https://doi.org/10.1007/s12609-016-0218-3>

DU, X. L. et al. Cardiac risk associated with the receipt of anthracycline and trastuzumab in a large nationwide cohort of older women with breast cancer, 1998-2005. **Medical Oncology (Northwood, London, England)**, v. 28 Suppl 1, p. S80-90, dez. 2011. <https://doi.org/10.1007/s12032-010-9717-7>

- EWERTZ, M. et al. Effect of obesity on prognosis after early-stage breast cancer. **Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology**, v. 29, n. 1, p. 25–31, 1 jan. 2011. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.29.7614>
- FISBERG, R. M. et al. Índice de Qualidade da Dieta: avaliação da adaptação e aplicabilidade. **Revista de Nutrição**, v. 17, n. 3, p. 301–318, set. 2004. <https://doi.org/10.1590/S1415-52732004000300003>
- FOROUHI, N. G. et al. Dietary fat and cardiometabolic health: evidence, controversies, and consensus for guidance. **BMJ**, p. k2139, 13 jun. 2018. <https://doi.org/10.1136/bmj.k2139>
- GEORGE, S. M. et al. Postdiagnosis diet quality, the combination of diet quality and recreational physical activity, and prognosis after early-stage breast cancer. **Cancer causes & control: CCC**, v. 22, n. 4, p. 589–598, abr. 2011. <https://doi.org/10.1007/s10552-011-9732-9>
- GEORGE, S. M. et al. Central adiposity after breast cancer diagnosis is related to mortality in the Health, Eating, Activity, and Lifestyle study. **Breast Cancer Research and Treatment**, v. 146, n. 3, p. 647–655, ago. 2014. <https://doi.org/10.1007/s10549-014-3048-x>
- GERNAAT, S. A. M. et al. Risk of death from cardiovascular disease following breast cancer: a systematic review. **Breast Cancer Research and Treatment**, v. 164, n. 3, p. 537–555, ago. 2017. <https://doi.org/10.1007/s10549-017-4282-9>
- GOLD, H. T. et al. Treatment and outcomes in diabetic breast cancer patients. **Breast Cancer Research and Treatment**, v. 143, n. 3, p. 551–570, fev. 2014. <https://doi.org/10.1007/s10549-014-2833-x>
- GOLDMAN, L.; AUSIELLO, D. **Cecil Medicina**. 23. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2009. v. I
- GOODWIN, P. J. Obesity and endocrine therapy: host factors and breast cancer outcome. **Breast (Edinburgh, Scotland)**, v. 22 Suppl 2, p. S44-47, ago. 2013. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2013.07.008>
- GUTIERREZ, D. A.; PUGLISI, M. J.; HASTY, A. H. Impact of increased adipose tissue mass on inflammation, insulin resistance, and dyslipidemia. **Current Diabetes Reports**, v. 9, n. 1, p. 26–32, fev. 2009. <https://doi.org/10.1007/s11892-009-0006-9>
- HALLE, M. et al. Sustained inflammation due to nuclear factor-kappa B activation in irradiated human arteries. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 55, n. 12, p. 1227–1236, 23 mar. 2010. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.10.047>
- HAMOOD, R. et al. Diabetes After Hormone Therapy in Breast Cancer Survivors: A Case-Cohort Study. **Journal of Clinical Oncology**, v. 36, n. 20, p. 2061–2069, 24 abr. 2018. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.76.3524>
- HARBECK, N.; GNANT, M. Breast cancer. **The Lancet**, v. 389, n. 10074, p. 1134–1150, 18 mar. 2017. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31891-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31891-8)
- HEIDEMANN, C. et al. Dietary patterns and risk of mortality from cardiovascular disease, cancer, and all causes in a prospective cohort of women. **Circulation**, v. 118, n. 3, p. 230–237, 15 jul. 2008. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.771881>

HENRIKSEN, P. A. Anthracycline cardiotoxicity: an update on mechanisms, monitoring and prevention. **Heart (British Cardiac Society)**, v. 104, n. 12, p. 971–977, 2018.

<https://doi.org/10.1136/heartjnl-2017-312103>

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. INCA. **Câncer de mama**. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-mama>>. Acesso em: 6 fev. 2020.

IORGA, A. et al. The protective role of estrogen and estrogen receptors in cardiovascular disease and the controversial use of estrogen therapy. **Biology of Sex Differences**, v. 8, n. 1, p. 33, 24 2017. <https://doi.org/10.1186/s13293-017-0152-8>

JONES, D. H. et al. Increased cardiovascular risk factors in breast cancer survivors identified by routine measurements of body composition, resting heart rate and arterial blood pressure. **SpringerPlus**, v. 3, p. 150, 2014. <https://doi.org/10.1186/2193-1801-3-150>

KAHN, H. S. The “lipid accumulation product” performs better than the body mass index for recognizing cardiovascular risk: a population-based comparison. **BMC Cardiovascular Disorders**, v. 5, n. 1, p. 26, 8 set. 2005.

KENNEDY, E.T.; OHLS, J.; CARLSON, S. et al. The Healthy Eating Index: Design and applications. **J Am Diet Assoc**, v. 95, n. 10, p. 1103-8, Oct. 1995. [https://doi.org/10.1016/S0002-8223\(95\)00300-2](https://doi.org/10.1016/S0002-8223(95)00300-2)

KHOSROW-KHAVAR, F. et al. Cardiotoxicity of aromatase inhibitors and tamoxifen in postmenopausal women with breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **Annals of Oncology**, v. 28, n. 3, p. 487–496, mar. 2017. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw673>

KOENE RYAN J. et al. Shared Risk Factors in Cardiovascular Disease and Cancer. **Circulation**, v. 133, n. 11, p. 1104–1114, 15 mar. 2016. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.020406>

KOPIN, L.; LOWENSTEIN, C. Dyslipidemia. **Annals of Internal Medicine**, v. 167, n. 11, p. ITC81–ITC96, 5 dez. 2017. <https://doi.org/10.7326/AITC201712050>

KWAN, M. L. et al. Dietary patterns and breast cancer recurrence and survival among women with early-stage breast cancer. **Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology**, v. 27, n. 6, p. 919–926, 20 fev. 2009. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.19.4035>

KWAN, M. L. et al. Alcohol consumption and breast cancer recurrence and survival among women with early-stage breast cancer: the life after cancer epidemiology study. **Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology**, v. 28, n. 29, p. 4410–4416, 10 out. 2010. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.29.2730>

KWAN, M. L. et al. Postdiagnosis alcohol consumption and breast cancer prognosis in the after breast cancer pooling project. **Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention: A Publication of the American Association for Cancer Research, Cosponsored by the American Society of Preventive Oncology**, v. 22, n. 1, p. 32–41, jan. 2013. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-12-1022>

LEWINGTON, S. et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. **Lancet (London, England)**, v. 360, n. 9349, p. 1903–1913, 14 dez. 2002. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)11911-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)11911-8)

LIBBY, P. Inflammation and cardiovascular disease mechanisms. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 83, n. 2, p. 456S–460S, fev. 2006. <https://doi.org/10.1093/ajcn/83.2.456S>

LIMA, M. T. M. et al. The Impact Of A Higher Eating Frequency On The Diet Quality And Nutritional Status Of Women With Breast Cancer Undergoing Chemotherapy. **The British Journal of Nutrition**, p 410 - 418, fev. 2020. <https://doi.org/10.1017/S0007114519002952>

MARKOPOULOS, C. et al. Extended adjuvant hormonal therapy with exemestane has no detrimental effect on the lipid profile of postmenopausal breast cancer patients: final results of the ATENA lipid substudy. **Breast cancer research: BCR**, v. 11, n. 3, p. R35, 2009. <https://doi.org/10.1186/bcr2320>

MARKOPOULOS, C. J.; TSAROUCOA, A. K.; GOGAS, H. J. Effect of aromatase inhibitors on the lipid profile of postmenopausal breast cancer patients. **Clinical Lipidology**, v. 5, n. 2, p. 245–254, abr. 2010.

MATTHEWS, A. et al. Long term adjuvant endocrine therapy and risk of cardiovascular disease in female breast cancer survivors: systematic review. **BMJ**, v. 363, 8 out. 2018. <https://doi.org/10.1136/bmj.k3845>

MEHTA LAXMI S. et al. Cardiovascular Disease and Breast Cancer: Where These Entities Intersect: A Scientific Statement From the American Heart Association. **Circulation**, v. 137, n. 8, p. e30–e66, 20 fev. 2018. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000556>

MOASSER, M. M. The oncogene HER2; Its signaling and transforming functions and its role in human cancer pathogenesis. **Oncogene**, v. 26, n. 45, p. 6469–6487, 4 out. 2007. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1210477>

MYERS JONATHAN. Exercise and Cardiovascular Health. **Circulation**, v. 107, n. 1, p. e2–e5, 7 jan. 2003. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000048890.59383.8D>

NEWCOMB, P. A. et al. Alcohol consumption before and after breast cancer diagnosis: associations with survival from breast cancer, cardiovascular disease, and other causes. **Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology**, v. 31, n. 16, p. 1939–1946, 1 jun. 2013. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.46.5765>

NYSTORIAK, M. A.; BHATNAGAR, A. Cardiovascular Effects and Benefits of Exercise. **Frontiers in Cardiovascular Medicine**, v. 5, 28 set. 2018. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2018.00135>

O'KEEFE, E. L. et al. Alcohol and CV Health: Jekyll and Hyde J-Curves. **Progress in Cardiovascular Diseases**, v. 61, n. 1, p. 68–75, jun. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2018.02.001>

OKWUOSA, T. M.; ANZEVINO, S.; RAO, R. Cardiovascular disease in cancer survivors. **Postgraduate Medical Journal**, v. 93, n. 1096, p. 82–90, 1 fev. 2017. <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2016-134417>

ONVANI, S. et al. Adherence to the Healthy Eating Index and Alternative Healthy Eating Index dietary patterns and mortality from all causes, cardiovascular disease and cancer: a meta-analysis of observational studies. **Journal of Human Nutrition and Dietetics: The Official Journal of the British Dietetic Association**, v. 30, n. 2, p. 216–226, 2017. <https://doi.org/10.1111/jhn.12415>

ORTIZ, A. et al. Relationship between physical activity, disability, and physical fitness profile in sedentary Latina breast cancer survivors. **Physiotherapy Theory and Practice**, v. 34, n. 10, p. 783–794, out. 2018. <https://doi.org/10.1080/09593985.2018.1424978>

PATNAIK, J. L. et al. Cardiovascular disease competes with breast cancer as the leading cause of death for older females diagnosed with breast cancer: a retrospective cohort study. **Breast cancer research: BCR**, v. 13, n. 3, p. R64, 20 jun. 2011. <https://doi.org/10.1186/bcr2901>

PHILIPPI, S. T. et al. Pirâmide alimentar adaptada: guia para escolha dos alimentos. **Revista de Nutrição**, v. 12, n. 1, p. 65–80, abr. 1999. <https://doi.org/10.1590/S1415-52731999000100006>

PIANO, M. R. Alcohol's Effects on the Cardiovascular System. **Alcohol Research : Current Reviews**, v. 38, n. 2, p. 219–241, 2017.

PIERCE, J. P. et al. Lifetime cigarette smoking and breast cancer prognosis in the After Breast Cancer Pooling Project. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 106, n. 1, p. djt359, jan. 2014. <https://doi.org/10.1093/jnci/djt359>

PREVIDELLI, Á. N. et al. Índice de Qualidade da Dieta Revisado para população brasileira. **Revista de Saúde Pública**, v. 45, n. 4, p. 794–798, ago. 2011. <https://doi.org/10.1590/S0034-89102011000400021>

PREVIDELLI, Á. N. et al. Using Two Different Approaches to Assess Dietary Patterns: Hypothesis-Driven and Data-Driven Analysis. **Nutrients**, v. 8, n. 10, 23 set. 2016. <https://doi.org/10.3390/nu8100593>

RATO, Q. Índice de conicidade: uma medida antropométrica a avaliar. **Revista Portuguesa de Cardiologia**, v. 36, n. 5, p. 365–366, 1 maio 2017. <https://doi.org/10.1016/j.repc.2017.02.003>

RAVERA, A. et al. Nutrition and Cardiovascular Disease: Finding the Perfect Recipe for Cardiovascular Health. **Nutrients**, v. 8, n. 6, 14 jun. 2016. <https://doi.org/10.3390/nu8060363>

REINBOLT, R. E. et al. Endocrine Therapy in Breast Cancer: The Neoadjuvant, Adjuvant, and Metastatic Approach. **Seminars in Oncology Nursing**, Breast Cancer. v. 31, n. 2, p. 146–155, 1 maio 2015. <https://doi.org/10.1016/j.soncn.2015.02.002>

ROJAS, K.; STUCKEY, A. Breast Cancer Epidemiology and Risk Factors. **Clinical Obstetrics and Gynecology**, v. 59, n. 4, p. 651–672, 2016. <https://doi.org/10.1097/GRF.0000000000000239>

ROYCHOUDHURI, R. et al. Increased cardiovascular mortality more than fifteen years after radiotherapy for breast cancer: a population-based study. **BMC cancer**, v. 7, p. 9, 15 jan. 2007. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-7-9>

RUBINSZTEIN, R. et al. Assessment of endothelial function by non-invasive peripheral arterial tonometry predicts late cardiovascular adverse events. **European Heart Journal**, v. 31, n. 9, p. 1142–1148, maio 2010. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq010>

SARDAR, P. et al. Long-term cardiovascular mortality after radiotherapy for breast cancer: A systematic review and meta-analysis. **Clinical Cardiology**, v. 40, n. 2, p. 73–81, fev. 2017. <https://doi.org/10.1002/clc.22631>

SCHOLZ, C. et al. Obesity as an independent risk factor for decreased survival in node-positive high-risk breast cancer. **Breast Cancer Research and Treatment**, v. 151, n. 3, p. 569–576, jun. 2015. <https://doi.org/10.1007/s10549-015-3422-3>

SHARMA, A. V. et al. Cardiovascular Disease Risk in Survivors of Breast Cancer. **Current Treatment Options in Cardiovascular Medicine**, v. 21, n. 12, p. 79, 9 dez. 2019. <https://doi.org/10.1007/s11936-019-0788-2>

SWAIN, S. M.; WHALEY, F. S.; EWER, M. S. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. **Cancer**, v. 97, n. 11, p. 2869–2879, 1 jun. 2003. <https://doi.org/10.1002/cncr.11407>

THE AMERICAN HEART ASSOCIATION. ACS. **Cardiovascular Disease and Diabetes**. Disponível em: <<https://www.heart.org/en/health-topics/diabetes/why-diabetes-matters/cardiovascular-disease--diabetes>>. Acesso em: 29 jan. 2020.

TRIVEDI, C. M.; PATEL, R. C.; PATEL, C. V. Homeobox gene HOXA9 inhibits nuclear factor-kappa B dependent activation of endothelium. **Atherosclerosis**, v. 195, n. 2, p. e50-60, dez. 2007. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2007.04.055>

USDA. UNITED STATES DIETETIC ASSOCIATION. **Nutrition and Your Healthy: Dietary Guidelines for Americans**, 2005. 6th ed., Washington, DC: U.S. Government Printing Office, Jan 2005. Disponível em: <<http://health.gov/dietaryguidelines/dga2005/document/>>. Acesso em: 02 jan 2018.

USDA. UNITED STATES DIETETIC ASSOCIATION. Department of Agriculture, Human Nutrition Information Service. **The Food Guide Pyramid**. Washington, DC: U.S. Home and Garden Bulletin No. 252, Ago. 1992.

USDA/HHS. Department of Agriculture and U.S. Department of Health and Human Services. **Nutrition and Your Healthy: Dietary Guidelines for Americans**, 1995. 4. ed., Washington, DC: U.S. Home and Garden Bulletin No. 232, Dez 1995.

WANG, X.; SIMPSON, E. R.; BROWN, K. A. Aromatase overexpression in dysfunctional adipose tissue links obesity to postmenopausal breast cancer. **The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology**, v. 153, p. 35–44, set. 2015. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2015.07.008>



WEINTRAUB, N. L.; JONES, W. K.; MANKA, D. Understanding radiation-induced vascular disease. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 55, n. 12, p. 1237–1239, 23 mar. 2010. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.11.053>

WOJCIECHOWSKA, J. et al. Diabetes and Cancer: a Review of Current Knowledge. **Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes: Official Journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association**, v. 124, n. 5, p. 263–275, maio 2016. <https://doi.org/10.1055/s-0042-100910>

YOULDEN, D. R. et al. The descriptive epidemiology of female breast cancer: an international comparison of screening, incidence, survival and mortality. **Cancer Epidemiology**, v. 36, n. 3, p. 237–248, jun. 2012. <https://doi.org/10.1016/j.canep.2012.02.007>

YU, E. et al. Diet, Lifestyle, Biomarkers, Genetic Factors, and Risk of Cardiovascular Disease in the Nurses' Health Studies. **American Journal of Public Health**, v. 106, n. 9, p. 1616–1623, set. 2016. <https://doi.org/10.2105/AJPH.2016.303316>

## APÊNDICES

### APÊNDICE A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está sendo convidada para participar da pesquisa intitulada **“Associação entre os perfis nutricional, dietético, bioquímico e genético e a presença de complicações relacionadas ao uso de inibidores de aromatase em mulheres com câncer de mama: Um estudo prospectivo”** sob responsabilidade das pesquisadoras Profa. Dra. Yara Cristina de Paiva Maia e Isis Danyelle Dias Custódio.

Nesta pesquisa pretendemos avaliar o perfil nutricional e dietético de mulheres com câncer de mama em uso de inibidores de aromatase e relacionar à presença de complicações decorrentes deste tratamento.

O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) será obtido na sala de espera do Ambulatório de Hormonioterapia do Hospital do Câncer da Universidade Federal de Uberlândia (HC-UFU) e uma cópia ficará com você. Você é livre para deixar de participar da pesquisa a qualquer momento sem nenhum prejuízo ou coação.

Na sua participação você passará por uma avaliação antropométrica, responderá a cinco questionários e será submetido à coleta de amostras de sangue periférico (10 mL), em três dias diferentes, para avaliação de algumas substâncias relacionadas com inflamação corporal e aspectos genéticos, e para dosagem de vitamina D, cálcio, paratormônio, colesterol total e frações, triglicérides e proteína C reativa. Para avaliar seu consumo alimentar, entraremos em contato via telefone em três dias alternados, e aplicaremos um inquérito alimentar denominado Recordatório de 24 horas. Em nenhum momento você será identificado. Os resultados da pesquisa serão publicados e ainda assim sua identidade será preservada. Você não terá nenhum gasto e ganho financeiro por participar na pesquisa.

O risco encontra-se em um possível constrangimento ao responder aos questionários e durante a aferição das medidas antropométricas (principalmente o peso corporal), além de certo desconforto ou hematoma devido à punção venosa para coleta do sangue a ser analisado. Os benefícios esperados com o desenvolvimento deste estudo constituem uma importante contribuição ao conhecimento do perfil nutricional e dietético, dosagem de biomarcadores de pacientes com câncer de mama submetidas à hormonioterapia com inibidores de aromatase e a relação destes achados a possíveis complicações do tratamento, o que possibilitará o desenvolvimento de estratégias de tratamento clínico precoce destinados à melhoria da qualidade de vida das pacientes.

Qualquer dúvida a respeito da pesquisa, você poderá entrar em contato com: Profa. Dra. Yara Cristina de Paiva Maia 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 DE CARACTERIZAÇÃO

Siglas do Nome:	
Prontuário:	Data de retirada do medicamento:
Telefone:	Data de Nascimento: ____/____/____
Procedência:	Estação do ano:
Escolaridade: ( ) 1º grau incomp. ( ) 1º grau comp. ( ) 2º grau incomp. ( ) 2º grau comp. ( ) Nível superior ( ) Analfabeto	
Estado conjugal atual: ( ) casada ( ) solteira ( ) viúva ( ) Desquit./Separ/Divorc.	
Possui filhos? ( ) não ( ) sim Se sim, quantos? ( ) 1 a 2 ( ) 3 a 4 ( ) > 5	
Você amamentou? ( ) não ( ) sim Se sim, quanto tempo? ( ) < 6 meses ( ) 6 meses ( ) > 6 meses	
Renda Familiar: ( ) nenhuma ( ) até meio SM ( ) de meio até 1 SM ( ) 1 a 2 SM ( ) 3 a 4 SM ( ) > 4 SM	
Raça: ( ) Branca ( ) Negra ( ) Indígena ( ) Amarela ( ) Parda	
<b>INFORMAÇÕES SOBRE A DOENÇA E TRATAMENTOS</b>	
Data do diagnóstico:	
História de doenças pregressas: ( ) não ( ) sim Quais?	
Histórico familiar de câncer de mama ou ovário? ( ) não ( ) sim Se sim, quais?	
Medicamentos em uso atualmente (horário e dosagem):	
Tratamentos submetidos:	

<input type="checkbox"/> Cirurgia Nome (tumorectomia, quadrantectomia, mastectomia) e datas das cirurgias realizadas  <input type="checkbox"/> Radioterapia Data <input type="checkbox"/> Quimioterapia Data e tipo <input type="checkbox"/> Hormonioterapia Data do início <input type="checkbox"/> Nenhum
<b>ANTECEDENTES PESSOAIS, HÁBITOS E PADRÃO ATUAL</b>
Tabagismo: <input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim Cigarros/dia: Ex tabagista: <input type="checkbox"/> Abstem-se há:
Etilismo: <input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim - Tipo e quantidade: Ex etilista: <input type="checkbox"/> Abstém-se há:
Atividade Física: <input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim. Se sim, qual atividade: _____ Qual o tempo gasto para a prática da atividade física? _____ Há quanto tempo pratica regularmente? _____ Frequência: <input type="checkbox"/> todos os dias - 5 a 7 dias <input type="checkbox"/> dia sim, dia não - 3 a 4 dias <input type="checkbox"/> Às vezes - 2 dias ou menos <input type="checkbox"/> Nunca Período de prática da atividade física? <input type="checkbox"/> manhã <input type="checkbox"/> tarde <input type="checkbox"/> noite Expõe-se ao sol durante a prática da atividade física? <input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim Usa protetor solar todos os dias? <input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim Se sim, qual o fato solar? _____ Aplica protetor solar para praticar a atividade física? <input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim
Padrão intestinal: <input type="checkbox"/> normal <input type="checkbox"/> obstipado <input type="checkbox"/> incontinência <input type="checkbox"/> Diarréia
Ciclo menstrual: Idade da Menarca: _____ Menopausa: <input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim Idade da menopausa: _____

<p>Alteração de peso nos últimos 6 meses: ( ) nenhuma ( ) aumentou ( ) diminuiu</p> <p>Alteração de _____ quilos.</p>
<p>Alteração na ingestão alimentar nos últimos meses? ( ) nenhuma ( ) aumentou ( ) diminuiu ( ) Outra _____</p>
<p>Apresenta atualmente alguns desses sinais e sintomas: ( ) depressão ( ) tontura ( ) ondas de calor ( ) queda de cabelos ( ) corrimento vaginal ( ) náuseas/vômitos ( ) prurido vaginal ( ) edema</p>
<p>Foi orientada por algum profissional de saúde sobre os sinais e sintomas que podem ser causados pelo uso do Inibidores de Aromatase? ( ) não ( ) sim</p>
<p>É/foi orientada por algum profissional de saúde sobre alimentação saudável e balanceada? ( ) não ( ) sim</p>

**DADOS DO PRONTUÁRIO:**

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

## APÊNDICE C - QUESTIONÁRIO DE AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA

### Data das coletas de dados:

T<sub>0</sub> - \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

T<sub>1</sub> - \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

T<sub>2</sub> - \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

### Medidas Antropométricas:

	Peso	Altura	CQ	CC	CB	BIA
<b>T0</b>						
<b>T1</b>						
<b>T2</b>						

Onde: CQ - Circunferência do quadril; CC - Circunferência da cintura; CB - Circunferência do braço; BIA – Bioimpedância.

**APÊNDICE D - RECORDATÓRIO DE 24 HORAS**

Código do voluntário: \_\_\_\_\_

DATA: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

<b>REFEIÇÃO</b>	<b>ALIMENTOS</b>	<b>MEDIDAS CASEIRAS</b>
Horas: _____ Local: _____		
Horas: _____ Local: _____		
Horas: _____ Local: _____		
Horas: _____ Local: _____		
Horas: _____ Local: _____		

--	--	--

Preferências: \_\_\_\_\_

Aversões adquiridas: \_\_\_\_\_

Momento: ( ) 0 ( ) 1 ( ) 2

Dia: ( ) 1 ( ) 2 ( ) 3

## ANEXO

**ANEXO A – Aprovação do parecer pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Uberlândia****PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DA EMENDA**

**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:** 3

**CAAE:** 48367215.3.0000.5152

**Instituição Proponente:** Faculdade de Medicina

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 2.905.835



## PERSPECTIVAS

- Avaliar fatores de risco para DCVs em mulheres com CM em QT.
- Avaliar fatores de risco para DCVs em sobreviventes ao CM em terapia endócrina com tamoxifeno.
- Avaliar o impacto do consumo alimentar e atividade física na qualidade de vida das mulheres participantes do presente estudo.
- Associar a ansiedade e a depressão com o potencial inflamatório da dieta.
- Verificar a influência do estilo de vida na composição corporal, marcadores bioquímicos e presença de sintomas.