



Universidade de Brasília

Faculdade de Ciências da Saúde

Programa de Pós Graduação em Nutrição Humana

***Status* de vitamina D, lactato desidrogenase, saúde musculoesquelética e toxicidade à quimioterapia em mulheres com câncer de mama inicial**

Thaís Muniz Montalvão Sousa

Brasília – Distrito Federal (DF), 2026

Thaís Muniz Montalvão Sousa

***Status* de vitamina D, lactato desidrogenase, saúde musculoesquelética e toxicidade à quimioterapia em mulheres com câncer de mama inicial**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Nutrição Humana do Departamento de Nutrição da Universidade de Brasília como requisito parcial à obtenção de título de Doutora em Nutrição Humana

Área de concentração: Nutrição e Saúde –
Dos Indivíduos Às Coletividades

Orientador: Dr. Ricardo Moreno Lima

Brasília - DF, 2026

Thaís Muniz Montalvão Sousa

***Status* de vitamina D, lactato desidrogenase, saúde musculoesquelética e toxicidade à quimioterapia em mulheres com câncer de mama inicial**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Nutrição Humana do Departamento de Nutrição da Universidade de Brasília como requisito parcial à obtenção de título de Doutora em Nutrição Humana

Área de concentração: Nutrição e Saúde – Dos Indivíduos às Coletividades

Banca examinadora:

Prof. Dr. Ricardo Moreno Lima

Faculdade de Educação Física – Universidade de Brasília

Orientador

Prof^a. Dr^a. Rosilene de Lima Pinheiro

Serviço de Educação e Informação Técnico-científica - Instituto Nacional de Câncer - Ministério da Saúde

Prof. Dr. Heitor Siqueira Ribeiro

Faculdade de Ciências da Saúde – Universidade Federal de Sergipe

Prof^a. Dr^a. Andrea Barreto Motoyama

Departamento de Farmácia - Faculdade de Ciências da Saúde – Universidade de Brasília

Prof^a. Dr^a. Nathália Marcolini Pelucio Pizato

Departamento de Nutrição - Faculdade de Ciências da Saúde – Universidade de Brasília

Suplemente

Dedico este trabalho à pessoa que mais sentiu as consequências dessa escolha e por quem tenho o mais profundo amor: Matheus!

AGRADECIMENTOS

A Deus, pela vida e por ser minha alegria e minha fortaleza em momentos desafiadores.

A todos os meus antepassados que disseram sim a tantas vidas até que eu tivesse a oportunidade de viver, inclusive meus pais Stela e Anderson que proporcionaram uma excelente educação formal, permitindo a fluidez da minha vida acadêmica.

À minha irmã Laila que sempre foi porto seguro e escuta ativa em todos os momentos, os alegres e os desafiadores.

Ao meu filho Matheus, mesmo com tão tenra idade, por aceitar minha ausência em alguns momentos e colaborar para que eu assistisse às aulas on-line e trabalhasse tanto neste trabalho.

Às pacientes que aceitaram participar do estudo e disponibilizaram valiosos dados para a melhor compreensão da importância e atuação da Nutrição Oncológica no câncer de mama.

Ao professor Ricardo Moreno Lima pela oportunidade de realizar este trabalho.

À Universidade de Brasília que tem sido minha segunda casa desde a graduação, que me proporcionou muitas oportunidades de crescimento profissional e pessoal e muitas amizades também para a vida toda.

Ao Hospital Universitário de Brasília que proporcionou o ambiente para realização da pesquisa, captação das pacientes e análise de exames bioquímicos.

Ao Laboratório de Análises Clínicas do Hospital Universitário de Brasília, o chefe na época da coleta de dados Reinaldo e a todos os funcionários que colaboraram imensamente para a coleta de dados e não mediram esforços para essa coleta mesmo em períodos desafiadores.

À chefe da Equipe Multiprofissional do Hospital Universitário de Brasília Vanessa de Menezes que colaborou com a minha disponibilidade em coletar os dados e escrever a tese, participar de congresso para apresentação de trabalho científico.

Aos colegas do Hospital Universitário de Brasília que compreenderam meu afastamento de diversas atividades nesse período.

Aos meus verdadeiros amigos que compreenderam minha ausência em tantos momentos nesses quatro anos.

A mim mesma pela resiliência imensa e por buscar Deus em todos os momentos dessa jornada.

RESUMO

Status de vitamina D, lactato desidrogenase, saúde musculoesquelética e toxicidade à quimioterapia em mulheres com câncer de mama inicial

Introdução: o câncer de mama é o tipo mais incidente em mulheres no Brasil e no mundo, com projeção de aumento expressivo nas próximas décadas. Parte desses casos está relacionada a fatores de risco modificáveis, como obesidade, sedentarismo e tabagismo, reforçando o papel de determinantes ambientais na carcinogênese mamária. Nesse contexto, a deficiência de vitamina D tem sido amplamente investigada, com evidências indicando elevada prevalência em mulheres com câncer de mama e associações com pior prognóstico, menor resposta ao tratamento e maior mortalidade. Além disso, níveis inadequados de vitamina D também podem comprometer a saúde musculoesquelética, contribuindo para o desenvolvimento da sarcopenia, condição caracterizada pela redução da força e da massa muscular, a qual tem sido associada à maior toxicidade da quimioterapia. Paralelamente, a lactato desidrogenase (LDH) emerge como um marcador tumoral com potencial valor prognóstico e preditivo de resposta terapêutica, entretanto sua relação com o *status* de vitamina D ainda é pouco explorada no câncer de mama.

Objetivos: avaliar a associação entre o *status* de vitamina D, componentes da sarcopenia e a LDH e investigar o impacto da saúde musculoesquelética, *status* de vitamina D e LDH na toxicidade do tratamento quimioterápico em mulheres com câncer de mama inicial.

Metodologia: foram conduzidos dois estudos observacionais: um transversal e o outro longitudinal, ambos unicêntricos, com mulheres entre 18 e 65 anos, diagnosticadas com câncer de mama em estágios I a III, antes do início do tratamento clínico. As participantes foram recrutadas na Unidade de Alta Complexidade em Oncologia e no ambulatório de mastologia do Hospital Universitário de Brasília, entre janeiro de 2023 e junho de 2024. Foram avaliados os níveis séricos de 25-hidroxivitamina D [25(OH)D] e de LDH, parâmetros antropométricos, composição corporal por absorptometria por dupla emissão de raios X (DEXA), força muscular por dinamometria manual e teste de sentar e levantar, e desempenho físico por meio do teste *Timed Up and Go* (TUG) e teste de caminhada. A sarcopenia foi classificada de acordo com os critérios do Consenso Europeu atualizado. Os dados de toxicidade à

quimioterapia foram coletados pelo período de seis meses em prontuário eletrônico, registrados pela equipe médica, conforme os Critérios Comuns de Terminologia para Eventos Adversos (CTCAE). As análises estatísticas incluíram testes bivariados e modelos multivariáveis, adotando nível de significância de 5%.

Resultados: Observou-se elevada prevalência de insuficiência de vitamina D (54,7%) (n=29/53). Não foram identificadas associações entre o *status* de vitamina D e sarcopenia ou seus componentes. Foi observada associação inversa significativa entre os níveis séricos de vitamina D e LDH ($r=-0,338$, $p=0,017$), mantida após ajuste para o estado menopausal ($\text{Exp}(B)=0,992$, IC95% 0,987-0,996, $p<0,001$). No estudo longitudinal (n=37), as toxicidades mais frequentes foram náuseas (43,24%), neuropatia periférica (43,24%) e astenia (29,72%). Maior massa muscular apendicular relativa associou-se a maior chance de náuseas (OR=3,96, IC95% 1,2-13,16, $p=0,024$) e náuseas/vômitos (OR=3,524, IC95% 1,109-11,199, $p=0,033$). Níveis mais elevados de vitamina D associaram-se de forma independente a menor chance de fadiga/astenia (OR=0,866, IC95% 0,754-0,995, $p=0,042$). Mulheres com menos de seis efeitos adversos apresentaram maior força absoluta ($p=0,008$), eram mais rápidas no TUG ($p=0,007$) e tinham maiores níveis séricos de vitamina D ($p=0,012$).

Conclusão: a insuficiência de vitamina D não esteve associada aos componentes da saúde musculoesquelética em mulheres com câncer de mama inicial antes de iniciar o tratamento clínico. Entretanto, esteve inversamente associada aos níveis séricos de LDH, um biomarcador emergente da atividade tumoral em oncologia. Em consonância com a literatura, componentes da sarcopenia - especificamente menor força muscular e pior desempenho no Time Up and Go - estiveram associados a múltiplos eventos adversos decorrentes da quimioterapia em mulheres com câncer de mama inicial ao longo de 6 meses de acompanhamento. Ademais, menores níveis de vitamina D também estiveram associados a maior número de eventos adversos. Esses achados reforçam a importância da avaliação nutricional e do *status* de vitamina D no manejo de mulheres com câncer de mama.

Palavras-chave: câncer de mama; vitamina D; lactato desidrogenase; sarcopenia; toxicidade da quimioterapia; composição corporal.

ABSTRACT

Vitamin D status, lactate dehydrogenase, musculoskeletal health, and chemotherapy toxicity in women with early breast cancer

Introduction: Breast cancer is the most common cancer among women worldwide, with projections of a substantial increase in incidence over the coming decades. A proportion of these cases is related to modifiable risk factors, such as obesity, physical inactivity, and smoking, highlighting the role of environmental determinants in breast carcinogenesis. In this context, vitamin D deficiency has been widely investigated, with evidence indicating a high prevalence among women with breast cancer and associations with poorer prognosis, reduced treatment response, and higher mortality. Additionally, inadequate vitamin D levels may impair musculoskeletal health, contributing to the development of sarcopenia—a condition characterized by reduced muscle mass and strength—which has been associated with increased chemotherapy toxicity. Furthermore, lactate dehydrogenase (LDH) has emerged as a tumor biomarker with potential prognostic and predictive value; however, its relationship with vitamin D status remains poorly explored in breast cancer.

Objective: To evaluate the association between vitamin D status, sarcopenia components, and LDH levels, and to investigate the impact of musculoskeletal health, vitamin D status, and LDH on chemotherapy-related toxicity in women with early breast cancer.

Methods: Two observational studies were conducted: one cross-sectional and one longitudinal, both single-center, including women aged 18 to 65 years diagnosed with stage I–III breast cancer prior to the initiation of clinical treatment. Participants were recruited at the High Complexity Oncology Unit and the mastology outpatient clinic of the University Hospital of Brasília between January 2023 and June 2024. Serum levels of 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D] and LDH were measured, along with anthropometric parameters, body composition assessed by dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA), muscle strength assessed by handgrip dynamometry and sit-to-stand test, and physical performance assessed using the Timed Up and Go (TUG) test and walking test. Sarcopenia was defined according to the updated European consensus criteria. Chemotherapy toxicity data were collected over a six-month period from electronic medical records, as recorded by the medical team, according to the

Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Statistical analyses included bivariate tests and multivariable models, adopting a significance level of 5%.

Results: A high prevalence of vitamin D insufficiency was observed in 54.7% of participants (29/53). No associations were found between vitamin D status and sarcopenia or its components. A significant inverse association was observed between serum vitamin D levels and LDH ($r = -0.338$, $p = 0.017$), which remained after adjustment for menopausal status ($\text{Exp}(B) = 0.992$; 95% CI: 0.987–0.996; $p < 0.001$). In the longitudinal study ($n = 37$), the most frequent toxicities were nausea (43.24%), peripheral neuropathy (43.24%), and asthenia (29.72%). Higher relative appendicular muscle mass was associated with increased odds of nausea (OR = 3.96; 95% CI: 1.20–13.16; $p = 0.024$) and nausea/vomiting (OR = 3.52; 95% CI: 1.11–11.20; $p = 0.033$). Higher vitamin D levels were independently associated with lower odds of fatigue/asthenia (OR = 0.866; 95% CI: 0.754–0.995; $p = 0.042$). Women with fewer than six adverse events had greater absolute muscle strength ($p = 0.008$), better performance in the TUG test ($p = 0.007$), and higher serum vitamin D levels ($p = 0.012$).

Conclusion: Vitamin D insufficiency was not associated with musculoskeletal health components in women with early breast cancer prior to treatment initiation. However, it was inversely associated with serum LDH levels, an emerging biomarker of tumor activity in oncology. Consistent with previous literature, sarcopenia components—particularly lower muscle strength and poorer performance in the Timed Up and Go test—were associated with multiple chemotherapy-related adverse events over six months of follow-up. Additionally, lower vitamin D levels were associated with a higher number of adverse events. These findings reinforce the importance of nutritional assessment and vitamin D status in the management of women with breast cancer.

Keywords: breast cancer; vitamin D; lactate dehydrogenase; sarcopenia; chemotherapy toxicity; body composition.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Mapa global do tipo de câncer mais incidente em 2022 em mulheres, exceto câncer de pele não melanoma. Fonte dos dados: Globocan 2022. Produção do mapa: Agência Internacional de Pesquisa em Câncer (International Agency for Research on Cancer – IARC), Organização Mundial da Saúde.

Figura 2 – Estimativa de distribuição dos três tipos de câncer mais incidentes (taxa ajustada) em mulheres por Unidade Federativa, Brasil, 2023–2025.

Figura 3 – Metabolismo da vitamina D: da síntese cutânea à regulação gênica, elaborada com a ferramenta BioRender.

Figura 4 – Efeito Warburg em células tumorais e os efeitos do lactato no microambiente tumoral, elaborada com a ferramenta BioRender.

Figura 5 – Definição, classificação e critérios diagnósticos da sarcopenia segundo o Consenso Europeu Revisado, elaborada com a ferramenta BioRender.

Figura 6 – Mecanismos envolvidos na sarcopenia e suas consequências em mulheres com câncer de mama submetidas ao tratamento oncológico, elaborada com a ferramenta BioRender

Figura 7 – Procedimentos realizados para avaliação da amostra.

Figura 8 - Algoritmo para triagem, avaliação, diagnóstico e detecção da severidade da sarcopenia, adaptado.

Figura 9 - Fluxograma da amostra dos estudos transversal e longitudinal.

Figura 10 - Associação entre vitamina D sérica e níveis de lactato desidrogenase em mulheres com câncer de mama inicial antes do tratamento clínico

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Estratégia PECO para formulação da pergunta de pesquisa do estudo transversal

Tabela 2 – Estratégia PECO para formulação da pergunta de pesquisa do estudo longitudinal

Tabela 3 – Classificação do status de vitamina D

Tabela 4 – Pontos de corte adotados para os componentes da sarcopenia

Tabela 5 – Características clínicas e demográficas das pacientes de acordo com o status de vitamina D

Tabela 6 – Características antropométricas, laboratoriais e saúde musculoesquelética de acordo com o status de vitamina D

Tabela 7 – Características antropométricas, laboratoriais e saúde musculoesquelética de acordo com o estado menopausal

Tabela 8 – Características do tratamento das mulheres que realizaram quimioterapia

Tabela 9 – Toxicidades reportadas durante a quimioterapia de mulheres com câncer de mama inicial

Tabela 10 – Características da composição corporal, saúde muscular e status de vitamina D conforme presença de neuropatia periférica

Tabela 11 – Características da composição corporal, saúde muscular e status de vitamina D conforme presença de náuseas

Tabela 12 – Características da composição corporal, saúde muscular e status de vitamina D conforme presença de astenia

Tabela 13 – Características da composição corporal, saúde muscular e status de vitamina D conforme presença de náuseas/vômitos

Tabela 14 – Características da composição corporal, saúde muscular e status de vitamina D conforme presença de fadiga/astenia

Tabela 15 – Características da composição corporal, saúde muscular e status de vitamina D conforme número de toxicidades

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

25(OH)D – 25-hidroxivitamina D

AC-T – Doxorrubicina e ciclofosfamida seguidas de paclitaxel

AGHUX – Aplicativo de Gestão para Hospitais Universitários

ASG – Avaliação Subjetiva Global

ASGPPP – Avaliação Subjetiva Global Produzida pelo Próprio Paciente

BMI – Body Mass Index (Índice de Massa Corporal)

CC – Circunferência da cintura

CDI – Carcinoma ductal invasivo

CLI – Carcinoma lobular invasivo

CT – Tomografia computadorizada

CTCAE – Common Terminology Criteria for Adverse Events

DEXA (DXA) – Absortometria por dupla emissão de raios X

DM – Diabetes mellitus

DMO – Densidade mineral óssea

EBSERH – Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares

ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group

ERK – Extracellular signal-regulated kinase

FEF – Faculdade de Educação Física

FPP – Força de preensão palmar

GLM – Generalized Linear Model (Modelo linear generalizado)

HAS – Hipertensão arterial sistêmica

HER2 – Human Epidermal Growth Factor Receptor 2

HIV – Vírus da Imunodeficiência Humana

HUB – Hospital Universitário de Brasília

IARC – International Agency for Research on Cancer

IC95% – Intervalo de confiança de 95%

IGES/DF – Instituto de Gestão Estratégica de Saúde do Distrito Federal

IMC – Índice de massa corporal

LDH – Lactato desidrogenase

MEK – Mitogen-activated protein kinase kinase

MMA – Massa magra apendicular

NAD⁺ – Nicotinamida adenina dinucleotídeo (forma oxidada)

OR – Odds ratio

PCR – Proteína C reativa

PECO – População, Exposição, Comparação e Outcome (Desfecho)

PI3K – Fosfatidilinositol 3-quinase

RM – Ressonância magnética

SARC-F – Strength, Assistance with walking, Rise from a chair, Climb stairs and Falls

SES/DF – Secretaria de Saúde do Distrito Federal

SPPB – Short Physical Performance Battery

SPSS – Statistical Package for the Social Sciences

STS 5 – Teste de sentar e levantar cinco vezes

TC – Tomografia computadorizada

TUG – Timed Up and Go

UNACON – Unidade de Alta Complexidade em Oncologia

UnB – Universidade de Brasília

WHO – World Health Organization

ESTRUTURA DA TESE

Esta tese está estruturada em três capítulos.

O **Capítulo 1** compreende a introdução, o referencial teórico, os objetivos e a metodologia do estudo, apresentando a contextualização do câncer de mama, a fundamentação teórica, o delineamento dos estudos e os procedimentos metodológicos adotados.

O **Capítulo 2** apresenta os resultados, a discussão e as conclusões, integrando os achados dos estudos transversal e longitudinal à luz da literatura científica, bem como as principais contribuições e implicações dos resultados.

O **Capítulo 3** reúne a produção científica decorrente desta tese, incluindo a apresentação de trabalho em congresso internacional relevante na área de nutrição e os artigos científicos relacionados ao tema, publicados em periódicos de impacto.

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1	18
1. INTRODUÇÃO	19
2. REFERENCIAL TEÓRICO	22
2.1 Câncer de mama.....	22
2.2 Vitamina D.....	31
2.3 Lactato desidrogenase	Erro! Indicador não definido.
2.4 Saúde musculoesquelética	46
2.5 Toxicidade da quimioterapia em câncer de mama.....	61
3. OBJETIVO.....	65
3.1 Objetivos gerais	65
3.2 Objetivos específicos	65
4. MATERIAIS E MÉTODOS.....	66
4.1 Delineamento do Estudo.....	66
4.2 Local e período do estudo.....	67
4.3 Amostra.....	68
4.4 Aspectos éticos	68
4.5 Avaliação do status de vitamina D e LDH	69
4.6 Triagem nutricional e antropometria.....	70
4.7 Avaliação da composição corporal.....	71
4.8 Densidade Mineral Óssea	71
4.9 Avaliação da força muscular	72
4.10 Avaliação do Desempenho Físico.....	73
4.11 Triagem, avaliação e severidade da sarcopenia	75
4.12 Pontos de corte dos componentes da sarcopenia	77
4.13 Informações sobre tratamento e toxicidade	77
4.14 Análise de dados.....	78
CAPÍTULO 2	81
5. RESULTADOS	82
5.1 Análise descritiva	82
5.2 Análise do grupo de status de vitamina D	83
5.3 Análise da toxicidade por quimioterapia.....	89

6. DISCUSSÃO	104
6.1 Estudo transversal	104
6.2 Estudo longitudinal	106
6.3 Pontos fortes e limitações	111
7. CONCLUSÃO.....	113
7.1 Implicações clínicas e sociais	113
CAPÍTULO 3.....	115
8. APRESENTAÇÃO DE TRABALHO EM CONGRESSO INTERNACIONAL	116
9. ARTIGOS PUBLICADOS	117
9.1 Artigo associação vitamina D e LDH.....	117
9.2 Artigo obesidade sarcopênica em câncer de mama	118
9.3 Artigo obesidade sarcopênica em idosas.....	119
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	120
APÊNDICES	143
ANEXOS	152

CAPÍTULO 1

Este capítulo apresenta a fundamentação teórica e metodológica que embasa o desenvolvimento desta tese. Inicialmente, é apresentada a introdução, contextualizando o tema e a relevância do estudo. Em seguida, é desenvolvido o referencial teórico, abordando os principais conceitos relacionados ao câncer de mama, à vitamina D, à lactato desidrogenase e à saúde musculoesquelética. Posteriormente, são explicitados os objetivos geral e específicos do trabalho. Por fim, são descritos os métodos adotados para a condução dos estudos, incluindo o delineamento, os procedimentos de coleta de dados, as variáveis de interesse e as estratégias de análise.

1. INTRODUÇÃO

O câncer de mama feminino é a segunda principal causa de incidência global de câncer em 2022 (1) com perspectiva de aumento superior a 40% até 2040 (2) e a quarta principal causa de mortalidade por câncer no mundo (1). No Brasil é o que mais acomete mulheres com 30,1% dos casos de câncer em mulheres (3,4). O câncer de mama pode ser classificado conforme seu tipo histológico, em que o carcinoma ductal invasivo e o carcinoma lobular invasivo correspondem a 82-90% dos casos (5) e quanto a imuno-histoquímica para receptores hormonais (ER, PR) e HER2, fundamental para a definição da terapia oncológica (6).

A carcinogênese mamária é uma série de eventos genéticos e ambientais que provocam a transformação das células saudáveis (7). Cerca de 20% de todos os cânceres de mama em todo mundo podem ser atribuídos aos fatores de risco modificáveis, como obesidade, sedentarismo (8) e tabagismo (9). Existe também uma associação entre deficiência de vitamina D e prevalência de câncer de mama, mostrada inicialmente em estudo de coorte (10) e, posteriormente, confirmada por estudos de revisão sistemática (11–13), em que a deficiência severa dessa vitamina representa 91% mais risco de desenvolver a doença que pessoas com suficiência (13). Essa associação já foi documentada em várias partes do mundo (14–16), inclusive no Brasil (17).

A vitamina D é um hormônio esteroide (18) produzido na pele com a radiação solar, formando a pré-vitamina D₃, isomerizada em colecalciferol (19), que também pode ser obtido por meio da dieta e de suplementos (20). Vários fatores podem alterar o *status* de vitamina D, como estação do ano, latitude, pigmentação da pele, Índice de Massa Corporal (IMC), idade, sexo, nível de atividade física, uso de suplementos de vitamina D, polimorfismos genéticos, uso de medicamentos e doenças crônicas (18,21–24). A vitamina D apresenta efeitos anti-tumorais (21), estudos pré-clínicos em câncer de mama já mostraram seu efeito em diminuir a proliferação celular, induzir apoptose e diminuir a invasão (25). Além disso, a vitamina D auxilia na redução da inflamação crônica (26) e no aumento dos efeitos anti-tumorais de antraciclinas (27) e de taxanos (28), quimioterápicos usados como primeira linha de tratamento para pacientes com câncer de mama tanto em estágio inicial, quanto metastático (29). A deficiência de vitamina D tem efeitos no tecido ósseo, por exemplo osteopenia e

osteoporose (24), bem como extraesqueléticos (18). Além da associação entre a deficiência de vitamina D e aumento da prevalência de câncer de mama (12), há também essa relação com pior resposta ao tratamento (30), redução do tempo de recorrência à distância (31) e aumento da mortalidade (32). Ademais, a deficiência de vitamina D a longo prazo pode induzir à ablação de VDR, à geração de espécies reativas de oxigênio (EROs) e, conseqüentemente, a efeitos deletérios sobre a função mitocondrial, o que leva à atrofia muscular elevada (33) e, assim, pode contribuir para o desenvolvimento da sarcopenia.

Essa associação entre baixos níveis de vitamina D e sarcopenia já foi demonstrada em idosos holandeses de ambos os sexos (34), adultos japoneses ≥ 40 anos (35), mulheres japonesas com artrite reumatóide (36), homens e mulheres taiwaneses diabéticos de 50 a 80 anos (37). Entretanto, essa relação em mulheres com câncer de mama ainda não foi relatada na literatura científica até o presente momento. Além disso, o próprio tratamento de câncer de mama promove uma redução da massa muscular (38), podendo contribuir para o desenvolvimento da sarcopenia. A quimioterapia induz estresse oxidativo, inclusive muscular, altera o equilíbrio do metabolismo muscular para o catabolismo e reduz a microvasculatura muscular por meio da antiangiogênese (39). Ademais, a hormonioterapia reduz a produção de estrogênio, reduzindo o estímulo para proliferação de células-tronco musculares (40).

A sarcopenia é um distúrbio muscular esquelético progressivo e generalizado (41). Os principais consensos mundiais incluem o comprometimento de força muscular e de quantidade de massa muscular para seu diagnóstico (41,42). Mesmo assim, muitos estudos em mulheres com câncer de mama consideraram apenas a quantidade de massa muscular para a definição de sarcopenia. Nesse contexto, a baixa quantidade de massa muscular já foi associada à toxicidade por quimioterapia em mulheres com câncer de mama inicial (43,44) e metastático (45) e à mortalidade (46), o que mostra a importância da prevenção ou diagnóstico precoce e tratamento da sarcopenia em mulheres com câncer de mama antes de iniciarem o tratamento clínico. Por outro lado, maior força de preensão da mão direita já foi associada a um tempo de sobrevivência prolongado em pacientes com câncer de mama (47), indicando que componentes da sarcopenia, como força muscular, podem ter valor prognóstico em câncer de mama. Nesse sentido, em câncer de mama existem marcadores com

potencial prognóstico, como *status* de vitamina D e componentes da sarcopenia. Além desses, também emerge com valor prognóstico a lactato desidrogenase (LDH).

A LDH é uma enzima redox composta por quatro cadeias peptídicas, que existe em duas formas: LDH A (converte piruvato em lactato) e LDH B (converte lactato em piruvato) (48). A LDH tem um papel crucial na reprogramação metabólica das células tumorais (48), em que ocorre o efeito Warburg ou glicólise aeróbica (49). A superexpressão da LDH A está correlacionada com o início, desenvolvimento, invasão, angiogênese e metástase do câncer (48) e com sua quimiorresistência (49). Em câncer de mama já foi demonstrado que alto nível sérico de LDH teve efeito em pior sobrevida, podendo atuar como fator prognóstico para esse tipo de tumor (50), além de impactar também na resposta à quimioterapia (51). Estudos pré-clínicos mostram que a inibição de LDH A tem efeitos anti-tumorais por neutralizar o Efeito Warburg, inclusive em câncer de mama (48). Essa inibição de LDH por meio da vitamina D já foi observada em estudos de cultura de células e modelos animais em câncer de próstata e colonretal (52–54). Também já foi verificada uma correlação negativa entre vitamina D e LDH em pacientes com melanoma (55), porém, essa associação nunca foi estudada em câncer de mama.

Dessa forma, o *status* de vitamina D e os níveis séricos de LDH podem influenciar na resposta ao tratamento do câncer de mama (30,51) e a quantidade de massa muscular pode impactar na toxicidade da quimioterapia nessas mulheres (43–45). Entretanto, as doses de quimioterapia geralmente são determinadas usando a área de superfície corporal, método que desconsidera a composição corporal, fator que pode contribuir para a variação na toxicidade relacionada ao tratamento (56), além de muitos outros. Porém, esses fatores de risco para a toxicidade mostrados na literatura provêm de estudos heterogêneos em termos metodológicos, características demográficas e região geográfica (57). Por outro lado, é importante conhecer esses fatores para minimizar os efeitos adversos da quimioterapia e favorecer o sucesso do tratamento.

Diante do exposto, há lacunas na literatura referentes à associação entre *status* de vitamina D e sarcopenia em mulheres com câncer de mama inicial, correlação inversa entre vitamina D e LDH e fatores de risco para toxicidade por quimioterapia nessa população.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.2.1 Câncer de mama

O câncer de mama feminino é a segunda principal causa de incidência global de câncer em 2022, com estimativa de 2,3 milhões de novos casos, abarcando 11,6% de todos os casos de câncer (1) e espera-se que esse número aumente para mais de 40% até 2040 (2). Essa doença é a quarta principal causa de mortalidade por câncer no mundo, com 666000 mortes, representando 6,9% de todas as mortes por câncer (1). É o tipo de câncer mais frequentemente diagnosticado em mulheres em 157 de um total de 185 países (Figura 1), com França, Austrália e Nova Zelândia liderando as taxas de incidência e é a causa mais frequente de morte por câncer em mulheres em 112 países, com Fiji, África Ocidental e Micronésia/Polinésia liderando as taxas de mortalidade(1). Sua incidência global tem aumento anual de 3,1%, devido ao crescimento populacional e ao envelhecimento(58). A incidência de câncer de mama excede em muito a de outros tipos de câncer no mundo, tanto em países com alto ou muito alto Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) (54,1 para cada 100000 habitantes) quanto em países com médio ou baixo IDH (30,8 para cada 100000 habitantes) (1). Há uma maior incidência em regiões do mundo com maior renda, com melhor acesso à detecção e tratamento precoce e melhor prognóstico do que em regiões de baixa renda que juntamente com regiões de média renda, o câncer de mama é mais frequentemente diagnosticado em estágios tardios e, assim, com menor sobrevida (1,59). O número absoluto de casos de câncer de mama está aumentando em muitos países em desenvolvimento devido ao crescimento populacional e à adoção de estilo de vida ocidental (60). No Brasil, o câncer de mama feminina é o que mais acomete as mulheres, com 30,1% dos casos de câncer em mulheres e incidência de 41,89 por 100.000 habitantes (3,4). Essa predominância do câncer de mama ocorre em todas as regiões geográficas do país e na maioria das Unidades Federativas (exceto Amazonas e Amapá) e no Distrito Federal (4), conforme observa-se na Figura 2.

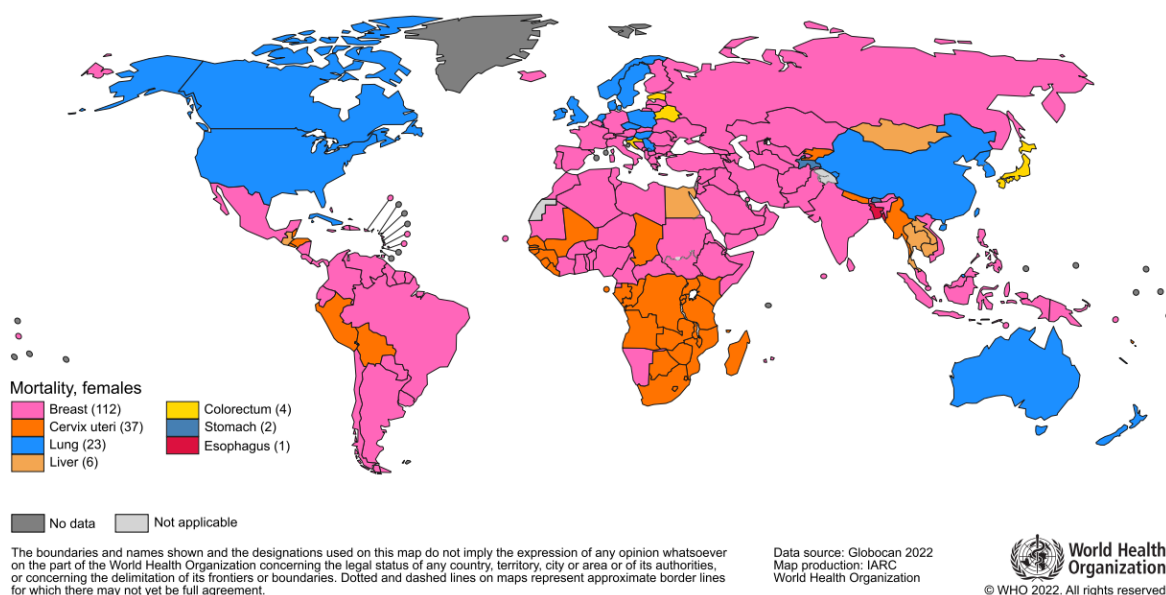


Figura 1 - Mapa global do tipo de câncer mais incidente em 2022 em mulheres, exceto câncer de pele não melanoma. Fonte dos dados: Globocan 2022, produção do mapa: Agência Internacional de Pesquisa em Câncer (International Agency for Research on Cancer) - IARC, Organização Mundial de Saúde(1).



Figura 2 - Estimativa de distribuição dos 3 tipos de câncer mais incidentes (taxa ajustada) em mulheres por Unidade Federativa, 2023-2025 (4)

A carcinogênese mamária é uma série de eventos genéticos e ambientais que provocam a transformação de células saudáveis por meio das etapas de hiperplasia, alteração pré-maligna e carcinoma *in situ* (7). O acúmulo de alterações genômicas são causadas por mutações na linha germinativa (herdadas) e a subsequente mutação somática (não herdada), causada por vários fatores ambientais ou exposição a fatores estrogênicos elevados (61). O acúmulo clonal de células leva à hiperplasia celular. Durante a fase de promoção, há estímulo à proliferação celular por meio de fatores de crescimento autócrinos ou provenientes do recrutamento de células inflamatórias e estromais, expandindo os clones mutados e desenvolvendo mecanismos para o escape do sistema imunológico (62). Essas alterações carcinogênicas acumulativas provenientes de instabilidade genômica e fatores externos resultam em lesões precursoras (63). Danos ao DNA ou mutações excedem o limite da autorreparação, contribuindo para a formação do câncer *in situ*, em que as células patológicas ainda não invadiram os tecidos circundantes. As alterações genéticas e interações com o microambiente tumoral facilitam a aquisição de propriedades invasivas e metastáticas, processo de transição do câncer *in situ* para o invasivo (9). No processo de evolução do tumor, a perda do número de cópias de DNA, a repressão do transcrito, o silenciamento epigenético e a duplicação de todo o genoma são diferentes maneiras pelas quais as células malignas adquirem habilidades adaptativas e evasão imunológica (64,65). As células acumulam alterações deletérias irreversíveis para sobreviver na seleção purificadora da evolução da linha germinativa humana (removendo variações genéticas deletérias (66).

De acordo com a última edição de classificação da Organização Mundial de Saúde (OMS), os carcinomas de mama estão divididos em 19 subtipos principais, incluindo carcinomas invasivos de nenhum tipo especial e carcinomas de tipo especial (5). Os tipos histológicos mais frequentes são os de nenhum tipo especial: o carcinoma ductal invasivo, corresponde de 70 a 75% dos tumores de mama, e o carcinoma lobular invasivo, corresponde de 12 a 15%, e suas versões pré-invasivas: carcinoma ductal *in situ* e carcinoma lobular *in situ*. Os tipos especiais, como tubular, cribiforme, mucinoso, carcinoma lobular pleiomórfico, carcinoma metaplásico de alto grau, carcinoma micropapilar correspondem a 0,5 a 5% dos tumores de mama (5,6,67). Os carcinomas mamários inflamatórios, bilaterais e não sincrônicos são agora reconhecidos como apresentações clínicas distintas ao invés de subtipos

especiais (5). As descrições patológicas também devem incluir o tipo histológico, o grau histológico, a avaliação imuno-histoquímica do status do receptor hormonal (HR), status do receptor de estrogênio-ER e status do receptor de progesterona-PR, expressão do receptor do fator de crescimento epidérmico humano-2 (HER2) ou amplificação do gene HER2 e Ki67(68,69). O grau histológico do tumor reflete a agressividade potencial do câncer de mama e é um fator prognóstico. A definição desse grau leva em consideração número de mitoses, variação do tamanho e forma nuclear entre as células e a proporção de células cancerígenas que estão em formação de túbulos (6). O ki67 é utilizado para determinar a proliferação e a quimiossensibilidade, em que menos de 15% desse índice é considerado baixa proliferação e, mais de 30%, alta proliferação (6).

Assim, o câncer de mama pode ser classificado em três subgrupos com base nos resultados de coloração imuno-histoquímica para ER, PR e HER2 para avaliação prognóstica adicional e tomada de decisão clínica: a) HR positivo e HER2 negativo (corresponde a cerca de 70% dos casos), b) HER2 positivo (corresponde a cerca de 15 a 20% dos casos) e c) triplo negativo, HR negativo e HER2 negativo (corresponde a cerca de 15% dos casos) (68,69). Entretanto, na prática clínica, os resultados imunohistoquímicos são frequentemente usados para definir quatro subtipos moleculares: a) luminal A, ER e/ou PR positivos fortemente expressos e HER2 negativo, baixo grau, baixo índice de proliferação ki67, melhor prognóstico e melhor resposta à terapia hormonal; b) luminal B, ER e/ou PR positivos, porém com menor expressão que o luminal A, HER2 positivo ou negativo, alto grau, níveis mais altos de ki67, indicando crescimento celular mais rápido, podem ser tratados com terapia hormonal e quimioterapia, prognóstico intermediário; c) HER2 puro ou não luminal, ER e PR negativos e altos níveis de HER2, que são frequentemente mais agressivos, mas podem se beneficiar de terapias direcionadas ao HER2, prognóstico intermediário; d) triplo negativo, ER, PR e HER2 negativos, alto grau, com maior risco de recorrência e pior prognóstico)(6,9).

A sinalização HER2 ativa a proliferação, a sobrevivência celular, a metástase e a adesão por meio de diferentes vias metabólicas(6). O estrogênio é claramente um promotor de câncer de mama, por meio da sua ligação ao receptor de estrogênio no núcleo da célula. Os hormônios estimulam o desenvolvimento das mamas durante a puberdade, os ciclos menstruais e a gravidez. Durante os ciclos menstruais, um

desequilíbrio entre progesterona e estrogênio aumenta a proliferação celular e pode causar acúmulo de danos ao ácido desoxirribonucleico (DNA). Esse acúmulo de danos a cada ciclo pode provocar mutações em células pré-malignas e depois, em malignas. Nessa fase, o estrogênio estimula o crescimento das células malignas e de células estromais que apoiam o desenvolvimento do tumor (70). Após a ligação do estrogênio, o ER modula a transcrição de genes, controlando a expressão gênica (71). O ER também pode interagir diretamente com outras proteínas, incluindo as envolvidas nas vias de sinalização do crescimento, que amplifica a transcrição de genes essenciais para a expansão celular e a resistência à apoptose (72).

No microambiente do câncer de mama predominam fibroblastos associados ao câncer, além de linfócitos, macrófagos, células de linhagem mieloide, que desempenham papéis predominantemente em reações imunológicas (73). Nos estágios iniciais de desenvolvimento tumoral, o microambiente imunológico suprime a proliferação tumoral por meio de citocinas produzidas por células T CD8⁺ e CD4⁺ ativadas (74). Porém, quando o tumor se torna agressivo, as células tumorais expressam moduladores de ponto de verificação imunológico para suprimir a resposta imunológica, como a proteína 4 associada linfócitos T citotóxicos e o ligante 1 da morte celular programada (74).

O conhecimento dos subtipos moleculares são fatores preditivos indispensáveis para a tomada de decisão sobre a terapia do câncer de mama (6). A recorrência ou recidiva e a sobrevida livre de doença são medidas após a conclusão do tratamento inicial. Os tumores luminais A tendem a recidivar tardiamente (após 5 anos da primeira apresentação) e têm tropismo para ossos e linfonodos, assim como os luminais B HER2⁻ (75). Os triplo-negativos são propensos a recorrência mais precoce (de 2 a 3 anos após a primeira apresentação) e tendem a formar metástases viscerais pulmonares e cerebrais. Tumores HER2⁺ tendem a formar metástases cerebrais (6).

O sistema mais utilizado para o estadiamento do câncer de mama é o *Tumor-Node-Metastasis* (TNM)(76,77). Esse sistema fornece informações sobre a extensão do câncer no local primário (T), nos gânglios linfáticos regionais (N) e disseminação para locais metastáticos distantes (M) (77). A combinação de TNM cria cinco estágios de 0 a IV, de modo a resumir informações sobre a extensão da doença, em que o estágio 0 significa carcinoma *in situ* e o IV indica metástase à distância (76,77). Nesse

sistema, podem ser usados prefixos para indicar avaliação clínica (c) e patológica (p), para indicar terapia sistêmica prévia (y) ou recorrência locorregional (r) (77).

Cerca de 10% dos cânceres de mama são hereditários e estão associados a uma história familiar, em que o risco relativo para indivíduos com parentes de primeiro grau com esse diagnóstico chega a três (77). Essa predisposição hereditária ao câncer de mama baseia-se em uma mutação germinativa identificada em um alelo de um gene de suscetibilidade de penetrância alta (alta probabilidade de desenvolver a doença) ou moderada (78), como mutações em dois genes supressores de tumor, o BRCA 1 e BRCA 2, cujas proteínas estão envolvidas no reparo do DNA, tem o padrão de herança autossômico dominante (79), além de mutações nos genes CHECK2, PALB2 e TP53 (52). Porém, mutações genéticas de suscetibilidade acima de moderada a alta penetrância representam apenas 5% dos casos de câncer de mama (78). Existe também a variação genética de suscetibilidade de baixa penetrância, que inclui principalmente polimorfismo de nucleotídeo único polimorfismo de inserção ou deleção e variação no número de cópias. Genes típicos como CYP17, CYP19, GSTM1 e NQO2 estão envolvidos na síntese de estrogênio (80). Apesar do efeito de sítios individuais dessas variantes genéticas de baixa penetrância seja fraco, a superposição ou efeito sinérgico de múltiplos sítios tem um papel crucial no risco de câncer de mama (55). Há também uma conexão com a vulnerabilidade elevada ao câncer de mama relacionada a fatores hormonais, como a exposição prolongada ao estrogênio, e histórico reprodutivo, como idade avançada do primeiro parto, menarca precoce, menopausa tardia, nuliparidade, aborto, terapia de reposição hormonal na menopausa e uso de contraceptivos orais (6,81–85). O parto e a amamentação atenuam a predisposição ao câncer de mama, possivelmente devido a alterações hormonais e a diferenciação do tecido mamário (86).

Cerca de 20% de todos os cânceres de mama em todo mundo podem ser atribuídos aos fatores de risco modificáveis, como obesidade, sedentarismo, etilismo (8), inatividade física, tabagismo e exposição à radiação (9). Distúrbios no ciclo circadiano podem alterar a expressão dos genes responsáveis por sua regulação, interromper o ciclo celular normal e, assim, promover diretamente o início da malignidade (87). De forma indireta, esses distúrbios inibem a secreção de melatonina e aceleram a resposta inflamatória, facilitando, dessa forma, a oncogênese (88). Além disso, esses distúrbios impactam na regulação da quimiocina e receptores de

quimiocina, o que contribui para a formação de um microambiente imunossupressor, levando à progressão tumoral (89).

O tecido adiposo é um órgão endócrino e metabolicamente ativo, importante na regulação do balanço energético e do metabolismo lipídico, por meio da liberação de hormônios peptídicos, como leptina, adiponectina, resistina e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e liberando ácidos graxos livres como fonte energética para os tecidos do corpo. O aumento da liberação de ácidos graxos livres, resistina e TNF- α e redução da liberação de adiponectina originam a resistência à insulina, em que ocorre redução da resposta metabólica à insulina (90). Além disso, após a menopausa, o tecido adiposo é o principal local de produção de estrogênio, por meio da aromatização de andrógenos em estrogênios (91). Mulheres com excesso de peso na pós-menopausa têm concentrações maiores de estrona, estradiol e testosterona e concentrações mais baixas de globulina ligadora de hormônios sexuais que mulheres mais magras (92). As concentrações de testosterona são maiores em mulheres com excesso de peso pré e pós-menopausa que mulheres mais magras, provavelmente devido a maior conversão de androstenediona em testosterona no tecido adiposo (93). A insulina promove o crescimento de células cancerosas e os fatores de crescimento semelhantes à insulina (IGFs) estimulam a renovação celular na maioria dos tecidos do corpo (94,95). O IGF é regulado negativamente pelo aumento da produção de sua proteína de ligação (IGFBP-1) (96).

Várias hipóteses visam explicar porque a atividade física previne o câncer, como a redução da exposição aos hormônios sexuais endógenos, alteração da resposta do sistema imunológico e alteração dos níveis do fator de crescimento semelhante à insulina (97). O exercício tanto durante o período reprodutivo quanto durante a menopausa reduz a concentração sérica dos hormônios sexuais endógenos. A maioria das mulheres na pós-menopausa produz estrogênio por meio da conversão periférica, principalmente nas células adiposas, de andrógenos adrenais. O exercício reduz a resistência à insulina, e, assim, a concentração circulante de insulina de forma aguda e crônica. O exercício também aumenta a produção de IGFBP-1, reduzindo a produção de IGF. Essa redução do IGF pode aumentar a síntese hepática da globulina de ligação ao hormônio sexual, reduzindo a disponibilidade do hormônio sexual livre. Assim, maiores níveis de exercício podem resultar em diminuição de hormônios sexuais endógenos biologicamente disponíveis,

por meio de uma cascata de eventos metabólicos, e, portanto, em um menor risco de câncer de mama (98).

Uma análise combinada de 53 estudos estimou que o Risco Relativo (RR) para o câncer de mama aumentou 7% para cada 10g adicionais de álcool consumidos (99), independentemente do tipo de álcool tanto na pré quanto na pós menopausa (100), principalmente para pessoas com o consumo reduzido de alguns nutrientes, como ácido fólico, beta caroteno, zeaxantina e vitamina C (98). O álcool pode atuar como cocarcinogênico, estimulando a conversão de metabólitos inativos em ativos, que podem danificar o DNA e inibir a desintoxicação do carcinógeno ou prejudicar sua depuração hepática (100). O álcool e seu metabólito acetaldeído também podem inibir a reparação de danos ao DNA induzidos por agentes cancerígenos (98).

Existe também uma associação entre deficiência de vitamina D e prevalência de câncer de mama. Inicialmente, foi levantada a hipótese dos benefícios da vitamina D no câncer de mama a partir de um estudo ecológico (101), para depois, ser confirmada a associação em estudos epidemiológicos, como a coorte “Nurse’s Health Study”, em que o *status* de vitamina D foi avaliado em 701 casos de mulheres com câncer de mama e 724 controles e verificado que os casos tiveram um *status* inferior aos controles (10). Essa associação também foi verificada por estudos de revisão sistemática (11–13), em que pessoas com deficiência severa de vitamina D apresentaram 91% mais risco de desenvolver câncer de mama em relação a pessoas com suficiência dessa vitamina (13). Dessa forma, a alta prevalência de insuficiência de vitamina D em populações de mulheres com câncer de mama já foi bem documentada em várias partes do mundo (14–16), inclusive no Brasil (17).

As interações gene-ambiente são riscos aditivos na predição da suscetibilidade ao câncer de mama (9). Estudos demonstram que fatores ambientais como dieta, tabagismo, exposição a produtos químicos e à luz artificial no período noturno podem influenciar a expressão gênica e contribuir para o risco dessa doença (102). O tabagismo aumenta as mutações *stop-gain*, que podem levar à interrupção precoce da codificação de proteínas e interromper a formação de fatores supressores tumorais, elevando, assim, o risco ao câncer de mama (103). Outro exemplo provém de polimorfismos de nucleotídeo único de resistência à insulina e estilo de vida, que combinados, aumentaram sinergicamente o risco para o câncer de mama, sugerindo que mudanças no estilo de vida podem prevenir o câncer de mama em mulheres

portadoras do genótipo de risco (104). Essas exposições ambientais interagem com fatores genéticos para afetar o desenvolvimento do câncer, como a reprogramação metabólica múltipla (9).

A apresentação clínica varia de uma massa mamária palpável e indolor a sintomas mais avançados, como alterações cutâneas, secreção mamilar ou dor local, com ou sem massa axilar palpável, secreção e inversão mamilar e espessamento da pele da mama (69). O rastreio populacional no câncer de mama é realizado por meio da mamografia em mulheres entre 50 e 69 anos, a depender da região do mundo, e é uma estratégia de prevenção secundária da doença. Objetiva detecção precoce da doença para permitir um tratamento eficaz. Esse rastreio reduz a mortalidade por câncer de mama em um RR de 20% (105,106). O diagnóstico do câncer de mama compreende exame clínico, exames de imagem (mamografia e/ou ultrassonografia) e biópsia por agulha (107). As metástases podem ser detectadas por exame de imagem e, depois, podem ser verificadas por biópsia (6).

Nas últimas décadas, o tratamento evoluiu considerando essa heterogeneidade com ênfase em terapias mais biologicamente direcionadas com intuito de reduzir os efeitos colaterais do tratamento. O câncer de mama inicial (não-metastático) é potencialmente curável, com taxas de cura de aproximadamente 70–80% dos casos, localizado na mama ou até os gânglios linfáticos axilares (6). Já, o câncer avançado ou metastático não é curável, porém, é tratável para controle da doença, com intuito de prolongar a sobrevida, controlar os sintomas da doença e melhorar a qualidade de vida (6). Assim, no câncer de mama inicial, sem metástases, as mulheres com tumores operáveis, são submetidas à cirurgia. Entretanto, na maioria das vezes, é necessário também o tratamento sistêmico, como quimioterapia, terapia endócrina (como tamoxifeno, anastrozol, letrozol e fulvestranto), anticorpos monoclonais contra HER2 (como trastuzumabe e pertuzumabe), conjugados anti-corpo-fármaco anti-HER2 (como trastuzumabe–deruxtecano, trastuzumabe–emtansina, datopotamabe–deruxtecano, sacituzumabe–govitecano), imunoterapias (como pembrolizumabe, atezolizumabe) e agentes modificadores ósseos (como bifosfonatos e denosumabe), além da radioterapia, que também pode ser necessária no pós-operatório (6,108). A terapia sistêmica pode ser administrada antes da cirurgia (neoadjuvante) para reduzir o tamanho ou a extensão tumoral, facilitando cirurgias menos invasivas e permitindo uma abordagem mais rápida e direcionada para o

tratamento precoce de micrometástases ou para avaliação da resposta do tumor *in vivo* (6,30). A terapia sistêmica também pode ocorrer após a cirurgia (adjuvante), se o resultado cirúrgico ou biomarcadores indicarem risco aumentado para recorrência (6). Todos os pacientes com tumores ER⁺ e/ou PR⁺, independente do *status* de HER2, devem receber terapia endócrina para bloquear a atividade do ER por, pelo menos, cinco anos após a cirurgia. Em mulheres pré-menopausa, utiliza-se o tamoxifeno, que se liga ao ER e o inibe, já, em mulheres pós-menopausa, pode-se utilizar tanto tamoxifeno quanto inibidor de aromatase ou ambos em sequência (6). A decisão de realizar quimioterapia adjuvante depende do risco clínico, patológico e genômico (6). Os esquemas padronizados de quimioterapia incluem uma antraciclina e um taxano, administrados em sequência para evitar toxicidade excessiva (109). Em pacientes com risco intermediário de recorrência pode-se utilizar docetaxel e ciclofosfamida (110). A quimioterapia neoadjuvante provavelmente pode alterar a expressão e o status de ER e PR. Mudanças em receptores ER, PR e HER2 são mais evidentes em pacientes tratados com quimioterapia neoadjuvante e trastuzumabe. Deve-se considerar em algumas situações um novo teste de receptores hormonais e de HER2 para otimizar a terapia sistêmica adjuvante (87).

2.3.1 Vitamina D

2.3.1 Fontes de vitamina D

A vitamina D é altamente lipofílica, assim como outros hormônios esteróides (18), e se refere tanto ao ergocalciferol (vitamina D₂) quanto ao colecalciferol (vitamina D₃)(20). A vitamina D pode ser obtida de três maneiras: por meio da exposição solar da pele, por meio da dieta (inclusive alimentos fortificados) e por meio de suplementos (20). As fontes dietéticas de vitamina D podem ser animais (como, óleo de fígado de peixe, peixes gordurosos e gema de ovo) (20), que fornecem D₃ pelo mesmo método de produção dos humanos descrito a seguir, ou vegetais, que fornecem a vitamina D₂(21).

2.3.2 Metabolismo da vitamina D

A vitamina D₃ é produzida na pele a partir do 7-deidrocolesterol (7-DHC) com a radiação solar ultravioleta B (UVB) (comprimento de onda 290-315 UVB) (19), em que o anel B é quebrado, formando pré-vitamina D₃, que é isomerizada em

colecalfiferol na membrana celular em um processo termossensível, mas não catalítico (19,111), conforme mostra a Figura 3. O colecalfiferol produzido é removido para o espaço extracelular e alcança o capilar da derme por difusão e é transportado para o fígado pela proteína de ligação à vitamina D (DBP) (111). Qualquer excesso de pré-vitamina D ou vitamina D₃ é degradado pela luz solar em fotoprodutos inativos (19). A vitamina D₂ é produzida a partir da irradiação dos raios UVB no ergosterol em plantas e fungos (como cogumelos) (21). A vitamina D₂ difere da vitamina D₃ por ter uma ligação dupla entre os carbonos C22 e C23 e um grupo metil em C24 na cadeia lateral (21). Essas diferenças diminuem sua afinidade pela DBP, o que resulta em uma eliminação mais rápida da circulação e, assim, limita sua conversão em calcidiol. Mas, a forma ativa das vitaminas D₂ e D₃ tem afinidades semelhantes ao receptor de vitamina D (VDR) (21).

Existem três etapas principais no metabolismo da vitamina D, que são realizadas pelas oxidases de função mista (CYPs) do citocromo P450 (21). Essas enzimas estão localizadas no retículo endoplasmático ou nas mitocôndrias (21). A vitamina D proveniente de fontes alimentares são incorporados nas micelas com sais biliares e, cerca de 80% (pode haver uma variação entre 55-99%) (23,112,113), é rapidamente absorvida no intestino delgado (20) e incorporada aos quilomícrons e transportada pelo sistema linfático para a circulação venosa (19), atingindo seu pico plasmático após cerca de 24 horas da ingestão (23,112,113). A absorção através das membranas dos enterócitos em doses dietéticas ocorre por processo ativo por meio de proteínas transportadoras de colesterol. Já o processo passivo ocorre com doses farmacológicas da vitamina D (23,112,113). A vitamina D tanto produzida na pele quanto ingerida na dieta pode ser armazenada e, depois, liberada pelas células adiposas (19).

Depois de entrar na corrente sanguínea a partir da absorção intestinal ou da síntese cutânea, a vitamina D é convertida em [25(OH)D], o calcidiol (20), principalmente pelo fígado, por meio da ação da 25-hidroxilase hepática (21) (Figura 3). Existe uma série de CYPs com atividade de 25-hidroxilase, a 25-hidroxilase hepática tem atividade na função mitocondrial e na função microsomal (21). A CYP27A1 é a única 25-hidroxilase mitocondrial, além de estar no fígado, também está amplamente distribuída pelo corpo, porém não hidroxila a vitamina D₂ (21). A CYP2R1 fica na fração microsomal, hidroxila tanto vitamina D₂ quanto D₃ e parece ser a

principal 25-hidroxilase (21). O calcidiol é a principal forma circulante de vitamina D e o biomarcador mais amplamente aceito do *status* de vitamina D (24,114), sua meia-vida é de 2 a 3 semanas (18). A maior parte do calcidiol circulante, 85 a 90%, incluindo seus metabólitos, está fortemente ligado à DBP, 10 a 15% está fracamente ligado à albumina (18,115) e menos de 1% está na forma livre (115).

A conversão do calcidiol em sua forma ativa - [1,25(OH)₂D], o calcitriol, ocorre principalmente nos rins por meio da ação de uma única 25(OH)D - 1 α hidroxilase: a CYP27B1, encontrada na mitocôndria (21,116) (Figura 3). O calcitriol é mais solúvel em água que o calcidiol, assim, sua meia-vida é mais curta, de 5 a 8 horas (18). Embora os rins sejam a principal fonte de calcitriol circulante, vários outros tecidos também expressam a 1 α hidroxilase, como células epiteliais da pele, pulmões, mama, paratireóide, tireóide, ilhotas pancreáticas, testículos, ovários, placenta, células do sistema imunológico (como macrófagos, linfócitos T e B, células dendríticas), osteoblastos, condrócitos e vários tumores derivados dessas células (21).

A regulação da CYP27B1 extrarenal difere da renal (21). A renal é regulada, principalmente, pelo hormônio da paratireóide (PTH), pelo fator de crescimento semelhante à insulina-1 (IGF-1), pelo fator de crescimento dos fibroblastos 23 (FGF23) – secretado pelo osso e pelo próprio calcitriol (21,117–119). O PTH e o IGF-1 estimulam a produção de CYP27B1, enquanto o FGF23 e o calcitriol inibem essa produção (21,117–119). Essa estimulação do PTH envolve AMP cíclico, que pode englobar o fator de transcrição C/EPB β , atuando como um inibidor do receptor órfão NR4A2 (21). O FGF23 inibe a CYP27B1 sinalizando por meio de receptores de FGF selecionados apenas na presença do correceptor klotho, que ativa a cascata de proteína quinase ativada por mitógeno (MAPK) (21). O calcitriol inibe a CYP27B1 por meio da inibição do PTH e aumento da produção do FGF23 e indução da enzima catalítica 25-hidroxivitamina D-24-hidroxilase (CYP24A1) (21). O calcitriol também inibe a expressão de CYP27B1 renal de forma direta por meio de um mecanismo que envolve o VDR e um receptor inibitório de vitamina D (VDIR), que leva histonas desacetilases e DNA metil transferases ao promotor do CYP27B1, inibindo sua transcrição (21).

Em células de tecidos não renais, como queratinócitos e macrófagos, citocinas como o interferon gama (IFN- γ), o fator de crescimento tumoral alfa (TNF α) e o fator de crescimento transformador beta 1 (TGF β 1) são os principais indutores da

CYP27B1 (117–119). Os queratinócitos respondem ao PTH com aumento da produção de calcitriol, porém, não se sabe ainda por meio de qual mecanismo (21). O calcitriol não afeta diretamente a expressão da CYP27B1 em queratinócitos, mas regula seus próprios níveis, induzindo a CYP24A1, sua enzima catalítica (21). Em células mononucleares do sangue periférico, a interleucina (IL)-1, IL-2 e IL-15 também estimulam a atividade da CYP27B1, enquanto a IL-4 a suprime (117–119). A produção de calcitriol por monócitos pode ser estimulada por INF, TNF, IL-1, IL-2, sinalizando por meio das vias JAK/STAT, p38 MAPK e NF κ B (21). O FGF23 inibe a CYP27B1 em macrófagos, porém, estimula sua expressão em células paratireóideas (21). O cálcio elevado suprime a CYP27B1, principalmente por meio da supressão do PTH. O fosfato elevado suprime a CYP27B1, principalmente por meio da estimulação do FGF23. O calcitriol limita a atividade da CYP27B1 por meio da inibição do PTH e estímulo do FGF23 e, também, por estimular sua própria enzima catalítica, a CYP24A1 (21). O calcitriol aumenta a eficiência da absorção de cálcio renal e de cálcio e fósforo intestinal. O calcidiol também induz a expressão da enzima CYP24A1, que cataboliza tanto o calcidiol quanto o calcitriol em ácido calcitróico, biologicamente inativo e solúvel em água, excretado pela bile (19).

O mecanismo de ação da vitamina D pode ser dividido em duas vias principais: o genômico por meio do VDR e o não genômico, em que a vitamina D age diretamente na superfície celular (120,121). O VDR é um fator de transcrição encontrado em quase todas as células (18) e membro da família de receptores nucleares de hormônios esteróides (21). O calcitriol é o principal metabólito biologicamente ativo da vitamina D, é a sua forma hormonal, um hormônio esteróide que se liga ao VDR e forma um heterodímero com o receptor de retinóide X (RXR), formando o complexo [1,25(OH)₂D]-VDR-RXR, que se desloca para o núcleo e se liga aos elementos de resposta à vitamina D (VDRE) e, assim, liga-se a locais específicos do genoma para ativar ou suprimir a transcrição de genes envolvidos em vários componentes do metabolismo e da função celular (21,33,114) (Figura 3). Além disso, o VDR pode regular vários microRNAs (miRNAs) e RNAs longos não codificantes envolvendo a expressão de inúmeras proteínas direta ou indiretamente (18) (Figura 3). O mecanismo não genômico ainda não está bem estabelecido, mas, parece que o VDR nuclear se transloca para a membrana plasmática. O calcitriol se liga ao VDR não nuclear para iniciar a formação de um segundo mensageiro ou fosforilação de

proteínas intracelulares, resultando em efeitos celulares rápidos que ocorrem dentro de segundos a minutos (114).

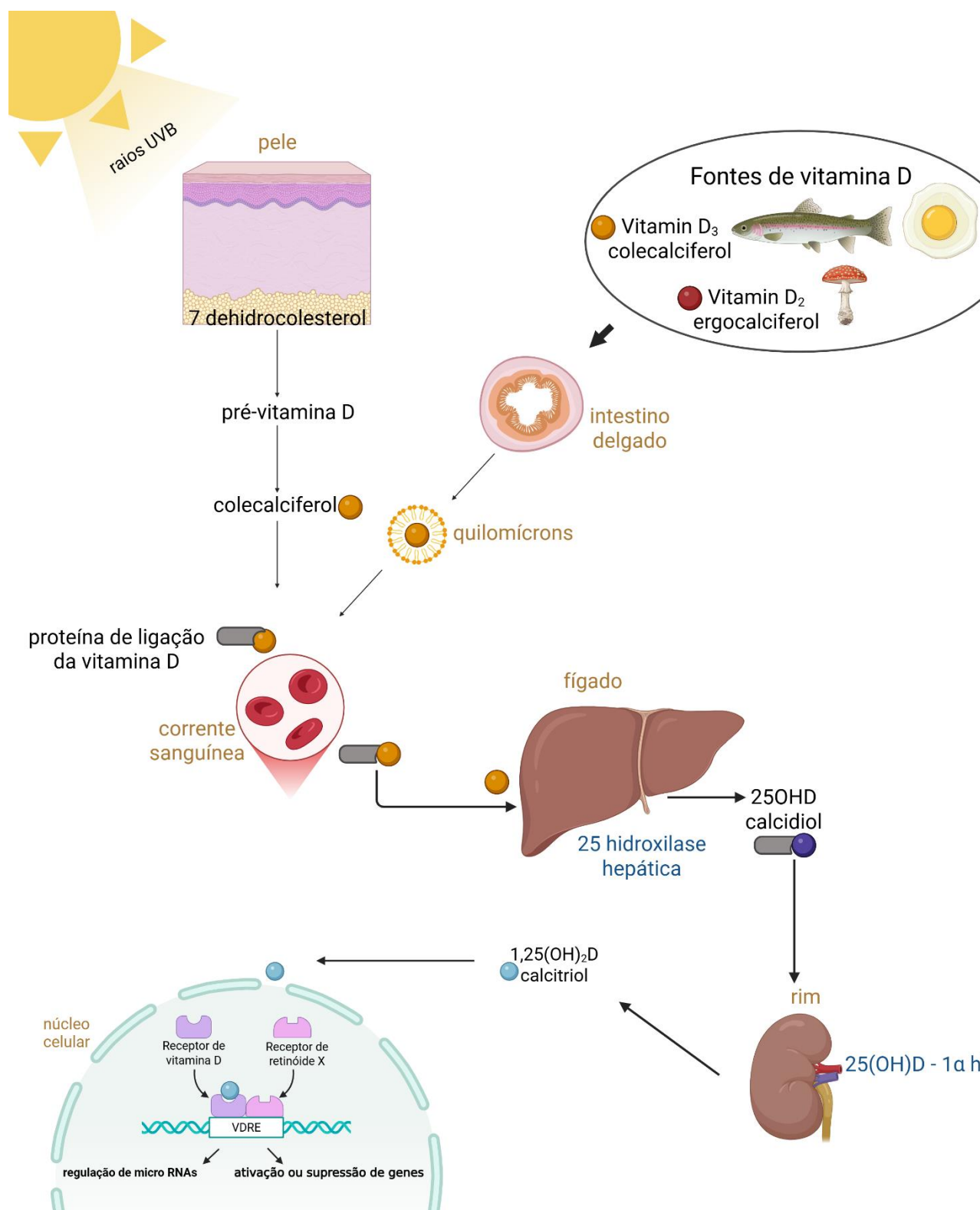


Figura 3 - Metabolismo da vitamina D: da síntese cutânea à regulação gênica. Elaborada com a ferramenta BioRender. Fonte: elaboração própria.

2.3.3 Fatores que interferem no metabolismo da vitamina D

Tanto a intensidade de UVB quanto a pigmentação da pele contribuem para a taxa de formação de vitamina D₃. A melanina na pele impede que o UVB atinja o 7-DHC, o que limita a produção de vitamina D₃, assim como o uso de roupas e de protetor solar. A intensidade dos raios UVB da luz solar varia conforme as estações do ano e a latitude. Assim, quanto mais longe da linha do Equador, menor será a época do ano que se pode contar com a produção de vitamina D₃ a partir da exposição solar (21).

Outros fatores que também influenciam no *status* de vitamina D além da estação do ano, latitude e pigmentação da pele são: Índice de Massa Corporal (IMC), idade, sexo, nível de atividade física, consumo de alimentos fortificados com vitamina D, uso de suplementos de vitamina D, polimorfismos genéticos (18,22), uso de medicamentos que aumentam o catabolismo da vitamina D (como fenobarbital, carbamezepina, dexametasona, rifampicina, nifedipina, espironolactona, ritonavir, acetato de ciproterona) (23). Além disso, fatores que interferem na absorção do colesterol também podem influenciar no *status* de vitamina D, pois também podem afetar na sua absorção (como medicamentos usados para reduzir a absorção intestinal de gordura, por exemplo, orlistate e olestra) (23). Doenças crônicas também podem influenciar nesse *status* (como diabetes, doença renal crônica, síndromes gastrointestinais de má absorção, distúrbios da paratireóide, doenças hepáticas) (24). Pessoas com obesidade grau III (IMC > 40kg/m²) apresentam baixos níveis de vitamina D devido vários motivos, inclusive fatores nutricionais, razões psicológicas que levam à menor exposição solar, diminuição hepática do CYP2R1 e sequestro da vitamina D pelo excesso de tecido adiposo (122).

2.3.4 Deficiência de vitamina D

Os níveis ótimos de [25(OH)D] sérico ainda são debatidos (24). Embora não haja consenso sobre esses níveis, a deficiência de vitamina D é definida pela maioria dos especialistas como um nível de [25(OH)D] inferior a 20ng/ml (50nmol/l), a insuficiência de 20 a 29ng/ml (50 a 72,5nmol/l) e suficiência um nível maior ou igual a 30ng/ml (75nmol/l)(19).

As recomendações sobre níveis ótimos de vitamina D variam entre sociedades e diretrizes internacionais, refletindo diferenças nas abordagens adotadas (24). Essas

abordagens incluem perspectivas clínicas, que consideram níveis associados à ausência de desfechos adversos na maioria dos indivíduos, e perspectivas de saúde pública, que definem níveis capazes de atender às necessidades de aproximadamente 97,5% da população, com base na prevenção de desfechos indesejáveis (24). Há também a falta de uma padronização aceita para os ensaios de testes laboratoriais, o que impede uma interpretação adequada dos dados relatados por diferentes estudos (24). Dessa forma, os ensaios laboratoriais de [25(OH)D] devem ser monitorados em seu desempenho por meio de planos externos de avaliação da qualidade que forneçam valores de referência alvo a partir de procedimentos de medição padronizados (24).

A deficiência de vitamina D leva a uma diminuição na absorção intestinal de cálcio e fosfato. A redução da concentração sérica de cálcio leva ao hiperparatireoidismo secundário, que aumenta a conversão de [25(OH)D] em [1,25(OH)₂D], aumentando a absorção de cálcio e corrigindo o cálcio sérico (18). Quando a deficiência é severa, menor que 10ng/ml (25nmol/litro), aparecem anormalidades bioquímicas, como hipocalcemia, hipofosfatemia e aumento da fosfatase alcalina (123). A deficiência de vitamina D tem sido amplamente relacionada à ocorrência de distúrbios esqueléticos, como osteopenia e osteoporose, que devem ser tratados com suplementos de vitamina D (24).

2.3.5 Vitamina D e músculo esquelético

Existem também os efeitos extraesqueléticos do sistema endócrino da vitamina D, inclusive regulação gênica (18). Cerca de 3% do genoma de mamíferos está sob algum controle de vitamina D e a maioria das células expressa VDR ou pode sintetizar o calcitriol localmente (18).

A vitamina D tem um papel extra-esquelético importante no músculo, pois esse tecido depende fortemente do manuseio do cálcio intracelular para contração, sensibilidade à insulina e plasticidade celular. A influência da vitamina D nos músculos ocorre de forma direta e indireta (120). A presença de VDR e de 1- α -hidroxilase em miócitos esqueléticos já foi comprovada (114), mostrando seu potencial de ação direta nesse tecido (114). Além do envelhecimento, a deficiência de vitamina D pode diminuir a expressão gênica de VDR no músculo esquelético (33,114), diminuir a concentração de VDR intramionuclear, aumentar o estresse oxidativo e alterar a atividade de

enzimas antioxidantes no músculo esquelético e, assim, induzir a atrofia muscular (33). Há também uma possível influência de polimorfismos do VDR ou alterações sutis na sequência de DNA do gene VDR na função muscular, como variações de força muscular (114). A vitamina D também regula a dinâmica e o consumo de oxigênio mitocondrial. Assim, a deficiência dessa vitamina diminui a taxa de consumo de oxigênio e induz a interrupção da função mitocondrial (33). Desse modo, é provável que a deficiência de vitamina D a longo prazo induza a ablação de VDR, a geração de espécies reativas de oxigênio (EROs) e, conseqüentemente, efeitos deletérios sobre a função mitocondrial, o que leva a atrofia muscular elevada (33).

Por outro lado, a administração de vitamina D aumenta a expressão do gene e da proteína VDR no músculo, sugerindo aumento da atividade biológica desse tecido, além de alterar as principais vias metabólicas do tecido muscular, como contração muscular, proliferação celular, diferenciação celular, crescimento e inflamação (114).

2.3.6 Vitamina D e câncer de mama

O calcitriol pode inibir o desenvolvimento tumoral por meio de diversos mecanismos, como inibição da proliferação celular por meio do bloqueio de elementos do ciclo celular ou interferência na sinalização por fatores de crescimento, indução da apoptose, estimulação da reparação de danos ao DNA, prevenção de angiogênese tumoral (21), redução da invasividade tumoral (124), inibição de metástases (21) e pode influenciar as propriedades imunomoduladoras (124). De fato, em estudos pré-clínicos em câncer de mama, a vitamina D diminui a proliferação celular, induz apoptose, diminui a invasão e induz a diferenciação de células cancerígenas (25).

O tratamento com calcitriol em células de câncer de mama reduz a expressão de ciclinas e quinases dependentes de ciclina (cruciais para a progressão do ciclo celular), inibindo, assim, o crescimento dessas células com a indução da parada do ciclo celular na fase G1, impedindo a progressão para replicação do DNA e a mitose (125). A vitamina D também promove apoptose, ou morte celular programada, em células de câncer de mama, por meio da regulação positiva de genes pró-apoptóticos, como BAX, e pela regulação negativa de genes anti-apoptóticos, como BCL-2 (126,127). Além disso, a vitamina D neutraliza a transição epitelial-mesenquimal (perda de adesão das células epiteliais e aquisição de características migratórias e invasivas) por meio da regulação positiva da e-caderina (proteína essencial para

manter a adesão das células epiteliais), enquanto regula negativamente a N-caderina e a vimentina (marcadores de transição mesenquimal) (128), reduzindo o potencial metastático das células de câncer de mama (30). A vitamina D também regula negativamente a expressão de metaloproteinases da matriz 2 e 9 (enzimas-chave na degradação da matriz extracelular), limitando o potencial invasivo das células de câncer de mama (129).

Além disso, a vitamina D exerce efeitos benéficos sobre os fibroblastos associados ao câncer de mama, reduzindo sua capacidade de promover a proliferação e a migração de células cancerígenas dentro do microambiente tumoral (130). Essa vitamina também potencializa as respostas imunológicas antitumorais influenciando diversas células imunológicas, incluindo a promoção da diferenciação de monócitos em macrófagos com propriedades antitumorais e o aprimoramento da capacidade das células dendríticas de ativar células T (131). Essa ativação imunológica facilita o reconhecimento e a eliminação de células cancerígenas (132). A vitamina D também ajuda a reduzir a inflamação crônica, que está implicada na progressão do câncer e na resistência à quimioterapia e contribui para um ambiente imunológico mais favorável contra o câncer de mama ao modular a produção de citocinas, como o aumento dos níveis de citocinas anti-inflamatórias (como IL-10) e a diminuição de citocinas pró-inflamatórias (como a IL-6) (26). Além disso, o aumento da expressão de VDR em tecidos de câncer de mama está associado a uma melhor sobrevida em comparação com tumores com menor expressão de VDR (133). Um outro efeito da vitamina D é potencializar a atividade anti-tumoral das antraciclinas, sugerindo seu papel quimiossensibilizador (27), além de seu papel cardioprotetor durante esse tratamento, já que essa classe de quimioterápico é cardiotóxica (134). Também já foi demonstrado que a vitamina D aumentou a atividade anti-tumoral do paclitaxel em células de câncer de mama triplo-negativo p53-positivas (28).

Estudos observacionais mostram uma associação entre o *status* de vitamina D e prevalência de câncer de mama, assim como resposta ao tratamento e sobrevida. Uma metanálise que incluiu 25 estudos de populações de todos os continentes do mundo encontrou uma associação entre a deficiência de vitamina D e o câncer de mama recém-diagnosticado antes do início do tratamento (26,88ng/ml, IC 95% 22,8-30,96ng/ml versus controle 31,41ng/ml, IC95% 19,31-43,5ng/ml), insuficiência de vitamina D (< 30ng/ml) detectada em 67,44% versus 33,71% controles (12).

Associações com câncer de mama com receptor de estrogênio negativo e obesidade são evidentes em vários estudos e alguns mostram uma associação da deficiência de vitamina D com doença mais avançada e agressiva (12). Uma outra metanálise que incluiu seis estudos com um total de 5984 pessoas com todos os estágios do câncer de mama demonstrou uma relação dose-resposta linear significativa entre os níveis circulantes de [25(OH)D] e a sobrevida global (32). Acima de um limite de 23,3 nmol/l (9,32ng/ml), para um incremento de 10 nmol/l (4ng/ml), 20 nmol/l (8ng/ml) ou 25 nmol/L (10ng/ml) nos níveis circulantes de [25(OH)D], o risco de mortalidade geral por câncer de mama diminuiu em 6%, 12% e 14%, respectivamente (32). Outra revisão sistemática com metanálise mostrou associação de níveis basais adequados de [25(OH)D] com redução de 22% no risco de não resposta a quimioterapia neoadjuvante e redução de 35% no risco de progressão de doença (30).

Já, uma metanálise de ensaios clínicos randomizados que fizeram intervenção com suplementação de colecalciferol ou ergocalciferol com acompanhamento de 3 a 10 anos mostrou a redução de 13% da mortalidade por diversos tipos de câncer e 7% na mortalidade total, porém a suplementação não reduziu a incidência total de câncer (135). Assim, pode ser que o benefício potencial do *status* de vitamina D na mortalidade por câncer opere durante os estágios pré-diagnósticos, influenciando a progressão tumoral em estágio tardio e a disseminação metastática, durante o tratamento, complementando ou potencializando os efeitos das terapias ou, em estágios pós-diagnósticos, melhorando a sobrevida (135). Nesse contexto, para alcançar e manter os níveis séricos adequados de vitamina D (> 30ng/ml), pode ser necessária uma ingestão mínima de 1500 a 2000UI por dia de vitamina D em adultos (136).

2.3.7 Suplementação de vitamina D

A suplementação oral de vitamina D é a via mais comumente utilizada. É eficaz, simples e, geralmente, segura (24). Sua administração diária é a mais natural do ponto de vista fisiológico e, de fato, é a mais eficiente e benéfica em aumentar [25(OH)D] (24). A administração da suplementação de vitamina D junto com uma refeição que contenha gordura pode melhorar sua absorção (112,113). Os suplementos de vitamina D estão disponíveis em diferentes veículos, como cápsulas de gel contendo óleo, gotas oleosas e comprimidos de pó sólido. Embora se possa levantar a hipótese

de que a vitamina D seria melhor absorvida por veículos à base de óleo, nenhuma evidência convincente sustenta essa premissa (24).

2.4.1 Lactato desidrogenase

A lactato desidrogenase (LDH) é uma enzima redox com peso molecular de 134 kDa (quilo dalton), composta por quatro cadeias peptídicas, que existem em duas formas: LDH A (encontrada predominantemente no músculo esquelético e no fígado) e LDH B (encontrada nos músculos cardíacos, cérebro, baço, rins e eritrócitos) (48). As cadeias LDH A e LDH B são codificadas pelos genes *ldha* e *ldhb*, respectivamente (48). A LDH A catalisa a reação de redução direta (conversão de piruvato em lactato) e a LDH B catalisa a reação de oxidação reversa (conversão de lactato em piruvato) (48). A LDH A é composta por 332 aminoácidos e tem uma estrutura com dois domínios: um maior para o cofator NADH e outra menor para o substrato piruvato (48). A LDH A citosólica desempenha um papel essencial na glicólise, enquanto a LDH A localizada no núcleo funciona como uma proteína de ligação ao DNA, envolvida na duplicação e transcrição do DNA (48). A LDH tem um papel crucial na reprogramação metabólica das células tumorais, mantendo um metabolismo glicolítico alterado e permitindo que as células tumorais sobrevivam quando a glicólise é sua principal fonte de energia (48).

O efeito Warburg ou glicólise aeróbica representa o fenótipo mais significativo e clássico na reprogramação metabólica das células cancerígenas (49). As células normais produzem energia por meio do catabolismo da glicose via fosforilação oxidativa mitocondrial (49), que consiste em a glicose ser metabolizada pela glicólise para gerar piruvato, que é então introduzido na mitocôndria para a produção de energia (48). Assim, a maior parte do piruvato produzido é metabolizado por meio do ciclo do ácido tricarboxílico para produzir grandes quantidades de ATP na presença de oxigênio (137). Ao passo que nas células tumorais a glicose também é metabolizada pela glicólise para gerar piruvato, porém o piruvato é preferencialmente convertido em lactato catalisado pela LDH A pelo consumo de NADH em NAD⁺ (48). Ou seja, há um aumento na captação de glicose e uma mudança na fosforilação oxidativa do piruvato nas mitocôndrias para uma glicólise aeróbica mais rápida, mesmo em ambiente normóxico (137). Essas alterações no metabolismo da glicose resultam em uma redução drástica da produção de ATP e no aumento da conversão

de piruvato em lactato, o que permite a continuação da glicólise por meio da regeneração de NAD⁺ (137). O lactato resultante também pode servir como fonte energética para as células tumorais (137). Assim, as células tumorais tendem a depender da via da glicólise para a produção de energia, mesmo na presença de oxigênio suficiente (49). Esse processo fornece biomoléculas essenciais (49), como lipídeos, proteínas e ácidos nucleicos (137) e matérias-primas para a sobrevivência do microambiente das células tumorais (49). A captação elevada de glicose é acompanhada por um alto fluxo glicolítico, resultando em produção substancial de lactato (49). O lactato atua como uma substância precursora mediando a modificação pós-traducional de proteínas, processo conhecido como lactilação, que regula a expressão celular e a expressão gênica (49). A produção de lactato proveniente da glicólise também inibe macrófagos, células T reguladoras, natural killers e células dendríticas, representando um papel importante na evasão ao sistema imune e na progressão tumoral (48). O acúmulo de lactato ativa um receptor acoplado à proteína G (GPR81) para lactato por meio de um mecanismo autócrino e parácrino e controla a evasão imune (48). A figura 4 resume o efeito Warburg e suas consequências.

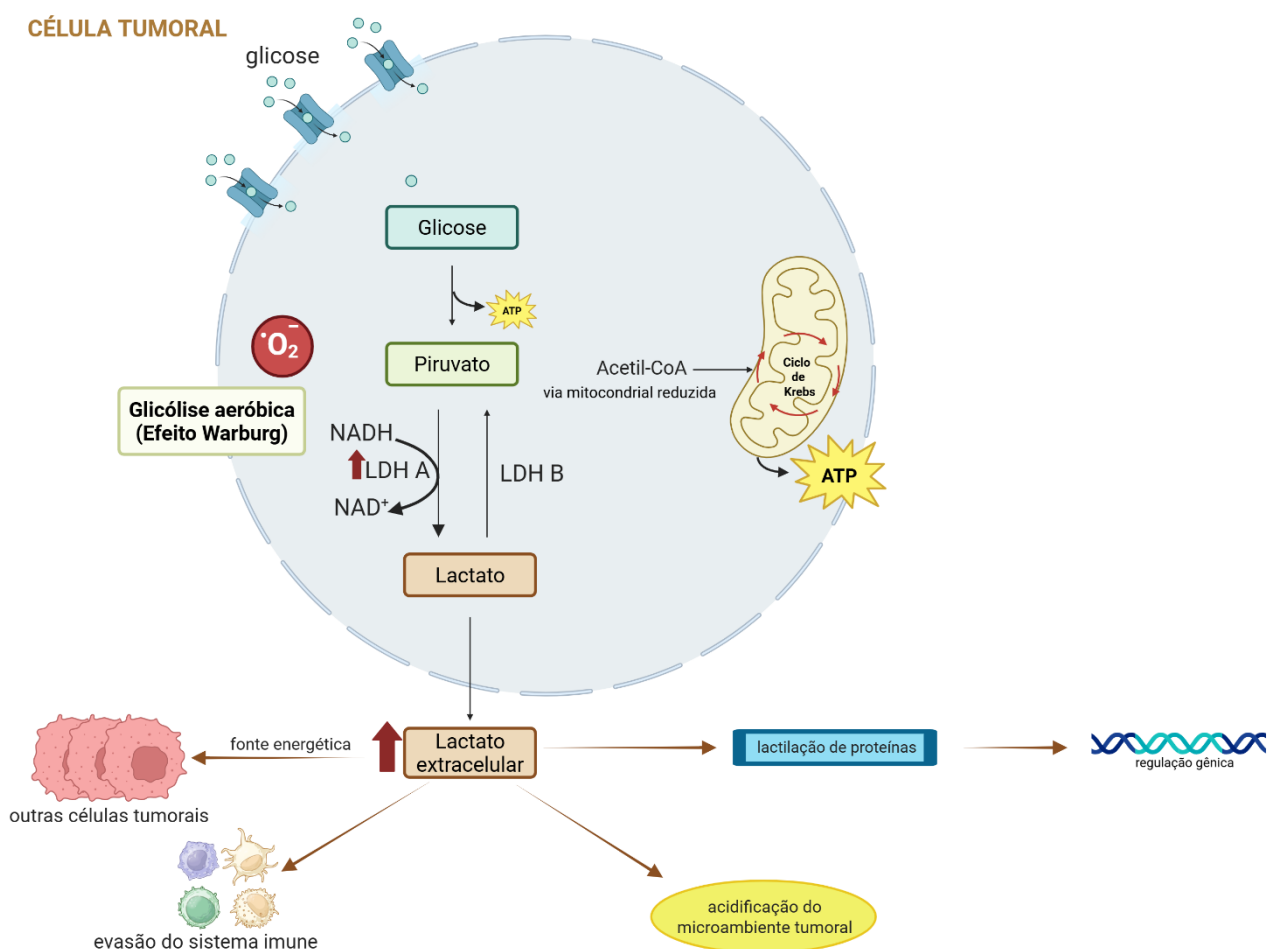


Figura 4 - Efeito Warburg em células tumorais e os efeitos do lactato no microambiente tumoral. Elaborada com a ferramenta BioRender. Fonte: elaboração própria.

Geneticamente, a LDH A está associada a vários tipos de câncer metabólico humano, inclusive de mama (138). Sua superexpressão foi demonstrada em quase todas as células tumorais e está fortemente correlacionada com o início, desenvolvimento, invasão, angiogênese e metástase do câncer (48), além da quimiorresistência do câncer (49), que é a principal causa de morte por câncer em mulheres (49). A LDH A também está associada a vários fatores de transcrição, incluindo c-myc, fator induzível por hipóxia (HIF-1), fator de choque térmico 1 (HSF1), proteína Forkhead box M1 (FOXO1) e fator Kruppel-like 4 (KLF4) (48). No câncer de mama, a superexpressão de LDH A induz à resistência ao tamoxifeno, que pode ser causada pela regulação negativa do Forkhead box 3 e por meio da interação com Beclin-1 (proteína fundamental no processo de autofagia) (49). A superexpressão de GPR81 no câncer de mama desempenha um papel autócrino ao estimular o

crescimento tumoral pela secreção de lactato nas células tumorais (48). Os transportadores facilitadores de glicose (GLUTs) são codificados pelo gene SLC2 A e estão desregulados em vários tipos tumorais (49). No câncer de mama, os GLUTs 1 e 3 são regulados positivamente, como o fator de transcrição 4 do domínio TEA (TEAD4), que se liga ao promotor do GLUT 3, aumenta sua expressão e contribui para a quimiorresistência ao paclitaxel (49).

A regulação da glicólise aeróbica pode ser feita pelos miRNAs decifreadores e mediada pela modulação de HIF-1 α e p53 em câncer de mama triplo negativo (48). O supressor tumoral p53 desempenha um papel fundamental no metabolismo celular por meio da regulação da LDH A (48). A superexpressão do HER2 foi encontrada no câncer de mama por meio do HSF1, mediado pela elevação de LDH A (48). Portanto, a superexpressão de HER2 está relacionada ao eixo HSF1/LDH A, que demonstrou um papel significativo na glicólise tumoral, contribuindo para o aumento da migração e invasão e promovendo o potencial metastático mediado por HER2 em células de câncer de mama (48).

Numerosos estudos pré-clínicos comprovaram o potencial terapêutico da LDH A, inclusive em câncer de mama, visto que sua inibição reduz a proliferação tumoral, a migração de células cancerígenas, a invasão, a angiogênese e a metástase do câncer, por neutralizar o efeito Warburg (48), além de aumentar a sensibilidade à quimioterapia e radioterapia em células cancerígenas resistentes (139). Já foi demonstrado que a supressão de LDH A induzida por p53-wt (forma funcional da proteína p53) inibiu o crescimento, a sobrevivência e a invasão tumoral em câncer de mama, mediada pela redução da glicólise aeróbica (48). Porém, no câncer de mama triplo negativo que promove uma liberação abundante de ácido láctico em todas as condições normóxicas, hipóxicas e hiperóxicas, o silenciamento por si só de LDH A não foi eficaz para interromper a produção de ácido láctico (138). Por outro lado, a inibição genética e farmacológica da LDH A demonstrou uma redução na autofagia pró-sobrevivência mediada pela restauração da apoptose e da transição epitelial-mesenquimal em linhagens celulares de câncer de mama resistentes induzidas por tamoxifeno (48). Isso pode contribuir para o desenvolvimento de uma nova estratégia para tratar a resistência ao tamoxifeno, visando a LDH A no câncer de mama (48). No entanto, a inibição seletiva e eficaz da LDH A no câncer é bastante desafiadora devido à estreita área de ligação da LDH A ao substrato (48). Ainda não foram descobertos

inibidores de LDH com seletividade e eficácia *in vivo* significativas (48). Uma forma ativa de vitamina D induziu apoptose, estimulou a diferenciação celular e demonstrou um efeito antiproliferativo (48). A inibição da LDH A associada a vitamina D reprogramou o metabolismo da glicose em modelos animais de câncer de próstata (52). Estudos em cultura de células de câncer colonretal e em modelos animais mostrou que o calcitriol reduziu a expressão de GLUT1, enzimas glicolíticas, como hexoquinases e LDH (53,54). Os inibidores de LDH A isoladamente ou em combinação com medicamentos convencionais ou com outros agentes, como a vitamina D, representam uma nova ferramenta médica em potencial para o desenvolvimento de novas terapias anticâncer com efeitos colaterais mínimos (48).

Uma metanálise que incluiu onze estudos totalizando 6102 pacientes com câncer de mama mostrou que níveis séricos mais elevados de LDH tiveram efeito significativo na pior sobrevida global (HR, 1,88; IC 95%, 1,68-2,11) e na pior sobrevida livre de progressão (HR, 1,98; IC 95%, 1,46-2,68) (50). Dessa forma, os autores concluíram que a LDH sérica pode atuar como fator prognóstico para pacientes com câncer de mama (50). Um estudo retrospectivo feito com pacientes com câncer de mama triplo negativo avançado mostrou que o LDH sérico além de poder ser um importante valor prognóstico para sobrevida, também pode ser para a resposta à quimioterapia (51). Um estudo realizado com 88 pacientes diagnosticados com melanoma e acompanhados por dois anos mostrou uma correlação negativa entre [25(OH)D] e LDH (-0,426, $p = 0,021$) (55). A deficiência de vitamina D associada a altos valores séricos de LDH indicou risco metastático para esses pacientes (55). Um outro estudo realizado com 83 pacientes com melanoma mostrou que a deficiência severa de vitamina D - [25(OH)D] <10ng/ml - foi associada com aumento da carga tumoral (LDH) e que o aumento de 1ng/ml de [25(OH)D] foi associada a uma redução de 3,86U/L de LDH ($p=0,034$) indicando redução de carga tumoral (140). Assim, há evidências científicas que indicam a LDH como fator prognóstico em câncer de mama para sobrevida livre de doença e sobrevida global e a associação negativa do LDH e a vitamina D em outros tipos tumorais, porém, essa associação ainda não foi estudada no câncer de mama.

2.5.1 Saúde musculoesquelética

2.5.1 Sarcopenia

A massa muscular diminui cerca de 40% entre as idades de 20 e 80 anos, principalmente devido à deficiência do hormônio do crescimento e à diminuição dos níveis de estrogênio (38). Há também um aumento na massa gorda com o envelhecimento, principalmente na gordura visceral, devido a diminuição da oxidação lipídica, menor atividade física e alterações no metabolismo adiposo causadas pela diminuição dos estrogênios (38). Os tratamentos de câncer de mama alteram a massa muscular devido balanço energético negativo, redução da síntese proteica e aumento da degradação proteica (38). Esses tratamentos também alteram a massa gorda devido alterações na enzima lipase e redução da atividade física (38). Os quimioterápicos cisplatina, irinotecano, doxorubicina e etoposídeo causam perda muscular direta por meio da ativação do fator de transcrição NF- κ B, que regula positivamente a ubiquitina e os proteassomas, aumenta a proteólise e citocinas inflamatórias (IL-1 β , IL-6 e TNF- α), o que aumenta as ligases E3 (atrogin-1) e aumenta a ligação da proteína ubiquitina para a proteólise (39) (Figura 4). A cisplatina também regula negativamente a proteína quinase B (AKT), alvo da rapamicina em mamíferos (mTOR), levando à perda da miogênese (39). De maneira geral, a quimioterapia induz estresse oxidativo, aumentando as espécies reativas de oxigênio no músculo; provoca o aumento das proteínas do fator de crescimento tumoral beta, que regula positivamente a miostatina (Figura 4), alterando o equilíbrio do metabolismo muscular para o catabolismo e reduz a microvasculatura muscular por meio da antiangiogênese (39). A quimioterapia causa danos mitocondriais que reduzem o citocromo C necessário para a fosforilação oxidativa e o coativador 1-alfa do receptor gama ativado por proliferadores, que regula o metabolismo energético, a biogênese mitocondrial e o tipo de fibra muscular. Além disso, a quimioterapia regula positivamente as MAPKs e ERK1/2 e p38, que prejudica a via AKT/mTOR, levando à atrofia muscular (39) (Figura 4).

As mudanças causadas pela hormonioterapia em mulheres com câncer de mama parecem ser similares às provocadas pela menopausa, como aumento da gordura visceral e redução de massa corporal livre de gordura (141). Durante a menopausa, os ovários cessam gradualmente a produção de estrogênio e a função

endócrina é substituída pela aromatização da androstenediona no tecido adiposo periférico (142). Como o tecido adiposo periférico produz menos estrogênio que os ovários, a concentração sérica de estrogênios diminui nessas mulheres, que pode levar a um aumento nos níveis de colesterol e, assim, ganho de tecido adiposo visceral (142). O estradiol estimula a ativação e a proliferação de células satélites (células-tronco musculares) por meio de receptores de estrogênio específicos, promovendo o reparo celular (40). Assim, com a redução dos níveis de estradiol, há menos estímulo para a ativação dessas células (Figura 4). Um estudo de coorte foi o primeiro a mostrar que apesar da terapia endócrina por 10 anos (em comparação à 5 anos) beneficiar pacientes com câncer de mama inicial em termos de sobrevida livre de doença, esse tratamento pode levar à redução da massa muscular e aumento do tecido adiposo visceral (143). Porém, esse estudo não encontrou diferença na força muscular e na velocidade de marcha (143). Dessa forma, o próprio tratamento do câncer de mama pode contribuir para o desenvolvimento da sarcopenia.

O termo sarcopenia foi introduzido em 1988 para se referir a perda muscular em idosos (144). Sua etimologia deriva de duas palavras gregas *sarx* para carne e *penia* para redução ou deficiência (145). Sua definição ocorreu pela primeira vez com a inclusão de força muscular, além da quantidade muscular, em 2010 com a publicação do Consenso Europeu (146) e, em 2016, foi reconhecida como uma doença muscular com código de diagnóstico CID-10 de M62.84 (42). Apesar de ser reconhecida como uma doença, a sarcopenia ainda não tem uma definição global amplamente aceita, o que causa consequências em estimativa de prevalência, implicações clínicas em seu diagnóstico e repercussões no direcionamento de seu tratamento (42). Um conceito mais atual define a sarcopenia como um distúrbio muscular esquelético progressivo e generalizado que está associado ao aumento da probabilidade de resultados adversos, como quedas, fraturas, incapacidade física e mortalidade (41). A Iniciativa de Liderança Global em Sarcopenia (GLIS) iniciou um trabalho para o desenvolvimento de uma definição operacional única de sarcopenia nos ambientes clínico e de pesquisa, em que considera a massa muscular, a força muscular e a força muscular específica (força padronizada para o tamanho do músculo) como componentes da sarcopenia, deixando o desempenho físico como consequência ao invés de como componente da doença (42). A sarcopenia pode ser considerada primária ou relacionada à idade quando nenhuma outra causa é evidente

além do próprio envelhecimento, apesar de ser comum que a sarcopenia em idosos tenha a etiologia multifatorial e seja considerada uma síndrome geriátrica multifacetada (146). Já, a sarcopenia secundária ocorre quando uma ou mais causas são evidentes (146). A sarcopenia também ocorre em outras síndromes associadas à perda muscular proeminente, como a síndrome da caquexia e a síndrome da fragilidade do idoso (146). A sarcopenia pode ser também classificada em aguda e crônica. A aguda ocorre quando tem duração inferior a seis meses e está relacionada a uma doença ou lesão aguda (41). A crônica acontece quando a duração da sarcopenia é igual ou maior a seis meses e está associada a condições crônicas e progressivas e aumenta o risco de mortalidade (41) (Figura 5).

A força muscular é o parâmetro principal da sarcopenia, pois é a medida mais confiável da função muscular (147). Segundo o Consenso Europeu revisado, a sarcopenia é provável quando é detectada baixa força muscular e o diagnóstico de sarcopenia é confirmado quando, além da baixa força muscular, é detectada baixa quantidade ou qualidade muscular (41). O desempenho físico deve ser usado para categorizar a gravidade da sarcopenia, assim, quando há baixa força muscular, baixa quantidade ou qualidade muscular e baixo desempenho físico, a sarcopenia é considerada grave (41) (Figura 5). Já, conforme o GLIS, são critérios de diagnóstico de sarcopenia: a) baixa força muscular específica ou b) baixa força muscular associada à baixa massa muscular ou c) baixa força muscular associada à baixa força muscular específica (42). A força muscular específica reflete a qualidade muscular de uma perspectiva macroscópica e funcional (148). A força de preensão palmar pelo índice muscular esquelético pode ser uma boa medida de força muscular específica de todo o corpo e já foi demonstrada como um valor preditivo para desfechos adversos

pós operatórios para ressecção de câncer gástrico (148)

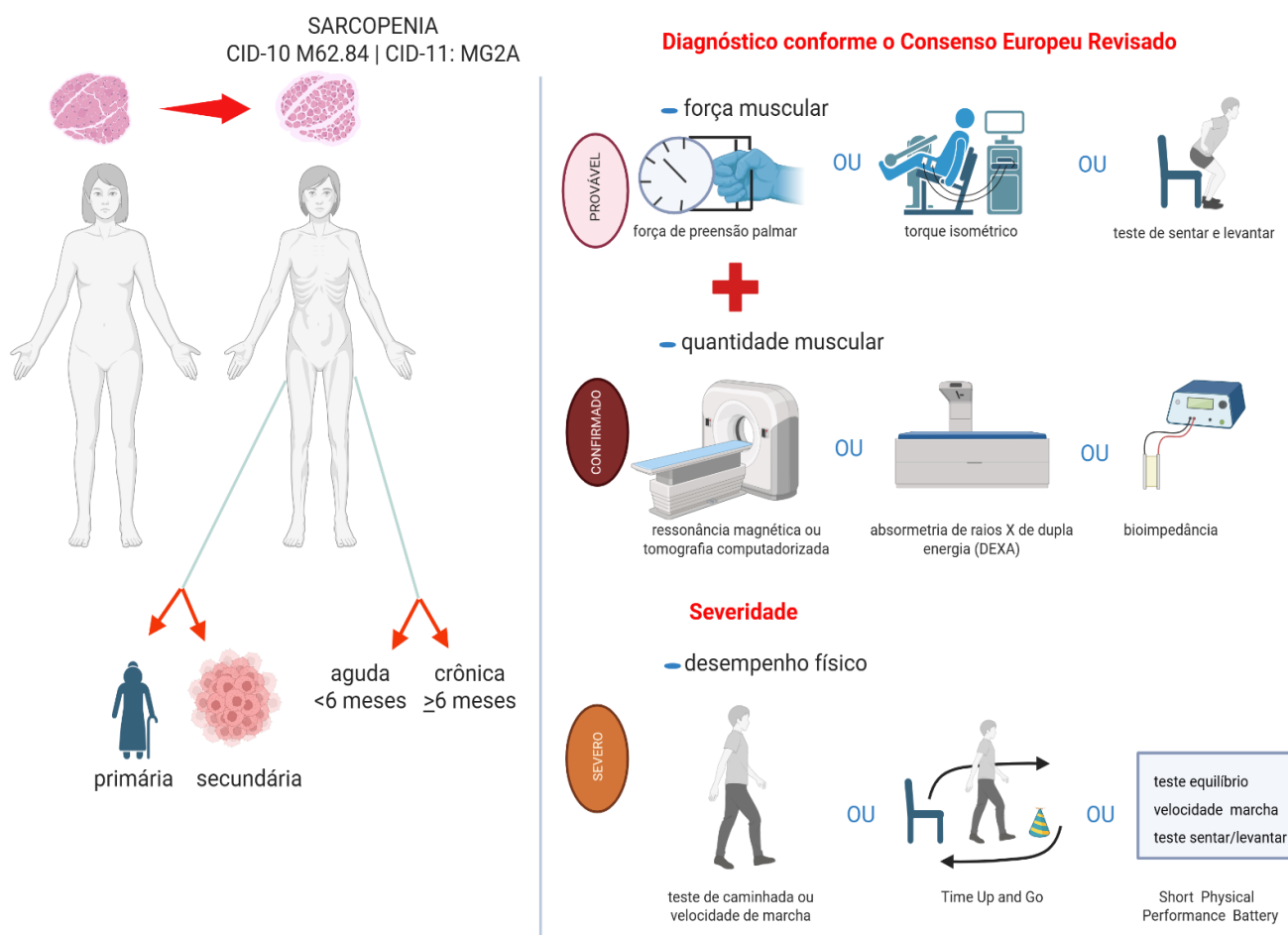


Figura 5 - Definição, classificação e critérios diagnósticos da sarcopenia segundo o Consenso Europeu Revisado. Elaborada com a ferramenta BioRender. Fonte: elaboração própria.

Na prática clínica, a detecção de casos pode começar quando um paciente relata sintomas ou sinais de sarcopenia, como queda, sensação de fraqueza, velocidade lenta de caminhada, dificuldade para se levantar de uma cadeira e perda de peso. O Consenso Europeu revisado publicado em 2019 recomenda a aplicação do questionário de triagem de sarcopenia, o SARC-F, como forma de obter autorrelatos dos pacientes sobre sinais característicos de sarcopenia (41). Esse questionário inclui cinco itens, cada um representa um componente: força, assistência para caminhar, levantar-se de uma cadeira, subir escada e quedas (149). Esses itens foram selecionados para refletir mudanças no estado de saúde associadas às consequências da sarcopenia (149). A pontuação varia de zero a dez, em que quatro

ou mais representa *status* sintomático e menor que quatro, *status* saudável (149). O SARC-F tem alta especificidade para prever baixa força muscular, assim, ele detecta os casos mais graves (41).

Para avaliação da força muscular, é recomendada a força de preensão palmar por meio de dinamômetro portátil e calibrado (147), pois essa medida correlaciona-se moderadamente com a força em outros compartimentos do corpo (150). O dinamômetro Saehan é válido, confiável e comparável ao dinamômetro Jamar (151), que é validado e amplamente utilizado para medir essa força de preensão palmar (152). Assim, valores de força obtidos com o dinamômetro Saehan podem ser comparados com valores de referência de força obtidos com o dinamômetro Jamar (151). Quando essa medida não for possível devido incapacidade da mão, métodos de torque isométrico podem ser usados para medir a força dos membros inferiores (153). O teste de sentar e levantar pode ser usado como substituto para medir a força dos músculos dos membros inferiores (154). Esse teste mede o tempo necessário para a pessoa se levantar cinco vezes da posição sentada sem usar os braços (154). Existe a variação desse teste com tempo determinado de 30 segundos e conta-se quantas vezes a pessoa consegue executar o movimento nesse período (154).

A quantidade de massa muscular pode ser estimada por meio de várias técnicas e existem vários métodos para ajustar o resultado pelo tamanho corporal (155). Ela pode ser relatada como massa muscular esquelética corporal total ou massa muscular esquelética apendicular ou área de secção transversal muscular de grupos musculares específicos ou localizações corporais (41). A ressonância magnética (RM) e a tomografia computadorizada (TC) são consideradas padrões ouro para avaliação não invasiva da quantidade de massa muscular, mas são ferramentas com alto custo e não portáteis e seus pontos de corte ainda não estão bem estabelecidos (154). Em pacientes com câncer, a TC já é utilizada para obter imagem do tumor e de sua resposta ao tratamento e fornece, também, medidas práticas e precisas da composição corporal, como a imagem da terceira vértebra lombar (L3), que se correlaciona significativamente com a musculatura de todo o corpo (156). A absorptometria de raios X de dupla energia (DEXA ou DXA) é um instrumento mais amplamente disponível para determinar a quantidade de massa muscular (massa muscular total de tecido magro ou massa muscular esquelética apendicular) de forma não invasiva, porém, não é portátil (157). A massa muscular está correlacionada com

o tamanho do corpo, assim, o nível absoluto de massa muscular total e de massa magra apendicular pode ser ajustado para o tamanho corporal, utilizando a altura ao quadrado ou o peso ou o IMC. Uma vantagem do DEXA é que essa ferramenta pode fornecer uma estimativa reprodutível da massa magra apendicular em poucos minutos (158). A impedância bioelétrica (BIA) não mede a massa muscular diretamente, porém, deriva uma estimativa da massa muscular com base na condutividade elétrica de todo o corpo por meio de uma equação de conversão que é calibrada com uma referência de massa magra medida por DEXA em uma população específica (159). É um equipamento acessível, amplamente utilizado e portátil (159). Medidas antropométricas não são formas recomendadas para avaliar massa muscular, entretanto, a circunferência da panturrilha pode ser usada como substituto diagnóstico para idosos em ambientes onde não há outros métodos disponíveis para quantificar a massa muscular (41).

A qualidade muscular refere-se a mudanças micro e macroscópicas na arquitetura e na composição muscular, quanto a função muscular fornecida por unidade de massa muscular (160). Ferramentas de imagem altamente sensíveis, como TC e RM, podem ser usadas para avaliar essa qualidade muscular em pesquisas, como infiltração de gordura no músculo (160). Porém, não há consenso na literatura quanto aos métodos de avaliação para a prática clínica (160). O Consenso Europeu revisado recomenda o uso de DEXA ou BIA para avaliação da quantidade ou qualidade muscular em cuidados clínicos habituais e o DEXA ou TC ou RM em pesquisas ou em cuidados especializados para indivíduos de alto risco (41).

O desempenho físico é uma função corporal medida objetivamente relacionada à locomoção, que envolve músculos, função nervosa central e periférica, inclusive o equilíbrio. O desempenho físico pode ser medido de várias maneiras (41). A velocidade de marcha é uma das formas, é um teste rápido, seguro, altamente confiável para sarcopenia (161), usado amplamente e recomendado pelo Consenso Europeu revisado (41). Uma de suas variações é o teste de velocidade de caminhada usual de quatro metros, com velocidade medida manualmente com um cronômetro ou instrumentalmente com um dispositivo eletrônico (162). O “*Short Physical Performance Battery*” (SPPB) é um teste composto que envolve avaliação da velocidade de marcha, teste de equilíbrio e teste de sentar e levantar, com pontuação máxima de 12 pontos, se menor ou igual a oito indica mau desempenho físico (146).

O “*Time Up and Go*” (TUG) avalia a função física e consiste em o indivíduo levantar-se da cadeira, caminhar por três metros, virar-se, voltar e sentar-se novamente (163). O teste de caminhada de 400 metros avalia a capacidade e a resistência da marcha, em que a pessoa deve completar 20 voltas de 20 metros, cada volta o mais rápido possível, podendo fazer até duas paradas para descanso durante o teste. Esse último teste é demorado (cerca de 10 minutos) e requer um local espaçoso para sua realização (164). O Consenso Europeu revisado recomenda as medidas SPPB, TUG e teste de caminhada de 400 metros para avaliar a gravidade da sarcopenia (41).

Apesar do primeiro Consenso Europeu ter ocorrido em 2010 com a introdução do componente “força muscular” para diagnosticar a sarcopenia, muitos estudos com mulheres com câncer de mama, mesmo após esse novo conceito, ainda continuam classificando essa condição baseados apenas na quantidade muscular. Uma coorte retrospectiva realizada com 151 pacientes com câncer de mama inicial (estadiamento I a III) em quimioterapia neoadjuvante ou adjuvante avaliou a área muscular esquelética por meio da TC na região L3. Foi calculado o índice de massa muscular esquelética e verificada sua associação com a toxicidade ao tratamento (43). Um total de 33% das pacientes desenvolveu toxicidade grau 3 e 4, que foi significativamente maior naquelas com baixo índice de musculatura esquelética (RR=1,29) (43). Outra coorte retrospectiva realizada com 21 mulheres com câncer de mama inicial antes, durante e após o tratamento adjuvante com antraciclinas, avaliou quantidade muscular por meio da TC na região L3 nesses três tempos (44). Como resultado, 38,1% das pacientes tinham baixa quantidade muscular antes do tratamento e, 47,6% após o tratamento (44). O índice muscular esquelético foi um preditor independente de toxicidade grave ($p=0,0282$), mostrando uma associação entre baixa quantidade muscular e toxicidade em pacientes com câncer de mama (44). Um estudo prospectivo com 55 mulheres com câncer de mama metastático em tratamento com capecitabina verificou a toxicidade após o primeiro ciclo de tratamento e o tempo livre de progressão (45). A quantidade de massa muscular foi avaliada por meio da TC na região da L3 e detectou-se 50% de toxicidade entre aquelas com baixa massa muscular e 20% nas pacientes com massa muscular adequada ($p=0,03$) (45). O tempo de progressão tumoral foi mais curto nas pacientes com baixa massa muscular ($p=0,05$) (45). Um estudo de revisão sistemática com meta-análise incluiu seis estudos (publicados entre 2012 e 2018) com um total de 5497 participantes com

câncer de mama e verificou que a baixa quantidade muscular (um estudo por DEXA e cinco por TC) foi associada a um risco significativamente maior de mortalidade em comparação com as pacientes com quantidade muscular adequada (razão de risco - HR de 1,71) (46). Na análise de subgrupo, pacientes com câncer de mama inicial com baixa quantidade muscular tiveram um risco aumentado de mortalidade em comparação com as com quantidade muscular adequada (HR= 1,91) (46). Dessa forma, observa-se que a baixa massa muscular em pacientes com câncer de mama inicial está associada a toxicidade grave e a maior chance de mortalidade, indicando a importância de prevenir, diagnosticar e tratar precocemente a baixa quantidade muscular de modo a evitar os efeitos adversos relacionados a esse componente da sarcopenia.

Além dos fatores apresentados que contribuem para a sarcopenia, a deficiência prolongada de vitamina D pode causar tanto a perda de massa muscular quanto de força muscular (39). O heterodímero formado por calcitriol-VDR-RXR modula a subfamília FOXO, responsável pela maturação dos mioblastos (39). Assim, a deficiência de vitamina D resulta em regulação positiva da miostatina e, então, atrofia das fibras musculares do tipo II, além de estar associada também à miosteatose e à perda de células satélite necessárias para a regeneração muscular (39) (Figura 4). Porém, a relação entre sarcopenia e vitamina D em mulheres com câncer de mama ainda não foi relatada na literatura científica até o presente momento e nem em pacientes com outros tipos de tumores. Entretanto, essa associação já foi relatada em um estudo longitudinal com 331 idosos na Holanda com idade igual ou superior a 65 anos, de ambos os sexos, em que foi verificada a massa muscular esquelética apendicular por meio do DEXA e a força de preensão palmar por dinamometria e o *status* de vitamina D e concentração de paratormônio (PTH) (34). Porém, a sarcopenia foi definida como perda de força muscular ou massa muscular reduzida (estudo publicado em 2003) (34). Foi detectado que os idosos com deficiência severa de vitamina D (<10ng/ml) tiveram razão de chance (OR) de 2,57 de comprometimento de força muscular e de 2,14 de baixa massa muscular que idosos com *status* de vitamina D >20ng/ml (34). Os autores concluíram que níveis mais baixos de vitamina D aumentam os níveis de sarcopenia em idosos de ambos os sexos (34). Uma coorte publicada mais recentemente (2022) incluiu 1653 adultos no Japão com idade maior ou igual a 40 anos e os classificaram em grupo deficiente de vitamina D (<20ng/ml) e

não deficiente ($>20\text{ng/ml}$) (35). Foi avaliada força muscular por meio da força de preensão palmar, massa muscular esquelética apendicular por DEXA e performance física por meio da caminhada habitual de 10 metros (35). A sarcopenia foi definida como baixa quantidade muscular e baixa força muscular ou velocidade de caminhada lenta. Foi verificada redução de força muscular no grupo deficiente ($p=0,019$), porém, não houve diferença da quantidade muscular ($p=0,423$). A incidência de sarcopenia foi maior no grupo deficiente ($p=0,039$) (35). Os autores concluíram que a deficiência de vitamina D afeta a força muscular e pode contribuir para o aparecimento da sarcopenia (35).

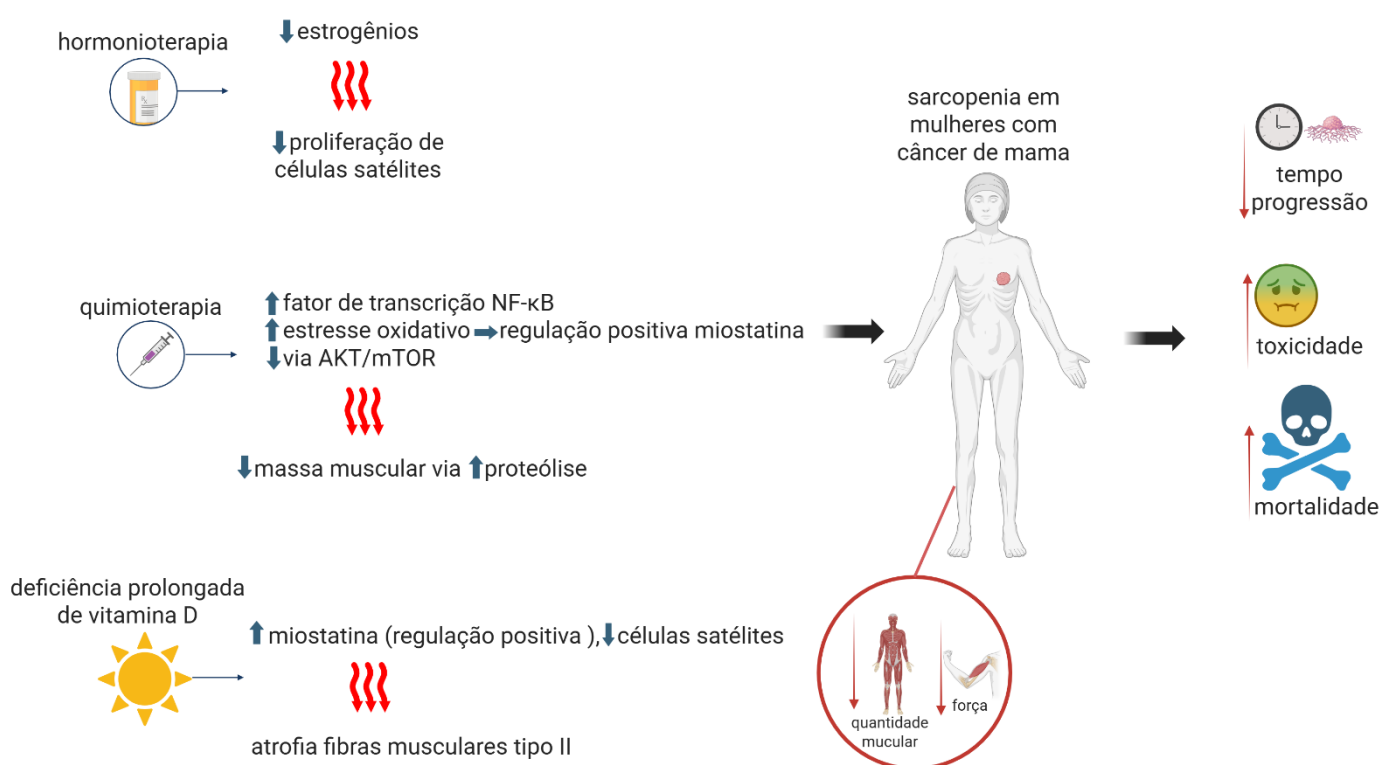


Figura 6 - Mecanismos envolvidos na sarcopenia e suas consequências em mulheres com câncer de mama submetidas ao tratamento oncológico. Elaborada com a ferramenta BioRender. Fonte: elaboração própria.

Um estudo original transversal publicado com uma amostra diagnosticada com uma doença crônica no Japão, a artrite reumatóide (AR), cuja prevalência de insuficiência de vitamina D é alta, assim como ocorre em mulheres com câncer de mama, analisou a associação entre sarcopenia severa e o *status* de vitamina D (36). Esse estudo incluiu 156 mulheres com mais de 60 anos diagnosticadas com AR e avaliou a massa muscular esquelética por BIA, a força muscular por dinamometria e a velocidade de marcha de 6 metros (36). A sarcopenia foi definida como baixa quantidade muscular e baixa força muscular ou velocidade de caminhada lenta e, a sarcopenia severa, como esses três componentes comprometidos. A amostra teve 44,9% de sarcopênicos e 29,5% de sarcopênicos graves (36). Foi identificado que o baixo *status* de vitamina D estava associado a uma alta prevalência de sarcopenia grave (OR = 6,0) (36). Os autores concluíram que o *status* de vitamina D foi inversamente associado à sarcopenia grave, baixo desempenho físico e baixa massa muscular esquelética (36). Um outro estudo realizado em Taiwan com homens e mulheres de 50 a 80 anos com diagnóstico há mais de uma ano de diabetes mellitus tipo 2 analisou fatores de risco para provável sarcopenia (por meio do SARC-F e SARC-CALF ou comprometimento de força muscular), e para sarcopenia por meio do Consenso Asiático de Sarcopenia (comprometimento de força muscular por dinamometria e de massa magra apendicular por BIA ou comprometimento de desempenho físico por SPPB) (37). Um dos fatores de risco encontrados para provável sarcopenia e sarcopenia por meio de regressão logística multivariada foram níveis séricos de [25(OH)D] (OR 0.901(0.812–0.999) 0.048), mostrando efeito protetor da vitamina D contra provável sarcopenia e sarcopenia (37). Assim, verifica-se que existe a associação de baixo *status* de vitamina D e componentes da sarcopenia em adultos ≥ 40 anos, idosos, homens e mulheres taiwaneses diabéticos entre 50 e 80 anos e em mulheres japonesas com AR.

2.5.2 Densidade mineral óssea

O processo vitalício de remodelação óssea mantém o equilíbrio entre a formação óssea (osteogênese) pelos osteoblastos e a reabsorção pelos osteoclastos, resultando em uma estrutura óssea madura e dinâmica para proteger os órgãos internos (38). A remodelação também ocorre quando um osso fissurado ou fraturado é reparado (38). As células tronco progenitoras que são alojadas no perióstio (camada da superfície óssea) são responsáveis pela produção de osteoblastos e

condroblastos (38). Com o envelhecimento, a densidade mineral óssea (DMO) reduz <0,04% por ano antes da menopausa e cerca de 1,2% ao ano após a menopausa, devido principalmente à deficiência hormonal (como redução dos níveis de estrogênio), aumento da reabsorção óssea e aumento do paratormônio (PTH) (38). O estrogênio regula a atividade dos osteoclastos e osteoblastos na formação óssea (38), se ligando aos receptores de estrogênio alfa e beta expressos em ambos, reduzindo a reabsorção óssea, aumentando a proliferação e atividade dos osteoblastos, diminuindo a apoptose dos osteócitos (envolvidos na formação óssea) (165). Há um equilíbrio completo entre a síntese óssea osteoblástica e a reabsorção óssea osteoclástica no estado reprodutivo saudável (165). Assim, a função essencial do estrogênio é a manutenção da DMO, conseqüentemente, após a menopausa há uma mudança considerável nesse processo, levando a um aumento da perda óssea (165,166).

A osteoporose é uma doença caracterizada pelo aumento da renovação óssea e diminuição da massa óssea, com fragilidade esquelética associada, resultando em um risco aumentado de fraturas (167). Em 1994, um grupo de trabalho da Organização Mundial de Saúde estabeleceu uma definição operacional de osteoporose com base na DMO (167). A osteoporose é definida como uma DMO (medida por densitometria óssea) menor ou igual a -2,5 desvios-padrão de t score da coluna lombar ou colo do fêmur ou fêmur proximal total ou 1/3 do rádio (167). Enquanto a osteopenia é definida como uma DMO entre -1,0 e -2,5 desvios-padrão e uma DMO normal maior ou igual a -1,0 desvio-padrão (167).

Um efeito colateral frequente do tratamento do câncer de mama (quimioterapia, terapias hormonais e terapia-alvo) por provocar disfunção ovariana (38) e radioterapia por provável redução dos osteoblastos ativos (168) é a perda óssea (168,169), visto que o osso é um órgão endócrino (38), com conseqüente redução da densidade mineral óssea, aumento do risco de fratura por fragilidade óssea e piora na qualidade de vida (168,169). O uso frequente de glicocorticóides durante a quimioterapia como agentes antieméticos também está associado à perda óssea (166). Durante o câncer de mama há um aumento de 33 a 62% na osteopenia e na osteoporose em mulheres (38). Medicamentos quimioterápicos incluindo metotrexato, doxorrubicina, taxano, ciclofosfamida, 5-fluorouracil e cisplatina podem ter um efeito inibitório sobre a formação óssea e promover um aumento inespecífico da reabsorção óssea sem

aumentar as metástases ósseas (165), além de provocarem falência ovariana prematura em mulheres pré-menopausa (sendo a principal causa de perda óssea nesse caso) (165). Essa insuficiência ovariana primária acelera a perda óssea, que começa seis meses após o início do tratamento e continua a acelerar após 12 meses (165). A quimioterapia citotóxica causa perda óssea de 4 a 8% por ano, que pode ser neutralizada pela terapia anti-reabsortiva concomitante (166). Glicocorticoides como prednisona e dexametasona aumentam a reabsorção óssea, diminuem a atividade osteoblástica, alteram a absorção e excreção de cálcio e interrompem as vias de produção do hormônio do crescimento e do fator de crescimento, além de alterarem a força muscular (165).

As terapias hormonais reduzem os níveis séricos residuais de estrogênio endógeno e a radioterapia acredita-se que por meio de mecanismos de parada do ciclo celular, diferenciação alterada e aumento da apoptose reduza os osteoblastos ativos (168,169). Um dos três tipos de medicamentos usados para terapia hormonal são chamados de moduladores seletivos do receptor de estrogênio (SERMs) e são usados para tratar o câncer de mama com ER positivo, tanto na pré quanto na pós-menopausa (165). Os SERMs impedem que o estrogênio natural do corpo interaja com as células do câncer de mama se ligando ao RE e atuando como agonistas ou antagonistas do estrogênio, dependendo do tecido-alvo e incluem tamoxifeno e raloxifeno (165). O tamoxifeno quando utilizado em mulheres pré-menopausa é um agonista fraco de estrogênio e se liga de forma competitiva nos receptores de estrogênio no osso, reduzindo a DMO (170), aumentando ligeiramente a perda óssea (165). Quando o tamoxifeno é usado em mulheres pós-menopausa tem efeito neutro ou protetor no osso, visto que atua como um agonista de estrogênio no osso quando os níveis do agonista mais forte (o estradiol) estão extremamente baixos (170), prevenindo a perda óssea (165).

A enzima aromatase do citocromo P450 (CYP19), encontrada em diversos tecidos, incluindo cérebro, gordura, osso, mama saudável e câncer de mama, transforma andrógenos (como testosterona) da glândula adrenal em estrogênios em mulheres na pós-menopausa (165), sendo a única fonte de estrogênio nessas mulheres (166). Assim, os inibidores de aromatase (IA) prejudicam a produção periférica de estrogênio, levando a uma rápida queda nos níveis circulantes de estrogênio ao impedir que a enzima aromatase, encontrada no tecido adiposo,

converta outros hormônios em estrogênio (165), com conseqüente perda óssea (166). Os IA são considerados padrão-ouro para o tratamento adjuvante de mulheres pós-menopausa com câncer de mama inicial com receptor hormonal positivo (ER e/ou PR) (169), são eles: anastrozol, exemestano e letrozol (165).

Dessa forma, mulheres pré-menopausa apresentam rápida perda óssea após ablação ovariana, perda anual de 10% de DMO de lombar com uso de tamoxifeno e 15% com uso de inibidor de aromatase (166). Já, mulheres pós-menopausa têm perda óssea de 1 a 10% por ano independente da terapia hormonal usada (166). A perda óssea após 10 anos do tratamento do câncer de mama é de 5% em mulheres pré-menopausa e 13% em mulheres pós-menopausa, causada também por redução no consumo proteico e de cálcio, além da disfunção ovariana (38). Existem algumas moléculas anti-reabsortivas usadas para reduzir esse impacto na DMO, como ácido zoledrônico, bifosfonatos, denosumabe (anti-corpo monoclonal), porém, faltam dados robustos para seu uso a longo prazo e seu efeito na qualidade de vida (169), além de seu impacto nas taxas de fraturas por fragilidade óssea ser desconhecido (166). Esses agentes têm efeitos colaterais, como sintomas gripais e artralguas com o uso de ácido zoledrônico; náuseas, vômitos e dispepsia com o uso de bifosfonatos; artralgia, hipercolesterolemia e cistite com o uso de denosumabe (166). Além disso, é recomendada uma avaliação da DMO por DEXA antes do início com terapia com inibidor de aromatase, além da análise dos fatores de risco para fraturas, como idade avançada, fraturas prévias, terapias com corticosteróides, fratura de quadril de qualquer um dos pais, tabagismo, etilismo excessivo, baixo peso e artrite inflamatória (166). Outros fatores que aumentam o risco de osteoporose associada ao câncer de mama são a deficiência de vitamina D e o sedentarismo (165). Como até 80% dos pacientes com câncer de mama e osteoporose podem ter uma causa adicional de perda óssea, é recomendada também a avaliação laboratorial para causas coexistentes comuns, como hipercalcúria idiopática e hiperparatireoidismo normocalcêmico além da deficiência de vitamina D (166).

A suplementação de cálcio (1000mg/dia) e de vitamina D (400 a 800UI/dia) pode reduzir a perda de DMO em mulheres com osteoporose pós-menopausa primária, além de prevenir a hipocalcemia mediada por bifosfonato/denosumabe (166).

As principais causas de osteoporose em pacientes com câncer de mama envolvem a privação de estrogênio provocada pela quimioterapia (especialmente agentes alquilantes como ciclofosfamida e 5-fluoracil), terapias hormonais, particularmente inibidores de aromatase não esteroidal, como anastrozol e letrozol, mas os esteroidais também aumentam a perda óssea, como exemestano. Além disso, agonistas do hormônio liberador de gonadotrofina como leuprolida e goserelina são usados para a redução da produção de estrogênio. A deficiência de vitamina D pode ser a principal causa da aceleração da perda óssea em pessoas em uso de IA. É recomendada a administração de 1000mg de cálcio por dia e 1000 a 2000UI de vitamina D por dia em mulheres pós-menopausa com osteopenia para prevenir a perda óssea, mas é insuficiente para interromper a osteoporose secundária à deficiência de cálcio, condição em que os bifosfonatos são tratamento de primeira linha. Mulheres que tiveram câncer de mama ou que apresentam alto risco de desenvolvê-lo geralmente não são aconselhadas a se submeter à terapia de reposição hormonal, o que aumenta o risco de osteoporose (165).

2.5.3 Osteosarcopenia

A osteosarcopenia é caracterizada pela deterioração concomitante da massa óssea e da massa muscular (171). As massas muscular e óssea atingem o pico no início da idade adulta e reduzem posteriormente, com um declínio mais acentuado na quinta década de vida, quando as taxas de perda de massa magra são de 1 a 2% ao ano e de força muscular de 1,5 a 3% ao ano (172). Vários fatores contribuem para a dupla perda de músculo e osso, como idade avançada, polimorfismos genéticos, baixos níveis de atividade física, desnutrição (deficiência de vitamina D, baixa ingestão proteica e de cálcio, má absorção), comorbidades, uso de corticóides, além de citocinas inflamatórias e fatores de crescimento envolvidos na comunicação entre músculos e ossos (172). Indivíduos osteosarcopênicos são mais suscetíveis a quedas, fraturas, baixo desempenho físico, fragilidade física, declínio na qualidade de vida e maior mortalidade em relação aos não osteosarcopênicos (172). Intervenções precoces na osteosarcopenia podem prevenir ou retardar a progressão da perda muscular e óssea e reduzir a incidência de suas consequências (172). Ela representa uma complicação crítica em pacientes com câncer por ter implicações profundas nos resultados do tratamento e nas taxas de sobrevivência (171) e contribuir para a agressividade e o potencial metastático do câncer, impactando os desfechos da

doença, incluindo a qualidade de vida e a adesão ao tratamento (173). O impacto da osteosarcopenia afeta também os sistemas de saúde, com aumento de hospitalizações, internações mais longas e custos mais elevados (171).

Uma meta-análise incluiu oito estudos de pacientes com câncer hepático, vias biliares, pancreático e cólon-retal, com 411 pacientes com osteosarcopenia e 1197 sem esse diagnóstico (171). A osteosarcopenia foi preditor independente de sobrevida livre de doença em pacientes com câncer (171). Pacientes com osteopenia tiveram risco 1,7 vez maior de recorrência ou progressão de doença que aqueles sem osteopenia (171). A osteosarcopenia apresentou um risco ainda maior de 2,17 vezes (171). Já a sarcopenia isoladamente não teve associação significativa com sobrevida livre de doença (171). Também não houve significância estatística para aumento da mortalidade com o argumento dos autores de que apesar de complicações músculo-esqueléticas poderem contribuir para o risco geral de mortalidade em pacientes com câncer, existem outros fatores mais significativos na determinação da sobrevida a longo prazo, como estadiamento da doença, comorbidades e resposta ao tratamento (171). Os autores também fazem a ressalva sobre a heterogeneidade entre os estudos incluídos com variações nos critérios diagnósticos para osteopenia e sarcopenia e sobre a natureza retrospectiva dos estudos (171). Eles ainda destacam a importância prognóstica da osteopenia e osteosarcopenia em pacientes com câncer em relação à sobrevida livre de doença e a importância da avaliação e do manejo musculoesquelético abrangente no paciente com câncer para otimizar os resultados do tratamento e sobrevida global (171).

Uma outra meta-análise incluiu 23 estudos de pacientes com câncer do trato gastrointestinal (gástrico, colorretal, esofágico, hepático, biliar, pancreático e vesícula biliar) submetidos a ressecção cirúrgica e avaliou a associação da osteopenia e osteosarcopenia com sobrevida livre de doença e sobrevida global (174). Pacientes com osteopenia tiveram pior sobrevida (HR=2,2; $p<0,001$) e menor sobrevida livre de progressão (HR=2,15; $p<0,001$), na análise de subgrupo feita devido alta heterogeneidade, só não teve essa associação para câncer de pâncreas, devido talvez à biologia agressiva desse tumor, que pode ofuscar o impacto da osteopenia na sobrevida (174). Pacientes com osteosarcopenia tiveram risco quase três vezes maior de mortalidade que aqueles sem essa condição (HR=2,96; $p<0,001$) e também foi fator de risco para baixa sobrevida livre de progressão (HR=2,75; $p<0,001$) (174).

Os autores afirmam que, apesar desse aumento do risco, o mecanismo subjacente ao impacto negativo da osteopenia no prognóstico ainda não está claro (174). Além disso, destacam a alta heterogeneidade entre os estudos, devido provavelmente a diferentes métodos de diagnóstico de osteopenia e osteosarcopenia (174). O estudo recomenda a avaliação músculoesquelética como rastreamento rotineiro de sarcopenia e osteopenia para os tumores gastrointestinais (174).

Avanços em metodologias de diagnóstico, como perfis de biomarcadores, tem potencial para permitir diagnósticos de osteosarcopenia mais precoces e precisos (171), permitindo uma intervenção mais precoce e estratégias de tratamento personalizadas, prevenindo assim a progressão da osteosarcopenia e melhorando a sobrevida global (171). É necessário também critérios diagnósticos padronizados para osteosarcopenia (174). A intervenção farmacológica da osteopenia já está bem estabelecida, como agentes antireabsortivos, entretanto, novas terapias estão em desenvolvimento para atingir o osso e o músculo simultaneamente, como moduladores seletivos do receptor de andrógeno, como a andarina (171). São necessários ensaios clínicos que investiguem o uso de terapias de exercícios, como treinamento de resistência e treinamento de massa muscular, e suplementação nutricional em pacientes com câncer e osteopenia e osteosarcopenia (174). Porém, protocolos clínicos que incorporem intervenções nutricionais e de exercícios como tratamento padrão para pacientes com câncer já são recomendados pelas diretrizes da Sociedade Americana de Oncologia Clínica (175).

2.5 Toxicidade da quimioterapia em câncer de mama

A seleção da associação de medicamentos quimioterápicos é realizada conforme o subtipo tumoral de câncer de mama e o estadiamento da doença (29). Os quimioterápicos são separados em classes conforme o modo de ação e incluem antimetabólitos, agentes alquilantes do DNA e medicamentos antimitóticos (29). Os antimetabólitos são responsáveis pela indução da apoptose durante a fase de síntese, sua estrutura é análoga à de pirimidinas, purinas ou pirimidinas e causa erros durante a replicação (29). Em relação às enzimas que os antimetabólitos suprimem, eles são classificados em inibidores de desidrogenases, topoisomerases, nucleosídeos e cinases (29). A doxorrubicina tem um papel crucial na inibição da topoisomerase II, na formação de adutos de DNA e na geração de estresse oxidativo (29). Já os

inibidores de nucleotídeos 5-fluorouracil, capecitabina e gemcitabina estão associados ao silenciamento da transcrição e tradução no câncer de mama (29). Os agentes alquilantes do DNA são substâncias que interagem com o DNA e bloqueiam sua replicação (29). De acordo com o mecanismo de ação fundamental, eles são classificados em três grupos: agentes à base de platina (cisplatina, carboplatina, oxaliplatina), mostardas nitrogenadas (ciclofosfamida, clorambucil) e compostos organofosforados (tiotepa) (29).

Os agentes antimetabólicos (taxanos) interrompem a mitose por meio da estabilização dos microtúbulos e, conseqüentemente, induzem a apoptose (29). O taxol é um alcalóide originalmente isolado da casca da árvore *Taxus brevifolia* na região oeste dos Estados Unidos foi renomeado a paclitaxel quando começou a ser comercializado (176). Como características, ele é altamente lipofílico, tem baixa solubilidade em água, alta taxa de ligação a proteínas e altera a estrutura da parte interna da membrana celular (176). O docetaxel é uma forma semi-sintética do paclitaxel extraído das folhas em forma de agulha da árvore europeia *Taxus baccata* L, também altamente lipofílico e pouco solúvel em água (177). Devido à sua baixa solubilidade, o paclitaxel tem sido formulado em óleo de rícino polioxilado à base de alípidos, também conhecido como Cremophor, e etanol desidratado, veículo associado à hipersensibilidade mediada por histamina -a pré-medicação como dexametasona pode reduzir essas reações - e neuropatia sensorial (29). O efeito colateral mais comum dos taxanos é a neuropatia periférica, que está associada a altas doses de administração (29). Porém, as razões pelas quais os neurônios periféricos são afetados principalmente pelo paclitaxel não são conhecidas (29). Os taxanos (paclitaxel, cabazitaxel e docetaxel) juntamente com as antraciclinas, são a primeira linha de tratamento para pacientes com câncer de mama tanto em estágio inicial, quanto metastático (29).

Agentes quimioterápicos apresentam janelas terapêuticas estreitas: há uma faixa muito tênue entre doses muito baixas para serem eficazes e doses muito altas que causam toxicidade e morte (56). Como consequência da toxicidade pode haver reduções subseqüentes da dose, atrasos e até descontinuação do tratamento (56). Até 60% das mulheres que recebem quimioterapia à base de antraciclina ou taxano para câncer de mama apresentam toxicidade hematológica (neutropenia,

trombocitopenia, anemia) (178) e 20% das mulheres apresentam toxicidade não hematológica (gastrointestinal, neurológica) (179).

As doses de quimioterapia geralmente são determinadas usando a área de superfície corporal, calculada por meio das medidas de peso e altura (56). Porém, esse método não considera as diferenças na massa corporal magra e no tecido adiposo (56). Assim, indivíduos com o mesmo peso e altura podem ter distribuições diferentes da composição corporal (56). A massa corporal magra (que inclui músculos e sistema circulatório) regula o débito cardíaco e a circulação, portanto, afeta a distribuição e a depuração do fármaco (56). O tecido adiposo parece alterar a distribuição e depuração do fármaco por meio de mecanismos independentes daqueles exercidos pela massa muscular (56). Medicamentos lipofílicos, como taxanos e algumas antraciclinas, podem se acumular no tecido adiposo, limitando seu volume de distribuição e tornando seu metabolismo e depuração irregulares (180). Para medicamentos hidrofílicos, grandes quantidades de tecido adiposo limitam o volume de distribuição (180). Além disso, os adipócitos acumulam e processam metabolicamente as antraciclinas preferencialmente para uma forma menos ativa, reduzindo efetivamente a quantidade disponível de quimioterápico para o combate ao tumor (181).

A composição corporal pode ser um fator que contribui para a variação na toxicidade relacionada ao tratamento (56). Uma revisão sistemática incluiu oito estudos que avaliaram a associação entre composição corporal e toxicidade quimioterápica durante o tratamento do câncer de mama e sete deles relataram uma associação entre baixa massa magra e toxicidade hematológica (56). O volume de massa magra foi inversamente associado à toxicidade quimioterápica, enquanto o IMC e a área de superfície corporal não foram associados à toxicidade quimioterápica (29).

O uso de corticosteróides promove a redistribuição de leucócitos das paredes dos vasos para a circulação, o que aumenta as contagens laboratoriais de leucócitos e neutrófilos (182). Apesar de haver um aumento real de leucócitos após o uso de corticosteróides devido ao retardo da apoptose e ao aumento da liberação da medula óssea (183), o aumento real é menor do que o observado na circulação, o que pode mascarar a toxicidade hematológica durante as primeiras semanas de tratamento com

esteróides e quimioterapia (56). Assim, dados sobre o uso de medicamentos de suporte devem ser documentados e relatados nas avaliações de toxicidade da quimioterapia (56). Da mesma forma, dados sobre o uso de transfusões de sangue devem ser coletados e considerados nas avaliações de toxicidade hematológica (56).

Os Critérios Comuns de Terminologia para Eventos Adversos (CTCAE) do Instituto Nacional do Câncer nos Estados Unidos é usado em estudos para padronizar a notificação e a classificação da gravidade de eventos adversos em ensaios clínicos, servindo como uma escala padrão em oncologia (184). Assim, o CTCAE pode ser utilizado para o relato de eventos adversos, que são qualquer sinal desfavorável e não intencional, inclusive um achado laboratorial anormal, sintoma ou doença temporariamente associado ao uso de um tratamento ou procedimento médico que pode ou não ser considerado relacionado ao tratamento ou procedimento médico (185). O grau refere-se à gravidade do evento adverso e pode variar de 1 a 5 com descrições clínicas únicas de gravidade para cada evento (185). O grau 1 (leve) é assintomático ou com sintomas leves; apenas observações clínicas ou diagnósticas e a intervenção não é indicada; o grau 2 (moderado) requer intervenção mínima, local ou não invasiva e limita as atividades instrumentais da vida diária apropriadas para a idade; o grau 3 (grave) ou clinicamente significativo, mas não imediatamente fatal, é indicada hospitalização ou prolongamento da hospitalização, é incapacitante; limitando o autocuidado; o grau 4 (consequências com risco de vida) requer intervenção urgente e o grau 5 é o óbito relacionado ao evento adverso (185).

3. OBJETIVO

3.1 Objetivos gerais

Estudo transversal

Avaliar a associação entre o *status* de vitamina D, componentes da sarcopenia e os níveis séricos de lactato desidrogenase (LDH) em mulheres com câncer de mama inicial, antes do início do tratamento clínico.

Estudo longitudinal

Investigar o impacto da saúde musculoesquelética, status de vitamina D e dos níveis séricos de LDH na ocorrência de toxicidade relacionada ao tratamento quimioterápico em mulheres com câncer de mama inicial, antes do tratamento clínico.

3.2 Objetivos específicos

Estudo transversal

- Caracterizar o perfil demográfico, clínico, de composição corporal e bioquímico das participantes antes do tratamento clínico;
- Investigar a associação entre o *status* de vitamina D e os componentes de sarcopenia;
- Verificar a associação entre o status de vitamina D e os níveis séricos LDH.

Estudo longitudinal

- Averiguar a associação entre o status de vitamina D no diagnóstico e a toxicidade do tratamento quimioterápico;
- Avaliar a influência dos componentes da sarcopenia na ocorrência de toxicidade;
- Analisar a associação entre os níveis de LDH no diagnóstico e a toxicidade do tratamento;
- Investigar a influência de fatores comportamentais (tabagismo e etilismo) na toxicidade;
- Examinar a associação entre características tumorais (tipo histológico, subtipo molecular e estadiamento) e a toxicidade do tratamento.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Delineamento do Estudo

Foram conduzidos dois estudos: o primeiro foi observacional, transversal, descritivo e unicêntrico em mulheres com câncer de mama inicial (não metastático), estadiamento de I a III, confirmado por biópsia e o subtipo tumoral por imunohistoquímica, antes de iniciarem qualquer tipo de tratamento clínico (quimioterapia, radioterapia, hormonioterapia, terapia alvo) seja adjuvante ou neoadjuvante. Foi aferido [25(OH)D] para classificação do *status* de vitamina D, lactato desidrogenase (LDH), cálcio e fósforo. Adicionalmente, realizou-se a análise do risco de sarcopenia e avaliação da sarcopenia, seus componentes e sua severidade por meio do SARC-F, análise da composição corporal, testes de força e de funcionalidade muscular, densitometria óssea. A exposição avaliada foi a insuficiência de vitamina D e a comparação, a suficiência de vitamina D, em que o desfecho foi a saúde musculoesquelética, como sarcopenia e seus componentes. LDH como marcador tumoral conforme mostra a Tabela 1.

Tabela 1: Estratégia PECO para formulação da pergunta de pesquisa do estudo transversal

Acrônimo	Definição	Descrição
P	População	Pacientes com câncer de mama inicial antes do início do tratamento clínico
E	Exposição	Insuficiência de vitamina D ([25(OH)D] < 30 ng/ml)
C	Comparação	Suficiência de vitamina D ([25(OH)D] ≥ 30 ng/ml)
O	Desfecho	Saúde musculoesquelética e marcador de atividade tumoral

O segundo estudo foi realizado com a mesma amostra, porém foi observacional, prospectivo e longitudinal, em que a exposição avaliada foi a insuficiência de vitamina D e a comparação, a suficiência de vitamina D e o desfecho foi a toxicidade do tratamento quimioterápico (Tabela 2).

Tabela 2: Estratégia PECO para formulação da pergunta de pesquisa do estudo longitudinal

Acrônimo	Definição	Descrição
P	População	Pacientes com câncer de mama inicial antes do início do tratamento clínico
E	Exposição	Insuficiência de vitamina D ([25(OH)D] < 30 ng/ml)
C	Comparação	Suficiência de vitamina D ([25(OH)D] ≥ 30 ng/ml)
O	Desfecho	Toxicidade do tratamento quimioterápico durante 6 meses de seguimento a partir do início da quimioterapia

4.2 Local e período do estudo

As participantes do estudo foram recrutadas na Unidade de Alta Complexidade em Oncologia – UNACON e no ambulatório pós-cirúrgico da Mastologia do Hospital Universitário de Brasília – HUB entre janeiro de 2023 a março de 2024.

Inicialmente foi realizada a coleta de sangue para análise bioquímica do calcidiol, em seguida, foi realizada a triagem nutricional na UNACON - HUB e aferidos peso e altura. Posteriormente, as pacientes foram encaminhadas para a Faculdade de Educação Física (FEF) – Universidade de Brasília (UnB) para aferição da circunferência da cintura, aferição da força de preensão palmar, avaliação da composição corporal e densitometria óssea da coluna lombar e fêmur direito por meio do DEXA e aplicação dos testes de sentar e levantar, TUG e teste de caminhada.

Para a coorte foram coletados os dados de toxicidade relacionada à quimioterapia nos prontuários eletrônicos das unidades hospitalares em que as pacientes fizeram quimioterapia: HUB, Hospital de Base do DF e Hospital Regional de Taguatinga – DF, conforme detalhado no item 4.13.

4.3 Amostra

As participantes da pesquisa são mulheres com idade maior ou igual a 18 anos e inferior a 65 anos com diagnóstico de câncer de mama confirmado por exame histopatológico e subtipo tumoral por imunohistoquímica, cujo ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) fosse inferior a dois, admitidas no acolhimento da UNACON – HUB e no ambulatório pós cirúrgico da Mastologia – HUB.

Foram excluídas da pesquisa as pacientes com tumor metastático, gestantes, lactantes, aquelas em uso de algum tipo de suplementação que contivesse vitamina D nas doze semanas antes de iniciar o estudo, aquelas que tinham comorbidades que interferissem no metabolismo da vitamina D, como as portadoras do Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), doenças renais crônicas, doenças hepáticas, hiperparatireoidismo, síndromes disabsortivas, doenças músculo-esqueléticas ou reumatológicas em atividade que afetam a musculatura, como artrite reumatóide e fibromialgia; uso de medicamentos que interferem no metabolismo da vitamina D, como antiretrovirais, glicocorticóides e anticonvulsivantes. Além disso, foram excluídas do estudo longitudinal pacientes que não realizaram quimioterapia.

Foi utilizada amostragem não probabilística. Foram convidadas a participar do estudo todas as mulheres adultas com diagnóstico de câncer de mama em estádios I, II ou III, atendidas na UNACON e no ambulatório pós-cirúrgico de mastologia do Hospital Universitário de Brasília (HUB), no período de janeiro de 2023 a junho de 2024.

Foi realizado cálculo de poder estatístico pós hoc com finalidade descritiva para as análises principais do estudo, adotando nível de significância de 5%. Para o estudo transversal, o poder estimado foi de 61,8%. Para a análise longitudinal, considerando a associação entre os níveis séricos de 25-hidroxivitamina D [25(OH)D] e a ocorrência de fadiga, com incremento de 10 ng/mL, o poder estatístico estimado foi de 83,4%. Esses valores foram calculados com base nos tamanhos de efeito observados nas análises realizadas.

4.4 Aspectos éticos

O projeto foi submetido ao Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília (FM/UnB), parecer número 6.031.346 (Anexo

1). Os dados foram coletados após a aceitação e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido das pacientes incluídas na pesquisa (Apêndice 1).

4.5 Avaliação do status de vitamina D e LDH

As pacientes incluídas na pesquisa foram submetidas a uma coleta de sangue por técnicos de enfermagem treinados após 12 horas de jejum para mensuração de LDH, ferritina, proteína C reativa – PCR, cálcio, fósforo como marcadores regulatórios do metabolismo da vitamina D e 25-hidroxivitamina D sérica [25(OH)D], exames realizados no Laboratório de Análises Clínicas do HUB por técnicos de enfermagem treinados. Foram 12 horas de jejum porque no mesmo momento foi analisado também outros parâmetros, como colesterol total e frações, necessários para o acompanhamento nutricional pela Nutrição Oncológica do HUB.

O calcidiol ou [25(OH)D] foi analisado por meio do método eletroquimioluminescência por meio dos analisadores de imunoensaios Elecsys e Cobas. Os resultados foram determinados com base em uma curva de calibração gerada especificamente pelo analisador, por meio de uma calibração de dois pontos e em uma curva principal incluída no código de barras do reagente, conforme detalhado no Anexo 2. O laboratório tem um controle de qualidade externo. A classificação do *status* de vitamina D é feita a partir dos valores de [25(OH)D], conforme a Tabela 3, classificação amplamente aceita na literatura científica, inclusive para a população brasileira (19,135,185). Foram considerados tanto os valores quantitativos do calcidiol, quanto as categorias do *status* de vitamina D para as análises estatísticas.

Tabela 3: Classificação do status de vitamina D

Valor de [25(OH)D]	Classificação do <i>status</i> de vitamina D
<20ng/ml	Deficiência
20-29ng/ml	Insuficiência
≥30ng/ml	Suficiência

A Lactato Desidrogenase (LDH) sérica também foi quantificada no Laboratório de Análises Clínicas do HUB por técnicos de enfermagem treinados. Foi realizado um

teste *in vitro* para determinação quantitativa da LDH sérica utilizando um método derivado da formulação da IFCC (é um ensaio enzimático cinético), com os resultados expressos em U/L. O laboratório tem também um programa de controle externo de qualidade para o LDH.

4.6 Triagem nutricional e antropometria

A pesquisa envolveu a aplicação da triagem nutricional preconizada para pacientes oncológicos: a Avaliação Subjetiva Global Produzida pelo Próprio Paciente (ASGPPP) (Anexo 3). Esse instrumento foi criado a partir da Avaliação Subjetiva Global (187) com a inclusão de itens específicos dos pacientes com câncer, seja devido ao próprio tumor ou devido ao tratamento oncológico. Assim, além de fatores como perda de peso, alterações na ingestão alimentar, sintomas gastrointestinais, alterações funcionais e exame físico do paciente, foram incluídos itens referentes a outros sintomas de impacto nutricional presentes nos pacientes com câncer. Outra modificação foi a inclusão de um escore numérico para permitir a identificação de pacientes em risco nutricional, além das três categorias de classificação do estado nutricional que já existiam: “bem nutrido”, “suspeita de desnutrição ou moderadamente desnutrido” e “gravemente desnutrido” (188). Esse escore permite que o instrumento de triagem possa ser repetido em intervalos de tempo menores e, assim, evidenciar pequenas modificações no estado nutricional em resposta a intervenções nutricionais (189). Em 2010 a ASGPPP foi validada em português para a população brasileira e mostrou-se mais sensível que a ASG para detectar pacientes que necessitam de intervenção nutricional precoce (189).

Além da aplicação da triagem nutricional, foram coletadas informações complementares de identificação do paciente (data da coleta, nome da paciente, número de registro hospitalar, data de nascimento, idade, imunohistoquímica do tumor de mama, grau de escolaridade, renda familiar, estado civil, número de filhos, estado menopausal, tabagismo, etilismo, raça auto-relatada, uso de medicamentos e comorbidades) (Apêndice 2).

Além disso, a massa corporal atual foi aferida com aproximação de 0,1kg em balança digital antropométrica calibrada com as mulheres descalças, marca Filizola®, com capacidade máxima para 150kg. Ainda descalças, a estatura foi aferida com estadiômetro de parede, marca Sammy® com graduação em centímetros,

considerando o 0,1cm mais próximo. O cálculo do Índice de massa Corporal (IMC) - peso dividido por altura ao quadrado (190) - foi feito a partir dos dados aferidos independentemente da classificação do estado nutricional por meio da ASGPPP. A circunferência da cintura (CC) foi medida com a utilização de fita métrica inelástica, marca Sammy®, com capacidade máxima para 1,5 metros e graduação em centímetros, no ponto médio entre a margem da costela mais baixa e a crista ilíaca.

4.7 Avaliação da composição corporal

A análise da composição corporal das pacientes foi realizada por meio do exame de absormetria de raios X de dupla energia (DEXA), marca Lunar, modelo 8743, GE Medical System, Estados Unidos no Laboratório de Imagem da FEF – UnB por pesquisadores treinados. As pacientes foram orientadas a retirarem objetos de metal do corpo, como brincos, anéis e colares para não interferir no desempenho do exame. Foram utilizados os dados coletados no formulário de dados do paciente (Apêndice 1), como data de nascimento, peso e altura. Durante o procedimento, as pacientes foram colocadas em decúbito dorsal, com o corpo estendido e cuidadosamente centralizado de modo a respeitar as linhas delimitadas no aparelho. Para auxiliar o correto posicionamento do corpo no aparelho, foi fixada uma fita de velcro nos pés para manter os membros inferiores próximos.

O software fornece massa livre de gordura e massa gorda para todo o corpo e para regiões específicas: tronco e esqueleto apendicular (membros superiores e inferiores)(191). O cálculo da massa magra apendicular é feito a partir da soma da massa livre de gordura dos membros superiores e inferiores. Todos os procedimentos de calibração foram feitos rigorosamente, conforme as instruções do fabricante, com calibrações semanais e diárias. Os coeficientes de variação para o DEXA são 2,1% e 1,9% para massa gorda e massa livre de gordura, respectivamente, conforme descrito em estudo prévio(192).

4.8 Densidade Mineral Óssea

As medidas de densidade mineral óssea (DMO) (em gramas por centímetro quadrado – g/m²) foram realizadas no mesmo laboratório, com as pacientes na mesma posição no aparelho da aferição da composição corporal. A DMO foi aferida para todo o corpo, coluna lombar (L1-L4), colo do fêmur, fêmur total e triângulo de

Ward. Os coeficientes de variação para o DEXA foram 0,7% para DMO da coluna lombar e do corpo inteiro, 2,4% para DMO do colo do fêmur, 1,6% para DMO do trocânter e 2,2% para DMO do triângulo de Ward, como reportado em estudo prévio (192).

4.9 Avaliação da força muscular

Para avaliar a força de preensão palmar foi utilizado o dinamômetro manual hidráulico calibrado Saehan (Gyeongsang, South Korea), um aparelho pequeno, portátil e com peso de 680g. Seu mostrador indica força em quilogramas e libras, com marcações em intervalos de 2kg ou 5 libras, permitindo a avaliação até 1kg ou 2,5 libras mais próximo. O aparelho tem cinco ajustes diferentes para o posicionamento das mãos e é regulado conforme o tamanho das mãos de cada paciente para que fique confortável a execução do comando de força. A aferição foi feita com cada paciente sentada em uma cadeira padronizada, com o cotovelo flexionado em 90°, com o antebraço em posição neutra e sem apoio, ombros aduzidos e em rotação neutra e punho entre 0 e 30° de dorsiflexão (193–195). Foi realizada uma ambientação de cada paciente para melhor entendimento da execução. Quando a paciente se sentia pronta, era dado o comando de segurar o dinamômetro e apertar o mais forte que conseguisse por três vezes em cada mão, com intervalo de um minuto entre as aferições para minimizar a fadiga muscular. Foi considerado o maior valor dentre as seis aferições para as análises estatísticas. Durante o teste, foram pronunciadas frases de incentivo (147). Essas aferições foram feitas por uma equipe treinada de pesquisadores.

O teste de sentar e levantar é um método para avaliar a força da parte inferior do corpo (196) e é baseado na manobra de sair da posição sentada para a posição em pé por cinco vezes (163). Foi utilizada a mesma cadeira para todas as participantes com altura de 44,5cm e 38cm de profundidade. O teste começou com as participantes sentadas, com os joelhos a 90°, pés afastados na largura dos ombros e apoiados no chão, com os braços cruzados sobre o peito (197). O tempo necessário para completar cinco repetições completas, sem auxílio dos braços e o mais rápido possível, foi registrado com um cronômetro até o décimo de segundo mais próximo (198). Foi realizada uma demonstração e uma ambientação para checar o completo entendimento das pacientes antes do teste. Cada participante realizou o teste duas

vezes com um intervalo de 30 segundos entre as tentativas. O tempo mais rápido foi utilizado para as análises estatísticas.

4.10 Avaliação do Desempenho Físico

O desempenho físico foi avaliado por meio do teste Time Up and Go (TUG) que consiste em levantar de uma cadeira com altura de 44,5cm sem apoio dos braços, caminhar uma distância de três metros, virar, retornar, caminhar de volta até a mesma cadeira e sentar-se novamente (199). As pacientes foram instruídas a realizarem sua caminhada habitual e a levantarem para realizar o teste apenas quando o avaliador desse o comando. Antes de iniciar o teste foi feita uma demonstração e uma ambientação de modo que as pacientes não tivessem dúvidas quanto à execução do teste. A marcação do tempo foi feita pelo avaliador com um cronômetro até o décimo de segundo mais próximo (163,199). Foram realizadas três tentativas e foi considerado o melhor tempo para as análises estatísticas.

A velocidade de caminhada também foi avaliada como uma medida de desempenho físico que consiste na caminhada em linha reta de 10 metros aferida em metros por segundo. Esse teste rápido, confiável, válido e sensível reflete a função dos membros inferiores (200). Cada paciente foi orientada a ficar parada, com a ponta dos pés apenas tocando a linha de partida marcada com fita adesiva e, depois, caminhar em seu ritmo habitual somente após o comando do avaliador. O cronômetro foi disparado quando a pessoa cruzou a marcação de dois metros e foi interrompido quando ela cruzou a marcação de oito metros, totalizando o tempo caminhado por seis metros. Inicialmente foi realizada uma demonstração, em seguida, uma ambientação da paciente para que a compreensão fosse completa sobre a execução do teste (201). Foram realizadas duas tentativas e foi considerado o melhor tempo para as análises estatísticas.

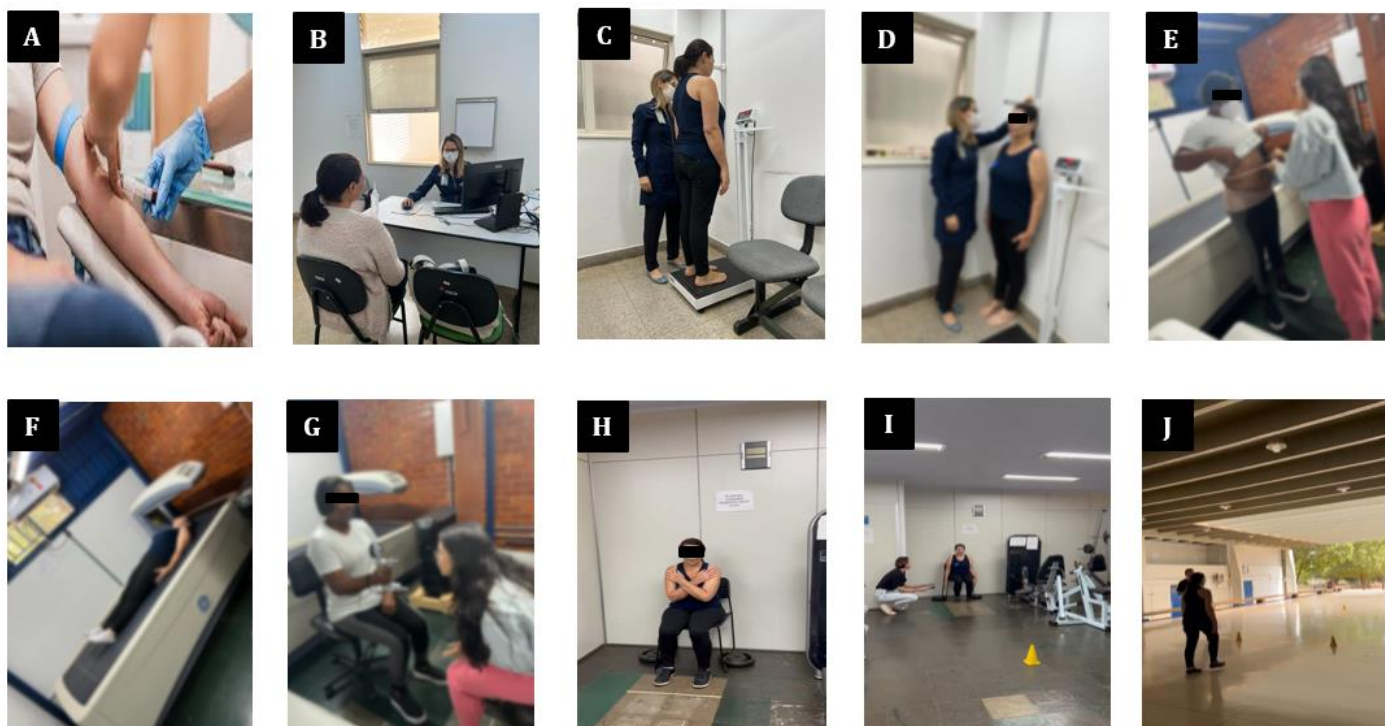


Figura 7 - Procedimentos realizados para avaliação da amostra. Fonte: elaboração própria.

A – Coleta de sangue;

B – Triagem nutricional por meio do instrumento Avaliação Subjetiva Global Produzida pelo Paciente (ASGPPP);

C – Aferição de peso;

D – Aferição de estatura;

E – Aferição da circunferência da cintura;

F – Avaliação da composição corporal e da densidade mineral óssea por DXA;

G – Avaliação da força de preensão palmar;

H – Teste de sentar e levantar (5 repetições; 5STS);

I – Teste Time Up and Go (TUG);

J – Teste de caminhada.

4.11 Triagem, avaliação e severidade da sarcopenia

O questionário de triagem de sarcopenia (SARC-F) (Anexo 4) foi aplicado para realização da triagem da sarcopenia. O SARC-F tem cinco componentes: força, assistência para caminhar, levantar-se de uma cadeira, subir escadas e presença de quedas no último ano. Esses componentes refletem as mudanças no estado de saúde associadas às consequências da sarcopenia, cada um deles pontua de zero a dois pontos, em que zero é sem dificuldade quanto aos componentes e dois significa muita dificuldade ou incapacidade de realizá-los. Assim, o escore varia de zero a 10, em que pontuação maior ou igual a quatro representa risco para sarcopenia. Essa ferramenta clínica é rápida e adequada para identificar pessoas com fraqueza muscular (149).

O presente estudo seguiu as recomendações do Consenso Europeu revisado para o diagnóstico de sarcopenia. Esse Consenso recomenda o uso do SARC-F para identificação dos pacientes com provável sarcopenia. Após essa triagem, para os pacientes com provável sarcopenia, o consenso aconselha o uso da força de preensão palmar (FPP) e o teste de sentar cinco vezes (STS5) e levantar para identificar baixa força muscular. Se o indivíduo for detectado com baixa força muscular, a recomendação é avaliar os músculos por DEXA ou RM ou TC em pesquisas para evidenciar baixa quantidade ou qualidade muscular. Para avaliação da gravidade da sarcopenia é indicado as medidas de desempenho físico: velocidade de marcha (como o teste de velocidade de caminhada) ou *Short Physical Performance Battery* (SPPB) ou TUG (Figura 6) (41).

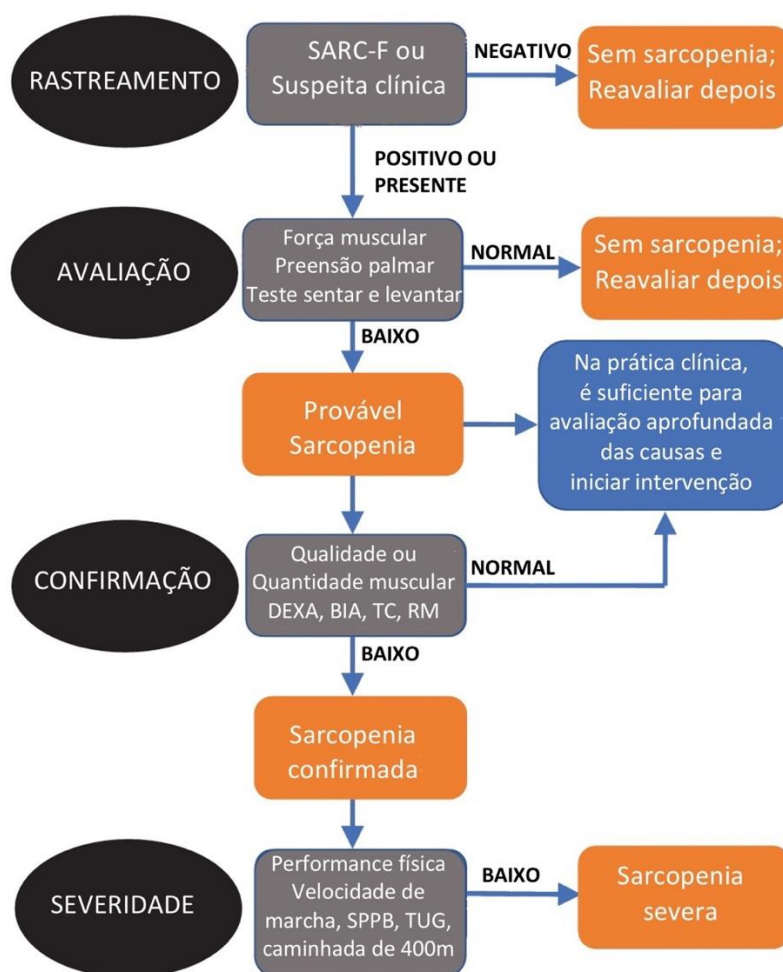


Figura 8 - Algoritmo para triagem, avaliação, diagnóstico e detecção da severidade da sarcopenia, adaptado (41).

4.12 Pontos de corte dos componentes da sarcopenia

Existem diversos pontos de corte definidos na literatura científica para os componentes da sarcopenia. O presente estudo adotou os pontos mais adequados para amostra, considerando que são mulheres adultas, conforme a Tabela 3. As participantes com prejuízo em força muscular foram classificadas como provável sarcopenia, enquanto aquelas com comprometimento de força e massa muscular reduzida ou redução no desempenho física foram diagnosticadas com sarcopenia. Foram considerados os valores absolutos ou relativos para comprometimento de força muscular, quantidade muscular e desempenho físico valores absolutos ou relativos.

Tabela 3: Pontos de corte adotados para os componentes da sarcopenia

Componente da sarcopenia	Ponto de corte	Referência
Força muscular		
FPP absoluta	<20kg	Bhasin, 2020; Patel, 2020 (202,203)
FPP relativa pelo peso corporal	<0,34	Bhasin, 2020(202)
STS 5	>15s	Cesari, 2009(204)
Quantidade muscular		
MMA absoluta	<15kg	Studenski, 2014(205)
MMA relativa pela altura ao quadrado	<5,5kg/m ²	Gould, 2014(206)
Desempenho físico		
Velocidade de caminhada	≤0,8m/s	Cruz-Jentofit, 2010(146)
TUG	≥20s	Bischoff, 2003(207)

FPP: força de preensão palmar, STS 5: teste de sentar e levantar 5 vezes, MMA: massa magra apendicular, TUG: Time Up and Go

4.13 Informações sobre tratamento e toxicidade

As informações sobre os tratamentos para o câncer de mama realizados pelas pacientes do estudo foram coletadas em prontuário eletrônico contido no Aplicativo de Gestão para Hospitais Universitários versão atualizada - AGHUX do HUB para as

pacientes que realizaram quimioterapia no HUB; prontuário eletrônico via TrakCare da Secretaria de Saúde do Distrito Federal – SES/DF para as pacientes que realizaram quimioterapia no Hospital Regional de Taguatinga - SES/DF; e, o sistema de prontuário eletrônico Soul MV para as pacientes que fizeram quimioterapia no Hospital de Base do DF – Instituto de Gestão de Saúde do Distrito Federal – IGES/DF.

O AGHUX é um sistema de gestão hospitalar e prontuário eletrônico utilizado na rede de hospitais universitários federais administrados pela Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares – EBSEH, vinculada ao Ministério da Saúde. O sistema TrakCare da SES/DF é um sistema de informações de saúde unificado da empresa InterSystems e prontuário eletrônico que integra dados clínicos de pacientes da rede pública, permitindo o acesso dos profissionais de saúde a históricos, medicamentos e resultados de exames. O sistema Soul MV é a tecnologia utilizada pelos profissionais e gestores do Hospital de Base para gerenciar o fluxo de pacientes, prontuários eletrônicos, agendamentos e fatura de forma integrada.

Os eventos adversos causados pela quimioterapia também foram coletados nos mesmos sistemas e, como rotina dos serviços de oncologia do Distrito Federal, os eventos adversos são dados reportados em prontuário eletrônico pelos médicos oncologistas nas evoluções médicas durante todo o tratamento quimioterápico, conforme o CTCAE versão 5.0 (185). O tempo de acompanhamento foi de cinco a seis meses após a captação, conforme a duração da quimioterapia para câncer de mama, seja neoadjuvante, seja adjuvante.

4.14 Análise de dados

Os dados foram tabulados em planilha Excel e as análises estatísticas foram realizadas utilizando o software SPSS (versão 22.0, SPSS Inc., Chicago, IL, EUA). A normalidade da distribuição das variáveis quantitativas foi avaliada por meio do teste de Shapiro–Wilk. As variáveis contínuas foram descritas como média (desvio-padrão) e as variáveis categóricas como frequências absolutas e relativas. Para fins de padronização e comparabilidade entre as variáveis nas tabelas, todas as variáveis contínuas foram expressas como média (desvio-padrão), independentemente da distribuição, sendo que a escolha dos testes estatísticos inferenciais considerou a normalidade dos dados. Para a comparação das características basais de acordo com os níveis séricos de 25-hidroxivitamina D [25(OH)D], a amostra foi categorizada em

dois grupos: suficiência (>30 ng/mL) e insuficiência (\leq 30 ng/mL), conforme pontos de corte previamente descritos na literatura. Devido ao número muito reduzido de participantes com deficiência de vitamina D (<20 ng/mL; n = 2), não foi possível realizar análises estratificadas considerando três categorias distintas (deficiência, insuficiência e suficiência), pois resultaria em estimativas instáveis e redução do poder estatístico das análises. Análises adicionais foram realizadas com estratificação pelo estado menopausal (pré e pós-menopausa), visando comparar parâmetros antropométricos, musculoesqueléticos e funcionais.

As variáveis categóricas foram definidas com base em critérios clínicos e sociodemográficos previamente estabelecidos. A idade foi analisada como variável contínua e categórica (\leq 50 anos), considerando sua relevância clínica e associação com o estado menopausal. O nível educacional foi estratificado em três categorias (\leq ensino fundamental, ensino médio completo e \geq ensino superior completo) e a renda em <1 e \geq 1 salário-mínimo per capita mensal. A raça foi auto reportada e classificada como branca, negra ou parda. Os hábitos de vida incluíram tabagismo e etilismo, categorizados como presença (atual ou passado) ou ausência. As características tumorais foram categorizadas conforme o estadiamento clínico (I, II e III), tipo histológico (carcinoma ductal invasivo ou lobular invasivo) e subtipo molecular (luminal A, luminal B, HER2 e triplo negativo). A presença de comorbidades foi analisada de forma dicotômica (sim/não).

Foram avaliadas as toxicidades mais clinicamente relevantes no contexto do tratamento quimioterápico do câncer de mama, considerando as recomendações do CTCAE (185): náuseas, vômitos, fadiga, astenia, neuropatia periférica e neutropenia, categorizadas em presença ou ausência. As toxicidades fadiga e astenia também foram analisadas também de forma agrupada, conforme prática adotada em ensaios clínicos oncológicos, e recomendada em estudos de revisão clínica (208,209). Já, as toxicidades náusea e vômito foram analisadas isoladamente e em conjunto, por representarem manifestações clínicas relacionadas da síndrome de náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia (210).

O teste Qui-quadrado de Pearson ou o teste exato de Fisher, quando apropriado, com tamanho de efeito calculado, foi realizado para as variáveis categóricas: idade categórica, renda per capita, estado menopausal, raça auto-relatada, tabagismo, etilismo, estadiamento da doença, tipo e subtipo tumoral,

comorbidades, local de captação (UNACON ou ambulatório de mastologia), estado civil, paridade (número de filhos), estado nutricional, risco nutricional, risco de sarcopenia (SARC-F), capacidade funcional e componentes da sarcopenia.

O teste t Student independente foi realizado para as variáveis paramétricas, inclusive idade, peso, altura, IMC, circunferência da cintura, FPP, MMA, MMA/altura ao quadrado, massa gorda (%), STS 5, teste de caminhada, velocidade de caminhada, DMO da coluna lombar, DMO do colo do fêmur, DMO do fêmur total, cálcio, fósforo. O teste de Mann-Whitney U foi usado para variáveis contínuas não paramétricas: TUG, ferritina, LDH e PCR. A correlação de Spearman foi calculada para avaliação da associação entre níveis séricos de vitamina D e LDH.

Para avaliar a associação independente entre a 25(OH)D sérica e os níveis de LDH, foi realizado um modelo linear generalizado com distribuição Gamma e função de ligação log, considerando a distribuição assimétrica de LDH. O modelo foi ajustado para o estado menopausal. Os resultados foram expressos como coeficientes de regressão exponenciados (Exp(B)) com intervalo de confiança de 95%.

Os modelos de regressão das toxicidades foram construídos apenas para desfechos com associação na análise bivariada ($p < 0,10$). Desse modo, a regressão logística binária multivariável foi realizada para identificar fatores independentemente associados aos seguintes desfechos: 1) neuropatia periférica ajustada para idade e etilismo; 2) náusea ajustada para percentual de gordura e MMA/altura ao quadrado; 3) náuseas/vômitos ajustados para MMA/altura ao quadrado e percentual de gordura e 4) fadiga/astenia ajustados para vitamina D e MMA/altura ao quadrado. O nível de significância adotado foi $p < 0,05$.

CAPÍTULO 2

Este capítulo apresenta e discute os resultados dos estudos que compõem esta tese. Inicialmente, são apresentados os achados do estudo transversal, incluindo a caracterização da amostra e as análises relacionadas ao status de vitamina D, à saúde musculoesquelética e aos níveis séricos de lactato desidrogenase antes do início do tratamento clínico. Em seguida, são apresentados e discutidos os resultados do estudo de coorte, com foco nas toxicidades associadas à quimioterapia e nos fatores clínicos, nutricionais e musculoesqueléticos relacionados a esses desfechos. São discutidas as fortalezas e limitações do trabalho e, ao final, são sintetizadas as principais conclusões do estudo, contextualizando os achados e suas implicações para a prática clínica e para futuras pesquisas.

5. RESULTADOS

5.1 Análise descritiva

Foram avaliadas 249 pacientes para elegibilidade, em que a maioria foi excluída por já terem iniciado o tratamento clínico, e, foram incluídas 53 mulheres para o estudo transversal e 37 mulheres para o estudo longitudinal (Figura 7).

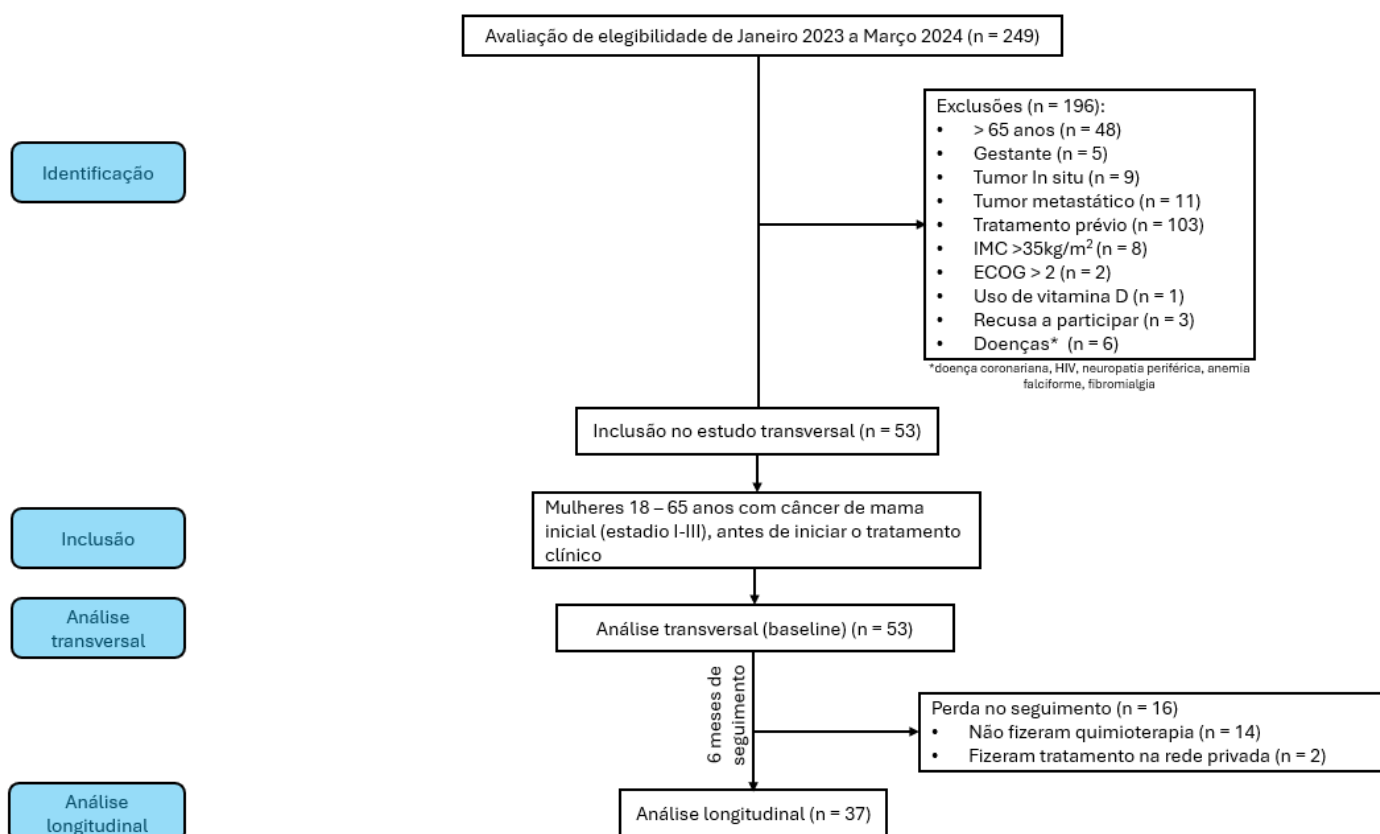


Figura 9 - Fluxograma da amostra dos estudos transversal e longitudinal. Fonte: elaboração própria.

A maioria das participantes apresentaram insuficiência de vitamina D (54,7%). A idade média das participantes foi 47,68 anos ($\pm 9,30$). A maioria das pacientes tinham tumor positivo para hormônio (75,5%), foram recrutadas do serviço de oncologia (69,8%), eram multíparas (73,6%), eram casadas (52,8%) e tinham escore de ECOG zero (60,4%) – ou seja, tinham a capacidade funcional totalmente preservada, e ainda não tinham risco nutricional (64,2%). Nenhuma diferença

estatisticamente significativa foi encontrada entre os grupos do status de vitamina D para todas essas características ($p=0,487$; $p= 0,226$; $p= 0,454$; $p= 0,199$; $p= 0,435$; $p= 0,394$; $p= 0,820$), respectivamente.

A hipertensão arterial sistêmica foi a comorbidade mais prevalente (24,5%), seguida por pré-diabetes (15,1%) e diabetes (7,5%). A dor relacionada ao tumor foi o sintoma antes do tratamento clínico mais frequente (58,5%), seguido por constipação (34%) e inapetência (28,3%).

5.2 Análise do grupo de status de vitamina D

As características clínicas e demográficas das pacientes foram apresentadas na Tabela 4, conforme o *status* de vitamina D. Nenhuma diferença estatisticamente significativa foi observada entre os grupos em termos de idade, *status* socioeconômico, tabagismo, etilismo, estado menopausal, raça autorreferida, estadiamento da doença, tipo e subtipo tumoral, capacidade funcional e taxas de comorbidades, indicando um alto grau de homogeneidade entre os grupos nas variáveis que potencialmente poderiam influenciar os níveis de vitamina D.

Tabela 4: Características clínicas e demográficas das pacientes de acordo com o *status* de vitamina D

Variáveis	Todas as mulheres (n=53)	Suficiência de Vitamina D (n=24)	Insuficiência de Vitamina D (n=29)	P valor
≤ 50 anos de idade	34(64,2%)	14(26,4%)	20(37,7%)	0,422
≤ Ensino fundamental	18(34%)	9(17%)	9(17%)	
Ensino médio completo	20(37,7%)	8(15,1%)	12(22,6%)	0,819
≥ Ensino superior completo	15(28,3%)	7 (13,2%)	8 (15,1%)	
Salário-mínimo per capita por mês				
< 1 salário-mínimo	41(77,4%)	16(30,2%)	25(47,2%)	
≥ 1 salário-mínimo	12(22,6%)	8(15,1%)	4(7,5%)	0,091

Pré-menopausa (n, %)	30(56,6%)	11(20,8%)	19 (35,8%)	0,150
Raça auto reportada				
branca	15(28,3%)	7(13,2%)	8(15,1%)	
negra	8(15,1%)	3(5,7%)	5(9,4%)	0,931
parda	30(56,6%)	14(26,4%)	16(30,2%)	
Tabagismo atual ou passado (n, %)	13(24,5%)	7(13,2%)	6(11,3%)	0,475
Etilismo atual ou passado (n, %)	31(58,5%)	15(28,3%)	16(30,2%)	0,680
Estadiamento da doença (n, %)				
I	9(17,3%)	3(5,8%)	6(11,5%)	
II	26(50%)	12(23,1%)	14(26,9%)	0,866
III	17(32,7%)	8(15,4%)	9(17,3%)	
Tipo tumoral				
CDI	50(94,3%)	22(41,5%)	28(52,8%)	
CLI	3(5,7%)	2(3,8%)	1(1,9%)	0,584
Subtipo molecular				
Luminal A	23(44,2%)	13(25%)	10(19,2%)	
Luminal B	17(32,7%)	7(13,5%)	10(19,2%)	
Her2 ^a	5(9,6%)	2(3,8%)	3(5,8%)	0,580
Triplo negativo	7(13,5%)	2(3,8%)	5(9,6%)	
Comorbidades (n, %)	29(54,7%)	15(28,3%)	14(26,4%)	0,366

CDI: carcinoma ductal invasivo; CDL: carcinoma lobular invasivo; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, ^aUm caso faltando devido resultado inconclusivo de amplificação de HER2, Teste do Qui-Quadrado de Pearson foi usado para analisar a diferença entre os grupos de status de vitamina D, Teste exato de Fisher foi usado quando necessário

Entretanto, uma correlação negativa foi encontrada entre os níveis de vitamina D e LDH ($r=-0,338$, $p=0,017$) (Figura 8).

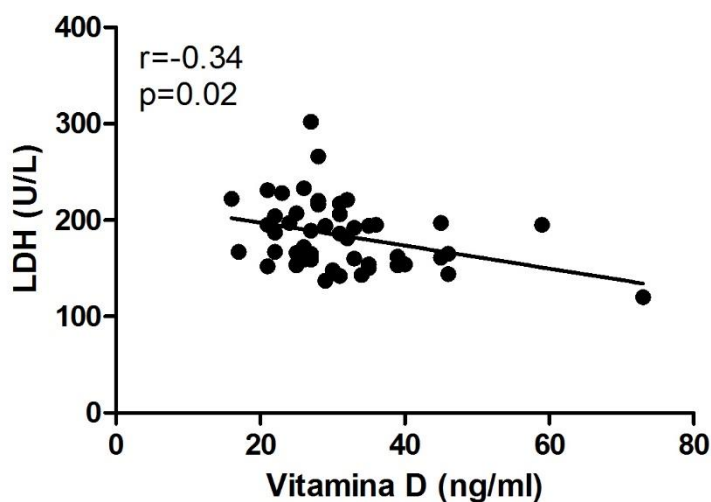


Figura 10 - Associação entre vitamina D sérica e níveis de lactato desidrogenase em mulheres com câncer de mama inicial antes do tratamento clínico. Fonte: elaboração própria.

Além disso, uma diferença estatisticamente significativa no LDH foi observada ao comparar os grupos do status de vitamina D [$U = 187,5$, $p=0,017$] (Tabela 5). E ainda, as mulheres com suficiência de vitamina D apresentaram níveis séricos de cálcio significativamente mais elevados quando comparadas àquelas com insuficiência, embora ambos os grupos tenham permanecido dentro da faixa de normalidade ($p=0,021$) (Tabela 5).

Tabela 5: Características antropométricas, laboratoriais e saúde músculoesquelética de acordo com o *status* de vitamina D

Variáveis	Todas as mulheres (n=53)	Suficiência de vitamina D (n=24)	Insuficiência de vitamina D (n=29)	P valor
Massa corporal (kg)	69,86(±9,68)	67,55(±8,96)	71,70(±9,99)	0,127
Altura (cm)	1,59(±0,054)	1,58(±0,054)	1,59(±0,054)	0,241
IMC (kg/m ²)	27,74(±3,66)	27,18(±3,59)	28,19(±3,71)	0,329
Circunferência da cintura (cm)	85,61(±8,84)	84,83(±7,78)	86,23(±9,69)	0,575
FPP (kg)	28,62(±4,55)	28,30(±3,45)	28,88(±5,32)	0,640
FPP/massa corporal	0,42(±0,080)	0,42(±0,068)	0,41(±0,088)	0,492
MMA	16,40(±1,80)	15,88(±1,72)	16,81(±1,78)	0,065
MMA/altura ao quadrado	6,51(±0,67)	6,38(±0,62)	6,61(±0,70)	0,221
% Massa gorda	40,86(±5,66)	40,80(±5,20)	40,90(±6,10)	0,954
TUG	6,83(±0,83)	7,00(±0,99)	6,70(±0,66)	0,428 ^a
STS 5	9,61(±2,27)	10,05(±2,07)	9,26(±2,39)	0,218
Velocidade de caminhada (m/s)	1,38(±0,19)	1,37(±0,18)	1,39(±0,20)	0,703
DMO lombar (L1-L4) (g/cm ²)	1,16(±0,16)	1,21(±0,16)	1,13(±0,15)	0,074
DMO colo do fêmur (g/cm ²)	0,97(±0,14)	0,97(±0,13)	0,97(±0,15)	0,957

DMO fêmur total (g/cm ²)	1,02(±0,13)	1,03(±0,10)	1,00(±0,15)	0,402
25(OH)D (ng/ml)	30,74(±10,07)	38,42(±10,15)	24,38(±3,37)	0,000 ^a
PCR (mg/dl)*	0,34(±0,67)	0,31(±0,58)	0,37(±0,77)	0,985 ^a
Ferritina (ng/ml)	114,09(±84,35)	121,90(±92,40)	107,62(±78,13)	0,816 ^a
Fósforo (mg/dl)*	3,8(±0,40)	3,84(±0,37)	3,77(±0,43)	0,559
Cálcio (mg/dl)*	9,72(±0,43)	9,88(±0,46)	9,60(±0,38)	0,021
LDH (U/L)*	184,3(±35,65)	171,3(±27,11)	195,37(±38,72)	0,017 ^a

IMC: índice de massa corporal; MMA: massa magra apendicular; TUG: time up and go; STS 5: teste de sentar e levantar 5 vezes; DMO: densidade mineral óssea; 25(OH)D: 25 hidroxivitamina D; PCR: proteína C reativa; LDH: lactato desidrogenase; Teste t Student independente foi realizado para variáveis paramétricas, ^aTeste Mann-Whitney U foi realizado para variáveis não-paramétricas *Houve dados ausentes para PCR (n = 2), fósforo (n = 7), cálcio (n = 2) e LDH (n = 3). As análises foram realizadas utilizando os dados disponíveis (*available-case analysis*).

Também houve diferença significativa do LDH quanto ao estado menopausal, mulheres pós-menopausa tiveram maior média de LDH que pré-menopausa (p=0,017) (Tabela 6), além de terem maior: circunferência da cintura (p=0,012), teor de massa gorda (p=0,047), tempo para executar o TUG (p=0,038), PCR (p=0,013), ferritina (p<0,001), fósforo (p=0,014), cálcio (p=0,028); menor: força absoluta (p=0,023) e relativa (p=0,046), massa magra apendicular absoluta (p=0,019) e relativa (p=0,034), DMO lombar (p=0,002), colo de fêmur (p p<0,001), fêmur total (p=0,003) (Tabela 6). Esses resultados indicam que as mulheres pós-menopausa têm um perfil metabólico mais inflamado e com pior saúde musculoesquelética que as mulheres pré-menopausa.

Tabela 6: Características antropométricas, laboratoriais e saúde musculoesquelética de acordo com o estado menopausal

Variáveis	Todas as mulheres (n=53)	Mulheres pré-menopausa (n=30)	Mulheres pós-menopausa (n=23)	P valor
Massa corporal (kg)	69,86 (±9,68)	69,75 (±9,70)	70,26 (±9,72)	0,851
Altura (cm)	1,59 (±0,054)	1,59 (±0,056)	1,58 (±0,052)	0,456
IMC (kg/m ²)	27,74 (±3,66)	27,53 (±3,87)	28,03 (±3,33)	0,621
Circunferência da cintura (cm)	85,61 (±8,84)	83,05 (±7,77)	89,04 (±8,98)	0,012
FPP (kg)	28,62 (±4,55)	29,92 (±4,54)	27,10 (±4,09)	0,023
FPP/massa corporal	0,42 (±0,080)	0,44 (±0,080)	0,39 (±0,071)	0,046
MMA	16,40 (±1,80)	16,93 (±1,74)	15,78 (±1,69)	0,019
MMA/altura ao quadrado	6,51 (±0,67)	6,68 (±0,72)	6,30 (±0,52)	0,034
% Massa gorda	40,86 (±5,66)	39,53 (±5,88)	42,60 (±4,80)	0,047
TUG	6,83 (±0,83)	6,61 (±0,74)	7,11 (±0,85)	0,038 ^a
STS 5	9,61 (±2,27)	9,12 (±2,19)	10,12 (±2,32)	0,116
Velocidade de caminhada (m/s)	1,38 (±0,19)	1,42 (±0,18)	1,34 (±0,21)	0,121
DMO lombar (L1-L4) (g/cm ²)	1,16 (±0,16)	1,22 (±0,14)	1,09 (±0,15)	0,002
DMO colo do fêmur (g/cm ²)	0,97 (±0,14)	1,03 (±0,12)	0,89 (±0,11)	<0,001
DMO fêmur total (g/cm ²)	1,02 (±0,13)	1,06 (±0,12)	0,96 (±0,12)	0,003
25(OH)D (ng/ml)	30,74 (±10,07)	29,30 (±7,16)	32,61 (±12,88)	0,450 ^a
PCR (mg/dl)*	0,34 (±0,67)	0,26 (±0,54)	0,45 (±0,83)	0,013 ^a
Ferritina (ng/ml)	114,09 (±84,35)	72,07 (±57,95)	168,88 (±82,73)	<0,001 ^a
Fósforo (mg/dl)*	3,8 (±0,40)	3,66 (±0,42)	3,94 (±0,33)	0,014

Cálcio (mg/dl)*	9,72 (±0,43)	9,61 (±0,45)	9,88 (±0,36)	0,028
LDH (U/L)*	184,3 (±35,65)	172,6 (±26,35)	198,7 (±41,04)	0,017 ^a

IMC: índice de massa corporal; MMA: massa magra apendicular; TUG: time up and go; STS 5: teste de sentar e levantar 5 vezes; DMO: densidade mineral óssea; 25(OH)D: 25 hidroxivitamina D; PCR: proteína C reativa; LDH: lactato desidrogenase; Teste t Student independente foi realizado para variáveis paramétricas, ^aTeste Mann-Whitney U foi realizado para variáveis não-paramétricas *Houve dados ausentes para PCR (n = 2), fósforo (n = 7), cálcio (n = 2) e LDH (n = 3). As análises foram realizadas utilizando os dados disponíveis (*available-case analysis*).

Para avaliar a associação entre vitamina D, estado menopausal e níveis séricos de LDH, foi ajustado um modelo linear generalizado com distribuição Gamma e função de ligação log. O modelo apresentou bom ajuste (Omnibus test: $\chi^2 = 19,64$; $p < 0,001$). Após ajuste para o *status* menopausal, níveis mais elevados de 25(OH)D associaram-se de forma independente a menores níveis de LDH, de modo que cada aumento de 1 ng/mL em 25(OH)D esteve associado a uma redução média de aproximadamente 0,8% no LDH (Exp(B) = 0,992; IC95%: 0,987–0,996; $p < 0,001$). Além disso, mulheres não menopausadas apresentaram níveis de LDH cerca de 15% menores quando comparadas às menopausadas (Exp(B) = 0,848; IC95%: 0,777–0,925; $p < 0,001$), independentemente dos níveis de vitamina D.

5.3 Análise da toxicidade por quimioterapia

Mais da metade do total das participantes (69,8%) foi submetida à quimioterapia, predominantemente em regime neoadjuvante (Tabela 7), prevalecendo o esquema AC-T (doxorrubicina, ciclofosfamida, seguido de paclitaxel) (Tabela 7). Entre as mulheres que fizeram quimioterapia, 32,42% realizaram terapia alvo (n=11 transtuzumabe e n=1 pertuzumabe), 5,4% realizaram imunoterapia (n=2 pembrolizumabe) e 89,19% realizaram radioterapia (n=33). As toxicidades mais prevalentes foram náuseas (43,24%) e neuropatia periférica (43,24%), seguidas de astenia (29,72%) e alopecia (21,62%) (Tabela 8).

Tabela 7: Características do tratamento das mulheres que realizaram quimioterapia

Pacientes que fizeram quimioterapia	
N=37	
Quimioterapia	
Neoadjuvante	28 (75,67%)
Adjuvante	9 (24,32%)
Doxorrubicina + ciclofosfamida + paclitaxel	22 (59,45%)
Ciclofosfamida + docetaxel	2 (5,40%)
Doxorrubicina + ciclofosfamida + docetaxel	3 (8,10%)
Doxorrubicina + ciclofosfamida	1 (2,70%)
Carboplatina + paclitaxel + capecitabina	1 (2,70%)
Carboplatina + docetaxel	6 (16,21%)
Dados ausentes	2 (5,0%)

Tabela 8: Toxicidades reportadas durante a quimioterapia de mulheres com câncer de mama inicial

Toxicidade	Total (n=37)
Astenia	11 (29,72%)
Fadiga	5 (13,51%)
Febre	1 (2,70%)
Fogachos	3 (8,10%)
Cólica abdominal	1 (2,7%)
Constipação intestinal	2 (5,40%)
Diarreia	7 (18,92%)
Epigastralgia	1 (2,7%)
Mucosite	1 (2,7%)
Náuseas	16 (43,24%)
Vômitos	7 (18,92%)

Xerostomia	2 (5,40%)
Neutropenia	5 (13,51%)
Artralgia	6 (16,22%)
Mialgia	2 (5,40%)
Ansiedade	1 (2,7%)
Cefaleia	1 (2,7%)
Disgeusia	1 (2,70%)
Insônia	5 (13,51%)
Neuropatia periférica	16 (43,24%)
Tontura	2 (5,40%)
Alopécia	8 (21,62%)
Farmacodermia	2 (5,40%)
Foliculite (axilar)	1 (2,70%)
Hiperpigmentação unhas	5 (13,51%)
Síndrome mão pé	2 (5,40%)
Surtos psicóticos	1 (2,70%)
Dispneia	2 (5,40%)

As toxicidades analisadas foram: náuseas, vômitos, fadiga, astenia, neuropatia periférica e neutropenia. Em relação à neutropenia a única diferença entre as características da composição corporal, saúde muscular, *status* de vitamina D e estado inflamatório foi a PCR ($p=0,037$), em que as mulheres sem neutropenia tiveram uma média de PCR maior que as mulheres com neutropenia (Apêndice 3). Não houve diferenças relacionados ao *status* hormonal do tumor, estadiamento da doença, tabagismo, estado menopausal, presença de excesso de peso, obesidade sarcopênica, comorbidades, risco nutricional, estado nutricional, componentes da sarcopenia e status de vitamina D.

Em relação a neuropatia periférica, as mulheres que tiveram essa toxicidade eram mais velhas que àquelas que não a tiveram ($p=0,007$), sem outras associações estatisticamente significativas relacionadas às características da composição corporal, saúde muscular, *status* de vitamina D, marcadores inflamatório e tumoral

(Tabela 9). Não foi detectada diferença entre a presença e ausência de neuropatia periférica relacionados ao *status* hormonal do tumor, estadiamento da doença, tabagismo, presença de excesso de peso, obesidade sarcopênica, risco nutricional, estado nutricional, componentes da sarcopenia e *status* de vitamina D. Porém, foi observada associação significativa em relação ao etilismo ($p=0,039$), em que tiveram mais etilistas sem neuropatia periférica que com neuropatia periférica. Além disso, houve uma tendência de as mulheres com neuropatia periférica terem maior frequência de HAS ($p=0,067$), DM ($p=0,072$) e alguma comorbidade ($p=0,093$) e terem mais menopausadas com neuropatia periférica ($p=0,098$), características compatíveis com a idade mais avançada das participantes que apresentaram essa toxicidade.

Tabela 9: Características da composição corporal, saúde muscular e *status* de vitamina D das pacientes que realizaram quimioterapia conforme presença de neuropatia periférica

Variáveis	Neuropatia periférica		P valor
	Sim (n=16)	Não (n=21)	
Idade (anos)	49,44 (±6,74)	42,57 (±7,55)	0,007
Massa corporal (kg)	69,55 (±8,97)	71,05 (±9,90)	0,639
Estatura (m)	1,57 (±0,04)	1,60 (±0,07)	0,175
IMC (Kg/m ²)	28,02 (±3,42)	27,85 (±3,98)	0,890
Score ASGPPP	6,50 (±4,80)	7,10 (±4,24)	0,534 [†]
CC (cm)	85,41 (±7,98)	85,05 (±7,87)	0,890
Força (kg)	29,56 (±4,63)	28,02 (±4,26)	0,302
Força/peso	0,42 (±0,04)	0,40 (±0,08)	0,269
TUG (s)	6,96 (±0,95)	6,73 (±0,58)	0,414
STS 5 (s)	9,33 (±2,07)	9,68 (±2,25)	0,629
Caminhada (s)	4,41 (±0,44)	4,46 (±0,71)	0,822
Caminhada (m/s)	1,37 (±0,14)	1,38 (±0,21)	0,936
MMA (kg)	16,69 (±2,17)	16,35 (±1,45)	0,593
MMA/altura ²	6,72 (±0,74)	6,41 (±0,67)	0,202
Massa gorda (kg)	27,37 (±6,51)	29,80 (±7,51)	0,309
%gordura	39,46 (±5,72)	42,03 (±5,73)	0,184
25(OH)D (ng/ml)	29,62 (±10,53)	29,86 (±6,47)	0,495 [†]
PCR (mg/dl)*	0,31 (±0,33)	0,46 (±1,01)	0,222 [†]
LDH (U/L)*	198 (±27,84)	185 (±40,84)	0,114 [†]

IMC: índice de massa corporal; CC: circunferência da cintura; MMA: massa magra apendicular; TUG: time up and go; STS 5: teste de sentar e levantar 5 vezes; Teste t-Student foi realizado para variáveis paramétricas, [†]Teste Kruskal–Wallis foi realizado para variáveis não-paramétricas *Houve dados ausentes para PCR (n = 2) e LDH (n = 2). As análises foram realizadas utilizando os dados disponíveis (*available-case analysis*).

Na regressão logística binária, a idade associou-se positivamente à neuropatia periférica ($B = 0,145$; $p = 0,015$; $OR = 1,156$; $IC95\%: 1,028-1,300$). Após ajuste por idade, o etilismo permaneceu associado de forma inversa ao desfecho ($B = -1,621$; $p = 0,048$; $OR = 0,198$; $IC95\%: 0,040-0,985$). O modelo apresentou melhora na acurácia global (75,7%), e a exclusão de qualquer uma das variáveis resultou em piora significativa do ajuste. Cada aumento de 1 ano na idade esteve associado a 15,6% maior chance de neuropatia periférica, caracterizando uma associação independente e biologicamente plausível. Pacientes etilistas apresentaram cerca de 80% menor chance de neuropatia periférica após ajuste por idade, porém com IC amplo.

A diarreia não esteve relacionada a alterações significativas nas características de composição corporal, saúde muscular, status de vitamina D ou marcadores inflamatórios (Apêndice 4). Da mesma forma, não se observaram diferenças em relação às variáveis clínicas, tumorais, nutricionais ou musculoesqueléticas avaliadas, incluindo *status* hormonal, estadiamento, tabagismo, estado menopausal, excesso de peso, obesidade sarcopênica, comorbidades, risco nutricional, componentes da sarcopenia e *status* categórico de vitamina D.

Em relação à presença de náuseas, as participantes que apresentaram essa toxicidade contraintuitivamente tinham mais massa magra apendicular (MMA) absoluta ($p=0,034$) e relativa pela altura ao quadrado ($p=0,023$) e menor percentual de gordura ($p=0,014$) (Tabela 10).

Tabela 10: Características da composição corporal, saúde muscular e *status* de vitamina D das pacientes que realizaram quimioterapia conforme presença de náuseas

Variáveis	Realizaram quimioterapia (n=37)		Náuseas		P valor
			Sim (n=16)	Não (n=21)	
Idade (anos)	45,54 (±7,90)	43,82 (±7,03)	47,52 (±8,12)	0,080	
Massa corporal (kg)	70,40 (±9,41)	70,16 (±10,32)	70,59 (±8,92)	0,892	
Estatura (m)	1,59 (±0,06)	1,59 (±0,06)	1,59 (±0,05)	0,846	
IMC (Kg/m ²)	27,93 (±3,70)	27,86 (±3,76)	27,98 (±3,74)	0,922	
Score ASGPPP	6,84 (±4,44)	7,38 (±4,48)	6,43 (±4,47)	0,495 [†]	
CC (cm)	85,20 (±7,80)	84,19 (±7,50)	85,98 (±8,14)	0,499	
Força (kg)	28,69 (±4,43)	29,06 (±4,56)	28,40 (±4,41)	0,661	
Força/peso	0,41 (±0,07)	0,42 (±0,06)	0,41 (±0,07)	0,651	
TUG (s)	6,83 (±0,76)	6,85 (±0,85)	6,82 (±0,70)	0,898	
STS 5 (s)	9,53 (±2,15)	9,02 (±2,09)	9,92 (±2,17)	0,211	
Caminhada (s)	4,44 (±0,60)	4,49 (±0,61)	4,39 (±0,60)	0,615	
Caminhada (m/s)	1,37 (±0,18)	1,36 (±0,19)	1,39 (±0,17)	0,642	
MMA (kg)	16,50 (±1,78)	17,20 (±1,78)	15,96 (±1,61)	0,034	
MMA/altura ²	6,54 (±0,71)	6,84 (±0,72)	6,32 (±0,62)	0,023	
Massa gorda (kg)	28,75 (±7,10)	27,02 (±8,13)	30,06 (±6,09)	0,201	
%gordura	40,92 (±5,80)	38,30 (±6,49)	42,91 (±4,36)	0,014	
25(OH)D (ng/ml)	29,76 (±8,33)	28,37 (±7,84)	30,81 (±8,73)	0,323 [†]	
PCR (mg/dl)*	0,40 (±0,80)	0,60 (±1,16)	0,24 (±0,22)	0,523 [†]	
LDH (U/L)*	190,59 (±36,05)	188 (±41,06)	193 (±32,75)	0,458 [†]	

IMC: índice de massa corporal; CC: circunferência da cintura; MMA: massa magra apendicular; TUG: time up and go; STS 5: teste de sentar e levantar 5 vezes; Teste t-Student foi realizado para variáveis paramétricas, [†]Teste Kruskal-Wallis foi realizado para variáveis não-paramétricas *Houve dados ausentes para PCR (n = 2) e LDH (n = 2). As análises foram realizadas utilizando os dados disponíveis (*available-case analysis*).

Na regressão logística binária multivariável, ajustada para percentual de gordura corporal e MMA relativa pela altura ao quadrado, observou-se que maior percentual de gordura esteve associado a menor chance de ocorrência de náuseas (OR = 0,83; IC95%: 0,71–0,97; $p = 0,021$). Por outro lado, valores mais elevados de massa magra apendicular relativa associaram-se a maior chance de náuseas (OR = 3,96; IC95%: 1,20–13,16; $p = 0,024$). O modelo apresentou desempenho discriminativo adequado (acurácia global de 83,8%; Nagelkerke $R^2 = 0,38$), embora o teste de Hosmer–Lemeshow tenha indicado limitação no ajuste global, possivelmente relacionada ao reduzido tamanho amostral e à distribuição dos eventos. Não foram identificadas associações relacionadas ao *status* hormonal do tumor, estadiamento da doença, tabagismo, estado menopausal, presença de excesso de peso, obesidade sarcopênica, comorbidades, risco nutricional, estado nutricional, componentes da sarcopenia e *status* de vitamina D categórico.

Não foram observadas diferenças entre a presença e ausência de vômito relacionados à composição corporal, saúde muscular, *status* de vitamina D e estado inflamatório, exceto altura ($p=0,029$) (Apêndice 5), as mulheres que apresentaram essa toxicidade tem menor estatura. Também não houve diferença significativa em relação ao *status* hormonal do tumor, estadiamento da doença, tabagismo, etilismo, comorbidades, presença de excesso de peso, obesidade sarcopênica, risco nutricional, estado nutricional, componentes da sarcopenia e *status* de vitamina D categórico.

Não houve diferença significativa em relação às características da composição corporal, saúde muscular, *status* de vitamina D e estado inflamatório ao comparar as pacientes que tiveram fadiga (Apêndice 6). Também não foram detectadas variações relacionadas ao *status* hormonal do tumor, estadiamento da doença, estado menopausal, presença de excesso de peso, obesidade sarcopênica, comorbidades, risco nutricional, estado nutricional, componentes da sarcopenia e *status* de vitamina D categórico. Entretanto, observou-se associação significativa entre tabagismo e ocorrência de fadiga isolada. Entre as mulheres tabagistas, 50,0% relataram fadiga, enquanto entre as não tabagistas essa proporção foi de 6,5% ($\chi^2(1) = 8,16$; teste exato de Fisher $p = 0,022$), com tamanho de efeito moderado a elevado ($\Phi = 0,47$).

Foram identificadas associações entre os grupos com e sem astenia em relação à MMA, tanto em valores absolutos ($p = 0,046$) quanto relativos ($p = 0,012$)

(Tabela 11). Observou-se ainda tendência para pior desempenho no teste de caminhada, expresso tanto em tempo ($p = 0,053$) quanto em velocidade ($p = 0,068$) (Tabela 14), indicando que as mulheres com astenia apresentaram maior MMA, porém pior desempenho funcional.

Tabela 11: Características da composição corporal, saúde muscular e *status* de vitamina D das pacientes que realizaram quimioterapia conforme presença de astenia

Variáveis	Realizaram quimioterapia (n=37)	Astenia		P valor
		Sim (n=11)	Não (n=26)	
Idade (anos)	45,54 (±7,90)	47,36 (±6,80)	44,77 (±8,33)	0,369
Massa corporal (kg)	70,40 (±9,41)	72,51 (±8,40)	69,51 (±9,83)	0,382
Estatura (m)	1,59 (±0,06)	1,58 (±0,04)	1,59 (±0,06)	0,422
IMC (Kg/m ²)	27,93 (±3,70)	29,08 (±2,53)	27,44 (±4,04)	0,220
Score ASGPPP	6,84 (±4,44)	5,73 (±4,61)	7,31 (±4,37)	0,256
				†
CC (cm)	85,20 (±7,80)	86,86 (±6,41)	84,50 (±8,35)	0,409
Força (kg)	28,69 (±4,43)	30,45 (±5,18)	27,94 (±3,94)	0,116
Força/peso	0,41 (±0,07)	0,42 (±0,06)	0,41 (±0,07)	0,621
TUG (s)	6,83 (±0,76)	6,64 (±0,69)	6,91 (±0,79)	0,339
STS 5 (s)	9,53 (±2,15)	9,25 (±1,68)	9,65 (±2,34)	0,619
Caminhada (s)	4,44 (±0,60)	4,17 (±0,40)	4,55 (±0,64)	0,076
Caminhada (m/s)	1,37 (±0,18)	1,45 (±0,14)	1,34 (±0,19)	0,095
MMA (kg)	16,50 (±1,78)	17,39 (±1,64)	16,12 (±1,73)	0,046
MMA/altura ²	6,54 (±0,71)	6,98 (±0,52)	6,36 (±0,70)	0,012
Massa gorda (kg)	28,75 (±7,10)	29,24 (±5,71)	28,54 (±7,71)	0,778
%gordura	40,92 (±5,80)	40,61 (±3,97)	41,05 (±6,78)	0,802
25(OH)D (ng/ml)	29,76 (±8,33)	26,64 (±4,18)	31,08 (±9,32)	0,160
				†
PCR (mg/dl)*	0,40 (±0,80)	0,19 (±0,26)	0,48 (±0,91)	0,197
				†
LDH (U/L)*	190,59 (±36,05)	191 (±34,95)	190 (±37,19)	0,900
				†

IMC: índice de massa corporal; CC: circunferência da cintura; MMA: massa magra apendicular; TUG: time up and go; STS 5: teste de sentar e levantar 5 vezes; Teste t-Student foi realizado para variáveis paramétricas, †Teste Kruskal-Wallis foi realizado para variáveis não-paramétricas *Houve

dados ausentes para PCR (n = 2) e LDH (n = 2). As análises foram realizadas utilizando os dados disponíveis (*available-case analysis*).

Ainda em relação à astenia, não foram observadas diferenças relacionadas ao *status* hormonal do tumor, estadiamento da doença, estado menopausal, etilismo, tabagismo, obesidade sarcopênica, comorbidades, risco nutricional, estado nutricional e *status* de vitamina D categórico. Porém, houve associação significativa em relação a excesso de peso e algum componente da sarcopenia. A astenia esteve associada ao excesso de peso, sendo observada exclusivamente entre mulheres com excesso de peso, enquanto não foi identificada entre aquelas sem excesso de peso ($\chi^2(1) = 5,08$; teste exato de Fisher $p = 0,036$), com tamanho de efeito moderado ($\Phi = 0,36$). Observou-se associação inversa entre astenia isolada e a presença de pelo menos um componente de sarcopenia. A astenia foi menos frequente entre mulheres com algum componente de sarcopenia em comparação àquelas sem esse comprometimento (92,9% versus 7,1%) ($\chi^2(1) = 5,50$; teste exato de Fisher $p = 0,027$), com tamanho de efeito moderado ($\Phi = 0,39$).

As pacientes que tiveram náuseas/vômitos tinham mais MMA relativa pela altura ao quadrado ($p=0,033$) e tinham menor percentual de gordura ($p=0,017$) que as pacientes que não tiveram esse tipo de toxicidade, sem outras diferenças significativas (Tabela 12). Na regressão logística binária, a gordura corporal apresentou associação inversa com náuseas/vômitos ($B = -0,154$; $p = 0,026$; OR = 0,857; IC95%: 0,749–0,982). No modelo ajustado, a inclusão da MMA ajustada pela altura melhorou o ajuste, e ambas as variáveis permaneceram associadas de forma independente ao desfecho. A gordura corporal manteve a associação inversa ($B = -0,175$; $p = 0,024$; OR = 0,839; IC95%: 0,721–0,977), enquanto maior MMA

relativa esteve associada a maior chance de náuseas/vômitos ($B = 1,260$; $p = 0,033$; OR = 3,525; IC95%: 1,109–11,199). Não foi detectada associação significativa entre presença e ausência de náuseas/vômitos em relação a *status* hormonal do tumor, estadiamento da doença, tabagismo, etilismo, comorbidades, presença de excesso de peso, obesidade sarcopênica, risco nutricional, estado nutricional, componentes da sarcopenia e *status* de vitamina D categórico.

Tabela 12: Características da composição corporal, saúde muscular e *status* de vitamina D das pacientes que realizaram quimioterapia conforme presença de náuseas/vômitos

Variáveis	Náuseas/Vômitos		P valor
	Sim (n=17)	Não (n=20)	
Idade (anos)	43,82 (±7,72)	47,00 (±7,95)	0,228
Massa corporal (kg)	69,95 (±10,02)	70,78 (±9,11)	0,796
Estatura (m)	1,59 (±0,06)	1,59 (±0,06)	0,763
IMC (Kg/m ²)	27,81 (±3,64)	28,02 (±3,84)	0,865
Score ASGPPP	7,29 (±4,35)	6,45 (±4,58)	0,460 [†]
CC (cm)	83,94 (±7,33)	86,27 (±8,23)	0,307
Força (kg)	29,00 (±4,43)	28,42 (±4,53)	0,700
Força/peso	0,42 (±0,06)	0,41 (±0,08)	0,626
TUG (s)	6,78 (±0,87)	6,87 (±0,68)	0,735
STS 5 (s)	8,95 (±2,04)	10,02 (±2,17)	0,135
Caminhada (s)	4,44 (±0,62)	4,42 (±0,59)	0,923
Caminhada (m/s)	1,37 (±0,20)	1,38 (±0,17)	0,989
MMA (kg)	17,10 (±1,78)	15,99 (±1,65)	0,056
MMA/altura ²	6,81 (±0,71)	6,32 (±0,64)	0,033
Massa gorda (kg)	27,04 (±7,87)	30,20 (±6,21)	0,180
%gordura	38,50 (±6,35)	42,97 (±4,47)	0,017
25(OH)D (ng/ml)	28,35 (±7,59)	30,95 (±8,93)	0,326 [†]
PCR (mg/dl)*	0,60 (±1,16)	0,24 (±0,22)	0,523 [†]
LDH (U/L)*	193 (±44,23)	189 (±28,60)	0,832 [†]

IMC: índice de massa corporal; CC: circunferência da cintura; MMA: massa magra apendicular; TUG: time up and go; STS 5: teste de sentar e levantar 5 vezes; Teste t-Student foi realizado para variáveis paramétricas, [†]Teste Kruskal–Wallis foi realizado para variáveis não-paramétricas *Houve dados ausentes para PCR (n = 2) e LDH (n = 2). As análises foram realizadas utilizando os dados disponíveis (*available-case analysis*).

Em relação à fadiga/astenia, observou-se diferença significativa apenas para o status de vitamina D, com valores mais elevados entre as participantes que não apresentaram essa toxicidade ($p = 0,016$) (Tabela 13). Houve ainda uma tendência de associação com a MMA ajustada pela altura ao quadrado ($p = 0,066$), em que aquelas com fadiga/astenia apresentaram menor MMA relativa (Tabela 13). Na regressão logística binária multivariável, vitamina D e MMA/altura² foram incluídas como variáveis preditoras; entretanto, a MMA/altura² não permaneceu no modelo final ($p = 0,068$). A vitamina D manteve-se como única associação independente com o desfecho, de modo que cada aumento de 1 ng/mL nos níveis séricos de 25(OH)D esteve associado a uma redução de aproximadamente 13,4% na chance de apresentar fadiga/astenia ($B = -0,144$; $p = 0,042$; OR = 0,866; IC95%: 0,754–0,995). Não foram detectadas associações entre presença e ausência de fadiga/astenia em relação a status hormonal do tumor, estadiamento da doença, tabagismo, etilismo, comorbidades, presença de excesso de peso, obesidade sarcopênica, risco nutricional, estado nutricional, componentes da sarcopenia e *status* de vitamina D categórico.

Tabela 13: Características da composição corporal, saúde muscular e status de vitamina D das pacientes que realizaram quimioterapia conforme presença de fadiga/astenia

Variáveis	Fadiga/Astenia		P valor
	Sim (n=13)	Não (n=24)	
Idade (anos)	47,85 (±6,58)	44,29 (±8,40)	0,196
Massa corporal (kg)	71,35 (±8,31)	69,89 (±10,09)	0,796
Estatura (m)	1,59 (±0,06)	1,59 (±0,06)	0,763
IMC (Kg/m ²)	28,81 (±2,62)	27,45 (±4,14)	0,231
Score ASGPPP	6,23 (±4,38)	7,17 (±4,53)	0,479 [†]
CC (cm)	86,42 (±6,17)	84,55 (±8,62)	0,493
Força (kg)	29,73 (±5,57)	28,12 (±3,68)	0,299
Força/peso	0,42 (±0,07)	0,41 (±0,07)	0,699

TUG (s)	6,76 ($\pm 0,70$)	6,87 ($\pm 0,81$)	0,708
STS 5 (s)	9,14 ($\pm 1,57$)	9,73 ($\pm 2,41$)	0,429
Caminhada (s)	4,26 ($\pm 0,47$)	4,53 ($\pm 0,65$)	0,197
Caminhada (m/s)	1,42 ($\pm 0,16$)	1,35 ($\pm 0,19$)	0,241
MMA (kg)	16,91 ($\pm 1,89$)	16,27 ($\pm 1,71$)	0,301
MMA/altura ²	6,83 ($\pm 0,61$)	6,39 ($\pm 0,72$)	0,066
Massa gorda (kg)	29,07 ($\pm 5,62$)	28,58 ($\pm 7,90$)	0,843
%gordura	41,07 ($\pm 4,43$)	40,84 ($\pm 6,50$)	0,909
25(OH)D (ng/ml)	25,77 ($\pm 4,36$)	31,92 ($\pm 9,22$)	0,016 [†]
PCR (mg/dl)*	0,22 ($\pm 0,27$)	0,48 ($\pm 0,95$)	0,451 [†]
LDH (U/L)*	188 ($\pm 33,64$)	192 ($\pm 37,93$)	0,797 [†]

IMC: índice de massa corporal; CC: circunferência da cintura; MMA: massa magra apendicular; TUG: time up and go; STS 5: teste de sentar e levantar 5 vezes; Teste t-Student foi realizado para variáveis paramétricas, [†]Teste Kruskal–Wallis foi realizado para variáveis não-paramétricas *Houve dados ausentes para PCR (n = 2) e LDH (n = 2). As análises foram realizadas utilizando os dados disponíveis (*available-case analysis*).

Em relação ao número de toxicidade, a média foi 3,3 com desvio-padrão $\pm 2,4$, mínimo 1 e máximo 12. Considerando o ponto de corte menor que seis e maior ou igual a seis eventos, observou-se que as mulheres com menos eventos eram mais pesadas ($p=0,001$), com maior estatura ($p=0,046$), mais massa gorda ($p=0,004$), maior percentual de gordura ($p=0,003$), tinham mais força absoluta ($p=0,008$), eram mais rápidas no TUG ($p=0,007$), tinham maior vitamina D sérica ($p=0,012$), sem outras diferenças quanto à composição corporal e saúde muscular (Tabela 14). Esse conjunto de características sugere um possível fenótipo de maior reserva corporal e funcional associado a menor número de eventos adversos durante a quimioterapia. Porém, esses achados devem ser interpretados com cautela, considerando o reduzido número de participantes no grupo com 6 ou mais toxicidades (n = 8).

Tabela 14: Características da composição corporal, saúde muscular e *status* de vitamina D das pacientes que realizaram quimioterapia conforme número de toxicidades

Variáveis	Realizaram quimioterapia (n=37)	Número de toxicidades		P valor
		<6 (n=29)	≥6 (n=8)	
Idade (anos)	45,54 (±7,90)	44,79 (±8,56)	48,25 (±4,20)	0,125
Massa corporal (kg)	70,40 (±9,41)	72,32 (±9,60)	63,46 (±4,10)	0,001
Estatura (m)	1,59 (±0,06)	1,60 (±0,06)	1,55 (±0,04)	0,046
IMC (Kg/m ²)	27,93 (±3,70)	28,37 (±3,94)	26,33 (±2,12)	0,065
Score ASGPPP	6,84 (±4,44)	6,28 (±4,31)	8,88 (±4,58)	0,221 [†]
CC (cm)	85,20 (±7,80)	85,71 (±8,49)	83,37 (±4,53)	0,310
Força (kg)	28,69 (±4,43)	29,67 (±4,04)	25,12 (±4,15)	0,008
Força/peso	0,41 (±0,07)	0,40 (±0,07)	0,41 (±0,07)	0,516
TUG (s)	6,83 (±0,76)	6,66 (±0,70)	7,45 (±0,66)	0,007
STS 5 (s)	9,53 (±2,15)	9,66 (±2,16)	9,04 (±2,20)	0,475
Caminhada (s)	4,44 (±0,60)	4,40 (±0,63)	4,57 (±0,47)	0,468
Caminhada (m/s)	1,37 (±0,18)	1,39 (±0,19)	1,32 (±0,14)	0,366
MMA (kg)	16,50 (±1,78)	16,60 (±1,86)	16,13 (±1,50)	0,515
MMA/altura ²	6,54 (±0,71)	6,51 (±0,76)	6,68 (±0,49)	0,557
Massa gorda (kg)	28,75 (±7,10)	30,45 (±6,59)	22,58 (±5,49)	0,004
%gordura	40,92 (±5,80)	42,35 (±4,64)	35,74 (±6,87)	0,003
25(OH)D (ng/ml)	29,76 (±8,33)	30,97 (±7,83)	25,37 (±9,15)	0,012 [†]
PCR (mg/dl)*	0,40 (±0,80)	0,42 (±0,89)	0,32 (±0,40)	1,000 [†]
LDH (U/L)*	190,59 (±36,05)	196 (±36,87)	172 (±27,79)	0,104 [†]

IMC: índice de massa corporal; CC: circunferência da cintura; MMA: massa magra apendicular; TUG: time up and go; STS 5: teste de sentar e levantar 5 vezes; Teste t-Student foi realizado para variáveis paramétricas, [†]Teste Kruskal–Wallis foi realizado para variáveis não-paramétricas *Houve dados ausentes para PCR (n = 2) e LDH (n = 2). As análises foram realizadas utilizando os dados disponíveis (*available-case analysis*).

6. DISCUSSÃO

6.1 Estudo transversal

A maioria das participantes (54,7%) tinham insuficiência de vitamina D, com 25(OH)D menor que 30ng/ml, condizente com estudos prévios (12). Nenhuma diferença estatisticamente significativa foi encontrada entre os grupos de *status* de vitamina D relacionada aos fatores que potencialmente poderiam influenciar os níveis de vitamina D, como idade, estado menopausal, estadiamento da doença, e comorbidades. Provável sarcopenia foi identificada em 15,1% das participantes e sarcopenia confirmada em 5,7%, sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos de *status* de vitamina D. Além disso, nenhuma diferença significativa foi observada nos parâmetros musculoesqueléticos ou nos componentes da sarcopenia. Notavelmente, este foi o primeiro estudo a analisar a correlação entre LDH e vitamina D em mulheres com câncer de mama, revelando uma correlação negativa significativa. Uma associação semelhante foi reportada somente em pacientes com melanoma ($r=-0.426$, $p=0.021$) (55). Outro estudo realizado com pacientes com melanoma avançado reportou que o aumento de cada 1 ng/ml de 25(OH)D estava associado com uma redução significativa de LDH de 3,84 UL/L ($p=0.034$) (140).

É importante ressaltar que, quando essa associação foi mais profundamente avaliada no presente estudo usando o modelo de regressão linear multivariado generalizado ajustado pelo estado menopausal, os níveis séricos de 25(OH)D continuaram independentemente associados com menores concentrações de LDH. Cada 1ng/ml aumentado em 25(OH)D foi associado com uma redução aproximada de 0,8% nos níveis de LDH. Além disso, mulheres pré-menopausa apresentaram menores níveis de LDH quando comparadas com mulheres pós-menopausa, de forma independente do *status* de vitamina D. Esses achados indicam que a associação inversa entre vitamina D e LDH não pode ser explicada somente pelo estado menopausal e reforçam a robustez da associação observada.

Já foi demonstrado que níveis séricos de LDH são significativamente mais elevados em mulheres com câncer de mama comparadas a controles saudáveis, tanto em mulheres pré quanto pós-menopausa ($p<0,001$) (211) ($p<0,005$) (212), sustentando seu papel tanto como marcador diagnóstico quanto prognóstico no câncer de mama (211,212). Além disso, um desses estudos reportou que mulheres

pós-menopausa com câncer de mama exibiram maiores níveis séricos de LDH que às aquelas pré-menopausa ($p=0,023$), corroborando com os achados do presente estudo. Dessa forma, esses resultados indicam que níveis séricos de LDH tem um importante significado prognóstico e representa um biomarcador útil e prático (213).

Baixos níveis de vitamina D tem sido associados a um aumento da mortalidade global e causada pelo câncer de mama (214,215), um aumento no risco na recorrência do câncer de mama luminal A (216) e a uma pior resposta à quimioterapia neoadjuvante (217). Além disso, a insuficiência de vitamina D pode aumentar o risco de morbidade esquelética e de outras doenças relacionadas ao cálcio (218). As preocupações com a insuficiência de vitamina D são agravadas pela piora da frequência e severidade dessa insuficiência durante a quimioterapia (218). Diante desse impacto, o *status* de vitamina D deve ser monitorado e corrigido desde o diagnóstico de câncer de mama para minimizar os efeitos negativos da insuficiência na saúde esquelética, mortalidade e resposta ao tratamento.

Outra consequência potencial da insuficiência de vitamina D é sua associação com a sarcopenia; entretanto, nenhuma associação foi observada no presente estudo. Isso pode ser atribuído ao fato de que as participantes eram pacientes recém diagnosticadas com câncer de mama e não havia decorrido tempo suficiente para que baixos níveis de vitamina D comprometessem a saúde muscular. Além disso, a prevalência de sarcopenia no presente estudo foi menor que a reportada na literatura. Essa discrepância pode decorrer do fato de que estudos prévios de câncer de mama recém diagnosticado terem definido sarcopenia somente baseado na massa muscular, enquanto o presente estudo utilizou os critérios do Consenso Europeu atualizado, que considera tanto massa muscular quanto força muscular. Por exemplo, um estudo que utilizou o DEXA para avaliar massa muscular em mulheres com câncer de mama (estadiamento de 0 a IIIA em até 12 meses do diagnóstico) reportou uma prevalência de sarcopenia de 16% (219). O presente estudo utilizou um critério semelhante para definir baixa massa muscular que Villaseñor e col. (MMA relativa pela altura ao quadrado $< 5,45\text{kg/m}^2$) (219), porém o presente estudo encontrou uma prevalência menor, de 5,7% de sarcopenia. Esse percentual menor pode ser atribuído ao fato de que as participantes do presente estudo tiveram um menor tempo desde o diagnóstico e ainda não haviam passado pelo tratamento clínico, o que pode atenuar o comprometimento da massa muscular.

LDH é um importante marcador diagnóstico, fator prognóstico e um indicador preditivo da resposta ao tratamento oncológico (220). Células tumorais metabolizam glicose a uma alta velocidade por meio da glicólise, com consequente produção de lactato no citosol, mesmo na presença abundante de oxigênio – mecanismo chamado de glicólise aeróbica ou efeito Warburg (221,222). Essa glicólise regulada positivamente fornece intermediários metabólicos necessários para a biossíntese de macromoléculas (223). Em células tumorais, grande parte do piruvato é convertido em lactato pela LDH, com regeneração simultânea de NAD⁺ para sustentar a alta taxa glicolítica (223). O excesso de lactato exportado do citoplasma facilita as interações entre as células cancerígenas e as células estromais, promovendo a migração e a invasão das células cancerígenas (223). LDH é composta por duas subunidades codificadas por genes diferentes: LDH-A e LDH-B (220). Ambas catalisam a conversão reversível de piruvato e lactato usando NAD⁺ como cofator, mas LDH-A impulsiona predominantemente a conversão de lactato em piruvato (223). Muitas células tumorais, inclusive aquelas de câncer de mama expressam altos níveis de LDH-A (223). Esses níveis elevados de LDH-A tem sido associados a um pior prognóstico e a resistência à quimioterapia e radioterapia (223). Notavelmente, a inibição de LDH-A por meio de interferência de RNA ou agentes farmacológicos demonstrou bloquear a progressão tumoral in vivo (223). As principais vias de sinalização que impulsionam a progressão tumoral em câncer de mama incluem PI3K/AKT/mTOR e RAS/RAF/MEK, que regulam a proliferação celular, invasão e outras funções biológicas (224,225). Além disso, a via da proteína quinase ativada por mitógeno (MEK) e da proteína quinase relacionada ao sinal extracelular (ERK) regulam a LDH para reprogramar o metabolismo das células cancerígenas, que promove glicólise durante a progressão tumoral (226,227). Os efeitos anti-proliferativos do tratamento com vitamina D em células MFC-7 (uma linhagem celular epitelial de câncer de mama humano) foram mediadas pela ação da Src-tirosina quinase e da tirosina fosfatase, bem como pela fosforilação de ERK1/2 (228). Assim, um possível mecanismo é que a vitamina D fosforila ERK1/2, levando a uma regulação negativa de LDH-A.

6.2 Estudo longitudinal

Essa seção da discussão foi organizada de acordo com a prevalência dos efeitos adversos e seus principais fatores associados, inclusive neuropatia periférica,

composição corporal, *status* de vitamina D, tabagismo e carga total de eventos. A maioria das pacientes que realizaram quimioterapia foi em regime neoadjuvante com esquema AC-T, cujas toxicidades mais prevalentes foram neuropatia periférica, náuseas e astenia. A prevalência de efeitos adversos nessa população diverge na literatura mesmo em estudos com câncer de mama não metastático. Uma pesquisa que avaliou a toxicidade de mulheres em quimioterapia neoadjuvante, entre outros desfechos, observou astenia (60,8%) e vômito (58,3%) como efeitos adversos mais frequentes (229). Um estudo prospectivo com mulheres com câncer de mama inicial que realizaram quimioterapia neoadjuvante ou adjuvante detectou neuropatia periférica em 47,1% da amostra (230), similar ao presente estudo (43,24%), porém varia bastante na literatura para estudos com câncer de mama inicial: 16,9% (231), 28,7% (232), 79,1% (233) e 80,2% (234). Um estudo brasileiro transversal verificou incidência de 77,3% de náusea em mulheres com câncer de mama em tratamento quimioterápico (235), enquanto um estudo italiano multicêntrico observou 63% (236) e o presente trabalho detectou 43,24%. Em relação à astenia, um estudo brasileiro observacional detectou alta incidência de 87,9% (237), enquanto este trabalho observou 29,72%. Essa ampla variação pode refletir diferenças metodológicas entre os estudos, como diferentes momentos de incidência de toxicidades, durante ou após a finalização da quimioterapia.

A idade associou-se positivamente com a neuropatia periférica no presente estudo, outras pesquisas realizadas também com câncer de mama inicial e de forma prospectiva encontraram semelhante relação. Uma delas verificou que a idade maior ou igual a 65 anos foi preditor independente da neuropatia periférica (OR 5,2, IC 95% 1,8-15,0, $p=0,002$) (230). Outra observou que as faixas etárias 45 a 59 anos (OR 5,119, IC95% 1,395–18,780) e maior ou igual a 60 anos (OR 9,366, IC95% 1,228–71,421) foram fatores de risco para esse mesmo efeito adverso (233). Com o avançar da idade, ocorre naturalmente a neurodegeneração, inclusive a fragilidade das fibras nervosas e das bainhas de mielina, ocorre também a diminuição das funções metabólicas e excretoras, prolongando a retenção de agentes quimioterápicos no organismo, podendo, assim, elevar o risco de neurotoxicidade (238). Entretanto, alguns estudos não observaram essa relação entre idade e esse efeito adverso (231,232). Curiosamente, o presente estudo também detectou uma associação inversa entre etilismo e neuropatia periférica, esse achado deve ser interpretado com

cautela. Porém, na literatura tem um estudo também com câncer de mama inicial e prospectivo que não encontrou essa associação (232). Há relatos na literatura de outros fatores de risco para neuropatia periférica em mulheres com câncer de mama não encontrados no presente trabalho, como a baixa quantidade de massa muscular como preditor independente dessa toxicidade (OR 6,5; IC 95% 2,3-18,2, $p < 0,001$) (230), deficiência de vitamina D (OR=6.214, 95% CI=2.308–16.729) (233) e excesso de peso (OR=8.139, 95% CI=1.157–57.240) (233). Além disso, a literatura também mostra associação da neuropatia periférica com hipertensão arterial (OR=3,475, IC95%=1,073–11,250) (233) e diabetes mellitus (OR=3.152, IC95%=1,291-7,693) (234), fatores que tiveram tendência de associação no presente estudo ($p=0,067$ e $p=0,072$, respectivamente).

Embora estudos prévios tenham demonstrado associação entre sarcopenia e maior adiposidade com aumento do risco de toxicidade relacionada à quimioterapia em mulheres com câncer de mama, os resultados do presente estudo sugerem um padrão distinto, com tendência a efeito protetor da gordura corporal sobre náuseas e náuseas/vômitos, bem como maior risco desses desfechos e de astenia associado a maiores valores de massa livre de gordura ajustada pela altura ao quadrado. Uma possível explicação para esse achado pode estar relacionada às propriedades farmacocinéticas dos quimioterápicos utilizados. Os taxanos, por serem compostos lipofílicos, podem apresentar maior distribuição no tecido adiposo, o que pode influenciar sua biodisponibilidade e depuração (180). Adicionalmente, há evidências de que as antraciclinas podem ser metabolizadas por adipócitos em formas menos ativas (181). Nesse contexto, é plausível que maior quantidade de tecido adiposo esteja associada a alterações na distribuição e atividade desses fármacos, o que poderia contribuir para a menor ocorrência de alguns efeitos adversos observados. No entanto, essa hipótese deve ser interpretada com cautela, uma vez que o aumento da adiposidade também está associado a piores desfechos oncológicos em diferentes contextos.

Em relação à massa muscular, estudos prévios em mulheres com câncer de mama inicial têm demonstrado associação consistente entre baixa massa magra e maior risco de toxicidade relacionada à quimioterapia. Estudos retrospectivos utilizando tomografia computadorizada (TC) no nível de L3 mostraram que menor massa magra corporal está associada a maior ocorrência de qualquer toxicidade (RR

= 1,36; IC 95%: 1,12–1,66; $p = 0,002$) (43), além de baixa densidade muscular esquelética associada a qualquer toxicidade (RR: 1,51 CI 1,13–2,03 $p = 0,005$) (239) e baixa massa muscular associada a eventos adversos laboratoriais (OR= 7,9 IC 95%= 1,6–52,8, $p = 0,004$) (240). Resultados consistentes também foram observados em estudos que utilizaram bioimpedância, incluindo evidência de associação entre baixa massa muscular e maior risco de toxicidade, tanto em estudos retrospectivos (OR = 2,56 95% CI 1,72–3,84 $p < 0,0001$) (241), quanto prospectivos (OR = 4,562, IC 95% = 2,162-9,627, $p < 0,001$) (242). Adicionalmente, um estudo prospectivo demonstrou que a combinação de baixa massa muscular avaliada por DEXA e elevado percentual de gordura corporal esteve associada a maior risco de toxicidade que levou à modificação do tratamento (HR = 1,33; IC 95%: 1,01–1,75), quando comparada a indivíduos com composição corporal preservada (243). Esses achados, em geral, apontam para um papel relevante da baixa massa muscular como fator de risco para toxicidade, o que difere parcialmente dos resultados do presente estudo, no qual maiores valores de massa livre de gordura ajustada pela altura estiveram associados a maior ocorrência de náuseas, náuseas/vômitos e astenia. Por outro lado, observou-se concordância em relação ao papel da adiposidade na ocorrência de astenia, uma vez que, no presente estudo, esse desfecho foi identificado exclusivamente entre mulheres com excesso de peso. É importante destacar que diferenças nos desfechos avaliados, nos métodos de mensuração da composição corporal e no desenho dos estudos podem contribuir para a heterogeneidade dos resultados observados na literatura.

Em relação ao câncer de mama metastático, há divergência de resultado na literatura para estudos prospectivos, um deles verificou associação de baixa massa muscular com eventos adversos da quimioterapia (HR = 4,1; $p = 0,04$) (45), enquanto outro não observou associação entre sarcopenia (baixa massa muscular e baixa força de prensão palmar) e efeitos adversos do tratamento oncológico (244). Entretanto, um estudo retrospectivo com câncer de mama metastático detectou que baixo índice composto de massa muscular (que avalia quantidade e qualidade muscular) estava relacionado a toxicidade graus 3 e 4 por quimioterapia ($p = 0,04$) (245). Diferenças de estadiamento da doença e carga tumoral limitam comparações diretas com câncer inicial.

Os achados do presente estudo indicam que um melhor *status* de vitamina D está associado a menor probabilidade de fadiga/astenia, de forma independente da composição corporal. A vitamina D é apontada como um potencial modulador da fadiga relacionada ao câncer devido seus efeitos anti-inflamatórios, imunorreguladores, neuromoduladores e metabólicos musculares (246). A deficiência de vitamina D está associada à fadiga relacionada ao câncer em estudos observacionais, enquanto alguns ensaios clínicos sugerem possível benefício da suplementação, inclusive em pacientes com câncer de mama, embora os resultados ainda sejam inconsistentes (246). Entretanto, até a atualidade não existiam estudos publicados exclusivamente em câncer de mama inicial que avaliassem a associação entre *status* de vitamina D e fadiga/astenia como efeito adverso da quimioterapia. Portanto, esse é o primeiro estudo a reportar essa relação. Contudo, é importante salientar que este estudo é observacional e mostra a hipótese de associação do *status* de vitamina com fadiga/astenia, assim, novos estudos são necessários para confirmá-la.

Na presente análise, observou-se associação significativa entre tabagismo e ocorrência de fadiga, em que houve maior proporção de fadiga entre tabagistas, o que corrobora com a literatura. Um estudo de coorte que incluiu vários tipos de câncer, inclusive câncer de mama, verificou que tabagistas apresentaram maior carga de sintomas que não tabagistas durante quimioterapia, radioterapia ou ambos, foi verificado também o tabagismo como fator de risco especificamente para fadiga (OR: 2.90; IC95%, 1,09–7,70) (247). O tabaco tem um impacto direto na função celular ao inibir a apoptose, estimular a proliferação e diminuir a eficácia do tratamento do câncer (248). A interrupção do tabagismo pode potencialmente reduzir a sobrecarga de sintomas após o tratamento, limitar a probabilidade de interrupções do tratamento e melhorar a qualidade de vida dos pacientes após o tratamento (248). Dessa forma, programas de suporte ao paciente oncológico para cessar o tabagismo devem ser encorajados.

Mulheres com menos eventos adversos tinham maior peso, mais massa gorda, maior percentual de gordura, mais força absoluta, eram mais rápidas no TUG, tinham maior vitamina D sérica. Em relação ao excesso de gordura, o presente estudo diverge da literatura. Um estudo retrospectivo observou que os eventos adversos relacionados à quimioterapia não diferiram entre mulheres com câncer de mama inicial com e sem

obesidade (249). Já outro estudo realizou uma análise secundária de dados provenientes de ensaios clínicos prospectivos e verificou que pacientes com câncer de mama inicial e obesidade apresentaram maior risco de diversos efeitos adversos, como fadiga, dispneia, artralgia, neuropatia periférica, edema de braços e pernas e dor abdominal em análise multivariada ajustada por estado civil e raça (250), mostrando uma direção diversa do presente trabalho. É importante destacar que poucos estudos usam número de eventos adversos como desfecho, métrica importante para ser avaliada, verificar-se os fatores de risco e, assim, preveni-la, já que está relacionada à tolerância a quimioterapia e, portanto, ao cumprimento do cronograma do tratamento oncológico.

6.3 Pontos fortes e limitações

Um dos pontos fortes deste estudo é o recrutamento pré-terapia sistêmica, que permite a avaliação de parâmetros antes de qualquer influência relacionada ao tratamento clínico. Além disso, o uso combinado de medidas objetivas (DXA, força de preensão manual) e marcadores biológicos (vitamina D, LDH) enriquece os dados. Outra fortaleza é a detecção de correlações entre vitamina D e LDH, um marcador prognóstico reconhecido, pois fornece informações interessantes sobre possíveis mecanismos. Além disso, o acompanhamento das pacientes durante o tratamento quimioterápico gerou informações sobre toxicidade, importantes para melhor preparo das pacientes antes de iniciar a quimioterapia para prevenção de efeitos adversos e, assim, favorecer o sucesso do tratamento oncológico. A continuidade do seguimento dessas pacientes após a finalização de todo o tratamento poderá fornecer registros sobre associação entre *status* de vitamina D, saúde músculo-esquelética e recidiva tumoral, sobrevida livre de doença e mortalidade .

Esse estudo apresenta algumas limitações. O tamanho relativamente pequeno da amostra, particularmente na análise de coorte, reflete os rigorosos critérios de inclusão adotados, uma vez que muitas pacientes avaliadas para elegibilidade já haviam iniciado o tratamento clínico no momento do recrutamento, o que pode ter reduzido o poder estatístico para a detecção de associações de menor magnitude. Além disso, o tempo de acompanhamento relativamente curto pode não ter sido suficiente para capturar alterações musculoesqueléticas e desfechos clínicos mais tardios. Embora a LDH tenha sido avaliada como marcador indireto de atividade

tumoral, não foi possível explorar de forma longitudinal suas variações ao longo do tratamento, o que limita a compreensão de seu papel dinâmico como possível mediador ou fator de confusão. Adicionalmente, a composição corporal não foi avaliada de forma longitudinal e prospectiva, o que poderia fornecer informações complementares relevantes sobre alterações na massa muscular ao longo do tratamento. Por fim, por se tratar de um estudo observacional, não é possível estabelecer relações de causalidade.

7. CONCLUSÃO

A insuficiência de vitamina D não esteve associada aos componentes da saúde musculoesquelética em mulheres com câncer de mama inicial antes de iniciar o tratamento clínico. Entretanto, esteve inversamente associada à lactato desidrogenase, emergente biomarcador da atividade tumoral em oncologia.

Em consonância com a literatura, componentes da sarcopenia - especificamente menor força muscular e pior desempenho no Time Up and Go - estiveram associados a múltiplos eventos adversos decorrentes da quimioterapia em mulheres com câncer de mama inicial ao longo de 6 meses de acompanhamento. Ademais, menores níveis de vitamina D também estiveram associados a maior número de eventos adversos. Embora não estivesse no escopo do estudo, contra intuitivamente, os indivíduos que apresentaram múltiplos eventos adversos, tinham um menor percentual de gordura.

7.1 Implicações clínicas e sociais

Os achados deste estudo apresentam relevância clínica e potencial impacto na prática assistencial, ao evidenciar a importância da assistência nutricional especializada em oncologia desde o diagnóstico, bem como da avaliação da composição corporal em mulheres com câncer de mama. A identificação precoce de alterações musculoesqueléticas e de deficiência de vitamina D pode subsidiar intervenções direcionadas, com potencial para melhorar a tolerância ao tratamento quimioterápico e reduzir a ocorrência de eventos adversos, contribuindo para melhores desfechos clínicos. Estudos futuros são necessários para confirmar esses achados e elucidar o papel da suplementação de vitamina D no contexto do câncer de mama.

No âmbito do sistema de saúde do Hospital Universitário de Brasília, estratégias de cuidado nutricional já foram implementadas, incluindo atendimento em grupo com foco na avaliação nutricional, mensuração da força de preensão palmar, monitoramento de parâmetros bioquímicos e correção de deficiências nutricionais. Além disso, são desenvolvidas ações contínuas de educação nutricional e promoção de hábitos saudáveis, visando melhorar a tolerância ao tratamento, reduzir o risco de recidiva e promover a prevenção de outras doenças. Dessa forma, essas intervenções

podem contribuir para a otimização de recursos, redução de complicações e melhora da qualidade de vida das pacientes com câncer de mama.

CAPÍTULO 3

Este capítulo apresenta os produtos científicos decorrentes do desenvolvimento da presente tese, incluindo a apresentação de trabalho em congresso internacional e os artigos científicos aceitos ou publicados em periódicos de relevância na área de nutrição, oncologia e composição corporal.

8. APRESENTAÇÃO DE TRABALHO EM CONGRESSO INTERNACIONAL

Foi apresentado o trabalho “Vitamin D status is associated with tumoral activity marker in early breast cancer” em formato pôster no Congresso Internacional 47th ESPEN Congress Nutrition and Metabolism realizado na cidade de Praga – República Checa de 13 a 16 de setembro de 2025.

Abstract Notification Letter

Dear Thaís Montalvão-Sousa,

On behalf of the ESPEN 2025 Organising Committee, we have the pleasure to inform you that the following abstract has been **accepted** for a **Poster Display** at the forthcoming **47th ESPEN Congress**, to be held in Prague, CZ **from 13 - 16 September 2025:**

- **Submission N°:** ESPEN25-ABS-2537
- **Title:** **VITAMIN D STATUS IS ASSOCIATED WITH TUMORAL ACTIVITY MARKER IN EARLY BREAST CANCER**

Your abstract has been renumbered, and your new programme number is: **P375**

In accordance with the programme established by the Scientific Programme Committee, please find here details regarding your presentation.

Poster Viewing Date & Time	14 September 2025 12:30 - 14:00
Poster Topic	Poster Session 2 - Cancer
Location of Display	Forum Hall Foyer 3
Presenting Author	Thaís Muniz Montalvão-Sousa
Poster Preparation Guidelines	Will be posted shortly on the congress website . <i>Please note that you can also upload an image of your poster on the virtual poster platform. The guidelines and instructions will also be available on the congress website.</i>
Poster Printing Service	Information and submission will be posted shortly on the ESPEN congress website
Hanging	14.09.2025 08:00 - 10:00
Removal	14.09.2025 16:00 - 18:00
Dismantling Deadline	Kindly note that posters not removed at the dismantling deadline will be removed and disposed of.

9. ARTIGOS PUBLICADOS

9.1 Artigo associação vitamina D e LDH

Artigo publicado “Vitamin D status is associated with tumoral activity marker, but not with musculoskeletal health, in early breast cancer” na revista Clinical Nutrition Open Science em março de 2026.








Clinical Nutrition Open Science

Volume 66, April 2026, 100639






Original article


Vitamin D status is associated with tumoral activity marker, but not with musculoskeletal health, in early breast cancer

Thaís Muniz Montalvão-Sousa^a  , Priscila de Ataídes Ferreira^a ,
Natália Leite Colombelli^b , Ricardo M. Lima^{a b} 


[Show more](#) 

 Add to Mendeley  Share  Cite

<https://doi.org/10.1016/j.nutos.2026.100639> 

[Get rights and content](#) 

Under a Creative Commons [license](#) 

 [Open access](#)

9.2 Artigo obesidade sarcopênica em câncer de mama

Artigo publicado “The ESPEN and EASO Criteria for Sarcopenic Obesity in Early Breast Cancer: Association With Physical Function, Fatigue and Quality of Life” no periódico Psychooncology em dezembro de 2025.



ORIGINAL ARTICLE

The ESPEN and EASO Criteria for Sarcopenic Obesity in Early Breast Cancer: Association With Physical Function, Fatigue and Quality of Life

[Priscila de Ataídes Ferreira](#), [Thaís Muniz Montalvão Sousa](#), [Natália Leite Colombelli](#),
[Breno Lima de Oliveira](#), [Lídia Mara Bezerra de Melo](#), [Anthony J. Blazevich](#), [Ricardo M. Lima](#) ✉

First published: 07 December 2025 | <https://doi.org/10.1002/pon.70354> | [VIEW METRICS](#)

9.3 Artigo obesidade sarcopênica em idosas

Artigo publicado “ Sarcopenic obesity defined by the ESPEN and EASO Consensus statement in old women: Risk of falls and bone mineral density implications” na revista Archives of Gerontology and Geriatrics em setembro de 2024. Essa produção científica não utilizou a amostra da presente tese, mas aborda conceitos fundamentais relacionados à saúde musculoesquelética, que subsidiam o referencial teórico e a





Archives of Gerontology and Geriatrics

Volume 124, September 2024, 105444



Sarcopenic obesity defined by the ESPEN and EASO consensus statement in older women: Risk of falls and bone mineral density implications

Thaís Muniz Montalvão-Sousa ^a  , Priscila de Ataidés Ferreira ^a, Natália Leite Colombelli ^b, Kênia Mara Baiocchi de Carvalho ^a, Anthony J. Blazevich ^c, Ricardo M. Lima ^b

interpretação dos achados dessa pesquisa.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* maio de 2024;74(3):229–63. doi:10.3322/caac.21834
2. Frelay J., Colombet M., Soerjomataram, I., Mathers C., Parkin D.M., Piñeros M., Znaor A., Bray F. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Estim Glob Cancer Incid Mortal 2018 GLOBOCAN Sources Methods.* 2019;144(Int. J. Cancer):1941–53.
3. Instituto nacional do Câncer (Brasil). Estimativa 2026 Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2026.
4. Santos MDO, Lima FCDS, Martins LFL, Oliveira JFP, Almeida LMD, Cancela MDC. Estimativa de Incidência de Câncer no Brasil, 2023-2025. *Rev Bras Cancerol.* 6 de fevereiro de 2023;69(1). doi:10.32635/2176-9745.RBC.2023v69n1.3700
5. Tan PH, Ellis I, Allison K, Brogi E, Fox SB, Lakhani S, et al. The 2019 World Health Organization classification of tumours of the breast. *Histopathology.* agosto de 2020;77(2):181–5. doi:10.1111/his.14091
6. Harbeck N, Penault-Llorca F, Cortes J, Gnant M, Houssami N, Poortmans P, et al. Breast cancer. *Nat Rev Dis Primer.* 23 de setembro de 2019;5(1):66. doi:10.1038/s41572-019-0111-2
7. Beckmann MW, Niederacher D, Schnürch HG, Gusterson BA, Bender HG. Multistep carcinogenesis of breast cancer and tumour heterogeneity. *J Mol Med.* 16 de maio de 1997;75(6):429–39. doi:10.1007/s001090050128
8. Danaei G, Vander Hoorn S, Lopez AD, Murray CJ, Ezzati M. Causes of cancer in the world: comparative risk assessment of nine behavioural and environmental risk factors. *The Lancet.* novembro de 2005;366(9499):1784–93. doi:10.1016/S0140-6736(05)67725-2
9. Xiong X, Zheng LW, Ding Y, Chen YF, Cai YW, Wang LP, et al. Breast cancer: pathogenesis and treatments. *Signal Transduct Target Ther.* 19 de fevereiro de 2025;10(1):49. doi:10.1038/s41392-024-02108-4
10. Giovannucci E. Vitamin D and Cancer Incidence in the Harvard Cohorts. *Ann Epidemiol.* fevereiro de 2009;19(2):84–8. doi:10.1016/j.annepidem.2007.12.002
11. Shekarriz-Foumani R, Khodaie F. The Correlation of Plasma 25-Hydroxyvitamin D Deficiency With Risk of Breast Neoplasms: A Systematic Review. *Iran J Cancer Prev.* 24 de abril de 2016;In Press(In Press). doi:10.17795/ijcp-4469
12. Voutsadakis IA. Vitamin D baseline levels at diagnosis of breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Hematol Oncol Stem Cell Ther.* março de 2021;14(1):16–26. doi:10.1016/j.hemonc.2020.08.005

13. Hossain S, Beydoun MA, Beydoun HA, Chen X, Zonderman AB, Wood RJ. Vitamin D and breast cancer: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Clin Nutr ESPEN*. abril de 2019;30:170–84. doi:10.1016/j.clnesp.2018.12.085
14. Sheean P, Arroyo C, Woo J, Schiffer L, Stolley M. Prevalence and Predictors of Low Serum 25-Hydroxyvitamin D among Female African-American Breast Cancer Survivors. *J Acad Nutr Diet*. abril de 2018;118(4):568–77. doi:10.1016/j.jand.2017.10.009
15. Zemlin C, Altmayer L, Stuhler C, Schleicher JT, Wörmann C, Lang M, et al. Prevalence and Relevance of Vitamin D Deficiency in Newly Diagnosed Breast Cancer Patients: A Pilot Study. *Nutrients*. 17 de março de 2023;15(6):1450. doi:10.3390/nu15061450
16. Rosso C, Fera N, Murugan NJ, Voutsadakis IA. Vitamin D Levels in Newly Diagnosed Breast Cancer Patients according to Tumor Sub-Types. *J Diet Suppl*. 14 de novembro de 2022;1–13. doi:10.1080/19390211.2022.2144582
17. Custódio IDD, Nunes FSM, Lima MTM, de Carvalho KP, Alves DS, Chiaretto JF, et al. 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. *BMC Cancer*. 6 de agosto de 2022;22(1):860. doi:10.1186/s12885-022-09962-x PubMed PMID: 35933326; PubMed Central PMCID: PMC9357315.
18. Roger Bouillon, Claudio Marcocci, Geert Carmeliet, Daniel Bikle, John H White, Bess Dawson-Hughes, et al. Skeletal and Extraskeletal Actions of Vitamin D: Current Evidence and Outstanding Questions. Vol. 40. 12 de outubro de 2018;40(4):1109–51. doi:10.1210/er.2018-00126
19. Holick MF. Vitamin D Deficiency. *N Engl J Med*. 2007.
20. Pludowski P, Holick MF, Grant WB, Konstantynowicz J, Mascarenhas MR, Haq A, et al. Vitamin D supplementation guidelines. *J Steroid Biochem Mol Biol*. janeiro de 2018;175:125–35. doi:10.1016/j.jsbmb.2017.01.021
21. Bikle DD. Vitamin D Metabolism, Mechanism of Action, and Clinical Applications. *Chem Biol*. março de 2014;21(3):319–29. doi:10.1016/j.chembiol.2013.12.016
22. Cashman KD, Dowling KG, Škrabáková Z, Gonzalez-Gross M, Valtueña J, De Henauw S, et al. Vitamin D deficiency in Europe: pandemic? *Am J Clin Nutr*. abril de 2016;103(4):1033–44. doi:10.3945/ajcn.115.120873
23. Borel P, Caillaud D, Cano NJ. Vitamin D Bioavailability: State of the Art. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 29 de julho de 2015;55(9):1193–205. doi:10.1080/10408398.2012.688897
24. Giustina A, Bilezikian JP, Adler RA, Banfi G, Bikle DD, Binkley NC, et al. Consensus Statement on Vitamin D Status Assessment and Supplementation: Whys, Whens, and Hows. *Endocr Rev*. 12 de setembro de 2024;45(5):625–54. doi:10.1210/endrev/bnae009

25. Welsh J. Vitamin D metabolism in mammary gland and breast cancer. *Mol Cell Endocrinol.* dezembro de 2011;347(1–2):55–60. doi:10.1016/j.mce.2011.05.020
26. Liu W, Zhang L, Xu HJ, Li Y, Hu CM, Yang JY, et al. The Anti-Inflammatory Effects of Vitamin D in Tumorigenesis. *Int J Mol Sci.* 13 de setembro de 2018;19(9):2736. doi:10.3390/ijms19092736
27. Gewirtz D. A critical evaluation of the mechanisms of action proposed for the antitumor effects of the anthracycline antibiotics adriamycin and daunorubicin. *Biochem Pharmacol.* abril de 1999;57(7):727–41. doi:10.1016/S0006-2952(98)00307-4
28. Wilhelm CA, Clor ZJ, Kelts JL. Effect of Vitamin D on Paclitaxel Efficacy in Triple-negative Breast Cancer Cell Lines. *Anticancer Res.* setembro de 2018;38(9):5043–8. doi:10.21873/anticancer.12823
29. Abu Samaan TM, Samec M, Liskova A, Kubatka P, Büsselberg D. Paclitaxel's Mechanistic and Clinical Effects on Breast Cancer. *Biomolecules.* 27 de novembro de 2019;9(12):789. doi:10.3390/biom9120789
30. Ottaiano A, Facchini BA, Iacovino M, Santorsola M, Facchini S, Di Mauro G, et al. Impact of Vitamin D Levels on Progression-Free Survival and Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers.* 17 de dezembro de 2024;16(24):4206. doi:10.3390/cancers16244206
31. Tokunaga E, Masuda T, Ijichi H, Tajiri W, Koga C, Koi Y, et al. Impact of serum vitamin D on the response and prognosis in breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer.* janeiro de 2022;29(1):156–63. doi:10.1007/s12282-021-01292-3
32. Hu K, Callen DF, Li J, Zheng H. Circulating Vitamin D and Overall Survival in Breast Cancer Patients: A Dose-Response Meta-Analysis of Cohort Studies. *Integr Cancer Ther.* junho de 2018;17(2):217–25. doi:10.1177/1534735417712007
33. Dzik KP, Kaczor JJ. Mechanisms of vitamin D on skeletal muscle function: oxidative stress, energy metabolism and anabolic state. *Eur J Appl Physiol.* abril de 2019;119(4):825–39. doi:10.1007/s00421-019-04104-x
34. Visser M, Deeg DJH, Lips P. Low Vitamin D and High Parathyroid Hormone Levels as Determinants of Loss of Muscle Strength and Muscle Mass (Sarcopenia): The Longitudinal Aging Study Amsterdam. *J Clin Endocrinol Metab.* 1º de dezembro de 2003;88(12):5766–72. doi:10.1210/jc.2003-030604
35. Mizuno T, Hosoyama T, Tomida M, Yamamoto Y, Nakamichi Y, Kato S, et al. Influence of vitamin D on sarcopenia pathophysiology: A longitudinal study in humans and basic research in knockout mice. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* dezembro de 2022;13(6):2961–73. doi:10.1002/jcsm.13102
36. Minamino H, Katsushima M, Torii M, Yamamoto W, Fujita Y, Ikeda K, et al. Serum vitamin D status inversely associates with a prevalence of severe sarcopenia

- among female patients with rheumatoid arthritis. *Sci Rep.* 14 de outubro de 2021;11(1):20485. doi:10.1038/s41598-021-99894-6
37. Hsu YT, Lin JY, Lin CJ, Lee YJ, Chang WH. Association of Possible Sarcopenia or Sarcopenia with Body Composition, Nutritional Intakes, Serum Vitamin D Levels, and Physical Activity among Patients with Type 2 Diabetes Mellitus in Taiwan. *Nutrients.* 7 de setembro de 2023;15(18):3892. doi:10.3390/nu15183892
 38. Diaz-Lopez KDJ, Caire-Juvera G. Interventions to Improve Bone Mineral Density, Muscle Mass and Fat Mass among Breast Cancer Survivors. *J Am Nutr Assoc.* 2 de janeiro de 2022;41(1):94–106. doi:10.1080/07315724.2020.1833791
 39. Davis MP, Panikkar R. Sarcopenia associated with chemotherapy and targeted agents for cancer therapy. *Ann Palliat Med.* janeiro de 2019;8(1):86–101. doi:10.21037/apm.2018.08.02
 40. Geraci A, Calvani R, Ferri E, Marzetti E, Arosio B, Cesari M. Sarcopenia and Menopause: The Role of Estradiol. *Front Endocrinol.* 19 de maio de 2021;12:682012. doi:10.3389/fendo.2021.682012
 41. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing.* 1º de janeiro de 2019;48(1):16–31. doi:10.1093/ageing/afy169
 42. Kirk B, Cawthon PM, Arai H, Ávila-Funes JA, Barazzoni R, Bhasin S, et al. The Conceptual Definition of Sarcopenia: Delphi Consensus from the Global Leadership Initiative in Sarcopenia (GLIS). *Age Ageing.* 1º de março de 2024;53(3):afae052. doi:10.1093/ageing/afae052
 43. Shachar SS, Deal AM, Weinberg M, Williams GR, Nyrop KA, Popuri K, et al. Body Composition as a Predictor of Toxicity in Patients Receiving Anthracycline and Taxane-Based Chemotherapy for Early-Stage Breast Cancer. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 15 de julho de 2017;23(14):3537–43. doi:10.1158/1078-0432.CCR-16-2266 PubMed PMID: 28143874; PubMed Central PMCID: PMC5511549.
 44. Mazzuca F, Onesti CE, Roberto M, Di Girolamo M, Botticelli A, Begini P, et al. Lean body mass wasting and toxicity in early breast cancer patients receiving anthracyclines. *Oncotarget.* 22 de maio de 2018;9(39):25714–22. doi:10.18632/oncotarget.25394
 45. Prado CMM, Baracos VE, McCargar LJ, Reiman T, Mourtzakis M, Tonkin K, et al. Sarcopenia as a determinant of chemotherapy toxicity and time to tumor progression in metastatic breast cancer patients receiving capecitabine treatment. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 15 de abril de 2009;15(8):2920–6. doi:10.1158/1078-0432.CCR-08-2242 PubMed PMID: 19351764.
 46. Zhang XM, Dou QL, Zeng Y, Yang Y, Cheng ASK, Zhang WW. Sarcopenia as a predictor of mortality in women with breast cancer: a meta-analysis and systematic review. *BMC CANCER.* 4 de março de 2020;20(1). doi:10.1186/s12885-020-6645-6

47. He Z, Zhu L, He J, Chen X, Li X, Yu J. Causal effect of sarcopenia-related traits on the occurrence and prognosis of breast cancer - A bidirectional and multivariable Mendelian randomization study. *Nutr Hosp*. 2024. doi:10.20960/nh.05139
48. Sharma D, Singh M, Rani R. Role of LDH in tumor glycolysis: Regulation of LDHA by small molecules for cancer therapeutics. *Semin Cancer Biol*. dezembro de 2022;87:184–95. doi:10.1016/j.semcancer.2022.11.007
49. Zhang W. Warburg effect and lactylation in cancer: mechanisms for chemoresistance. 2025.
50. Liu D, Wang D, Wu C, Zhang L, Mei Q, Hu G, et al. Prognostic significance of serum lactate dehydrogenase in patients with breast cancer: a meta-analysis. *Cancer Manag Res*. abril de 2019;Volume 11:3611–9. doi:10.2147/CMAR.S199260
51. Jia Z, Zhang J, Wang Z, Wang B, Wang L, Cao J, et al. An explorative analysis of the prognostic value of lactate dehydrogenase for survival and the chemotherapeutic response in patients with advanced triple-negative breast cancer. *Oncotarget*. 13 de fevereiro de 2018;9(12):10714–22. doi:10.18632/oncotarget.24246
52. Cagri Cakici, Benay Daylan, Sule Ayla, Pakize Yigit, Elif Yavuz Dokgoz, Turkan Yigitbasi. Can Lactate Dehydrogenase Inhibition be Increased Efficiency of 1,25(OH)2D3 Vitamin in Prostate Cancer Animal Model? Can Lact Dehydrogenase Inhib Be Increased Effic 125OH2D3 Vitam Prostate Cancer Anim Model. 13 de maio de 2022;36(S1).
53. Huang CY, Weng YT, Li PC, Hsieh NT, Li CI, Liu HS, et al. Calcitriol Suppresses Warburg Effect and Cell Growth in Human Colorectal Cancer Cells. *Life*. 14 de setembro de 2021;11(9):963. doi:10.3390/life11090963
54. Zuo S, Wu L, Wang Y, Yuan X. Long Non-coding RNA MEG3 Activated by Vitamin D Suppresses Glycolysis in Colorectal Cancer via Promoting c-Myc Degradation. *Front Oncol*. 11 de março de 2020;10:274. doi:10.3389/fonc.2020.00274
55. Ene CD, Anghel AE, Neagu M, Nicolae I. 25-OH Vitamin D and Interleukin-8: Emerging Biomarkers in Cutaneous Melanoma Development and Progression. Bhatia M, organizador. *Mediators Inflamm*. janeiro de 2015;2015(1):904876. doi:10.1155/2015/904876
56. Wopat H, Harrod T, Brem RF, Kaltman R, Anderson K, Robien K. Body composition and chemotherapy toxicity among women treated for breast cancer: a systematic review. *J Cancer Surviv*. agosto de 2024;18(4):1356–69. doi:10.1007/s11764-023-01380-7
57. Zhu YY, Li Y, Zeng DL, Li N. The risk factors for chemotherapy myelosuppression in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Front Genet*. 8 de dezembro de 2025;16:1704489. doi:10.3389/fgene.2025.1704489
58. Bray F, Ferlay J, Laversanne M, Brewster DH, Gombe Mbalawa C, Kohler B, et al. Cancer Incidence in Five Continents: Inclusion criteria, highlights from Volume X

- and the global status of cancer registration: Cancer Incidence in Five Continents Volume X. *Int J Cancer*. 1º de novembro de 2015;137(9):2060–71. doi:10.1002/ijc.29670
59. Ginsburg O, Bray F, Coleman MP, Vanderpuye V, Eniu A, Kotha SR, et al. The global burden of women's cancers: a grand challenge in global health. *The Lancet*. fevereiro de 2017;389(10071):847–60. doi:10.1016/S0140-6736(16)31392-7
60. Lei S, Zheng R, Zhang S, Wang S, Chen R, Sun K, et al. Global patterns of breast cancer incidence and mortality: A population-based cancer registry data analysis from 2000 to 2020. *Cancer Commun*. novembro de 2021;41(11):1183–94. doi:10.1002/cac2.12207
61. Fletcher O, Houlston RS. Architecture of inherited susceptibility to common cancer. *Nat Rev Cancer*. maio de 2010;10(5):353–61. doi:10.1038/nrc2840
62. The Oslo Breast Cancer Consortium (OSBREAC), Stephens PJ, Tarpey PS, Davies H, Van Loo P, Greenman C, et al. The landscape of cancer genes and mutational processes in breast cancer. *Nature*. junho de 2012;486(7403):400–4. doi:10.1038/nature11017
63. Samra Turajlic, Andrea Sottoriva, Trevor Graham, Charles Swanton. Resolving genetic heterogeneity in cancer. Vol. 20. 27 de março de 2019;20:404–16. doi:https://doi.org/10.1038/s41576-019-0114-6
64. Bailey C, Black JRM, Reading JL, Litchfield K, Turajlic S, McGranahan N, et al. Tracking Cancer Evolution through the Disease Course. *Cancer Discov*. 1º de abril de 2021;11(4):916–32. doi:10.1158/2159-8290.CD-20-1559
65. Cho MG, Kumar RJ, Lin CC, Boyer JA, Shahir JA, Fagan-Solis K, et al. MRE11 liberates cGAS from nucleosome sequestration during tumorigenesis. *Nature*. 18 de janeiro de 2024;625(7995):585–92. doi:10.1038/s41586-023-06889-6
66. TRACERx Consortium, López S, Lim EL, Horswell S, Haase K, Huebner A, et al. Interplay between whole-genome doubling and the accumulation of deleterious alterations in cancer evolution. *Nat Genet*. março de 2020;52(3):283–93. doi:10.1038/s41588-020-0584-7
67. World Health Organisation. WHO Classification of Tumours of the Breast. Fourth Edition. World Health Organization; 2012.
68. Burstein HJ, Curigliano G, Thürlimann B, Weber WP, Poortmans P, Regan MM, et al. Customizing local and systemic therapies for women with early breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for treatment of early breast cancer 2021. *Ann Oncol*. outubro de 2021;32(10):1216–35. doi:10.1016/j.annonc.2021.06.023
69. Adrienne G. Waks, Eric P. Winer. Breast Cancer Treatment A Review. *JAMA*. 22 de janeiro de 2019;321(3):288–300. doi:doi:10.1001/jama.2018.19323
70. Williams, C, Lin, C.-Y. Oestrogen receptors in breast cancer: basic mechanisms and clinical implications. Vol. 7. 2013;7:370.

71. Gerald E Stoica, Thomas F Franke, Maria Moroni, Susette Mueller, Elisha Morgan, Mary C Iann, et al. Effect of estradiol on estrogen receptor-alpha gene expression and activity can be modulated by the ErbB2/PI 3-K/Akt pathway. *Oncogene*. 11 de setembro de 2003;22(39):7998–8011. doi:10.1038/sj.onc.1206769
72. Rachel Schiff, Suleiman Massarweh, Jiang Shou, C Kent Osborne. Breast cancer endocrine resistance: how growth factor signaling and estrogen receptor coregulators modulate response. *Clin Cancer Res*. janeiro de 2003;9(1 pt 2):447S-54S.
73. Robert D. Schreiber, Lloyd J. Old, Mark J. Smyth. Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. *Cancer Immunoediting Integrating Immunity's Roles Cancer Suppr Promot*. 25 de março de 2011;331(6024):1565–70.
74. Sammut SJ, Galson JD, Minter R, Sun B, Chin SF, De Mattos-Arruda L, et al. Predictability of B cell clonal persistence and immunosurveillance in breast cancer. *Nat Immunol*. maio de 2024;25(5):916–24. doi:10.1038/s41590-024-01821-0
75. Buonomo OC, Caredda E, Portarena I, Vanni G, Orlandi A, Bagni C, et al. New insights into the metastatic behavior after breast cancer surgery, according to well-established clinicopathological variables and molecular subtypes. Coleman WB, organizador. *PLOS ONE*. 18 de setembro de 2017;12(9):e0184680. doi:10.1371/journal.pone.0184680
76. Cserni G, Chmielik E, Cserni B, Tot T. The new TNM-based staging of breast cancer. *Virchows Arch*. maio de 2018;472(5):697–703. doi:10.1007/s00428-018-2301-9
77. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershewald JE, Brookland RK, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more “personalized” approach to cancer staging: The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual. *CA Cancer J Clin*. março de 2017;67(2):93–9. doi:10.3322/caac.21388
78. Sibylle Loibl, Philip Poortmans, Monica Morrow, Carsten Denkert, Giuseppe Curigliano. Breast cancer. *Lancet J*. 8 de maio de 2021;397(10286):1750–69.
79. Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, Phillips KA, Mooij TM, Roos-Blom MJ, et al. Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for *BRCA1* and *BRCA2* Mutation Carriers. *JAMA*. 20 de junho de 2017;317(23):2402. doi:10.1001/jama.2017.7112
80. Yu KD, Huang AJ, Fan L, Li WF, Shao ZM. Genetic Variants in Oxidative Stress-Related Genes Predict Chemoresistance in Primary Breast Cancer: A Prospective Observational Study and Validation. *Cancer Res*. 15 de janeiro de 2012;72(2):408–19. doi:10.1158/0008-5472.CAN-11-2998
81. Hong R, Xu B. Breast cancer: an up-to-date review and future perspectives. *Cancer Commun*. outubro de 2022;42(10):913–36. doi:10.1002/cac2.12358

82. Sex hormones and risk of breast cancer in premenopausal women: a collaborative reanalysis of individual participant data from seven prospective studies. *Lancet Oncol.* setembro de 2013;14(10):1009–19. doi:10.1016/S1470-2045(13)70301-2
83. Menarche, menopause, and breast cancer risk: individual participant meta-analysis, including 118 964 women with breast cancer from 117 epidemiological studies. *Lancet Oncol.* novembro de 2012;13(11):1141–51. doi:10.1016/S1470-2045(12)70425-4
84. Huang Y, Zhang X, Li W, Song F, Dai H, Wang J, et al. A meta-analysis of the association between induced abortion and breast cancer risk among Chinese females. *Cancer Causes Control.* fevereiro de 2014;25(2):227–36. doi:10.1007/s10552-013-0325-7
85. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52 705 women with breast cancer and 108 411 women without breast cancer. *The Lancet.* outubro de 1997;350(9084):1047–59. doi:10.1016/S0140-6736(97)08233-0
86. Kumar N, Ehsan S, Banerjee S, Perez CF, Lhuillier I, Neuner J, et al. The unique risk factor profile of triple-negative breast cancer: a comprehensive meta-analysis.
87. Yuen Zeng, Zichan Guo, Mengqi Wu, Fulin Chen, Lihua Chen. Circadian rhythm regulates the function of immune cells and participates in the development of tumors. *Cell Death Discov.* 27 de abril de 2024;10:199. doi:https://doi.org/10.1038/s41420-024-01960-1
88. Miro C, Docimo A, Barrea L, Verde L, Cernea S, Sojat AS, et al. “Time” for obesity-related cancer: The role of the circadian rhythm in cancer pathogenesis and treatment. *Semin Cancer Biol.* junho de 2023;91:99–109. doi:10.1016/j.semcancer.2023.03.003
89. Hadadi E, Taylor W, Li XM, Aslan Y, Villote M, Rivière J, et al. Chronic circadian disruption modulates breast cancer stemness and immune microenvironment to drive metastasis in mice. *Nat Commun.* 24 de junho de 2020;11(1):3193. doi:10.1038/s41467-020-16890-6
90. Calle EE, Kaaks R. Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nat Rev Cancer.* agosto de 2004;4(8):579–91. doi:10.1038/nrc1408
91. Siiteri K. Adipose tissue as a source of hormones¹³. 2018.
92. P K Verkasalo, H V Thomas, P N Appleby, G K Davey, T J Key. Circulating levels of sex hormones and their relation to risk factors for breast cancer: a cross-sectional study in 1092 pre- and postmenopausal women (United Kingdom). Vol. 12. janeiro de 2001;12(1):47–59. doi:10.1023/a:1008929714862
93. Corbould AM. Expression of Types 1, 2, and 3 17 -Hydroxysteroid Dehydrogenase in Subcutaneous Abdominal and Intra-Abdominal Adipose Tissue of Women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1º de janeiro de 1998;83(1):187–94. doi:10.1210/jc.83.1.187

94. McTiernan A, Ulrich C, Slate S, Potter J. Physical Activity and Cancer Etiology: Associations and Mechanisms. *Cancer Causes Control*. 1998;9(5):487–509.
95. Hankinson SE, Willett WC, Colditz GA, Hunter DJ, Michaud DS, Deroo B, et al. Circulating concentrations of insulin-like growth factor I and risk of breast cancer. *The Lancet*. maio de 1998;351(9113):1393–6. doi:10.1016/S0140-6736(97)10384-1
96. McCarty MF. Up-regulation of IGF binding protein-1 as an anticarcinogenic strategy: relevance to caloric restriction, exercise, and insulin sensitivity. *Med Hypotheses*. abril de 1997;48(4):297–308. doi:10.1016/S0306-9877(97)90098-0
97. Soldato D, Michiels S, Havas J, Di Meglio A, Pagliuca M, Franzoi MA, et al. Dose/Exposure Relationship of Exercise and Distant Recurrence in Primary Breast Cancer. *J Clin Oncol*. setembro de 2024;42(25):3022–32. doi:10.1200/JCO.23.01959
98. McTiernan A. Behavioral Risk Factors in Breast Cancer: Can Risk Be Modified? *The Oncologist*. 1º de agosto de 2003;8(4):326–34. doi:10.1634/theoncologist.8-4-326
99. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Alcohol, tobacco and breast cancer – collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58 515 women with breast cancer and 95 067 women without the disease. *Br J Cancer*. novembro de 2002;87(11):1234–45. doi:10.1038/sj.bjc.6600596
100. K W Singletary, S M Gapstur. Alcohol and breast cancer: review of epidemiologic and experimental evidence and potential mechanisms. Vol. 286. 7 de novembro de 2001;286(17):2143–51. doi:10.1001/jama.286.17.2143
101. Garland FC, Garland CF, Gorham ED, Young JF. Geographic variation in breast cancer mortality in the United States: a hypothesis involving exposure to solar radiation. Vol. 19. novembro de 1990;19(6):614–22. doi:10.1016/0091-7435(90)90058-r.
102. Mars N, Kerminen S, Tamlander M, Pirinen M, Jakkula E, Aaltonen K, et al. Comprehensive Inherited Risk Estimation for Risk-Based Breast Cancer Screening in Women. *J Clin Oncol*. maio de 2024;42(13):1477–87. doi:10.1200/JCO.23.00295
103. Adler N, Bahcheli AT, Cheng KCL, Al-Zahrani KN, Slobodyanyuk M, Pellegrina D, et al. Mutational processes of tobacco smoking and APOBEC activity generate protein-truncating mutations in cancer genomes. *Sci Adv*. 2023.
104. Jung SY, Papp JC, Sobel EM, Yu H, Zhang ZF. Breast cancer risk and insulin resistance: post genome-wide gene-environment interaction study using a random survival forest. 2020.
105. The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. *The Lancet*. novembro de 2012;380(9855):1778–86. doi:10.1016/S0140-6736(12)61611-0

106. Heidi D Nelson, Rochelle Fu, Amy Cantor, Miranda Pappas, Monica Daeges, Linda Humphrey. Effectiveness of breast cancer screening: systematic review and meta-analysis to update the 2009 U.S. Preventive Services Task Force recommendation. *Vol. 164. 16 de fevereiro de 2016;164(4):244–55. doi:10.7326/M15-0969.*
107. Irwig L, Macaskill P, Houssami N. Evidence relevant to the investigation of breast symptoms: the triple test. *The Breast. junho de 2002;11(3):215–20. doi:10.1054/brst.2001.0409*
108. Maurizio Capuozzo, Venere Celotto, Mariachiara Santorsola, Antonio Fabozzi, Loris Landi, Francesco Ferrara, et al. Emerging treatment approaches for triple-negative breast cancer. *Emerg Treat Approaches Triple-Negat Breast Cancer. 1º de dezembro de 2023;41(1):5. doi:10.1007/s12032-023-02257-6*
109. Mackey JR, Pieńkowski T, Crown J, Sadeghi S, Martin M, Chan A, et al. Long-term outcomes after adjuvant treatment of sequential versus combination docetaxel with doxorubicin and cyclophosphamide in node-positive breast cancer: BCIRG-005 randomized trial. *Ann Oncol. junho de 2016;27(6):1041–7. doi:10.1093/annonc/mdw098*
110. Nitz U, Gluz O, Clemens M, Malter W, Reimer T, Nuding B, et al. West German Study PlanB Trial: Adjuvant Four Cycles of Epirubicin and Cyclophosphamide Plus Docetaxel Versus Six Cycles of Docetaxel and Cyclophosphamide in HER2-Negative Early Breast Cancer. *J Clin Oncol. 1º de abril de 2019;37(10):799–808. doi:10.1200/JCO.18.00028*
111. Rozmus D, Ciesielska A, Płomiński J, Grzybowski R, Fiedorowicz E, Kordulewska N, et al. Vitamin D Binding Protein (VDBP) and Its Gene Polymorphisms—The Risk of Malignant Tumors and Other Diseases. *Int J Mol Sci. 22 de outubro de 2020;21(21):7822. doi:10.3390/ijms21217822*
112. Silva MC, Furlanetto TW. Intestinal absorption of vitamin D: a systematic review. *Nutr Rev. 1º de janeiro de 2018;76(1):60–76. doi:10.1093/nutrit/nux034*
113. Reboul E. Intestinal absorption of vitamin D: from the meal to the enterocyte. *Food Funct. 2015;6(2):356–62. doi:10.1039/C4FO00579A*
114. Pojednic RM, Ceglia L. The Emerging Biomolecular Role of Vitamin D in Skeletal Muscle. *Exerc Sport Sci Rev. abril de 2014;42(2):76–81. doi:10.1249/JES.0000000000000013*
115. Bikle D, Bouillon R, Thadhani R, Schoenmakers I. Vitamin D metabolites in captivity? Should we measure free or total 25(OH)D to assess vitamin D status? *J Steroid Biochem Mol Biol. outubro de 2017;173:105–16. doi:10.1016/j.jsbmb.2017.01.007*
116. Bikle DD, Patzek S, Wang Y. Physiologic and pathophysiologic roles of extra renal CYP27b1: Case report and review. *Bone Rep. junho de 2018;8:255–67. doi:10.1016/j.bonr.2018.02.004*

117. Noyola-Martínez N, Díaz L, Zaga-Clavellina V, Avila E, Halhali A, Larrea F, et al. Regulation of CYP27B1 and CYP24A1 gene expression by recombinant pro-inflammatory cytokines in cultured human trophoblasts. *J Steroid Biochem Mol Biol.* outubro de 2014;144:106–9. doi:10.1016/j.jsbmb.2013.12.007
118. Bartonkova I, Kallay E, Dvorak Z. Effects of human interleukins in the transgenic gene reporter cell lines IZ-VDRE and IZ-CYP24 designed to assess the transcriptional activity of vitamin D receptor. Campbell M, organizador. *PLOS ONE.* 28 de fevereiro de 2018;13(2):e0193655. doi:10.1371/journal.pone.0193655
119. Edfeldt K, Liu PT, Chun R, Fabri M, Schenk M, Wheelwright M, et al. T-cell cytokines differentially control human monocyte antimicrobial responses by regulating vitamin D metabolism. *Proc Natl Acad Sci.* 28 de dezembro de 2010;107(52):22593–8. doi:10.1073/pnas.1011624108
120. Girgis CM, Clifton-Bligh RJ, Hamrick MW, Holick MF, Gunton JE. The Roles of Vitamin D in Skeletal Muscle: Form, Function, and Metabolism. *Endocr Rev.* 1º de fevereiro de 2013;34(1):33–83. doi:10.1210/er.2012-1012
121. Haussler MR, Jurutka PW, Mizwicki M, Norman AW. Vitamin D receptor (VDR)-mediated actions of 1 α ,25(OH) $_2$ vitamin D $_3$: Genomic and non-genomic mechanisms. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* agosto de 2011;25(4):543–59. doi:10.1016/j.beem.2011.05.010
122. Roizen JD, Long C, Casella A, O’Lear L, Caplan I, Lai M, et al. Obesity Decreases Hepatic 25-Hydroxylase Activity Causing Low Serum 25-Hydroxyvitamin D. *J Bone Miner Res.* 1º de junho de 2019;34(6):1068–73. doi:10.1002/jbmr.3686
123. Need AG, O’Loughlin PD, Morris HA, Coates PS, Horowitz M, Nordin BC. Vitamin D Metabolites and Calcium Absorption in Severe Vitamin D Deficiency. *J Bone Miner Res.* 1º de novembro de 2008;23(11):1859–63. doi:10.1359/jbmr.080607
124. Feldman D, Krishnan AV, Swami S, Giovannucci E, Feldman BJ. The role of vitamin D in reducing cancer risk and progression. *Nat Rev Cancer.* maio de 2014;14(5):342–57. doi:10.1038/nrc3691
125. Colston KW, Hansen CM. Mechanisms implicated in the growth regulatory effects of vitamin D in breast cancer. *Endocr Relat Cancer.* março de 2002;45–59. doi:10.1677/erc.0.0090045
126. I S Mathiasen, U Lademann, M Jäätelä. Apoptosis induced by vitamin D compounds in breast cancer cells is inhibited by Bcl-2 but does not involve known caspases or p53. *Apoptosis Induc Vitam Compd Breast Cancer Cells Inhib Bcl-2 Does Involve Known Caspases P53.* 1º de outubro de 1999;59(19):4848–56.
127. Samuel Cos, Maria Dolores Mediavilla, Rosario Fernández, Domingo González-Lamuño, Emilio J Sánchez-Barceló. Does melatonin induce apoptosis in MCF-7 human breast cancer cells in vitro? *Does Melatonin Induce Apoptosis MCF-7 Hum Breast Cancer Cells Vitro.* março de 2002;32(2). doi:10.1034/j.1600-079x.2002.1821.x

128. Li J, Luco AL, Camirand A, St-Arnaud R, Kremer R. Vitamin D Regulates CXCL12/CXCR4 and Epithelial-to-Mesenchymal Transition in a Model of Breast Cancer Metastasis to Lung. *Endocrinology*. 1º de julho de 2021;162(7):bqab049. doi:10.1210/endo/bqab049
129. Bajbouj K, Al-Ali A, Shafarin J, Sahnoun L, Sawan A, Shehada A, et al. Vitamin D Exerts Significant Antitumor Effects by Suppressing Vasculogenic Mimicry in Breast Cancer Cells. *Front Oncol*. 7 de junho de 2022;12:918340. doi:10.3389/fonc.2022.918340
130. Łabędź N, Anisiewicz A, Stachowicz-Suhs M, Banach J, Kłopotowska D, Maciejczyk A, et al. Dual effect of vitamin D3 on breast cancer-associated fibroblasts. *BMC Cancer*. 15 de fevereiro de 2024;24(1):209. doi:10.1186/s12885-024-11961-z
131. Chen J, Tang Z, Slominski AT, Li W, Żmijewski MA, Liu Y, et al. Vitamin D and its analogs as anticancer and anti-inflammatory agents. *Eur J Med Chem*. dezembro de 2020;207:112738. doi:10.1016/j.ejmech.2020.112738
132. Karkeni E, Morin SO, Bou Tayeh B, Goubard A, Josselin E, Castellano R, et al. Vitamin D Controls Tumor Growth and CD8+ T Cell Infiltration in Breast Cancer. *Front Immunol*. 6 de junho de 2019;10:1307. doi:10.3389/fimmu.2019.01307
133. Ditsch N, Toth B, Mayr D, Lenhard M, Gallwas J, Weissenbacher T, et al. The Association between Vitamin D Receptor Expression and Prolonged Overall Survival in Breast Cancer. *J Histochem Cytochem*. fevereiro de 2012;60(2):121–9. doi:10.1369/0022155411429155
134. Chen L, Holder R, Porter C, Shah Z. Vitamin D3 attenuates doxorubicin-induced senescence of human aortic endothelial cells by upregulation of IL-10 via the pAMPK α /Sirt1/Foxo3a signaling pathway. Bader M, organizador. *PLOS ONE*. 8 de junho de 2021;16(6):e0252816. doi:10.1371/journal.pone.0252816
135. Keum N, Lee DH, Greenwood DC, Manson JE, Giovannucci E. Vitamin D supplementation and total cancer incidence and mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Oncol*. maio de 2019;30(5):733–43. doi:10.1093/annonc/mdz059
136. 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. *J Clin Endocrinol Metab*. julho de 2011;96(7):1911–30. doi:10.1210/jc.2011-0385
137. Zheng W, Tayyari F, Gowda GAN, Raftery D, McLamore ES, Shi J, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D regulation of glucose metabolism in Harvey-ras transformed MCF10A human breast epithelial cells. *J Steroid Biochem Mol Biol*. novembro de 2013;138:81–9. doi:10.1016/j.jsbmb.2013.03.012
138. Stable shRNA Silencing of Lactate Dehydrogenase A (LDHA) in Human MDA-MB-231 Breast Cancer Cells Fails to Alter Lactic Acid Production, Glycolytic Activity, ATP or Survival. *Anticancer Res*. 17 de março de 2017;37(3):1205–12. doi:10.21873/anticancer.11435

139. Liu C, Jin Y, Fan Z. The Mechanism of Warburg Effect-Induced Chemoresistance in Cancer. *Front Oncol.* 3 de setembro de 2021;11:698023. doi:10.3389/fonc.2021.698023
140. Reichrath J, Biersack F, Wagenpfeil S, Schöpe J, Pföhler C, Saternus R, et al. Low Vitamin D Status Predicts Poor Clinical Outcome in Advanced Melanoma Treated With Immune Checkpoint or BRAF/MEK Inhibitors: A Prospective Non-Interventional Side-by-Side Analysis. *Front Oncol.* 20 de maio de 2022;12:839816. doi:10.3389/fonc.2022.839816
141. Hojan K, Milecki P, Molińska-Glura M, Roszak A, Leszczyński P. Effect of physical activity on bone strength and body composition in breast cancer premenopausal women during endocrine therapy. *Eur J Phys Rehabil Med.* junho de 2013;49(3):331–9. PubMed PMID: 23438652.
142. Iwase T, Wang X, Shrimanker TV, Kolonin MG, Ueno NT. Body composition and breast cancer risk and treatment: mechanisms and impact. *Breast Cancer Res Treat.* abril de 2021;186(2):273–83. doi:10.1007/s10549-020-06092-5
143. Hu R, Cheng X, Liu J, Lai X, Wang R, Yu D, et al. Body Composition Analysis of 10 Years versus 5 Years of Adjuvant Endocrine Therapy in Patients with Nonmetastatic Breast Cancer. *J Oncol.* 16 de janeiro de 2021;2021. doi:10.1155/2021/6659680
144. Rosenberg IH. Sarcopenia: Origins and Clinical Relevance. *Clin Geriatr Med.* agosto de 2011;27(3):337–9. doi:10.1016/j.cger.2011.03.003
145. Baumgartner RN, Koehler KM, Gallagher D, Romero L, Heymsfield SB, Ross RR, et al. Epidemiology of Sarcopenia among the Elderly in New Mexico. *Am J Epidemiol.* 15 de abril de 1998;147(8):755–63. doi:10.1093/oxfordjournals.aje.a009520
146. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing.* 1º de julho de 2010;39(4):412–23. doi:10.1093/ageing/afq034
147. Roberts HC, Denison HJ, Martin HJ, Patel HP, Syddall H, Cooper C, et al. A review of the measurement of grip strength in clinical and epidemiological studies: towards a standardised approach. *Age Ageing.* julho de 2011;40(4):423–9. doi:10.1093/ageing/afr051
148. Wu GF, He CH, Xi WT, Zhai WB, Li ZZ, Zhu YC, et al. Sarcopenia defined by the global leadership initiative in sarcopenia (GLIS) consensus predicts adverse postoperative outcomes in patients undergoing radical gastrectomy for gastric cancer: analysis from a prospective cohort study. *BMC Cancer.* 14 de abril de 2025;25(1):679. doi:10.1186/s12885-025-13967-7
149. Malmstrom TK, Miller DK, Simonsick EM, Ferrucci L, Morley JE. SARC-F: a symptom score to predict persons with sarcopenia at risk for poor functional outcomes: SARC-F. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* março de 2016;7(1):28–36. doi:10.1002/jcsm.12048

150. Darryl P Leong, Koon K Teo, Sumathy Rangarajan, Patricio Lopez-Jaramillo, Alvaro Avezum Jr, Andres Orlandini, et al. Prognostic value of grip strength: findings from the Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study. *Vol. 18. 2015;18(386(9990))*:266–73. doi:10.1016/S0140-6736(14)62000-6
151. Reis MM, Arantes PMM. Medida da força de preensão manual- validade e confiabilidade do dinamômetro saehan. *Fisioter E Pesqui. junho de 2011;18(2)*:176–81. doi:10.1590/S1809-29502011000200013
152. Walther M W H Sipers, Lex B Verdijk, Lex B Verdijk, Jos M G A Schols, Luc J C van Loon. The Martin Vigorimeter Represents a Reliable and More Practical Tool Than the Jamar Dynamometer to Assess Handgrip Strength in the Geriatric Patient. *Martin Vigorimeter Represents Reliab More Pract Tool Jamar Dynamometer Assess Handgrip Strength Geriatr Patient. maio de 2016;17(5)*:466.e1-7. doi:10.1016/j.jamda.2016.02.026
153. Peter Francis, Clodagh Toomey, William Mc Cormack, Mark Lyons, Mark Lyons. Measurement of maximal isometric torque and muscle quality of the knee extensors and flexors in healthy 50- to 70-year-old women. *Meas Maximal Isometric Torque Muscle Qual Knee Extensors Flexors Healthy 50- 70-Year-Old Women. julho de 2017;37(4)*:448–55. doi:10.1111/cpf.12332
154. Beaudart C, McCloskey E, Bruyère O, Cesari M, Rolland Y, Rizzoli R, et al. Sarcopenia in daily practice: assessment and management. *BMC Geriatr. dezembro de 2016;16(1)*:170. doi:10.1186/s12877-016-0349-4
155. Maden-Wilkinson TM, Degens H, Jones DA, McPhee JS. Comparison of MRI and DXA to measure muscle size and age-related atrophy in thigh muscles.
156. Marina Mourtzakis, Carla M.M. Prado, Jessica R. Lieffers, Tony Reiman, Linda J. McCarga, Vickie E. Baracos. A practical and precise approach to quantification of body composition in cancer patients using computed tomography images acquired during routine care. *Pract Precise Approach Quantif Body Compos Cancer Patients Using Comput Tomogr Images Acquir Routine Care. oOct de 2008;33(5)*:997–1006.
157. Buckinx F, Landi F, Cesari M, Fielding RA, Visser M, Engelke K, et al. Pitfalls in the measurement of muscle mass: a need for a reference standard. *J Cachexia Sarcopenia Muscle. abril de 2018;9(2)*:269–78. doi:10.1002/jcsm.12268
158. Kim KM, Jang HC, Lim S. Differences among skeletal muscle mass indices derived from height-, weight-, and body mass index-adjusted models in assessing sarcopenia. *Korean J Intern Med. 1º de julho de 2016;31(4)*:643–50. doi:10.3904/kjim.2016.015
159. Yamada Y, Nishizawa M, Uchiyama T, Kasahara Y, Shindo M, Miyachi M, et al. Developing and Validating an Age-Independent Equation Using Multi-Frequency Bioelectrical Impedance Analysis for Estimation of Appendicular Skeletal Muscle Mass and Establishing a Cutoff for Sarcopenia. *Int J Environ Res Public Health. 19 de julho de 2017;14(7)*:809. doi:10.3390/ijerph14070809

160. McGregor RA, Cameron-Smith D, Poppitt SD. It is not just muscle mass: a review of muscle quality, composition and metabolism during ageing as determinants of muscle function and mobility in later life. *Longev Heal*. dezembro de 2014;3(1):9. doi:10.1186/2046-2395-3-9
161. Bruyère O, Beudart C, Reginster JY, Buckinx F, Schoene D, Hirani V, et al. Assessment of muscle mass, muscle strength and physical performance in clinical practice: An international survey. *Eur Geriatr Med*. junho de 2016;7(3):243–6. doi:10.1016/j.eurger.2015.12.009
162. Maggio M, Ceda GP, Ticinesi A, De Vita F, Gelmini G, Costantino C, et al. Instrumental and Non-Instrumental Evaluation of 4-Meter Walking Speed in Older Individuals. Marengoni A, organizador. *PLOS ONE*. 14 de abril de 2016;11(4):e0153583. doi:10.1371/journal.pone.0153583
163. Podsiadlo D, Richardson S. The Timed “Up & Go”: A Test of Basic Functional Mobility for Frail Elderly Persons. *J Am Geriatr Soc*. fevereiro de 1991;39(2):142–8. doi:10.1111/j.1532-5415.1991.tb01616.x
164. E M Simonsick, P S Montgomery, A B Newman, D C Bauer, T Harris. Measuring fitness in healthy older adults: the Health ABC Long Distance Corridor Walk. *J Am Geriatr Soc*. novembro de 2001;49(11):1544–8. doi:10.1046/j.1532-5415.2001.4911247.x
165. Goel B, Virmani T, Jain V, Kumar G, Sharma A, Al Noman A. Unveiling the Link Between Breast Cancer Treatment and Osteoporosis: Implications for Anticancer Therapy and Bone Health. Zheng LW, organizador. *BioMed Res Int*. janeiro de 2024;2024(1):5594542. doi:10.1155/2024/5594542
166. Pandey P, Sharma A, Gogia A. Bone health in breast cancer. *Curr Probl Cancer*. junho de 2023;47(3):100959. doi:10.1016/j.currprobcancer.2023.100959
167. Subarajan P, Arceo-Mendoza RM, Camacho PM. Postmenopausal Osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am*. dezembro de 2024;53(4):497–512. doi:10.1016/j.ecl.2024.08.008
168. Dhabhar B. Cancer Treatment-Induced Bone Loss: Role of Denosumab in Non-Metastatic Breast Cancer. *Breast Cancer Targets Ther*. julho de 2022;Volume 14:163–73. doi:10.2147/BCTT.S353332
169. De Sire A, Lippi L, Venetis K, Morganti S, Sajjadi E, Curci C, et al. Efficacy of Antiresorptive Drugs on Bone Mineral Density in Post-Menopausal Women With Early Breast Cancer Receiving Adjuvant Aromatase Inhibitors: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Front Oncol*. 21 de janeiro de 2022;11:829875. doi:10.3389/fonc.2021.829875
170. Waqas K, Lima Ferreira J, Tsourdi E, Body JJ, Hadji P, Zillikens MC. Updated guidance on the management of cancer treatment-induced bone loss (CTIBL) in pre- and postmenopausal women with early-stage breast cancer. *J Bone Oncol*. junho de 2021;28:100355. doi:10.1016/j.jbo.2021.100355

171. Wang CC, Liu HC, Lin WL, Wu LM, Guo HR, Huang SC, et al. Osteosarcopenia in patients with cancer: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 8 de novembro de 2024;103(45):e40476. doi:10.1097/MD.00000000000040476
172. Gabriela Fagundes Belchior, Ben Kirk, Evela Aparecida Pereira da Silva, Gustavo Duque. Osteosarcopenia: beyond age-related muscle and bone loss. *Osteosarcopenia Age-related Muscle Bone Loss*. 2 de julho de 2020;11(5):715–24. doi:10.1007/s41999-020-00355-6
173. Furukawa K, Haruki K, Taniai T, Hamura R, Shirai Y, Yasuda J, et al. Osteosarcopenia is a potential predictor for the prognosis of patients who underwent hepatic resection for colorectal liver metastases. *Ann Gastroenterol Surg*. maio de 2021;5(3):390–8. doi:10.1002/ags3.12428
174. Zou X, Wang Y. Predictive value of osteopenia as prognostic marker for survival and recurrence in patients with gastrointestinal cancers: a systematic review and meta-analysis. *Front Med*. 1º de maio de 2025;12:1527829. doi:10.3389/fmed.2025.1527829
175. Ligibel JA, Bohlke K, May AM, Clinton SK, Demark-Wahnefried W, Gilchrist SC, et al. Exercise, Diet, and Weight Management During Cancer Treatment: ASCO Guideline. *J Clin Oncol*. 1º de agosto de 2022;40(22):2491–507. doi:10.1200/JCO.22.00687
176. Dong Z, Zhang D, Yang R, Wang S. Paclitaxel: new uses for an old drug. *Drug Des Devel Ther*. fevereiro de 2014;279. doi:10.2147/DDDT.S56801
177. Oyediran KO, Ilomuanya MO, Azubuike CP, Nurudeen L. A multiscale approach to targeted docetaxel formulations: combination therapy, nanotechnology, electrospinning and 3D printing—a review. *Bull Natl Res Cent*. dezembro de 2022;46(1):167. doi:10.1186/s42269-022-00854-5
178. Cespedes Feliciano EM, Chen WY, Lee V, Albers KB, Prado CM, Alexeeff S, et al. Body Composition, Adherence to Anthracycline and Taxane-Based Chemotherapy, and Survival After Nonmetastatic Breast Cancer. *JAMA Oncol*. 1º de fevereiro de 2020;6(2):264. doi:10.1001/jamaoncol.2019.4668
179. Muss HB, Berry DA, Cirrincione C, Budman DR, Henderson IC, Citron ML, et al. Toxicity of Older and Younger Patients Treated With Adjuvant Chemotherapy for Node-Positive Breast Cancer: The Cancer and Leukemia Group B Experience. *J Clin Oncol*. 20 de agosto de 2007;25(24):3699–704. doi:10.1200/JCO.2007.10.9710
180. Cao Y. Adipocyte and lipid metabolism in cancer drug resistance. *J Clin Invest*. 2 de julho de 2019;129(8):3006–17. doi:10.1172/JCI127201
181. Sheng X, Parmentier JH, Tucci J, Pei H, Cortez-Toledo O, Dieli-Conwright CM, et al. Adipocytes Sequester and Metabolize the Chemotherapeutic Daunorubicin. *Mol Cancer Res*. 1º de dezembro de 2017;15(12):1704–13. doi:10.1158/1541-7786.MCR-17-0338

182. Fay ME, Myers DR, Kumar A, Turbyfield CT, Byler R, Crawford K, et al. Cellular softening mediates leukocyte demargination and trafficking, thereby increasing clinical blood counts. *Proc Natl Acad Sci*. 23 de fevereiro de 2016;113(8):1987–92. doi:10.1073/pnas.1508920113
183. Shoenfeld Y, Gurewich Y, Gallant LA, Pinkhas J. Prednisone-induced leukocytosis. *Am J Med*. novembro de 1981;71(5):773–8. doi:10.1016/0002-9343(81)90363-6
184. Gilbert A, Piccinin C, Velikova G, Groenvold M, Kuliš D, Blazeby JM, et al. Linking the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Item Library to the Common Terminology Criteria for Adverse Events. *J Clin Oncol*. 10 de novembro de 2022;40(32):3770–80. doi:10.1200/JCO.21.02017
185. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). 2017.
186. Ferreira CES, Maeda SS, Batista MC, Lazaretti-Castro M, Vasconcellos LS, Madeira M, et al. Consensus – reference ranges of vitamin D [25(OH)D] from the Brazilian medical societies. Brazilian Society of Clinical Pathology/Laboratory Medicine (SBPC/ML) and Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism (SBEM). *J Bras Patol E Med Lab*. 2017;53(6). doi:10.5935/1676-2444.20170060
187. Foulks CJ. What is Subjective Global Assessment? *Nutr Clin Pract*. agosto de 2001;16(4):263–263. doi:10.1177/088453360101600411
188. Langer CJ, Hoffman JP, Ottery FD. Clinical Significance of weight loss in cancer patients: Rationale for the use of anabolic agents in the treatment of cancer-related cachexia. *Nutrition*. janeiro de 2001;17(1):S1–21. doi:10.1016/S0899-9007(01)80001-0
189. Gonzalez MC, Borges LR, Silveira DH, Assunção MCF, Orlandi SP. Validação da versão em português da avaliação subjetiva global produzida pelo paciente.
190. World Health Organization (WHO). Obesity [Internet]. [citado 26 de setembro de 2020]. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42330>
191. Gadelha AB, Paiva FML, Gauche R, De Oliveira RJ, Lima RM. Effects of resistance training on sarcopenic obesity index in older women: A randomized controlled trial. *Arch Gerontol Geriatr*. julho de 2016;65:168–73. doi:10.1016/j.archger.2016.03.017
192. Lima RM, Bezerra LMA, Rabelo HT, Silva MAF, Silva AJR, Bottaro M, et al. Fat-Free Mass, Strength, and Sarcopenia are Related to Bone Mineral Density in Older Women. *J Clin Densitom*. janeiro de 2009;12(1):35–41. doi:10.1016/j.jocd.2008.10.003
193. Fess E, Moran C. Clinical assessment recommendations. 1981;(1st ed.).
194. MacDermid J, Solomon G, Fedorczyk J, Valdes K. [Internet]. 2015 [citado 19 de setembro de 2023];(3). Disponível em: <https://asht.org/practice/clinical-assessment-recommendations>

195. Fess E. Clinical assessment recommendations. *Clin Assess Recomm.* 1992;(2).
196. Roberta Rikli, Jessie Jones. Dev Valid Funct Fit Test Community-Residing Older Adults. 1999;7:129–61.
197. Muñoz-Bermejo L, Adsuar JC, Mendoza-Muñoz M, Barrios-Fernández S, Garcia-Gordillo MA, Pérez-Gómez J, et al. Test-Retest Reliability of Five Times Sit to Stand Test (FTSST) in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biology.* 9 de junho de 2021;10(6):510. doi:10.3390/biology10060510
198. Csuka M, McCarty DJ. Simple method for measurement of lower extremity muscle strength. *Am J Med.* janeiro de 1985;78(1):77–81. doi:10.1016/0002-9343(85)90465-6
199. Mathias, S., Nayak, U., Isaacs, B. Balance in elderly patients: The” get-up and go” test. Vol. 67. setembro de 1986;67:387–9.
200. Graham JE, Ostir GV, Fisher SR, Ottenbacher KJ. Assessing walking speed in clinical research: a systematic review. *J Eval Clin Pract.* agosto de 2008;14(4):552–62. doi:10.1111/j.1365-2753.2007.00917.x
201. Cesari M, Kritchevsky SB, Penninx BWHJ, Nicklas BJ, Simonsick EM, Newman AB, et al. Prognostic Value of Usual Gait Speed in Well-Functioning Older People—Results from the Health, Aging and Body Composition Study: USUAL GAIT SPEED IN OLDER PERSONS. *J Am Geriatr Soc.* outubro de 2005;53(10):1675–80. doi:10.1111/j.1532-5415.2005.53501.x
202. Bhasin S, Trivison TG, Manini TM, Patel S, Pencina KM, Fielding RA, et al. Sarcopenia Definition: The Position Statements of the Sarcopenia Definition and Outcomes Consortium. *J Am Geriatr Soc.* julho de 2020;68(7):1410–8. doi:10.1111/jgs.16372
203. Patel SM, Duchowny KA, Kiel DP, Correa-de-Araujo R, Fielding RA, Trivison T, et al. Sarcopenia Definition & Outcomes Consortium Defined Low Grip Strength in Two Cross-Sectional, Population-Based Cohorts. *J Am Geriatr Soc.* julho de 2020;68(7):1438–44. doi:10.1111/jgs.16419
204. Cesari M, Kritchevsky SB, Newman AB, Simonsick EM, Harris TB, Penninx BW, et al. Added Value of Physical Performance Measures in Predicting Adverse Health-Related Events: Results from the Health, Aging and Body Composition Study: PHYSICAL PERFORMANCE AND PREDICTION OF EVENTS. *J Am Geriatr Soc.* fevereiro de 2009;57(2):251–9. doi:10.1111/j.1532-5415.2008.02126.x
205. Studenski SA, Peters KW, Alley DE, Cawthon PM, McLean RR, Harris TB, et al. The FNIH Sarcopenia Project: Rationale, Study Description, Conference Recommendations, and Final Estimates. *J Gerontol Ser A.* maio de 2014;69(5):547–58. doi:10.1093/gerona/glu010
206. Gould H, Brennan SL, Kotowicz MA, Nicholson GC, Pasco JA. Total and Appendicular Lean Mass Reference Ranges for Australian Men and Women: The

- Geelong Osteoporosis Study. *Calcif Tissue Int.* abril de 2014;94(4):363–72. doi:10.1007/s00223-013-9830-7
207. Bischoff HA. Identifying a cut-off point for normal mobility: a comparison of the timed “up and go” test in community-dwelling and institutionalised elderly women. *Age Ageing.* 1º de maio de 2003;32(3):315–20. doi:10.1093/ageing/32.3.315
208. Hauch H, Wolff BJ, Wolff JE. Fatigue in Cancer Treatment Studies: Analysis of Placebo Arms. *Anticancer Res.* janeiro de 2022;42(1):45–52. doi:10.21873/anticancer.15455
209. Tolaney SM, Wardley AM, Zambelli S, Hilton JF, Troso-Sandoval TA, Ricci F, et al. Abemaciclib plus trastuzumab with or without fulvestrant versus trastuzumab plus standard-of-care chemotherapy in women with hormone receptor-positive, HER2-positive advanced breast cancer (monarchER): a randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2020;21(6):763–75. Located at: Embase. doi:10.1016/S1470-2045(20)30112-1
210. Kamakshi V Rao, Aimee Faso. Chemother-Induc Nausea Vomiting Optim Prev Manag. julho de 2012;5(4):232–40.
211. Department of Biochemistry, Faculty of Medicine, Benghazi, University, Benghazi, Libya, Jarari AM, S.Shakila SS, Alsoaeitiv SO, Aljarari NMH, Anuradha.A AnuradhaA, et al. Serum levels of LDH and Gamma GT in Libyan Breast Cancer patients. *Indian J Appl Res.* 1º de outubro de 2011;3(12):32–4. doi:10.15373/2249555X/DEC2013/10
212. Neelam A, Ali A, Alam R, Mujtaba G, Malik IR. Study of diagnostic and prognostic parameters in Breast cancer patients without metastasis. Vol. 7. 2020;7(3).
213. Mohammed Bakheet M, Mohssin Ali H, Jalil Talab T. Evaluation of some proinflammatory cytokines and biochemical parameters in pre and postmenopausal breast cancer women. *Cytokine.* julho de 2024;179:156632. doi:10.1016/j.cyto.2024.156632
214. Maalmi H, Ordóñez-Mena JM, Schöttker B, Brenner H. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and survival in colorectal and breast cancer patients: Systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Eur J Cancer.* maio de 2014;50(8):1510–21. doi:10.1016/j.ejca.2014.02.006
215. Vrieling A, Seibold P, Johnson TS, Heinz J, Obi N, Kaaks R, et al. Circulating 25-hydroxyvitamin D and postmenopausal breast cancer survival: Influence of tumor characteristics and lifestyle factors? *Int J Cancer.* 15 de junho de 2014;134(12):2972–83. doi:10.1002/ijc.28628
216. Kim HJ, Lee YM, Ko BS, Lee JW, Yu JH, Son BH, et al. Vitamin D Deficiency is Correlated with Poor Outcomes in Patients with Luminal-type Breast Cancer. *Ann Surg Oncol.* julho de 2011;18(7):1830–6. doi:10.1245/s10434-010-1465-6
217. Chiba A, Raman R, Thomas A, Lamy PJ, Viala M, Poudroux S, et al. Serum Vitamin D Levels Affect Pathologic Complete Response in Patients Undergoing

- Neoadjuvant Systemic Therapy for Operable Breast Cancer. *Clin Breast Cancer*. abril de 2018;18(2):144–9. doi:10.1016/j.clbc.2017.12.001
218. Viala M, Firmin N, Touraine C, Poudroux S, Metge M, Rifai L, et al. Changes in vitamin D and calcium metabolism markers in patients undergoing adjuvant chemotherapy for breast cancer. *BMC Cancer*. dezembro de 2021;21(1):815. doi:10.1186/s12885-021-08563-4
219. Villaseñor A, Ballard-Barbash R, Baumgartner K, Baumgartner R, Bernstein L, McTiernan A, et al. Prevalence and prognostic effect of sarcopenia in breast cancer survivors: the HEAL Study. *J Cancer Surviv Res Pract*. dezembro de 2012;6(4):398–406. doi:10.1007/s11764-012-0234-x PubMed PMID: 23054848; PubMed Central PMCID: PMC3747827.
220. Naviglio S. Lactic dehydrogenase and cancer an overview. *Front Biosci*. 2015;20(8):1234–49. doi:10.2741/4368
221. Hsu PP, Sabatini DM. Cancer Cell Metabolism: Warburg and Beyond. *Cell*. setembro de 2008;134(5):703–7. doi:10.1016/j.cell.2008.08.021
222. Otto Warburg. On the Origin of Cancer Cells. Vol. 123. 24 de fevereiro de 1956;123(3191):309–14. doi:10.1126/science.123.3191.309
223. Zhao D, Xiong Y, Lei QY, Guan KL. LDH-A Acetylation: Implication in Cancer. *Oncotarget*. 30 de junho de 2013;4(6):802–3. doi:10.18632/oncotarget.1007
224. Neuzillet C, Tijeras-Raballand A, De Mestier L, Cros J, Faivre S, Raymond E. MEK in cancer and cancer therapy. *Pharmacol Ther*. fevereiro de 2014;141(2):160–71. doi:10.1016/j.pharmthera.2013.10.001
225. Vasan N, Toska E, Scaltriti M. Overview of the relevance of PI3K pathway in HR-positive breast cancer. *Ann Oncol*. dezembro de 2019;30:x3–11. doi:10.1093/annonc/mdz281
226. Amann VC, Ramelyte E, Thurneysen S, Pitocco R, Bentele-Jaberg N, Goldinger SM, et al. Developments in targeted therapy in melanoma. *Eur J Surg Oncol EJSO*. março de 2017;43(3):581–93. doi:10.1016/j.ejso.2016.10.014
227. Yuan J, Dong X, Yap J, Hu J. The MAPK and AMPK signalings: interplay and implication in targeted cancer therapy. *J Hematol Oncol J Hematol Oncol*. dezembro de 2020;13(1):113. doi:10.1186/s13045-020-00949-4
228. Capiati DA, Rossi AM, Picotto G, Benassati S, Boland RL. Inhibition of serum-stimulated mitogen activated protein kinase by $1\alpha,25(\text{OH})_2$ -vitamin D_3 in MCF-7 breast cancer cells. *J Cell Biochem*. outubro de 2004;93(2):384–97. doi:10.1002/jcb.20165
229. Di Leone A, Filippone A, Maggiore C, Rossi MM, Rossi C, Di Micco A, et al. The role of body composition in neurological and hematologic toxicity in a retrospective analysis of 120 breast cancer patients undergoing neoadjuvant chemotherapy: the COMBOTOX study. *Breast Cancer Res Treat*. fevereiro de 2025;210(1):205–13. doi:10.1007/s10549-024-07553-x

230. Onur İD, Özdemir PA, Akdoğan O, Başkurt K, Kara MI, Kalkan DÖ, et al. Impact of sarcopenia on paclitaxel-induced peripheral neuropathy in early-stage breast cancer: a prospective observational study (the neuro-sarc study). *Support Care Cancer*. dezembro de 2025;33(12):1061. doi:10.1007/s00520-025-10157-w
231. Schneider BP, Zhao F, Wang M, Stearns V, Martino S, Jones V, et al. Neuropathy Is Not Associated With Clinical Outcomes in Patients Receiving Adjuvant Taxane-Containing Therapy for Operable Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 1º de setembro de 2012;30(25):3051–7. doi:10.1200/JCO.2011.39.8446
232. Pereira S, Fontes F, Sonin T, Dias T, Fragoso M, Castro-Lopes JM, et al. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy after neoadjuvant or adjuvant treatment of breast cancer: a prospective cohort study. *Support Care Cancer*. abril de 2016;24(4):1571–81. doi:10.1007/s00520-015-2935-y
233. Lixian S, Xiaoqian Y, Luyan G, Lizhi Z, Rui D, Hongyue Y, et al. Risk factors of paclitaxel-induced peripheral neuropathy in patients with breast cancer: a prospective cohort study. *Front Oncol*. 7 de março de 2024;14:1327318. doi:10.3389/fonc.2024.1327318
234. Nicolae R, Uccellini A, Siderov J, Mellerick A, Wong V, Yeo B. Taxane-induced neuropathy: How serious is this problem for patients with early breast cancer? *Asia Pac J Clin Oncol*. abril de 2023;19(2). doi:10.1111/ajco.13804
235. Gozzo TDO, Souza SGD, Moysés AMB, Panobianco MS, Almeida AMD. Incidence and management of chemotherapy-induced nausea and vomiting in women with breast cancer. *Rev Gaúcha Enferm*. setembro de 2014;35(3):117–23. doi:10.1590/1983-1447.2014.03.42068
236. De Laurentiis M, Bonfadini C, Lorusso V, Cilenti G, Di Rella F, Altavilla G, et al. Incidence of nausea and vomiting in breast cancer patients treated with anthracycline plus cyclophosphamide-based chemotherapy regimens in Italy: NAVY observational study. *Support Care Cancer*. dezembro de 2018;26(12):4021–9. doi:10.1007/s00520-018-4259-1
237. Marinho PML, Barbosa-Lima R, Santos JCDO, Santos DKDC, Costa JDS, Silva GM, et al. TOXICIDADES SISTÊMICAS SIMULTÂNEAS RELACIONADAS À QUIMIOTERAPIA DO CÂNCER DE MAMA: UM RELATO OBSERVACIONAL E PROSPECTIVO. *Rev Enferm Atual (Enferm)*. 13 de outubro de 2022;96(40). doi:10.31011/reaid-2022-v.96-n.40-art.1497
238. Xu H, Li H, Fan Y, Wang Y, Li Z, Zhou L, et al. Analysis of factors influencing chemotherapy-induced peripheral neuropathy in breast cancer patients using a random forest model. *The Breast*. junho de 2025;81:104457. doi:10.1016/j.breast.2025.104457
239. Aleixo GFP, Shachar SS, Deal AM, Nyrop KA, Muss HB, Chen YT, et al. The association of body composition parameters and adverse events in women receiving chemotherapy for early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. agosto de 2020;182(3):631–42. doi:10.1007/s10549-020-05731-1 PubMed PMID: 32519169.

240. Ueno A, Yamaguchi K, Sudo M, Imai S. Sarcopenia as a risk factor of severe laboratory adverse events in breast cancer patients receiving perioperative epirubicin plus cyclophosphamide therapy. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer*. setembro de 2020;28(9):4249–54. doi:10.1007/s00520-019-05279-x PubMed PMID: 31900607.
241. Aleixo GFP, Valente SA, Wei W, Chen PH, Moore HCF. Sarcopenia detected with bioelectrical impedance versus CT scan and chemotherapy tolerance in patients with early breast cancer. *Breast Cancer Tokyo Jpn*. janeiro de 2023;30(1):101–9. doi:10.1007/s12282-022-01401-w PubMed PMID: 36063308.
242. Thanestada J, Srinonprasert V, Nimmannit A, Korphaisarn K, Pramyothin P, Akewanlop C. Low Fat-Free Mass Index Measured by Bioelectrical Impedance Analysis Correlates With Hematologic Adverse Events in Early-Stage Breast Cancer Patients Receiving Chemotherapy: A Prospective Observational Cohort Study. *Technol CANCER Res Treat*. junho de 2022;21. doi:10.1177/15330338221106529
243. van den Berg MMGA, Kok DE, Posthuma L, Kamps L, Kelfkens CS, Buist N, et al. Body composition is associated with risk of toxicity-induced modifications of treatment in women with stage I-IIIb breast cancer receiving chemotherapy. *BREAST CANCER Res Treat*. janeiro de 2019;173(2):475–81. doi:10.1007/s10549-018-5014-5
244. Deluche E, Leobon S, Desport JC, Venat-Bouvet L, Usseglio J, Tubiana-Mathieu N. Impact of body composition on outcome in patients with early breast cancer. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer*. março de 2018;26(3):861–8. doi:10.1007/s00520-017-3902-6 PubMed PMID: 28948392; PubMed Central PMCID: PMC5785600.
245. Shachar SS, Deal AM, Weinberg M, Nyrop KA, Williams GR, Nishijima TF, et al. Skeletal Muscle Measures as Predictors of Toxicity, Hospitalization, and Survival in Patients with Metastatic Breast Cancer Receiving Taxane-Based Chemotherapy. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 1º de fevereiro de 2017;23(3):658–65. doi:10.1158/1078-0432.CCR-16-0940 PubMed PMID: 27489287; PubMed Central PMCID: PMC5290138.
246. Wu J, Chi J, Zhang Y. Vitamin D and cancer-related fatigue in elderly patients: mechanisms and therapeutic insights—a narrative review. *Front Nutr*. 29 de setembro de 2025;12:1642166. doi:10.3389/fnut.2025.1642166
247. Peppone LJ, Mustian KM, Morrow GR, Dozier AM, Ossip DJ, Janelsins MC, et al. The Effect of Cigarette Smoking on Cancer Treatment–Related Side Effects. *The Oncologist*. 1º de dezembro de 2011;16(12):1784–92. doi:10.1634/theoncologist.2011-0169
248. Kassim R, Osei E, Cronin KA. A review of the effects of tobacco smoking on cancer treatment: smoking cessation intervention should be integrated into the cancer care continuum. *J Radiother Pract*. março de 2020;19(1):84–92. doi:10.1017/S1460396919000360

249. Lomma C, Chih H, Chan A. Adjuvant Dose Dense Chemotherapy in Patients With Obesity: Short-Term Toxicities and Breast Cancer Outcome. *Clin Breast Cancer*. julho de 2023;23(5):491–9. doi:10.1016/j.clbc.2023.03.008
250. Nyrop KA, Monaco J, Vohra S, Deal AM, Wood WA, Shachar SS, et al. Body mass index and patient-reported function, quality of life and treatment toxicity in women receiving adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer*. 2 de março de 2023;31(3):196. doi:10.1007/s00520-023-07637-2 PubMed PMID: 36859693.

APÊNDICES

Apêndice 1: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

Convidamos a Senhora a participar voluntariamente do projeto de pesquisa **Efeitos da suplementação de vitamina D sobre o miR-498, composição corporal e função muscular em mulheres com câncer de mama inicial no Distrito Federal**, sob a responsabilidade da pesquisadora Thaís Muniz Montalvão Sousa, O projeto consiste em analisar a expressão do microRNA 498 (uma molécula que irá regular a expressão do gene hTERT - esse gene produz uma enzima chamada telomerase que confere multiplicação infinita das células com câncer), A vitamina D é um hormônio capaz de regular a expressão do hTERT, Dessa forma, esta pesquisa **visa avaliar se a suplementação com vitamina D em pacientes com câncer de mama** da mastologia do Hospital Universitário de Brasília (HUB), do acolhimento da Unidade de Alta Complexidade em Oncologia do HUB, do ambulatório de oncologia do Hospital de Base – Instituto de Gestão Estratégica de Saúde do Distrito Federal – IGES/DF e das unidades da Asa Sul e da Asa Norte do Centro de Câncer de Brasília (CETTRO) antes de realizar o tratamento clínico (quimioterapia, radioterapia, hormonioterapia e terapia alvo) do tumor na mama **poderá auxiliar no tratamento oncológico por meio da inibição da expressão do gene hTERT por meio do microRNA 498,**

A senhora receberá todos os esclarecimentos necessários antes e no decorrer da pesquisa e lhe asseguramos que seu nome não aparecerá, sendo mantido o mais rigoroso sigilo pela omissão total de quaisquer informações que permitam identificá-la,

A sua participação envolverá duas coletas de sangue (uma antes e outra após a suplementação) no Laboratório Sabin a ser marcada, ingestão de cápsulas de vitamina D ou de placebo durante 12 semanas e a triagem do estado nutricional, aferição de peso e altura, circunferência da cintura e do quadril no UNACON – HUB com duração aproximada de 20 minutos a ser realizada no dia de assinatura deste termo, avaliação da composição corporal (para gordura, músculo e densidade mineral óssea), medidas de força muscular e funcionalidade muscular e coleta de informações de exposição solar, frequência alimentar e nível de atividade física na Faculdade de

Educação Física – UnB com duração aproximada de 40 minutos a ser marcada, Até o presente, não há relatos de efeitos colaterais após a ingestão de vitamina D, porém, se você perceber algum tipo de efeito, poderá entrar em contato com a pesquisadora, Durante a coleta de sangue, pode ser que você sinta uma pequena dor e desconforto por causa da agulha; o local de entrada da agulha pode ficar roxo, Como existem formulários da pesquisa com o seu nome, há o risco de vazamento dos seus dados, mesmo que mínimos, O exame de composição corporal emite doses mínimas de radiações ionizantes para produzir imagens do corpo, A dose é menor que 10% de uma radiografia de tórax e menos que um dia de exposição solar, Porém, ainda que mínima, há uma exposição à radiação para realização desse exame, Durante o teste de caminhada há o risco de queda, porém esse risco é mínimo, já que o teste será realizado em uma superfície plana, sem obstáculos e não escorregadia, O teste de sentar e levantar já foi amplamente utilizado em variadas população, inclusive em pessoas com câncer de mama, porém, pode gerar um desconforto mínimo, pois são apenas cinco repetições, exigindo um certo grau de força e equilíbrio, A pesquisa para a qual você está sendo convidada a participar, pode não trazer benefícios diretos a você, mas vai gerar informações muito valiosas para ajudar o Hospital Universitário de Brasília a validar cientificamente um protocolo de suplementação com vitamina D como adjuvante no tratamento de pacientes com câncer de mama,

A Senhora pode se recusar a responder (ou participar de qualquer procedimento) qualquer questão que lhe traga constrangimento, podendo desistir de participar da pesquisa em qualquer momento sem nenhum prejuízo para a senhora, Sua participação é voluntária, isto é, não há pagamento por sua colaboração,

Todas as despesas que a senhora e seu acompanhante, quando necessário tiver (tiverem) relacionadas diretamente ao projeto de pesquisa, tais como, passagem para o local da pesquisa, alimentação no local da pesquisa serão cobertas pelo pesquisador responsável,

Caso haja algum dano direto ou indireto decorrente de sua participação na pesquisa, a senhora deverá buscar ser indenizada, obedecendo-se as disposições legais vigentes no Brasil,

Os resultados da pesquisa serão divulgados pela Universidade de Brasília, pelo Hospital de Base – IGES/DF, pelo CETTRO, podendo ser publicados em revistas e apresentados em eventos científicos posteriormente, Os dados e materiais serão

utilizados somente para esta pesquisa e ficarão sob a guarda do pesquisador por um período de cinco anos, após isso, serão destruídos,

Se a Senhora tiver qualquer dúvida em relação à pesquisa, por favor telefone para: Thaís Muniz Montalvão Sousa no Hospital Universitário de Brasília, no telefone 2028-5231 ou 981459451, disponível inclusive para ligação a cobrar ou envie um e-mail para thaismunizms@gmail.com,

Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina (CEP/FM) da Universidade de Brasília, O CEP é composto por profissionais de diferentes áreas cuja função é defender os interesses dos participantes da pesquisa em sua integridade e dignidade e contribuir no desenvolvimento da pesquisa dentro de padrões éticos, As dúvidas com relação à assinatura do TCLE ou os direitos do participante da pesquisa podem ser esclarecidos pelo telefone (61) 3107-1918 ou do e-mail cepfm@unb.br , horário de atendimento de 08:30hs às 12:30hs e de 14:30hs às 16:00hs, de segunda a sexta-feira, O CEP/FM está localizado na Faculdade de Saúde/Faculdade de Medicina no 2º andar do prédio, Campus Universitário Darcy Ribeiro, Universidade de Brasília, Asa Norte, Este projeto também foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com seres humanos do IGESDF (e-mail: cep@igesdf.org.br, telefone: (61) 3550-9167, Endereço: Setor Médico Hospitalar Sul – Asa Sul – Brasília/DF – CEP: 70335-900),

Caso concorde em participar, pedimos que assine este documento que foi elaborado em duas vias, uma ficará com o pesquisador responsável e a outra com a Senhora,

Brasília, ____ de _____ de 20 ____,

Eu (nome) _____ ,

telefone _____, endereço _____

aceito participar desse estudo,

RG: _____, Assinatura: _____

Nome do pesquisador: _____,

e-mail: thaismunizms@gmail.com

Assinatura: _____

Apêndice 2: Identificação do Paciente

Nome: _____

Data: ____/____/____ Registro: _____ Data de nascimento:
____/____/____

Diag: _____ CID: _____ Via de
alimentação: _____ Suplementação: () Não () Sim
Qual: _____

Tratamento prévio: () Não () Sim Qual? () cirurgia () RxT () QT
Escolaridade: _____ Peso aferido: _____ kg Altura: _____ m

Atividade física: () Sim: _____ () Não Renda familiar:
R\$ _____ salário(s) mínimo(s): _____ pessoas na habitação Sexo: _____

Etilismo: () Não () Sim: () fermentados _____ ml/sem () destilado-
_____ ml/sem Durante quanto tempo: _____ Parou há: _____

Tabagismo: () Não () Sim: _____ cigarros/dia Durante quanto tempo:
_____ Parou há: _____ Residência Cidade/Estado:
_____ Natural de: _____

Estado civil: _____

Cidade/UF _____ Filhos _____ Menopausa:
() SIM () Não

Conduta: _____

Apêndice 3: Características da composição corporal, saúde muscular e *status* de vitamina D das pacientes que realizaram quimioterapia conforme presença de neutropenia

Variáveis	Realizaram quimioterapia (n=37)	Neutropenia		P valor
		Sim (n=5)	Não (n=32)	
Idade (anos)	45,54 (±7,90)	45,47 (±8,17)	46,00 (±6,63)	0,891
Massa corporal (kg)	70,40 (±9,41)	66,07 (±4,57)	71,08 (±9,83)	0,275
Estatura (m)	1,59 (±0,06)	1,59 (±0,09)	1,59 (±0,05)	0,804
IMC (Kg/m ²)	27,93 (±3,70)	26,17 (±3,30)	28,20 (±3,73)	0,259
Score ASGPPP	6,84 (±4,44)	8,40 (±4,98)	6,59 (±4,38)	0,398 [†]
CC (cm)	85,20 (±7,80)	82,60 (±4,29)	85,61 (±8,20)	0,430
Força (kg)	28,69 (±4,43)	29,40 (±6,58)	28,58 (±4,13)	0,705
Força/peso	0,41 (±0,07)	0,45 (±0,11)	0,41 (±0,06)	0,457
TUG (s)	6,83 (±0,76)	7,21 (±0,60)	6,77 (±0,78)	0,239
STS 5 (s)	9,53 (±2,15)	10,33 (±1,74)	9,41 (±2,21)	0,380
Caminhada (s)	4,44 (±0,60)	4,35 (±0,35)	4,45 (±0,63)	0,740
Caminhada (m/s)	1,37 (±0,18)	1,38 (±0,10)	1,37 (±0,19)	0,900
MMA (kg)	16,50 (±1,78)	16,29 (±0,88)	16,53 (±1,89)	0,788
MMA/altura ²	6,54 (±0,71)	6,44 (±0,64)	6,56 (±0,72)	0,729
Massa gorda (kg)	28,75 (±7,10)	25,45 (±4,58)	29,26 (±7,34)	0,270
%gordura	40,92 (±5,80)	38,92 (±4,69)	41,23 (±5,95)	0,414
25(OH)D (ng/ml)	29,76 (±8,33)	26,20 (±4,27)	30,31 (±8,72)	0,328 [†]
PCR (mg/dl)*	0,40 (±0,80)	0,07 (±0,05)	0,46 (±0,86)	0,037 [†]
LDH (U/L)*	190,59 (±36,05)	181 (±28,24)	192 (±37,39)	0,697 [†]

IMC: índice de massa corporal; CC: circunferência da cintura; MMA: massa magra apendicular; TUG: time up and go; STS 5: teste de sentar e levantar 5 vezes; Teste t-Student foi realizado para variáveis paramétricas, [†]Teste Kruskal–Wallis foi realizado para variáveis não-paramétricas *Houve dados ausentes para PCR (n = 2) e LDH (n = 2). As análises foram realizadas utilizando os dados disponíveis (*available-case analysis*).

Apêndice 4: Características da composição corporal, saúde muscular e status de vitamina D das pacientes que realizaram quimioterapia conforme presença de diarreia

Variáveis	Realizaram quimioterapia (n=37)	Diarreia		P valor
		Sim (n=7)	Não (n=30)	
Idade (anos)	45,54 (±7,90)	45,43 (±9,07)	45,57 (±7,78)	0,967
Massa corporal (kg)	70,40 (±9,41)	68,25 (±10,08)	70,90 (±9,36)	0,510
Estatura (m)	1,59 (±0,06)	1,61 (±0,04)	1,58 (±0,06)	0,363
IMC (Kg/m ²)	27,93 (±3,70)	26,49 (±4,23)	28,26 (±3,56)	0,261
Score ASGPPP	6,84 (±4,44)	7,71 (±4,19)	6,63 (±4,54)	0,825 [†]
CC (cm)	85,20 (±7,80)	81,94 (±9,10)	85,97 (±7,45)	0,225
Força (kg)	28,69 (±4,43)	29,50 (±2,43)	28,50 (±4,79)	0,598
Força/peso	0,41 (±0,07)	0,44 (±0,08)	0,40 (±0,06)	0,200
TUG (s)	6,83 (±0,76)	6,64 (±0,72)	6,88 (±0,78)	0,464
STS 5 (s)	9,53 (±2,15)	9,61 (±0,92)	9,51 (±2,36)	0,860
Caminhada (s)	4,44 (±0,60)	4,51 (±0,93)	4,42 (±0,51)	0,800
Caminhada (m/s)	1,37 (±0,18)	1,37 (±0,27)	1,38 (±0,16)	0,996
MMA (kg)	16,50 (±1,78)	15,97 (±1,60)	16,62 (±1,82)	0,391
MMA/altura ²	6,54 (±0,71)	6,20 (±0,75)	6,62 (±0,68)	0,156
Massa gorda (kg)	28,75 (±7,10)	27,42 (±7,64)	29,06 (±7,08)	0,590
%gordura	40,92 (±5,80)	40,06 (±5,28)	41,12 (±5,97)	0,668
25(OH)D (ng/ml)	29,76 (±8,33)	28,86 (±5,93)	29,97 (±8,87)	0,925 [†]
PCR (mg/dl)*	0,40 (±0,80)	0,16 (±0,14)	0,46 (±0,89)	0,614 [†]
LDH (U/L)*	190,59 (±36,05)	184 (±28,39)	192 (±37,99)	0,825 [†]

IMC: índice de massa corporal; CC: circunferência da cintura; MMA: massa magra apendicular; TUG: time up and go; STS 5: teste de sentar e levantar 5 vezes; Teste t-Student foi realizado para variáveis paramétricas, [†]Teste Kruskal–Wallis foi realizado para variáveis não-paramétricas *Houve dados ausentes para PCR (n = 2) e LDH (n = 2). As análises foram realizadas utilizando os dados disponíveis (*available-case analysis*).

Apêndice 5: Características da composição corporal, saúde muscular e *status* de vitamina D das pacientes que realizaram quimioterapia conforme presença de vômito

Variáveis	Realizaram quimioterapia (n=37)	Vômito		P valor
		Sim (n=6)	Não (n=31)	
Idade (anos)	45,54 (±7,90)	49,50 (±7,87)	44,77 (±7,80)	0,184
Massa corporal (kg)	70,40 (±9,41)	65,67 (±4,38)	71,32 (±9,89)	0,183
Estatura (m)	1,59 (±0,06)	1,54 (±0,04)	1,60 (±0,06)	0,029
IMC (Kg/m ²)	27,93 (±3,70)	27,62 (±2,49)	27,98 (±3,92)	0,831
Score ASGPPP	6,84 (±4,44)	8,00 (±4,94)	6,61 (±4,39)	0,506 [†]
CC (cm)	85,20 (±7,80)	85,83 (±4,23)	85,08 (±8,38)	0,833
Força (kg)	28,69 (±4,43)	26,75 (±3,95)	29,06 (±4,48)	0,247
Força/peso	0,41 (±0,07)	0,41 (±0,06)	0,41 (±0,07)	0,893
TUG (s)	6,83 (±0,76)	6,94 (±0,67)	6,81 (±0,79)	0,706
STS 5 (s)	9,53 (±2,15)	8,89 (±1,31)	9,65 (±2,27)	0,432
Caminhada (s)	4,44 (±0,60)	4,30 (±0,67)	4,46 (±0,59)	0,559
Caminhada (m/s)	1,37 (±0,18)	1,42 (±0,21)	1,37 (±0,18)	0,503
MMA (kg)	16,50 (±1,78)	15,87 (±1,06)	16,62 (±1,87)	0,356
MMA/altura ²	6,54 (±0,71)	6,68 (±0,57)	6,52 (±0,73)	0,619
Massa gorda (kg)	28,75 (±7,10)	25,49 (±4,40)	29,38 (±7,40)	0,224
%gordura	40,92 (±5,80)	39,20 (±4,46)	41,25 (±6,02)	0,435
25(OH)D (ng/ml)	29,76 (±8,33)	27,68 (±6,95)	30,16 (±8,62)	0,456 [†]
PCR (mg/dl)*	0,40 (±0,80)	0,10 (±0,08)	0,45 (±0,86)	0,128 [†]
LDH (U/L)*	190,59 (±36,05)	181 (±45,08)	193 (±34,49)	0,272 [†]

IMC: índice de massa corporal; CC: circunferência da cintura; MMA: massa magra apendicular; TUG: time up and go; STS 5: teste de sentar e levantar 5 vezes; Teste t-Student foi realizado para variáveis paramétricas, [†]Teste Kruskal–Wallis foi realizado para variáveis não-paramétricas *Houve dados ausentes para PCR (n = 2) e LDH (n = 2). As análises foram realizadas utilizando os dados disponíveis (*available-case analysis*).

Apêndice 6: Características da composição corporal, saúde muscular e *status* de vitamina D das pacientes que realizaram quimioterapia conforme presença de fadiga

Variáveis	Realizaram quimioterapia (n=37)	Fadiga		P valor
		Sim (n=5)	Não (n=32)	
Idade (anos)	45,54 (±7,90)	47,60 (±6,27)	45,22 (±8,17)	0,539
Massa corporal (kg)	70,40 (±9,41)	72,02 (±8,62)	70,15 (±9,63)	0,685
Estatura (m)	1,59 (±0,06)	1,56 (±0,03)	1,59 (±0,06)	0,297
IMC (Kg/m ²)	27,93 (±3,70)	29,42 (±3,12)	27,69 (±3,77)	0,338
Score ASGPPP	6,84 (±4,44)	6,60 (±4,83)	6,88 (±4,45)	0,747 [†]
CC (cm)	85,20 (±7,80)	88,80 (±8,55)	84,64 (±7,68)	0,275
Força (kg)	28,69 (±4,43)	29,50 (±6,22)	28,56 (±4,20)	0,666
Força/peso	0,41 (±0,07)	0,41 (±0,08)	0,41 (±0,07)	0,978
TUG (s)	6,83 (±0,76)	7,22 (±0,54)	6,77 (±0,80)	0,226
STS 5 (s)	9,53 (±2,15)	9,77 (±1,85)	9,49 (±2,22)	0,796
Caminhada (s)	4,44 (±0,60)	4,57 (±0,38)	4,41 (±0,63)	0,599
Caminhada (m/s)	1,37 (±0,18)	1,32 (±0,10)	1,38 (±0,19)	0,461
MMA (kg)	16,50 (±1,78)	16,44 (±2,25)	16,51 (±1,73)	0,935
MMA/altura ²	6,54 (±0,71)	6,71 (±0,75)	6,52 (±0,71)	0,587
Massa gorda (kg)	28,75 (±7,10)	31,06 (±5,73)	28,39 (±7,31)	0,443
%gordura	40,92 (±5,80)	43,46 (±4,36)	40,52 (±5,94)	0,298
25(OH)D (ng/ml)	29,76 (±8,33)	25,80 (±5,07)	30,37 (±8,63)	0,213 [†]
PCR (mg/dl)*	0,40 (±0,80)	0,25 (±0,22)	0,43 (±0,87)	0,631 [†]
LDH (U/L)*	190,59 (±36,05)	185 (±32,93)	192 (±36,97)	0,802 [†]

IMC: índice de massa corporal; CC: circunferência da cintura; MMA: massa magra apendicular; TUG: time up and go; STS 5: teste de sentar e levantar 5 vezes; Teste t-Student foi realizado para variáveis paramétricas, [†]Teste Kruskal–Wallis foi realizado para variáveis não-paramétricas *Houve dados ausentes para PCR (n = 2) e LDH (n = 2). As análises foram realizadas utilizando os dados disponíveis (*available-case analysis*).

ANEXOS

Anexo 1: Parecer consubstanciado do Comitê de Ética e Pesquisa

FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA - UNB



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Efeitos da suplementação de vitamina D sobre o miR-498, composição corporal e função muscular em mulheres com câncer de mama em tratamento adjuvante em uma Unidade Oncológica no Distrito Federal

Pesquisador: THAÍS MUNIZ MONTALVÃO SOUSA

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 64817822.4.0000.5558

Instituição Proponente: EMPRESA BRASILEIRA DE SERVIÇOS HOSPITALARES - EBSEERH

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 6.031.346

Apresentação do Projeto:

Trata-se de estudo aleatorizado, duplo-cego, unicêntrico, de suplementação de vitamina D3 a portadoras de câncer de mama positivo para receptores de estrogênio e progesterona, não para avaliação de seu efeito na concentração circulante de miR-498, um possível biomarcador de supressão tumoral.

Objetivo da Pesquisa:

Segundo a proponente:

OBJETIVO

Verificar os efeitos da suplementação da vitamina D sobre os níveis circulantes de miR-498, composição corporal e função muscular em mulheres com câncer de mama que irão iniciar tratamento adjuvante em uma unidade de alta complexidade em Oncologia no Distrito Federal.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Averiguar os efeitos da suplementação de vitamina D sobre a resposta ao tratamento para pacientes com deficiência de vitamina D no baseline;
 - Investigar os efeitos da suplementação de vitamina D entre os subtipos moleculares de câncer de mama;
- Comparar os efeitos da resposta à suplementação entre os estratos de Índice de Massa Corporal

Endereço: Universidade de Brasília, Campus Universitário Darcy Ribeiro - Faculdade de Medicina
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.910-900
UF: DF **Município:** BRASÍLIA
Telefone: (61)31071-7170 **E-mail:** cepfm@unb.br

Continuação do Parecer: 6.031.346

(IMC);

- Comparar os efeitos da resposta à suplementação conforme a faixa etária e status de menopausa.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

No TCLE, a proponente informa à participante que não há risco de toxicidade conhecida para a dose de vitamina D3 administrada (4000 UI/dia), informa os riscos de desconforto e sangramento locais para a coleta de sangue e, após primeiro parecer, informa também os riscos relativos à exposição ao exame DEXA (risco mínimo pela exposição à radiação para realização desse exame) e à realização do teste de caminhada (risco mínimo de queda). Também informa que todas as informações que possam identificar a participante serão omitidas e, após o primeiro parecer, incluiu sentença informando que os riscos mínimos de vazamento de dados dada a existência de formulário com dados pessoais. Após o segundo parecer, incluiu no TCLE a indicação do risco mínimo de desconforto associados à realização do teste de força.

Sobre os benefícios, o TCLE informa a participante que provavelmente não haverá benefícios diretos, mas poderá haver para a validação de um protocolo de suplementação adjuvante ao tratamento de câncer de mama.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa é meritória, está bem delineada, apresenta objetivos claros e envolve um fármaco seguro e procedimentos pouco invasivos (a coleta de sangue rotineira terá apenas o volume aumentado em 5 mL, mas todos os exames previstos já são feitos na rotina de atenção a essas pacientes). Não verificou-se óbices éticos a sua consecução.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Estão presentes e adequados todos os termos de apresentação obrigatória, estando de acordo com as diretrizes de boas práticas clínicas e legislações vigentes.

Recomendações:

Aprovar.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Projeto e TCLE abordam adequadamente as questões éticas e os riscos relacionados à condução do estudo, como também os cuidados a serem adotados para proteção dos participantes.

Endereço: Universidade de Brasília, Campus Universitário Darcy Ribeiro - Faculdade de Medicina
Bairro: Asa Norte CEP: 70.910-900
UF: DF Município: BRASÍLIA
Telefone: (61)31071-7170 E-mail: ceptm@unb.br

FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA -
UNB




Continuação do Parecer: 6.031.346

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_2011659.pdf	06/02/2023 10:03:26		Aceito
Outros	cartaemrespostaaspendenciasquatrodefev.docx	06/02/2023 10:02:06	THAIS MUNIZ MONTALVÃO SOUSA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto de pesquisa.docx	06/02/2023 10:00:11	THAIS MUNIZ MONTALVÃO SOUSA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.docx	06/02/2023 09:57:58	THAIS MUNIZ MONTALVÃO SOUSA	Aceito
Cronograma	cronograma.docx	06/02/2023 09:54:38	THAIS MUNIZ MONTALVÃO SOUSA	Aceito
Brochura Pesquisa	Resumo executivo do projeto.docx	12/12/2022 15:52:01	THAIS MUNIZ MONTALVÃO SOUSA	Aceito
Orçamento	Orcamento.docx	12/12/2022 15:50:32	THAIS MUNIZ MONTALVÃO SOUSA	Aceito
Outros	cartadeencaminhamentoaoCEPFMassinado.pdf	27/11/2022 18:48:26	THAIS MUNIZ MONTALVÃO SOUSA	Aceito
Declaração de concordância	termoconcordaciafefassinadocompleto.pdf	27/11/2022 18:47:42	THAIS MUNIZ MONTALVÃO SOUSA	Aceito
Outros	LattesAndreaBarrettoMotoyama.pdf	26/10/2022 18:43:32	THAIS MUNIZ MONTALVÃO SOUSA	Aceito
Outros	LattesRicardoMorenoLima.pdf	26/10/2022 18:43:00	THAIS MUNIZ MONTALVÃO SOUSA	Aceito
Outros	LattesThaisMunizMontalvaoSousa.pdf	26/10/2022 18:42:21	THAIS MUNIZ MONTALVÃO SOUSA	Aceito
Outros	termoderesponsabilidadeFM.pdf	25/10/2022 16:08:08	THAIS MUNIZ MONTALVÃO SOUSA	Aceito
Outros	resumodoprojetodepesquisa.docx	24/10/2022 19:04:13	THAIS MUNIZ MONTALVÃO SOUSA	Aceito
Folha de Rosto	folhaderostoassinadapeloHUB.pdf	24/10/2022 18:42:22	THAIS MUNIZ MONTALVÃO SOUSA	Aceito

Endereço: Universidade de Brasília, Campus Universitário Darcy Ribeiro - Faculdade de Medicina
Bairro: Asa Norte CEP: 70.910-900
UF: DF Município: BRASÍLIA
Telefone: (61)31071-7170 E-mail: cepfm@unb.br

FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA - 
UNB

Continuação do Parecer: 6.031.346

Declaração de Instituição e Infraestrutura	cartaanuenciaHUB.pdf	19/10/2022 21:59:48	THAIS MUNIZ MONTALVÃO SOUSA	Aceito
--------------------------------------------------	----------------------	------------------------	-----------------------------------	--------

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BRASILIA, 28 de Abril de 2023

Assinado por:
Antônio Carlos Rodrigues da Cunha
(Coordenador(a))

Endereço: Universidade de Brasília, Campus Universitário Darcy Ribeiro - Faculdade de Medicina
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.910-900
UF: DF **Município:** BRASÍLIA
Telefone: (61)31071-7170 **E-mail:** cepfm@unb.br

Anexo 2: Descrição do imunoensaio da vitamina D

048660001VC

Vitamin D3 (25-OH)25-Hidroxit vitamina D₃

REF 03314847 190

100 testes

* Indica os analisadores onde o dispositivo pode ser utilizado

Elecsys 2010	MODULAR ANALYTICS E170	cobas e 411	cobas e 601
*	*	*	*

Português**Utilização prevista**

Imunoensaio para a determinação quantitativa *in vitro* da 25-hidroxit vitamina D₃ em soro e plasma humanos. O ensaio Elecsys Vitamin D3 (25-OH) é utilizado para excluir a deficiência de Vitamina D₃ nos adultos. O ensaio de electroquimioluminescência (electrochemiluminescence immunoassay ou "ECLIA") foi concebido para ser utilizado nos analisadores de imunoenzimas Elecsys e cobas e.

Resumo

A vitamina D é um precursor da hormona esteroide lipossolúvel que é produzida principalmente na pele, por exposição à luz solar, ou através da ingestão de alguns alimentos (principalmente gema de ovo, óleo de peixe e plantas). A vitamina D é biologicamente inerte e tem de passar por duas hidroilações sucessivas no fígado e nos rins, para se transformar na 1,25 dihidroxit vitamina D biologicamente activa.¹

As duas formas mais importantes de vitamina D são a vitamina D₃ (colecalciferol) e a vitamina D₂ (ergocalciferol). Ao contrário do que acontece com a vitamina D₃, a vitamina D₂ tem como fonte os alimentos. No corpo humano, as vitaminas D₂ e D₃ estão ligadas a uma proteína de ligação da vitamina D no plasma e são transportadas para o fígado, onde ambas são hidroiladas formando a 25-hidroxit vitamina D. A 25-hidroxit vitamina D é o metabólito cujo valor deve ser determinado no sangue para determinar o estado global da vitamina D, uma vez que é a principal forma de armazenamento de vitamina D no corpo humano. Esta forma circulante primária de vitamina D é biologicamente inactiva, com níveis cerca de 1000 vezes superiores aos da 1,25-(OH)₂-vitamina D circulante. A semivida da 25-hidroxit vitamina D circulante é de 2-3 semanas.

Mais de 95 % da 25-hidroxit vitamina D, mensurável no soro, corresponde a 25-hidroxit vitamina D₃, ao passo que a 25-hidroxit vitamina D₂ atinge níveis mensuráveis apenas nos pacientes que estão a tomar suplementos de vitamina D₂.^{2,3,4}

A deficiência de vitamina D é uma causa comum do hiperparatiroidismo secundário. O aumento dos níveis de PTH, especialmente nos adultos idosos com deficiência de vitamina D, pode ter como resultado osteomalacia, aumento da reconstrução óssea, redução da massa óssea e risco de fracturas ósseas. As concentrações baixas de 25-hidroxit vitamina D estão também associadas a uma densidade mineral óssea mais baixa. Em conjunto com outros dados clínicos, os resultados podem ser utilizados como um auxiliar na avaliação do metabolismo ósseo.^{5,6,7,8,9,10}

O ensaio Elecsys Vitamin D₃ (25-OH) utiliza um anticorpo monoclonal direccionado contra a 25-OH vitamina D₃.

Princípio do teste

Princípio de competição. Duração total do ensaio: 18 minutos.

- 1.ª incubação: A 25-OH vitamina D₃ da amostra (35 µL) compete com a vitamina D marcada com biotina no complexo contido no R2 (biotina-vitamina D/anticorpo monoclonal específico anti-25-OH vitamina D₃ marcado com ruténio). A quantidade restante de complexo biotina-vitamina D/anticorpo monoclonal específico anti-vitamina D₃ marcado com ruténio está dependente da concentração de analito da amostra.
- 2.ª incubação: Após a incorporação das micropartículas revestidas de estreptavidina, o complexo formado liga-se à fase sólida pela interacção da biotina e da estreptavidina.
- A mistura de reacção é aspirada para a célula de leitura, onde as micropartículas são fixadas magneticamente à superfície do electrodo. Os elementos não ligados são então removidos com ProCell. A aplicação de uma corrente eléctrica ao electrodo induz uma emissão quimioluminescente que é medida por um fotomultiplicador.

cobas[®]

- Os resultados são determinados com base numa curva de calibração gerada especificamente pelo analisador, através de uma calibração de 2 pontos, e numa curva principal incluída no código de barras do reagente.

Reagentes - soluções de trabalho

- M Micropartículas revestidas de estreptavidina (tampa transparente), 1 frasco, 6,5 mL;
Micropartículas revestidas de estreptavidina, 0,72 mg/mL; conservante.
- R1 Tampão de reacção (tampa cinzenta), 1 frasco, 8 mL;
Tampão acetato aprox. 220 mmol/L, pH 3,9; albumina (humana) 2 g/L; conservante.
- R2 Anticorpo anti-25-OH vitamina D₃-Ru(bpy)₃³⁺; derivado da 25-OH vitamina D-biotina (tampa preta), 1 frasco, 9 mL;
Anticorpo monoclonal anti-25-OH vitamina D₃ (ratinho) marcado com complexo de ruténio 1,5 mg/L; 25-OH vitamina D biotinilada 0,15 mg/L; tampão fosfato 20 mmol/L, pH 6,5; conservante.

Avisos e precauções

Para utilização em diagnóstico *in vitro*.

Respeite as precauções normais de manuseamento de reagentes laboratoriais. Elimine todos os resíduos de acordo com os regulamentos locais.

Ficha de segurança fornecida a pedido, para uso profissional.

Todo o material de origem humana deve ser considerado como potencialmente infeccioso.

Os materiais de origem humana utilizados foram testados para determinação da infecção por HIV, HBV e HCV. Os resultados foram negativos.

Os métodos de análise aplicados foram aprovados pela FDA ou liberados em conformidade com a Directiva Europeia 98/79/CE, Anexo II, Lista A.

No entanto, como nenhum método pode excluir com total segurança o risco de potencial infecção, o material deve ser manipulado com o mesmo cuidado que é utilizado no caso das amostras dos pacientes. Em caso de exposição,

cumpra as instruções das autoridades de saúde competentes.^{11,12}

Evite a formação de espuma com todos os reagentes e com todo o tipo de amostras (amostras de pacientes, calibradores e controlos).

Preparação dos reagentes

Os reagentes do dispositivo foram incluídos numa unidade pronta a ser utilizada que não pode ser separada.

Toda a informação necessária ao correcto funcionamento é introduzida no analisador através dos respectivos códigos de barras do reagente.

Armazenamento e estabilidade

Armazenar a 2-8 °C.

Coloque o dispositivo de reagentes Elecsys Vitamin D₃ (25-OH) na vertical para assegurar a total disponibilidade das micropartículas durante a mistura automática, antes da utilização.

Estabilidade:

fechado a 2-8 °C	até ao fim do prazo de validade indicado
após abertura a 2-8 °C	8 semanas
nos analisadores Elecsys 2010 e cobas e 411	1 semana
nos analisadores MODULAR ANALYTICS E170 e cobas e 601	2 semanas

Colheita e preparação das amostras

Apenas as amostras indicadas em seguida foram testadas e consideradas aceitáveis.

O soro é colhido em tubos de amostra padrão ou com gel separador.

Tratado com heparina-Li ou EDTA-K₂ ou -K₃.

Critério: Comparações dos métodos de soro versus plasma, declive 0,9-1,1 + interceptação dentro de <± 3 x sensibilidade analítica (LDL) + coeficiente de correlação > 0,95.

Soro: Estabilidade: 8 horas a 18-25 °C, 4 dias a 2-8 °C, 6 meses

a -20 °C. Congelar apenas uma vez.

Tratado com EDTA-K₂ e -K₃: Estabilidade: 8 horas a 18-25 °C, 4 dias

a 2-8 °C, 6 meses a -20 °C. Congelar apenas uma vez.

2010-08, V 10 Português

1 / 4

Analisadores Elecsys e cobas e



Vitamin D3 (25-OH)

25-Hidroxivitamina D₃

Plasma tratado com heparina-LI. Estável durante 8 horas a 18-25 °C, 1 dia a 2-6 °C. Não congele amostras que contenham heparina-LI.

Os tipos de amostras indicados foram testados usando tubos de colheita de amostras selecionados e comercialmente disponíveis à data do teste, i.e. nem todos os tubos dos diferentes fabricantes disponíveis no mercado foram testados. Os sistemas de colheita de amostras de diferentes fabricantes podem, por sua vez, conter materiais diferentes que, em alguns casos, podem afectar os resultados dos testes. Se processar amostras em tubos primários (sistemas de colheita de amostras) consulte as instruções do fabricante dos tubos.

As amostras que contêm precipitado têm de ser centrifugadas antes da realização do ensaio. Não utilize amostras inactivadas por calor. Não utilize amostras e controlos estabilizados com azida.

Antes da determinação, certifique-se de que as amostras dos pacientes, os calibradores e os controlos estão à temperatura ambiente (20-25 °C). Devido a possíveis efeitos de evaporação, as amostras, os calibradores e os controlos colocados no analisador deverão ser analisados no prazo de 2 horas.

Materiais fornecidos

Consulte a secção "Reagentes - soluções de trabalho".

Materiais necessários (mas não fornecidos)

- REF 03314855190, Vitamin D3 (25-OH) CalSet, para 4 x 1 mL
- REF 11972227122, PreciControl Bone, para 2 x 2 mL, cada de PreciControl Bone 1, 2 e 3
- Equipamento normal de laboratório
- Analisadores Elecsys 2010, MODULAR ANALYTICS E170 ou **cobas e**

Accessórios para os analisadores Elecsys 2010 e **cobas e** 411:

- REF 11662988122, tampão de sistema ProCell, 6 x 380 mL
- REF 11662970122, CleanCell, 6 x 380 mL de solução de limpeza para a célula de leitura
- REF 11930346122, Elecsys SysWash, 1 x 500 mL de solução para água de lavagem
- REF 11933159001, Adaptador para SysClean
- REF 11706802001, Elecsys 2010 AssayCup, 60 x 60 coveitas de reacção
- REF 11705799001, Elecsys 2010 AssayTip, 30 x 120 pontas de pipeta

Accessórios para analisadores MODULAR ANALYTICS E170 e **cobas e** 801:

- REF 04880340190, ProCell M, 2 x 2 L de tampão de sistema
- REF 04880293190, CleanCell M, 2 x 2 L de solução de limpeza para a célula de leitura
- REF 12195027190, CleanCell M, 1 x 2 L de solução de limpeza para a célula de leitura (para os EUA)
- REF 03023141001, PCICC-Cups, 12 coveitas para ProCell M e CleanCell M pré-aquecidos antes de usar
- REF 03005712190, ProbeWash M, 12 x 70 mL de solução de limpeza para finalização da análise e lavagem durante a mudança de reagentes
- REF 121102157001, AssayTip/AssayCup Combimagazine M, 48 tabletes x 84 coveitas de reacção ou pontas de pipeta, sacos de lixo
- REF 03023150001, WasteLiner, sacos de lixo
- REF 03027651001, SysClean Adapter M

Accessórios para todos os analisadores:

- REF 11298500316, Elecsys SysClean, 5 x 100 mL de solução de limpeza do sistema

Ensaio

Para assegurar a correcta execução do ensaio é importante cumprir as instruções fornecidas neste documento para o analisador utilizado. Consulte o manual do operador apropriado para obter informações mais específicas sobre o ensaio feito no analisador.

A ressuspensão das micropartículas é efectuada automaticamente antes de usar. Introduza os parâmetros específicos do teste através dos códigos de barras dos reagentes. Se, em algum caso excepcional, não for possível ler o código de barras, o código numérico de 15 dígitos deverá ser introduzido manualmente.

Eleve a temperatura dos reagentes refrigerados até aprox. 20 °C e coloque-os no disco dos reagentes (20 °C) do analisador. Evite a

formação de espuma. O sistema regula automaticamente a temperatura dos reagentes e a abertura/fecho dos frascos.

Calibração

Rastreabilidade: Este método foi padronizado contra LC-MS-MS.¹³ Cada dispositivo de reagentes do teste Elecsys Vitamin D₃ (25-OH) contém um código de barras com informações específicas para a calibração do lote de reagentes em questão. A curva principal previamente definida é adaptada ao analisador através do calibrador Elecsys Vitamin D₃ (25-OH) CalSet.

Frequência das calibrações: Uma calibração por lote de reagentes utilizando reagente recém-colocado (i.e., dentro de um máximo de 24 horas após ter sido registado no analisador).

Devem ser feitas as seguintes recalibrações:

- após 1 mês (28 dias) quando se utiliza o mesmo lote de reagentes
- após 7 dias (quando se utiliza o mesmo dispositivo de reagentes no analisador)
- conforme necessário: p. ex., em resultados de ensaios de controlo da qualidade fora dos limites especificados.

Controlo da qualidade

Para o controlo da qualidade, utilize o dispositivo Elecsys PreciControl Bone 1, 2 e 3.

Adicionalmente, pode ser utilizado outro material de controlo adequado. Efectue os controlos dos diversos intervalos de concentração como determinações simples, pelo menos uma vez em cada 24 horas quando o teste estiver a ser utilizado, uma vez por dispositivo de reagentes e após cada calibração. Os intervalos e limites de controlo devem ser adoptados às exigências específicas de cada laboratório. Os valores obtidos devem situar-se dentro dos limites definidos. Cada laboratório deve estabelecer as medidas correctivas a tomar no caso de os valores se situarem fora dos limites. Cumpra os regulamentos governamentais aplicáveis e as directrizes locais de controlo da qualidade.

Cálculo dos resultados

O analisador calcula automaticamente a concentração do analito de cada amostra (em ng/mL ou nmol/L).

Factores de conversão: nmol/L x 0,40 = ng/mL
ng/mL x 2,50 = nmol/L

Limitações - Interferências

As amostras que apresentam sinais visíveis de hemólise podem interferir. Concentrações de hemoglobina > 0,1 g/dL (> 0,062 mmol/L) podem dar origem a resultados elevados.

O ensaio não é afectado pela icterícia (bilirubina < 205 µmol/L ou < 12 mg/dL), Ipmiá (Intralipid < 400 mg/dL) e biotina (< 82 nmol/L ou < 20 ng/mL).

Critério: Recuperação média no limite da Interferência dentro ± 15 % do valor inicial.

Nos doentes em tratamento com doses elevadas de biotina (i.e. > 5 mg/dia), as amostras só deverão ser colhidas no mínimo 8 horas após a última administração de biotina.

Não foi observada interferência do factor reumatóide até 1500 UI/mL. Foram efectuados testes in vitro com 17 fármacos frequentemente utilizados e 9 fármacos que actuam no osso. Não se encontrou qualquer interferência com o ensaio.

Em casos isolados, podem ocorrer interferências devido a títulos extremamente elevados de anticorpos contra anticorpos específicos do analito, contra a estreptavidina e contra o ruténio. Estes efeitos são minimizados por um desenho de teste adequado.

Quando o objectivo é o diagnóstico, os resultados devem ser sempre interpretados em conjunto com a história clínica do paciente, o exame clínico e outros resultados.

Limites e intervalos

Intervalo de medição

4-100 ng/mL ou 10-250 nmol/L (definido pelo limite de detecção inferior e pelo máximo da curva principal). Os valores inferiores ao limite de detecção são indicados como < 4 ng/mL (< 10 nmol/L) e os valores superiores ao intervalo de medição, como > 100 ng/mL (> 250 nmol/L).



0496640001/1/13

Vitamin D3 (25-OH)

25-Hidroxit vitamina D₃

Limites inferiores de medição

Limite de deteção inferior

Limite de deteção inferior: 4 ng/mL (10 nmol/L)

O limite de deteção representa o nível de análise mais baixo mensurável passível de ser distinguido de zero. É calculado como o valor situado dois desvios padrão (DP) acima do padrão mais baixo (calibrador principal, padrão 1 + 2 DP, estudo de repetibilidade, n = 21).

Diluição

As amostras com concentrações de 25-hidroxit vitamina D₃ acima do intervalo de medição podem ser diluídas manualmente utilizando um soro humano adequado com uma concentração de análise baixa. A diluição recomendada é de 1:2. A concentração da amostra diluída tem de ser > 51 ng/mL (> 128 nmol/L). Após a diluição manual, multiplique os resultados pelo fator de diluição 2. A concentração de análise endógeno do soro humano utilizado para diluição tem de ser tida em consideração.

Valores de referência

Recomenda-se que os resultados < 20 ng/mL sejam confirmados através de um método independente.

Devido à padronização e a diferenças de anticorpos entre métodos, pode ocorrer variação de resultados. Deve ser tida em consideração a avaliação clínica acaando da interpretação dos resultados.

Valores de referência em indivíduos saudáveis (recomendados):

Atualmente, não existe nenhuma definição padrão do estado ótimo no que diz respeito à quantidade ótima de vitamina D. Muitos especialistas consideram que os valores de referência frequentemente utilizados baseados em estatísticas gerais de população são demasiado baixos. Recomenda-se substituir os valores de referência baseados em estatísticas gerais de população pelos valores obtidos em indivíduos saudáveis.¹⁴ No entanto, existe uma opinião consensual que estipula que o nível mínimo de vitamina D (25-OH) para a saúde óssea se situa entre 20-32 ng/mL (50-80 nmol/L).¹⁵ Mais recentemente os peritos chegaram à conclusão de que a concentração de vitamina D (25-OH) ideal para a saúde é ≥ 30 ng/mL (≥ 75 nmol/L).¹⁶

Valores de referência baseados em estatísticas gerais de população (apenas a título informativo):

Deve ter-se em consideração que podem existir diferenças nos níveis de vitamina D₃ em função do sexo, da idade, da estação do ano, da latitude geográfica e dos grupos étnicos.^{17,18}

Cada laboratório deve verificar a transferibilidade dos valores teóricos para a sua própria população de pacientes e, se necessário, determinar os seus próprios intervalos de referência.

Os intervalos de referência baseados na população não deverão ser considerados como um valor de cutoff clínico para recomendar ou dissuadir a toma de suplementos de vitamina D. As diretrizes relativas à toma de suplementos devem ser recolhidas em literatura recente.^{14,15,19}

Dados específicos sobre o desempenho

São apresentados a seguir dados representativos do desempenho nos analisadores. Os resultados podem diferir de laboratório para laboratório.

Precisão

A precisão foi determinada com reagentes Elecsys, um pool de soros humanos e controlos, de acordo com um protocolo modificado (EPE-A) do CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute): 6 vezes por dia durante 10 dias (n = 60); repetibilidade no analisador MODULAR ANALYTICS E170, n = 21. Obtiveram-se os seguintes resultados:

Amostra	Analisadores Elecsys 2010 e cobas e 411							
	Repetibilidade ^a				Precisão intermédia			
	Média ng/mL	Média nmol/L	DP ng/mL	DP nmol/L	CV %	DP ng/mL	DP nmol/L	CV %
SH 1	25,2	63,0	1,45	3,63	5,7	2,48	6,20	9,9
SH 2	39,9	99,9	2,26	5,65	5,7	2,91	7,28	7,3
SH 3	65,6	164	3,53	8,83	5,4	4,50	11,3	6,9
PC Bone1	22,7	56,8	1,09	2,73	4,8	1,96	4,90	8,6

PC Bone2	44,9	112	1,79	4,48	4,0	3,47	8,68	7,7
PC Bone3	74,2	185	3,02	7,55	4,1	4,88	12,2	6,6

a) Repetibilidade = precisão intra-ensaio
b) SH = Soro humano
c) PC = PreControl

Analisadores MODULAR ANALYTICS E170 e cobas e 601

Amostra	Repetibilidade				Precisão intermédia					
	Média ng/mL	Média nmol/L	DP ng/mL	DP nmol/L	CV %	Média ng/mL	DP ng/mL	DP nmol/L	CV %	
SH 1	18,7	46,8	0,91	2,26	4,9	21,9	54,8	1,55	3,68	7,1
SH 2	27,5	68,8	1,17	2,93	4,2	37,9	94,7	1,67	3,40	4,4
SH 3	71,6	179	2,51	6,28	3,5	63,2	158	3,19	7,98	5,0
PC Bone1	24,3	60,8	1,39	3,48	5,7	24,9	62,3	1,67	4,18	6,7
PC Bone2	39,6	99,0	1,10	2,75	2,8	39,4	98,6	1,97	4,93	5,0
PC Bone3	68,0	170	1,61	4,03	2,4	72,2	181	3,77	9,43	5,2

Comparação dos métodos

Uma comparação do ensaio Elecsys Vitamin D₃ (25-OH) (y) utilizando amostras medidas com LC-MS-MS (x) produziu as seguintes correlações (ng/mL ou nmol/L):

Número de amostras medidas: 270

Passing/Bablok¹⁸ $y = 0,761x + 0,288$
Pearson $r = 0,708$

As concentrações das amostras variaram entre aprox. 4 ng/mL (10 nmol/L) e 90 ng/mL (225 nmol/L).

Especificidade analítica

Foram encontradas as seguintes reactividades cruzadas, testadas com concentrações de 25-OH vitamina D₃ compreendidas entre 30 ng/mL e 80 ng/mL:

	Concentração testada ng/mL	Reacção cruzada %
25-OH vitamina D ₃	1000	< 10
24,25-(OH) ₂ vitamina D ₃	1000	< 20
1,25-(OH) ₂ vitamina D ₃ ^d	100	até 100
Colecalciferol (vitamina D ₃)	5000	< 1
Ergocalciferol (vitamina D ₂)	5000	< 1

d) Os níveis circulantes de 1,25 (OH)₂ vitamina D₃ no soro são aprox. 1000 vezes mais baixos do que os de 25-OH vitamina D₃ circulante.

Não foi encontrada reactividade cruzada com os fragmentos 1-84, 1-34 e 7-84 da PTH.

Bibliografia

- Holick M. Vitamin D: the underappreciated D-lightful hormone that is important for skeletal and cellular health. *Curr Opin Endocrinol Diabetes* 2002;9(1):87-98.
- Bouillon R. Clinical use of vitamin D metabolite assays. In: Schmidt-Gayk H, Ambruster FP. Calcium regulating hormones, vitamin D metabolites, and cyclic AMP. Assays and their clinical application. Springer-Verlag, Heidelberg, 1990;24-47.
- Mayer E, Schmidt-Gayk H. Simultaneous determination of 25-hydroxy vitamin D2 and 25-hydroxy vitamin D3, by high performance liquid chromatography. In: Schmidt-Gayk H, Ambruster FP. Calcium regulating hormones, vitamin D metabolites, and cyclic AMP. Assays and their clinical application. Springer-Verlag, Heidelberg, 1990;247-257.
- Hart GR, et al. Measurement of vitamin D Status: background, clinical use and methodologies. *Clin Lab* 2006;52(7-8):335-343.
- Lips P. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. *Endocr Rev* 2001 Aug;22(4):447-501.
- Scharla SH. Epidemiology of vitamin-D-deficiency/insufficiency in different European countries. *J Menopause* 2000;7(2):29-33.
- Steingrimsdottir L, et al. Relationship between serum parathyroid hormone levels, vitamin D sufficiency, and calcium intake. *JAMA* 2005 Nov 9;294(18):2336-2341.



Vitamin D3 (25-OH)

25-Hidroxitivitamina D₃

8. Rucker D, et al. Vitamin D insufficiency in a population of healthy western. *CMAJ* 2002;166(12):1517-1524.
9. Chapuy MC, et al. Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population. *Osteoporos Int* 1997;7:439-443.
10. Souberbielle JC, et al. The use in clinical practice of parathyroid hormone normative values established in vitamin D-sufficient subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2003 Aug;88(8):3501-3504.
11. Occupational Safety and Health Standards: bloodborne pathogens. (29 CFR Part 1910.1030), Fed. Register.
12. Directiva do Conselho (2000/54/CEE), Jornal Oficial das Comunidades Europeias Nº. L262 de 17 de Out., 2000.
13. Vegesser M, et al. Candidate Reference Method for the Quantification of Circulating 25-Hydroxyvitamin D₃ by Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry. *Clin Chem* 2004;50:1415-1417.
14. Bischoff-Ferrari HA, et al. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr* 2006;84:18-28.
15. Dawson-Hughes B, et al. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos Int* 2005;16:713-716.
16. Vieth R, et al. The urgent need to recommend an intake of vitamin D that is effective. *Am J Clin Nutr* 2007;85:649-650.
17. Vitamin D and Calcium in osteoporosis therapy, 6th edition, edited by Ringe JD. Thieme Verlag ISBN 3-13-111331-3.
18. Willet AM. Vitamin D status and its relationship with parathyroid hormone and bone mineral status in older adolescents. *Proceeding of the Nutrition Society* 2005;64:193-203.
19. Passing H, Bablok W, et al. A General Regression Procedure for Method Transformation. *J Clin Chem Clin Biochem* 1988;26:783-790.

Para mais informações, consulte o manual do operador adequado ao analisador, as folhas de aplicação respectivas, a informação do produto e os folhetos informativos de todos os componentes necessários.

As alterações ou as acréscimos significativos serão identificados por uma linha de alteração na margem. As alterações das permissões de teste de código de barras do reagente que já foram introduzidas devem ser efetuadas manualmente.
© 2010, Roche Diagnostics

CE

Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim
www.roche.com



cobas®



Anexo 3: Avaliação Subjetiva Global Produzida pelo Paciente

Avaliação Subjetiva Global Produzida pelo Paciente (ASG-PPP)

História (Caixas de 1 a 4 devem ser completadas pelo paciente.)

1. Peso (veja anexo 1)
Resumo do meu peso atual e recente:
Eu atualmente peso aproximadamente _____ kg
Eu tenho aproximadamente 1 metro e _____ cm

Há um mês atrás eu pesava aproximadamente _____ kg
Há seis meses atrás eu pesava aproximadamente _____ kg

Durante as **2 últimas semanas** meu peso:
diminuiu (1) ficou igual (0) aumentou (0)

Caixa 1:

2. Ingestão alimentar: Em comparação à minha alimentação normal, eu poderia considerar minha ingestão alimentar durante o último mês como:

sem mudanças (0)
 mais que o normal (0)
 menos que o normal (1)

Atualmente, eu estou comendo:

comida normal (alimentos sólidos) em menor quantidade (1)
 comida normal (alimentos sólidos) em pouca quantidade (2)
 apenas líquidos (3)
 apenas suplementos nutricionais (3)
 muito pouco de qualquer comida (4)
 apenas alimentos pela sonda ou pela veia (0)

Caixa 2:

3. Sintomas: Durante as últimas 2 semanas eu tenho tido os seguintes problemas que me impedem de comer o suficiente (marque todos os que estiver sentindo):

sem problemas para se alimentar (0)
 sem apetite, apenas sem vontade de comer (3)
 náusea (1)
 vômito (3)
 constipação (1)
 diarreia (3)
 feridas na boca (2)
 boca seca (1)
 os alimentos têm gosto estranho ou não têm gosto (1)
 os cheiros me enjoam (1)
 problemas para engolir (2)
 rapidamente me sinto satisfeito (1)
 dor; onde? (3) _____
 outros** (1) _____

**ex: depressão, problemas dentários ou financeiros

Caixa 3:

4. Atividades e função: No último mês, eu consideraria minha atividade como:

normal, sem nenhuma limitação (0)
 não totalmente normal, mas capaz de manter quase todas as atividades normais (1)
 não me sentindo bem para a maioria das coisas, mas ficando na cama ou na cadeira menos da metade do dia (2)
 capaz de fazer pouca atividade, e passando a maior parte do tempo na cadeira ou na cama (3)
 bastante tempo acamado, raramente fora da cama (3)

Caixa 4:

Somatória dos escores das caixas 1 a 4

A

O restante do questionário será preenchido pelo seu médico, enfermeiro ou nutricionista. Obrigado.

5. Doenças e sua relação com requerimentos nutricionais (veja anexo 2)
Todos diagnósticos relevantes (especifique) _____
Estadiamento da doença primária (circule se conhecido ou apropriado) I II III IV Outro: _____
Idade: _____

Score numérico do anexo 2 **B**

6. Demanda metabólica (veja anexo 3) **Score numérico do anexo 3** **C**

7. Exame físico (veja anexo 4) **Score numérico do anexo 4** **D**

Avaliação Global (veja anexo 5)
Bem nutrido ou anabólico (ASG A)
Desnutrição moderada ou suspeita (ASG B)
Gravemente desnutrido (ASG C)

Score total da ASG produzida pelo paciente
Score numérico total de A + B + C + D acima

(Siga as orientações de triagem abaixo)

Recomendações de triagem nutricional: A somatória dos escores é utilizada para definir intervenções nutricionais específicas, incluindo a orientação do paciente e seus familiares, manuseio dos sintomas incluindo intervenções farmacológicas e intervenção nutricional adequada (alimentos, suplementos nutricionais, nutrição enteral ou parenteral). A primeira fase da intervenção nutricional inclui o manuseio adequado dos sintomas.

0-1: Não há necessidade de intervenção neste momento. Reavaliar de forma rotineira durante o tratamento.
2-3: Educação do paciente e seus familiares pelo nutricionista, enfermeiro ou outro profissional, com intervenção farmacológica de acordo com o inquérito dos sintomas (caixa 3) e exames laboratoriais, se adequado.
4-8: Necessita de intervenção pelo nutricionista, juntamente com o enfermeiro ou médico como indicado pelo inquérito dos sintomas (caixa 3).
≥ 9: Indica necessidade crítica de melhora no manuseio dos sintomas e/ou opções de intervenção nutricional.

Regras para pontuação da Avaliação Subjetiva Global Produzida pelo Paciente (ASG-PPP)

As caixas de 1 a 4 da ASG-PPP foram feitas para serem preenchidas pelo paciente. O escore numérico da ASG-PPP é determinado usando:

- Os pontos entre parênteses anotados nas caixas 1 a 4.
- A folha abaixo para itens não pontuados entre parênteses. Os escores para as caixas 1 e 3 são aditivos dentro de cada caixa e os escores das caixas 2 e 4 são baseados no escore mais alto marcado pelo paciente.

Anexo 1 - Escore da perda de peso

Para determinar o escore, use o peso de 1 mês atrás se disponível. Use o peso de 6 meses atrás apenas se não tiver dados do peso do mês passado. Use os pontos abaixo para pontuar as mudanças do peso e acrescente pontos extras se o paciente perdeu peso nas últimas 2 semanas. Coloque a pontuação total na caixa 1 da ASG-PPP.

Perda de peso em 1 mês	Pontos	Perda de peso em 6 meses
10% ou mais	4	20% ou mais
5 – 9,9%	3	10 – 19,9%
3 – 4,9%	2	6 – 9,9%
2 – 2,9%	1	2 – 5,9%
0 – 1,9%	0	0 – 1,9%

Pontuação para o anexo 1
Anote na caixa 1

Anexo 2 - Critério de pontuação para condição

A pontuação é obtida pela adição de 1 ponto para cada condição listada abaixo que o paciente apresente.

Categoria

Pontos	
1	Câncer
1	AIDS
1	Çaquexia pulmonar ou cardíaca
1	Úlcera de decúbito, ferida aberta ou fistula
1	Presença de trauma
1	Idade maior que 65 anos

Pontuação para o anexo 2
Anote na caixa B

Anexo 3 - Pontuação do estresse metabólico

O escore para o estresse metabólico é determinado pelo número de variáveis conhecidas que aumentam as necessidades calóricas e proteicas. O escore é aditivo sendo que se o paciente tem febre > 38,9° (3 pontos) e toma 10 mg de prednisona cronicamente (2 pontos) teria uma pontuação de 5 pontos para esta seção.

Estresse	Nenhum (0)	Baixo (1)	Moderado (2)	Alto (3)
Febre	Sem febre	> 37,2° e < 38,3°	≥ 38,3° e < 38,9°	≥ 38,9°
Duração da febre	Sem febre	< 72 horas	72 horas	> 72 horas
Corticosteroides	Sem corticosteroides	dose baixa (< 10 mg prednisona/dia)	dose moderada (≥ 10 e < 30 mg prednisona)	dose alta (≥ 30 mg prednisona)

Pontuação para o anexo 3
Anote na caixa C

Anexo 4 - Exame físico

O exame físico inclui a avaliação subjetiva de 3 aspectos da composição corporal: gordura, músculo e estado de hidratação. Como é subjetiva, cada aspecto do exame é graduado pelo grau de déficit. **O déficit muscular tem maior impacto no escore do que o déficit de gordura.** Definição das categorias: 0 = sem déficit, 1+ = déficit leve, 2+ = déficit moderado, 3+ = déficit grave. A avaliação dos déficits nestas categorias não devem ser somadas, mas são usadas para avaliar clinicamente o grau de déficit (ou presença de líquidos em excesso).

Reservas de gordura:	0	+1	+2	+3	Estado de hidratação:	0	+1	+2	+3
Região peri-orbital	0	+1	+2	+3	Edema no tornozelo	0	+1	+2	+3
Prega di tríceps	0	+1	+2	+3	Edema sacral	0	+1	+2	+3
Gordura sobre as últimas costelas	0	+1	+2	+3	Ascite	0	+1	+2	+3
Avaliação geral do déficit de gordura	0	+1	+2	+3	Avaliação geral do estado de hidratação	0	+1	+2	+3

Estado Muscular:	0	+1	+2	+3
Têmporas (músc. temporal)	0	+1	+2	+3
Clavículas (peitorais e deltoídes)	0	+1	+2	+3
Ombros (deltoíde)	0	+1	+2	+3
Musculatura inter-óssea	0	+1	+2	+3
Escápula (dorsal maior, trapézio e deltoíde)	0	+1	+2	+3
Coxa (quadríceps)	0	+1	+2	+3
Panturrilha (gastrocnêmio)	0	+1	+2	+3
Avaliação geral do estado muscular	0	+1	+2	+3

A pontuação do exame físico é determinada pela avaliação subjetiva geral do déficit corporal total.

Sem déficit	escore = 0 pontos
Déficit leve	escore = 1 ponto
Déficit moderado	escore = 2 pontos
Déficit grave	escore = 3 pontos

Pontuação para o anexo 4
Anote na caixa D

Anexo 5 - Categorias da Avaliação Global da ASG-PPP

	Estágio A	Estágio B	Estágio C
Categoria	Bem nutrido	Moderadamente desnutrido ou suspeito de desnutrição	Gravemente desnutrido
Peso	Sem perda OU ganho recente não hidrico	~5% PP em 1 mês (ou 10% em 6 meses) OU sem estabilização ou ganho de peso (continua perdendo)	> 5% PP em 1 mês (ou 10% em 6 meses) OU sem estabilização ou ganho de peso (continua perdendo)
Ingestão nutrientes	Sem déficit OU melhora significativa recente	Diminuição definitiva na ingestão	Déficit grave de ingestão
Sintomas com impacto nutricional	Nenhum OU melhora significativa recente permitindo ingestão adequada	Presença de sintomas de impacto nutricional (Caixa 3 da ASG-PPP)	Presença de sintomas de impacto nutricional (Caixa 3 da ASG-PPP)
Função	Sem déficit OU melhora significativa recente	Déficit funcional moderado OU piora recente	Déficit funcional grave OU piora recente significativa
Exame físico	Sem déficit OU déficit crônico porém com recente melhora clínica	Evidência de perda leve a moderada de gordura e/ou massa muscular e/ou tônus muscular à palpação	Sinais óbvios de desnutrição (ex: perda importante dos tecidos subcutâneos, possível edema)

Avaliação Global ASG-PPP (A, B ou C)

Anexo 4: SARC-F

Componente + Pergunta		Pontuação	
Força	O quanto de dificuldade você tem para levantar e carregar 5kg?	Nenhuma	0
		Alguma	1
		Muita	2
		Não consegue	
Ajuda para caminhar	O quanto de dificuldade você tem para atravessar um cômodo?	Nenhuma	0
		Alguma	1
		Muita	2
		Usa apoios	
Incapaz			
Levantar da cadeira	O quanto de dificuldade você tem para levantar de uma cama ou cadeira?	Nenhuma	0
		Alguma	1
		Muita	2
		Não consegue sem ajuda	
Subir escadas	O quanto de dificuldade você tem para subir um lance de escadas de 10 degraus?	Nenhuma	0
		Alguma	1
		Muita	2
		Não consegue	
Quedas	Quantas vezes você caiu no último ano?	Nenhuma	0
		1 a 3 quedas	1
		4 ou mais quedas	2

Somatório (0 - 10 pontos)

0 - 5 : sem sinais sugestivos de sarcopenia no momento (*cogitar reavaliação periódica*)

6 - 10 : sugestivo de sarcopenia (*prosseguir com investigação e diagnóstico completo*)