

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

**AVALIAÇÃO E IMPACTO DOS EFEITOS ADVERSOS DA TERAPIA ENDÓCRINA
ADJUVANTE EM MULHERES PÓS-MENOPAUSADAS SOBREVIVENTES DE
CÂNCER DE MAMA: ESTUDO PROSPECTIVO**

ISIS DANYELLE DIAS CUSTÓDIO

**CURSO DE DOUTORADO
2021**

ISIS DANYELLE DIAS CUSTÓDIO

**AVALIAÇÃO E IMPACTO DOS EFEITOS ADVERSOS DA TERAPIA ENDÓCRINA
ADJUVANTE EM MULHERES PÓS-MENOPAUSADAS SOBREVIVENTES DE
CÂNCER DE MAMA: ESTUDO PROSPECTIVO**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia, como requisito parcial para a obtenção do Título de Doutor em Ciências da Saúde.

Área de concentração: Ciências da Saúde.

Orientadora: Profa. Dra. Yara Cristina de Paiva Maia

Coorientador: Prof. Dr. Carlos Eduardo Paiva

UBERLÂNDIA

2021

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

C987a Custódio, Isis Danyelle Dias, 1986-
2021 Avaliação e impacto dos efeitos adversos da terapia endócrina adjuvante em mulheres pós-menopausadas sobreviventes de câncer de mama [recurso eletrônico] : estudo prospectivo / Isis Danyelle Dias Custódio. - 2021.

Orientadora: Yara Cristina de Paiva Maia.

Coorientador: Carlos Eduardo Paiva.

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

Modo de acesso: Internet.

Disponível em: <http://doi.org/10.14393/ufu.te.2021.5544>

Inclui bibliografia.

Inclui ilustrações.

1. Ciências médicas. I. Maia, Yara Cristina de Paiva, 1975-, (Orient.). II. Paiva, Carlos Eduardo, 1978-, (Coorient.). III. Universidade Federal de Uberlândia. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde. IV. Título.

CDU: 61

FOLHA DE APROVAÇÃO

ISIS DANYELLE DIAS CUSTÓDIO

AVALIAÇÃO E IMPACTO DOS EFEITOS ADVERSOS DA TERAPIA ENDÓCRINA ADJUVANTE EM MULHERES PÓS-MENOPAUSADAS SOBREVIVENTES DE CÂNCER DE MAMA: ESTUDO PROSPECTIVO

Presidente da banca: Profa. Dra. Yara Cristina de Paiva Maia

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia, como requisito parcial para a obtenção do Título de Doutor em Ciências da Saúde.
Área de concentração: Ciências da Saúde.

Banca examinadora

Titular: Profa. Dra. Eliane Marçon Barroso

Instituição: Centro Universitário da Fundação Educacional de Barretos

Titular: Profa. Dra. Bárbara Santarosa Emo Peters

Instituição: International Flavors & Fragrances

Titular: Profa. Dra. Geórgia das Graças Pena

Instituição: Universidade Federal de Uberlândia

Titular: Prof. Dr. Guilherme Morais Puga

Instituição: Universidade Federal de Uberlândia

Suplente: Profa. Dra. Marceila de Andrade Fuzissaki

Instituição: Escola Técnica em Saúde - Estes

Suplente: Profa. Dra. Sara Maria Moreira Lima Verde

Instituição: Universidade Estadual do Ceará



UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
 Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde
 Av. Pará, 1720, Bloco 2H, Sala 11 - Bairro Umarama, Uberlândia-MG, CEP 38400-902
 Telefone: (34) 3225-8628 - www.ppcsafamed.ufu.br - ppcsafamed@ufu.br



ATA DE DEFESA - PÓS-GRADUAÇÃO

Programa de Pós-Graduação em:	Ciências da Saúde				
Defesa de:	Tese de Doutorado Nº 012/PPCSA				
Data:	27.08.2021	Hora de início:	13:00h	Hora de encerramento:	16:00h
Matrícula do Discente:	11713CSD008				
Nome do Discente:	Isis Danyelle Dias Custódio				
Título do Trabalho:	Avaliação e Impacto dos Efeitos Adversos da Terapia Endócrina Adjuvante em Mulheres Pós-Menopausadas Sobreviventes de Câncer De Mama: Estudo Prospectivo				
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:	AVALIAÇÃO E INTERVENÇÃO NUTRICIONAL EM MULHERES COM CÂNCER DE MAMA DURANTE TRATAMENTOS ANTINEOPLÁSICOS				

Reuniu-se em web conferência pela plataforma Webex, em conformidade com a PORTARIA Nº 36, DE 19 DE MARÇO DE 2020 da COORDENAÇÃO DE APERFEIÇOAMENTO DE PESSOAL DE NÍVEL SUPERIOR - CAPES, pela Universidade Federal de Uberlândia, a Banca Examinadora, designada pelo Colegiado do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, assim composta: Eliane Marçon Barroso (UNIFEB), Bárbara Santarosa Emo Peters (IFF), Guilherme Moraes Puga (UFU), Geórgia das Graças Pena (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 da 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 Doutor.

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 **Eliane Marçon Barroso, Usuário Externo**, em 27/08/2021,



às 16:57, 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 **Barbara Santarosa Emo Peters, Usuário Externo**, em 27/08/2021, às 16:57, 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 **Guilherme Morais Puga, Membro de Comissão**, em 27/08/2021, às 16:59, 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 **Geórgia das Graças Pena, Professor(a) do Magistério Superior**, em 27/08/2021, às 17:12, 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 27/08/2021, às 17:28, 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, informando o código verificador **3005263** e o código CRC **B9BE5F2B**.

DEDICATÓRIA

*Pois dEle, por Ele e para Ele são todas
as coisas. (Rm 11:36)*

AGRADECIMENTOS

A Deus, meu eterno amigo. Guiei o leme, mas o Senhor mostrou a direção certa. Obrigada por me permitir concluir essa viagem. 1 Samuel 7:12.

À minha linda mãezinha Fátima, por todos os sacrifícios e dedicação. A senhora me faz acreditar que as dificuldades são apenas obstáculos a serem vencidos. Obrigada por todos esses anos ter me ensinado, por seu exemplo, que acordar e dormir sorrindo é possível.

Ao meu amado pai, que lutou o bom combate como um verdadeiro guerreiro e nos deixou amparados para seguir a jornada. Seus anos não foram muitos, mas foram vividos com intensidade, nos deixando como legado a força e determinação de um grande homem incansável.

À minha princesa Isadora, meu pequeno grande exemplo de amor e resiliência em meio a tantos altos e baixos que vivemos nesses quatro anos. Você me faz ser melhor a cada dia, minha filha. Obrigada por sua doçura, seus abraços e colinhos, que tanto me impulsionam a seguir.

Ao meu Leonardo, minha luz e inspiração. Um amigo e marido exemplar que me incentivou e ajudou em todas as etapas, possibilitando que mais esse sonho fosse concretizado. Você me surpreendente a cada dia, tamanha é sua generosidade e dedicação à nossa família, nosso projeto de Deus. Sem palavras a você, príncipe.

Aos meus queridos e amados irmãos Júlio e Cris, companheiros de aventura de longa data. Apoio incondicional, desde sempre. É uma bênção tê-los em minha vida.

À minha sogra Zélia, ao meu sogro Geraldo e aos meus cunhados Jairo, Lucas e Andréia, vocês foram escolhidos por Deus para fazerem parte da minha família e cumprem com amor esse chamado.

À minha doce sobrinha Alice, que desde o nascimento me ensina que a vitória depende em parte do nosso esforço.

À tia Gui e ao tio Adão, vocês são parte importante da minha história e tem um lugar especial em minha vida.

Ao meu vózinho Waldemar, que se juntou ao Pai, mas que se faz tão presente em meu coração. Grandes valores o senhor me ensinou. Muita saudade sinto e sentirei.

Aos meus avós de coração Cici e Vicente, quanta ternura emana de vocês.

À Zil, por todo o apoio e orações durante essa caminhada.

À IBLA, minha família em Cristo, que em todo o tempo me ajudou em oração.

Às queridas amigas Aryane, Alexandra, Nathalya e Manú, ao Bloco de Nozes e à NUT2005, pelo carinho e incentivo.

Aos amigos do Grupo de Pesquisa em Biologia Molecular e Nutrição (BioNut), por terem feito parte do meu amadurecimento acadêmico, e por todo o carinho que existe entre nós. A vitória de um é também a vitória de todos.

A todos meus familiares e amigos, mesmo sem terem sido nomeados, sou muito grata por torcerem pelo meu sucesso.

À minha orientadora Profa. Dra. Yara Cristina de Paiva Maia, por ter me recebido com tanta ternura desde o primeiro e-mail. Você é uma profissional exemplar e uma pessoa ímpar. A sensibilidade com a qual lida com seus orientandos e, em especial, com a qual me tratou, tornou esse desafio possível, proveitoso e prazeroso. Suas palavras de incentivo fizeram grande diferença. Muito obrigada por seu conhecimento, por toda dedicação e ajuda, e pelo constante carinho e amizade. Que esta conclusão seja apenas uma vírgula!

Ao meu coorientador Prof. Dr. Carlos Eduardo Paiva, que tem contribuído com minha formação desde o mestrado, sempre solícito e certo em suas considerações. Obrigada pelos muitos ensinamentos, por seu valioso tempo e pela confiança em meu trabalho.

À querida parceira de todas as horas Fernanda Silva Mazzutti Nunes, por estar sempre disposta e disponível a ajudar. Sentirei saudades das longas e diárias trocas de mensagens. Seu apoio foi fundamental, Fernandinha, em todas as etapas desse projeto. Navegando em calmarias e em tempestades, assim persistiremos!

À querida amiga Mariana Tavares Miranda Lima, pela incrível parceria e troca de conhecimentos. Mari, sua delicadeza faz tudo parecer leve e possível. Muito obrigada

por ser uma companheira tão presente e solícita nessa caminhada. Continuaremos navegando juntas porque logo adiante temos um novo horizonte!

À Kamila Pires de Carvalho, pela amizade e por todo o empenho na idealização desse projeto. Para mim foi uma honra seguir seus passos e dar continuidade a um trabalho planejado e executado com tanta dedicação.

Às nutricionistas Débora Santana, Juliana Freitas Chiaretto, Giovana Oliveira Palhares e Andressa Miranda Machado, e à pós-graduanda Letícia Lopes Dantas Santos, que participaram da coleta de dados. A ajuda de vocês foi imprescindível.

À querida amiga Taísa Sabrina Silva Pereira, por muito ter me ensinado sobre consumo alimentar. E à Profa. Dra. Maria del Carmen Bisi Molina, por gentilmente nos ter recebido no laboratório da UFES. Obrigada pela parceria.

À Profa. Dra. Paula Philbert Lajolo Canto, pelas valiosas contribuições e por todo o apoio, em especial durante a coleta de dados no Hospital de Câncer da UFU (HCA/UFU). E ao HCA/UFU, por nos permitir idealizar esse projeto.

Às voluntárias, obrigada por toda a gentileza em participarem desse estudo.

À Profa. Dra. Eliane Marçon Barroso, Profa. Dra. Geórgia das Graças Pena e Profa. Dra. Marceila de Andrade Fuzissaki, pelas importantes contribuições na banca de qualificação e por aceitarem participar de mais essa etapa, como membros da banca de defesa.

Ao Prof. Guilherme Morais Puga, Profa. Dra. Bárbara Santarosa Emo Peters e Profa. Dra. Sara Maria Moreira Lima Verde por aceitarem o convite para participar como membros da banca de defesa desta tese.

Ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da UFU, pela oportunidade em realizar o doutorado, e um agradecimento especial às técnicas administrativas Gisele e Viviane, pela atenção e auxílio.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pela concessão da bolsa de doutorado.

A todos que, de alguma forma, contribuíram para a realização desse trabalho. Gratidão!

“Knowing is not enough; we must apply. Willing is not enough; we must do.”

(Goethe)

“Quem elegeu a busca, não pode recusar a travessia.”

(Guimarães Rosa)

RESUMO

Introdução: O tratamento adjuvante com Inibidor de Aromatase (IA) é considerado padrão de cuidado para mulheres pós-menopausadas com câncer de mama (CM) receptor hormonal positivo (RH+), entretanto, são frequentes efeitos adversos como fadiga relacionada ao câncer (FRC), depressão e sintomas musculoesqueléticos. Instrumentos para manejo desses sintomas podem melhorar adesão e persistência ao tratamento, qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) e resultados em saúde.

Objetivo: Essa tese teve dois objetivos principais: 1) Identificar a relação entre níveis séricos de 25-hidroxivitamina D [25(OH)D] e FRC, bem como analisar seus efeitos na depressão, ansiedade, incapacidade funcional, dor e QVRS; 2) Realizar validação adicional da Escala Cervantes 31-itens (CS-31), *16-item Cervantes Short-Form Scale* (CS-16) e *10-item Cervantes Scale* (CS-10). **Material e Métodos:** Esse é um estudo prospectivo conduzido com 89 mulheres pós-menopausadas diagnosticadas com CM RH+ inicial, em terapia endócrina adjuvante com IA. As avaliações foram realizadas em três momentos: T0, linha de base; T1, período intermediário do seguimento, 12 meses após T0; e T2, período final do seguimento, 24 meses após T0. Em cada momento, foram realizadas avaliações antropométricas e de composição corporal, bem como avaliações dietéticas por aplicação de recordatórios alimentares de 24 horas (R24h). As mulheres completaram as *Cervantes Scale* (CS), *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS) e *Health Assessment Questionnaire* (HAQ). A FRC foi determinada a partir da subescala fadiga (FACIT-Fatigue) da *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-fatigue* (FACIT-F), tendo sido adotado escore abaixo de 34 como indicador de presença desse efeito adverso. O nível sérico da 25(OH)D foi determinado por eletroquimioluminescência, com ponto de corte acima de 75nmol/L adotado como indicativo de suficiência. *Generalized Linear Model* (GLzM) e *Generalized Mixed Model* (GMM) foram utilizados para determinar, respectivamente, associações e efeitos. Diferença Mínima Clinicamente Importante (DMCI) de 5% no escore FACIT-Fatigue entre os três tempos foi adotada para classificar as mulheres em cinco clusters da FRC: *The same, better, worse, V* e *Inverted V*. Além disso, para as CS, foram avaliadas consistência interna, validade de construto, responsividade e validade de grupos conhecidos. **Resultados:** Nossos resultados mostraram que um pouco mais de um terço das sobreviventes de CM tinham FRC e baixos níveis séricos de 25(OH)D. As mulheres com FRC estavam em uso de IA há menos tempo quando

comparadas ao subgrupo sem FRC. A vitamina D dietética não diferiu significativamente entre os subgrupos da 25(OH)D, entretanto, nenhuma das mulheres atingiu o *Estimated Average Requirements* (EAR) desse nutriente. Houve associações negativas entre o escore FACIT-*Fatigue* e adiposidade corporal. O maior percentual de mulheres foi classificado como “*better*”, ou seja, com melhoria no escore FACIT-*Fatigue* ao longo do estudo. Nenhuma significância foi encontrada em relação à causalidade direta e reversa entre 25(OH)D sérica e FRC. Baixo nível sérico de 25(OH)D teve efeito negativo nos escores de ansiedade, do domínio Menopausa e Saúde e subdomínio Sintomatologia Vasomotora da CS-31. Além disso, mulheres com FRC apresentaram maiores níveis de ansiedade, depressão, incapacidade funcional, dor nos músculos/articulações, pior QVRS e pior escore nos seguintes domínios e subdomínios da CS-31 – Menopausa e Saúde, Psicológico, Sintomatologia Vasomotora, Saúde, Envelhecimento e Relação de Casal. Esses resultados mostram a relevância clínica tanto da 25(OH)D sérica quanto da FRC, especialmente dessa última. As três CS apresentaram consistência interna adequada e validade de grupos conhecidos, com significância estatística entre ansiedade e depressão e pior QVRS, mas somente CS-10 e CS-31 apresentaram validade de construto satisfatória. Além disso, identificamos melhora prospectiva na QVRS, com maiores escores em T0 em relação aos outros tempos. **Conclusão:** Destaca-se a relevância clínica da 25(OH)D e da FRC, principalmente desta última, considerando seu impacto sobre outros importantes efeitos adversos reportados por essas mulheres. Ainda, o efeito negativo da adiposidade corporal na FRC pôde ser confirmado nesse estudo. A análise das propriedades psicométricas revelou que as CS, especialmente a CS-31, parecem ser instrumentos apropriados para uso na rotina médica com sobreviventes de CM durante terapia endócrina adjuvante, podendo auxiliar no monitoramento de efeitos adversos e da QVRS, embora estudos maiores sejam necessários para confirmar esses resultados.

Palavras-chave: Sobreviventes de Câncer; Neoplasias da Mama; Inibidores de Aromatase; Psicometria; Qualidade de Vida Relacionada à Saúde; Menopausa; Fadiga; Deficiência de Vitamina D.

Apoio: Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

ABSTRACT

Introduction: The adjuvant treatment with Aromatase Inhibitor (AI) is considered standard of care for postmenopausal breast cancer (BC) women with hormone receptor-positive (HR+), however, it often causes adverse effects such as cancer-related fatigue (CRF), depression and musculoskeletal symptoms. Instruments to manage symptoms may improve adherence and persistence of treatment, health-related quality of life (HRQL) and health outcomes. **Objective:** This thesis had two main objectives: 1) To identify the relationship between serum 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D] level and CRF, and to analyze their effects on depression, anxiety, functional disability, muscle/joint aches and HRQL; 2) To perform additional validation of the 31-item Cervantes Scale (CS-31), 16-item Cervantes Short-Form Scale (CS-16) and 10-item Cervantes Scale (CS-10). **Material and Methods:** This is a prospective study conducted with 89 postmenopausal women diagnosed with HR+ early BC in adjuvant endocrine therapy with AI. The assessments were performed at three time points: T0, baseline; T1, intermediate follow-up period, 12 months after T0; and T2, final follow-up period, 24 months after T0. At each time point, anthropometric and body composition assessments were performed, as well as dietary assessments by application of 24-hour dietary recall (24HR). The women completed the Cervantes Scale (CS), Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) and Health Assessment Questionnaire (HAQ). The CRF was measured using the subscale fatigue (FACIT-Fatigue) of the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-fatigue (FACIT-F), and a score below 34 was adopted as an indicator of the presence of this adverse effect. The serum 25(OH)D level was determined by electrochemiluminescence, with a cut-off above 75nmol/L adopted as an indication of sufficiency. Generalized Linear Model (GLzM) and Generalized Mixed Model (GMM) analysis were used to determine, respectively, associations and effects. A Minimum Clinically Important Difference (MCID) of 5% in FACIT-Fatigue score between the three time points was used to classify the women into five clusters of CRF: The same, better, worse, V and Inverted V. In addition, for CS, internal consistency, construct validity, responsiveness and known-group validity were evaluated. **Results:** Our results showed that slightly more than one-third of the BC survivors had CRF and low serum 25(OH)D levels. The women with CRF had been using AI for a shorter time when compared to the subgroup without CRF. The dietary vitamin D did not differ significantly between the subgroups

of 25(OH)D, however none of the women reached the Estimated Average Requirements (EAR) of this nutrient. There were negative associations between the FACIT-Fatigue score and body adiposity. The greater percentage of women was classified as “better”, i.e with improvement in the FACIT-Fatigue score throughout the study. No significance was found regarding the direct and reverse causality between serum 25(OH)D level and CRF. Low serum 25(OH)D level had a negative effect on the scores of anxiety, of Menopause and Health domain and Vasomotor subdomain of the CS-31. In addition, women with CRF presented more anxiety, depression, functional disability, muscle/joint aches, worse HRQL and worse score in the following domains and subdomains of the CS-31 – Menopause and Health, Psychological, Vasomotor, Health, Aging and Couple Relations. These results show the clinical relevance of both serum 25(OH)D and CRF, highlighting the latter. The three CS presented adequate internal consistency and known-group validity, with statistical significance between anxiety and depression and worse HRQL, but only CS-10 and CS-31 presented satisfactory construct validity. Also, we identified a prospective improvement in HRQL, with higher scores at T0 compared to other time points.

Conclusion: The clinical relevance of 25(OH)D and CRF is highlighted, especially CRF, considering their impact on others important adverse effects reported by these women. In addition, the negative effect of body adiposity on CRF can be confirmed in this study. The analysis of psychometric properties revealed that the CS, highlighting the CS-31, seem to be appropriate instruments for the medical routine with BC survivors during adjuvant endocrine therapy and may help to monitoring adverse effects and HRQL, although larger studies are needed to confirm these results.

Keywords: Cancer Survivors; Breast Neoplasms; Aromatase Inhibitors; Psychometrics; Health-related quality of life; Menopause; Fatigue; Vitamin D Deficiency.

Support: Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

Figura 1. Anatomia da mama feminina.....	24
Figura 2. Mecanismo de ação dos inibidores de aromatase e do tamoxifeno.....	28
Figura 3. Funções reguladas pelo estrogênio e efeitos de sua privação.....	29
Figura 4. Via metabólica do estrogênio e ponto de atuação da aromatase e dos inibidores de aromatase.....	30
Figura 5. Mecanismo empírico da sinalização neural-imune desencadeada pela inflamação e sua associação com a fadiga relacionada ao câncer.....	33
Figura 6. Metabolismo da vitamina D.....	42
Figura 7. Sintomas menopausais e Escala Cervantes.....	55

ARTIGO 1: Serum 25-Hydroxyvitamin D and Cancer-Related Fatigue: Associations and Effects in Depression, Anxiety, Functional Capacity and Health-Related Quality of Life in Breast Cancer Survivors During Adjuvant Endocrine Therapy

Figure 1. Distribution of breast cancer survivors in the FACIT-Fatigue clusters throughout the time points of study (n = 38).....	94
---	----

ARTIGO 2: The Cervantes Scale for Measuring Health-Related Quality of Life in Postmenopausal Breast Cancer Survivors During Adjuvant Endocrine Therapy

Figure 1. Items contained in the 31-item Cervantes Scale (CS-31), 16-item Cervantes Short-Form Scale (CS-16) and 10-item Cervantes Scale (CS-10).....	99
Figure 2. Diagram reporting the number of women recruited and selected in the study, and the Cervantes' sample.....	102

LISTA DE TABELAS

ARTIGO 1: Serum 25-Hydroxyvitamin D and Cancer-Related Fatigue: Associations and Effects in Depression, Anxiety, Functional Capacity and Health-Related Quality of Life in Breast Cancer Survivors During Adjuvant Endocrine Therapy

Table 1. Demographic and clinical characteristics of the breast cancer survivors during endocrine therapy.....	82
Table 2. Factors that interfere with 25-hydroxyvitamin D concentration in the breast cancer survivors during endocrine therapy.....	83
Table 3. Associations and effects of 25(OH)D on PRO Instruments in the baseline and in the longitudinal phase.....	85
Table 4. Associations and effects of anthropometric and body composition parameters on cancer-related fatigue in the baseline and in the longitudinal phase.....	87
Table 5. Associations and effects of cancer-related fatigue on PRO Instruments in the baseline and in the longitudinal phase.....	88
Supplementary Table 1. Demographic and clinical characteristics of the breast cancer survivors during endocrine therapy, considering FACIT-Fatigue subgroups.....	90
Supplementary Table 2. Direct and reverse association between 25(OH)D and cancer-related fatigue in the baseline and throughout the time points in the longitudinal phase.....	92

ARTIGO 2: The Cervantes Scale for Measuring Health-Related Quality of Life in Postmenopausal Breast Cancer Survivors During Adjuvant Endocrine Therapy

Table 1. Demographic and clinical characteristics of the breast cancer survivors during endocrine therapy.....	103
Table 2. Cronbach's α of the 10-item Cervantes Scale (CS-10).....	104
Table 3. Cronbach's α of the 16-item Cervantes Short-Form Scale (CS-16).....	104
Table 4. Cronbach's α of the 31-item Cervantes Scale (CS-31).....	105
Table 5. A priori hypotheses and results for construct validity using correlation between the CS and FACIT-F.....	106
Table 6. Variation in the domains and global scores of the Cervantes Scale and FACT over time.....	107
Table 7. Known-group validation analyses.....	107

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

RESUMO, CONSIDERAÇÕES, FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA E PERSPECTIVAS

1,25(OH) ₂ D	1,25-dihidroxitamina D
25(OH)D	25-hidroxitamina D
5-HT	5-hidroxitriptamina
AIA	Artralgia induzida por inibidor de aromatase
ATP	Trifosfato de adenosina
BFI	<i>Brief Fatigue Inventory</i>
CM	Câncer de mama
CS	<i>Cervantes Scale</i>
CS-10	<i>10-item Cervantes Scale</i>
CS-16	<i>16-item Cervantes Short-Form Scale</i>
CS-31	Escala Cervantes 31-itens
DII	<i>Dietary Inflammatory Index</i>
DMCI	Diferença Mínima Clinicamente Importante
DNA	Ácido desoxirribonucleico
EAR	<i>Estimated Average Requirements</i>
EORTC	<i>European Organization for Research and Treatment of Cancer</i>
FACIT-B	<i>Functional Assessment of Cancer Treatment-Breast</i>
FACIT-F	<i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-fatigue</i>
FACIT-Fatigue	Subescala fadiga
FACT-G	<i>Functional Assessment of Cancer Therapy - General</i>
FRC	Fadiga relacionada ao câncer
GLzM	<i>Generalized Linear Model</i>
GMM	<i>Generalized Mixed Model</i>
HADS	<i>Hospital Anxiety and Depression Scale</i>

HAQ	<i>Health Assessment Questionnaire</i>
HER2	Receptor para o fator de crescimento epidérmico humano-2
IA	Inibidor de Aromatase
IL-6	Interleucina 6
IMC	Índice de Massa Corporal
IQD-R	Índice de Qualidade da Dieta Revisado
MenQOL	<i>Menopause Specific QOL Questionnaire</i>
MFI	<i>Multidimensional Fatigue Inventory</i>
MFSI-SF	<i>Multidimensional Fatigue Symptom Inventory-Short Form</i>
NTE	Nenhum tipo especial
OMS	Organização Mundial de Saúde
PCR	Proteína C reativa
PRO	Patient-reported outcome
QLQ-BR23	<i>Quality of Life Questionnaire Breast Cancer</i>
QLQ-C30	<i>Quality-of-life Core Questionnaire</i>
QVRS	Qualidade de vida relacionada à saúde
R24h	Recordatório alimentar de 24 horas
RE	Receptor de estrogênio
RH-	Receptor hormonal negativo
RH+	Receptor hormonal positivo
RP	Receptor de progesterona
SBEM	Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia
SBPC/ML	Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/ Medicina Laboratorial
SF-36	<i>Medical Outcomes Study Short-Form Health Survey</i>
T0	Linha de base
T1	Período intermediário do seguimento

T2	Período final do seguimento
TEE	Terapia Endócrina Estendida
TNF- α	Fator de Necrose Tumoral Alfa
TOI	<i>Trial Outcome Index</i>
UVB	Raios ultravioleta B
VDR	Receptor de vitamina D
Vitamina D2	Ergocalciferol
Vitamina D3	Colecalciferol

ARTIGOS 1 e 2

24HR	24-hour dietary recall
25(OH)D	25-hydroxyvitamin D
AI	Aromatase Inhibitors
BC	Breast cancer
BF	Body fat
BIA	Bioelectrical impedance analysis
BMI	Body mass index
CAPES	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
CRF	Cancer-related fatigue
CS	Cervantes Scale
CS-10	10-item Cervantes Scale
CS-16	16-item Cervantes Short-Form Scale
CS-31	31-item Cervantes Scale
CVD	Cardiovascular disease
EAR	Estimated Average Requirements
EET	Extended endocrine therapy

FACIT-F	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – fatigue
FACT-G	Functional Assessment of Cancer Therapy-General
FAPEMIG	Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais
GLzM	Generalized Linear Model
GMM	Generalized Mixed Model
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
HADS-A	Hospital Anxiety and Depression Scale, subscale anxiety
HADS-D	Hospital Anxiety and Depression Scale, subscale depression
HAQ	Health Assessment Questionnaire
HR+	Hormone receptor-positive
HRQL	Health-related quality of life
MCID	Minimum Clinically Important Difference
MUFA	Monounsaturated fatty acids
NDSR	Nutrition Data System for Research
PRO	Patient-reported outcome
PUFA	Polyunsaturated fatty acids
RDA	Recommended Dietary Allowances
SBEM	Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism
SBPC	Brazilian Society of Clinical Pathology/Laboratory Medicine
T0	Initial follow-up period
T1	Intermediate follow-up period, 12 months after T0
T2	Final follow-up period, 24 months after T0
TOI	Trial Outcome Index
WC	Waist circumference
WHR	Waist-to-hip ratio
WHtR	Waist-to-height ratio

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	21
1.1 Considerações Iniciais.....	23
2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	24
2.1 Câncer de Mama	24
2.2 Inibidores de Aromatase	27
2.3 Efeitos Adversos Relacionados ao Uso de IA.....	31
2.3.1 Fadiga Relacionada ao Câncer	32
2.3.2 Ansiedade e Depressão.....	36
2.3.3 Dor Musculoesquelética.....	39
2.3.4 Incapacidade Funcional	40
2.4 Vitamina D	41
2.5 Qualidade de Vida Relacionada à Saúde	50
2.5.1 Avaliação de Sintomas Menopausais e Escala Cervantes.....	52
3 OBJETIVOS.....	57
3.1 Objetivo Geral.....	57
3.2 Objetivos Específicos	57
4 RESULTADOS	59
Artigo 1.....	59
Artigo 2.....	95
5 CONCLUSÕES.....	113
6 PERSPECTIVAS	114
REFERÊNCIAS	115
ANEXOS.....	130
ANEXO A.....	130
ANEXO B.....	131
ANEXO C.....	134
ANEXO D.....	135

ANEXO E.....	136
APÊNDICES.....	138
APÊNDICE A.....	138
APÊNDICE B.....	139
APÊNDICE C.....	142

1 INTRODUÇÃO

O câncer de mama (CM) é uma doença heterogênea, sendo que o subtipo CM receptor hormonal positivo (RH+) representa 80% dos casos diagnosticados após a menopausa (CLARK; OSBORNE; MCGUIRE, 1984). Recentemente, essa doença se tornou a causa líder de incidência de câncer em todo o mundo (FERLAY et al., 2020).

A terapia endócrina adjuvante com Inibidores de Aromatase (IA) é considerada padrão de cuidado para mulheres pós-menopausadas com CM RH+ em estadios iniciais (VAN HELLEMOND; GEURTS; TJAN-HEIJNEN, 2018). Esse medicamento inibe ou inativa a síntese de estrogênio (SMITH; DOWSETT, 2003), hormônio relacionado à proliferação de células tumorais RH+. Contudo, essa depleção hormonal é uma das justificativas de importantes efeitos adversos associados ao uso de IA (CONDORELLI; VAZ-LUIS, 2018; GALLICCHIO et al., 2012).

Dentre os efeitos adversos do uso de IA, destaca-se efeitos negativos no sistema urogenital (CONDORELLI; VAZ-LUIS, 2018; DAHIR; TRAVERS-GUSTAFSON, 2014); depressão (CONDORELLI; VAZ-LUIS, 2018; HINES et al., 2010); risco aumentado de fraturas e osteoporose (CONDORELLI; VAZ-LUIS, 2018; KWAN et al., 2014); sintomas vasomotores e cardiovasculares (CONDORELLI; VAZ-LUIS, 2018); fadiga relacionada ao câncer (FRC); dor e rigidez articular (CONDORELLI; VAZ-LUIS, 2018; KHAN et al., 2010).

A FRC pode gerar significativas consequências físicas, psicossociais e econômicas (BERGER et al., 2020; CURT et al., 2000), com impacto negativo na qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS), mesmo após o tratamento (BERGER et al., 2020; RUIZ-CASADO et al., 2021).

Os efeitos adversos do uso de IA comprometem a adesão e persistência ao tratamento (MURPHY et al., 2012), bem como a QVRS (CONDORELLI; VAZ-LUIS, 2018). Sabe-se que esses efeitos adversos apresentam característica multicausal, mas a literatura ainda não é conclusiva, o que interfere sobremaneira na possibilidade de intervenções efetivas para amenizar a toxicidade relacionada a essa medicação.

Além da depleção de estrogênio, outra possível justificativa biológica para a toxicidade relacionada ao uso de IA é a deficiência de vitamina D. Essa vitamina é essencial para a manutenção da saúde geral, participando da modulação de diversas vias inflamatórias e ligadas à dor (ELLIS et al., 2018), em processos neurológicos

(MCCANN; AMES, 2008) e oxidativos (GARCION et al., 2002), na homeostase do cálcio (ELLIS et al., 2018), entre outros.

Considerando os efeitos fisiológicos da vitamina D e seu envolvimento potencial em sintomas como FRC, depressão, ansiedade e dor musculoesquelética, torna-se relevante conhecer a influência dos níveis séricos dessa vitamina em mulheres com CM em uso de IA.

Além disso, devido às consequências negativas dos efeitos adversos do IA durante e, até mesmo anos após o término do tratamento, é necessário que estes sejam investigados e considerados no manejo clínico (CONDORELLI; VAZ-LUIS, 2018). Potencialmente, as intervenções clínicas para gerenciar os efeitos adversos podem melhorar a QVRS e o prognóstico dessas mulheres (KIDWELL et al., 2014).

Nesse sentido, a Escala Cervantes (CS) parece ser uma opção apropriada para avaliar QVRS em sobreviventes de CM em terapia endócrina adjuvante, por considerar particularidades da mulher na peri e pós-menopausa (PALACIOS et al., 2004), períodos em que também ocorre depleção de estrogênio e efeitos adversos semelhantes ao do uso de IA.

Espera-se que este estudo longitudinal demonstre a causalidade entre concentração sérica de 25(OH)D e FRC, e o efeito destes na ansiedade, depressão, incapacidade funcional, dor nos músculos e articulações, bem como na QVRS. Além disso, espera-se que a validação da CS proposta na presente tese, possa em uma implementação futura, favorecer a rotina médica oncológica e a saúde das sobreviventes de CM em terapia endócrina adjuvante.

1.1 Considerações Iniciais

A formatação desta tese foi realizada de acordo com o modelo alternativo proposto pelo Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, da Faculdade de Medicina – Universidade Federal de Uberlândia (UFU), o qual determina que os resultados do estudo sejam apresentados em formato de artigos científicos.

A Tese foi organizada nas seguintes seções: **Fundamentação Teórica**, a qual está apresentada como forma de revisão da literatura sobre os temas abordados na tese; **Objetivos**, em que são expostos os propósitos do estudo; **Resultados**, que contempla dois manuscritos elaborados; **Conclusão**, que discorre sobre a síntese dos principais resultados do estudo; **Perspectivas**, na qual são apresentadas expectativas para estudos futuros; **Pós-texto**, na qual estão incluídos as referências, anexos e apêndices.

O primeiro manuscrito intitulado “**Serum 25-Hydroxyvitamin D and Cancer-Related Fatigue: Associations and Effects in Depression, Anxiety, Functional Capacity and Health-Related Quality of Life in Breast Cancer Survivors During Adjuvant Endocrine Therapy**”, teve como objetivo principal identificar a relação entre níveis séricos de 25(OH)D e FRC, bem como analisar seus efeitos na depressão, ansiedade, incapacidade funcional, dor e QVRS em sobreviventes de CM durante terapia endócrina adjuvante. Pretende-se submetê-lo à revista *BMC Cancer* (*Impact Factor* = 4.430).

O segundo manuscrito intitulado “**The Cervantes Scale for Measuring Health-Related Quality of Life in Postmenopausal Breast Cancer Survivors During Adjuvant Endocrine Therapy**” teve como objetivo realizar validação adicional da Escala Cervantes de 31 itens (CS-31), *10-item Cervantes Scale* (CS-10) e *16-item Cervantes Short-Form Scale* (CS-16) para sobreviventes de CM durante terapia endócrina adjuvante. Pretende-se submetê-lo à revista *The Breast* (*Impact Factor* = 4.38).

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 Câncer de Mama

A mama é uma glândula exócrina cutânea modificada e compreende, principalmente, pele, tecido subcutâneo, parênquima (ductos e lóbulos) e estroma (gordura, ligamentos, veias, artérias, nervos e vasos linfáticos) (JESINGER, 2014). Algumas dessas estruturas podem ser identificadas na Figura 1.

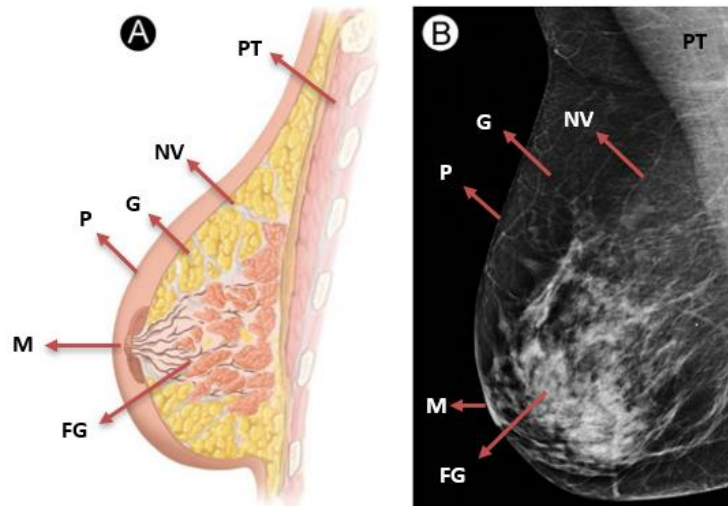


Figura 1. Anatomia da mama feminina.

Legenda: Anatomia da mama feminina normal mostrada em secção transversal vertical ilustrada (A) e em visão mamográfica oblíqua lateral medial (B). Mama coberta por pele (P), sobre os músculos da parede torácica (PT), com mamilo (M) em posição central, composta por gordura (G), tecido fibroglandular (FG) e estruturas neurovasculares (NV).

Fonte: Adaptado e traduzido. Reproduzido de Jesinger (JESINGER, 2014), Copyright (2021) com permissão da Elsevier.

O desenvolvimento mamário deriva de interações epitélio-mesenquimais complexas reguladas por hormônios sistêmicos por diferentes vias de sinalização. A mama apresenta plasticidade celular com expressiva remodelação na idade adulta, o que favorece a carcinogênese, ou seja, a transformação de uma célula normal em câncer (JAVED; LTEIF, 2013). Mesmo após a menopausa, a remodelação mamária se mantém, ocorrendo uma redução de volume do tecido fibroglandular com predominância de gordura (JESINGER, 2014).

Dentre as doenças que podem acometer a mama, o CM é a doença maligna mais comum em mulheres em todo o mundo (HARBECK et al., 2019; HARBECK; GNANT, 2017), apresentando etiologia complexa e se desenvolvendo a partir de

diferentes linhagens celulares, com progressão por inúmeras vias moleculares (ELLSWORTH et al., 2010).

Em 2020, mais de 2,2 milhões de novos casos de CM foram estimados em todo o mundo e a expectativa é que este número aumente para mais de 40% até 2040 (FERLAY et al., 2020). No Brasil, para o mesmo ano, a estimativa foi de 66.280 casos novos de CM (INCA, 2020). Tanto no Brasil quanto no mundo, essa doença se tornou, recentemente, a causa líder de incidência de câncer (FERLAY et al., 2020; INCA, 2020).

Quanto ao status menopausal, em nível mundial, a incidência de CM e a mortalidade são mais altas em mulheres pós-menopausadas, considerando idade igual ou superior a 50 anos, comparadas àquelas no período pré-menopausal (HEER et al., 2020).

Os subtipos mais frequentes de CM são as lesões pré-invasivas carcinoma ductal *in situ* e carcinoma lobular *in situ*; e as invasivas carcinoma ductal (ou “nenhum tipo especial” - NTE) e carcinoma lobular. Clinicamente, a classificação dos tumores de CM é realizada a partir da observação de características histológicas e moleculares quanto à expressão imuno-histoquímica de proteínas-chaves: Receptor de estrogênio (RE), receptor de progesterona (RP), receptor para o fator de crescimento epidérmico humano-2 (HER2) e marcador de proliferação Ki67. Tumores que expressam RE e, ou RP são denominados CM RH+; os que não expressam RE e RP, são CM receptor hormonal negativo (RH-); e caso não expressem RE, RP e HER2, são tumores CM triplo negativo (HARBECK et al., 2019). O tipo de câncer mais incidente no mundo é o CM RH+, representando cerca de 83% dos casos de CM (ACS, 2019). A classificação dos tumores de CM comumente utilizada na prática clínica, inclui cinco subtipos: Triplo negativo, representando 10 a 15% dos casos, normalmente, com pior prognóstico; HER2 negativo enriquecido (não luminal) e Luminal B HER2 positivo, os quais representam 13 a 15% dos casos, respondendo a terapias direcionadas e com prognóstico intermediário; Luminal B HER2 negativo, representando 10 a 20% dos casos, também com prognóstico intermediário; e Luminal A, correspondendo a 60 a 70% dos casos, sendo o tipo com melhor prognóstico (HARBECK et al., 2019).

Considerando que o CM é uma doença heterogênea em nível molecular e que seus subtipos são biologicamente distintos, eles podem apresentar diferentes etiologias. Os principais fatores de risco não modificáveis para essa doença são idade, sexo, raça, etnia, história familiar de câncer, variantes genéticas, menarca precoce e idade avançada na menopausa; enquanto os modificáveis são dieta, consumo de álcool, obesidade, sedentarismo, hormônios exógenos e alguns fatores reprodutivos (nuliparidade, idade avançada na primeira gravidez e ausência de lactação) (COUGHLIN, 2019). Fatores de risco reprodutivos estão mais relacionados a CM RH+ (ANDERSON; SCHWAB; MARTINEZ, 2014). Ainda, em mulheres na pós-menopausa, os hormônios esteroides sexuais endógenos, como o estradiol, estão associados a maior risco para o CM (JAMES et al., 2011).

O CM estadio inicial sem metástases distantes detectáveis é potencialmente curável (HARBECK; GNANT, 2017) em 70-80% dos casos (HARBECK et al., 2019).

No Brasil, verificou-se estabilidade da mortalidade por CM entre 1990 e 2015, em torno de 16%, tendo sido a maior taxa de mortalidade por neoplasias em mulheres no país, nos dois anos mencionados (GUERRA et al., 2017). Ressalta-se que a mortalidade por CM apresenta disparidades regionais, com tendência à redução e estabilidade em regiões desenvolvidas e de aumento em regiões menos desenvolvidas, refletindo influência socioeconômica nos resultados em saúde (GUERRA et al., 2017).

A atualização bienal da *American Cancer Society* sobre as estatísticas de CM feminino nos Estados Unidos, apresentou aumento de 0,3% ao ano na taxa de incidência de CM e redução de 40% na taxa de mortalidade de 1989 a 2017. Esses resultados são explicados, em parte, pelo aumento da incidência de CM RH+, provavelmente, devido ao aumento da prevalência de excesso de peso e à redução nas taxas de fertilidade; bem como devido a uma redução da incidência de CM RH-, subtipo associado a uma menor sobrevida (DESANTIS et al., 2019).

O progresso na detecção precoce e no tratamento do câncer contribuíram sobremaneira para o aumento no número de sobreviventes de câncer, termo que abrange pessoas desde o diagnóstico até o fim da vida, em qualquer etapa do tratamento (antes, durante ou após o término) (WCRF/AICR, 2018). Nos últimos 10 a 15 anos, as terapias evoluíram e se tornaram mais direcionadas biologicamente, além

do estímulo ao de-escalamento do tratamento para redução dos efeitos adversos, evitando-se prejuízos à QVRS (HARBECK et al., 2019).

2.2 Inibidores de Aromatase

A decisão pelo tipo de tratamento antineoplásico deve considerar o estadiamento e características biológicas do câncer, riscos, benefícios, idade, preferências e status menopausal (ACS, 2019).

O tratamento para CM pode ser local (cirurgia e radioterapia), agindo diretamente sobre o tumor sem impactar as demais células, ou sistêmico (quimioterapia, hormonioterapia e terapia-alvo), com uso de drogas por via oral ou venosa, afetando células cancerosas não apenas localmente (ACS, 2019).

A terapia sistêmica é denominada neoadjuvante ou pré-operatória, quando ocorre antes da cirurgia, com intuito de reduzir o tamanho do tumor tornando a remoção cirúrgica mais fácil e menos extensa; ou adjuvante, ocorrendo após a cirurgia, a fim de eliminar células tumorais não detectadas que possam ter migrado para outros órgãos e tecidos (ACS, 2019).

Os mecanismos de atuação das terapias sistêmicas são variados: quimioterápicos atuam, principalmente, nas células com alto potencial proliferativo; terapias-alvo atuam em proteínas específicas das células tumorais ou proximais; a imunoterapia estimula o ataque do sistema imunológico ao tumor (ACS, 2019); e a terapia endócrina bloqueia ou reduz a capacidade do corpo de produzir determinados hormônios, interrompendo ou atrasando a progressão de tumores hormônio-sensíveis (ACS, 2019; SAMBI et al., 2019).

A hormonioterapia, normalmente com Tamoxifeno (TMX) ou Inibidores de Aromatase (IA), atuam sobre o estrogênio, um hormônio produzido, principalmente, pelos ovários e capaz de promover o crescimento de CM RH+ (ACS, 2019). O mecanismo de ação do TMX consiste em inibir o crescimento tumoral pelo antagonismo competitivo do estradiol ao RE; enquanto os IA, ao inibir ou inativar a enzima aromatase, reduzem expressivamente os níveis plasmáticos de estrogênio a partir de seus precursores androgênicos (SMITH; DOWSETT, 2003) (Figura 2).

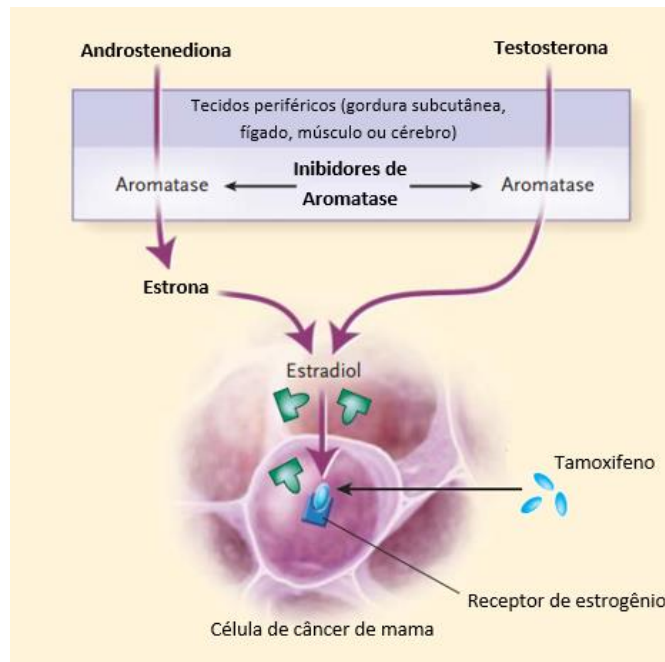


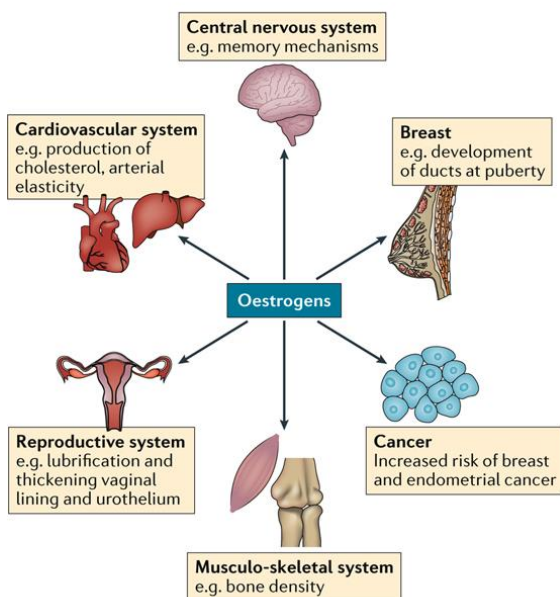
Figura 2. Mecanismo de ação dos inibidores de aromatase e do tamoxifeno.

Fonte: Traduzido. Reproduzido com permissão de Smith & Dowsett (SMITH; DOWSETT, 2003), Copyright Massachusetts Medical Society.

Os estrogênios são capazes de induzir modificação da expressão de genes específicos por mecanismos diversos, dentre eles pela ligação à proteína RE, localizada no núcleo celular (DEROO; KORACH, 2006). Por meio desses mecanismos, o estrogênio desempenha importantes funções reprodutivas e não reprodutivas (NELSON; BULUN, 2001).

Em mulheres, o estrogênio está relacionado ao desenvolvimento de características sexuais secundárias, regulação da secreção de gonadotrofina, preparação de tecidos para resposta à progesterona, manutenção da massa óssea, regulação da síntese de lipoproteínas, prevenção da atrofia urogenital, regulação da responsividade à insulina e manutenção da função cognitiva (NELSON; BULUN, 2001). Em face à sua importância para inúmeros processos fisiológicos, é esperado que a inibição ou inativação da síntese desse hormônio gere expressivos efeitos adversos (CONDORELLI; VAZ-LUIS, 2018; GALLICCHIO et al., 2012) e, também, esteja relacionado ao desenvolvimento de inúmeras doenças, como câncer, osteoporose, doenças neurodegenerativas e cardiovasculares, resistência à insulina e obesidade (DEROO; KORACH, 2006). A Figura 3 apresenta algumas funções reguladas pelo estrogênio em diferentes tecidos, bem como as manifestações fisiológicas decorrentes de sua privação.

a Effects of oestrogen



b Effects of oestrogen deprivation (anti-oestrogens)

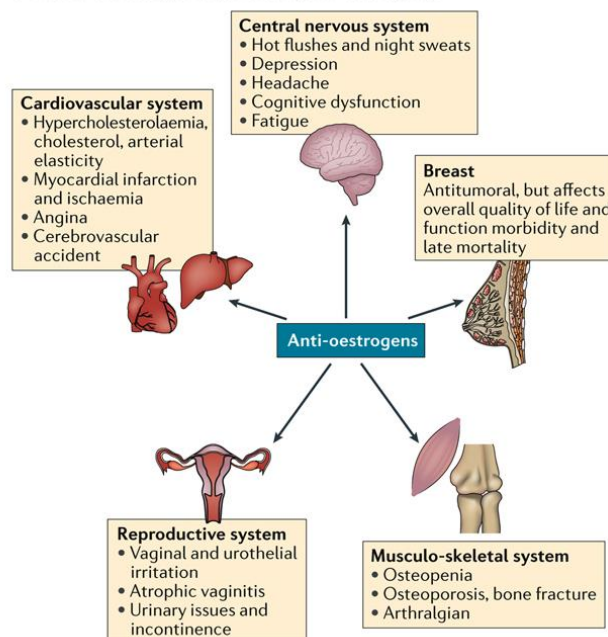


Figura 3. Funções reguladas pelo estrogênio e efeitos de sua privação.

Fonte: Reproduzido de Vaz-Luis e Partridge (VAZ-LUIS; PARTRIDGE, 2018), Copyright (2021) com permissão de Springer Nature.

A relação entre o estrogênio e o desenvolvimento do CM pode ser explicada por dois mecanismos: (A) A ligação de estrogênios ao RE estimula a proliferação de células mamárias, aumentando o número de células-alvo, além de favorecer o risco de erros de replicação devido ao aumento da divisão celular e da síntese de ácido desoxirribonucleico (DNA), podendo resultar em mutações prejudiciais, apoptose, proliferação celular ou reparo de DNA; (B) o metabolismo do estrogênio gera subprodutos genotóxicos com potencial para causar dano direto ao DNA e mutações (DEROO; KORACH, 2006).

O estrogênio é sintetizado a partir do colesterol em vários tecidos endócrinos, sendo carregado às células-alvo pela corrente sanguínea. A maior parte dos estrogênios é sintetizada nos ovários, contudo, após a menopausa, devido à insuficiência ovariana, a produção desse hormônio é bastante reduzida, e o córtex da suprarrenal passa a ser o principal local de síntese de esteroides sexuais, produzidos na forma de androgênios androstenediona e testosterona. Nos tecidos periféricos, como fígado, músculo e tecido adiposo, os androgênios são convertidos pela aromatase em estradiol. A aromatase é pertencente à superfamília do citocromo P-

450 e produto do gene CYP19, altamente expresso na placenta e nas células da granulosa dos folículos ovarianos, e em menor quantidade no tecido adiposo subcutâneo, cérebro, fígado, músculo, mama normal e no próprio tumor mamário (NELSON; BULUN, 2001).

O nível de circulação do estrogênio é determinado por processos metabólicos de síntese, de conversão a partir de androgênios e de eliminação do estrogênio, os quais são regulados por uma rede de enzimas codificadas por inúmeros genes (LOW et al., 2010). O diagrama abaixo contempla as diferentes etapas do metabolismo do estrogênio, alguns genes envolvidos e expressos na mama, bem como o ponto de atuação da aromatase e dos IA (Figura 4).

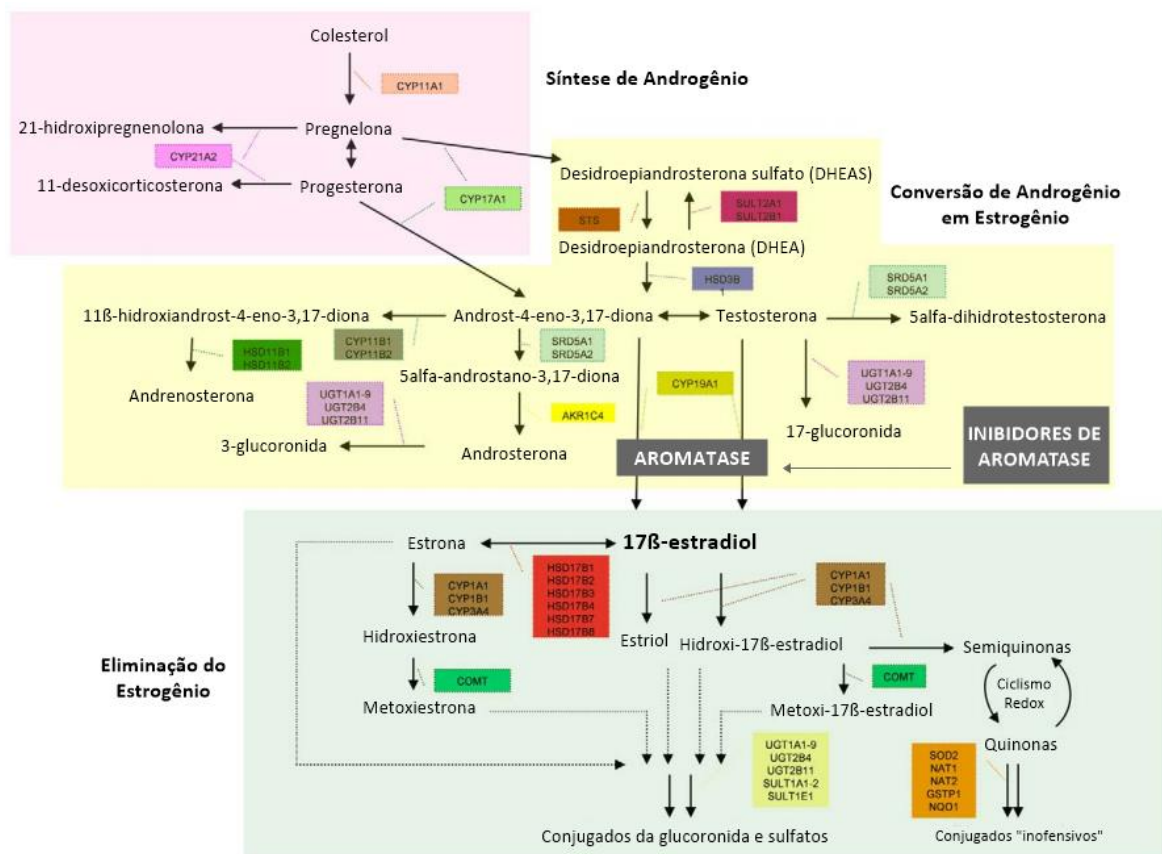


Figura 4. Via metabólica do estrogênio e ponto de atuação da aromatase e dos inibidores de aromatase.

Fonte: Adaptado e traduzido de Low et al. (LOW et al., 2010). Artigo de acesso aberto, reprodução autorizada mediante citação.

Na pós-menopausa, a terapia endócrina adjuvante com IA é considerada padrão de cuidado em casos de CM RH+ em estágio inicial (VAN HELLEMOND; GEURTS; TJAN-HEIJNEN, 2018), contribuindo significativamente para o aumento da sobrevida livre da doença (GOSS et al., 2016). Nódulo positivo, alto Ki67, alto grau, histologia lobular e HER2 positivo são fatores que favorecem o uso de IA (CURIGLIANO et al., 2017). Os IA reduzem em mais de 90% o nível de estrogênio residual, não sendo, portanto, indicados para mulheres na pré-menopausa e que não estejam em supressão ovariana, pois uma resposta fisiológica compensatória induziria o ovário a produzir estrogênio (BURSTEIN, 2020).

Os IA são classificados em inibidores propriamente dito, com estrutura não esteroide e ligação temporária à aromatase; e inativadores, com estrutura esteroide e capacidade de ligação definitiva à enzima, sendo essas as principais diferenças químicas e farmacológicas entre eles (SAAD et al., 2002). Os principais IA disponíveis no Brasil são de terceira geração, Anastrozol, Letrozol (inibidores) e Exemestano (inativador) (SAAD et al., 2002), capazes de suprimir até 98% da atividade da aromatase (GEISLER et al., 2002). A hormonioterapia com IA é administrada como tratamento oral diário no próprio domicílio e o tempo de tratamento depende do risco de recorrência da doença (ACS, 2019).

A terapia endócrina é recomendada por um período mínimo de cinco anos. A opção de terapia endócrina estendida (TEE), seja com 10 anos de TMX ou cinco anos de um IA após 4,5 a seis anos de TMX, tem sido cada vez mais recomendada. O uso de 10 anos de IA tem sido desfavorecido devido ao perfil de efeitos adversos (GRADISHAR et al., 2021).

Ainda que a TEE apresente benefícios modestos na redução dos riscos de recorrência distante e loco-regional e de CM contralateral, a preferência e tolerabilidade do paciente precisam ser consideradas na decisão, dado os riscos para a saúde óssea e outros importantes efeitos adversos (CURIGLIANO et al., 2017) com potencial para reduzir a QVRS (CONDORELLI; VAZ-LUIS, 2018), merecendo destaque na prática clínica oncológica.

2.3 Efeitos Adversos Relacionados ao Uso de IA

Os efeitos adversos relacionados ao uso do IA são amplamente estudados, visto o relevante impacto que geram na adesão e persistência ao tratamento (CELLA;

FALLOWFIELD, 2008; MURPHY et al., 2012), bem como na QVRS (CELLA; FALLOWFIELD, 2008; CONDORELLI; VAZ-LUIS, 2018).

Ainda assim, persistem lacunas quanto à causalidade, sendo, pelo menos em parte, explicada pela depleção do estrogênio (GALLICCHIO et al., 2012), o qual participa de múltiplos sistemas e tem, em sua privação, potencial de toxicidade generalizada (CONDORELLI; VAZ-LUIS, 2018).

Os efeitos adversos mais frequentemente relatados são sintomas urogenitais (CONDORELLI; VAZ-LUIS, 2018; DAHIR; TRAVERS-GUSTAFSON, 2014), vasomotores e cardiovasculares (CONDORELLI; VAZ-LUIS, 2018), depressão (CONDORELLI; VAZ-LUIS, 2018; HINES et al., 2010), risco aumentado de fraturas e osteoporose (CONDORELLI; VAZ-LUIS, 2018; KWAN et al., 2014), FRC, dor e rigidez articular (CONDORELLI; VAZ-LUIS, 2018; KHAN et al., 2010).

Neste tópico, será dado destaque aos seguintes efeitos adversos: FRC, ansiedade, depressão, dor musculoesquelética e incapacidade funcional.

2.3.1 Fadiga Relacionada ao Câncer

A FRC apresenta características específicas, como maior gravidade e persistência, mesmo após o repouso ou sono (FABI et al., 2020), diferindo de uma fadiga em resposta ao estresse psicológico ou à prática de atividade física, as quais melhoram após o sono noturno (RUIZ-CASADO et al., 2021). É definida como uma sensação subjetiva, persistente e angustiante de cansaço físico, emocional e, ou cognitivo ou, ainda, como uma exaustão relacionada ao câncer ou ao tratamento que não é proporcional à prática de atividade recente e que interfere no funcionamento normal (BERGER et al., 2020). Por ser uma experiência subjetiva, o autorrelato do paciente é o método padrão-ouro utilizado para avaliar a FRC (BOWER, 2014).

Considerando apenas mulheres, a FRC é um sintoma mais frequente entre aquelas com CM do que na população feminina em geral (AHN et al., 2007; MAASS et al., 2021), sendo comumente relatada por pacientes com câncer durante (CURT et al., 2000) e mesmo após o término do tratamento (AHN et al., 2007; RUIZ-CASADO et al., 2021).

Mecanismos biológicos diversos são sugeridos no desenvolvimento da FRC, como anemia, alterações no trifosfato de adenosina (ATP) e no metabolismo muscular, desregulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, do neurotransmissor 5-

hidroxitriptamina (5-HT) e de citocinas (BOWER, 2014). Com destaque para esse último, um dos mecanismos propostos para explicar a etiologia da FRC é a sinalização neural-imune desencadeada pela inflamação (BOWER, 2014; SALIGAN; KIM, 2012) (Figura 5).

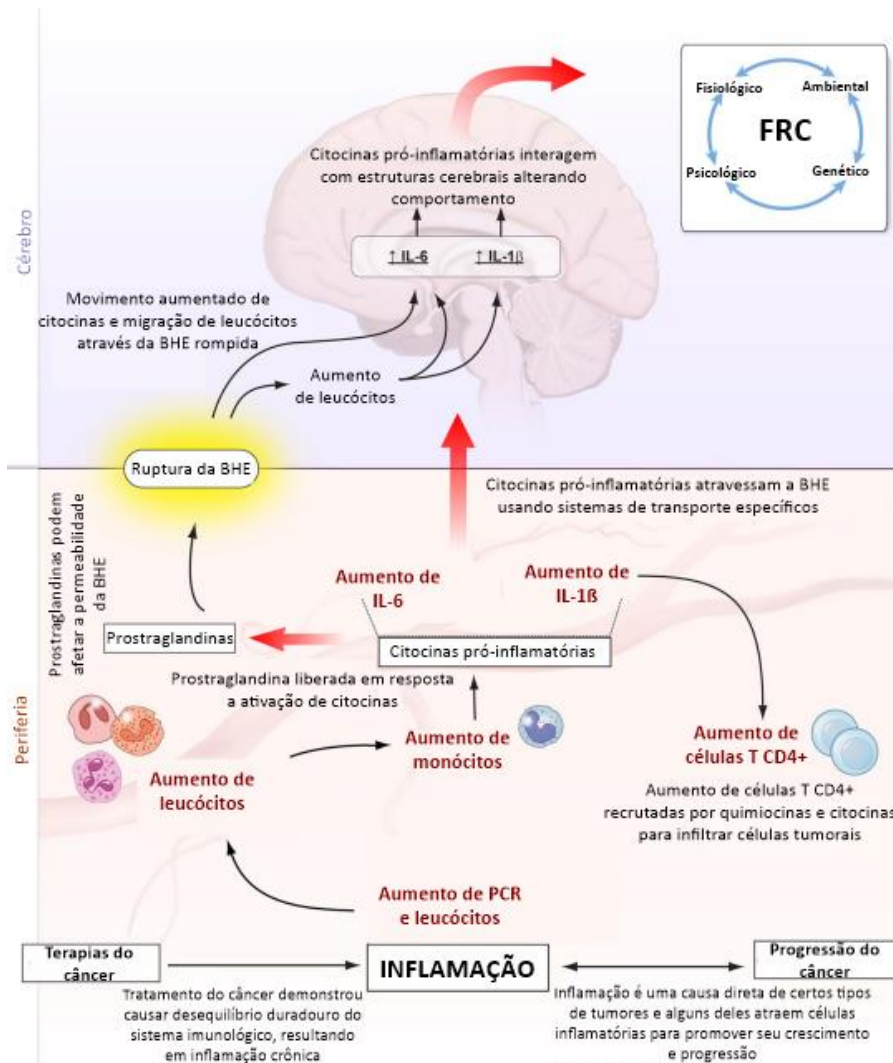


Figura 5. Mecanismo empírico da sinalização neural-imune desencadeada pela inflamação e sua associação com a fadiga relacionada ao câncer.

Legenda: FRC, fadiga relacionada ao câncer; BHE, barreira hematoencefálica; IL, interleucina; PCR, proteína C reativa.

Fonte: Adaptado e traduzido. Reproduzido de Saligan & Kim (SALIGAN; KIM, 2012), Copyright (2021) com permissão da Elsevier.

Citocinas pró-inflamatórias periféricas, por meio de sinalização ao sistema nervoso central, gerariam alterações na atividade neural capazes de desencadear

processos fisiológicos e comportamentais, alguns deles característicos da FRC (BOWER, 2014; SALIGAN; KIM, 2012).

Por se tratar de uma doença caracterizada por intenso processo inflamatório, identifica-se no câncer secreção de citocinas pró-inflamatórias tanto pelas células tumorais, quanto pelo organismo em resposta à doença e aos tratamentos. Mesmo após o término do tratamento, o processo inflamatório pode se manter ativo até que o organismo reestabeleça a homeostase (BOWER, 2014).

Em sobreviventes de CM de longo prazo, proteína C reativa (PCR) e interleucina 6 (IL-6) foram associadas ao risco de FRC (MAURER et al., 2021). Além disso, a expressão de genes relacionados à codificação de citocinas pró-inflamatórias e a outros mediadores de ativação imunológica, bem como à atividade de fatores de transcrição pró-inflamatórios em leucócitos, são mais altas em sobreviventes de CM com FRC persistente em comparação às sobreviventes não fadigadas (BOWER et al., 2011).

A FRC é multifatorial, estando negativamente relacionada a diversos fatores de risco demográficos, como baixa renda familiar e ausência de parceiro (BOWER et al., 2000); uso de medicamentos (KRUPP, 2003); deficiências nutricionais (HASS; HERPICH; NORMAN, 2019); psicossociais, incluindo distúrbios do sono, solidão, estresse na infância, dificuldades de enfrentamento (BOWER, 2014) e depressão (BOWER, 2014; MAURER et al., 2021); além de fatores biocomportamentais, como inatividade física (BOWER, 2014; GERBER et al., 2011; MAURER et al., 2021) e alto Índice de Massa Corporal (IMC, valores $\geq 25\text{Kg/m}^2$) (GERBER et al., 2011; MAO et al., 2018). Inclusive, alguns fatores de risco, como IMC elevado, estão associados à inflamação e podem gerar um estado inflamatório pré-tratamento e, até mesmo, fadiga pré-tratamento, a qual é apontada como o preditor mais forte e consistente da FRC (BOWER, 2014).

Gerber e colaboradores (GERBER et al., 2011) em seu estudo com sobreviventes de CM, ressaltaram a possível associação entre FRC e o maior número de adipócitos inflamatórios e de leucócitos decorrentes de IMC elevado, em adição ao aumento de edema dos membros, por serem fatores predisponentes a um estado pró-inflamatório.

A adiposidade corporal excessiva, característica da obesidade, promove um estado de inflamação crônica, com produção e liberação aumentadas de fatores pró-

inflamatórios, como IL-6 e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) (ELLULU et al., 2017). Níveis mais elevados dessas citocinas já foram identificados em sobreviventes de CM obesas, as quais apresentaram maior intensidade de FRC em relação às não obesas (INGLIS et al., 2020).

A inatividade física é também um importante fator preditivo da FRC e da inflamação crônica (BOWER, 2014). Além disso, mulheres mais fadigadas são menos propensas a serem fisicamente ativas (ENGBERG et al., 2017), o que por sua vez, está relacionado a ganho de peso corporal (JEBB; MOORE, 1999), favorecendo um preocupante ciclo entre FRC, obesidade e inflamação. Schmidt e colaboradores (SCHMIDT et al., 2015) identificaram que um estilo de vida fisicamente inativo e obesidade foram associados à fadiga física persistente em sobreviventes de CM.

São inúmeras as consequências físicas, psicossociais e econômicas da FRC, tanto para os pacientes quanto para seus cuidadores (CURT et al., 2000). Além disso, é um forte preditor da QVRS em sobreviventes de CM, mesmo após o tratamento (RUIZ-CASADO et al., 2021). Cerca de 30% das sobreviventes de CM relatam FRC persistente por 5 a 10 anos após o término do tratamento (BOWER et al., 2006).

A fadiga afeta negativamente o desempenho no trabalho, a vida familiar e as relações sociais (ROSENTHAL et al., 2008). Avaliar esse sintoma é fundamental para entender seu impacto na saúde da mulher, no prognóstico e em sua QVRS.

Para tanto, existem diversos instrumentos destinados a medir a FRC. Uma revisão sistemática conduzida com o objetivo de avaliar as propriedades psicométricas de instrumentos de medição para FRC investigou 71 estudos publicados entre 1970 e 2018 (n = 17.794 pacientes com câncer) e identificou 25 diferentes escalas. Dessas, apenas quatro atenderam aos critérios de avaliação da qualidade e foram relatadas como as mais adequadas para medir FRC: *Multidimensional Fatigue Symptom Inventory-Short Form* (MFSI-SF), *Multidimensional Fatigue Inventory* (MFI), *Brief Fatigue Inventory* (BFI) e o *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue* (FACIT-F) (AL MAQBALI et al., 2019).

Especificamente em relação ao FACIT-F (ANEXO B), objeto de estudo desta tese, trata-se de um questionário desenvolvido em meados da década de 90 para medir fadiga em pacientes com câncer, previamente chamado de *Functional Assessment of Cancer Therapy - Fatigue* (YELLEN et al., 1997) e que, posteriormente, foi validado e estendido para inúmeras condições crônicas. Essa

escala de 40 itens inclui 27 itens do *Functional Assessment of Cancer Therapy - General* (FACT-G) que avalia a qualidade de vida (CELLA et al., 1993) e 13 itens que avaliam a fadiga autorrelatada e seu impacto nas atividades diárias e função, compondo a subescala fadiga (*FACIT-Fatigue*) (YELLEN et al., 1997). O instrumento mede quatro subescalas de bem-estar (físico, social/familiar, emocional e funcional), a subescala de fadiga (*FACIT-Fatigue*, escore 0-52) e deriva para calcular o *FACIT-F Trial Outcome Index* (TOI) (escore 0-108), o *FACT-G total score* (escore 0-108) e o *FACIT-F total score* (escore 0-160). Os itens são avaliados por uma escala Likert de 0 (“nem um pouco”) a 4 (“muitíssimo”), sendo que quanto maior o escore, maior a QVRS e aspectos relacionados. O *FACIT-F* foi previamente traduzido e validado para a Língua Portuguesa adaptada para o Brasil (ISHIKAWA et al., 2010), e permite uma compreensão sobre o estado atual do paciente, bem como a avaliação de mudanças ao longo do tempo, tendo se tornado uma importante ferramenta na prática clínica.

Para identificar a presença de FRC, a subescala *FACIT-Fatigue* tem sido comumente utilizada (FRIKKEL et al., 2021; GOMES et al., 2020; MARTIN et al., 2021; NEEFJES et al., 2017), sendo o ponto de corte inferior a 34 indicativo de fadiga clinicamente relevante (VAN BELLE et al., 2005).

Após a o diagnóstico da FRC, existem diferentes tratamentos destinados à redução desse efeito adverso, incluindo atividades físicas (aeróbicos, de resistência), psicossociais (terapia, intervenção psicoeducacional), mente-corpo (como acupuntura, meditação, ioga) e intervenções farmacológicas, nem todas apresentando consenso quanto à eficácia (BOWER, 2014).

O diagnóstico e intervenção são importantes visto o relato de FRC, frequentemente, estar atrelado a relatos de outros sintomas, como dor, insônia, disfunção cognitiva (RUIZ-CASADO et al., 2021), depressão e ansiedade (MAASS et al., 2021; RUIZ-CASADO et al., 2021), os quais apresentam prejuízo potencial para a QVRS (CONDORELLI; VAZ-LUIS, 2018).

2.3.2 Ansiedade e Depressão

A estimativa global da Organização Mundial de Saúde (OMS) é de 322 milhões de casos de depressão e 264 milhões de casos de transtornos de ansiedade, sendo que muitas pessoas apresentam ambas as condições simultaneamente (WHO, 2017).

No Brasil, foi identificada prevalência de 5,8% e 9,3% da população com desordens depressivas e de ansiedade, respectivamente (WHO, 2017).

A *Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study 2017* (GBD 2017) inclui uma análise sistemática de 354 doenças em 195 países quanto à incidência, prevalência e anos vividos com deficiência, entre 1990 e 2017. Transtornos depressivos, juntamente com dor lombar e distúrbios de dor de cabeça, são as três principais causas de perda de saúde não fatal, ou seja, incapacidade, para ambos os sexos. Outro importante resultado desse estudo foi o aumento dos anos vividos com deficiência, reflexo do envelhecimento populacional e do declínio na mortalidade prematura (JAMES et al., 2018).

Em 2019, foi lançada a *WHO Special Initiative for Mental Health (2019-2023)*, propondo uma cobertura de saúde universal para tratamento de saúde mental em 12 países, com alcance de mais de 100 milhões de pessoas. Esta iniciativa visa contribuir para que todas as pessoas tenham possibilidade de atingir um padrão mental saudável e de alto bem-estar, reduzindo condições de saúde mental que contribuem para comorbidades, morte prematura, além de perda econômica nacional e global (JAMES et al., 2018).

Tanto a depressão quanto os transtornos de ansiedade são mais frequentes em mulheres do que em homens (WHO, 2017). Além disso, são sintomas frequentes em mulheres após o diagnóstico de CM (TSARAS et al., 2018), o que pode ser agravado pelo uso de IA (MARTINO et al., 2020). Muitos sobreviventes não apresentam diagnóstico de transtorno de ansiedade ou depressão por não atenderem a critérios clínicos, ainda assim, podem apresentar sofrimento emocional com impacto significativo na QVRS (YI; SYRJALA, 2017).

Uma revisão sistemática identificou maior prevalência de sintomas de depressão entre sobreviventes de CM em relação à população feminina em geral, persistente por mais de cinco anos após o diagnóstico. Já a prevalência de sintomas de ansiedade não diferiu entre mulheres com CM e controle (MAASS et al., 2015). Entretanto, em metanálise com 36 estudos, totalizando amostra de 16.298 pacientes, foi identificada prevalência de ansiedade de 41,9% entre mulheres com CM (HASHEMI et al., 2020).

Estudo identificou que mulheres com CM em uso de IA apresentaram maiores escores de sintomas ansiosos e depressivos e menor QVRS quando comparadas a

mulheres pós-menopausadas saudáveis. Contudo, após seis meses de tratamento, foi constatada redução na intensidade desses sintomas e em componentes físicos e mentais da qualidade de vida percebida (MARTINO et al., 2020).

A depressão apresenta alta correlação positiva com FRC, podendo uma ser causa da outra e, ainda, ambas podendo compartilhar uma causa comum, como o tipo de câncer ou de tratamento antineoplásico (JACOBSEN; DONOVAN; WEITZNER, 2003). Determinar a causalidade entre esses efeitos adversos é complexo, visto que a FRC é um sintoma da depressão, ao passo que sintomas depressivos podem ser desencadeados pela redução das atividades sócio-ocupacionais e de lazer decorrentes da FRC (BOWER, 2014).

Uma revisão sistemática envolvendo 59 estudos e um tamanho amostral de 12.103 indivíduos mostrou que, além da elevada associação entre FRC e depressão, a ansiedade é um importante correlato da FRC, mas sem confirmação quanto à direção da causalidade (BROWN; KROENKE, 2009). Schellekens e colaboradores (SCHELLEKENS et al., 2020) ressaltam que a “falta de energia” característica da FRC é um critério de sobreposição entre transtornos de depressão e de ansiedade generalizada, sendo esperada a interconexão entre esses três efeitos adversos.

A *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS) (ANEXO C), desenvolvida na década de 80 (ZIGMOND; SNAITH, 1983), permanece sendo um dos principais instrumentos utilizados para avaliar ansiedade e depressão em pacientes acometidos por doenças físicas, tais com o câncer. Esse questionário autorrelatado, validado no Brasil em 1995 (BOTEGA et al., 1995), compreende sete itens direcionados à ansiedade (subescala HADS-A) e sete itens destinados a avaliar depressão (subescala HADS-D). Os itens são avaliados usando uma escala Likert de 4 pontos, com escores variando de 0 (“minimamente presente”) a 3 (“maximamente presente”), com faixa de escore de 0 a 21 para ambas as subescalas, com altos escores indicando maior distresse, ou seja, um estresse excessivo a ponto de causar problemas e, ou sofrimento. Para ambas as escalas, podem ser adotados os seguintes pontos de corte: <8 para não-casos, ≥8 para casos duvidosos e ≥ 11 para identificação de casos (ZIGMOND; SNAITH, 1983).

Instrumentos destinados a avaliar sintomas de ansiedade e depressão são úteis na rotina médica oncológica, para diagnóstico, orientação e manejo clínico (BERGEROT; LAROS; ARAUJO, 2014), a fim de evitar a evolução desses transtornos

mentais e comportamentais e, assim, contribuir para melhor QVRS e prognóstico (REICH; LESUR; PERDRIZET-CHEVALLIER, 2008).

2.3.3 Dor Musculoesquelética

Uma recente revisão sistemática e metanálise com 21 estudos e amostra total de 13.177 sobreviventes de CM pós-menopausadas, identificou prevalência de artralgia induzida por IA (AIA) de 20 a 73,7% (BECKWÉE et al., 2017).

A síndrome da AIA é um distúrbio musculoesquelético caracterizado por dores articulares simétricas, afetando mais comumente as mãos, punhos e joelhos. A intensidade da dor reduz imediatamente após 2 semanas de suspensão do uso de IA e aumenta assim que o uso é retomado (NIRAVATH, 2013).

Estudo com 97 mulheres com CM RH+ em uso de IA identificou que a maioria desenvolveu sintomas musculoesqueléticos não inflamatórios ou inflamação localizada em estruturas tenossinoviais, após um tempo médio de 1,6 meses de uso do medicamento. A toxicidade musculoesquelética atingiu pico após uma mediana de 6,1 meses, resultando na descontinuidade do tratamento por 13% das pacientes (HENRY et al., 2008).

Fatores genéticos que participam nas vias do estrogênio são sugeridos na etiologia da AIA (TENTI et al., 2020). Além disso, os baixos níveis de estrogênio decorrentes do uso de IA estão relacionados à maior produção de citocinas pró-inflamatórias que, por sua vez, podem estar associadas à AIA (BORRIE; KIM, 2017; NIRAVATH, 2013; TENTI et al., 2020).

Um estudo mostrou que sobreviventes de CM em terapia endócrina com IA que relataram sintomas de AIA, FRC e insônia, concomitantemente, apresentaram níveis elevados de marcadores inflamatórios. Tais relações reforçam a hipótese de que esses sintomas estejam associados a um mecanismo inflamatório. Ainda, Bauml e colaboradores (BAUML et al., 2015) identificaram que mais de 88% das mulheres que apresentaram AIA, também relataram FRC, sendo que estes efeitos adversos correlacionaram-se entre si de forma moderada ($r = 0.56$).

Questionários como *Patient-Reported Arthralgia Inventory* (CASTEL et al., 2015) e *Brief Pain Inventory* (BPI) (BAUML et al., 2015) são utilizados para avaliar a dor musculoesquelética. As Escalas Cervantes também se propõem a identificar esse sintoma a partir do autorrelato.

Embora os mecanismos patogênicos sugeridos para explicar a AIA envolvam a depleção sérica de estrogênio, a fisiopatologia da AIA ainda não foi totalmente esclarecida, o que dificulta o estabelecimento de intervenções eficazes e compromete a QVRS das sobreviventes (NIRAVATH, 2013; TENTI et al., 2020).

2.3.4 Incapacidade Funcional

O termo incapacidade funcional refere-se à dificuldade ou necessidade de ajuda para execução de tarefas que envolvam mobilidade e de atividades diárias básicas ou complexas, essenciais à vida independente em sociedade (ALVES; LEITE; MACHADO, 2008).

Sintomas psicológicos, com destaque para a depressão, podem estar associados à incapacidade funcional moderada a grave em indivíduos com câncer (PRESLEY et al., 2021).

Estudo identificou que pacientes com CM em uso de IA que relataram AIA apresentaram impacto negativo em suas atividades diárias, com importante prejuízo funcional (BOONSTRA et al., 2013). Além disso, esse estudo reforçou a necessidade de maior reconhecimento e cuidado por parte dos profissionais de saúde, considerando que 26% dos casos de AIA não tiveram os sintomas relatados em prontuário (BOONSTRA et al., 2013).

Estudo com 379 pacientes com câncer, identificou que 79,4% (n=301) reportaram FRC. Ao avaliar os impactos físicos, mentais e socioeconômicos da FRC, 91% dos que reportaram FRC afirmaram o impedimento causado por ela quanto a uma vida “normal” e 88% relataram que esse efeito adverso causou mudanças na rotina diária. As manifestações físicas decorrentes da FRC com relatos superiores a 70% foram energia reduzida, necessidade de desacelerar o ritmo, sensação geral de lentidão/cansaço e necessidade aumentada de dormir/descansar. Nesse mesmo estudo, os pacientes relataram que a FRC reduzia em 55% a capacidade de realizar atividades como caminhar a pé, realizar tarefas domésticas, arrumar casa, cozinhar e participar de atividades sociais (CURT et al., 2000). Somado a isso, o impacto negativo da fadiga persistente nas atividades de vida diária, nas interações sociais e no desempenho ocupacional pode afetar a QVRS (BECKMANN; TÜRE; DUMAN, 2020).

Para avaliar a incapacidade funcional, Fries et al. (1980) desenvolveram um instrumento simples, preciso e prático, o *Health Assessment Questionnaire* (HAQ) (ANEXO D) (FRIES et al., 1980). Trata-se de um questionário autoaplicável que aborda múltiplos aspectos baseado no relato do próprio paciente. É composto por 20 questões que determinam a capacidade para várias atividades, avaliadas na semana anterior à aplicação do questionário, como vestir-se, levantar-se, caminhar, realizar higiene, alcançar e segurar objetos e outras atividades usuais, avaliando movimentos dos membros superiores, inferiores e ambos simultaneamente (BRUCE; FRIES, 2005). Os itens são subdivididos em oito categorias e avaliados em uma escala Likert de 4 pontos, com escores variando de 0 (“sem dificuldade”) a 3 (“não consegue”), sendo que maiores escores representam maior incapacidade (BRUCE; FRIES, 2003). Índices de 0 a 1 representam dificuldade leve à moderada; de 1 a 2, incapacidade moderada à grave; e de 2 a 3, incapacidade grave ou muito grave (BRUCE; FRIES, 2005; FRIES et al., 1980). Na década de 90, o HAQ foi traduzido, adaptado culturalmente e validado para a Língua Portuguesa adaptada para o Brasil (FERRAZ et al., 1990). Esse instrumento tem mostrado uma significativa correlação com outras medidas autoaplicáveis, medidas clínicas e laboratoriais, comorbidades, utilização de recursos em saúde e custos, bem como com capacidade para ter uma vida independente e com mortalidade (BRUCE; FRIES, 2005).

Considerando o potencial impacto dos efeitos adversos do uso de IA no comprometimento da capacidade funcional das sobreviventes de CM em uso de IA, faz-se necessária sua avaliação para adequado manejo clínico.

2.4 Vitamina D

É possível que a vitamina D também esteja relacionada à toxicidade do uso de IA, considerando seus benefícios sistêmicos: Modulação de diversas vias inflamatórias e relacionadas à dor (ELLIS et al., 2018), participação em processos neurológicos (MCCANN; AMES, 2008) e oxidativos (GARCION et al., 2002), na homeostase do cálcio (ELLIS et al., 2018), entre outros.

As duas formas biologicamente equivalentes da vitamina D, vitaminas D2 (ergocalciferol) e D3 (colecalfiferol), são obtidas a partir de algumas poucas fontes dietéticas (laticínios fortificados e óleos de peixe) ou suplementos orais, e absorvidas no intestino delgado. Já a vitamina D3 também pode ser produzida a partir do

colesterol na pele, mediante exposição aos raios ultravioleta B (UVB). Ambas são metabolizadas no fígado em 25(OH)D circulante, a qual se liga à proteína de ligação à vitamina D. Posteriormente, a 25(OH)D é convertida em alguns tecidos que possuem atividade enzimática da 1- α -hidroxilase, especialmente rins, no metabólito ativo 1,25-dihidroxitamina D [1,25(OH)₂D], também circulante ligada à proteína de ligação à vitamina D (CHRISTAKOS et al., 2016; HINES et al., 2010; KENNEL; DRAKE, 2013). A 1,25(OH)₂D é considerada um hormônio esteroide (DUSSO; BROWN; SLATOPOLSKY, 2005). A Figura 6 traz uma representação esquemática do metabolismo dessa vitamina.

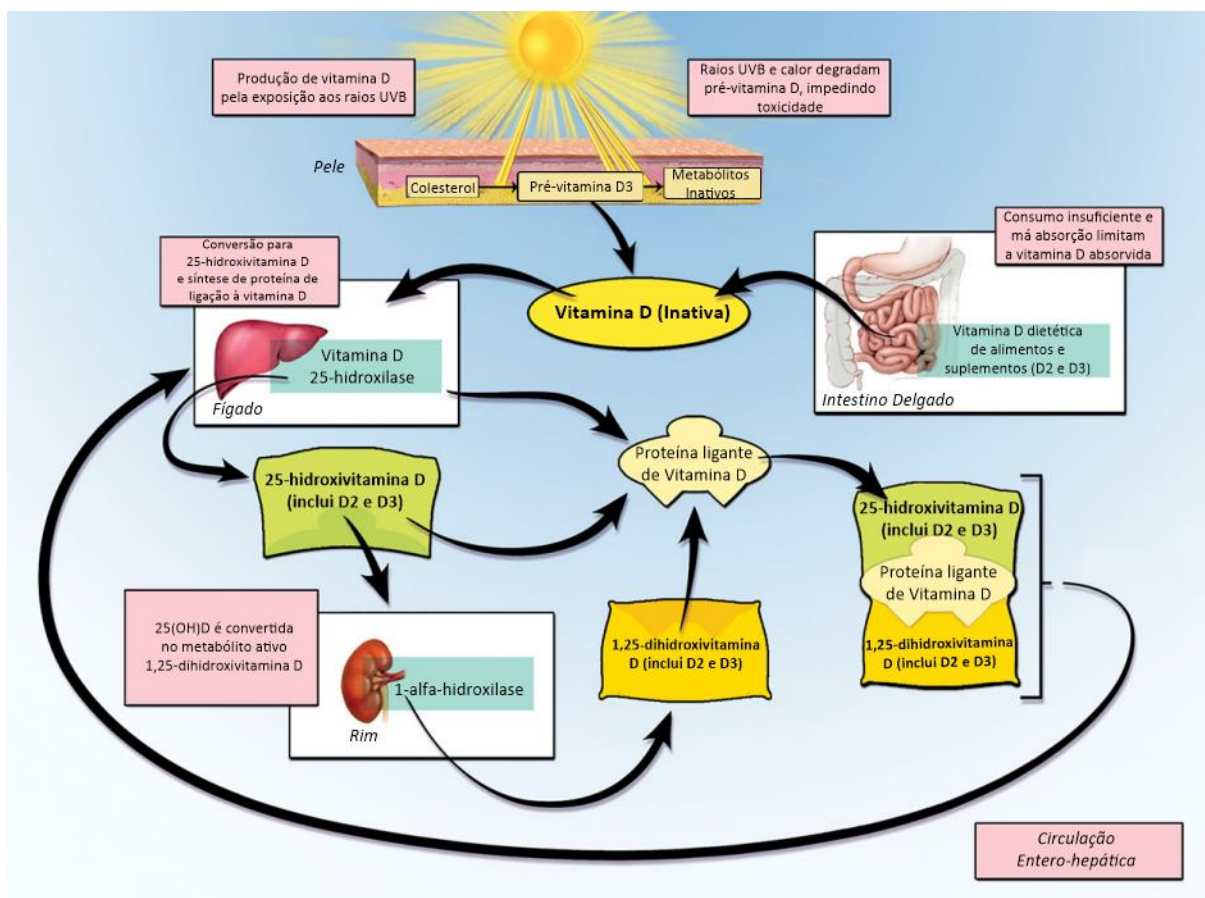


Figura 6. Metabolismo da Vitamina D.

Fonte: Adaptado e traduzido. Reproduzido de Hines et al. (HINES et al., 2010), Copyright (2021) com permissão da Elsevier.

A principal fonte de vitamina D para humanos é a radiação solar na porção (290-315nm) UVB do espectro solar. Entretanto, a quantidade e qualidade dessa radiação é fortemente afetada pela latitude e estação do ano, comprometendo a

produção cutânea de vitamina D₃. Em alguns locais, como em Boston (42,2°N), de novembro a fevereiro e, em Edmonton (52°N), de outubro a março, não ocorre síntese de vitamina D a partir da exposição à luz solar. Tal constatação, associada às restritas fontes alimentares, é um argumento favorável à suplementação dietética oral dessa vitamina por indivíduos potencialmente em risco (WEBB; KLINE; HOLICK, 1988).

Medições séricas de 25(OH)D é a determinação mais precisa dos níveis de vitamina D, visto que sua meia-vida é de 2 a 3 semanas, enquanto de sua forma ativa, 1,25(OH)₂D, é de aproximadamente 6 a 8 horas. Além disso, os níveis de 1,25(OH)₂D são instáveis e menos precisos do que os de 25(OH)D para o estado geral de vitamina D (HINES et al., 2010). O nível sérico de 25(OH)D pode ser útil como um indicador de exposição, já que reflete os efeitos da ingestão alimentar e de suplementos, da exposição à luz solar, e do processo de ativação no fígado e rins (NAP, 2017).

Segundo o *Institute of Medicine* dos EUA, níveis séricos de 25(OH)D iguais ou superiores a 50nmol/L são suficientes para praticamente todas as pessoas para o funcionamento adequado do metabolismo do fosfato de cálcio e para manter a densidade óssea e não haveria benefício adicional em níveis superiores a 75nmol/L (IOM, 2011). Contudo, ainda que a 25(OH)D seja comumente associada ao metabolismo do cálcio, ela apresenta outras importantes funções no organismo, as quais precisam ser consideradas (HINES et al., 2010; HOLICK et al., 2011; MOREIRA et al., 2020; VIETH, 2011).

Embora não haja consenso quanto ao nível ideal, o posicionamento da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) e da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/ Medicina Laboratorial (SBPC/ML) é de que existam benefícios potenciais na manutenção de níveis séricos acima de 75nmol/L em condições específicas (MOREIRA et al., 2020), valor de referência em acordo com a *Endocrine Society* (HOLICK et al., 2011). Dentre as condições específicas, destacam-se os idosos, indivíduos com câncer e em uso de medicamentos com potencial para afetar o metabolismo da vitamina D (MOREIRA et al., 2020). O uso de IAs (letrozol e exemestano) também poderiam aumentar a necessidade dessa vitamina, considerando serem metabolizados no fígado pelo sistema CYP3A4 (ARORA; POTTER, 2004), genes cuja expressão é induzida pela vitamina D (DROCOURT et al., 2002).

Evidências sugerem que os benefícios adicionais potenciais para níveis acima de 75nmol/L seriam redução no risco de quedas e fraturas, melhora da força e síndrome de dor muscular, redução da síntese de citocinas e da proliferação linfocítica (HINES et al., 2010), melhor fixação dos dentes (HINES et al., 2010; VIETH, 2011), melhora da depressão e bem-estar (POLAK et al., 2014; VIETH, 2011), redução do risco de doenças autoimunes, diabetes tipo 2, doenças cardiovasculares (HINES et al., 2010; HOLICK, 2007), infecciosas (HOLICK, 2007) e neoplásicas (HINES et al., 2010; HOLICK, 2007; VIETH, 2011).

Relação inversa entre o nível plasmático de 25(OH)D e o risco de CM tem sido sugerida (GARLAND et al., 2006; STOLL; AKLADIOS; MATHELIN, 2013). Níveis elevados de 25(OH)D foram significativamente associados com menores mortalidade por CM (>72,75 *versus* <52,5nmol/L), mortalidade geral (>68,75 *versus* <51,75nmol/L) e recorrência de CM (>67,25 *versus* <36,75nmol/L) (KIM; JE, 2014).

Metanálise de dose-resposta com nove estudos prospectivos, compreendendo 5.206 casos e 6.450 controles, identificou associação inversa não linear entre 25(OH)D circulante e risco de CM entre mulheres na pós-menopausa. Redução do risco foi verificada em níveis de 25(OH)D entre 67,5 e 87,5nmol/L, onde um aumento de 12,5nmol/L foi associado a 12% menor risco de CM, com achatamento de efeito acima de 87,5nmol/L (BAUER et al., 2013). Ainda, baixos níveis séricos de 25(OH)D foram associados com fenótipos mais agressivos de CM e piores prognósticos (KARTHIKAYAN et al., 2018).

A 1,25(OH)₂D apresenta diferentes mecanismos de ações anticâncer como parada do ciclo celular, estimulação da apoptose e inibição da invasão, metástase e angiogênese; inibição da síntese e de ações biológicas do estrogênio; bem como efeitos anti-inflamatórios, ações que inibem o crescimento de células malignas, incluindo células do CM (KRISHNAN; SWAMI; FELDMAN, 2012). Ainda, a vitamina D3 ao se ligar ao receptor de vitamina D (VDR) formam um complexo capaz de regular a transcrição de vários genes envolvidos no desenvolvimento do câncer (GARLAND et al., 2006; KHAN et al., 2013; LAPORTA; WELSH, 2014), o que torna os polimorfismos do VDR fortemente associados à maior incidência e malignidade do câncer (GARLAND et al., 2006; KHAN et al., 2013). O VDR é um membro da superfamília de receptores esteroides, presente na maioria dos tecidos corporais. É considerado um fator de transcrição ativado pela 1,25(OH)₂D que, ao interagir com

correguladores, forma um complexo capaz de alterar a taxa de transcrição do gene alvo, inibindo o crescimento ou promovendo a diferenciação de uma variedade de tipos celulares (DUSSO; BROWN; SLATOPOLSKY, 2005).

2.4.1 Vitamina D e Efeitos Adversos da Terapia com IA

Alta prevalência de deficiência e insuficiência de vitamina D foi identificada entre mulheres pós-menopausadas que iniciam IA adjuvante (KHAN et al., 2010), corroborando com a hipótese de que a hipovitaminose D seria uma das justificativas biológicas para efeitos adversos, como dor não específica nas articulações, fadiga crônica e depressão, frequentemente reportados por pacientes em uso de IA (HINES et al., 2010).

Vitamina D e Fadiga Relacionada ao Câncer

A testagem e a correção dos níveis séricos de 25(OH)D são comumente indicados em casos de fadiga crônica, entretanto, é um procedimento com embasamento científico ainda inconclusivo (NOWAK et al., 2016).

Dentre as explicações que norteiam a hipótese de que a FRC seja uma manifestação de baixos níveis séricos de vitamina D está a de que a hipovitaminose D causa anormalidades ósseas (osteomalácia, osteopenia e osteoporose) e piora da força muscular (SHINCHUK; SHINCHUK; HOLICK, 2007), devido ao papel dessa vitamina na manutenção da homeostase do cálcio (ELLIS et al., 2018). Além disso, a vitamina D apresenta impacto no funcionamento dos músculos esqueléticos por meio do VDR (SIMPSON; THOMAS; ARNOLD, 1985) e na fosforilação oxidativa mitocondrial muscular (SINHA et al., 2013).

A fisiopatologia da FRC também poderia ser resultante de alteração da função serotoninérgica (YAMAMOTO et al., 2004), na qual a vitamina D também apresenta papel regulador (KANEKO et al., 2015). Outra justificativa é que a FRC poderia resultar de um desequilíbrio na secreção de dopamina, o que pode ser causado por hipovitaminose D, considerando que o VDR está presente no núcleo de células cerebrais (GARCION et al., 2002), incluindo neurônios dopaminérgicos (DOBRYAKOVA et al., 2015) e que a 1,25(OH)₂D participa da regulação desses neurônios (DOBRYAKOVA et al., 2015).

Ainda que não haja consenso, vários estudos já identificaram baixos níveis de 25(OH)D em indivíduos com fadiga (DEV et al., 2011; NOWAK et al., 2016; PENNISI et al., 2019; ROY et al., 2014) e demonstraram a redução desse sintoma após correção dos níveis séricos de 25(OH)D com suplementação (NOWAK et al., 2016; RAI et al., 2020; ROY et al., 2014).

Entretanto, considerando que a fadiga favorece maior permanência em locais fechados sem exposição ao Sol (EARL et al., 2017), é possível que haja uma causalidade reversa e que a concentração sérica de 25(OH)D seja apenas um marcador ou consequência da fadiga (HAVDAHL et al., 2019). Além disso, a fadiga e a deficiência de 25(OH)D apresentam fatores de risco em comum, como inatividade física, baixa renda e deficiência nutricional, o que pode gerar interpretações equivocadas (HAVDAHL et al., 2019). Nesse sentido, os estudos quanto à causalidade são ainda inconclusivos, sendo a temática relevante dada sua importância para a prática clínica e seu potencial para otimizar o cuidado em saúde.

Vitamina D e Ansiedade e Depressão

Além da FRC, outra possível causa relacionada à depressão e ansiedade é a hipovitaminose D. A possível justificativa biológica para a associação entre vitamina D e sintomas relacionados à disfunção cerebral é a presença de VDR e da 1- α -hidroxilase no cérebro humano (EYLES et al., 2005) e no núcleo de células cerebrais, como neurônios e células da glia (GARCION et al., 2002). Foi destacada a participação da 1,25(OH)₂D na regulação de canais de cálcio e na transcrição de genes relacionados à síntese de neurotransmissores e de fatores neurotróficos cruciais para a cognição e comportamento (MCCANN; AMES, 2008). Esse hormônio esteroide também participa nas vias de desintoxicação do cérebro, por meio da inibição da síntese da enzima óxido nítrico sintase induzível e do aumento da glutathiona (GARCION et al., 2002). Devido a todos esses efeitos, muitos estudos têm investigado o envolvimento da deficiência de vitamina D em diversos distúrbios cerebrais, como epilepsia, esclerose lateral amiotrófica, autismo, doença de Alzheimer, demência, doença de Parkinson, distúrbios cognitivos e depressão (GROVES; MCGRATH; BURNE, 2018).

Um recente estudo examinou se a inflamação estaria envolvida na moderação ou mediação da relação entre depressão e vitamina D. Não foi encontrado efeito

moderador dos marcadores inflamatórios, apenas mediação parcial da contagem de leucócitos na associação entre 25(OH)D sérica e sintomas depressivos. Ainda assim, foi identificada correlação negativa entre sintomas depressivos e 25(OH)D, e associações positivas entre sintomas depressivos e marcadores inflamatórios (DOGAN-SANDER et al., 2021).

O estudo conduzido por Polak e colaboradores (POLAK et al., 2014) identificou que baixa concentração sérica de 25(OH)D estaria associada a desordens do humor, incluindo sintomas depressivos, mesmo com ajuste por tempo gasto ao ar livre. Chung e colaboradores (CHUNG et al., 2014) também identificaram associação positiva entre baixos níveis séricos de 25(OH)D e risco aumentado de sintomas depressivos.

Em relação à ansiedade, um estudo identificou que menores níveis séricos de 25(OH)D foram encontrados tanto em indivíduos com depressão quanto em indivíduos com transtornos de ansiedade (BIČÍKOVÁ et al., 2015). Pacientes com fibromialgia e deficiência de vitamina D também apresentaram piores escores de ansiedade e depressão quando comparados àqueles com maiores níveis séricos dessa vitamina (ARMSTRONG et al., 2007).

Uma revisão sistemática e metanálise incluindo 14 estudos, totalizando 31.424 participantes, confirmou a hipótese de que baixo nível sérico de vitamina D estaria associado à depressão e sugeriu a realização de ensaio clínico randomizado para verificar causalidade entre essas variáveis (ANGLIN et al., 2013).

Em metanálise com quatro ensaios clínicos randomizados, totalizando 948 participantes com diagnóstico de depressão maior, foi identificado impacto positivo da suplementação de vitamina D nos escores de depressão (VELLEKKATT; MENON, 2019).

Kaviani e colaboradores (KAVIANI et al., 2020), em ensaio clínico randomizado duplo-cego, identificaram no grupo de intervenção que recebeu 50.000UI de vitamina D a cada duas semanas, por oito semanas, aumento nos níveis séricos de 25(OH)D e melhora significativa na gravidade de depressão leve a moderada. Um outro ensaio clínico investigou o efeito da suplementação de 1.600UI/dia de vitamina D por seis meses em pacientes depressivos com deficiência dessa vitamina. No entanto, não foi identificada melhora dos sintomas depressivos, mas sim dos sintomas de ansiedade, comparados ao grupo controle (ZHU et al., 2020).

Pacientes com deficiência de vitamina D e transtorno de ansiedade, foram divididos em dois grupos que receberam o mesmo tratamento padrão, sendo que um deles teve associado a esse tratamento 50.000UI/semana de vitamina D, por três meses. O grupo que recebeu a vitamina apresentou redução da gravidade dos sintomas de ansiedade, aumento na concentração de serotonina sérica e redução do marcador de resposta imune neopterina sérica, quando comparados ao grupo controle (EID et al., 2019).

Jorde e Kubiak (JORDE; KUBIAK, 2018) não foram capazes de demonstrar efeito significativo da suplementação de vitamina D em sintomas depressivos, por meio de ensaio clínico randomizado. A ausência de relação causal entre 25(OH)D sérica e sintomas depressivos ou depressão maior também foi resultado de um estudo de randomização mendeliana, incluindo 161.460 casos de sintomas depressivos, 113.769 casos de depressão maior e 208.811 controles, tendo os autores sugerido que resultados positivos de estudos observacionais possam ter sido influenciados por alguma confusão residual ou, ainda, que haja causalidade reversa (LIBUDA et al., 2019).

Os benefícios da vitamina D em relação ao funcionamento cerebral estão bem estabelecidos (GARCION et al., 2002; MCCANN; AMES, 2008), mas ainda é limitado o número de estudos disponíveis para confirmar a justificativa biológica entre vitamina D e sintomas relacionados à disfunção cerebral, bem como ao efeito de sua suplementação (VELLEKKATT; MENON, 2019).

Vitamina D e Dor Musculoesquelética

Acredita-se que a hipovitaminose D possa contribuir para o desenvolvimento de tendinite e de sintomas de dor musculoesquelética associada à IA (SINGER et al., 2014).

Uma possível explicação biológica da AIA é que a redução nos níveis de estrogênio desmascare uma deficiência de vitamina D subclínica (KHAN et al., 2010). A de se considerar que a atividade da 1- α -hidroxilase está sob controle de moduladores endócrinos, como estrogênios, demonstrado inicialmente em aves (CASTILLO et al., 1977; TANAKA; CASTILLO; DELUCA, 1976) e comprovado em humanos (BUCHANAN et al., 1986; GALLAGHER; RIGGS; DELUCA, 1980). Além disso, o estrogênio promove regulação positiva da expressão do gene do VDR

(GILAD et al., 2005). Logo, a redução dos níveis de estrogênio potencialmente reduz a síntese do metabólito ativo da vitamina D e isso, por sua vez, teria ainda implicação no aumento da liberação de citocinas pró-inflamatórias em macrófagos, fisiologicamente inibida pela vitamina D (VILLAGGIO; SOLDANO; CUTOLO, 2012), resultando em AIA, uma outra possível justificativa (ANAND; NIRAVATH, 2019).

Benefícios da terapia com vitamina D já foram identificados, com relato de melhora subjetiva, mas os estudos não mostraram melhora consistente da AIA (ANAND; NIRAVATH, 2019). Alguns estudos apoiam o uso de altas doses de vitamina D no tratamento de AIA (ARUL VIJAYA VANI et al., 2016; KHAN et al., 2010, 2017; PRIETO-ALHAMBRA et al., 2011), enquanto outros apenas ressaltam que regimes de altas doses aumentaram os níveis séricos de vitamina D, mas sem benefício potencial em relação à AIA (KHAN et al., 2017; NIRAVATH et al., 2019; SHAPIRO et al., 2016). Ainda assim, considerando serem poucos os danos potenciais da terapia com vitamina D, ela é comumente indicada para alívio da AIA (ANAND; NIRAVATH, 2019), sendo necessários mais estudos que visem elucidar a associação entre vitamina D e esse efeito adverso do uso de IA.

Um estudo realizado com 4.000 indivíduos ambulatoriais ativos e inativos com idade igual ou superior a 60 anos, identificou melhora da função musculoesquelética nas extremidades inferiores em níveis séricos de 25(OH)D entre 40 e 94nmol/L (BISCHOFF-FERRARI et al., 2004). A suplementação de vitamina D3 com 50.000 UI/semana, por 12 semanas, se mostrou segura para mulheres pós-menopausadas em uso de IA, tendo aumentado significativamente os níveis de 25(OH)D e reduzido a incapacidade de AIA (KHAN et al., 2010).

Khan e colaboradores identificaram em um estudo com mulheres pós-menopausadas em uso de IA que a suplementação com 50.000UI/semana de vitamina D3 resultou em melhora clínica significativa na incapacidade de sintomas articulares. Após quatro meses de uso de IA e três meses de suplementação, houve melhora no escore do HAQ em indivíduos com níveis séricos de 25(OH)D acima da mediana de 165nmol/L quando comparados àqueles indivíduos com níveis de 25(OH)D abaixo desse valor (KHAN et al., 2010).

Dada a frequência e gravidade da AIA, são necessários mais estudos para confirmar a influência do status de vitamina D, bem como sua interação com outros fatores como depleção repentina da síntese de estrogênio, variabilidade

interindividual no metabolismo de IA e regulação positiva de citocinas e vias de inflamação, também potencialmente envolvidos no desencadeamento e exacerbação de dores musculoesqueléticas (BORRIE; KIM, 2017).

2.5 Qualidade de Vida Relacionada à Saúde

QVRS diz respeito à percepção do indivíduo sobre sua saúde física, mental e social, influenciadas por disfunções ou agravos à saúde, bem como pelas intervenções em saúde, pós-tratamento e sobrevivência (MOKHATRI-HESARI; MONTAZERI, 2020).

O aumento da taxa de sobrevivência após o CM fez com que o impacto dessa doença e dos tratamentos antineoplásicos na QVRS passasse a receber ainda mais destaque, dada a importância da QVRS, inclusive, na redução do risco de recorrência e mortalidade (EPPLEIN et al., 2011; PARK et al., 2021).

A toxicidade relacionada ao uso de IA apresenta alto potencial de comprometimento das atividades diárias, da capacidade funcional e, por sua vez, da QVRS (CONDORELLI; VAZ-LUIS, 2018). Motivos pelos quais, esse tratamento apresenta adesão e persistência subótimas (MURPHY et al., 2012).

Mesmo após o tratamento, parece haver necessidade de triagem e suporte contínuos dado que, em muitos pacientes, os efeitos adversos da doença e do tratamento persistem, podendo impactar a QVRS e a capacidade de realizar bem as atividades diárias (SCHMIDT; WISKEMANN; STEINDORF, 2018).

Sobreviventes de CM acompanhadas até cinco anos após o diagnóstico (n = 190) permaneceram com função cognitiva e sono prejudicados. Além disso, reportaram problemas sexuais (45% das sobreviventes), ondas de calor (38%), dor (34%), FRC (24%) e polineuropatia (21%), sendo que a FRC foi o efeito adverso que mais impactou a QVRS global (SCHMIDT; WISKEMANN; STEINDORF, 2018).

O método mais preciso para estimar a QVRS é perguntar diretamente ao paciente (VAN ROIJ et al., 2018). Para tanto, são utilizados *patient-reported outcome* (PRO) *Instruments*, ou seja, instrumentos capazes de medir a percepção do paciente sobre seu próprio estado de saúde (GROUP, 2021). Os PRO *Instruments* apresentam elevado potencial para observar o curso da doença, entender as variações nos resultados e tratamento, e para analisar fatores relacionados ao prognóstico e QVRS (GLIKLICH; LEAVY; DREYER, 2020). Os efeitos adversos relatados pelo paciente

podem ser indicadores de toxicidade da terapia (monitoramento) e alvos de intervenção (controle de sintomas), além de possibilitarem compreender como a eficácia do tratamento pode ser afetada pelas percepções sobre a toxicidade (adesão à terapia) (GLIKLICH; LEAVY; DREYER, 2020).

A utilização de PRO *Instruments* são mais favoráveis do que perguntas abertas por permitirem padronização. Em estudos clínicos, isso é favorável para garantir que as diferenças entre as respostas do paciente sejam reflexos de diferenças reais nas percepções de seu estado de saúde, evitando vieses (MERCIECA-BEBBER et al., 2018). Esse benefício também é favorável na prática clínica, por possibilitar um monitoramento mais preciso dos efeitos adversos e da QVRS ao longo do tratamento (PARK et al., 2021).

Para que os PRO *Instruments* identifiquem resultados com relevância clínica e sejam assertivos para a finalidade proposta, eles precisam ser devidamente validados para a população-alvo (MERCIECA-BEBBER et al., 2018). A validação consiste na avaliação das propriedades psicométricas de um instrumento em uma determinada população, sendo que das propriedades existentes, as principais são a validade e a confiabilidade (SOUZA et al., 2017).

A validade consiste na capacidade de o instrumento medir aquilo que ele se propõe a medir, devendo-se para tanto, estabelecer previamente hipóteses. Na validade de construto, considerando a variedade de hipóteses possíveis, podem ser incluídas análises de validade convergente, discriminante e de grupos conhecidos (MOKKINK et al., 2010). A confiabilidade, por sua vez, diz respeito à propriedade de o instrumento reproduzir um resultado de forma consistente ao longo do tempo, em diferentes situações e entre diferentes observadores, refletindo estabilidade, consistência interna e equivalência (TERWEE et al., 2007).

Outra propriedade psicométrica de destaque na prática clínica é a responsividade, a qual identifica por meio de testes de medidas repetidas se o PRO *Instrument* é adequado para captar mudanças ao longo do tempo (MOKKINK et al., 2010).

Em uma revisão da literatura na qual foram avaliados 82 artigos de revisões publicados no período de 2008-2018, foi identificada melhora da QVRS em pacientes com CM na última década. Entretanto, os autores desse estudo ressaltaram que, ainda que tenha havido melhora da QVRS e de sua respectiva medição ao longo

desses anos, ainda há lacunas no entendimento das reais necessidades dos pacientes (MOKHATRI-HESARI; MONTAZERI, 2020).

A literatura dispõe de vários *PRO Instruments* destinados a medir a QVRS em sobreviventes de CM. Dentre os comumente utilizados, destaca-se o *Quality-of-life Core Questionnaire* (QLQ-C30) e seu módulo para sobreviventes de CM, o *Quality of Life Questionnaire Breast Cancer* (QLQ-BR23), desenvolvidos pela *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC); *Medical Outcomes Study Short-Form Health Survey* (SF-36); *Menopause Specific QOL Questionnaire* (MenQOL); *Functional Assessment of Cancer Treatment-Breast* (FACT-B); e *General Functional Assessment of Cancer Therapy Scale* (FACIT-G) (NAYERI et al., 2020).

Instrumentos de QVRS fornecem importantes informações prognósticas que podem ajudar a prever a sobrevida em pacientes com câncer (QUINTEN et al., 2009).

O uso de ferramentas semelhantes para avaliar QVRS favorece generalização de resultados e metanálises, contribuindo para o desenvolvimento de diretrizes clínicas (NAYERI et al., 2020). Entretanto, a decisão pelo tipo de instrumento deve ser baseada no propósito e desenho do estudo, considerando que cada ferramenta terá um foco; por exemplo, a QLQ-BR23 enfatiza a função física, enquanto o FACIT-B, o bem-estar emocional (NGUYEN et al., 2015).

Na prática clínica, é importante que os profissionais de saúde tenham boas opções de *PRO Instruments*, devidamente validados, para que possam escolher, a partir do conhecimento de seu serviço e da população atendida, qual instrumento é o mais adequado e o que melhor irá avaliar questões clinicamente relevantes para a QVRS dos pacientes.

2.5.1 Avaliação de Sintomas Menopausais e Escala Cervantes

A QVRS de sobreviventes de CM é prejudicada pelo diagnóstico e pelos tratamentos antineoplásicos (PARK et al., 2021). Além disso, o status menopausal, considerando efeitos adversos vivenciados na pós-menopausa, pode contribuir para uma pior QVRS (WHITELEY et al., 2013).

A menopausa, seja ela natural resultante de um processo relacionado à idade ou secundária por intervenções iatrogênicas, é definida como a interrupção permanente do ciclo menstrual (WHO, 1996).

A menopausa natural é reconhecida como tendo ocorrido após 12 meses consecutivos de amenorreia (WHO, 1996) e consiste na depleção folicular ovariana com alteração das secreções hormonais, especialmente no que diz respeito à redução dos níveis de estrogênio e aos altos níveis do hormônio folículo-estimulante (LEVY; LOWENSTEIN, 2016). Doenças sistêmicas, envelhecimento ovariano funcional e hipotalâmico, bem como fatores ambientais, genéticos e de estilo de vida estão envolvidos no declínio da função ovariana (DAVIS et al., 2015).

Por outro lado, a menopausa secundária ou induzida pode ser resultante, por exemplo, de tratamentos antineoplásicos (quimioterapia ou radioterapia) (DAVIS et al., 2015; OKTEM et al., 2018; WHO, 1996), os quais podem causar insuficiência ovariana prematura (DAVIS et al., 2015; OKTEM et al., 2018), devido ao comprometimento da maturação folicular e, ou perda direta do folículo primordial (OKTEM et al., 2018).

A privação de estrogênio favorece a ocorrência de sinais e sintomas na menopausa, mas não é a única causa, visto que estes apresentam fisiologia complexa, além de terem a prevalência e intensidade influenciadas pela etnia e por fatores geográficos e individuais (MONTELEONE et al., 2018). As mulheres, frequentemente, apresentam distúrbios relacionados ao sistema nervoso central, sendo os sintomas vasomotores (ondas de calor e suor noturno) os mais característicos; disfunção sexual; alterações metabólicas, na pele, mucosas, cabelo, no sistema urogenital, musculoesquelético e cardiovascular (MONTELEONE et al., 2018).

Uma característica comum entre as mulheres em uso de IA é o status de pós-menopausa. Observa-se que sintomas de menopausa em mulheres com CM podem ser mais repentinos e graves devido a efeitos do próprio tratamento (CANCER (UK), 2009).

Borreani e colaboradores (BORREANI et al., 2021) ao analisar perfis psicológicos de mulheres pós-menopausadas com CM em uso de IA, verificaram que os sintomas relatados não configuravam um diagnóstico clínico como, por exemplo, de ansiedade ou depressão. Sintomas como taquicardia, tensão, nervosismo, tristeza, bloqueio para realizar atividades, refletem aspectos de distintas patologias, não perfazendo um diagnóstico clínico, mas trazendo importantes prejuízos emocionais que necessitam atenção. Para tanto, os autores sugerem a necessidade

de novas ferramentas capazes de capturar esses sintomas, não devendo ser reduzidos a meros diagnósticos clínicos (BORREANI et al., 2021).

Nesse sentido, o questionário Escala Cervantes parece ser uma opção apropriada, por contemplar os efeitos adversos mais frequentemente reportados por sobreviventes de CM em uso de IA, ainda que não tenha sido desenvolvido para essa população. Essa ferramenta foi desenvolvida com o intuito de avaliar a QVRS, considerando particularidades da mulher na perimenopausa e pós-menopausa¹ (PALACIOS et al., 2004).

A Escala Cervantes de 31 itens (CS-31) foi desenvolvida em 2004 (PALACIOS et al., 2004) e validada no Brasil em 2012 (ANEXO E) (LIMA; PALACIOS; WENDER, 2012). Originalmente, esse questionário autorrelatado foi projetado com 83 itens, divididos em sete domínios. Entretanto, os autores decidiram reduzir o número de itens para torná-la mais prática para o manejo clínico, resultando na versão publicada de 31 itens divididos em quatro domínios: Menopausa e Saúde (15 itens subdivididos em Sintomatologia Vasomotora, Saúde e Envelhecimento), Sexualidade (4 itens), Relação de Casal (3 itens) e Psicológico (9 itens). Os itens são avaliados em uma escala Likert de 5 pontos, com faixa de pontuação de 0 a 155. Os questionários são considerados inválidos se três ou mais questões não forem respondidas. Entretanto, se apenas uma ou duas questões estiverem sem resposta, o escore total, bem como dos domínios, são obtidos pela multiplicação do resultado por fatores de correção (PALACIOS et al., 2004).

Em 2013, a CS-31 foi reduzida para uma versão curta de 10 itens, a *10-item Cervantes Scale* (CS-10), com um alfa de Cronbach de 0,778, indicando boa confiabilidade interna. Os itens foram selecionados considerando relações clínicas com os principais sintomas da menopausa. A soma dos escores dos 10 itens fornecem um escore global que pode variar de 0 a 50 pontos (PÉREZ-LÓPEZ et al., 2013). Apesar de permitir análises mais restritas por não apresentar domínios, a CS-10 é um instrumento que pode ser útil na prática clínica diária.

¹ Segundo a OMS (WHO, 1996), a pré-menopausa consiste no período total reprodutivo, anterior à menopausa; a perimenopausa, marcada pelo início das irregularidades menstruais e sintomas característicos, seria o período imediatamente anterior à menopausa, se estendendo até o primeiro ano seguinte a ela; enquanto a pós-menopausa corresponde ao período após a menopausa natural ou secundária, e se prolonga até uma idade avançada.

A partir da CS-31, em 2015, a *16-item Cervantes Short-Form Scale (CS-16)* foi desenvolvida com 51% do comprimento original, mantendo a estrutura original com quatro domínios e três subdomínios, e as propriedades psicométricas (CORONADO et al., 2015, 2016). Esse instrumento pode ser administrado mais rapidamente (2,5 minutos comparada à média de aplicação de sete minutos da CS-31) e sua pontuação total varia de 20 a 100 pontos. Assim como a CS-31, três ou mais itens sem resposta invalidam o questionário.

Somente a CS-31 foi validada no Brasil, entretanto, tanto a CS-10 quanto a CS-16 foram desenvolvidas a partir da CS-31, incluindo somente itens já presentes naquela. Para todas as Escalas Cervantes, um maior escore indica pior QVRS.

A Figura 7 apresenta os efeitos adversos característicos da menopausa que são investigados por cada uma das três Escalas Cervantes, os quais são coincidentes com o uso de IA.

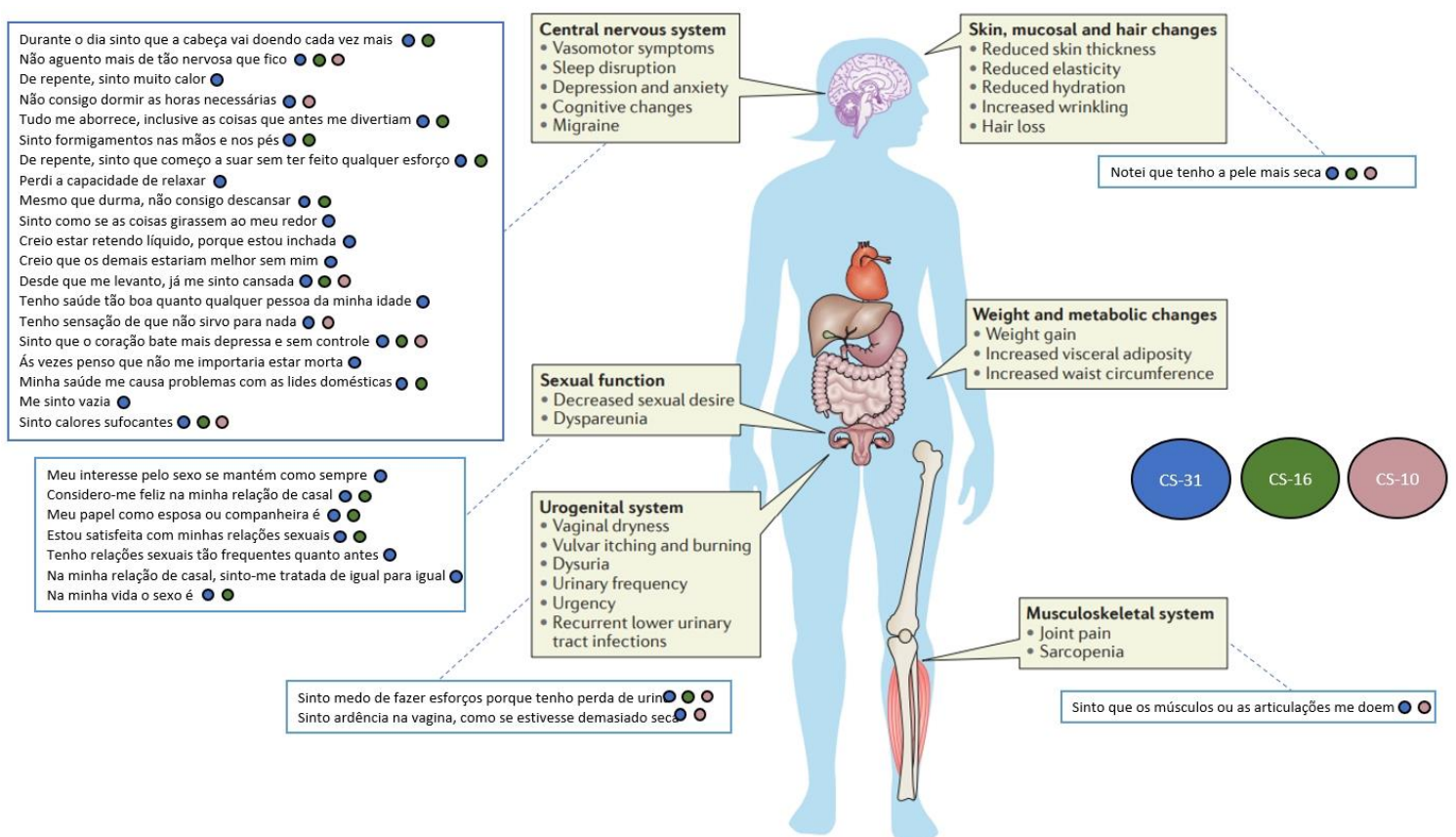


Figura 7. Sintomas menopausais e Escala Cervantes.

Fonte: Adaptado. Reproduzido de Monteleone e colaboradores (MONTELEONE et al., 2018), Copyright (2021) com permissão de Springer Nature.

Legenda: CS-31, Escala Cervantes 31 itens; CS-16, Escala Cervantes 16 itens; CS-10, Escala Cervantes 10 itens.

Destaca-se que, das três Escalas Cervantes, a CS-16 é a única que não apresenta o item referente à investigação de dor nos músculos e articulações. Esse efeito adverso é relatado por cerca de 50% das mulheres em uso de IA, sendo uma das principais causas de não adesão ao tratamento (NIRAVATH, 2013).

Considerando que o número de sobreviventes de CM é crescente (FERLAY et al., 2020), torna-se cada vez mais importante a identificação dos efeitos adversos e possíveis sequelas relacionados ao uso de IA, a fim de contribuir para o desenvolvimento de estratégias de enfrentamento mais eficazes.

O aconselhamento prévio e intervenções direcionadas, potencialmente, atenuam os efeitos adversos e contribuem para melhor QVRS (BURSTEIN, 2020). A equipe oncológica, não apenas enfermeiros como mencionado por Boonstra e colaboradores (BOONSTRA et al., 2013), tem um papel crucial na avaliação de fatores de risco, identificação de efeitos adversos, bem como no fornecimento de orientações e apoio para que as pacientes possam enfrentar os percalços, sem descontinuidade do tratamento. Nesse sentido, a Escala de Cervantes poderia ser uma ferramenta útil para melhores cuidados em saúde.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

A presente tese teve os seguintes objetivos gerais: 1) Identificar a relação entre níveis séricos de 25(OH)D e FRC, bem como analisar seus efeitos na depressão, ansiedade, incapacidade funcional, dor e QVRS em sobreviventes de CM em terapia endócrina adjuvante (Artigo 1); 2) Realizar validação adicional da CS-31, CS-16 e CS-10 para sobreviventes de CM durante terapia endócrina adjuvante (Artigo 2).

3.2 Objetivos Específicos

- Identificar características demográficas e clínicas em subgrupos de FRC (Artigo 1),
- Identificar fatores que interferem na concentração sérica de 25(OH)D nessa amostra (Artigo 1),
- Verificar a associação e o efeito da concentração sérica de 25(OH)D e do escore do FACIT-*Fatigue* (incluindo efeito dos tempos do estudo e da interação com os tempos do estudo) nos PRO *Instruments* HADS-A; HADS-D; HAQ; nos escores global, do item “Dor nos músculos e, ou articulações”, dos domínios e subdomínios da CS-31 (Artigo 1),
- Investigar causalidade na associação entre a concentração sérica de 25(OH)D e FRC (Artigo 1),
- Analisar a associação e o efeito dos parâmetros antropométricos e de composição corporal na FRC (Artigo 1),
- Avaliar a alteração do escore do FACIT-*Fatigue* entre os tempos do estudo, considerando uma diferença mínima clinicamente importante (DMCI) de 5% e classificar as mulheres em clusters quanto à FRC (Artigo 1),
- Analisar a consistência interna das Escalas Cervantes por meio do cálculo do coeficiente Alfa de Cronbach (Artigo 2),
- Verificar validade de construto, realizando análises convergentes entre CS e FACIT-F (Artigo 2),
- Avaliar alteração nos escores do FACIT-F e Escalas Cervantes entre os tempos do estudo (Artigo 2),

- Realizar análises de validação pela técnica de grupos conhecidos, verificando a capacidade das Escalas Cervantes em discriminar os subgrupos de mulheres classificadas pelo HADS (Artigo 2).

4 RESULTADOS

Artigo 1. Artigo intitulado “Serum 25-Hydroxyvitamin D and Cancer-Related Fatigue: Associations and Effects in Depression, Anxiety, Functional Capacity and Health-Related Quality of Life in Breast Cancer Survivors During Adjuvant Endocrine Therapy”, que será submetido à revista *BMC Cancer* (*Impact factor* = 4.430).

Serum 25-Hydroxyvitamin D and Cancer-Related Fatigue: Associations and Effects on Depression, Anxiety, Functional Capacity and Health-Related Quality of Life in Breast Cancer Survivors During Adjuvant Endocrine Therapy

Isis Danyelle Dias Custódio ^a, Fernanda Silva Mazzutti Nunes ^a, Mariana Tavares Miranda Lima ^a, Kamila Pires de Carvalho ^a, Débora Santana ^a, Juliana Freitas Chiaretto ^a, Paula Philbert Lajolo Canto ^b, Carlos Eduardo Paiva ^c, Yara Cristina de Paiva Maia ^{a,d*}

^a Molecular Biology and Nutrition Research Group, School of Medicine, Federal University of Uberlandia, Uberlandia, 38405-320, Minas Gerais, Brazil; isisdanyelle@yahoo.com.br; fernandamazutti@hotmail.com; tmmariana@hotmail.com; kamila_ufu@hotmail.com; deborasantanaalves21@gmail.com; julianafchiareto@gmail.com

^b Department of Clinical Oncology, Clinic’s Hospital, Federal University of Uberlandia, Uberlandia, 38405-320, Minas Gerais, Brazil. E-mail: pplajolo@uol.com.br

^c Department of Clinical Oncology, Barretos Cancer Hospital, Barretos, 14784-400 Sao Paulo, Brazil; drcarlosnap@gmail.com

^d Nutrition Course, School of Medicine, Federal University of Uberlandia, Uberlandia, 38405-320, Minas Gerais, Brazil

* Correspondence: yara.maia@ufu.br; Tel.: +55-34-3225-8628. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9169-5028>

Abstract

Background: The adjuvant treatment with Aromatase Inhibitor (AI) is considered standard of care for postmenopausal breast cancer (BC) women with hormone receptor-positive (HR+), however, it often causes adverse effects such as cancer-related fatigue (CRF). The high prevalence of vitamin D deficiency in postmenopausal women who start adjuvant AI supports the hypothesis that hypovitaminosis D

would be one of the biological explanations for toxicity of AI. This study aimed to identify the relationship between 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D] and CRF, and to analyze their associations and effects on depression, anxiety, functional disability, muscle/joint aches and HRQL in BC survivors during adjuvant endocrine therapy.

Methods: This prospective study included 89 postmenopausal women diagnosed with HR+ early BC in adjuvant endocrine therapy with AI. The assessments were performed at three time points: T0, baseline; T1, intermediate follow-up period, 12 months after T0; and T2, final follow-up period, 24 months after T0. At each time point, anthropometric and body composition assessments were performed, as well as dietary assessments by application of 24-hour dietary recall. The women completed the Cervantes Scale (CS), Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) and Health Assessment Questionnaire (HAQ). The CRF was determined from the fatigue subscale of the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-fatigue (FACIT-F). The serum 25(OH)D level was determined by electrochemiluminescence, with cut-off point above 75nmol/L adopted as sufficiency. Generalized Linear Model (GLzM) and Generalized Mixed Model (GMM) analysis were used.

Results: At baseline, 36% (n=32) of the women presented CRF and 39.3% (n=35) had 25(OH)D below 75nmol/L. None of the women reached the Estimated Average Requirements (EAR) of vitamin D. The causality between 25(OH)D and CRF was not significant. Longitudinally, lower levels of 25(OH)D had a negative effect on anxiety (p=0.020), Menopause and Health score (p=0.033) and Vasomotor score (p=0.007). Also, the CRF had a negative effect on anxiety (p=0.028); depression (p=0.027); functional disability (p=0.022); HRQL (p=0.007); Menopause and Health (p=0.042), Psychological (p=0.008) and Couple Relations (p=0.008) domains; and on Health (p=0.019) and Aging (p=0.036) subdomains. Vasomotor subdomain ($\beta=-2.279$, p=0.045) and muscle/joint aches ($\beta=-0.779$, p=0.013) were significant with CRF only at baseline.

Conclusions: This study found negative effect of body adiposity on CRF. Still, the clinical relevance of 25(OH)D and CRF is highlighted, especially that of CRF, considering the consistent impact on several adverse effects often reported by BC survivors during adjuvant endocrine therapy.

Keywords: Fatigue; Vitamin D Deficiency; Cancer Survivors; Breast Neoplasms; Aromatase Inhibitors; Health-related quality of life.

Background

Recently, female breast cancer (BC) has become the leading cause of cancer incidence worldwide [1]. In 2020, more than 2.2 million new cases of BC were estimated worldwide, and this number is expected to increase by more than 40% by 2040 [1].

The Aromatase Inhibitors (AI) are one of the adjuvant treatment options for postmenopausal BC women with hormone receptor-positive (HR+) [2]. Their mechanism of action is the inhibition or inactivation of aromatase, significantly reducing the plasma levels of estrogen from its androgenic precursors [2]. However, estrogen is involved in numerous physiological processes and, although related to the proliferation of tumor cells in HR+ BC, it is expected that the depletion of this hormone generates significant adverse effects [3]. In this sense, the use of AI has been associated with negative effects on the urogenital system, interfering with sexual functioning [4]; depression [5]; increased risk of fractures and osteoporosis [6], joint pain or stiffness and fatigue [7].

Vitamin D deficiency has also been associated with symptoms such as non-specific joint pain, chronic fatigue and depression [5]. A 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D] level of 75 nmol/L or higher has been associated with improved muscle strength and muscle pain syndrome, decreased risk of falls and fractures, reduced cytokine synthesis and lymphocytic proliferation [5], better tooth attachment [5, 8], improved depression and wellbeing [8, 9], reduction in the risk of autoimmune diseases, type 2 diabetes [5, 10], cardiovascular diseases [5, 10, 11], infectious [10] and neoplastic [5, 8, 10]. Estrogen has a positive effect on the activity of the vitamin D receptor and 1-alpha hydroxylase, an enzyme that converts 25(OH)D into biologically active 1,25-dihydroxyvitamin D [12]. Due to this, it is believed that the reduction of this hormone could unmask a 25(OH)D subclinical deficiency [12], which could intensify adverse effects related to the use of AI.

Furthermore, the vitamin D is involved in the modulating several inflammatory and pain pathways [13], in neurological [14] and oxidative [15] processes, in addition to calcium homeostasis [13], among others, which makes it essential for overall health [13], which is why its deficiency is one of the possible biological justifications for toxicity of AI.

Cancer-related fatigue (CRF) is one of the most common adverse effects in cancer patients [16], which causes many physical, psychosocial, and economic consequences [17], and is a strong predictor of HRQL in BC survivors, even after treatment [16, 18]. CRF is often linked to reports of other symptoms such as pain, insomnia, cognitive dysfunction [18], depression and anxiety [18, 19].

Methods

Objectives

The aim of this study was to identify the relationship between 25(OH)D and CRF, as well as to analyze their associations and effects on depression, anxiety, functional disability, muscle/joint aches, and Health-Related Quality of Life (HRQL) in breast cancer (BC) survivors during adjuvant endocrine therapy. We hypothesized that those women with lower 25(OH)D concentration and CRF, would have higher scores for both anxiety and depression, higher functional disability, worse HQRL and greater complaint of muscle/joint aches. Also, we hypothesized that women with worse nutritional status would have a worse score for CRF.

Ethics statement, Study design and eligibility criteria

The study was approved by the Human Research Ethics Committee (nº. 1.331.949/15, addendum nº. 2.905.835/18) and conducted in accordance with the Declaration of Helsinki. A written free and informed consent was obtained from all participants.

From January 2016 to August 2018, postmenopausal women diagnosed with HR+ early BC in adjuvant endocrine therapy with AI were consecutively recruited through the convenience non-probability sampling.

This prospective study was carried out at the Clinical Hospital of the Federal University of Uberlandia, Minas Gerais, Brazil. The face-a-face assessments were performed by properly trained researchers, at three time points: T0, baseline; T1, intermediate follow-up period, 12 months after T0; and T2, final follow-up period, 24 months after T0, totaling 24 months of follow-up.

The volunteers were included at any time of the AI treatment. Eligible participants were excluded if they had metastasis, recurrence or contralateral BC, previous history of other cancers, another cancer concomitant with BC, age ≥ 80 years, wheelchair or bedridden, admission to palliative care and inability to attend collection. Diagram reporting the number of women recruited and selected in this study can be seen in the publication of Mazzutti and colleagues [20].

The collection of clinical and sociodemographic data occurred through the analysis of medical records or interviews.

Sample Size

The sample size was calculated considering a group of individuals and three measurements. Using the G*Power software, version 3.1 (Düsseldorf, Germany) [21], an F test was conducted using

ANOVA repeated measures, based on an effect size f of 0.25, an alpha level of 0.05 and at 80% power, being required 28 women at each study time.

For cross-sectional analyses, the sample was 89 women, while for prospective analyses, the 38 women who participated at three time points of study were considered.

Anthropometric and Body Composition Measurement

The weight and height were obtained by a mechanical scale with 100 g sensitivity and a vertical stadiometer with a 1 mm precision scale, respectively. Regarding the waist circumference (WC) and hip circumference, a flexible and inelastic tape was used. All measures were carried according to the specific protocol [22].

To assess the risk of metabolic complications, we adopted the cut-off ≥ 80 cm for WC and > 0.85 for the waist-to-hip ratio (WHR) [23]. Additionally, to assess abdominal fat, we calculated the waist-to-height ratio (WHtR), which cut-off is ≥ 0.5 as indicator of excess abdominal fat [24], and the conicity index, which estimation consider weight, height and WC [25].

The body mass index (BMI) was calculated in Kg/m^2 and the overweight was classified according to the age group: for the adult (age range 18 - 60 years), cut-off ≥ 25 kg/m^2 [23]; and elderly population (≥ 60 years), cut-off > 27 kg/m^2 [26].

The body composition was evaluated with horizontal tetra polar bioelectrical impedance analysis (BIA) (Biodynamics, model 450) according to the protocol [27, 28]. Considering the sensitivity of the exam to the presence of water body, we followed the recommended standardization of the method and the participants received pre-test guidelines in order to minimize measurement errors [27]. The body fat (BF) (in kilograms) was calculated by subtracting the fat free mass obtained using the predictive equation proposed by Kyle and collaborators [29] from the body weight and the percentage was obtained in relation to total body weight. The women whose exam detected water retention (total body water over 75%) were excluded from the BF analyses.

Dietary Data

At each time point (T0, T1 and T2), three nonconsecutive 24-hour dietary recall (24HR) were applied by nutritionists, totaling nine 24HR per participant. The 24HR, one referring to a weekend, were applied face-to-face (the first) and through telephone interviews, according to the methodology used in the Vigitel Study [30].

The quantification of nutrients from the 24HR was estimated through the Nutrition Data System for Research (NDSR) software, version 2010 (Minneapolis, MN, USA). The following nutrients were evaluated regarding the 25(OH)D concentration: vitamin D, calcium, total fat, total monounsaturated

fatty acids (MUFA), total polyunsaturated fatty acids (PUFA), omega-3, omega-6, magnesium, zinc and fiber. The dietary intake of vitamin D was also evaluated in relation to Estimated Average Requirements (EAR). Furthermore, consumption of milk product, fish and seafood, and egg, in grams, were analyzed considering their relationship with 25(OH)D level.

Due to intra- and inter-individual variability of food consumption, the data were deattenuated [31] using the PC-Side software (Department of Statistics, Iowa State University, Ames, IA, USA), and were adjusted by residual method by the mean energy of the sample [32].

25-hydroxyvitamin D

Venous blood collection was performed at the hospital on a pre-scheduled date.

The serum 25(OH)D concentration was measured in nanomoles per liter (nmol/L) using electrochemiluminescence. The survivors were dichotomized into two subgroups using the cut-off points based on the guidelines from the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism (SBEM) and the Brazilian Society of Clinical Pathology/Laboratory Medicine (SBPC), with value equal to or greater (\geq) at 75nmol/L (equivalent to 30ng/mL) being considered sufficiency [33].

Patient-Reported Outcome (PRO) Instruments

All participants replied by interview to the 31-item Cervantes Scale (CS-31), Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-fatigue (FACIT-F), Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) and Health Assessment Questionnaire (HAQ).

CS-31. This is a HRQL questionnaire that considers particularities of the perimenopausal and postmenopausal women, having been developed in 2004 [34] and validated in Brazil in 2012 [35]. The CS-31 consists of 31 items rated on a Likert scale from 0 to 5 and divided into four domains, namely Menopause and Health (subdivided into Vasomotor Symptoms, Health and Aging), Sexuality, Couple Relations and Psychological, with scores range from 0 to 155 points. In cases of one or two unanswered questions, we used correction factors, but questionnaires with three or more unanswered questions were considered invalid [34]. In this study, the Cronbach's alpha were Global Score $\alpha=0.89$, Menopause and Health $\alpha=0.81$, Psychological $\alpha=0.85$, Sexuality $\alpha=0.84$, Couple Relations $\alpha=0.75$, Vasomotor Symptoms subdomain $\alpha=0.80$, Health subdomain $\alpha=0.67$, and Aging subdomain $\alpha=0.67$.

FACIT-F (version 4). This instrument of 40-item, validated in Brazil in 2010 [36], includes the 27-item Functional Assessment of Cancer Therapy-General (FACT-G) that assess the HRQL and 13 items that assess self-reported fatigue [37]. This scale measures four well-being subscales (physical, social/family, emotional and functional), one fatigue subscale (FACIT-Fatigue, score range 0-52), and derives to calculate the FACIT-F Trial Outcome Index (TOI) (score range 0-108), the FACT-G total score

(score range 0-108) and the FACIT-F total score (score range 0-160). Items are rated on a Likert scale from 0 (not at all) to 4 (very much), with a higher score representing a better HRQL. The FACIT-Fatigue has a cut-off to identify presence of fatigue, with cut-off < 34 indicating clinically relevant fatigue [38]. In the present study, the Cronbach's alpha was FACIT-Fatigue $\alpha=0.89$.

HADS. This self-reported questionnaire was developed in 1983 [39] and validated in Brazil in 1995 [40]. This scale comprising two subscales with seven items each, denominated HADS-A and HADS-D, which assessed anxiety and depression, respectively. Items are rated using a 4-point Likert scale with scores of 0 (minimally present) to 3 (maximally present), with higher scores indicating greater distress. The scores range from 0 to 21 and the following cut-off were adopted for both subscales: <8 for non-cases, ≥ 8 for doubtful cases and ≥ 11 for the identification of cases [39]. In this study, the Cronbach's alpha were HADS-A $\alpha=0.76$ and HADS-D $\alpha=0.80$.

HAQ. This instrument assesses functional disability [41], consisting of 20 items that determine the capacity for various activities assessed in the week prior to the application of the questionnaire, such as dressing, getting up, walking, performing hygiene, reaching and holding objects, assessing movements of the upper and lower limbs and both simultaneously [42]. The items are subdivided into 8 categories and evaluated on a 4-point Likert scale, with scores range from 0 ("without difficulty") to 3 ("can't do it"), with higher scores representing greater disability [43]. This questionnaire was validated in Brazil in 1990 [44]. In this study, the HAQ presented Cronbach's alpha $\alpha=0.88$.

Statistical Analysis

The sample was stratified by demographic and clinical characteristics.

Factors that interfere with 25(OH)D concentration were evaluated according to the established cut-off. For these analyses, we used Chi-Square Independence Test, Fisher Exact Test, Test-t Independent and Mann-Whitney.

We used Cronbach's alpha coefficient to assess the internal consistency of PRO Instruments, considering adequate values between 0.70 and 0.95 [45].

Generalized Linear Model (GLzM) and Generalized Mixed Model (GMM) analysis were used to verify, respectively, the associations and the effects (include effect of the time points and the interaction with the time points) of 25(OH)D concentration and FACIT-Fatigue score (independent variables) on the PRO Instruments HADS-A, HADS-D, HAQ, CS-31 Global score, domains and subdomains, and on the CS-31 item – "Aching in muscle and/or joints" (dependent variables). Furthermore, GLzM and GMM were used to investigate causality in the association between 25(OH)D concentration and CRF.

The causality in the association between 25(OH)D concentration and FACIT-Fatigue score was also analyzed with Spearman's bivariate correlation. Correlation coefficients <0.4 were considered weak correlations, between 0.4 and 0.6, moderate correlations, and >0.6 , strong correlations [46].

In addition, GLZM and GMM were used to verify the impact of anthropometric and body composition measurement (independent variables) on FACIT-Fatigue score (dependent variable).

All GLZM and GMM analysis included adjustment variables, as described in the respective tables. Regarding GMM, based on lowest Akaike Information Criterion (AIC) value, the best combination of the covariance matrices was AR1 (fixed effects) and variance components or AR1 (random effects). The adjustment method for multiple comparisons was Sidak.

We assessed the change in FACIT-Fatigue score between the three time points (T0, T1 and T2) considering a Minimum Clinically Important Difference (MCID) of 5% to classify the women between T0T1, T1T2, T0T2 and T0T1T2 into five clusters of CRF: The same, patients who maintained the FACIT-Fatigue score between T0T1, T1T2, T0T2 or who maintained the score at all three times (T0T1T2); Better, patients who improved the FACIT-Fatigue score between T0T1, T1T2, T0T2 or who improved at T1 and again at T2 (T0T1T2); Worse, patients who worsened the FACIT-Fatigue score between T0T1, T1T2, T0T2 or who worsened at T1 and again at T2 (T0T1T2); V, Patients who worsened the FACIT-Fatigue score at T1 and improved at T2 (T0T1T2); Inverted V, patients who improved the FACIT-Fatigue score at T1 and worsened at T2 (T0T1T2). The clusters in T0T1T2 were based on the classifications of each patient at T0T1 and again at T1T2.

The statistical analyzes were performed using IBM SPSS Statistics (Armonk, NY, USA), software package (SPSS Statistics for Windows, version 21.0), considering p-values <0.05 statistically significant.

Results

The demographic and clinical characteristics of the 89 BC survivors were analyzed (Table 1).

Considering the overall, the medians (p25-p75) were 65 (58.5-69.5) years of age, 29.5 (18.1-41.8) months of time using AI, 4 (2-5) years of time diagnosis, and 16 (8-20) years of climacteric period. Regarding adjuvant endocrine therapy, 44.9% (n=40) of women used tamoxifen prior to starting AI (Table 1). At baseline, 36.0% (n=32) of women presented CRF and 39.3% (n=35) had serum 25(OH)D levels below 75nmol/L (Data no shown).

Considering the FACIT-Fatigue subgroups, we identified that those women with CRF had a lower median of time using AI (23.3 months) even when compared to the subgroup without CRF (33.6 months) (p=0.028) (Supplementary Table 1).

[Insert Table 1]

Table 1. Demographic and clinical characteristics of the breast cancer survivors during endocrine therapy.

Among the factors that interfere with 25(OH)D concentration, we identified a significant difference regarding the season of the blood draw. In winter, the frequency of women with 25(OH)D concentration < 75nmol/L was higher in relation to those with concentration \geq 75nmol/L ($p=0.039$). In addition, those women with 25(OH)D concentration < 75nmol/L had a lower median of MUFA/PUFA ratio ($p=0.012$) and a higher median of omega-6 intake ($p=0.016$) even when compared to the subgroup \geq 75nmol/L (Table 2).

The dietary intake of vitamin D did not differ significantly between the 25(OH)D levels subgroups ($p=0.967$). However, it is important to note that none of the women reached the Estimated Average Requirements (EAR) of vitamin D (10 μ g/day or 400IU, [47]), at baseline or in the prospective phase. The mean and median (p25-p75) intake, 3.7 \pm 1.7 μ g/day and 3.5(2.3-5.0) μ g/day, respectively, were low in the overall, including those women who used vitamin D supplementation (Table 2). Considering only the women who reported supplement use ($n=12$), the mean and median (p25-p75) intake of this nutrient were 4.5 \pm 1.2 μ g/day and 4.7 (3.5-5.7) μ g/day, respectively (Data no shown).

[Insert Table 2]

Table 2. Factors that interfere with 25-hydroxyvitamin D concentration in the breast cancer survivors during endocrine therapy.

Regarding the baseline, no significant association were found between 25(OH)D concentration and PRO Instruments. However, considering the longitudinal phase, we identified that low 25(OH)D level had negative effect on anxiety ($p=0.020$), Menopause and Health score ($p=0.033$) and Vasomotor score ($p=0.007$). The time of study had effect on anxiety ($p=0.018$) indicating that the women started endocrine therapy with more symptoms of anxiety, with an improvement over time. Still, the time of study had effect on Sexuality score ($p=0.036$), with worse score in T2 compared to T1 (Table 3).

[Insert Table 3]

Table 3. Association of 25(OH)D with PRO Instruments in the baseline and in the longitudinal phase.

We investigated direct and reverse causality in the association between 25(OH)D concentration and CRF, but no significance was found in models effect tests. In longitudinal phase, the time of study had significant effect on 25(OH)D concentration, with lower level in T2 compared T1 ($p=0.045$), but only in model 1 with data adjusted for age (Supplementary Table 2).

The causality was also investigated by bivariate correlation analysis, but without significance ($r = -0.071$, 95% [CI]= $-0.310-0.160$, $p=0.509$) (Data no shown).

Considering the clusters developed from the 5% MCID between the time points of study, we identified that the greater percentage of women was classified as “better”, i.e with improvement in FACIT-Fatigue score between T0T1 (57.9%, $n=22$), T1T2 (47.4%, $n=18$), T0T2 (55.3%, $n=21$) and T0T1T2 (36.8%, $n=14$) (Figure 1).

[Insert FIG1.TIF]

Figure 1. Distribution of breast cancer survivors in the FACIT-Fatigue clusters throughout the time points of study ($n = 38$).

Legend: Clusters developed from the 5% MCID between T0T1, T1T2, T0T2 and T0T1T2: The same, Patients who maintained the FACIT-Fatigue score between T0T1, T1T2, T0T2 or who maintained the score at all three times (T0T1T2); Better, Patients who improved the FACIT-Fatigue score between T0T1, T1T2, T0T2 or who improved at T1 and again at T2 (T0T1T2); Worse, Patients who worsened the FACIT-Fatigue score between T0T1, T1T2, T0T2 or who worsened at T1 and again at T2 (T0T1T2); V, Patients who worsened the FACIT-Fatigue score at T1 and improved at T2 (T0T1T2); Inverted V, Patients who improved the FACIT-Fatigue score at T1 and worsened at T2 (T0T1T2). Chi-square Independence Test showed that there was no association between time points of study and clusters, considering T0T1 and T1T2 [$\chi^2(2) = 4.452$; $p = 0.108$].

Considering the multiple causes that may be involved in the development and, or in increasing CRF, we identified that there was no statistically significant difference between FACIT-Fatigue subgroups regarding age, race, educational level, income and clinical stage (Supplementary Table 1), and neither in relation to physical exercise ($p=0.980$) (Data no shown). Still, the dietary intake of vitamin D did not differ significantly between the women with CRF ($3.8\pm 1.8\mu\text{g/day}$) and without CRF ($3.7\pm 1.7\mu\text{g/day}$) ($p=1.000$) (Data no shown).

Moreover, we investigated the association of CRF with anthropometric and body composition parameters (Table 4), considering that these variables also may be related to CRF. At baseline, the women with lower FACIT-Fatigue score presented higher BMI ($\beta=-0.637$, $CI=-0.986$ to -0.287 , $p<0.001$), WC ($\beta=-0.265$, $CI=-0.427$ to -0.103 , $p=0.001$), WHtR ($\beta=-41.972$, $CI=-67.155$ to -16.788 , $p=0.001$) and body fat (Kg) ($\beta=-0.285$, $CI=-0.526$ to -0.045 , $p=0.020$) (Table 4). In the longitudinal phase, the WC ($p=0.001$) and conicity index ($p=0.021$) had negative effect on CRF, and those women with a lower FACIT-Fatigue score presented WC > 80cm and conicity index above the median (>1.3) (Table 4). Considering the FACIT-Fatigue subgroups, we identified significant difference in relation the BMI ($p=0.002$), WC ($p=0.004$) and WHtR ($p=0.002$), with women with CRF presenting worse scores (Table 4).

[Insert Table 4]

Table 4. Association of anthropometric and body composition parameters with cancer-related fatigue in the baseline and in the longitudinal phase.

At baseline, negative associations were observed between FACIT-Fatigue and PRO Instruments, indicating that the women with CRF presented more anxiety ($\beta=-3.779$, CI=-5.498 to -2.059, $p<0.001$), depression ($\beta=-4.799$, CI=-6.559 to -3.038, $p<0.001$), functional disability ($\beta=-0.554$, CI=-0.803 to -0.304, $p<0.001$) and muscle/joint aches ($\beta=-0.779$, CI=-1.394 to -0.165, $p=0.013$). Also, these women presented worse HRQL ($\beta=-34.337$, CI=-45.278 to -23.397, $p<0.001$) and worse score in the following domains and subdomains of the CS-31: Menopause and health ($\beta=-17.143$, CI=-22.882 to -11.405, $p<0.001$), Psychological ($\beta=-16.214$, CI=-20.792 to -11.636, $p<0.001$), Vasomotor ($\beta=-2.279$, CI=-4.509 to -0.050, $p=0.045$), Health ($\beta=-6.325$, CI=-8.513 to -4.138, $p<0.001$) and Aging ($\beta=-8.539$, CI=-11.777 to -5.301, $p<0.001$) (Table 5).

Longitudinally, the CRF had negative effect on Couple Relations domain ($p=0.008$), and the significances were maintained for anxiety ($p=0.028$), depression ($p=0.027$), functional disability ($p=0.022$), HRQL ($p=0.007$), Menopause and Health ($p=0.042$), Psychological ($p=0.008$), Health ($p=0.019$) and Aging ($p=0.036$) (Table 5).

The time of study had effect on anxiety ($p=0.035$), with the significance indicating worse score in T0 compared T1 (Table 5). In addition, the interaction between FACIT-Fatigue and time points of study had effect on Psychological domain ($p=0.004$), with significance in the CRF subgroup, indicating a worse score in this domain in T0 compared T1 (Table 5).

[Insert Table 5]

Table 5. Association of cancer-related fatigue with PRO Instruments in the baseline and in the longitudinal phase.

Discussion

Our results showed that slightly more than one-third of the BC survivors had CRF and low serum 25(OH)D levels. The women with CRF had been using AI for a shorter time when compared to the subgroup without CRF. The dietary intake of vitamin D did not differ significantly between the 25(OH) D levels subgroups, however none of the women reached the EAR of this nutrient. There were negative associations between the FACIT-Fatigue score and body adiposity (BMI, WC, WHtR, body fat and conicity index). The greater percentage of women was classified as “better”, i.e with improvement in the FACIT-Fatigue score throughout the study. No significance was found regarding the direct and reverse causality in the association between 25(OH)D concentration and CRF. As for PRO Instruments,

lower 25(OH)D level had a negative effect on the scores of anxiety, Menopause and Health domain, and Vasomotor subdomain. In addition, those women with clinically relevant CRF presented more anxiety, depression, functional disability, muscle/joint aches, worse HRQL and worse score in the following domains and subdomains of the CS-31 – Menopause and health, Psychological, Vasomotor, Health, Aging and Couple Relations. These results confirm our initial hypothesis and show the clinical relevance of both 25(OH)D and CRF, highlighting the latter.

Many factors may influence the bioavailability of vitamin D, such as changes in the physiochemical state of this vitamin, complexity of the food matrix, interaction of the vitamin D with other fat-soluble compounds and individual factors [48]. In our study, the 25(OH)D level was positively associated with the MUFA/PUFA ratio and negatively associated with omega-6 intake, which is similar to results found in a study that investigated the change in 25(OH)D level after vitamin D supplementation in healthy older adults [49]. Dawson-Hughes and colleagues identified that the presence of fat in meals increased the absorption of vitamin D from a supplement, but they did not find influence of MUFA/PUFA ratio [50]. The mechanisms proposed by Hollander and colleagues suggest that long-chain fatty acids (oleic and linoleic acids) increase micelle size, impairing the passive diffusion of vitamin D through enterocytes, unlike short (butyric acid) and medium-chain fatty acids (octanoic acid), which are water soluble and do not require micellar formation for their absorption [51]. Although these authors found that the greater degree of unsaturation of fatty acids slowed the rate of vitamin D absorption in the gut [51], more evidence is needed to confirm and explain the mechanism by the MUFA/PUFA ratio would influence the 25(OH)D level.

The dietary intake of vitamin D is commonly low among BC women (mean 4.7µg/day [61]), as we identified in our study, in which the mean intake of this nutrient was 3.7±1.7µg/day. A meta-analysis including 10 prospective cohort studies and totalizing 22341 BC incident cases identified that the lowest categories of vitamin D intake presented a mean below 148 IU/day (3.7µg/day) [62]. The Recommended Dietary Allowances (RDA) for females until 70 years of age is 15µg/day and older is 20µg/day, reference values assuming minimal sun exposure [47]. Food is not the unique source of 25(OH)D, being the serum concentration strongly influenced by direct exposure of the skin to sunlight [63]. However, some factors may influence the sun induced synthesis, among which the season, which influenced the 25(OH)D levels in the present study; time of day; latitude; altitude; air pollution; skin pigmentation; sunscreen; aging; sunlight passing through glass and plastic [63]. Moreover, some individuals are exposed to very limited amounts of solar ultraviolet radiation, making them dependent on an adequate oral intake of this vitamin, in order to favor optimal 25(OH)D levels [64–66]. Amrein and colleagues defend the importance of vitamin D supplementation in certain risk groups and the vitamin D food fortification as a worldwide public health strategy to avoid severe vitamin D deficiency [67].

Although there is no consensus regarding the optimal 25(OH)D level in the body, the SBEM and SBPC in a position statement about the reference values, identify the potential benefits of maintaining 25(OH)D levels above 75nmol/L in specific conditions, reference value in accord with the Endocrine Society [68]. Among the specific conditions, we highlight the elderly, individuals with cancer and using drugs with the potential to affect the vitamin D metabolism, characteristics present in our sample [33]. Moreover, the use of AIs (letrozole and exemestane) could also increase the requirements for this vitamin, considering that they are metabolized in the liver by the CYP3A4 system [69] and the vitamin D induce the expression of these genes [70]. In our study, the median 25(OH)D level was 84nmol/L (range 18.5 – 137.3nmol/L) and 39.3% (n=35) presented 25(OH)D levels below 75nmol/L, similar result to the study of Friedman and colleagues, in which the median was 87.5nmol/L (range 17 – 232.9nmol/L) and 35% (n=136) of postmenopausal BC survivors presented level < 75nmol/L [71]. According to the US Institute of Medicine, 25(OH)D levels equal to or above 50 nmol/L is sufficient for practically all persons for proper functioning of the calcium-phosphate metabolism and to maintain bone density and there would be no increased benefit in 25(OH)D levels above 75 nmol/L [47]. However, evidence suggest potential additional benefits for levels above 75 nmol/L as a reduction in the risk of fractures [33] and falls, better tooth attachment, improved depression and wellbeing [8], reduction of the risk of autoimmune diseases, type 2 diabetes, cardiovascular disease, infectious diseases [68] and neoplastic diseases [8, 68]. High 25(OH)D levels were significantly associated with lower BC mortality (>72.75 vs <52.5nmol/L, pooled RR=0.58, 95% CI: 0.40–0.85), overall mortality (>68.75 vs <51.75nmol/L, pooled RR=0.61, 95% CI: 0.48–0.79) and BC recurrence (>67.25 vs <36.75nmol/L, pooled RR=0.61, 95% CI: 0.47–0.80) [62]. Calcitriol (1,25-dihydroxyvitamin D₃), the active metabolite of vitamin D, present anticancer actions as cell cycle arrest, stimulation of apoptosis and inhibition of invasion, metastasis and angiogenesis, inhibiting the growth of malignant cells including BC cells [72].

Endocrine therapy is recommended for a minimum of 5 years. The option of extended endocrine therapy (EET), either with 10 years of tamoxifen or 5 years of an AI after 4.5 to 6 years of tamoxifen, has been increasingly recommended. The use of 10 years of AI has been disfavored because of the adverse event profile [52]. Although the EET with AI is associated with increased risk of bone-related toxic effects, cardiovascular events, hot flashes, arthralgia and myalgia, the EET did not increase the risk of other adverse effects, such as fatigue [53]. In our study, at baseline, the women with longer median time using AI did not present CRF and, considering the longitudinal phase, most women were classified as “better”, i.e with improvement in FACIT-Fatigue score throughout the study. It is noteworthy that at baseline, only three women (3.4%) were on EET, i.e., in use AI beyond 5 years of therapy, already in T2, 14 women (36.8%) were on EET.

In the present study, indicators of greater body adiposity were negatively associated with the FACIT-Fatigue score, i.e., with higher CRF. Adipose tissue is a metabolically very active endocrine tissue that influences the inflammatory process [54], which was the mechanism used to explain greater CRF in obese BC patients [55]. BMI, sedentary lifestyle and nutritional deficiencies are some of risk factors associated with chronic inflammation, which have potential to generate a pre-treatment inflammatory state and even pre-treatment fatigue, identified as the principal predictor of CRF [56]. However, various mechanisms are involved in its pathophysiology, such as changes in adenosine triphosphate and muscle metabolism, neurotransmitter dysregulation, hypothalamic-pituitary-adrenal axis disruption, and neural-immune signaling triggered by inflammation [56, 57], and CRF may occur even among patients without risk factors [56], remaining in progress investigations regarding its etiology.

The causal effect of body adiposity on the CRF cannot be confirmed in the present study, yet the result is alarming considering that obesity and abdominal visceral adipose tissue accumulation are associated with metabolic consequences and risk of cardiovascular disease (CVD), the latter being the leading cause of death in postmenopausal women [58] and also in BC survivors [59]. Furthermore, antineoplastic treatment, including endocrine therapy, may favor cardiotoxicity [60]. Mazzutti and colleagues identified in the same sample of the present study, that women in AI use had a significant number of risk factors for CVD [20]. Considering only the risk factor “body adiposity”, it is reasonable to infer that women with CRF would be at increased risk of metabolic syndrome and other cardiovascular disorders when compared to those without CRF, which deserves further consideration.

The CRF affects 50% to 90% of cancer patients regardless of age, sex or diagnosis [73], persisting after the end of treatment [74, 75] and presenting emotional, physical, cognitive, functional consequences, in addition to causing uncertainty and impact the sense-of-self [76]. In the present study, CRF was associated with practically all health outcomes investigated, being a relevant result for clinical practice and reinforcing the need for more studies aimed at the development of effective interventions to control this adverse effect with high potential for better the HRQL and associated aspects.

Testing and correction of 25(OH)D levels are commonly studied in cases of fatigue [7, 77–81], but more studies are needed to prove the effectiveness of vitamin D supplementation in reducing or preventing of the CRF. The VICTORIA study aims to confirm this association through a randomized controlled trial [82]. A recent genetic analysis between low 25(OH)D levels and fatigue showed little evidence of a causal effect, suggesting an unlikely protective effect of 25(OH)D on fatigue, but considering a lifelong exposure to a low serum concentration, unlike observational or intervention studies which investigate the association between short-term changes in 25(OH)D concentration and fatigue [83]. Havdahl, Paternoster and Smith [83] believe that there is a reverse causality between

fatigue and 25(OH)D levels, and that this last could be just one marker or consequence of fatigue, considering that fatigued individuals tend to sedentary lifestyle and longer stay indoors without exposure to the sun. In addition, these authors emphasize that fatigue and 25(OH)D deficiency have risk factors in common, which can favor misinterpretations without proper adjustments [83]. In our prospective study, there was no significant causality between 25(OH)D levels and CRF, but the effect of both on important aspects of HRQL in BC survivors is notable, therefore not disregarding the favorable effects of a possible supplementation of vitamin D in this population.

We must consider some limitations, as a small sample size and sample loss during follow-up. Furthermore, the assessment of food consumption from 24HR is subject to memory bias, although the interviews were conducted by nutritionists to minimize this risk. In addition, the PRO Instruments used in this study are self-reported questionnaires, however all participants replied by interview, which may have inhibited responses to certain items. This standardization was necessary considering there were illiterate women in our sample, being the interviews conducted by properly trained researchers. It is noteworthy the assessment of CRF, 25(OH)D, anxiety, depression, functional disability, muscle/joint aches, HRQL and related aspects at three time points, with a 2-year follow-up, a strength of this study.

Maintaining quality of life and fatigue were the principal global issue and the specific symptom, respectively, identified by BC patients [84]. However, the fatigue is underreported as cancer patients frequently associate this complication with disease progression or treatment ineffectiveness rather than as an adverse effect of treatment, and the fear of progression inhibits reporting [16]. In addition, some physicians have insufficient knowledge about CRF, available pharmacologic and nonpharmacologic interventions, as well as their serious consequences on HRQL [73]. This reinforces the need for wide dissemination in academic and scientific environment, counseling both patient and family, and monitoring this adverse effect on oncology medical routine through appropriate instruments, in order to contribute to improving HRQL and health outcomes [16].

Conclusions

The clinical relevance of 25(OH)D and CRF is highlighted, especially of the CRF, considering the consistent impact on several adverse effects often reported by women in AI use, such as anxiety, depression, functional disability, muscle/joint aches, HRQL, couple relations, psychological symptoms, and related to menopause and health. In addition, it is important to note the negative effect of body adiposity on CRF. Strategies that comprise emotional support, physical exercise, and nutritional guidance need to be included in routine care of BC survivors during adjuvant endocrine therapy. More studies aimed at the development of feasible and effective interventions are awaited.

List of abbreviations

24HR	24-hour dietary recall
25(OH)D	25-hydroxyvitamin D
AI	Aromatase Inhibitors
AIC	Akaike Information Criterion
BC	Breast cancer
BF	Body fat
BIA	Bioelectrical impedance analysis
BMI	Body mass index
CRF	Cancer-related fatigue
CS	Cervantes Scale
CS-31	31-item Cervantes Scale
CVD	Cardiovascular disease
EAR	Estimated Average Requirements
EET	Extended endocrine therapy
FACIT-F	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-fatigue
FACT-G	Functional Assessment of Cancer Therapy-General
GLzM	Generalized Linear Model
GMM	Generalized Mixed Model
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
HADS-A	Hospital Anxiety and Depression Scale, subscale anxiety
HADS-D	Hospital Anxiety and Depression Scale, subscale depression
HAQ	Health Assessment Questionnaire
HR+	Receptor-positive
HRQL	Health-Related Quality of Life
MCID	Minimum Clinically Important Difference
MUFA	Monounsaturated fatty acids

NDSR	Nutrition Data System for Research
PRO	Patient-reported outcome
PUFA	Polyunsaturated fatty acids
RDA	Recommended Dietary Allowances
SBEM	Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism
SBPC	Brazilian Society of Clinical Pathology/Laboratory Medicine
T0	Baseline
T1	Intermediate follow-up period
T2	Final follow-up period
WC	Waist circumference
WHR	Waist-to-hip ratio
WHtR	Waist-to-height ratio

Ethics approval and consent to participate: This study was approved by the Human Research Ethics Committee of Federal University of Uberlandia (nº. 1.331.949/15, addendum nº. 2.905.835/18) and conducted based on the norms of the Declaration of Helsinki. All participants signed a free and informed consent.

Consent for publication: Not applicable.

Availability of data and materials: The datasets used and/or analyzed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

Competing interests: The authors declare that they have no competing interests.

Funding: Not applicable.

Author Contributions Statement: Conceptualization: IDDC, FSM, MTML, KPC, PPLC, CEP, YCPM; Data curation: IDDC, FSM, MTML, DS, JFC, KPC, CEP, YCPM; Formal analysis: IDDC, FSM, MTML, KPC, CEP, YCPM; Investigation: IDDC, FSM, MTML, DS, JFC, KPC, PPLC; Methodology: IDDC, FSM, MTML, KPC, CEP, YCPM; Resources: CEP, YCPM; Supervision: CEP, YCPM; Visualization: IDDC,

FSM, MTML, KPC, PPLC, CEP, YCPM; Writing-original draft: IDDC; Writing-review: IDDC, FSM, MTML, KPC, DS, JFC, PPLC, CEP, YCPM; Editing: IDDC, FSM, MTML, KPC, PPLC, CEP, YCPM.

Acknowledgments: To all female volunteers who participated in this study. We also would like to thank the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) and Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG).

References

1. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. 2020. <https://gco.iarc.fr/today>. Accessed 17 Mar 2021.
2. Smith I, Dowsett M. Aromatase inhibitors in breast cancer. *The New England journal of medicine*. 2003.
3. Condorelli R, Vaz-Luis I. Managing side effects in adjuvant endocrine therapy for breast cancer. *Expert Review of Anticancer Therapy*. 2018;18:1101–12.
4. Dahir M, Travers-Gustafson D. Breast cancer, aromatase inhibitor therapy, and sexual functioning: a pilot study of the effects of vaginal testosterone therapy. *Sex Med*. 2014;2:8–15.
5. Hines SL, Jorn HKS, Thompson KM, Larson JM. Breast cancer survivors and vitamin D: A review. *Nutrition*. 2010;26:255–62.
6. Kwan ML, Lo JC, Tang L, Laurent CA, Roh JM, Chandra M, et al. Bone Health History in Breast Cancer Patients on Aromatase Inhibitors. *PLOS ONE*. 2014;9:e111477.
7. Khan QJ, Reddy PS, Kimler BF, Sharma P, Baxa SE, O’Dea AP, et al. Effect of vitamin D supplementation on serum 25-hydroxy vitamin D levels, joint pain, and fatigue in women starting adjuvant letrozole treatment for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2010;119:111–8.
8. Vieth R. Why the minimum desirable serum 25-hydroxyvitamin D level should be 75 nmol/L (30 ng/ml). *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2011;25:681–91.
9. Polak MA, Houghton LA, Reeder AI, Harper MJ, Conner TS. Serum 25-Hydroxyvitamin D Concentrations and Depressive Symptoms among Young Adult Men and Women. *Nutrients*. 2014;6:4720–30.
10. Holick MF. Vitamin D Deficiency. *N Engl J Med*. 2007;357:266–81.
11. Michos ED, Melamed ML. Vitamin D and cardiovascular disease risk: Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care. 2008;11:7–12.
12. Buchanan JR, Santen R, Cauffman S, Cavaliere A, Greer RB. The effect of endogenous estrogen fluctuation on metabolism of 25-hydroxyvitamin D. *Calcif Tissue Int*. 1986;39:139–44.

13. Ellis SD, Kelly ST, Shurlock JH, Hepburn ALN. The role of vitamin D testing and replacement in fibromyalgia: a systematic literature review. *BMC Rheumatol.* 2018;2:28.
14. McCann JC, Ames BN. Is there convincing biological or behavioral evidence linking vitamin D deficiency to brain dysfunction? *FASEB j.* 2008;22:982–1001.
15. Garcion E, Wion-Barbot N, Montero-Menei CN, Berger F, Wion D. New clues about vitamin D functions in the nervous system. *Trends in Endocrinology & Metabolism.* 2002;13:100–5.
16. Berger AM, Mooney K, Aranha O, Banerjee C, Breitbart WS, Carpenter KM, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Cancer-related Fatigue. Version 1.2021. 2020. <https://www.nccn.org/>. Accessed 17 Apr 2021.
17. Curt GA, Breitbart W, Cella D, Groopman JE, Horning SJ, Itri LM, et al. Impact of cancer-related fatigue on the lives of patients: new findings from the Fatigue Coalition. *Oncologist.* 2000;5:353–60.
18. Ruiz-Casado A, Álvarez-Bustos A, de Pedro CG, Méndez-Otero M, Romero-Elías M. Cancer-related Fatigue in Breast Cancer Survivors: A Review. *Clin Breast Cancer.* 2021;21:10–25.
19. Maass SWMC, Brandenburg D, Boerman LM, Verhaak PFM, de Bock GH, Berendsen AJ. Fatigue among Long-Term Breast Cancer Survivors: A Controlled Cross-Sectional Study. *Cancers (Basel).* 2021;13. doi:10.3390/cancers13061301.
20. Mazzutti FS, Custódio IDD, Lima MTM, Carvalho KP de, Pereira TSS, Molina M del CB, et al. Breast Cancer Survivors Undergoing Endocrine Therapy Have a Worrying Risk Factor Profile for Cardiovascular Diseases. *Nutrients.* 2021;13:1114.
21. 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;39:175–91.
22. Lohman TG, Roche AF, Martorell R. Anthropometric Standardization Reference Manual. Champaign, IL, USA: Human Kinetics Books; 1988.
23. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. No. 894. 2000.
24. Ashwell M, Hsieh SD. 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;56:303–7.
25. Rato Q. Índice de conicidade: uma medida antropométrica a avaliar. *Rev Port Cardiol.* 2017;36:365–6.
26. Lipschitz DA. Screening for nutritional status in the elderly. *Prim Care.* 1994;21:55–67.
27. Associação Brasileira de Nutrologia, Sociedade Brasileira de Nutrição Parenteral e Enteral. Utilização da Bioimpedância para Avaliação da Massa Corpórea. 2009;:13.
28. Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M, Gómez JM, et al. Bioelectrical impedance analysis—part I: review of principles and methods. *Clinical Nutrition.* 2004;23:1226–43.
29. Kyle UG, Genton L, Karsegard L, Slosman DO, Pichard C. Single prediction equation for bioelectrical impedance analysis in adults aged 20–94 years. *Nutrition.* 2001;17:248–53.

30. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise em Saúde e Vigilância de Doenças, Não Transmissíveis. Vigitel Brasil 2019: Vigilância de Fatores de Risco e Proteção Para Doenças Crônicas Por Inquérito Telefônico: Estimativas Sobre Frequência e Distribuição Sociodemográfica de Fatores de Risco e Proteção Para Doenças Crônicas Nas Capitais Dos 26 Estados Brasileiros e No Distrito Federal Em 2019. http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/vigitel_brasil_2019_vigilancia_fatores_risco.pdf. Accessed 27 May 2021.
31. Nusser SM, Carriquiry AL, Dodd KW, Fuller WA. A Semiparametric Transformation Approach to Estimating Usual Daily Intake Distributions. *Journal of the American Statistical Association*. 1996;91:1440–9.
32. Willett WC, Howe GR, Kushi LH. Adjustment for total energy intake in epidemiologic studies. *Am J Clin Nutr*. 1997;65 4 Suppl:1220S-1228S; discussion 1229S-1231S.
33. Moreira CA, Ferreira CE dos S, Madeira M, Silva BCC, Maeda SS, Batista MC, et al. Reference values of 25-hydroxyvitamin D revisited: a position statement from the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism (SBEM) and the Brazilian Society of Clinical Pathology/Laboratory Medicine (SBPC). *Arch Endocrinol Metab*. 2020;64:462–78.
34. Palacios S, Ferrer-Barriendos J, José Parrilla J, Castelo-Branco C, Manubens M, Alberich X, et al. Calidad de vida relacionada con la salud en la mujer española durante la perimenopausia y posmenopausia. Desarrollo y validación de la Escala Cervantes. *Medicina Clínica*. 2004;122:205–11.
35. Lima JEM, Palacios S, Wender MCO. Quality of Life in Menopausal Women: A Brazilian Portuguese Version of the Cervantes Scale. *The Scientific World Journal*. 2012;2012:1–5.
36. Ishikawa NM, Thuler LCS, Giglio AG, Baldotto CS da R, de Andrade CJC, Derchain SFM. Validation of the Portuguese version of Functional Assessment of Cancer Therapy-Fatigue (FACT-F) in Brazilian cancer patients. *Support Care Cancer*. 2010;18:481–90.
37. Yellen SB, Cella D, Webster K, Blendowski C, Kaplan E. Measuring fatigue and other anemia-related symptoms with the Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) measurement system. *J Pain Symptom Manage*. 1997;13:63–74.
38. Van Belle S, Paridaens R, Evers G, Kerger J, Bron D, Foubert J, et al. Comparison of proposed diagnostic criteria with FACT-F and VAS for cancer-related fatigue: proposal for use as a screening tool. *Support Care Cancer*. 2005;13:246–54.
39. Zigmond AS, Snaith RP. The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983;67:361–70.
40. Botega NJ, Bio MR, Zomignani MA, Garcia Jr C, Pereira WAB. Transtornos do humor em enfermagem de clínica médica e validação de escala de medida (HAD) de ansiedade e depressão. *Rev Saúde Pública*. 1995;29:359–63.
41. Fries JF, Spitz P, Kraines RG, Holman HR. Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthritis Rheum*. 1980;23:137–45.
42. Bruce B, Fries JF. The Health Assessment Questionnaire (HAQ). *Clin Exp Rheumatol*. 2005;23 5 Suppl 39:S14-18.

43. Bruce B, Fries JF. The Stanford Health Assessment Questionnaire: Dimensions and Practical Applications. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2003;**6**.
44. Ferraz MB, Oliveira LM, Araujo PM, Atra E, Tugwell P. Crosscultural reliability of the physical ability dimension of the health assessment questionnaire. *J Rheumatol*. 1990;**17**:813–7.
45. Terwee CB, Bot SDM, de Boer MR, van der Windt DAWM, Knol DL, Dekker J, et al. Quality criteria were proposed for measurement properties of health status questionnaires. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2007;**60**:34–42.
46. Fayers P, Machin D. *Quality of Life: The Assessment, Analysis and Interpretation of Patients-reported Outcomes*. 2nd edition. Chinchester, UK: John Willey & Sons; 2007.
47. Institute of Medicine (US) Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium. *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D*. Washington (DC): National Academies Press (US); 2011. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK56070/>. Accessed 8 May 2021.
48. Maurya VK, Aggarwal M. Factors influencing the absorption of vitamin D in GIT: an overview. *J Food Sci Technol*. 2017;**54**:3753–65.
49. Niramitmahapanya S, Harris SS, Dawson-Hughes B. Type of Dietary Fat Is Associated with the 25-Hydroxyvitamin D3 Increment in Response to Vitamin D Supplementation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;**96**:3170–4.
50. Dawson-Hughes B, Harris SS, Lichtenstein AH, Dolnikowski G, Palermo NJ, Rasmussen H. Dietary fat increases vitamin D-3 absorption. *J Acad Nutr Diet*. 2015;**115**:225–30.
51. Hollander D, Muralidhara KS, Zimmerman A. Vitamin D-3 intestinal absorption in vivo: influence of fatty acids, bile salts, and perfusate pH on absorption. *Gut*. 1978;**19**:267–72.
52. Gradishar WJ, Moran MS, Abraham J, Aft R, Agnese D, Allison KH et al. *Breast Cancer, Version 5.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®)*. 2021. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf. Accessed 31 Jul 2021.
53. Zhao F, Ren D, Shen G, Ahmad R, Dong L, Du F, et al. Toxicity of extended adjuvant endocrine with aromatase inhibitors in patients with postmenopausal breast cancer: A Systemtic review and Meta-analysis. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2020;**156**:103114.
54. Izaola O, de Luis D, Sajoux I, Domingo JC, Vidal M. [Inflammation and obesity (lipoinflammation)]. *Nutr Hosp*. 2015;**31**:2352–8.
55. Inglis JE, Janelins MC, Culakova E, Mustian KM, Lin P-J, Kleckner IR, et al. Longitudinal assessment of the impact of higher body mass index on cancer-related fatigue in patients with breast cancer receiving chemotherapy. *Support Care Cancer*. 2020;**28**:1411–8.
56. Bower JE. Cancer-related fatigue: Mechanisms, risk factors, and treatments. *Nat Rev Clin Oncol*. 2014;**11**:597–609.
57. O’Higgins CM, Brady B, O’Connor B, Walsh D, Reilly RB. The pathophysiology of cancer-related fatigue: current controversies. *Support Care Cancer*. 2018;**26**:3353–64.
58. Kapoor E, Collazo-Clavell ML, Faubion SS. Weight Gain in Women at Midlife: A Concise Review of the Pathophysiology and Strategies for Management. *Mayo Clin Proc*. 2017;**92**:1552–8.

59. Bradshaw PT, Stevens J, Khankari N, Teitelbaum SL, Neugut AI, Gammon MD. Cardiovascular Disease Mortality Among Breast Cancer Survivors. *Epidemiology*. 2016;27:6–13.
60. Sharma AV, Reddin G, Forrestal B, Barac A. Cardiovascular Disease Risk in Survivors of Breast Cancer. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2019;21:79.
61. Saquib J, Rock CL, Natarajan L, Saquib N, Newman VA, Patterson RE, et al. Dietary Intake, Supplement Use, and Survival Among Women Diagnosed with Early Stage Breast Cancer. *Nutr Cancer*. 2011;63:327–33.
62. Kim Y, Je Y. Vitamin D intake, blood 25(OH)D levels, and breast cancer risk or mortality: a meta-analysis. *Br J Cancer*. 2014;110:2772–84.
63. Wacker M, Holick MF. Sunlight and Vitamin D. *Dermatoendocrinol*. 2013;5:51–108.
64. Glerup H, Mikkelsen K, Poulsen L, Hass E, Overbeck S, Thomsen J, et al. Commonly recommended daily intake of vitamin D is not sufficient if sunlight exposure is limited. *Journal of Internal Medicine*. 2000;247:260–8.
65. Holick MF. McCollum Award Lecture, 1994: Vitamin D—new horizons for the 21st century. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 1994;60:619–30.
66. Webb AR, Pilbeam C, Hanafin N, Holick MF. An evaluation of the relative contributions of exposure to sunlight and of diet to the circulating concentrations of 25-hydroxyvitamin D in an elderly nursing home population in Boston. *Am J Clin Nutr*. 1990;51:1075–81.
67. Amrein K, Scherkl M, Hoffmann M, Neuwersch-Sommeregger S, Köstenberger M, Tmava Berisha A, et al. Vitamin D deficiency 2.0: an update on the current status worldwide. *Eur J Clin Nutr*. 2020;74:1498–513.
68. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011;96:1911–30.
69. Arora A, Potter JF. Aromatase Inhibitors: Current Indications and Future Prospects for Treatment of Postmenopausal Breast Cancer: AROMATASE INHIBITORS IN LATE-LIFE BREAST CANCER. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2004;52:611–6.
70. Drocourt L, Ourlin J-C, Pascussi J-M, Maurel P, Vilarem M-J. Expression of CYP3A4, CYP2B6, and CYP2C9 Is Regulated by the Vitamin D Receptor Pathway in Primary Human Hepatocytes *. *Journal of Biological Chemistry*. 2002;277:25125–32.
71. Friedman CF, DeMichele A, Su HI, Feng R, Kapoor S, Desai K, et al. Vitamin D Deficiency in Postmenopausal Breast Cancer Survivors. *J Womens Health (Larchmt)*. 2012;21:456–62.
72. Krishnan AV, Swami S, Feldman D. The Potential Therapeutic Benefits of Vitamin D in the Treatment of Estrogen Receptor Positive Breast Cancer. *Steroids*. 2012;77:1107–12.
73. Campos MPO, Hassan BJ, Riechelmann R, Del Giglio A. Cancer-related fatigue: a practical review. *Ann Oncol*. 2011;22:1273–9.
74. Bower JE, Ganz PA, Desmond KA, Bernards C, Rowland JH, Meyerowitz BE, et al. Fatigue in long-term breast carcinoma survivors. *Cancer*. 2006;106:751–8.

75. Coughlin SS, Ayyala DN, Cortes JE. Problems in living among breast cancer survivors. *Curr Cancer Rep.* 2021;3:101–9.
76. Dolgoy ND, Krishnasamy M, McNeely ML. Uncertainty and sense-of-self as targets for intervention for cancer-related fatigue. *European Journal of Cancer Care.* 2019;28:e13048.
77. Beckmann Y, Türe S, Duman SU. Vitamin D deficiency and its association with fatigue and quality of life in multiple sclerosis patients. *EPMA J.* 2020;11:65–72.
78. Roy S, Sherman A, Monari-Sparks MJ, Schweiker O, Hunter K. Correction of Low Vitamin D Improves Fatigue: Effect of Correction of Low Vitamin D in Fatigue Study (EViDiF Study). *N Am J Med Sci.* 2014;6:396–402.
79. Nowak A, Boesch L, Andres E, Battegay E, Hornemann T, Schmid C, et al. Effect of vitamin D3 on self-perceived fatigue: A double-blind randomized placebo-controlled trial. *Medicine (Baltimore).* 2016;95:e5353.
80. Kerley CP, Hutchinson K, Bramham J, McGowan A, Faul J, Cormican L. Vitamin D Improves Selected Metabolic Parameters but Not Neuropsychological or Quality of Life Indices in OSA: A Pilot Study. *J Clin Sleep Med.* 2017;13:19–26.
81. LeBlanc ES, Hedlin H, Qin F, Desai M, Wactawski-Wende J, Perrin N, et al. Calcium and vitamin D supplementation do not influence menopause-related symptoms: Results of the Women’s Health Initiative Trial. *Maturitas.* 2015;81:377–83.
82. Schöttker B, Kuznia S, Laetsch DC, Czock D, Kopp-Schneider A, Caspari R, et al. Protocol of the VICTORIA study: personalized vitamin D supplementation for reducing or preventing fatigue and enhancing quality of life of patients with colorectal tumor - randomized intervention trial. *BMC Cancer.* 2020;20:739.
83. Havdahl A, Mitchell R, Paternoster L, Davey Smith G. Investigating causality in the association between vitamin D status and self-reported tiredness. *Sci Rep.* 2019;9. doi:10.1038/s41598-019-39359-z.
84. Hollen PJ, Msaouel P, Gralla RJ. Determining issues of importance for the evaluation of quality of life and patient-reported outcomes in breast cancer: results of a survey of 1072 patients. *Breast Cancer Res Treat.* 2015;151:679–86.

Table 1. Demographic and clinical characteristics of the breast cancer survivors during endocrine therapy.

Characteristics	Overall (n=89) n (%)
Age (years) – median (p25-p75)	65 (58.5-69.5)
< 60	25 (28.1)
≥ 60	64 (71.9)
Marital Status	
Single/ Divorced/Separated/Widow	50 (56.2)
Married	39 (43.8)
Partner	
No	22 (24.7)
Yes	67 (75.3)
Educational Level	
Below high school	61 (68.5)
High school or higher education	28 (31.5)
Income (minimum wage)	
< 3	53 (59.6)
≥ 3	36 (40.4)
Work activity	
Active	22 (24.7)
Inactive	67 (75.3)
Surgery	
Breast-conserving surgery	51 (57.3)
Mastectomy	38 (42.7)
Prior Radiotherapy	
No	14 (15.7)
Yes	75 (84.3)
Prior Chemotherapy	
No	21 (23.6)
Yes	68 (76.4)
Chemotherapy Regimen	
Adjuvant	53 (77.9)
Neoadjuvant	15 (22.1)
Prior Tamoxifen	
No	49 (55.1)
Yes	40 (44.9)
Tumoral Subtype	
Ductal	86 (96.6)
Lobular	3 (3.4)
Clinical Stage	
I	26 (29.2)
II	48 (53.9)
III	13 (14.6)
NR	2 (2.2)
Tumor Grade	
G1	14 (15.7)
G2	66 (74.2)
G3	5 (5.6)
NR	4 (4.5)
Molecular Subtype	
ER+ and/or PR+, HER2- and Ki-67<14%	17 (19.1)
ER+ and/or PR+, HER2- and Ki-67≥14%	37 (41.6)
ER+ and/or PR+, HER2+	29 (32.6)
NR	6 (6.7)
Months since start on AI	29.5 (18.1-41.8)
Years since diagnosis	4 (2 - 5)
Years since last menstrual period	16 (8 - 20)

Continuous variables are shown as median (p25-p75), and categorical variables are shown as absolute numbers and percentage frequency (in parentheses); Time point: T0, Baseline; Prior, before starting AI use; AI, aromatase inhibitor; ER, estrogen receptor; PR, progesterone receptor; HER2, human epidermal growth factor type 2 receptor; Ki 67, Ki 67 antigen; -, negative; +, positive; NR: Not reported; G1: Well-differentiated tumor (low grade); G2: Moderately differentiated tumor (intermediate grade); G3: Poorly differentiated tumor (high grade). The Brazilian minimum wage was R\$ 880.00.

Table 2. Factors that interfere with 25-hydroxyvitamin D concentration in the breast cancer survivors during endocrine therapy.

Factors	Overall (n=89)	25(OH)D		p
		< 75nmol/L (n = 35)	≥ 75nmol/L (n = 54)	
Age (years)	64.0 (7.7)	64.6 (7.6)	63.6 (7.8)	0.470*
< 60	25 (28.1)	7 (28.0)	18 (72.0)	0.172 ⁰
≥ 60	64 (71.9)	28 (43.8)	36 (56.3)	
Educational Level				
Below high school	61 (68.5)	26 (42.6)	35 (57.4)	0.347 ⁰
High school or higher education	28 (31.5)	9 (32.1)	19 (67.9)	
Race Group				
White	83 (93.3)	33 (39.8)	50 (60.2)	1.000 ⁰
Black	6 (6.7)	2 (33.3)	4 (66.7)	
Income (minimum wage)				
< 3	53 (59.6)	23 (43.4)	30 (56.6)	0.340 ⁰
≥ 3	36 (40.4)	12 (33.3)	24 (66.7)	
Physical exercise				
No	53 (59.6)	22 (41.5)	31 (58.5)	0.262 ⁰
Yes	36 (40.4)	13 (36.1)	23 (63.9)	
Current Smoking				
No	80 (89.9)	30 (37.5)	50 (62.5)	0.308 ⁰
Yes	9 (10.1)	5 (55.6)	4 (44.4)	
Alcohol Intake				
No	66 (74.2)	29 (43.9)	37 (56.1)	0.131 ⁰
Yes	23 (25.8)	6 (26.1)	17 (73.9)	
Supplementation				
No	75 (84.3)	29 (38.7)	46 (61.3)	0.193 ⁰
Yes, vitamin D	3 (3.4)	0 (0.0)	3 (100.0)	
Yes, calcium	2 (2.2)	2 (100.0)	0 (0.0)	
Yes, both	9 (10.1)	4 (44.4)	5 (55.6)	
Season of the blood draw				
Summer	44 (49.4)	13 (29.5)	31 (70.5)	0.039⁰
Autumn	30 (33.7)	12 (40.0)	18 (60.0)	
Winter	15 (16.9)	10 (66.7) ^a	5 (33.3) ^b	
Months since start on AI	29.5 (18.1-41.8)	25.5 (18.3 – 38.7)	30.0 (17.8 - 48.1)	0.413**
Daily Sun Exposure (minutes/day)	30 (15 - 60)	30 (10 - 60)	30 (18.8 - 60)	0.313**
BMI (Kg/m²)	28.3 (25.4-31.4)	28.7 (25.4-31.4)	28.0 (25.3-31.6)	0.804**
Body Fat (Kg)	28.3 (24-34.9)	27.7 (24.8-36.2)	28.5 (23.9-34.3)	0.781**
Body Fat (%)	40.2 (36.8-44.4)	40.2 (36.7-47.6)	40.9 (37.6-44.3)	0.904**
Calcium Concentration (mg/dL)	9.4 (9.2-9.9)	9.4 (9.1-9.8)	9.5 (9.3-9.9)	0.173**
Parathyroid Hormone Concentration (pg/mL)	44.0 (33.2-55.3)	43.0 (32.6-57.5)	44.9 (34.2-54.3)	0.886**
Milk product intake (g)	112.1 (27.5-222.0)	123.3 (28.5-225.3)	96.04 (12.9-221.6)	0.491**
No	10 (11.2)	2 (20.0)	8 (80.0)	0.304 ⁰
Yes	79 (88.8)	33 (41.8)	46 (58.2)	
Fish and Seafood intake				
No	72 (80.9)	31 (43.1)	41 (56.9)	0.174 ⁰
Yes	17 (19.1)	4 (23.5)	13 (76.5)	
Egg intake				
No	55 (61.8)	20 (36.4)	35 (63.6)	0.467 ⁰
Yes	34 (38.2)	15 (44.1)	19 (55.9)	
Dietary Intake				
Vitamin D (µg)	3.5 (2.3-5.0)	3.5 (2.4-5.0)	3.5 (2.2-5.0)	0.967**
Calcium (mg)	475.8 (375.1-586.7)	464.9 (377.5-558.8)	478.2 (371.1-591.9)	0.788**
Total Fat (g)	47.8 (5.0)	47.0 (4.3)	48.4 (5.4)	0.196*
MUFA (g)	16.4 (2.4)	15.8 (2.2)	16.8 (2.4)	0.478*
PUFA (g)	12.0 (1.7)	12.2 (1.5)	11.9 (1.8)	0.052*
MUFA/PUFA Ratio	1.4 (1.2-1.6)	1.3 (1.1-1.4)	1.4 (1.3-1.6)	0.012**
Omega-3 (g)	1.5 (1.4-1.6)	1.5 (1.4-1.6)	1.5 (1.4-1.6)	0.551**
Omega-6 (g)	10.4 (1.5)	10.7 (1.2) ^a	10.2 (1.7) ^b	0.016*
n6/n3 fatty acids ratio	7.0 (6.5 – 7.4)	7.1 (6.9 – 7.4)	6.7 (6.3 – 7.5)	0.193**
Magnesium (mg)	192.6 (173.6-216.4)	195.8 (176.1-221.4)	192.6 (172.8-207.7)	0.518**
Zinc (mg)	8.7 (1.4)	8.8 (1.5)	8.6 (1.4)	0.534*
Fiber (g)	15.7 (3.8)	16.5 (4.1)	15.1 (3.5)	0.113*

Continuous variables are shown as mean (standard deviation) or median (p25-p75), and categorical variables are shown as absolute numbers and percentage frequency (in parentheses); Time point: T0, Baseline; 25(OH)D, 25-hydroxyvitamin D; AI, aromatase inhibitor; BMI, Body Mass Index; MUFA, Total Monounsaturated Fatty Acids; PUFA, Total Polyunsaturated Fatty Acids; n6/n3 fatty acids ratio, estimated ratio of omega-6 to omega-3 fatty acids. The Brazilian minimum wage was R\$ 880.00. [¶]Chi-Square Independence Test; [¶]Fisher Exact Test; *Test-t Independent; **Mann-Whitney. Different superscript letters represent statistical significance when comparing column proportions. Bold value is statistically significant at $p < 0.05$.

Table 3. Associations and effects of 25(OH)D on PRO Instruments in the baseline and throughout the time points in the longitudinal phase.

PRO Instrument	Baseline (n = 89)						Longitudinal phase ¹ (n = 38)							
	25(OH)D		β	95% CI		Wald Chi-square	* <i>p</i>	Time points	25(OH)D		Model Effects Test			
	< 75nmol/L	≥ 75nmol/L		Lower	Upper				< 75nmol/L	≥ 75nmol/L	Effects	Df	** <i>p</i>	
HADS-A	7.95 ± 1.02	8.09 ± 0.97	-0.017	-0.244	0.211	0.021	0.886		8.34 ± 0.94 ^a	6.69 ± 0.84 ^b				
								T0	10.16 ± 1.20 ^a	10.85 ± 1.35	9.48 ± 1.25	Time points	2	0.018
								T1	7.47 ± 0.91 ^b	8.50 ± 1.18	6.45 ± 0.89	25(OH)D	1	0.020
HADS-D								T2	4.90 ± 1.21 ^c	5.67 ± 1.28	4.14 ± 1.31	Interaction²	2	0.822
	6.32 ± 1.10	7.57 ± 1.02	-1.249	-3.170	0.672	1.623	0.203	T0	7.21 ± 1.36	7.05 ± 1.50	7.37 ± 1.42	Time points	2	0.950
								T1	6.88 ± 1.04	7.29 ± 1.38	6.47 ± 1.01	25(OH)D	1	0.692
HAQ								T2	6.81 ± 1.38	7.02 ± 1.45	6.61 ± 1.48	Interaction²	2	0.647
	0.96 ± 0.15	1.08 ± 0.14	-0.112	-0.374	0.150	0.699	0.403	T0	0.88 ± 0.17	0.90 ± 0.20	0.87 ± 0.18	Time points	2	0.693
								T1	0.95 ± 0.13	1.06 ± 0.17	0.84 ± 0.13	25(OH)D	1	0.946
CS-31 Total Score								T2	0.91 ± 0.18	0.79 ± 0.19	1.02 ± 0.19	Interaction²	2	0.063
	65.98 ± 6.85	74.20 ± 6.10	-8.219	-20.958	4.521	1.599	0.206	T0	61.89 ± 10.09	67.67 ± 11.32	56.11 ± 10.42	Time points	2	0.856
								T1	57.53 ± 7.83	59.87 ± 10.66	55.19 ± 7.69	25(OH)D	1	0.189
CS-31 Menopause and Health Domain								T2	56.83 ± 10.41	61.10 ± 11.13	52.55 ± 11.26	Interaction²	2	0.800
	36.26 ± 3.55	39.80 ± 3.15	-3.534	-10.126	3.059	1.104	0.293	T0	29.32 ± 4.61	31.53 ± 5.30	27.11 ± 4.73	Time points	2	0.747
								T1	30.72 ± 3.53	33.33 ± 4.78	28.12 ± 3.47	25(OH)D	1	0.033
CS-31 Psychological Domain								T2	28.99 ± 4.77	33.79 ± 5.17	24.19 ± 5.19	Interaction²	2	0.592
	13.78 ± 3.02	16.27 ± 2.69	-2.493	-8.113	3.127	0.756	0.385	T0	16.45 ± 4.07	17.44 ± 4.86	15.46 ± 4.14	Time points	2	0.217
								T1	10.62 ± 3.23	12.40 ± 4.82	8.85 ± 3.13	25(OH)D	1	0.715
CS-31 Sexuality Domain								T2	6.64 ± 4.22	5.50 ± 4.69	7.79 ± 4.67	Interaction²	2	0.597
	11.68 ± 1.48	13.20 ± 1.31	-1.520	-4.267	1.226	1.177	0.278	T0	10.91 ± 2.29 ^{a,b}	10.77 ± 1.89	13.02 ± 1.65	Time points	2	0.036
								T1	10.02 ± 1.75 ^a	7.79 ± 2.44	12.25 ± 1.72	25(OH)D	1	0.155
CS-31 Couple Relations Domain								T2	14.75 ± 2.38 ^b	14.09 ± 2.65	15.40 ± 2.62	Interaction²	2	0.350
	4.50 ± 1.38	4.80 ± 1.23	-0.306	-2.868	2.256	0.055	0.815	T0	4.31 ± 1.81	5.12 ± 1.51	5.40 ± 1.31	Time points	2	0.750
								T1	5.30 ± 1.51	5.42 ± 2.05	3.21 ± 1.87	25(OH)D	1	0.831
CS-31 Vasomotor Subdomain								T2	6.17 ± 1.86	6.11 ± 2.00	6.22 ± 2.04	Interaction²	2	0.126
	9.62 ± 1.17	9.40 ± 1.04	0.216	-1.950	2.381	0.038	0.845	T0	7.07 ± 1.56	9.04 ± 1.30 ^a	5.90 ± 1.12 ^b	Time points	2	0.774
								T1	8.02 ± 1.34	9.80 ± 2.16	6.24 ± 1.28	25(OH)D	1	0.007
CS-31 Health Subdomain	11.62 ± 1.34	13.01 ± 1.19	-1.393	-3.878	1.091	1.208	0.272	T2	7.33 ± 1.60	9.60 ± 1.71	5.06 ± 1.75	Interaction²	2	0.108
									9.18 ± 1.79	8.05 ± 1.61				

CS-31 Aging Subdomain	15.02 ± 1.92	17.38 ± 1.71	-2.356	-5.921	1.208	1.679	0.195	T0	9.46 ± 2.08	9.86 ± 2.46	9.05 ± 2.10	Time points	2	0.807
								T1	8.80 ± 1.57	8.95 ± 2.18	8.66 ± 1.56	25(OH)D	1	0.464
								T2	7.58 ± 2.22	8.74 ± 2.65	6.43 ± 2.53	Interaction²	2	0.831
CS-31 Aching in muscles and/or joints	3.38 ± 0.34	3.90 ± 0.32	-0.514	-1.114	0.085	2.828	0.093		14.24 ± 1.98	12.89 ± 1.78		Time points	2	0.804
								T0	12.42 ± 2.43	12.88 ± 2.75	11.96 ± 2.50	25(OH)D	1	0.372
								T1	13.61 ± 1.87	13.36 ± 2.51	13.85 ± 1.83	Interaction²	2	0.364
								T2	14.66 ± 2.51	16.47 ± 2.70	12.84 ± 2.72			
										3.47 ± 0.38	2.99 ± 0.31			
								T0	3.15 ± 0.45	3.07 ± 0.52	3.24 ± 0.46	Time points	2	0.917
								T1	3.32 ± 0.38	3.81 ± 0.62	2.82 ± 0.36	25(OH)D	1	0.150
								T2	3.23 ± 0.45	3.54 ± 0.49	2.92 ± 0.50	Interaction²	2	0.126

*Generalized linear models (GLzM); **General Mixed Model (GMM); Data adjusted for age, education level, income, usage time of aromatase inhibitors and body mass index. Time point: T0, Baseline; T1, Intermediate period, corresponding to 12 months after T0; and T2, Final follow-up period, corresponding to 24 months after T0; PRO Instrument, Patient-Reported Outcome Instrument; 25(OH)D, 25-hydroxyvitamin D; HADS-A: Hospital Anxiety and Depression Scale, subscale anxiety; HADS-D: Hospital Anxiety and Depression Scale, subscale depression; HAQ, Health Assessment Questionnaire; CS-31, 31-item Cervantes Scale; SD, Standard deviation; Df, degrees of freedom. Significant Model Effects Test are in bold. Sidak test: Different superscript letters represent statistical significance when comparing pairs, p value <0.05. ¹Longitudinal phase: PRO Instruments are shown as mean ± SD; ²Interaction between FACIT-F TOI and time points of study.

Table 4. Associations and effects of anthropometric and body composition parameters on cancer-related fatigue in the baseline and throughout the time points in the longitudinal phase.

Independent variable ¹	Baseline (n = 89)								Longitudinal phase (n = 38) FACIT-Fatigue (Mean ± SD)						
	FACIT-Fatigue		p	β	95% CI		Wald Chi-Square	*p	Independent Variable	Time points			Model Effects Test		
	Score < 34 (n = 32)	Score ≥ 34 (n = 57)			Lower	Upper				T0	T1	T2	Effects	Df	**p
BMI (Kg/m²)	30.5 (26.3-34.9)	26.8 (25.1-30.1)	0.002[‡]	-0.637	-0.986	-0.287	12.760	< 0.001	BMI (Kg/m²)	36.64 ± 2.75	39.01 ± 2.11	40.45 ± 2.86	Time points	2	0.547
									Without overweight	37.07 ± 2.68	36.58 ± 3.45	36.32 ± 2.86	BMI	1	0.223
									Overweight	40.33 ± 2.20	36.69 ± 2.76	41.71 ± 2.27	Interaction²	2	0.083
WC (cm)	98.0 (88.6-102.9)	90.5 (82.0-95.0)	0.004[‡]	-0.265	-0.427	-0.103	10.310	0.001	WC (cm)	40.94 ± 2.92	45.65 ± 2.87	42.30 ± 3.06	Time points	2	0.137
									< 80	46.98 ± 3.00 ^a	44.80 ± 3.82	51.75 ± 4.61	WC	1	0.001
									≥ 80	38.94 ± 2.04 ^b	37.08 ± 2.67	39.55 ± 2.06	Interaction²	2	0.243
WHR	0.91 (0.07)	0.9 (0.1)	0.214 [‡]	-19.649	-49.249	9.951	1.693	0.193	WHR	37.78 ± 2.70	40.27 ± 2.14	41.03 ± 2.91	Time points	2	0.513
									≤ 0.85	40.52 ± 2.32	38.44 ± 3.11	41.29 ± 2.68	WHR	1	0.402
									> 0.85	38.87 ± 2.24	37.13 ± 2.82	39.25 ± 2.27	Interaction²	2	0.964
WHtR	0.6 (0.6-0.7)	0.6 (0.5-0.6)	0.002[‡]	-41.972	-67.155	-16.788	10.670	0.001	WHtR	38.83 ± 3.50	44.29 ± 2.92	41.87 ± 3.63	Time points	2	0.196
									< 0.5	43.77 ± 3.95	39.91 ± 5.46	48.78 ± 4.77	WHtR	1	0.249
									≥ 0.5	39.56 ± 2.03	37.75 ± 2.66	39.79 ± 2.06	Interaction²	2	0.329
Body Fat (Kg)	31.5 (25.2-40.2)	27.7 (23.4-32.9)	0.092 [‡]	-0.285	-0.526	-0.045	5.393	0.020	Body Fat (Kg)	38.79 ± 2.94	40.76 ± 2.39	39.59 ± 3.32	Time points	2	0.348
									≤ 28.21	40.04 ± 2.45	40.42 ± 3.27	40.04 ± 2.71	Body Fat (Kg)	1	0.770
									> 28.21	39.39 ± 2.70	37.16 ± 3.25	41.48 ± 2.74	Interaction²	2	0.259
Body Fat (%)	41.2 (36.9-47.8)	40.0 (36.8-43.7)	0.271 [‡]	-0.322	-0.718	0.074	2.543	0.111	Body Fat (%)	38.61 ± 2.94	41.04 ± 2.38	40.53 ± 3.28	Time points	2	0.384
									≤ 40.35	39.56 ± 2.46	39.18 ± 3.24	40.26 ± 2.72	Body Fat (%)	1	0.627
									> 40.35	40.56 ± 2.59	38.03 ± 3.23	41.82 ± 2.68	Interaction²	2	0.539
Conicity Index	1.3 (0.1)	1.3 (0.1)	0.152 [‡]	-20.073	-45.098	4.953	2.471	0.116	Conicity Index	36.79 ± 2.73	39.54 ± 2.13	40.13 ± 2.95	Time points	2	0.409
									≤ 1.3	40.62 ± 2.18 ^a	39.21 ± 2.84	40.49 ± 2.41	CI	1	0.021
									> 1.3	37.01 ± 2.29 ^b	34.36 ± 3.03	38.59 ± 2.34	Interaction²	2	0.475

[‡]Test-t Independent; [‡]Mann-Whitney; Continuous variables are shown as mean (standard deviation) or median (p25-p75); *Generalized linear models (GLzM); **General Mixed Model (GMM); Data adjusted for age, education level, income and usage time of aromatase inhibitors. FACIT-Fatigue, Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue Scale, with cut-off < 34 indicating cancer-related fatigue; Time point: T0, Baseline; T1, Intermediate period, corresponding to 12 months after T0; and T2, Final follow-up period, corresponding to 24 months after T0; SD, Standard deviation; Df, degrees of freedom; BMI, body mass index; WC, waist circumference; WHR, waist-to-hip ratio; WHtR, waist-to-height ratio. Significant Model Effects Test are in bold. Sidak test: Different superscript letters represent statistical significance when comparing pairs, p value < 0.05. ¹Continuous variable. ²Interaction between anthropometric/ body composition parameters and time points of study. The variables Body Fat and Conicity Index were categorized by the medians.

Table 5. Associations and effects of cancer-related fatigue on PRO Instruments in the baseline and throughout the time points in the longitudinal phase.

PRO Instrument	Baseline (n = 89)							Longitudinal phase ¹ (n = 38)						
	FACIT-Fatigue		β	95% CI		Wald Chi-square	<i>*p</i>	Time points	FACIT-Fatigue		Model Effects Test			
	Score < 34	Score \geq 34		Lower	Upper				Score < 34	Score \geq 34	Effects	Df	<i>**p</i>	
HADS-A	10.94 \pm 0.98 ^a	7.16 \pm 0.86 ^b	-3.779	-5.498	-2.059	18.546	<0.001							
								T0	9.33 \pm 1.15 ^a	10.43 \pm 1.25	8.22 \pm 1.17 ^a	Time points	2	0.035
								T1	6.91 \pm 0.96 ^b	7.56 \pm 1.22	6.26 \pm 0.90 ^b	FACIT-Fatigue	1	0.028
HADS-D	10.15 \pm 1.00 ^a	5.35 \pm 0.88 ^b	-4.799	-6.559	-3.038	28.544	<0.001							
								T2	5.94 \pm 1.38 ^{a,b}	6.63 \pm 1.72	5.25 \pm 1.31 ^{a,b}	Interaction ²	2	0.602
										8.22 \pm 1.19 ^a	6.61 \pm 0.98 ^b			
HAQ	1.39 \pm 0.14 ^a	0.83 \pm 0.12 ^b	-0.554	-0.803	-0.304	18.947	<0.001							
								T0	7.50 \pm 1.29	8.59 \pm 1.40	6.42 \pm 1.32	Time points	2	0.697
								T1	7.15 \pm 1.06	7.79 \pm 1.31	6.50 \pm 1.00	FACIT-Fatigue	1	0.027
CS-31 Total Score	94.20 \pm 5.88 ^a	59.87 \pm 4.86 ^b	-34.337	-45.278	-23.397	37.839	<0.001							
								T2	7.60 \pm 1.47	8.30 \pm 1.72	6.91 \pm 1.41	Interaction ²	2	0.676
										1.02 \pm 0.16 ^a	0.76 \pm 0.13 ^b			
CS-31 Menopause and Health Domain	50.00 \pm 3.08 ^a	32.86 \pm 2.55 ^b	-17.143	-22.882	-11.405	34.284	<0.001							
								T0	0.81 \pm 0.17	0.95 \pm 0.19	0.68 \pm 0.18	Time points	2	0.614
								T1	0.86 \pm 0.14	1.00 \pm 0.18	0.71 \pm 0.13	FACIT-Fatigue	1	0.022
CS-31 Psychological Domain	26.25 \pm 2.46 ^a	10.03 \pm 2.03 ^b	-16.214	-20.792	-11.636	48.180	<0.001							
								T2	0.99 \pm 0.20	1.10 \pm 0.24	0.89 \pm 0.18	Interaction ²	2	0.907
										72.10 \pm 8.33 ^a	57.24 \pm 6.88 ^b			
CS-31 Sexuality Domain	12.78 \pm 1.58	12.53 \pm 1.30	-0.250	-3.183	2.683	0.028	0.867							
								T0	65.76 \pm 9.17	76.13 \pm 10.02	55.38 \pm 9.36	Time points	2	0.545
								T1	62.05 \pm 7.21	65.61 \pm 9.01	58.49 \pm 6.94	FACIT-Fatigue	1	0.007
CS-31 Couple Relations Domain	5.08 \pm 1.46	4.49 \pm 1.20	-0.591	-3.302	2.120	0.182	0.669							
								T2	66.21 \pm 9.94	74.57 \pm 11.66	57.84 \pm 9.61	Interaction ²	2	0.219
										35.17 \pm 4.08 ^a	29.25 \pm 3.21 ^b			
								T0	30.45 \pm 4.19	33.76 \pm 4.72	27.14 \pm 4.35	Time points	2	0.771
								T1	31.83 \pm 3.40	32.98 \pm 4.44	30.69 \pm 3.26	FACIT-Fatigue	1	0.042
								T2	34.36 \pm 4.95	38.78 \pm 6.08	29.93 \pm 4.70	Interaction ²	2	0.385
										15.89 \pm 3.41 ^a	9.60 \pm 2.76 ^b			
								T0	17.52 \pm 3.68	24.11 \pm 4.05 ^a	10.94 \pm 3.78	Time points	2	0.060
								T1	10.60 \pm 2.92	11.48 \pm 3.81 ^b	9.71 \pm 2.79	FACIT-Fatigue	1	0.008
								T2	10.11 \pm 3.94	12.09 \pm 4.74 ^{a,b}	8.14 \pm 3.78	Interaction ²	2	0.004
										13.27 \pm 2.29	12.29 \pm 1.84			
								T0	11.82 \pm 2.46	11.69 \pm 2.73	11.95 \pm 2.53	Time points	2	0.541
								T1	12.20 \pm 1.95	12.45 \pm 2.51	11.96 \pm 1.87	FACIT-Fatigue	1	0.530
								T2	14.32 \pm 2.68	15.66 \pm 3.24	12.98 \pm 2.56	Interaction ²	2	0.494
										9.27 \pm 1.79 ^a	6.17 \pm 1.48 ^b			
								T0	6.31 \pm 1.96	7.52 \pm 2.13	5.10 \pm 2.01	Time points	2	0.355
								T1	8.47 \pm 1.56	10.34 \pm 2.06	6.59 \pm 1.50	FACIT-Fatigue	1	0.008
								T2	8.38 \pm 2.05	9.95 \pm 2.40	6.81 \pm 1.99	Interaction ²	2	0.766

CS-31 Vasomotor Subdomain	11.02 ± 1.20 ^a	8.74 ± 0.99 ^b	-2.279	-4.509	-0.050	4.015	0.045		7.28 ± 1.68 ^a	6.80 ± 1.33 ^b				
								T0	6.59 ± 1.78	6.56 ± 1.99	6.63 ± 1.85	Time points	2	0.922
								T1	7.15 ± 1.42	7.11 ± 1.92	7.19 ± 1.36	FACIT-Fatigue	1	0.684
								T2	7.37 ± 1.90	8.16 ± 2.36	6.58 ± 1.81	Interaction²	2	0.647
CS-31 Health Subdomain	16.75 ± 1.17 ^a	10.42 ± 0.97 ^b	-6.325	-8.513	-4.138	32.115	<0.001		11.30 ± 1.92 ^a	7.91 ± 1.47 ^b				
								T0	9.87 ± 1.98	12.36 ± 2.26	7.40 ± 2.06	Time points	2	0.502
								T1	8.83 ± 1.58	9.07 ± 2.12	8.59 ± 1.51	FACIT-Fatigue	1	0.019
								T2	10.12 ± 2.20	12.48 ± 2.84	7.76 ± 2.06	Interaction²	2	0.097
CS-31 Aging Subdomain	22.24 ± 1.74 ^a	13.70 ± 1.44 ^b	-8.539	-11.777	-5.301	26.721	<0.001		17.19 ± 2.25 ^a	14.09 ± 1.85 ^b				
								T0	14.29 ± 2.47	15.40 ± 2.71	13.19 ± 2.52	Time points	2	0.727
								T1	15.66 ± 1.94	17.26 ± 2.39	14.07 ± 1.87	FACIT-Fatigue	1	0.036
								T2	16.97 ± 2.72	18.92 ± 3.22	15.02 ± 2.62	Interaction²	2	0.765
CS-31 Aching in muscles and/or joints	4.19 ± 0.35 ^a	3.41 ± 0.31 ^b	-0.779	-1.394	-0.165	6.176	0.013		3.79 ± 0.49	3.29 ± 0.39				
								T0	3.33 ± 0.51	3.25 ± 0.56	3.41 ± 0.52	Time points	2	0.502
								T1	3.40 ± 0.44	3.73 ± 0.60	3.07 ± 0.41	FACIT-Fatigue	1	0.110
								T2	3.89 ± 0.56	4.40 ± 0.67	3.39 ± 0.53	Interaction²	2	0.057

*Generalized linear models (GLzM); **General Mixed Model (GMM); Data adjusted for age, education level, income, usage time of aromatase inhibitors and body mass index. FACIT-Fatigue, Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue Scale, with cut-off < 34 indicating cancer-related fatigue; Time point: T0, Baseline; T1, Intermediate period, corresponding to 12 months after T0; and T2, Final follow-up period, corresponding to 24 months after T0; PRO Instrument, Patient-Reported Outcome Instrument; HADS-A: Hospital Anxiety and Depression Scale, subscale anxiety; HADS-D: Hospital Anxiety and Depression Scale, subscale depression; HAQ, Health Assessment Questionnaire; CS-31, 31-item Cervantes Scale; SD, Standard deviation; Df, degrees of freedom. Significant Model Effects Test are in bold. Sidak test: Different superscript letters represent statistical significance when comparing pairs, p value <0.05. ¹Longitudinal phase: PRO Instruments are shown as mean ± SD; ²Interaction between FACIT-Fatigue and time points of study.

Supplementary Table 1. Demographic and clinical characteristics of the breast cancer survivors during endocrine therapy, considering FACIT-Fatigue subgroups.

Characteristics	FACIT-Fatigue		<i>p</i>
	Score < 34 (n = 32)	Score ≥ 34 (n = 57)	
Age (years)			
< 60	12 (48.0)	13 (52.0)	0.139 ^o
≥ 60	20 (31.3)	44 (68.8)	
Marital Status			
Single/ Divorced/Separated/Widow	18 (36.0)	32 (64.0)	0.992 ^o
Married	14 (35.9)	25 (64.1)	
Partner			
No	9 (40.9)	13 (59.1)	0.577 ^o
Yes	23 (34.3)	44 (65.7)	
Educational Level			
Below high school	23 (37.7)	38 (62.3)	0.612 ^o
High school or higher education	9 (32.1)	19 (67.9)	
Income (minimum wage)			
< 3	23 (43.4)	30 (56.6)	0.076 ^o
≥ 3	27 (75.0)	9 (25.0)	
Work activity			
Active	10 (45.5)	12 (54.5)	0.285 ^o
Inactive	22 (32.8)	45 (67.2)	
Surgery			
Breast-conserving surgery	25 (49.0) ^a	26 (51.0) ^b	0.003^o
Mastectomy	7 (18.4) ^a	31 (81.6) ^b	
Prior Radiotherapy			
No	1 (7.1) ^a	13 (92.9) ^b	0.014^o
Yes	31 (41.3) ^a	44 (58.7) ^b	
Prior Chemotherapy			
No	4 (19.0)	17 (81.0)	0.065 ^o
Yes	28 (41.2)	40 (58.8)	
Chemotherapy Regimen			
Adjuvant	22 (41.5)	31 (58.5)	0.916 ^o
Neoadjuvant	6 (40.0)	9 (60.0)	
Prior Tamoxifen			
No	17 (34.7)	32 (65.3)	0.784 ^o
Yes	15 (37.5)	25 (62.5)	
Tumoral Subtype			
Ductal	32 (37.2)	54 (62.8)	0.550 ^o
Lobular	0 (0.0)	3 (100.0)	
Clinical Stage			
I	8 (30.8)	18 (69.2)	0.761 ^o
II	19 (39.6)	29 (60.4)	
III	5 (38.5)	8 (61.5)	
NR	0 (0)	2 (100.0)	
Tumor Grade			
G1	3 (21.4)	11 (78.6)	0.121 ^o
G2	24 (36.4)	42 (63.6)	
G3	4 (80.0)	1 (20.0)	
NR	1 (25.0)	3 (75.0)	
Molecular Subtype			
ER+ and/or PR+, HER2- and Ki-67<14%	11 (37.9)	18 (62.1)	0.178 ^o
ER+ and/or PR+, HER2- and Ki-67≥14%	17 (45.9)	20 (54.1)	
ER+ and/or PR+, HER2+	3 (17.6)	14 (82.4)	
NR	1 (16.7)	5 (83.3)	
Months since start on AI	23.3 (16.6 – 36.9)	33.6 (18.6 – 49.2)	0.028*
Years since diagnosis	3 (2 – 4.8)	4 (2.5 – 5)	0.137*
Years since last menstrual period	16.5 (6 – 19.8)	15 (8 – 20)	0.584*

Continuous variables are shown as median (p25-p75), and categorical variables are shown as absolute numbers and percentage frequency (in parentheses); Time point: T0, Baseline; FACIT-Fatigue, Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue Scale, with cut-off < 34 indicating cancer-related fatigue; Prior, before starting AI use; AI, aromatase inhibitor; ER, estrogen receptor; PR, progesterone receptor; HER2, human epidermal growth factor type 2 receptor; Ki 67, Ki 67 antigen;

-, negative; +, positive; NR: Not reported; G1: Well-differentiated tumor (low grade); G2: Moderately differentiated tumor (intermediate grade); G3: Poorly differentiated tumor (high grade). The Brazilian minimum wage was R\$ 880.00. ^oChi-Square Independence Test; ^uFisher Exact Test; *Mann-Whitney. Different superscript letters represent statistical significance when comparing column proportions. Bold value is statistically significant at $p < 0.05$.

Supplementary Table 2. Direct and reverse association between 25(OH)D and cancer-related fatigue in the baseline and throughout the time points in the longitudinal phase.

FACIT-F Scale (Mean ± SD)	Baseline (n = 89)							Longitudinal phase ¹ (n = 38)						
	25(OH)D		β	95% CI		Wald Chi- square	*p	Time points	25(OH)D		Model Effects Test			
	< 75nmol/L	≥ 75nmol/L		Lower	Upper				< 75nmol/L	≥ 75nmol/L	Effects	Df	**p	
Model 1	36.47 ± 1.64	36.64 ± 1.32	-0.173	-4.315	3.969	0.007	0.935		36.47 ± 1.80	38.70 ± 1.47				
								T0	35.86 ± 1.60	35.33 ± 2.25	36.39 ± 1.72	Time points	2	0.065
								T1	37.66 ± 1.76	36.40 ± 2.66	38.91 ± 1.71	25(OH)D	1	0.196
Model 2	35.34 ± 2.34	34.34 ± 2.06	1.007	-3.327	5.342	0.207	0.649		39.24 ± 1.57	37.68 ± 2.02	40.79 ± 1.83	Interaction²	2	0.769
								T0	38.43 ± 2.02	40.23 ± 1.68				
								T1	37.60 ± 1.82	37.35 ± 2.43	37.85 ± 1.93	Time points	2	0.062
Model 3	36.16 ± 2.52	34.96 ± 2.34	1.203	-3.187	5.594	0.289	0.591		39.40 ± 1.95	38.35 ± 2.83	40.44 ± 1.89	25(OH)D	1	0.308
								T2	40.99 ± 1.77	39.60 ± 2.20	42.39 ± 1.99	Interaction²	2	0.721
								T0	38.60 ± 2.15	40.29 ± 1.80				
Model 4	36.34 ± 2.33	34.25 ± 2.17	2.090	-1.992	6.172	1.007	0.316		37.75 ± 2.00	37.55 ± 2.57	37.95 ± 2.13	Time points	2	0.097
								T1	39.52 ± 2.06	38.62 ± 3.04	40.42 ± 1.96	25(OH)D	1	0.353
								T2	41.07 ± 1.86	39.64 ± 2.29	42.51 ± 2.13	Interaction²	2	0.716
Model 5	36.22 ± 2.27	33.99 ± 2.12	2.224	-1.761	6.209	1.196	0.274		38.62 ± 2.17	40.28 ± 1.82				
								T0	37.75 ± 2.02	37.56 ± 2.59	37.94 ± 2.16	Time points	2	0.099
								T1	39.52 ± 2.08	38.63 ± 3.05	40.42 ± 1.98	25(OH)D	1	0.364
Model 6	36.67 ± 2.26	34.11 ± 2.10	2.554	-1.400	6.507	1.603	0.205		41.06 ± 1.89	39.66 ± 2.31	42.47 ± 2.15	Interaction²	2	0.721
								T0	38.61 ± 2.18	40.27 ± 1.83				
								T1	37.79 ± 2.03	37.67 ± 2.62	37.90 ± 2.17	Time points	2	0.108
								T2	41.05 ± 1.90	39.63 ± 2.32	42.46 ± 2.16	25(OH)D	1	0.368
								T0	38.59 ± 2.20	40.29 ± 1.86				
								T1	37.65 ± 2.69	37.52 ± 3.18	37.78 ± 2.77	Time points	2	0.669
								T2	39.48 ± 2.12	38.49 ± 3.11	40.47 ± 2.02	25(OH)D	1	0.361
								T0	41.19 ± 2.70	39.75 ± 2.92	42.62 ± 2.99	Interaction²	2	0.691

25(OH)D (Mean ± SD)	Baseline (n = 89)							Longitudinal phase ³ (n = 38)						
	FACIT-Fatigue		β	95% CI		Wald Chi- square	*p	Time points	FACIT-Fatigue		Model Effects Test			
	Score < 34	Score ≥ 34		Lower	Upper				Score < 34	Score ≥ 34	Effects	Df	**p	
Model 1	30.43 ± 1.72	33.06 ± 1.29	2.631	-1.616	6.877	1.474	0.225		32.33 ± 1.66	32.84 ± 1.15				
								T0	33.69 ± 1.27 ^{a,b}	34.06 ± 1.78	33.33 ± 1.59	Time points	2	0.045
								T1	34.08 ± 1.45 ^a	34.41 ± 2.27	33.75 ± 1.46	FACIT-Fatigue	1	0.772
Model 2	30.02 ± 2.25	31.34 ± 2.04	1.319	-2.869	5.507	0.381	0.537		29.98 ± 1.62 ^b	28.51 ± 2.80	31.45 ± 1.39	Interaction⁴	2	0.513
								T0	33.40 ± 1.99	33.15 ± 1.31				
								T1	34.22 ± 1.49	34.87 ± 2.00	33.57 ± 1.74	Time points	2	0.060
								T2	34.78 ± 1.67	35.50 ± 2.49	34.05 ± 1.59	FACIT-Fatigue	1	0.890
								T0	30.83 ± 1.88	29.84 ± 3.11	31.82 ± 1.52	Interaction⁴	2	0.572

Model 3	29.00 ± 2.52	30.50 ± 2.25	1.504	-2.708	5.717	0.490	0.484								
								T0	32.26 ± 2.56 ^{a,b}	31.67 ± 2.91	31.58 ± 2.25	Time points	2	0.060	
								T1	33.27 ± 2.50 ^a	32.86 ± 3.00	31.66 ± 2.60	FACIT-Fatigue	1	0.961	
								T2	29.34 ± 2.72 ^b	28.33 ± 3.74	30.35 ± 2.39	Interaction⁴	2	0.598	
Model 4	29.45 ± 2.52	30.06 ± 2.26	0.611	-3.796	5.018	0.074	0.786			31.99 ± 2.93	31.80 ± 2.26				
								T0	32.55 ± 2.58	33.23 ± 3.02	31.87 ± 2.60	Time points	2	0.056	
								T1	33.56 ± 2.51	34.19 ± 3.22	32.94 ± 2.35	FACIT-Fatigue	1	0.922	
								T2	29.57 ± 2.73	28.55 ± 3.74	30.59 ± 2.40	Interaction⁴	2	0.568	
Model 5	29.45 ± 2.52	30.10 ± 2.26	0.651	-3.767	5.069	0.083	0.773			31.97 ± 2.93	31.81 ± 2.25				
								T0	32.52 ± 2.57	33.14 ± 3.03	31.90 ± 2.60	Time points	2	0.059	
								T1	33.56 ± 2.51	34.20 ± 3.22	32.92 ± 2.34	FACIT-Fatigue	1	0.934	
								T2	29.59 ± 2.73	28.57 ± 3.75	30.60 ± 2.39	Interaction⁴	2	0.581	
Model 6	29.87 ± 2.56	30.10 ± 2.25	0.229	-4.272	4.729	0.010	0.921			31.83 ± 2.95	31.71 ± 2.28				
								T0	33.46 ± 2.85	34.05 ± 3.26	32.88 ± 2.89	Time points	2	0.058	
								T1	33.44 ± 2.54	34.05 ± 3.25	32.83 ± 2.37	FACIT-Fatigue	1	0.950	
								T2	28.40 ± 3.12	27.38 ± 4.05	29.42 ± 2.83	Interaction⁴	2	0.592	

*Generalized linear models (GLzM); **General Mixed Model (GMM); Data adjusted for age, education level, income, body mass index, physical exercise and usage time of aromatase inhibitors. Time point: T0, Baseline; T1, Intermediate period, corresponding to 12 months after T0; and T2, Final follow-up period, corresponding to 24 months after T0; PRO Instrument, Patient-Reported Outcome Instrument; 25(OH)D, 25-hydroxyvitamin D; FACIT-Fatigue, Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue Scale, with cut-off < 34 indicating cancer-related fatigue; SD, Standard deviation; Df, degrees of freedom. Significant Model Effects Test are in bold. Sidak test: Different superscript letters represent statistical significance when comparing pairs, p value < 0.05. ¹Longitudinal phase: FACIT-Fatigue score is shown as mean ± SD; ²Interaction between 25(OH)D and time points of study; ³Longitudinal phase: 25(OH)D concentration is shown as mean ± SD; ⁴Interaction between FACIT-Fatigue and time points of study.

Model 1: Data adjusted for age

Model 2: Data adjusted for age and education level

Model 3: Data adjusted for age, education level and income

Model 4: Data adjusted for age, education level, income and body mass index

Model 5: Data adjusted for age, education level, income, body mass index and physical exercise

Model 6: Data adjusted for age, education level, income, body mass index, physical exercise and usage time of aromatase inhibitors

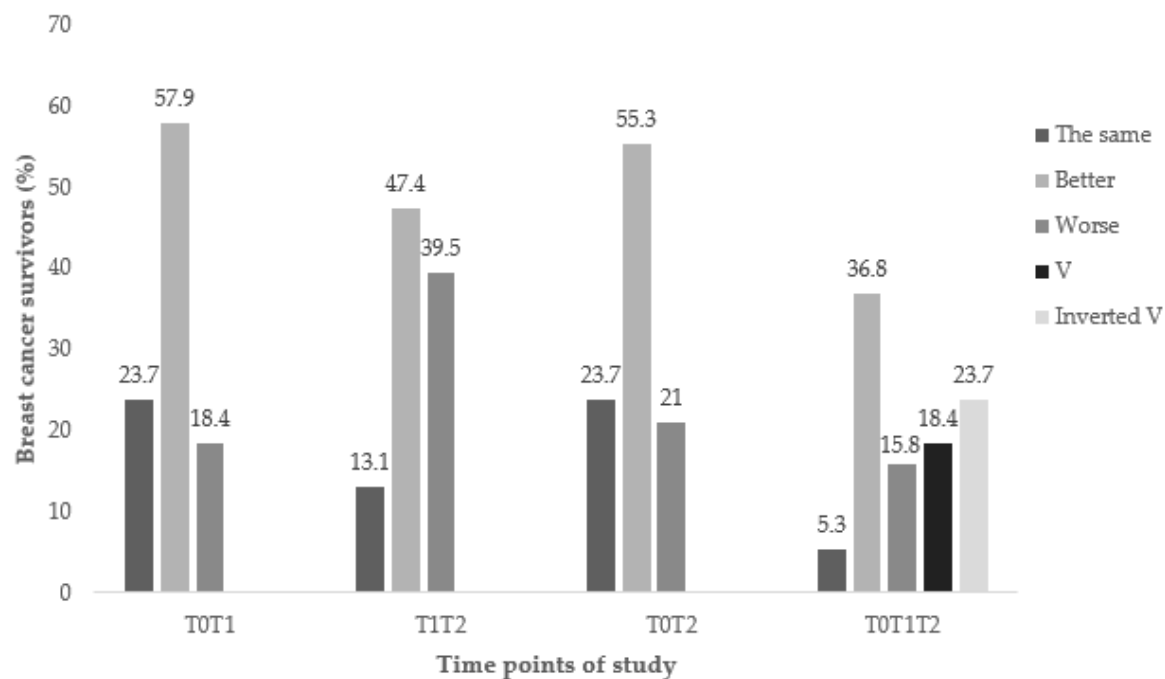


Figure 1. Distribution of breast cancer survivors in the FACIT-Fatigue clusters throughout the time points of study (n = 38).

Legend: Clusters developed from the 5% MCID between T0T1, T1T2, T0T2 and T0T1T2: The same, Patients who maintained the FACIT-Fatigue score between T0T1, T1T2, T0T2 or who maintained the score at all three times (T0T1T2); Better, Patients who improved the FACIT-Fatigue score between T0T1, T1T2, T0T2 or who improved at T1 and again at T2 (T0T1T2); Worse, Patients who worsened the FACIT-Fatigue score between T0T1, T1T2, T0T2 or who worsened at T1 and again at T2 (T0T1T2); V, Patients who worsened the FACIT-Fatigue score at T1 and improved at T2 (T0T1T2); Inverted V, Patients who improved the FACIT-Fatigue score at T1 and worsened at T2 (T0T1T2). Chi-square Independence Test showed that there was no association between time points of study and clusters, considering T0T1 and T1T2 [$\chi^2(2) = 4.452$; $p = 0.108$].

Artigo 2. Artigo intitulado “The Cervantes Scale for Measuring Health-Related Quality of Life in Postmenopausal Breast Cancer Survivors During Adjuvant Endocrine Therapy”, que será submetido à revista *The Breast (Impact Factor = 4.38)*.

The Cervantes Scale for Measuring Health-Related Quality of Life in Postmenopausal Breast Cancer Survivors During Adjuvant Endocrine Therapy

Isis Danyelle D. Custódio, MSc^a; Fernanda S. Mazzutti Nunes, MSc^a; Mariana T. M. Lima, MSc^a; Kamila P. de Carvalho, MSc^a; Paula P. L. Canto, PhD^b; Carlos Eduardo Paiva, PhD^c; Yara Cristina de P. Maia, PhD^{a,d*}

^a Molecular Biology and Nutrition Research Group, School of Medicine, Federal University of Uberlandia, Uberlandia, 38405-320, Minas Gerais, Brazil; isisdanyelle@yahoo.com.br; fernandamazutti@hotmail.com; tmmariana@hotmail.com; kamila_ufu@hotmail.com

^b Department of Clinical Oncology, Clinic’s Hospital, Federal University of Uberlandia, Uberlandia, 38405-320, Minas Gerais, Brazil. E-mail: pplajolo@uol.com.br

^c Department of Clinical Oncology, Barretos Cancer Hospital, Barretos, 14784-400 Sao Paulo, Brazil; drcarlosnap@gmail.com

^d Nutrition Course, School of Medicine, Federal University of Uberlandia, Uberlandia, 38405-320, Minas Gerais, Brazil

* Correspondence: yara.maia@ufu.br; Tel.: +55-34-3225-8628

Abstract

Background: Potentially, instruments to manage adverse effects may improve adherence and persistence of treatment and health-related quality of life (HRQL). This study aimed to perform additional validation of the 31-item Cervantes Scale (CS-31), 16-item Cervantes Short-Form Scale (CS-16) and 10-item Cervantes Scale (CS-10) for breast cancer (BC) survivors during adjuvant endocrine therapy.

Methods: The BC survivors completed the CS, Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - fatigue (FACIT-F) and Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS). The internal consistency, construct validity, responsiveness analyses and known-group validity of CS were evaluated.

Results: This prospective study included 89 postmenopausal BC survivors in endocrine therapy. The internal consistency was good (Cronbach's alpha: CS-10=0.76; CS-16=0.80; CS-31=0.89). Construct validity received a positive rating for CS-10 e CS-31, with 100% of results consistent with prior hypotheses, differently from CS-16, for which only three of the five hypotheses were confirmed. Contrary to prediction, Sexuality ($r=-0.289$; 95% CI=-0.483 to -0.081) and Couple Relations ($r=-0.287$; 95% CI=-0.494 to -0.068) domains of CS-16 presented only weak correlation with Social/Family Well-Being of FACIT-F. A prospective improvement in HRQL were identified, except for domains Sexuality and Couple Relations of CS-16/CS-31, as well as Functional Assessment of Cancer Therapy-General (FACT-G), Social/Family and Functional Well-Being of FACIT-F. Furthermore, women with anxiety and depression by HADS presented worse HRQL by CS ($p<0.001$).

Conclusions: We identified that the CS, highlighting the CS-31, seems to be appropriate for use in oncology medical routine with BC survivors during adjuvant endocrine therapy, although larger studies are needed to confirm these results.

Keywords: Health-related quality of life; Menopause; Cancer Survivors; Breast Neoplasms; Aromatase Inhibitors; Psychometrics.

1. Introduction

Breast cancer (BC) is a heterogeneous disease comprised by several subtypes; hormone receptor-positive (HR+) BC represents 80% of those diagnosed after menopause [1].

Currently, the adjuvant treatment of postmenopausal early-stage HR+ BC with an Aromatase Inhibitor (AI) is considered standard of care [2], being an important ally in increasing of disease-free survival [3]. However, it often causes adverse effects related to the central nervous system such as fatigue, depression and vasomotor symptoms (hot flashes and night sweats); musculoskeletal symptoms as arthralgia and osteoporosis; cardiovascular as hypercholesterolemia and angina; and vulvovaginal symptoms including dryness and dyspareunia [4]. Some of these symptoms are frequent in old age, such as depression [5], or during menopause, with emphasis on vasomotor symptoms [6]. Specifically, in relation to AI, the toxicity can be explained, at least in part, to estrogen depletion [7], hormone that participates in multiple systems and, therefore, has a potential for generalized toxicity in its deprivation [4].

Adverse effects, arising from or exacerbated by AI use, are negatively associated with adherence and persistence of treatment [8] and health-related quality of life (HRQL) [4]. In this sense, the Cervantes Scale (CS) is a HRQL questionnaire that considers particularities of the perimenopausal

and postmenopausal women [9] and may be an appropriate option to assess HRQL in BC survivors in AI use.

The CS is a measurement of patients' perception of their own health status or HRQL, i.e. an instrument capable of measuring patient-reported outcome (PRO) [10]. PRO instrument has higher potential to identify adverse effects of therapy (toxicity monitoring); targets for intervention (symptom control); and allow to understand how treatment effectiveness can be affected by patient perceptions about toxicity (adherence to treatment) [11].

Thus, the aim of this study was to perform additional validation of the 31-item Cervantes Scale (CS-31), 16-item Cervantes Short-Form Scale (CS-16) and 10-item Cervantes Scale (CS-10) for BC survivors during adjuvant endocrine therapy.

2. Methods

Ethics statement, Study design, selection of participants and eligibility criteria

This prospective study was approved by the Human Research Ethics Committee of Federal University of Uberlandia (nº. 1.331.949/15, addendum nº. 2.905.835/18) and complies with the Declaration of Helsinki. All participants signed a free and informed consent.

The study was carried out from January 2016 to August 2018 with postmenopausal BC survivors undergoing adjuvant endocrine therapy with AI at the Clinical Hospital of the Federal University of Uberlandia, Minas Gerais, Brazil. The follow-up time was 24 months, and the face-to-face assessments were performed at three time points: T0, initial follow-up period; T1, intermediate follow-up period, 12 months after T0; and T2, final follow-up period, 24 months after T0, with interviews carried out by properly trained researchers.

Clinical and sociodemographic data were obtained through the analysis of medical records or interview.

Sample Size

The survivors were recruited at any time of the AI treatment, through the non-probabilistic sampling for convenience. The volunteers were accrued consecutively to avoid selection bias.

The sample size of a group of individuals and three measurements was calculated with the G*Power software, version 3.1 (Düsseldorf, Germany) [12]. An F test was conducted using ANOVA repeated measures, based on an effect size f of 0.25, an alpha level of 0.05 and at 80% power, being required a total of 28 women at each time.

Cervantes Scale

All participants replied by interview to the CS. Figure 1 provides the items contained in the three versions of the CS.

The CS-31 was developed in 2004 [9] and validated in Brazil in 2012 [13], with Cronbach's alpha for the global score of 0.91 and 0.83, respectively. The CS-31 consists of 31 items rated on a Likert scale from 0 to 5 and divided into four domains, namely Menopause and Health (subdivided into Vasomotor Symptoms, Health and Aging), Sexuality, Couple Relations and Psychological, with scores ranging from 0 to 155 points. As recommended, the questionnaires were considered invalid if three or more questions were left unanswered. But, if one or two unanswered questions, the score was obtained by multiplying by a correction factor [9].

In 2013, the CS-31 was reduced to a short 10 item version (CS-10), with Cronbach's alpha of 0.78. The sum of scores of the 10 items provides a global score which can range from 0 to 50 points [14].

In 2015, a 16-item short version (CS-16) was developed as of CS-31, with Cronbach's alpha for the global score of 0.82. This scale maintained the original structure with four domains and the psychometric properties, but was established a rescaling of correction method to convert the original scores into a 0–100 scale [15, 16]. The CS-16 can be administered faster, 2.5 minutes compared to the average application time of 7 minutes of CS-31. Three or more items without answer invalidated the questionnaires.

Only CS-31 was validated in Brazil, however, both CS-10 and CS-16 were developed from CS-31, including only issues already present in it. In all the CS, a higher score represents a worse HRQL.

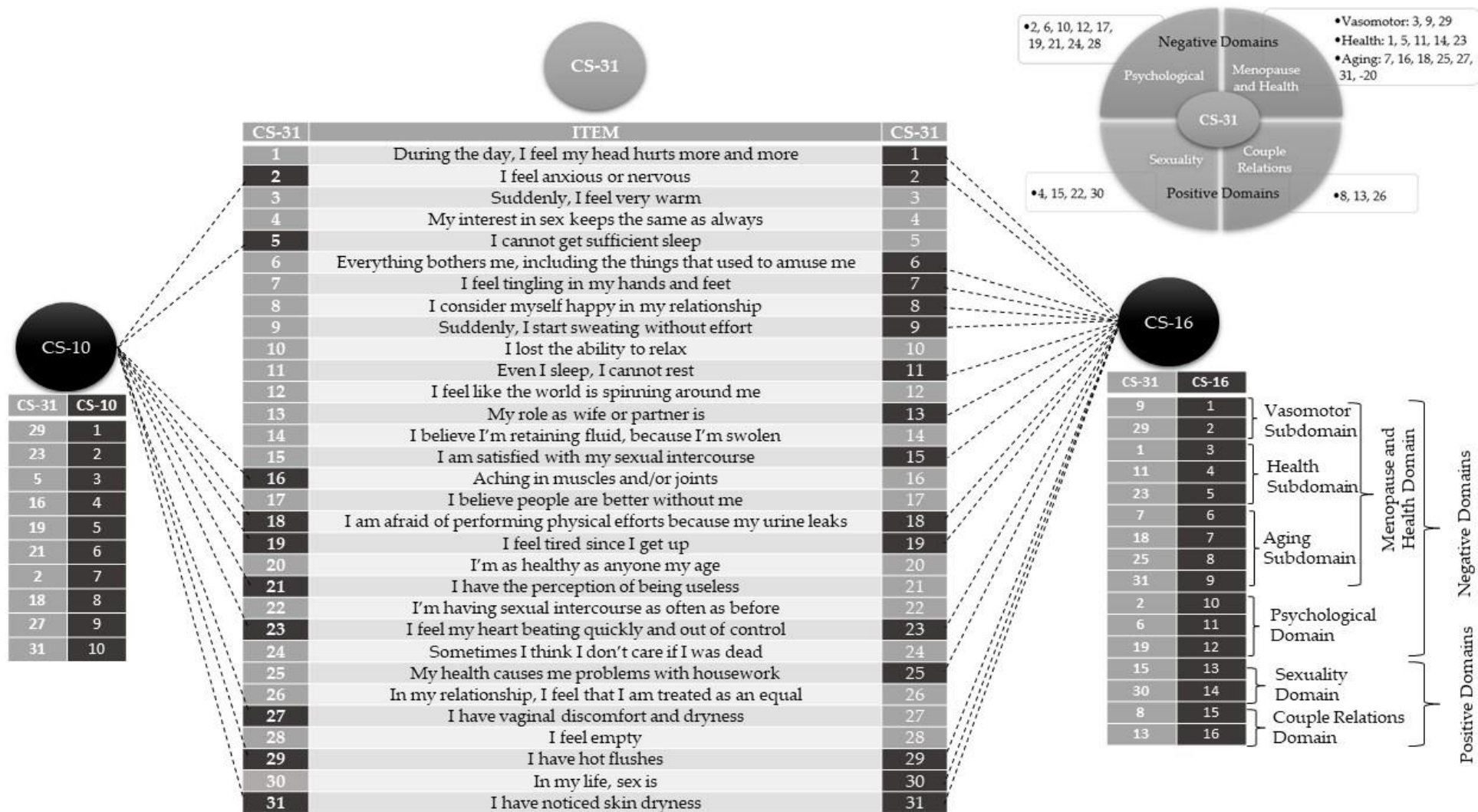


Figure 1. Items contained in the 31-item Cervantes Scale (CS-31), 16-item Cervantes Short-Form Scale (CS-16) and 10-item Cervantes Scale (CS-10).

Psychometric evaluation

All participants replied by interview to the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - fatigue (FACIT-F) and Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), which are validated instruments and already well established for BC patients.

Validation instruments

FACIT-F (version 4). This scale of 40-item includes the 27-item Functional Assessment of Cancer Therapy-General (FACT-G) that assess the HRQL and 13 items that assess self-reported fatigue [17]. This instrument measures four well-being subscales (physical, social/family, emotional and functional), one fatigue subscale, and derives to calculate the FACIT-F Trial Outcome Index (TOI) (score range 0-108), the FACT-G total score (score range 0-108) and the FACIT-F total score (score range 0-160). Items are rated on a Likert scale from 0 (not at all) to 4 (very much). A higher score represents a better HRQL. The FACIT-F has been previously validated in Brazil [18]. In the present study, the Cronbach's alpha were FACIT-F $\alpha=0.93$ (95% confidence interval [CI]=0.90–0.95), FACIT-F TOI $\alpha=0.93$ (95% [CI]=0.90–0.95) and FACT-G $\alpha=0.87$ (95% [CI]=0.82–0.90).

HADS. This self-reported questionnaire comprising seven items target anxiety (subscale HADS-A) and seven items target depression (subscale HADS-D) [19]. Items are rated using a 4-point Likert-type scale with scores of 0 (minimally present) to 3 (maximally present). The scores range for HADS-A and HADS-D from 0 to 21, with higher scores indicating greater distress. We adopted the following cut-off for both scales: <8 for non-cases, ≥ 8 for doubtful cases and ≥ 11 for the identification of cases [19]. The HADS has been previously validated in Brazil [20]. In this study, the Cronbach's alpha were HADS-A $\alpha=0.76$ (95% [CI]=0.67–0.83) and HADS-D $\alpha=0.80$ (95% [CI]=0.72–0.85).

Statistical Analysis

Internal consistency was studied considering the global score, including all items, and for each domain. We use Cronbach's alpha coefficient, considering adequate values between 0.70 and 0.95 [21].

Convergent analyses were assessed by determining the correlation between the CS and a specific related measure from FACIT-F (global score and domains). We hypothesized that global score between CS and FACIT-F, as they are general measures, as well as constructs indirectly related (Sexuality and Couple Relations of CS with Social/Family Well-Being of FACIT-F) should correlate with $r > 0.4$. Regarding that similar constructs, as Psychological of CS and Emotional Well-Being of FACIT-F, our hypothesis was correlations with $r > 0.6$. Construct validity is given a positive rating if at least 75%

of results are consistent with prior hypotheses [21]. We defined the strength of the correlation coefficient as weak, with $r < 0.4$; moderate, r between $0.4 \leq r \leq 0.6$; and strong, with $r > 0.6$ [22].

We assessed the change in global and domains scores of FACIT-F and CS between the three time points (T0, T1 and T2). Differences were evaluated using One-way ANOVA test with repeated measures and Sidak post-hoc, or the non-parametric Friedman with multiple comparison tests.

The known-group validation analysis was performed to assess if the instrument would be able to discriminate between subgroups of women, using one-way ANOVA with Sidak post-hoc. The CS global scores were compared between non-cases, doubtful cases and cases of anxiety and depression by HADS. We hypothesized that those women with higher scores for both anxiety and depression, would have a worse HQRL. In BC patients, the HRQL is closely related with these psychological disorders [23].

All statistical analyzes were performed using IBM SPSS Statistics (Armonk, NY, USA), software package (SPSS Statistics for Windows, version 21.0), considering statistically significant p-values of less than 0.05.

3. Results

The Figure 2 shows the number of women recruited and selected in the study and the Cervantes' sample recruitment.

This prospective study included 89 postmenopausal BC survivors in endocrine therapy. The median (p25-p75) of age was 65 (58.5-69.5) years, the median of time using AI was 29.5 (18.1-41.8) months, of time diagnosis was 4 (2-5) years, and of climacteric period was 16 (8-20) years. Most women were not married (56.2%, n=50), but the most have partner (75.3%, n=67). Regarding adjuvant endocrine therapy, 44.9% (n=40) of women used tamoxifen prior to starting AI. The demographic and clinical characteristics are presented in Table 1.

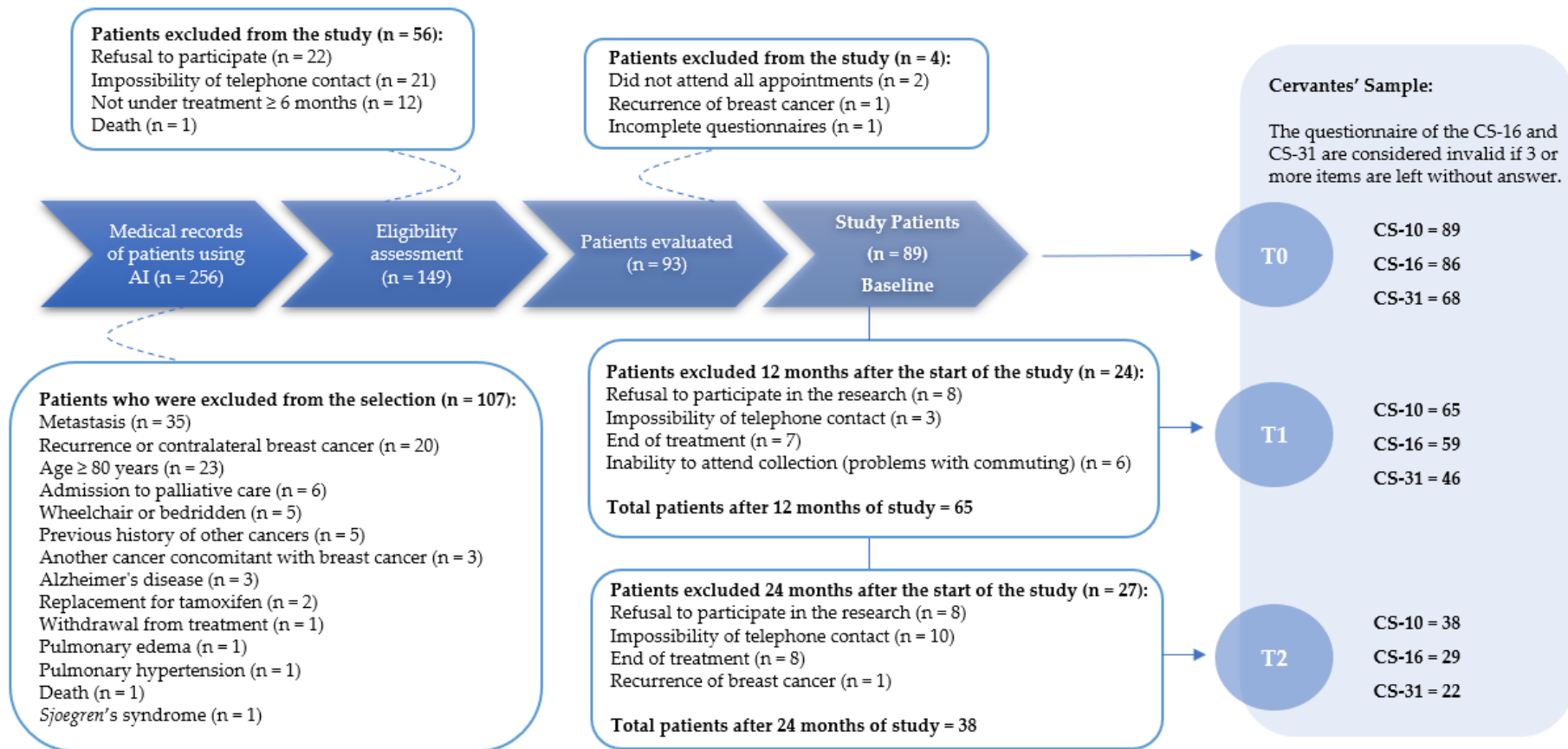


Figure 2. Diagram reporting the number of women recruited and selected in the study, and the Cervantes' sample.

Legend: Time point: T0, Initial follow-up period; T1, Intermediate period, corresponding to 12 months after T0; and T2, Final follow-up period, corresponding to 24 months after T0; CS-31: 31-item Cervantes Scale; CS-16: 16-item Cervantes Short-Form Scale; CS-10: 10-item Cervantes Scale.

Table 1. Demographic and clinical characteristics of the breast cancer survivors during endocrine therapy.

Characteristics	Overall (n=89)
Age (years)	65 (58.5-69.5)
< 60	25 (28.1)
≥ 60	64 (71.9)
Marital Status	
Single/ Divorced/Separated/Widow	50 (56.2)
Married	39 (43.8)
Partner	
No	22 (24.7)
Yes	67 (75.3)
Educational Level	
Below high school	61 (68.5)
High school or higher education	28 (31.5)
Income (minimum wage)	
< 3	53 (59.6)
≥ 3	36 (40.4)
Work activity	
Active	22 (24.7)
Inactive	67 (75.3)
Surgery	
Breast-conserving surgery	51 (57.3)
Mastectomy	38 (42.7)
Prior Radiotherapy	
No	14 (15.7)
Yes	75 (84.3)
Prior Chemotherapy	
No	21 (23.6)
Yes	68 (76.4)
Chemotherapy Regimen	
Adjuvant	53 (77.9)
Neoadjuvant	15 (22.1)
Prior Tamoxifen	
No	49 (55.1)
Yes	40 (44.9)
Tumoral Subtype	
Ductal	86 (96.6)
Lobular	3 (3.4)
Clinical Stage	
I	26 (29.2)
II	48 (53.9)
III	13 (14.6)
NR	2 (2.2)
Tumor Grade	
G1	14 (15.7)
G2	66 (74.2)
G3	5 (5.6)
NR	4 (4.5)
Molecular Subtype	
ER+ and/or PR+, HER2- and Ki-67<14%	17 (19.1)
ER+ and/or PR+, HER2- and Ki-67≥14%	37 (41.6)
ER+ and/or PR+, HER2+	29 (32.6)
NR	6 (6.7)
Months since start on AI	29.5 (18.1-41.8)
Years since diagnosis	4 (2 - 5)
Years since last menstrual period	16 (8 - 20)

Continuous variables are shown as median (p25-p75), and categorical variables are shown as absolute numbers and percentage frequency (in parentheses); Time point: T0, Initial follow-up period; Prior, before starting AI use; AI, aromatase inhibitor; ER, estrogen receptor; PR, progesterone receptor; HER2, human epidermal growth factor type 2 receptor; Ki-67, Ki-67 antigen; -, negative; +, positive; NR: Not reported; G1: Well-differentiated tumor (low grade); G2: Moderately differentiated tumor (intermediate grade); G3: Poorly differentiated tumor (high grade). The Brazilian minimum wage was R\$ 880.00.

Internal consistency: All CS presented good global internal consistency (Cronbach's alpha: CS-10=0.76; CS-16=0.80 and CS-31=0.89), without significantly change if single item deleted (Tables 2-4). As for the domains, Psychological, Sexuality and Couple Relations of CS-16 did not present adequate Cronbach's alpha coefficient, i. e. values between 0.70 and 0.95 [21], indicating low internal reliability (Table 3).

Table 2. Cronbach's α of the 10-item Cervantes Scale (CS-10).

Item	Descriptors	Mean (SD) n = 89	Cronbach's α if Item Deleted
4	Aching in muscles and/or joints	3.38 (1.39)	0.744
8	I am afraid of performing physical efforts because my urine leaks	0.97 (1.66)	0.755
5	I feel tired since I get up	2.07 (1.94)	0.702
7	I feel anxious or nervous	2.34 (1.91)	0.723
6	I have the perception of being useless	1.33 (1.76)	0.729
2	I feel my heart beating quickly and out of control	1.80 (1.77)	0.732
9	I have vaginal discomfort and dryness	1.71 (1.95)	0.757
1	I have hot flushes	2.42 (2.01)	0.735
10	I have noticed skin dryness	3.37 (1.89)	0.762
3	I cannot get sufficient sleep	3.06 (1.78)	0.749
Cronbach's α (95% [CI])¹		0.76 (95% [CI]= 0.68–0.83)	

Time point: T0, Initial follow-up period; SD, Standard deviation; CI: Confidence interval. ¹No single item significantly modified the internal consistency of the CS-10 when deleted.

Table 3. Cronbach's α of the 16-item Cervantes Short-Form Scale (CS-16).

Domain	Cronbach's α (95% [CI])	Item	Descriptors	Mean (SD)	Cronbach's α if Item Deleted
Menopause and Health (n = 89)	0.73 (0.64-0.81)	3	During the day, I feel my head hurts more and more	1.38 (1.54)	0.713
		4	Even I sleep, I cannot rest	2.72 (1.91)	0.685
		7	I am afraid of performing physical efforts because my urine leaks	0.97 (1.65)	0.729
		5	I feel my heart beating quickly and out of control	1.80 (1.77)	0.705
		8	My health causes me problems with housework	2.32 (1.95)	0.697
		2	I have hot flushes	2.42 (2.01)	0.699
		9	I have noticed skin dryness	3.37 (1.89)	0.745
		6	I feel tingling in my hands and feet	2.19 (1.90)	0.686
Psychological (n = 89)	0.69 (0.56-0.79)	1	Suddenly, I start sweating without effort	2.72 (2.02)	0.717
		12	I feel tired since I get up	2.07 (1.94)	0.630
		10	I feel anxious or nervous	2.34 (1.91)	0.546
Sexuality (n = 86)	0.67 (0.50-0.78)	11	Everything bothers me, including the things that used to amuse me	1.76 (1.76)	0.610
		13	I am satisfied with my sexual intercourse	1.71 (2.10)	-
Couple Relations (n = 67)	0.59 (0.34-0.75)	14	In my life, sex is	1.58 (1.95)	-
		15	I consider myself happy in my relationship	2.97 (1.91)	-
Global Score ¹	0.80 (0.71–0.86)	16	My role as wife or partner is	3.49 (1.86)	-

Time point: T0, Initial follow-up period; SD, Standard deviation; CI: Confidence interval. ¹No single item significantly modified the internal consistency of the CS-16 global and domains when deleted.

Table 4. Cronbach's α of the 31-item Cervantes Scale (CS-31).

Domain	Cronbach's α (95% [CI])	Item	Descriptors	Mean (SD)	Cronbach's α if Item Deleted
Menopause and Health (n = 89)	0.81 (0.75–0.86)	1	During the day, I feel my head hurts more and more	1.38 (1.54)	0.799
		11	Even I sleep, I cannot rest	2.72 (1.91)	0.786
		14	I believe I'm retaining fluid, because I'm swollen	1.98 (1.90)	0.800
		16	Aching in muscles and/or joints	3.38 (1.39)	0.798
		18	I am afraid of performing physical efforts because my urine leaks	0.97 (1.66)	0.805
		23	I feel my heart beating quickly and out of control	1.80 (1.77)	0.795
		25	My health causes me problems with housework	2.31 (1.95)	0.787
		27	I have vaginal discomfort and dryness	1.71 (1.95)	0.806
		29	I have hot flushes	2.42 (2.01)	0.789
		3	Suddenly, I feel very warm	2.84 (1.89)	0.798
		31	I have noticed skin dryness	3.37 (1.89)	0.813
		5	I cannot get sufficient sleep	3.06 (1.78)	0.797
		7	I feel tingling in my hands and feet	2.19 (1.90)	0.789
		9	Suddenly, I start sweating without effort	2.72 (2.02)	0.797
-20	I'm as healthy as anyone my age	1.53 (1.52)	0.800		
Psychological (n = 89)	0.85 (0.80–0.90)	2	I feel anxious or nervous	2.34 (1.91)	0.831
		6	Everything bothers me, including the things that used to amuse me	1.76 (1.77)	0.839
		10	I lost the ability to relax	2.24 (1.90)	0.836
		12	I feel like the world is spinning around me	1.91 (1.92)	0.852
		17	I believe people are better without me	0.70 (1.46)	0.847
		19	I feel tired since I get up	2.07 (1.94)	0.834
		21	I have the perception of being useless	1.33 (1.76)	0.825
		24	Sometimes I think I don't care if I was dead	1.06 (1.73)	0.847
28	I feel empty	2.06 (1.99)	0.824		
Sexuality (n = 89)	0.84 (0.76–0.88)	4	My interest in sex keeps the same as always	1.07 (1.65)	0.768
		30	In my life, sex is	1.58 (1.95)	0.785
		22	I'm having sexual intercourse as often as before	0.69 (1.37)	0.776
		15	I am satisfied with my sexual intercourse	1.71 (2.10)	0.812
Couple Relations (n = 67)	0.75 (0.63–0.84)	8	I consider myself happy in my relationship	2.97 (1.92)	0.619
		26	In my relationship, I feel that I am treated as an equal	3.01 (2.02)	0.592
Global Score ¹	0.89 (0.84–0.92)			3.49 (1.86)	0.782

Time point: T0, Initial follow-up period; SD, Standard deviation; CI: Confidence interval. ¹No single item significantly modified the internal consistency of the CS-31 global and domains when deleted.

Construct validity. Correlations were performed between the CS and FACIT-F (global score and domains), according to 12 a priori hypotheses of strong and moderate convergent analyses. There was confirmation for two hypotheses tested referring to CS-10 (100%); five referring to CS-31 (100%), but only three of the five hypotheses referring to CS-16 (60%). Contrary to prediction, Sexuality ($r=-0.289$; 95% CI=-0.483 – -0.081) and Couple Relations ($r=-0.287$; 95% CI=-0.494 to -0.068) domains of CS-16 presented only weak correlation with Social/Family Well-Being of FACIT-F (Table 5).

Table 5. A priori hypotheses and results for construct validity using correlation between the CS and FACIT-F.

Hypothesis	Comparison		r	p
	Cervantes Scale	FACT-F		
Strong convergent validity expected between similar constructs. Expected correlation $r > 0.6$	Psychological (CS-16)	Emotional Well-Being (EWB)	-.708	<0.001¹
	Psychological (CS-31)	Emotional Well-Being (EWB)	-.766	<0.001¹
Moderate convergent validity expected between items (global scores, constructs indirectly related). Expected correlation $r > 0.4$	Sexuality (CS-16)	Social/Family Well-Being (SWB)	-.289	0.007 ¹
	Sexuality (CS-31)	Social/Family Well-Being (SWB)	-.453	<0.001¹
	Couple Relations (CS-16)	Social/Family Well-Being (SWB)	-.287	0.007 ¹
	Couple Relations (CS-31)	Social/Family Well-Being (SWB)	-.436	<0.001¹
	Global Score (CS-10)	FACIT-F Total Score	-.739	<0.001²
	Global Score (CS-16)	FACIT-F Total Score	-.797	<0.001²
	Global Score (CS-31)	FACIT-F Total Score	-.837	<0.001²
	Global Score (CS-10)	FACT-G Total Score	-.721	<0.001²
	Global Score (CS-16)	FACT-G Total Score	-.785	<0.001²
	Global Score (CS-31)	FACT-G Total Score	-.842	<0.001²

Time point: T0, Initial follow-up period; CS-31: 31-item Cervantes Scale; CS-16: 16-item Cervantes Short-Form Scale; CS-10: 10-item Cervantes Scale; FACIT-F Total Score: EWB + PWB + FWB+ SWB + FS; FACT-G Total Score: EWB + PWB + FWB+ SWB. Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed); ¹Spearman correlation; ²Pearson correlation. Correlations that were consistent with hypotheses are in bold.

Responsiveness analyses. In Table 6, we identified that there was a significant improvement in HRQL by the CS Global scores (CS-10, $p=0.004$; CS-16, $p=0.001$; CS-31, $p=0.001$) as well as by the FACIT-F Total Score ($p=0.044$), throughout the study. All the significances indicate worse global and domains scores in T0 compared to T1 and T2, either by CS or FACIT-F, indicating that women started endocrine therapy with a worse HRQL. The CS Global score, the Menopause and Health score (CS-16, $p<0.001$; CS-31, $p=0.004$) and Psychological score (CS-31, $p=0.002$) were higher in T0 compared to T1 and T2, and did not differ between T1 and T2. The Psychological score (CS-16, $p=0.011$), Emotional Well-Being ($p=0.029$), Physical Well-Being ($p=0.016$) and FACIT-F TOI ($p=0.017$) differed statistically between T0 and T2, with higher scores at baseline. The Fatigue Subscale had higher at T0 when compared to T1 ($p=0.012$). The domains Sexuality and Couple Relations (CS-16 and CS-31), as well as FACT-G, Functional and Social/Family Well-Being (FACIT-F) did not differ statistically.

Known-group validity. As previously hypothesized, those women with higher scores for both anxiety and depression by HADS presented worse HRQL by CS when compared to subgroup non-cases. Regarding the anxiety, the analysis of CS-16 revealed that the subgroup cases had worse HRQL even when compared to the subgroup doubtful cases (Table 7).

Table 6. Variation in the domains and global scores of the Cervantes Scale and FACT over time.

Dependent variables	n	Score range	Mean ± SD or Median (p25-p75)			p value
			T0	T1	T2	
CS-10						
Global score	38	0-50	22.7 ± 10.2 ^a	19.4 ± 9.0 ^b	18.9 ± 8.5 ^b	0.004
CS-16						
Menopause and Health	27	0-45	21 (14-31) ^a	17 (10-24) ^b	17 (10-25) ^b	<0.001
Psychological	27	0-15	5 (3-11) ^a	4 (2-9) ^{a,b}	4 (0-8) ^b	0.011
Sexuality	27	0-10	7 (2-10)	6 (3-8)	6 (4-10)	0.963
Couple Relations	27	0-10	4 (1-9)	4 (1-10)	5 (1-10)	0.593
Global Score	27	0-100	61 (52-73) ^a	55 (44-63) ^b	59 (39-67) ^b	0.001
CS-31						
Menopause and Health	21	0-75	36 (25.5-49.5) ^a	28 (20.5-41.5) ^b	26 (16.5-42) ^b	0.004
Psychological	21	0-45	20 (8.5-27.5) ^a	9 (4.5-16.5) ^b	14 (4-22.8) ^b	0.002
Sexuality	21	0-20	14 (4.5-20)	15 (8-18)	14 (7-20)	0.831
Couple Relations	21	0-15	3 (0.5-6.5)	4 (0.5-7.5)	6 (0.5-9.5)	0.461
Global Score	21	0-155	88 (45.5-94.5) ^a	64 (40-76) ^b	68 (40-87) ^b	0.001
FACIT-F						
Emotional Well-Being (EWB)	38	0-24	18 (14-21) ^a	18 (15.8-21) ^{a,b}	18.5 (16.8-22) ^b	0.029
Physical Well-Being (PWB)	38	0-28	19 (16-23) ^a	21 (16-26) ^{a,b}	21.5 (18-24) ^b	0.016
Functional Well-Being (FWB)	38	0-28	18.6 ± 5.2	18.5 ± 4.8	18.2 ± 4.6	0.799
Social/Family Well-Being (SWB)	38	0-28	18.4 ± 5.2	18.4 ± 5.6	17.9 ± 5.1	0.702
Fatigue Subscale (FS)	38	0-52	35.5 (27-44.3) ^a	39.5 (32.8-46.3) ^b	41.5 (35-45) ^{a,b}	0.012
FACIT-F Trial Outcome Index (TOI)	38	0-108	73.4 ± 18.1 ^a	77.4 ± 17.0 ^{a,b}	78.9 ± 13.6 ^b	0.017
FACIT-F Total Score	38	0-160	109.5 ± 24.8	114.0 ± 22.9	115.5 ± 19.3	0.044
FACT-G Total Score	38	0-108	73.7 ± 15.5	75.5 ± 15.1	76.0 ± 13.0	0.364

Time point: T0, Initial follow-up period; T1, Intermediate period, corresponding to 12 months after T0; and T2, Final follow-up period, corresponding to 24 months after T0; CS-31: 31-item Cervantes Scale; CS-16: 16-item Cervantes Short-Form Scale; CS-10: 10-item Cervantes Scale; FACIT-F Trial Outcome Index (TOI): Physical Well-Being + Functional Well-Being + Fatigue Subscale; FACIT-F Total Score: Emotional Well-Being + Physical Well-Being + Functional Well-Being + Social/Family Well-Being + Fatigue Subscale; FACT-G Total Score: Emotional Well-Being + Physical Well-Being + Functional Well-Being + Social/Family Well-Being. SD, Standard deviation. One-way ANOVA test with repeated measures and Sidak post-hoc, or the non-parametric Friedman with multiple comparison tests. Bold value is statistically significant at $p < 0.05$.

Table 7. Known-group validation analyses.

Cervantes Scale	Mean ± SD					
	Anxiety (HADS-A)			Depression (HADS-D)		
	Non-cases	Doubtful cases	Cases	Non-cases	Doubtful cases	Cases
Global Score CS-10	17.1 ± 8.0 ^a	24.4 ± 9.4 ^b	30.2 ± 9.1 ^b	17.8 ± 8.9 ^a	27.7 ± 10.0 ^b	28.6 ± 8.0 ^b
n	43	22	24	50	13	26
Global Score CS-16	48.8 ± 12.3 ^a	61.2 ± 11.3 ^b	69.5 ± 9.8 ^c	50.4 ± 13.2 ^a	63.4 ± 9.8 ^b	68.1 ± 10.3 ^b
n	48	22	23	48	13	25
Global Score CS-31	53.4 ± 20.9 ^a	80.1 ± 20.3 ^b	94.7 ± 15.7 ^b	56.08 ± 23.4 ^a	85.1 ± 16.4 ^b	90.6 ± 17.6 ^b
n	33	17	18	37	10	21

Time point: T0, Initial follow-up period; CS-31: 31-item Cervantes Scale; CS-16: 16-item Cervantes Short-Form Scale; CS-10: 10-item Cervantes Scale. SD, Standard deviation; HADS-A: Hospital Anxiety and Depression Scale, subscale anxiety; HADS-D: Hospital Anxiety and Depression Scale, subscale depression. One-way ANOVA with Sidak post-hoc. All p-values are <0.001 .

4. Discussion

The psychometric properties revealed that CS is a valid instrument for assessing HRQL in BC survivors during adjuvant endocrine therapy. All the CS presented adequate internal consistency and

known-group validity, with statistical significance between anxiety and depression and worse HRQL, but only CS-10 and CS-31 presented satisfactory construct validity. Furthermore, we identified a prospective improvement in HRQL of the baseline for the other time points.

CS-10 contains a small number of items (32% of the original length), is simple to apply and does not include sexuality and couple relations issues, which can often be embarrassing for respondents. However, the items on this scale are not divided into domains, allowing more restricted analyses. The authors of CS-10 constructed this instrument to a quick menopausal symptom assessment, not specifically to assessment of HRQL [14], although in the present study, it proved to be valid for this purpose. As for the CS-16 and CS-31, as they are multidimensional, they allow more in-depth analysis of adverse effects and general HRQL. Even though assessments of general HRQL may serve a purpose, knowing details that permeate the HRQL of these women, certainly, can be useful in clinical management. We identified superior psychometric properties of CS-31 over CS-16, which may be related both to the characteristics of sample and to the greater number of items presented in the first. Furthermore, the CS-16 does not include any item related to symptoms in the musculoskeletal system, and aching in muscles and joints is one of the main adverse effects of AI use [24].

We identified higher scores for anxiety and depression in women with worse HRQL and improvement in HRQL over the study. Recently, Martino and collaborators [25] identified that after 6 months of treatment with AI, BC patients presented a significantly higher perceived HRQL for both physical and mental components, added to a significant reduction of anxious and depressive symptoms, possibly due to the decline of the physical and psychological effects of recent diagnosis and previous treatments [25].

Regarding Sexuality and Couple Relations domains of CS, as well as Social/Family Well-Being of FACIT-F, the latter which also presents items related to sexual life and couple relations, have not changed over time. Often, the adverse effects of treatment, as well as induced menopause, cause sexual dysfunction among BC survivors, with relevant impact on sexual function [26]. The disturbances in sexual life are among the factors that might deteriorate quality of life in BC patients and survivors [27]. The adjuvant endocrine therapy, especially AI, can cause vaginal atrophy [28], dryness and dyspareunia [4], and some urogenital effects, such as vaginal dryness, persist lifelong if untreated [29]. Possibly, the treatment has a more lasting impact on sexuality and a longer follow-up would be necessary to investigate changes in these domains. The main recommendation for the management of sexual health in BC survivors is that a multidisciplinary team needs to include the sexuality as an integral part of treatment, contributing to an improvement of HRQL [26].

We hypothesized that constructs indirectly related as Sexuality and Couple Relations of CS with Social/Family Well-Being of FACIT-F should present moderate correlation. However, this

expected correlation has not been achieved by CS-16. Probably, due to the greater number of items investigated, the CS-31 is more sensitive to capture nuances that involve the sexuality and couple relations. It should be noted that sexuality is considered a biopsychosocial concept, and therefore it is believed to be associated with biological and psychosocial factors [30].

We must recognize that our study has some limitations as a small sample size. Several correlations were weak and could have become significant with larger sample sizes. Furthermore, a larger sample size would allow other analyzes such as factor analysis for construct validity and responsiveness analyzes using an anchor-based strategy. Test-retest analysis is also an important psychometric property that could be included in subsequent studies.

Even though the CS was not designed for this population, these women have predominantly adverse effects like to those of other postmenopausal women, although intensified by the AI use. We need to consider that the CS' target population is women aged 45 to 64 years [9] and our sample includes women aged 47 to 79 years. For this purpose, we divided women into two age groups (47 to 64 and 65 to 79 years) and observed that age had no effect on the CS scores by performing the Generalized Linear Model (GLzM) analysis (data not shown). In addition, the CS is a self-reported questionnaire, however in this study, all participants replied by interview, which may have inhibited responses to items in the Sexuality and Couple Relations domains. Even so, the standardization for this type of application was a methodological care considering that in our sample there were illiterate women.

As pointed out by others [13], we identified that most of invalid questionnaires were filled by women that were not married or without a partner, referring to a sexually inactive life. In fact, it was the reason for the sample difference between CS-31 and CS-16, considering that the first present more items in these domains. This seems to be a limitation of the multidimensional CS, and adaptations to these instruments are necessary to contemplate all climacteric women, irrespective of their marital status and sexual activity.

The strengths of the current research include that our study has evaluated the psychometric properties of the three CS at the same time and used them to assess HRQL at three time points, with a 2-year follow-up.

Adjuvant endocrine therapy adherence is suboptimal in BC patients. It is negatively associated with treatment adverse events [8] and associated with increased early tumor recurrence and mortality rates [31]. Potentially, clinical interventions to manage these adverse effects may improve HRQL and BC outcomes [32]. Future studies are necessary to confirm whether the implementation of CS in oncology medical routine is able to contribute to improvements in HRQL and in prognosis of these women. Even so, we suggest that CS-31 is used in outpatient service to investigate HRQL and the CS-

10 to early screening of adverse effects or to population studies that seek to investigate HRQL in BC patients in AI use, as it is the fastest to apply. We believe that the use of CS can optimize the attendance time and the health outcomes, since health professionals could focus on individual adverse effects and monitor, through graphic summaries, the evolution of these effects after specific interventions.

5. Conclusions

We identified that the CS, highlighting the CS-31, seems to be an appropriate option for use in oncology medical routine with BC survivors during adjuvant endocrine therapy and may help to monitoring adverse effects and HRQL, although larger studies are needed to confirm these results.

Acknowledgments: To all female volunteers who participated in this study. We also would like to thank the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) and Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG).

Authors' Contributions: Conceptualization: IDDC, FSM, MTML, KPC, PPLC, CEP, YCPM; Data curation: IDDC, FSM, MTML, KPC, CEP, YCPM; Formal analysis: IDDC, FSM, MTML, KPC, CEP, YCPM; Investigation: IDDC, FSM, MTML, KPC, PPLC; Methodology: IDDC, FSM, MTML, KPC, CEP, YCPM; Resources: CEP, YCPM; Supervision: CEP, YCPM; Visualization: IDDC, FSM, MTML, KPC, PPLC, CEP, YCPM; Writing-original draft: IDDC; Writing-review: IDDC, FSM, MTML, KPC, PPLC, CEP, YCPM; Editing: IDDC, FSM, MTML, KPC, PPLC, CEP, YCPM. All authors read and approved the final manuscript.

Funding: Not applicable.

6. References

1. Clark GM, Osborne CK, McGuire WL. Correlations between estrogen receptor, progesterone receptor, and patient characteristics in human breast cancer. *J Clin Oncol* 1984; 2: 1102–1109. <https://doi.org/10.1200/JCO.1984.2.10.1102>.
2. van Hellemond IEG, Geurts SME, Tjan-Heijnen VCG. Current Status of Extended Adjuvant Endocrine Therapy in Early Stage Breast Cancer. *Curr Treat Options Oncol* 2018; 19. <https://doi.org/10.1007/s11864-018-0541-1>.
3. Goss PE, Ingle JN, Pritchard KI, Robert NJ, Muss H, Gralow J, et al. Extending Aromatase-Inhibitor Adjuvant Therapy to 10 Years. *N Engl J Med* 2016; 375: 209–219. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1604700>.
4. Condorelli R, Vaz-Luis I. Managing side effects in adjuvant endocrine therapy for breast cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2018; 18: 1101–1112. <https://doi.org/10.1080/14737140.2018.1520096>.

5. Russell JK, Jones CK, Newhouse PA. The Role of Estrogen in Brain and Cognitive Aging. *Neurotherapeutics* 2019; 16: 649–665. <https://doi.org/10.1007/s13311-019-00766-9>.
6. Thurston RC, Joffe H. Vasomotor Symptoms and Menopause: Findings from the Study of Women’s Health Across the Nation. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2011; 38: 489–501. <https://doi.org/10.1016/j.ogc.2011.05.006>.
7. Gallicchio L, MacDonald R, Wood B, Rushovich E, Fedarko NS, Helzlsouer KJ. Changes in bone biomarker concentrations and musculoskeletal symptoms among breast cancer patients initiating aromatase inhibitor therapy and women without a history of cancer. *J Bone Miner Res* 2012; 27: 1959–1966. <https://doi.org/10.1002/jbmr.1641>.
8. Murphy CC, Bartholomew LK, Carpentier MY, Bluethmann SM, Vernon SW. Adherence to adjuvant hormonal therapy among breast cancer survivors in clinical practice: a systematic review. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 134: 459–478. <https://doi.org/10.1007/s10549-012-2114-5>.
9. Palacios S, Ferrer-Barriendos J, Parrilla JJ, Castelo-Branco C, Manubens M, Alberich X, et al. Calidad de vida relacionada con la salud en la mujer española durante la perimenopausia y posmenopausia. Desarrollo y validación de la Escala Cervantes. *Med Clínica* 2004; 122: 205–211. [https://doi.org/10.1016/S0025-7753\(04\)74198-6](https://doi.org/10.1016/S0025-7753(04)74198-6).
10. Group F-NBW. Glossary. Food and Drug Administration (US). 2021. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK338448/>. Accessed 21 March 2021.
11. Gliklich RE, Leavy MB, Dreyer NA. Registries for Evaluating Patient Outcomes: A User’s Guide. Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) 2020. Available at: <https://effectivehealthcare.ahrq.gov/products/registries-guide-4th-edition/users-guide>. Accessed 20 May 2021.
12. 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. *Behav Res Methods* 2007; 39: 175–191. <https://doi.org/10.3758/BF03193146>.
13. Lima JEM, Palacios S, Wender MCO. Quality of Life in Menopausal Women: A Brazilian Portuguese Version of the Cervantes Scale. *Sci World J* 2012: 1–5. <https://doi.org/10.1100/2012/620519>.
14. Pérez-López FR, Fernández-Alonso AM, Pérez-Roncero G, Chedraui P, Monterrosa-Castro A, Llana P. Assessment of menopause-related symptoms in mid-aged women with the 10-item Cervantes Scale. *Maturitas* 2013; 76: 151–154. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2013.07.002>.
15. Coronado PJ, Borrego RS, Palacios S, Ruiz MA, Rejas J. Structural validity of a 16-item abridged version of the Cervantes Health-Related Quality of Life scale for menopause: the Cervantes Short-Form Scale. *Menopause* 2015; 22: 325–336. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000321>.
16. Coronado PJ, Sánchez-Borrego R, Ruiz MA, Baquedano L, Sánchez S, Argudo C, et al. Psychometric attributes of the Cervantes short-form questionnaire for measuring health-related quality of life in menopausal women. *Maturitas* 2016; 84: 55–62. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2015.10.013>.
17. Yellen SB, Cella D, Webster K, Blendowski C, Kaplan E. Measuring fatigue and other anemia-related symptoms with the Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) measurement system. *J Pain Symptom Manage* 1997; 13: 63–74. [https://doi.org/10.1016/S0885-3924\(96\)00274-6](https://doi.org/10.1016/S0885-3924(96)00274-6).
18. Ishikawa NM, Thuler LCS, Giglio AG, Baldotto CSR, Andrade CJC, Derchain SFM. Validation of the Portuguese version of Functional Assessment of Cancer Therapy-Fatigue (FACT-F) in Brazilian cancer patients. *Support Care Cancer* 2010; 18: 481–490. <https://doi.org/10.1007/s00520-009-0697-0>.

19. Zigmund AS, Snaith RP. The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983; 67: 361–370. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x>.
20. Botega NJ, Bio MR, Zomignani MA, Garcia Jr C, Pereira WAB. Transtornos do humor em enfermaria de clínica médica e validação de escala de medida (HAD) de ansiedade e depressão. *Rev Saúde Pública* 1995; 29: 359–363. <https://doi.org/10.1590/S0034-89101995000500004>.
21. Terwee CB, Bot SDM, de Boer MR, van der Windt DAWM, Knol DK, Dekker J, et al. Quality criteria were proposed for measurement properties of health status questionnaires. *J Clin Epidemiol* 2007; 60: 34–42. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2006.03.012>.
22. Fayers P, Machin D. *Quality of Life: The Assessment, Analysis and Interpretation of Patients-reported Outcomes*, 2nd ed. Chinchester, UK: John Willey & Sons, 2007.
23. Hutter N, Vogel B, Alexander T, Baumeister H, Helmes A, Bengel J. Are depression and anxiety determinants or indicators of quality of life in breast cancer patients? *Psychol Health Med* 2013; 18: 412–419. <https://doi.org/10.1080/13548506.2012.736624>.
24. Gupta A, Henry NL, Loprinzi CL. Management of Aromatase Inhibitor–Induced Musculoskeletal Symptoms. *JCO Oncol Pract* 2020; 16: 733–739. <https://doi.org/10.1200/OP.20.00113>.
25. Martino G, Catalano A, Agostino RM, Bellone F, Morabito N, Lasco CG, et al. Quality of life and psychological functioning in postmenopausal women undergoing aromatase inhibitor treatment for early breast cancer. *PLoS ONE* 2020; 15: e0230681. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0230681>.
26. Mendoza N, Molero F, Criado F, Cornellana MJ, González E. Sexual health after breast cancer: Recommendations from the Spanish Menopause Society, Federación Española de Sociedades de Sexología, Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria and Sociedad Española de Oncología Médica. *Maturitas* 2017; 105: 126–131. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2017.02.010>.
27. Mokhatri-Hesari P, Montazeri A. Health-related quality of life in breast cancer patients: review of reviews from 2008 to 2018. *Health Qual Life Outcomes* 2020; 18: 338. <https://doi.org/10.1186/s12955-020-01591-x>.
28. Biglia N, Bounous VE, D’Alonzo M, Ottino L, Tuninetti V, Robba E, et al. Vaginal Atrophy in Breast Cancer Survivors: Attitude and Approaches Among Oncologists. *Clin Breast Cancer* 2017; 17: 611–617. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2017.05.008>.
29. Davis SR, Lambrinoudaki I, Lumsden M, Mishra GD, Pal L, Rees M, et al. Menopause. *Nat Rev Dis Primer* 2015; 1: 15004. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.4>.
30. van de Grift TC, Mureau MAM, Negenborn VN, Dikmans REG, Bouman M-B, Mullender MG. Predictors of women’s sexual outcomes after implant-based breast reconstruction. *Psychooncology* 2020; 29: 1272–1279. <https://doi.org/10.1002/pon.5415>.
31. Hershman DL, Shao T, Kushi LH, Buono D, Tsai WY, Fehrenbacher L, et al. Early discontinuation and non-adherence to adjuvant hormonal therapy are associated with increased mortality in women with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 126: 529–537. <https://doi.org/10.1007/s10549-010-1132-4>.
32. Kidwell KM, Harte SE, Hayes DF, Storniolo AM, Carpenter J, Flockhart DA, et al. Patient-Reported Symptoms and Discontinuation of Adjuvant Aromatase Inhibitor Therapy. *Cancer* 2014; 120: 2403–2411. <https://doi.org/10.1002/cncr.28756>.

5 CONCLUSÕES

A partir das análises longitudinais conduzidas, foi possível concluir que houve melhora da QVRS (Artigos 1 e 2) e da FRC (Artigos 2) ao longo do tempo de uso de IA. Ainda que não tenha sido encontrada significância na causalidade entre FRC e 25(OH)D, destaca-se a unanimidade de inadequação quanto à recomendação de vitamina D dietética, baixos níveis séricos de 25(OH)D, presença de FRC e de sua associação com pior adiposidade corporal, além de prejuízos físicos, mentais e funcionais ligados à baixa concentração de 25(OH)D e à FRC (Artigo 2).

A validação das CS (Artigo 1), com destaque para a CS-31, vai ao encontro da necessidade de avaliar continuamente os efeitos adversos relacionados ao uso de IA e o impacto na QVRS, capacidade funcional e em outros desfechos relacionados à saúde, durante a terapia endócrina adjuvante. Acreditamos que o uso desse instrumento tem potencial para otimizar o tempo de atendimento, o prognóstico e a QVRS, uma vez que os profissionais de saúde poderiam focar nos efeitos adversos individuais e monitorar, por meio de resumos gráficos, a evolução desses efeitos após intervenções específicas.

6 PERSPECTIVAS

Como perspectiva, pretende-se realizar análises adicionais com o banco de dados da presente tese e elaborar artigos com os seguintes objetivos:

- Analisar o efeito da sintomatologia vasomotora sobre a depressão, ansiedade, incapacidade funcional e qualidade de vida relacionada a saúde em sobreviventes de CM durante terapia endócrina adjuvante.
- Analisar o perfil inflamatório de sobreviventes de CM por meio do *Dietary Inflammatory Index* (DII) e o impacto desse índice e de nutrientes anti-inflamatórios isoladamente sobre efeitos adversos da terapia endócrina adjuvante.
- Analisar o efeito da qualidade da dieta por meio do Índice da Qualidade da Dieta – Revisado (IQD-R) e da composição corporal na QVRS e nas complicações advindas do tratamento com IA em sobreviventes de CM.

A partir do banco de dados da presente tese, será realizado um estudo para investigar os efeitos dos diferentes padrões alimentares e do consumo de ultraprocessados sobre casos de depressão e ansiedade em sobreviventes de CM em terapia endócrina adjuvante. Esse estudo será realizado por uma aluna do doutorado do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da UFU.

Pretende-se elaborar artigos de revisão sistemática com os seguintes tópicos: Instrumentos destinados a avaliar QVRS e efeitos adversos do uso de IA; efeitos adversos do uso de IA e suas respectivas intervenções terapêuticas; manejo nutricional de efeitos adversos do uso de IA; e intervenção nutricional precoce para prevenir efeitos adversos do uso de IA.

Além disso, sugere-se um estudo com maior tamanho amostral de sobreviventes de CM em uso de IA, com aplicação da CS para análises psicométricas mais robustas. Ainda, poderia ser elaborado um aplicativo com a CS e realizado um estudo de intervenção para testar no serviço oncológico a aplicabilidade e eficácia do uso deste instrumento na investigação e manejo de efeitos adversos do uso de IA, contribuindo para adesão, persistência ao tratamento e melhor QVRS.

REFERÊNCIAS

- ACS. AMERICAN CANCER SOCIETY. **Breast Cancer Facts & Figures 2019-2020**. 2019. Disponível em: <<https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/breast-cancer-facts-figures.html>>. Acesso em: 21 abr. 2021.
- AHN, S. H. et al. Health-related quality of life in disease-free survivors of breast cancer with the general population. **Annals of Oncology**, v. 18, n. 1, p. 173–182, jan. 2007. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdl333>
- AL MAQBALI, M. et al. Quality assessment criteria: psychometric properties of measurement tools for cancer related fatigue. **Acta Oncologica**, v. 58, n. 9, p. 1286–1297, 2 set. 2019. <https://doi.org/10.1080/0284186X.2019.1622773>
- ALVES, L. C.; LEITE, I. DA C.; MACHADO, C. J. Conceituando e mensurando a incapacidade funcional da população idosa: uma revisão de literatura. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 13, p. 1199–1207, ago. 2008. <https://doi.org/10.1590/S1413-81232008000400016>
- ANAND, K.; NIRAVATH, P. Acupuncture and Vitamin D for the Management of Aromatase Inhibitor-Induced Arthralgia. **Current Oncology Reports**, v. 21, n. 6, p. 51, 17 abr. 2019. <https://doi.org/10.1007/s11912-019-0795-1>
- ANDERSON, K. N.; SCHWAB, R. B.; MARTINEZ, M. E. Reproductive Risk Factors and Breast Cancer Subtypes: A Review of the Literature. **Breast cancer research and treatment**, v. 144, n. 1, p. 1–10, fev. 2014. <https://doi.org/10.1007/s10549-014-2852-7>
- ANGLIN, R. E. S. et al. Vitamin D deficiency and depression in adults: systematic review and meta-analysis. **The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science**, v. 202, p. 100–107, fev. 2013. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.111.106666>
- ARMSTRONG, D. J. et al. Vitamin D deficiency is associated with anxiety and depression in fibromyalgia. **Clinical Rheumatology**, v. 26, n. 4, p. 551–554, abr. 2007. <https://doi.org/10.1007/s10067-006-0348-5>
- ARORA, A.; POTTER, J. F. Aromatase Inhibitors: Current Indications and Future Prospects for Treatment of Postmenopausal Breast Cancer: AROMATASE INHIBITORS IN LATE-LIFE BREAST CANCER. **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 52, n. 4, p. 611–616, abr. 2004. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2004.52171.x>
- ARUL VIJAYA VANI, S. et al. Effects of vitamin D and calcium supplementation on side effects profile in patients of breast cancer treated with letrozole. **Clinica Chimica Acta; International Journal of Clinical Chemistry**, v. 459, p. 53–56, 1 ago. 2016. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2016.05.020>
- BAUER, S. R. et al. Plasma vitamin D levels, menopause, and risk of breast cancer: dose-response meta-analysis of prospective studies. **Medicine**, v. 92, n. 3, p. 123–131, maio 2013. <https://doi.org/10.1097/MD.0b013e3182943bc2>
- BAUML, J. et al. Arthralgia among women taking aromatase inhibitors: is there a shared inflammatory mechanism with co-morbid fatigue and insomnia? **Breast Cancer Research: BCR**, v. 17, n. 1, p. 89, 2015. <https://doi.org/10.1186/s13058-015-0599-7>

BECKMANN, Y.; TÜRE, S.; DUMAN, S. U. Vitamin D deficiency and its association with fatigue and quality of life in multiple sclerosis patients. **The EPMA journal**, v. 11, n. 1, p. 65–72, mar. 2020. <https://doi.org/10.1007/s13167-019-00191-0>

BECKWÉE, D. et al. Prevalence of aromatase inhibitor-induced arthralgia in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. **Supportive Care in Cancer**, v. 25, n. 5, p. 1673–1686, maio 2017. <https://doi.org/10.1007/s00520-017-3613-z>

BERGER, A. M. et al. **NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Cancer-related Fatigue. Version 1.2021**. 2020. Disponível em: <<https://www.nccn.org/>>. Acesso em: 17 abr. 2021.

BERGEROT, C. D.; LAROS, J. A.; ARAUJO, T. C. C. F. DE. Avaliação de ansiedade e depressão em pacientes oncológicos: comparação psicométrica. **Psico-USF**, v. 19, p. 187–197, ago. 2014. <https://doi.org/10.1590/1413-82712014019002004>

BIČÍKOVÁ, M. et al. Vitamin D in Anxiety and Affective Disorders. **Physiological Research**, p. S101–S103, 29 out. 2015. <https://doi.org/10.33549/physiolres.933082>

BISCHOFF-FERRARI, H. A. et al. Higher 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with better lower-extremity function in both active and inactive persons aged > or =60 y. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 80, n. 3, p. 752–758, set. 2004. <https://doi.org/10.1093/ajcn/80.3.752>

BOONSTRA, A. et al. Arthralgia during aromatase inhibitor treatment in early breast cancer patients: prevalence, impact, and recognition by healthcare providers. **Cancer Nursing**, v. 36, n. 1, p. 52–59, fev. 2013. <https://doi.org/10.1097/NCC.0b013e31824a7e18>

BORREANI, C. et al. Aromatase Inhibitors in Postmenopausal Women with Hormone Receptor-Positive Breast Cancer: Profiles of Psychological Symptoms and Quality of Life in Different Patient Clusters. **Oncology**, v. 99, n. 2, p. 84–95, 2021. <https://doi.org/10.1159/000509651>

BORRIE, A. E.; KIM, R. B. Molecular basis of aromatase inhibitor associated arthralgia: known and potential candidate genes and associated biomarkers. **Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology**, v. 13, n. 2, p. 149–156, fev. 2017. <https://doi.org/10.1080/17425255.2017.1234605>

BOTEGA, N. J. et al. Transtornos do humor em enfermaria de clínica médica e validação de escala de medida (HAD) de ansiedade e depressão. **Revista de Saúde Pública**, v. 29, n. 5, p. 359–363, out. 1995. <https://doi.org/10.1590/S0034-89101995000500004>

BOWER, J. E. et al. Fatigue in Breast Cancer Survivors: Occurrence, Correlates, and Impact on Quality of Life. **Journal of Clinical Oncology**, v. 18, n. 4, p. 743–743, 14 fev. 2000. <https://doi.org/10.1200/JCO.2000.18.4.743>

BOWER, J. E. et al. Fatigue in long-term breast carcinoma survivors. **Cancer**, v. 106, n. 4, p. 751–758, 2006. <https://doi.org/10.1002/cncr.21671>

BOWER, J. E. et al. Fatigue and gene expression in human leukocytes: Increased NF-κB and decreased glucocorticoid signaling in breast cancer survivors with persistent fatigue. **Brain, behavior, and immunity**, v. 25, n. 1, p. 147–150, jan. 2011. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2010.09.010>

BOWER, J. E. Cancer-related fatigue: Mechanisms, risk factors, and treatments. **Nature reviews. Clinical oncology**, v. 11, n. 10, p. 597–609, out. 2014. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2014.127>

BROWN, L. F.; KROENKE, K. Cancer-Related Fatigue and Its Associations with Depression and Anxiety: A Systematic Review. **Psychosomatics**, v. 50, n. 5, p. 440–447, 2009. [https://doi.org/10.1016/S0033-3182\(09\)70835-7](https://doi.org/10.1016/S0033-3182(09)70835-7)

BRUCE, B.; FRIES, J. F. The Stanford Health Assessment Questionnaire: Dimensions and Practical Applications. **Health and Quality of Life Outcomes**, p. 6, 2003.

BRUCE, B.; FRIES, J. F. The Health Assessment Questionnaire (HAQ). **Clinical and Experimental Rheumatology**, v. 23, n. 5 Suppl 39, p. S14-18, out. 2005. PMID: 16273780

BUCHANAN, J. R. et al. The effect of endogenous estrogen fluctuation on metabolism of 25-hydroxyvitamin D. **Calcified Tissue International**, v. 39, n. 3, p. 139–144, maio 1986. <https://doi.org/10.1007/BF02555109>

BURSTEIN, H. J. Systemic Therapy for Estrogen Receptor–Positive, HER2-Negative Breast Cancer. **New England Journal of Medicine**, v. 383, n. 26, p. 2557–2570, 24 dez. 2020. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1307118>

CANCER (UK), N. C. C. FOR. **Complications of local treatment and menopausal symptoms**. [s.l.] National Collaborating Centre for Cancer (UK), 2009.

CASTEL, L. D. et al. Validity and reliability of the Patient-Reported Arthralgia Inventory: validation of a newly-developed survey instrument to measure arthralgia. **Patient Related Outcome Measures**, v. 6, p. 205–214, 28 jul. 2015. <https://doi.org/10.2147/PROM.S47997>

CASTILLO, L. et al. The stimulation of 25-hydroxyvitamin D3-1 α -hydroxylase by estrogen. **Archives of Biochemistry and Biophysics**, v. 179, n. 1, p. 211–217, fev. 1977. [https://doi.org/10.1016/0003-9861\(77\)90105-9](https://doi.org/10.1016/0003-9861(77)90105-9)

CELLA, D. F. et al. The Functional Assessment of Cancer Therapy scale: development and validation of the general measure. **Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology**, v. 11, n. 3, p. 570–579, mar. 1993. <https://doi.org/10.1200/JCO.1993.11.3.570>

CELLA, D.; FALLOWFIELD, L. J. Recognition and management of treatment-related side effects for breast cancer patients receiving adjuvant endocrine therapy. **Breast Cancer Research and Treatment**, v. 107, n. 2, p. 167–180, jan. 2008. <https://doi.org/10.1007/s10549-007-9548-1>

CHRISTAKOS, S. et al. Vitamin D: Metabolism, Molecular Mechanism of Action, and Pleiotropic Effects. **Physiological Reviews**, v. 96, n. 1, p. 365–408, jan. 2016. <https://doi.org/10.1152/physrev.00014.2015>

CHUNG, H.-K. et al. The association between serum 25-hydroxyvitamin D concentrations and depressive symptoms in Korean adults: findings from the fifth Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2010. **PLoS One**, v. 9, n. 6, p. e99185, 2014. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0099185>

CLARK, G. M.; OSBORNE, C. K.; MCGUIRE, W. L. Correlations between estrogen receptor, progesterone receptor, and patient characteristics in human breast cancer. **Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology**, v. 2, n. 10, p. 1102–1109, out. 1984. <https://doi.org/10.1200/JCO.1984.2.10.1102>

CONDORELLI, R.; VAZ-LUIS, I. Managing side effects in adjuvant endocrine therapy for breast cancer. **Expert Review of Anticancer Therapy**, v. 18, n. 11, p. 1101–1112, 2 nov. 2018.

<https://doi.org/10.1080/14737140.2018.1520096>

CORONADO, P. J. et al. Structural validity of a 16-item abridged version of the Cervantes Health-Related Quality of Life scale for menopause: the Cervantes Short-Form Scale. **Menopause**, v. 22, n. 3, p. 325–336, mar. 2015. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000321>

CORONADO, P. J. et al. Psychometric attributes of the Cervantes short-form questionnaire for measuring health-related quality of life in menopausal women. **Maturitas**, v. 84, p. 55–62, fev. 2016. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2015.10.013>

COUGHLIN, S. S. Epidemiology of Breast Cancer in Women. **Advances in Experimental Medicine and Biology**, v. 1152, p. 9–29, 2019. https://doi.org/10.1007/978-3-030-20301-6_2

CURIGLIANO, G. et al. De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017. **Annals of Oncology**, v. 28, n. 8, p. 1700–1712, ago. 2017. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx308>

CURT, G. A. et al. Impact of cancer-related fatigue on the lives of patients: new findings from the Fatigue Coalition. **The Oncologist**, v. 5, n. 5, p. 353–360, 2000. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.5-5-353>

DAHIR, M.; TRAVERS-GUSTAFSON, D. Breast cancer, aromatase inhibitor therapy, and sexual functioning: a pilot study of the effects of vaginal testosterone therapy. **Sexual Medicine**, v. 2, n. 1, p. 8–15, abr. 2014. <https://doi.org/10.1002/sm2.22>

DAVIS, S. R. et al. Menopause. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 1, n. 1, p. 15004, 17 dez. 2015. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.32>

DEROO, B. J.; KORACH, K. S. Estrogen receptors and human disease. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 116, n. 3, p. 561–570, 1 mar. 2006. <https://doi.org/10.1172/JCI27987>

DESANTIS, C. E. et al. Breast cancer statistics, 2019. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 69, n. 6, p. 438–451, 2019. <https://doi.org/10.3322/caac.21583>

DEV, R. et al. Preliminary Report: Vitamin D Deficiency in Advanced Cancer Patients with Symptoms of Fatigue or Anorexia. **The Oncologist**, v. 16, n. 11, p. 1637–1641, nov. 2011. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2011-0151>

DOBRYAKOVA, E. et al. The Dopamine Imbalance Hypothesis of Fatigue in Multiple Sclerosis and Other Neurological Disorders. **Frontiers in Neurology**, v. 6, p. 52, 12 mar. 2015. <https://doi.org/10.3389/fneur.2015.00052>

DOGAN-SANDER, E. et al. Inflammation and the Association of Vitamin D and Depressive Symptomatology. **Nutrients**, v. 13, n. 6, 1 jun. 2021. <https://doi.org/10.3390/nu13061972>

DROCOURT, L. et al. Expression of CYP3A4, CYP2B6, and CYP2C9 Is Regulated by the Vitamin D Receptor Pathway in Primary Human Hepatocytes *. **Journal of Biological Chemistry**, v. 277, n. 28, p. 25125–25132, 12 jul. 2002. <https://doi.org/10.1074/jbc.M201323200>

- DUSSO, A. S.; BROWN, A. J.; SLATOPOLSKY, E. Vitamin D. **American Journal of Physiology-Renal Physiology**, v. 289, n. 1, p. F8–F28, 1 jul. 2005. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00336.2004>
- EARL, K. E. et al. Vitamin D status in chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: a cohort study from the North-West of England. **BMJ Open**, v. 7, n. 11, p. e015296, 8 nov. 2017. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-015296>
- EID, A. et al. Vitamin D supplementation ameliorates severity of generalized anxiety disorder (GAD). **Metabolic Brain Disease**, v. 34, n. 6, p. 1781–1786, dez. 2019. <https://doi.org/10.1007/s11011-019-00486-1>
- ELLIS, S. D. et al. The role of vitamin D testing and replacement in fibromyalgia: a systematic literature review. **BMC rheumatology**, v. 2, p. 28, 5 out. 2018. <https://doi.org/10.1186/s41927-018-0035-6>
- ELLSWORTH, R. E. et al. Breast Cancer in the Personal Genomics Era. **Current Genomics**, v. 11, n. 3, p. 146–161, maio 2010. <https://doi.org/10.2174/138920210791110951>
- ELLULU, M. S. et al. Obesity and inflammation: the linking mechanism and the complications. **Archives of Medical Science: AMS**, v. 13, n. 4, p. 851–863, jun. 2017. <https://doi.org/10.5114/aoms.2016.58928>
- ENGBERG, I. et al. Fatigue in the general population- associations to age, sex, socioeconomic status, physical activity, sitting time and self-rated health: the northern Sweden MONICA study 2014. **BMC Public Health**, v. 17, 14 ago. 2017. <https://doi.org/10.1186/s12889-017-4623-y>
- EPPLEIN, M. et al. Quality of Life After Breast Cancer Diagnosis and Survival. **Journal of Clinical Oncology**, v. 29, n. 4, p. 406–412, 1 fev. 2011. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.30.6951>
- EYLES, D. W. et al. Distribution of the vitamin D receptor and 1 alpha-hydroxylase in human brain. **Journal of Chemical Neuroanatomy**, v. 29, n. 1, p. 21–30, jan. 2005. <https://doi.org/10.1016/j.jchemneu.2004.08.006>
- FABI, A. et al. Cancer-related fatigue: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis and treatment†. **Annals of Oncology**, v. 31, n. 6, p. 713–723, 1 jun. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.02.016>
- FERLAY, J. et al. **Global Cancer Observatory: Cancer Today**. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. 2020. Disponível em: <<https://gco.iarc.fr/today>>. Acesso em: 17 mar. 2021.
- FERRAZ, M. B. et al. Crosscultural reliability of the physical ability dimension of the health assessment questionnaire. **The Journal of Rheumatology**, v. 17, n. 6, p. 813–817, jun. 1990. PMID: 2388204
- FRIES, J. F. et al. Measurement of patient outcome in arthritis. **Arthritis and Rheumatism**, v. 23, n. 2, p. 137–145, fev. 1980. <https://doi.org/10.1002/art.1780230202>
- FRIKKE, J. et al. Changes in fatigue, barriers, and predictors towards physical activity in advanced cancer patients over a period of 12 months—a comparative study. **Supportive Care in Cancer**, v. 29, n. 9, p. 5127–5137, 2021. <https://doi.org/10.1007/s00520-021-06020-3>

- GALLAGHER, J. C.; RIGGS, B. L.; DELUCA, H. F. Effect of Estrogen on Calcium Absorption and Serum Vitamin D Metabolites in Postmenopausal Osteoporosis*. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 51, n. 6, p. 1359–1364, dez. 1980. <https://doi.org/10.1210/jcem-51-6-1359>
- GALLICCHIO, L. et al. Changes in bone biomarker concentrations and musculoskeletal symptoms among breast cancer patients initiating aromatase inhibitor therapy and women without a history of cancer. **Journal of bone and mineral research: the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research**, v. 27, n. 9, p. 1959–1966, set. 2012. <https://doi.org/10.1002/jbmr.1641>
- GARCION, E. et al. New clues about vitamin D functions in the nervous system. **Trends in Endocrinology & Metabolism**, v. 13, n. 3, p. 100–105, abr. 2002. [https://doi.org/10.1016/S1043-2760\(01\)00547-1](https://doi.org/10.1016/S1043-2760(01)00547-1)
- GARLAND, C. F. et al. The Role of Vitamin D in Cancer Prevention. **American Journal of Public Health**, v. 96, n. 2, p. 252–261, fev. 2006. <https://doi.org/10.2105/AJPH.2004.045260>
- GEISLER, J. et al. Influence of letrozole and anastrozole on total body aromatization and plasma estrogen levels in postmenopausal breast cancer patients evaluated in a randomized, cross-over study. **Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology**, v. 20, n. 3, p. 751–757, 1 fev. 2002. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.3.751>
- GERBER, L. H. et al. Factors predicting clinically significant fatigue in women following treatment for primary breast cancer. **Supportive Care in Cancer**, v. 19, n. 10, p. 1581–1591, 2011. <https://doi.org/10.1007/s00520-010-0986-7>
- GILAD, L. A. et al. Regulation of vitamin D receptor expression via estrogen-induced activation of the ERK 1/2 signaling pathway in colon and breast cancer cells. **Journal of Endocrinology**, v. 185, n. 3, p. 577–592, jun. 2005. <https://doi.org/10.1677/joe.1.05770>
- GLIKLICH, R. E.; LEAVY, M. B.; DREYER, N. A. **Registries for Evaluating Patient Outcomes: A User's Guide**. [s.l.] Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), 21 set. 2020. Disponível em: <<https://effectivehealthcare.ahrq.gov/products/registries-guide-4th-edition/users-guide>>. Acesso em: 21 mar. 2021. <https://doi.org/10.23970/AHRQEPREGISTRIES4>
- GOMES, T. L. N. et al. Phase angle is not associated with fatigue in cancer patients: the hydration impact. **European Journal of Clinical Nutrition**, v. 74, n. 9, p. 1369–1373, set. 2020. <https://doi.org/10.1038/s41430-020-0597-4>
- GOSS, P. E. et al. Extending Aromatase-Inhibitor Adjuvant Therapy to 10 Years. **New England Journal of Medicine**, v. 375, n. 3, p. 209–219, 21 jul. 2016. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1610719>
- GRADISHAR, W. J. et al. **Breast Cancer, Version 5.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®)**. 2021. Disponível em: <https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf>. Acesso em: 31 jul. 2021.
- GROUP, F.-N. B. W. **Glossary**. [s.l.] Food and Drug Administration (US), 2021.
- GROVES, N. J.; MCGRATH, J. J.; BURNE, T. H. J. Adult Vitamin D Deficiency and Adverse Brain Outcomes. In: **Vitamin D**. [s.l.] Elsevier, 2018. p. 1147–1158. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-809963-6.00115-2>

GUERRA, M. R. et al. Magnitude e variação da carga da mortalidade por câncer no Brasil e Unidades da Federação, 1990 e 2015. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 20, p. 102–115, maio 2017. <https://doi.org/10.1590/1980-5497201700050009>

HARBECK, N. et al. Breast cancer. **Nature Reviews. Disease Primers**, v. 5, n. 1, p. 66, 23 set. 2019. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0111-2>

HARBECK, N.; GNANT, M. Breast cancer. **The Lancet**, v. 389, n. 10074, p. 1134–1150, mar. 2017. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31891-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31891-8)

HASHEMI, S.-M. et al. Prevalence of anxiety among breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis. **Breast Cancer (Tokyo, Japan)**, v. 27, n. 2, p. 166–178, mar. 2020. <https://doi.org/10.1007/s12282-019-01031-9>

HASS, U.; HERPICH, C.; NORMAN, K. Anti-Inflammatory Diets and Fatigue. **Nutrients**, v. 11, n. 10, p. 2315, 30 set. 2019. <https://doi.org/10.3390/nu11102315>

HAVDAHL, A. et al. Investigating causality in the association between vitamin D status and self-reported tiredness. **Scientific Reports**, v. 9, 27 fev. 2019. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-39359-z>

HEER, E. et al. Global burden and trends in premenopausal and postmenopausal breast cancer: a population-based study. **The Lancet Global Health**, v. 8, n. 8, p. e1027–e1037, 1 ago. 2020. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(20\)30215-1](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30215-1)

HENRY, N. L. et al. Prospective characterization of musculoskeletal symptoms in early stage breast cancer patients treated with aromatase inhibitors. **Breast Cancer Research and Treatment**, v. 111, n. 2, p. 365–372, set. 2008. <https://doi.org/10.1007/s10549-007-9774-6>

HINES, S. L. et al. Breast cancer survivors and vitamin D: A review. **Nutrition**, v. 26, n. 3, p. 255–262, mar. 2010. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2009.08.020>

HOLICK, M. F. Vitamin D Deficiency. **New England Journal of Medicine**, v. 357, n. 3, p. 266–281, 19 jul. 2007. <https://doi.org/10.1056/NEJMra070553>

HOLICK, M. F. et al. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 96, n. 7, p. 1911–1930, 1 jul. 2011. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-0385>

INCA. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. **Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA, 2019. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil>>. Acesso em: 4 dez. 2020.

INGLIS, J. E. et al. Excess Body Weight and Cancer-Related Fatigue, Systemic Inflammation, and Serum Lipids in Breast Cancer Survivors. **Nutrition and Cancer**, p. 1–11, 19 ago. 2020.

IOM. INSTITUTE OF MEDICINE (US) - COMMITTEE TO REVIEW DIETARY REFERENCE INTAKES FOR VITAMIN D AND CALCIUM. **Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D**. Washington (DC): National Academies Press (US), 2011.

- ISHIKAWA, N. M. et al. Validation of the Portuguese version of Functional Assessment of Cancer Therapy-Fatigue (FACT-F) in Brazilian cancer patients. **Supportive Care in Cancer**, v. 18, n. 4, p. 481–490, abr. 2010. <https://doi.org/10.1007/s00520-009-0697-0>
- JACOBSEN, P. B.; DONOVAN, K. A.; WEITZNER, M. A. Distinguishing fatigue and depression in patients with cancer. **Seminars in Clinical Neuropsychiatry**, v. 8, n. 4, p. 229–240, out. 2003. PMID: 14613050
- JAMES, R. E. et al. Postmenopausal Serum Sex Steroids and Risk of Hormone Receptor–Positive and -Negative Breast Cancer: a Nested Case–Control Study. **Cancer Prevention Research**, v. 4, n. 10, p. 1626–1635, out. 2011. <http://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-11-0090>
- JAMES, S. L. et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. **The Lancet**, v. 392, n. 10159, p. 1789–1858, nov. 2018. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32279-7](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32279-7)
- JAVED, A.; LTEIF, A. Development of the Human Breast. **Seminars in Plastic Surgery**, v. 27, n. 1, p. 5–12, fev. 2013. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1343989>
- JEBB, S. A.; MOORE, M. S. Contribution of a sedentary lifestyle and inactivity to the etiology of overweight and obesity: current evidence and research issues. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v. 31, n. 11 Suppl, p. S534-541, nov. 1999. <https://doi.org/10.1097/00005768-199911001-00008>
- JESINGER, R. A. Breast Anatomy for the Interventionalist. **Techniques in Vascular and Interventional Radiology**, v. 17, n. 1, p. 3–9, mar. 2014. <https://doi.org/10.1053/j.tvir.2013.12.002>
- JORDE, R.; KUBIAK, J. No improvement in depressive symptoms by vitamin D supplementation: results from a randomised controlled trial. **Journal of Nutritional Science**, v. 7, p. e30, 2018. <https://doi.org/10.1017/jns.2018.19>
- KANEKO, I. et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D regulates expression of the tryptophan hydroxylase 2 and leptin genes: implication for behavioral influences of vitamin D. **FASEB journal: official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology**, v. 29, n. 9, p. 4023–4035, set. 2015. <https://doi.org/10.1096/fj.14-269811>
- KARTHIKAYAN, A. et al. Low serum 25-hydroxy vitamin D levels are associated with aggressive breast cancer variants and poor prognostic factors in patients with breast carcinoma. **Archives of Endocrinology and Metabolism**, v. 62, p. 452–459, ago. 2018. <https://doi.org/10.20945/2359-3997000000062>
- KAVIANI, M. et al. Effects of vitamin D supplementation on depression and some involved neurotransmitters. **Journal of Affective Disorders**, v. 269, p. 28–35, 15 maio 2020. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.03.029>
- KENNEL, K. A.; DRAKE, M. T. Vitamin D in the cancer patient. **Current opinion in supportive and palliative care**, v. 7, n. 3, p. 272–277, set. 2013. <https://doi.org/10.1097/SPC.0b013e3283640f74>
- KHAN, M. I. et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms in breast and renal cancer: Current state and future approaches. **International Journal of Oncology**, v. 44, n. 2, p. 349–363, 2 dez. 2013. <https://doi.org/10.3892/ijco.2013.2204>

- KHAN, Q. J. et al. Effect of vitamin D supplementation on serum 25-hydroxy vitamin D levels, joint pain, and fatigue in women starting adjuvant letrozole treatment for breast cancer. **Breast Cancer Research and Treatment**, v. 119, n. 1, p. 111–118, jan. 2010. <https://doi.org/10.1007/s10549-009-0495-x>
- KHAN, Q. J. et al. Randomized trial of vitamin D3 to prevent worsening of musculoskeletal symptoms in women with breast cancer receiving adjuvant letrozole. The VITAL trial. **Breast Cancer Research and Treatment**, v. 166, n. 2, p. 491–500, nov. 2017. <https://doi.org/10.1007/s10549-017-4429-8>
- KIDWELL, K. M. et al. Patient-Reported Symptoms and Discontinuation of Adjuvant Aromatase Inhibitor Therapy. **Cancer**, v. 120, n. 16, p. 2403–2411, 15 ago. 2014. <https://doi.org/10.1002/cncr.28756>
- KIM, Y.; JE, Y. Vitamin D intake, blood 25(OH)D levels, and breast cancer risk or mortality: a meta-analysis. **British Journal of Cancer**, v. 110, n. 11, p. 2772–2784, maio 2014. <https://doi.org/10.1038/bjc.2014.175>
- KRISHNAN, A. V.; SWAMI, S.; FELDMAN, D. The Potential Therapeutic Benefits of Vitamin D in the Treatment of Estrogen Receptor Positive Breast Cancer. **Steroids**, v. 77, n. 11, p. 1107–1112, set. 2012. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2012.06.005>
- KRUPP, L. B. Fatigue in Multiple Sclerosis. **CNS Drugs**, v. 17, n. 4, p. 225–234, 1 abr. 2003. <https://doi.org/10.2165/00023210-200317040-00002>
- KWAN, M. L. et al. Bone Health History in Breast Cancer Patients on Aromatase Inhibitors. **PLOS ONE**, v. 9, n. 10, p. e111477, 29 out. 2014. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0111477>
- LAPORTA, E.; WELSH, J. Modeling vitamin D actions in triple negative/basal-like breast cancer. **The Journal of steroid biochemistry and molecular biology**, v. 144PA, p. 65–73, out. 2014. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2013.10.022>
- LEVY, G.; LOWENSTEIN, L. Iatrogenic Menopause vs Spontaneous Menopause. **The Journal of Sexual Medicine**, v. 13, n. 9, p. 1285–1288, set. 2016. <https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2016.06.006>
- LIBUDA, L. et al. Vitamin D and the Risk of Depression: A Causal Relationship? Findings from a Mendelian Randomization Study. **Nutrients**, v. 11, n. 5, p. E1085, 16 maio 2019. <https://doi.org/10.3390/nu11051085>
- LIMA, J. E. M.; PALACIOS, S.; WENDER, M. C. O. Quality of Life in Menopausal Women: A Brazilian Portuguese Version of the Cervantes Scale. **The Scientific World Journal**, v. 2012, p. 1–5, 2012. <https://doi.org/10.1100/2012/620519>
- LOW, Y. L. et al. Multi-Variant Pathway Association Analysis Reveals the Importance of Genetic Determinants of Estrogen Metabolism in Breast and Endometrial Cancer Susceptibility. **PLOS Genetics**, v. 6, n. 7, p. e1001012, 1 jul. 2010. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1001012>
- MAASS, S. W. M. C. et al. The prevalence of long-term symptoms of depression and anxiety after breast cancer treatment: A systematic review. **Maturitas**, v. 82, n. 1, p. 100–108, set. 2015. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2015.04.010>
- MAASS, S. W. M. C. et al. Fatigue among Long-Term Breast Cancer Survivors: A Controlled Cross-Sectional Study. **Cancers**, v. 13, n. 6, 15 mar. 2021. <https://doi.org/10.3390/cancers13061301>

- MAO, H. et al. Prevalence and Risk Factors for Fatigue Among Breast Cancer Survivors on Aromatase Inhibitors. **European journal of cancer (Oxford, England: 1990)**, v. 101, p. 47–54, set. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.06.009>
- MARTIN, T. et al. The Relationship between Fatigue and Actigraphy-Derived Sleep and Rest–Activity Patterns in Cancer Survivors. **Current Oncology**, v. 28, n. 2, p. 1170–1182, 10 mar. 2021. <https://doi.org/10.3390/curroncol28020113>
- MARTINO, G. et al. Quality of life and psychological functioning in postmenopausal women undergoing aromatase inhibitor treatment for early breast cancer. **PLoS ONE**, v. 15, n. 3, 26 mar. 2020. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0230681>
- MAURER, T. et al. Tired of feeling tired – The role of circulating inflammatory biomarkers and long-term cancer related fatigue in breast cancer survivors. **The Breast: Official Journal of the European Society of Mastology**, v. 56, p. 103–109, 20 fev. 2021. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2021.02.008>
- MCCANN, J. C.; AMES, B. N. Is there convincing biological or behavioral evidence linking vitamin D deficiency to brain dysfunction? **The FASEB Journal**, v. 22, n. 4, p. 982–1001, abr. 2008. <https://doi.org/10.1096/fj.07-9326rev>
- MERCIECA-BEBBER, R. et al. The importance of patient-reported outcomes in clinical trials and strategies for future optimization. **Patient Related Outcome Measures**, v. 9, p. 353–367, 1 nov. 2018. <https://doi.org/10.2147/PROM.S156279>
- MOKHATRI-HESARI, P.; MONTAZERI, A. Health-related quality of life in breast cancer patients: review of reviews from 2008 to 2018. **Health and Quality of Life Outcomes**, v. 18, p. 338, 12 out. 2020. <https://doi.org/10.1186/s12955-020-01591-x>
- MOKKINK, L. B. et al. The COSMIN study reached international consensus on taxonomy, terminology, and definitions of measurement properties for health-related patient-reported outcomes. **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 63, n. 7, p. 737–745, jul. 2010. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2010.02.006>
- MONTELEONE, P. et al. Symptoms of menopause — global prevalence, physiology and implications. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 14, n. 4, p. 199–215, abr. 2018. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2017.180>
- MOREIRA, C. A. et al. Reference values of 25-hydroxyvitamin D revisited: a position statement from the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism (SBEM) and the Brazilian Society of Clinical Pathology/Laboratory Medicine (SBPC). **Archives of Endocrinology and Metabolism**, v. 64, p. 462–478, 5 jun. 2020. <https://doi.org/10.20945/2359-3997000000305>
- MURPHY, C. C. et al. Adherence to adjuvant hormonal therapy among breast cancer survivors in clinical practice: a systematic review. **Breast Cancer Research and Treatment**, v. 134, n. 2, p. 459–478, jul. 2012. <https://doi.org/10.1007/s10549-012-2114-5>
- NAP. NATIONAL ACADEMIES OF SCIENCES, ENGINEERING, AND MEDICINE. **Guiding Principles for Developing Dietary Reference Intakes Based on Chronic Disease**. Washington, DC: The National Academies Press. The 2017. Disponível em: <<https://www.nap.edu/download/24828>>. Acesso em: 8 maio. 2021.

- NAYERI, N. D. et al. The Effect of Complementary and Alternative Medicines on Quality of Life in Patients with Breast Cancer: A Systematic Review. **Indian Journal of Palliative Care**, v. 26, n. 1, p. 95–104, 2020. https://doi.org/10.4103/IJPC.IJPC_183_19
- NEEFJES, E. C. W. et al. Muscle mass as a target to reduce fatigue in patients with advanced cancer. **Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle**, v. 8, n. 4, p. 623–629, ago. 2017. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12199>
- NELSON, L. R.; BULUN, S. E. Estrogen production and action. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 45, n. 3, p. S116–S124, 1 set. 2001. <https://doi.org/10.1067/mjd.2001.117432>
- NGUYEN, J. et al. EORTC QLQ-BR23 and FACT-B for the assessment of quality of life in patients with breast cancer: a literature review. **Journal of Comparative Effectiveness Research**, v. 4, n. 2, p. 157–166, mar. 2015. <https://doi.org/10.2217/cer.14.76>
- NIRAVATH, P. Aromatase inhibitor-induced arthralgia: a review. **Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology**, v. 24, n. 6, p. 1443–1449, jun. 2013. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdt037>
- NIRAVATH, P. et al. Randomized controlled trial of high-dose versus standard-dose vitamin D3 for prevention of aromatase inhibitor-induced arthralgia. **Breast Cancer Research and Treatment**, v. 177, n. 2, p. 427–435, set. 2019. <https://doi.org/10.1007/s10549-019-05319-4>
- NOWAK, A. et al. Effect of vitamin D3 on self-perceived fatigue: A double-blind randomized placebo-controlled trial. **Medicine**, v. 95, n. 52, p. e5353, dez. 2016. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000005353>
- OKTEM, O. et al. Ovarian and Uterine Functions in Female Survivors of Childhood Cancers. **The Oncologist**, v. 23, n. 2, p. 214–224, fev. 2018. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2017-0201>
- PALACIOS, S. et al. Calidad de vida relacionada con la salud en la mujer española durante la perimenopausia y posmenopausia. Desarrollo y validación de la Escala Cervantes. **Medicina Clínica**, v. 122, n. 6, p. 205–211, jan. 2004. [https://doi.org/10.1016/S0025-7753\(04\)74198-6](https://doi.org/10.1016/S0025-7753(04)74198-6)
- PARK, J. et al. Health-related quality of life outcomes among breast cancer survivors. **Cancer**, v. 127, n. 7, p. 1114–1125, 1 abr. 2021. <https://doi.org/10.1002/cncr.33348>
- PENNISI, M. et al. Decrease in Serum Vitamin D Level of Older Patients with Fatigue. **Nutrients**, v. 11, n. 10, 20 out. 2019. <https://doi.org/10.3390/nu11102531>
- PÉREZ-LÓPEZ, F. R. et al. Assessment of menopause-related symptoms in mid-aged women with the 10-item Cervantes Scale. **Maturitas**, v. 76, n. 2, p. 151–154, out. 2013. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2013.07.002>
- POLAK, M. A. et al. Serum 25-Hydroxyvitamin D Concentrations and Depressive Symptoms among Young Adult Men and Women. **Nutrients**, v. 6, n. 11, p. 4720–4730, 28 out. 2014. <https://doi.org/10.3390/nu6114720>
- PRESLEY, C. J. et al. Functional Disability Among Older Versus Younger Adults With Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer. **JCO Oncology Practice**, v. 17, n. 6, p. e848–e858, 1 jun. 2021. <https://doi.org/10.1200/OP.20.01004>

PRIETO-ALHAMBRA, D. et al. Vitamin D threshold to prevent aromatase inhibitor-induced arthralgia: a prospective cohort study. **Breast Cancer Research and Treatment**, v. 125, n. 3, p. 869–878, fev. 2011. <https://doi.org/10.1007/s10549-010-1075-9>

QUINTEN, C. et al. Baseline quality of life as a prognostic indicator of survival: a meta-analysis of individual patient data from EORTC clinical trials. **The Lancet. Oncology**, v. 10, n. 9, p. 865–871, set. 2009. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(09\)70200-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(09)70200-1)

RAI, S. K. et al. Can self-perceived easy fatigability be a predictor of vitamin D deficiency in young Indian women? **Journal of Family Medicine and Primary Care**, v. 9, n. 2, p. 997–1002, fev. 2020. https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_862_19

REICH, M.; LESUR, A.; PERDRIZET-CHEVALLIER, C. Depression, quality of life and breast cancer: a review of the literature. **Breast Cancer Research and Treatment**, v. 110, n. 1, p. 9–17, 1 jul. 2008. <https://doi.org/10.1007/s10549-007-9706-5>

ROSENTHAL, T. C. et al. Fatigue: An Overview. **American Family Physician**, v. 78, n. 10, p. 1173–1179, 15 nov. 2008.

ROY, S. et al. Correction of Low Vitamin D Improves Fatigue: Effect of Correction of Low Vitamin D in Fatigue Study (EViDiF Study). **North American Journal of Medical Sciences**, v. 6, n. 8, p. 396–402, ago. 2014. <https://doi.org/10.4103/1947-2714.139291>

RUIZ-CASADO, A. et al. Cancer-related Fatigue in Breast Cancer Survivors: A Review. **Clinical Breast Cancer**, v. 21, n. 1, p. 10–25, fev. 2021. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2020.07.011>

SAAD, E. D. et al. Inibidores da aromatase no câncer de mama: da doença metastática ao tratamento adjuvante. **Rev. bras. cancerol**, p. 555–567, 2002. <https://doi.org/10.32635/2176-9745.RBC.2002v48n4.2169>

SALIGAN, L. N.; KIM, H. S. A systematic review of the association between immunogenomic markers and cancer-related fatigue. **Brain, Behavior, and Immunity**, v. 26, n. 6, p. 830–848, ago. 2012. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2012.05.004>

SAMBI, M. et al. Therapeutic Options for Metastatic Breast Cancer. **Advances in Experimental Medicine and Biology**, v. 1152, p. 131–172, 2019. https://doi.org/10.1007/978-3-030-20301-6_8

SCHELLEKENS, M. P. J. et al. Exploring the interconnectedness of fatigue, depression, anxiety and potential risk and protective factors in cancer patients: a network approach. **Journal of Behavioral Medicine**, v. 43, n. 4, p. 553–563, 2020. <https://doi.org/10.1007/s10865-019-00084-7>

SCHMIDT, M. E. et al. Determinants of long-term fatigue in breast cancer survivors: results of a prospective patient cohort study. **Psycho-Oncology**, v. 24, n. 1, p. 40–46, jan. 2015. <https://doi.org/10.1002/pon.3581>

SCHMIDT, M. E.; WISKEMANN, J.; STEINDORF, K. Quality of life, problems, and needs of disease-free breast cancer survivors 5 years after diagnosis. **Quality of Life Research**, v. 27, n. 8, p. 2077–2086, 1 ago. 2018. <https://doi.org/10.1007/s11136-018-1866-8>

SHAPIRO, A. C. et al. Randomized, blinded trial of vitamin D3 for treating aromatase inhibitor-associated musculoskeletal symptoms (AIMSS). **Breast Cancer Research and Treatment**, v. 155, n. 3, p. 501–512, fev. 2016. <https://doi.org/10.1007/s10549-016-3710-6>

SHINCHUK, L. M.; SHINCHUK, L.; HOLICK, M. F. Vitamin d and rehabilitation: improving functional outcomes. **Nutrition in Clinical Practice: Official Publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition**, v. 22, n. 3, p. 297–304, jun. 2007.

<https://doi.org/10.1177/0115426507022003297>

SIMPSON, R. U.; THOMAS, G. A.; ARNOLD, A. J. Identification of 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptors and activities in muscle. **The Journal of Biological Chemistry**, v. 260, n. 15, p. 8882–8891, 25 jul. 1985.

[https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(17\)39433-4](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(17)39433-4)

SINGER, O. et al. Hypovitaminosis D is a predictor of aromatase inhibitor musculoskeletal symptoms.

The Breast Journal, v. 20, n. 2, p. 174–179, abr. 2014. <https://doi.org/10.1111/tbj.12227>

SINHA, A. et al. Improving the Vitamin D Status of Vitamin D Deficient Adults Is Associated With Improved Mitochondrial Oxidative Function in Skeletal Muscle. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 98, n. 3, p. E509–E513, 1 mar. 2013.

<https://doi.org/10.1210/jc.2012-3592>

SMITH, I.; DOWSETT, M. Aromatase inhibitors in breast cancer. **The New England journal of medicine**, 2003.

<https://doi.org/10.1056/NEJMra023246>

SOKKA, T. Assessment of pain in rheumatic diseases. **Clinical and Experimental Rheumatology**, v. 23, n. 5 Suppl 39, p. S77-84, out. 2005.

SOUZA, A. C. DE et al. Propriedades psicométricas na avaliação de instrumentos: avaliação da confiabilidade e da validade. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 26, n. 3, p. 649–659, jul. 2017.

<https://doi.org/10.5123/S1679-49742017000300022>

STOLL, F.; AKLADIOS, C. Y.; MATHELIN, C. Vitamine D et cancer du sein: y a-t-il un lien? **Gynécologie Obstétrique & Fertilité**, v. 41, n. 4, p. 242–250, abr. 2013.

<https://doi.org/10.1016/j.gyobfe.2013.02.002>

TANAKA, Y.; CASTILLO, L.; DELUCA, H. F. Control of renal vitamin D hydroxylases in birds by sex hormones. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 73, n. 8, p. 2701–2705, ago. 1976.

<https://doi.org/10.1073/pnas.73.8.2701>

TENTI, S. et al. Aromatase Inhibitors—Induced Musculoskeletal Disorders: Current Knowledge on Clinical and Molecular Aspects. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 16, p. 5625, 6 ago. 2020.

<https://doi.org/10.3390/ijms21165625>

TERWEE, C. B. et al. Quality criteria were proposed for measurement properties of health status questionnaires. **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 60, n. 1, p. 34–42, jan. 2007.

<https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2006.03.012>

TSARAS, K. et al. Assessment of Depression and Anxiety in Breast Cancer Patients: Prevalence and Associated Factors. **Asian Pacific Journal of Cancer Prevention: APJCP**, v. 19, n. 6, p. 1661–1669, 2018.

<https://doi.org/10.22034/APJCP.2018.19.6.1661>

VAN BELLE, S. et al. Comparison of proposed diagnostic criteria with FACT-F and VAS for cancer-related fatigue: proposal for use as a screening tool. **Supportive Care in Cancer**, v. 13, n. 4, p. 246–254, abr. 2005.

<https://doi.org/10.1007/s00520-004-0734-y>

VAN HELLEMOND, I. E. G.; GEURTS, S. M. E.; TJAN-HEIJNEN, V. C. G. Current Status of Extended Adjuvant Endocrine Therapy in Early Stage Breast Cancer. **Current Treatment Options in Oncology**, v. 19, n. 5, 2018.

<https://doi.org/10.1007/s11864-018-0541-1>

VAN ROIJ, J. et al. Measuring health-related quality of life in patients with advanced cancer: a systematic review of self-administered measurement instruments. **Quality of Life Research**, v. 27, n. 8, p. 1937–1955, 1 ago. 2018. <https://doi.org/10.1007/s11136-018-1809-4>

VAZ-LUIS, I.; PARTRIDGE, A. H. Exogenous reproductive hormone use in breast cancer survivors and previvors. **Nature Reviews Clinical Oncology**, v. 15, n. 4, p. 249–261, abr. 2018. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2017.207>

VELLEKKATT, F.; MENON, V. Efficacy of vitamin D supplementation in major depression: A meta-analysis of randomized controlled trials. **Journal of Postgraduate Medicine**, v. 65, n. 2, p. 74–80, jun. 2019. https://doi.org/10.4103/jpgm.JPGM_571_17

VIETH, R. Why the minimum desirable serum 25-hydroxyvitamin D level should be 75 nmol/L (30 ng/ml). **Best Practice & Research. Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 25, n. 4, p. 681–691, ago. 2011. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2011.06.009>

VILLAGGIO, B.; SOLDANO, S.; CUTOLO, M. 1,25-dihydroxyvitamin D3 downregulates aromatase expression and inflammatory cytokines in human macrophages. **Clinical and Experimental Rheumatology**, v. 30, n. 6, p. 934–938, dez. 2012. PMID: 23253631

WCRF/AICR. **Continuous Update Project Expert Report 2018. Survivors of breast and other cancer.** World Cancer Research Fund/ American Institute for Cancer Research, , 2018. Disponível em: <<https://www.wcrf.org/diet-and-cancer/>>. Acesso em: 24 jul. 2021

WEBB, A. R.; KLINE, L.; HOLICK, M. F. Influence of Season and Latitude on the Cutaneous Synthesis of Vitamin D3: Exposure to Winter Sunlight in Boston and Edmonton Will Not Promote Vitamin D3 Synthesis in Human Skin*. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 67, n. 2, p. 373–378, 1 ago. 1988. <https://doi.org/10.1210/jcem-67-2-373>

WHITELEY, J. et al. The Impact of Menopausal Symptoms on Quality of Life, Productivity, and Economic Outcomes. **Journal of Women's Health**, v. 22, n. 11, p. 983–990, nov. 2013. <https://doi.org/10.1089/jwh.2012.3719>

WHO. **Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates.** Geneva: World Health Organization, 2017. Disponível em: <<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254610/WHO-MSD-MER-2017.2-eng.pdf>>. Acesso em: 21 maio. 2021.

WHO. WHO SCIENTIFIC GROUP ON RESEARCH ON THE MENOPAUSE IN THE 1990S (1994: GENEVA SWITZERLAND). **Research on the menopause in the 1990s: report of a WHO scientific group.** Geneva: World Health Organization, 1996. Disponível em: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/41841/WHO_TRS_866.pdf?sequence=1>. Acesso em: 20 jul. 2021.

YAMAMOTO, S. et al. Reduction of serotonin transporters of patients with chronic fatigue syndrome. **Neuroreport**, v. 15, n. 17, p. 2571–2574, 3 dez. 2004. <https://doi.org/10.1097/00001756-200412030-00002>

YELLEN, S. B. et al. Measuring fatigue and other anemia-related symptoms with the Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) measurement system. **J Pain Symptom Manage**, v. 13, p. 63–74, 1997. [https://doi.org/10.1016/S0885-3924\(96\)00274-6](https://doi.org/10.1016/S0885-3924(96)00274-6)

YI, J. C.; SYRJALA, K. L. Anxiety and Depression in Cancer Survivors. **The Medical clinics of North America**, v. 101, n. 6, p. 1099–1113, nov. 2017. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2017.06.005>

ZHU, C. et al. Vitamin D supplementation improves anxiety but not depression symptoms in patients with vitamin D deficiency. **Brain and Behavior**, v. 10, n. 11, p. e01760, 2020. <https://doi.org/10.1002/brb3.1760>

ZIGMOND, A. S.; SNAITH, R. P. The Hospital Anxiety and Depression Scale. **Acta Psychiatrica Scandinavica**, v. 67, n. 6, p. 361–370, jun. 1983. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x>

ANEXOS

ANEXO A – Comprovante de aprovação do projeto de pesquisa pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP).



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

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

Pesquisador: Yara Cristina de Paiva Maia

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 48367215.3.0000.5152

Instituição Proponente: Faculdade de Medicina

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.331.949

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

UBERLÂNDIA, 21 de Novembro de 2015

Assinado por:
Sandra Terezinha de Farias Furtado
(Coordenador)

Endereço: Av. João Naves de Ávila 2121- Bloco "1A", sala 224 - Campus Sta. Mônica
Bairro: Santa Mônica **CEP:** 38.408-144
UF: MG **Município:** UBERLÂNDIA
Telefone: (34)3239-4131 **Fax:** (34)3239-4335 **E-mail:** cep@propp.ufu.br

ANEXO B – FACIT-F (Versão 4)

Abaixo encontrará uma lista de afirmações que outras pessoas com a sua doença disseram ser importantes. **Faça um círculo ou marque um número por linha para indicar a sua resposta no que se refere aos últimos 7 dias.**

<u>BEM-ESTAR FÍSICO</u>		Nem um pouco	Um pouco	Mais ou menos	Muito	Muitis- simo
GP1	Estou sem energia	0	1	2	3	4
GP2	Fico enjoado/a.....	0	1	2	3	4
GP3	Por causa do meu estado físico, tenho dificuldade em atender às necessidades da minha família	0	1	2	3	4
GP4	Tenho dores	0	1	2	3	4
GP5	Sinto-me incomodado/a pelos efeitos secundários do tratamento	0	1	2	3	4
GP6	Sinto-me doente	0	1	2	3	4
GP7	Sinto-me forçado/a passar tempo deitado/a.....	0	1	2	3	4

<u>BEM-ESTAR SOCIAL/FAMILIAR</u>		Nem um pouco	Um pouco	Mais ou menos	Muito	Muitis- simo
GS1	Sinto que tenho uma boa relação com os meus amigos.....	0	1	2	3	4
GS2	Recebo apoio emocional da minha família.....	0	1	2	3	4
GS3	Recebo apoio dos meus amigos	0	1	2	3	4
GS4	A minha família aceita a minha doença.....	0	1	2	3	4
GS5	Estou satisfeito/a com a maneira como a minha família fala sobre a minha doença.....	0	1	2	3	4
GS6	Sinto-me próximo/a do/a meu/minha parceiro/a (ou da pessoa que me dá maior apoio).....	0	1	2	3	4
Q1	<i>Independentemente do seu nível a(c)tual de a(c)tividade sexual, por favor responda à pergunta a seguir. Se preferir não responder, assinale o quadrículo <input type="checkbox"/> e passe para a próxima se(c)ção.</i>					
GS7	Estou satisfeito/a com a minha vida sexual	0	1	2	3	4

Faça um círculo ou marque um número por linha para indicar a sua resposta no que se refere aos últimos 7 dias.

<u>BEM-ESTAR EMOCIONAL</u>		Nem um pouco	Um pouco	Mais ou menos	Muito	Muitís- simo
GE1	Sinto-me triste	0	1	2	3	4
GE2	Estou satisfeito/a com a maneira como enfrento a minha doença.....	0	1	2	3	4
GE3	Estou perdendo a esperança na luta contra a minha doença.....	0	1	2	3	4
GE4	Sinto-me nervoso/a.....	0	1	2	3	4
GE5	Estou preocupado/a com a ideia de morrer	0	1	2	3	4
GE6	Estou preocupado/a que o meu estado venha a piorar	0	1	2	3	4

<u>BEM-ESTAR FUNCIONAL</u>		Nem um pouco	Um pouco	Mais ou menos	Muito	Muitís- simo
GF1	Sou capaz de trabalhar (inclusive em casa).....	0	1	2	3	4
GF2	Sinto-me realizado/a com o meu trabalho (inclusive em casa).....	0	1	2	3	4
GF3	Sou capaz de sentir prazer em viver.....	0	1	2	3	4
GF4	Aceito a minha doença	0	1	2	3	4
GF5	Durmo bem.....	0	1	2	3	4
GF6	Gosto das coisas que normalmente faço para me divertir	0	1	2	3	4
GF7	Estou satisfeito/a com a qualidade da minha vida neste momento.....	0	1	2	3	4

Faça um círculo ou marque um número por linha para indicar a sua resposta no que se refere aos últimos 7 dias.

<u>PREOCUPAÇÕES ADICIONAIS</u>		Nem um pouco	Um pouco	Mais ou menos	Muito	Muitis- simo
HI 7	Sinto-me fatigado/a.....	0	1	2	3	4
HI 12	Sinto fraqueza generalizada.....	0	1	2	3	4
An 1	Sinto-me sem forças (sem vontade para nada).....	0	1	2	3	4
An 2	Sinto-me cansado/a.....	0	1	2	3	4
An 3	Tenho dificuldade em <u>começar</u> as coisas porque estou cansado/a.....	0	1	2	3	4
An 4	Tenho dificuldade em <u>acabar</u> as coisas porque estou cansado/a.....	0	1	2	3	4
An 5	Tenho energia.....	0	1	2	3	4
An 7	Sou capaz de fazer as minhas a(c)tividades habituais.....	0	1	2	3	4
An 8	Preciso (de) dormir durante o dia.....	0	1	2	3	4
An 12	Estou cansado/a demais para comer.....	0	1	2	3	4
An 14	Preciso de ajuda para fazer as minhas a(c)tividades habituais.....	0	1	2	3	4
An 15	Estou frustrado/a por estar cansado/a demais para fazer as coisas que quero.....	0	1	2	3	4
An 16	Tenho que limitar as minhas a(c)tividades sociais por estar cansado/a.....	0	1	2	3	4

ANEXO C – Hospital Anxiety Depression Scale (HADS)

Este questionário ajudará o seu médico a saber como você está se sentindo. Leia todas as frases. Marque com um "X" a resposta que melhor corresponder a como você tem se sentido na ÚLTIMA SEMANA. Não é preciso ficar pensando muito em cada questão. Neste questionário as respostas espontâneas têm mais valor do que aquelas em que se pensa muito.

Marque apenas uma resposta para cada pergunta.

A (1) Eu me sinto tenso ou contraído:

- 3 () A maior parte do tempo
- 2 () Boa parte do tempo
- 1 () De vez em quando
- 0 () Nunca

D (8) Eu estou lento para pensar e fazer as coisas:

- 3 () Quase sempre
- 2 () Muitas vezes
- 1 () De vez em quando
- 0 () Nunca

D (2) Eu ainda sinto gosto pelas mesmas coisas de antes:

- 0 () Sim, do mesmo jeito que antes
- 1 () Não tanto quanto antes
- 2 () Só um pouco
- 3 () Já não sinto mais prazer em nada

A (9) Eu tenho uma sensação ruim de medo, como um frio na barriga ou um aperto no estômago:

- 0 () Nunca
- 1 () De vez em quando
- 2 () Muitas vezes
- 3 () Quase sempre

A (3) Eu sinto uma espécie de medo, como se alguma coisa ruim fosse acontecer:

- 3 () Sim, e de um jeito muito forte
- 2 () Sim, mas não tão forte
- 1 () Um pouco, mas isso não me preocupa
- 0 () Não sinto nada disso

D (10) Eu perdi o interesse em cuidar da minha aparência:

- 3 () Completamente
- 2 () Não estou mais me cuidando como deveria
- 1 () Talvez não tanto quanto antes
- 0 () Me cuido do mesmo jeito que antes

D (4) Dou risada e me divirto quando vejo coisas engraçadas:

- 0 () Do mesmo jeito que antes
- 1 () Atualmente um pouco menos
- 2 () Atualmente bem menos
- 3 () Não consigo mais

A (11) Eu me sinto inquieto, como se eu não pudesse ficar parado em lugar nenhum:

- 3 () Sim, demais
- 2 () Bastante
- 1 () Um pouco
- 0 () Não me sinto assim

A (5) Estou com a cabeça cheia de preocupações:

- 3 () A maior parte do tempo
- 2 () Boa parte do tempo
- 1 () De vez em quando
- 0 () Raramente

D (12) Fico esperando animado as coisas boas que estão por vir:

- 0 () Do mesmo jeito que antes
- 1 () Um pouco menos do que antes
- 2 () Bem menos do que antes
- 3 () Quase nunca

D (6) Eu me sinto alegre:

- 0 () A maior parte do tempo
- 1 () Muitas vezes
- 2 () Poucas vezes
- 3 () Nunca

A (13) De repente, tenho a sensação de entrar em pânico:

- 3 () A quase todo momento
- 2 () Várias vezes
- 1 () De vez em quando
- 0 () Não sinto isso

A (7) Consigo ficar sentado a vontade e me sentir relaxado:

- 0 () Sim, quase sempre
- 1 () Muitas vezes
- 2 () Poucas vezes
- 3 () Nunca

D (14) Consigo sentir prazer quando assisto a um bom programa de televisão, de rádio ou quando leio alguma coisa:

- 0 () Quase sempre
- 1 () Várias vezes
- 2 () Poucas vezes
- 3 () Quase nunca

ANEXO D – Health Assessment Questionnaire (HAQ)

Descrição da categoria (score)					
Por favor, marque com um X a resposta que melhor descreve sua capacidade habitual		Sem dificuldade (0)	Pouca dificuldade (1)	Muita dificuldade (2)	Não consegue (3)
DURANTE A SEMANA PASSADA:					
1	1. Vestir-se (inclusive abotoar a camisa e amarrar os sapatos)				
	2. Lavar a cabeça e os cabelos				
2	3. Levantar-se de maneira reta de uma cadeira com encosto e sem os braços				
	4. Deitar-se e levantar-se da cama				
3	5. Cortar pedaços de carne				
	6. Levar até a boca um copo ou xícara cheios				
	7. Abrir uma caixa de leite comum				
4	8. Caminhar em lugares planos				
	9. Subir 5 degraus de escada				
5	10. Lavar e secar o corpo após o banho				
	11. Tomar banho de banheira ou agachar-se				
	12. Sentar-se e levantar-se de um vaso sanitário				
6	13. Levantar os braços e pegar um objeto de mais ou menos 2,5 quilos posicionado acima da cabeça				
	14. Curvar-se para pegar roupas no chão				
7	15. Abrir as portas de um carro				
	16. Abrir potes ou vidros que já tenham sido abertos				
	17. Abrir e fechar torneiras				
8	18. Fazer compras ou ir ao banco				
	19. Entrar e sair de um carro				
	20. Fazer tarefas como varrer ou cuidar do jardim				

ANEXO E – Escala Cervantes de qualidade de vida relacionada com a saúde

Por favor, leia atentamente cada uma das perguntas a seguir.
 Verificará que ao lado do 0 e do 5 aparecem umas palavras que representam as duas formas opostas de responder à pergunta. Além disso, entre o 0 e o 5 aparecem quatro divisões numeradas de 1 a 4. Responda às perguntas e marque com um X a divisão que considerar mais adequada, segundo o grau de concordância entre o que você pensa e sente e as respostas que lhe são propostas. Isto é, se estiver totalmente de acordo, marque o 5 e se estiver totalmente em desacordo marque o 0. Se não estiver totalmente de acordo ou desacordo, utilize as divisões intermediárias.
 Não pense demasiado nas respostas, nem leve muito tempo para respondê-las. Lembre-se de que não há respostas boas ou más, nem resposta com armadilhas, todas devem ser respondidas com sinceridade.
 Talvez considerará algumas perguntas demasiado pessoais; não se preocupe, lembre-se de que este questionário é completamente anônimo e confidencial.

1. Durante o dia, sinto que a cabeça vai doendo cada vez mais	Nunca	0	1	2	3	4	5	Todos os dias
2. Não aguento mais de tão nervosa que fico.	Nunca	0	1	2	3	4	5	Constantemente
3. De repente, sinto muito calor	Nunca	0	1	2	3	4	5	A todo momento
4. Meu interesse pelo sexo se mantém como sempre.	Muito menos	0	1	2	3	4	5	Igual ou mais
5. Não consigo dormir as horas necessárias.	Nunca me acontece	0	1	2	3	4	5	Constantemente
6. Tudo me aborrece, inclusive as coisas que antes me divertiam.	Não é verdade	0	1	2	3	4	5	É verdade
7. Sinto formigamentos nas mãos e nos pés.	Não, em absoluto	0	1	2	3	4	5	Insuportável
8. Considero-me feliz na minha relação de casal.	Nada	0	1	2	3	4	5	Completamente
9. De repente, sinto que começo a suar sem ter feito qualquer esforço.	Nunca	0	1	2	3	4	5	Constantemente
10. Perdi a capacidade de relaxar.	Não, em absoluto	0	1	2	3	4	5	Completamente
11. Mesmo que durma, não consigo descansar.	Nunca me acontece	0	1	2	3	4	5	Constantemente
12. Sinto como se as coisas girassem ao meu redor.	Nada	0	1	2	3	4	5	Muito
13. Meu papel como esposa ou companheira é ...	Nada importante	0	1	2	3	4	5	Muito importante
14. Creio estar retendo líquido, porque estou inchada.	Não, como sempre	0	1	2	3	4	5	Sim, muito mais

15. Estou satisfeita com minhas relações sexuais.	Nada	0	1	2	3	4	5	Completamente
16. Sinto que os músculos ou as articulações me doem.	Não, em absoluto	0	1	2	3	4	5	Dor insuportável
17. Creio que os demais estariam melhor sem mim.	Não, em absoluto	0	1	2	3	4	5	É verdade
18. Sinto medo de fazer esforços porque tenho perda de urina.	Não, em absoluto	0	1	2	3	4	5	Muito
19. Desde que me levanto já me sinto cansada.	Nada	0	1	2	3	4	5	Muito
20. Tenho saúde tão boa quanto qualquer pessoa da minha idade.	Não, em absoluto	0	1	2	3	4	5	Igual ou melhor
21. Tenho a sensação de que não sirvo para nada.	Nunca	0	1	2	3	4	5	A todo momento
22. Tenho relações sexuais tão frequentes quanto antes.	Muito menos	0	1	2	3	4	5	Igual ou mais
23. Sinto que o coração bate mais depressa e sem controle.	Nada	0	1	2	3	4	5	Muito
24. Às vezes penso que não me importaria estar morta.	Nunca	0	1	2	3	4	5	Constantemente
25. Minha saúde me causa problemas com as lides domésticas.	Em absoluto	0	1	2	3	4	5	Constantemente
26. Na minha relação de casal, sinto-me tratada de igual para igual.	Nunca	0	1	2	3	4	5	Sempre
27. Sinto ardência na vagina, como se estivesse demasiado seca.	Nada	0	1	2	3	4	5	Muito
28. Me sinto vazia.	Nunca	0	1	2	3	4	5	Sempre
29. Sinto calores sufocantes.	Nunca	0	1	2	3	4	5	A todo momento
30. Na minha vida o sexo é ...	Nada importante	0	1	2	3	4	5	Extremamente importante
31. Notei que tenho a pele mais seca.	Não, como sempre	0	1	2	3	4	5	Sim, muito mais

APÊNDICES

APÊNDICE A – Termo de consentimento livre e esclarecido.

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está sendo convidada para participar da pesquisa intitulada “**Associação entre os perfis nutricional, dietético e bioquímico 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, Kamila Pires de Carvalho e Isis Danyelle Dias Custódio.

Nesta pesquisa pretendemos avaliar os perfis nutricional, dietético e bioquímico 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 duas amostras de sangue periférico (10 mL), para avaliação de algumas substâncias relacionadas com inflamação corporal e aspectos genéticos, e para dosagem de vitamina D, cálcio e paratormônio, colesterol total e frações e triglicérides. 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 – Instrumento de coleta de dados, Questionário de Caracterização.

Preenchimento da equipe executora	Data: ___/___/___	Código da voluntária:
-----------------------------------	-------------------	-----------------------

QUESTIONÁRIO DE CARACTERIZAÇÃO

Siglas do Nome:	Prontuário:	Estação do ano:
Procedência:	Telefones atualizados:	
Estado conjugal atual: () casada () solteira () viúva () Desquit./Separ/Divorc.		
Renda Familiar: () nenhuma () até meio SM () de meio até 1 SM () 1 a 2 SM () 3 a 4 SM () > 4 SM		
INFORMAÇÕES SOBRE A DOENÇA E TRATAMENTOS		
Medicamentos em uso atualmente, inclusive suplementos (horário e dosagem):		
ANTECEDENTES PESSOAIS, HÁBITOS E PADRÃO ATUAL		
Tabagismo: () não () sim Cigarros/dia: Ex tabagista: () Abstém-se há: _____ Convive com fumante: () Não () Sim		
Etilismo: () não () sim - Tipo e quantidade: Ex etilista: () Abstém-se há:		
Atividade Física: () não () sim. Se sim, qual atividade: _____ Qual o tempo gasto para a prática da atividade física? _____		

Há quanto tempo pratica regularmente? _____

Frequência: () todos os dias - 5 a 7 dias () dia sim, dia não - 3 a 4 dias () Às vezes -2 dias ou menos () Nunca

Período de prática da atividade física? () manhã () tarde () noite

Expõe-se ao sol durante a prática da atividade física? () não () sim

Usa protetor solar todos os dias? () não () sim Se sim, qual o fator solar? _____

Aplica protetor solar para praticar a atividade física? () não () sim

Padrão intestinal: () normal () obstipado () incontinência () Diarreia

Alteração de peso nos últimos 6 meses: () nenhuma () aumentou () diminuiu

Alteração de _____ quilos.

Alteração na ingestão alimentar nos últimos meses? () nenhuma () aumentou

() diminuiu () Outra _____

Apresenta atualmente alguns desses sinais e sintomas:

() depressão () tontura () ondas de calor () queda de cabelos

() corrimento vaginal () prurido vaginal () osteoporose () dor nas articulações

() edema () náuseas () vômito () fadiga () diarreia

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

Foi orientada por algum profissional de saúde sobre alimentação saudável e balanceada?

() não () sim Quando? _____

Participa de algum projeto de pesquisa no Hospital? () não () sim Qual? _____

RECOMENDAÇÕES PARA O EXAME DE BIOIMPEDÂNCIA

- Ingerir 2 litros de líquido no dia anterior ao teste (cerca de 8 a 10 copos de água).
- Faça jejum de alimentos e bebidas nas 4 horas que antecedem o horário do exame.
- Não consuma bebidas alcóolicas dois dias antes do exame.
- Evite o consumo excessivo de alimentos ricos em cafeína (chocolates, chás escuros e café) nos dois dias anteriores ao dia do exame.
- No dia anterior ao exame não realize atividade física intensa e não tome sauna.
- Não estar no período menstrual.
- Evitar o uso de medicamentos diuréticos no dia anterior ao exame
- Urine pelo menos 30 minutos antes da realização do exame.

Data: _____

Horário: _____

AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA E DE COMPOSIÇÃO CORPORAL

Data da coleta de dados: ____/____/____

Medidas Antropométricas e de Composição Corporal

Peso	Altura	CQ	CC	CB	BIOIMPEDÂNCIA			
					Z	RC	AF	MLG

CQ - Circunferência do quadril; CC - Circunferência da cintura; CB - Circunferência do braço;
Z – Resistência; RC – Reactância; AF – Ângulo de Fase; MLG – Massa Livre de Gordura

APÊNDICE C – Formulário para aplicação de Recordatório Alimentar 24 horas.

Recordatório Alimentar 24 Horas

Código: _____ Data Avaliação: ___ / ___ / ___ **REC:**__

() Semana 1º Registro () Semana 2º Registro () Final de semana

Refeição	Alimentos/Preparações	Medida Caseira
Horário:		
Horário:		
Horário:		
Horário:		
Horário:		
Horário:		