



Universidade Federal do Maranhão  
Pró- Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação  
Centro de Ciências Biológicas e da Saúde  
Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto e da Criança  
Mestrado Acadêmico



**ALCYONE DE OLIVEIRA PAREDES**

**AVALIAÇÃO DA VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA  
CARDÍACA EM PORTADORAS DE CARCINOMA  
MAMÁRIO SUBMETIDAS AO USO DE DOXORRUBICINA**

São Luís

2014

**ALCYONE DE OLIVEIRA PAREDES**

**AVALIAÇÃO DA VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA  
CARDÍACA EM PORTADORAS DE CARCINOMA  
MAMÁRIO SUBMETIDAS AO USO DE DOXORRUBICINA**

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

Área de Concentração: Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto.

**Orientador:**

Prof. Dr. Francisco Navarro.

**Co-orientadora:**

Prof<sup>a</sup>. Dra. Bianca Trovello Ramallo

**Coordenadora:**

Prof<sup>a</sup>. Dra. Maria do Desterro Soares Brandão Nascimento.

São Luís

2014

Paredes, Alcyone de Oliveira.

Avaliação da variabilidade da frequência cardíaca em mulheres portadores de carcinoma mamário / Alcyone de Oliveira Paredes. \_ 2014.

81 f.

Impresso por computador (Fotocópia).

Orientador: Francisco Navarro.

Co-orientadora: Bianca Trovello Ramallo.

Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal do Maranhão, Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto e da Criança, 2014.

1. Câncer de mama. 2. Variabilidade da frequência cardíaca. 3. Sistema nervoso autônomo. I. Título.

CDU 618.19-006

**ALCYONE DE OLIVEIRA PAREDES**

**AVALIAÇÃO DA VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA  
CARDÍACA EM PORTADORAS DE CARCINOMA  
MAMÁRIO SUBMETIDAS AO USO DE DOXORRUBICINA**

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

A Banca Examinadora da Dissertação de Mestrado apresentado em sessão pública considerou o candidato aprovado em: \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_.

---

**Prof. Dr. Francisco Navarro (Orientador)**

Universidade Federal do Maranhão

---

**Prof. Dr. Gleisson Alisson Pereira de Brito (Examinador)**

Universidade Federal da Integração Latino-Americana

---

**Prof. Dr. Richard Diego Leite (Examinador)**

Universidade Federal do Maranhão

---

**Prof. Dra. Maria do Desterro Soares Brandão Nascimento (Examinadora)**

Universidade Federal do Maranhão

São Luís

2014

As mulheres que se disponibilizaram a participar dessa pesquisa, que ao contarem, em meio às lágrimas, suas histórias de luta contra o câncer, mostraram-me que mesmo com o corpo fragilizado, mutilado e o semblante repleto de dores físicas e emocionais, ainda carregam consigo a capacidade de sorrir e ter empatia, provando que o espírito é livre e, sobretudo, forte.

As mulheres que perderam a luta e partiram no decorrer da pesquisa.

A elas a minha eterna admiração e respeito.

## AGRADECIMENTOS

A Deus, por todas as oportunidades e vitórias conquistadas e, por me sustentar quando não sou capaz, permitindo-me que continue sempre.

Aos meus pais, Ivonildo Dias Paredes (*in memoriam*) e Solange Maria de Oliveira Paredes, pelas primeiras orientações na escola da vida.

Aos meus tios, Antônio Carlos de Araújo e Socorro Galdino de Araújo.

As minhas irmãs, Renata e Suyene, companheiras de jornada.

Ao Prof. Dr. Francisco Navarro, pela disponibilidade em aceitar a orientação deste trabalho e, pelas palavras que precisei ouvir em certos momentos.

A Profa. Bianca Trovello Ramallo, pela dedicação, paciência e apoio constante.

A Coordenação do Programa de Pós-graduação em Saúde do Adulto e da Criança, da Universidade Federal do Maranhão, às Profa. Dra. Maria do Desterro Soares Brandão Nascimento, Profa. Dra. Maria Bethânia da Costa Chein e Profa. Dra. Luciane Maria Oliveira Brito e ao corpo docente do programa, pelo conhecimento adquirido, permitindo o meu aprimoramento profissional. Aos funcionários do programa, Aline Almeida, Emanuel Leite e Regina Costa, pela atenção e carinho dispensados a mim em todos os momentos.

Aos meus colegas de turma, Fátima, Rafiza, Viviane, Mara Izabel, Ana Lourdes, Jayra, Nayana, Thalita, Raquel, Gustavo, Lucyana, Willane, Surama, Themys, Amália, Sulayne, Herikson e Jurema, por terem partilhado momentos de anseios, angústias e alegrias no decurso de dois anos.

A direção do Instituto Maranhense de Oncologia Aldenora Bello, na pessoa do Drº Flávio Roberto pela oportunidade de execução deste trabalho em suas dependências e a cada funcionário da instituição pela excelente acolhida.

As participantes do grupo experimental, apesar do momento difícil no qual se encontravam e as participantes do grupo controle pela colaboração, disponibilidade e confiança em todas as etapas da coleta de dados.

A Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pela bolsa concedida, que contribuiu consideravelmente na execução da pesquisa.

A todos aqueles que, embora não mencionados aqui, contribuíram de maneira direta ou indireta para a concretização deste projeto.

Muito obrigada!

“E um dia você aprende que realmente pode suportar... que realmente é forte, e que pode ir muito mais longe depois de pensar que não se pode mais.”

William Shakespeare

## RESUMO

O aumento da incidência de câncer de mama nos últimos anos em países desenvolvidos e em desenvolvimento vem sendo responsável pela principal causa de mortalidade entre as mulheres na faixa etária de 40 a 59 anos de idade. Os avanços no tratamento oncológico aumentaram a qualidade e a sobrevida das pacientes, entretanto, os efeitos adversos oriundo do esquema terapêutico são extensos e complexos, com ocorrência para as complicações cardiovasculares. A Variabilidade da Frequência Cardíaca (VFC) é um parâmetro não invasivo, que pode ser utilizada para identificar fenômenos relacionados à modulação nervosa do coração, identificando possíveis alterações nesse órgão. O presente estudo teve como objetivo avaliar a variabilidade da frequência cardíaca em portadoras de carcinoma mamário submetidas a quimioterapia com doxorrubicina. Tratou-se de um estudo analítico e transversal, realizado no Instituto Maranhense de Oncologia, Hospital Aldenora Bello (IMOAB), no período de março a agosto de 2014. A amostra foi por conveniência, com 24 participantes do sexo feminino, na faixa etária entre 35 a 59 anos, divididas em dois grupos, sendo o primeiro grupo experimental (GE), composto por mulheres portadoras de carcinoma mamário em tratamento e o grupo controle (GC), composto por mulheres sem carcinoma mamário. Para a coleta de dados foi utilizado um eletrocardiograma de 12 derivações para a avaliação da variabilidade da frequência cardíaca, onde foram registrados momento a momento os intervalos R-R durante o período de repouso. As participantes permaneceram deitadas em repouso na posição supina, e o eletrocardiograma foi monitorado por 15 minutos. Foram utilizados os índices RR, SDRR e RMSS no domínio do tempo (DT) e os componentes LF, HF e LF/HF no domínio da frequência (DF). Os dados obtidos foram compilados pelo programa *BioEstat 5.0*. Não foram encontradas diferenças significativas das variáveis analisadas entre os grupos em relação às características clinicodemográficas. As 12 participantes do grupo experimental estavam na faixa etária entre 35 a 59 anos, sendo que destas, 66,7% tinham entre 50 a 59 anos de idade e 33,3% tinham 40 anos ou menos. Houve redução da VFC no DT e DF no grupo experimental. Baseando-se no cálculo da dose individual de doxorrubicina com base na superfície corporal, foram encontradas doses cumulativas de doxorrubicina, acima de  $400\text{mg/m}^2$  em todas as participantes do grupo experimental. A detecção precoce dos efeitos cardiotoxícos no início ou no decorrer do tratamento, pode auxiliar na escolha de estratégias que possibilitem a redução do risco cardiovascular. Quando utilizada em portadoras de carcinoma mamário que fizeram uso de doxorrubicina, a VFC permitirá detectar possíveis alterações cardíacas, direcionar o aprofundamento da investigação e tratamento dessas alterações, contribuindo assim na melhora do prognóstico.

**DESCRITORES:** Câncer de mama, Variabilidade da Frequência Cardíaca, Sistema Nervoso Autônomo, Cardiotoxicidade, Doxorrubicina.

## ABSTRACT

The increased incidence of breast cancer in recent years in developed and developing countries has been the main cause of mortality among women aged 40-59 years old. Advances in cancer treatment have increased the quality and survival of patients, however, the adverse effects arising from the therapeutic regimen are extensive and complex, occurring for cardiovascular complications. The Heart Rate Variability (HRV) is a non-invasive parameter, which can be used to identify phenomena related to nerve modulation of the heart, identifying possible changes in this organ. The present study aimed to assess heart rate variability in women with breast carcinoma and treated with doxorubicin. It was an analytical, cross-sectional study in Maranhense Institute of Oncology, Hospital Aldenora Bello (IMOAB) in the period between March and August 2014. The sample was non-probabilistic type, with 24 female participants, ranging age between 35 to 59 years, divided into two groups, the first experimental group (EG), composed of women with breast carcinoma treatment and control group (CG), composed of women without breast cancer. For data collection, a 12-lead electrocardiogram for the evaluation of heart rate variability, moment to moment where the RR intervals were recorded during the period was used. The participants remained lying at rest in the supine position, and the electrocardiogram was monitored for 15 minutes. RR, and RMSS SDRR indices were used in the time domain (TD) and the LF, HF and LF/HF components in the frequency domain (FD). The data were compiled by BioEstat 5.0 program. No significant differences in variables between the groups were found in demographic and clinical characteristics. The 12 participants in the experimental group were aged between 35 and 59 years, and of these, 66.7% were between 50-59 years old and 33.3% were 40 years or less. There was a reduction of HRV in the DT and DF in the experimental group. Based on the calculation of the individual dose of doxorubicin based on body surface, were found cumulative doses of doxorubicin, above 400 mg/m<sup>2</sup> in all experimental group. Early detection of cardiotoxic effects at the beginning or during treatment may help in choosing strategies that enable the reduction of cardiovascular risk. When used in women with breast carcinoma who used doxorubicin, HRV to detect potential heart problems, direct further research and treatment of these changes, thus contributing to improve the prognosis.

**KEYWORDS:** Breast Cancer, Heart Rate Variability, Autonomic Nervous System, *Cardiotoxicity*, Doxorubicin.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

<b>Figura 1</b>	Etapas da carcinogênese.....	17
<b>Figura 2</b>	Estrutura da glândula mamária.....	21
<b>Figura 3</b>	Esquema de progressão tumoral em câncer de mama.....	21
<b>Figura 4</b>	Tacograma que representa as variações dos intervalos RR consecutivos em função do número de intervalos considerados. ....	29
<b>Figura 5</b>	Distribuição amostral e seleção dos casos. ....	35
<b>Tabela 1</b>	Perfil clínicodemográfico do grupo controle e grupo experimental. São Luís, Maranhão, 2014.....	40
<b>Tabela 2</b>	Parâmetros da variabilidade da frequência cardíaca de acordo com o domínio de tempo (DT). São Luís, Maranhão, 2014 .....	41
<b>Tabela 3</b>	Parâmetros da variabilidade da frequência cardíaca de acordo com o domínio da frequência (DF). São Luís, Maranhão, 2014.....	41
<b>Tabela 4</b>	Esquema do tratamento quimioterápico com doxorubicina das mulheres com carcinoma mamário. São Luís, Maranhão, 2014.....	42

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
ANT	Antracilcinas
AS	Nódulo sinoatrial
AV	Nódulo atrioventricular
bpm	Batimentos por minuto
CEP	Comitê de Ética
CMD	Cardiomiopatia dilatada
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
DF	Domínio da frequência
DM	Diabetes <i>mellitus</i>
DP	Desvio-padrão
DPOC	Doença pulmonar obstrutiva crônica
DOX	Doxorrubicina
DPOC	Doença pulmonar obstrutiva crônica
DT	Domínio do tempo
ECG	Eletrocardiograma
EROS	Espécies Reativas de Oxigênio
FC	Frequência Cardíaca
FEVE	Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo
FFT	Transformada Rápida de Fourier
GC	Grupo Controle
GE	Grupo Experimental
HER 2	Fator de crescimento epidermal humano
HF	Alta Frequência
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
ICC	Insuficiência Cardíaca Congestiva
INCA	Instituto Nacional do Câncer
IMC	Índice de Massa Corporal
IMOAB	Instituto Maranhense de Oncologia Aldenora Bello
LF	Baixa Frequência
LF/HF	Razão de baixa e alta frequência

Md	Média
min	Minuto
mmHg	Milímetros de mercúrio
MS	Ministério da saúde
ms	Milisegundos
OMS	Organização mundial de Saúde
PA	PA pressão arterial
PAS	Pressão arterial sistêmica
PAD	Pressão arterial sistólica
PAD	Pressão arterial diastólica
PNN50	Porcentagem da diferença de intervalos RR adjacentes que excedam 50 ms
POF	Orçamento Familiar
RMSSD	Raiz quadrada da soma das diferenças sucessivas entre intervalos RR normais adjacentes ao quadrado
RE	Receptores Hormonais de Estrogênio
RP	Receptores Hormonais de Progesterona
R-R	Intervalos entre batimentos
SBH	Sociedade Brasileira de Hipertensão
SD	Desvio padrão
SDNN	Desvio padrão de todos os intervalos R-R normais
SNA	Sistema nervoso autônomo
TNM	Tumor, Nódulo e Metástase
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TRH	Terapia de Reposição Hormonal
UDLTs	Unidades Ductolobulares Terminais
UFMA	Universidade Federal do Maranhão
UICC	União Internacional Contra o Câncer
VFC	Variabilidade da Frequência Cardíaca
VLF	Frequência muito baixa
WHOQOL	<i>World Health Organization Quality of Life</i>

# SUMÁRIO

## RESUMO

## ABSTRACT

<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>13</b>
<b>2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....</b>	<b>16</b>
<b>2.1 Carcinogênese .....</b>	<b>16</b>
<b>2.2 Carcinoma mamário .....</b>	<b>18</b>
2.2.1 Aspectos epidemiológicos.....	18
2.2.2 Etiologia .....	19
2.2.3 Aspectos clínico-patológicos .....	20
2.2.4 Tratamento .....	23
<b>2.3 Alterações cardiovasculares em portadoras de carcinoma mamário .....</b>	<b>25</b>
2.3.1 Efeitos da doxorrubicina sobre o aparelho cardiovascular.....	26
<b>2.4 Regulação da função cardíaca .....</b>	<b>28</b>
2.4.1 Papel do sistema nervoso autônomo na modulação do coração .....	28
2.4.2 Variabilidade da frequência cardíaca para avaliação do risco cardiovascular .....	29
2.4.3 Parâmetros utilizados na análise da variabilidade da frequência cardíaca .....	30
<b>3 OBJETIVOS .....</b>	<b>33</b>
<b>3.1 Geral .....</b>	<b>33</b>
<b>3.2 Específicos .....</b>	<b>33</b>
<b>4 MATERIAIS E MÉTODO .....</b>	<b>34</b>
<b>4.1 Tipo de estudo .....</b>	<b>34</b>
<b>4.2 Período e local do estudo.....</b>	<b>34</b>
<b>4.3 Amostra .....</b>	<b>34</b>
4.3.1 Critérios de inclusão .....	34
4.3.2 Critérios de exclusão.....	35
<b>4.4 Coleta dos dados .....</b>	<b>36</b>
4.4.1 Avaliação antropométrica .....	36
4.4.2 Avaliação clínica da pressão arterial .....	36
4.4.3 Análise da variabilidade da frequência cardíaca .....	37
4.4.4 Esquema de tratamento quimioterápico com doxorrubicina .....	38
<b>4.5 Análise estatística.....</b>	<b>38</b>

<b>4.6 Aspectos éticos .....</b>	<b>39</b>
<b>5 RESULTADOS .....</b>	<b>40</b>
<b>6 REFERÊNCIAS .....</b>	<b>43</b>
<b>7 ANEXOS .....</b>	<b>49</b>
<b>8 APÊNDICE .....</b>	<b>53</b>
<b>9 ARTIGO CIENTÍFICO.....</b>	<b>56</b>
9.1 Nome do periódico com sua classificação da WEBQUALIS da CAPES (A1,A2, B1, B2 ou B3) na área de Avaliação Medicina II .....	56
9.2 Normas editoriais/normas para autores .....	56
9.3 Artigo propriamente dito .....	67

## 1 INTRODUÇÃO

O câncer é uma doença crônico-degenerativa, que representa um conjunto de mais de 100 doenças, cuja problemática vem adquirindo relevância em países em desenvolvimento há aproximadamente quatro décadas, sendo caracterizado pelo crescimento desordenado de células que invadem os tecidos e órgãos, podendo espalhar-se para outras regiões do corpo (INCA, 2013).

Atualmente a mortalidade por câncer ocupa o segundo lugar no mundo, ficando atrás apenas das doenças cardiovasculares, atingindo pessoas de ambos os sexos e de todas as faixas etárias, o que se converte em um evidente problema de saúde pública mundial (UNITED NATIONS, 2013).

O aumento de causas de morte no cenário mundial por câncer ocorre em consequência do processo de transição demográfica, denominado “envelhecimento” da população, com redução da mortalidade por doenças infectocontagiosas e aumento da mortalidade por doenças crônico-degenerativas (CARVALHO et al., 2009; GORINI et al., 2010).

Nesse contexto é possível notar a elevada incidência de casos de câncer, pois no ano de 2012, houve 14,1 milhões de casos novos e um total de 8,2 milhões de mortes. Em 2030, projeta-se 75 milhões de pessoas com a doença, 27 milhões de casos novos e 17 milhões de mortes por neoplasias malignas no mundo (WHO, 2011).

No Brasil, o Instituto Nacional do Câncer (INCA), responsável por desenvolver e coordenar ações integradas na prevenção e controle do câncer no país estimou para os anos de 2014 e 2015, a ocorrência de aproximadamente 576 mil casos novos de câncer no país, sendo o mais incidente o de pele não melanoma, seguido pelos tumores de próstata e mama feminina. No Maranhão, para os mesmos anos, são esperados 7.120 neoplasias malignas, dentre as quais 570 casos novos de câncer de mama feminino, destes 250 na capital do estado (INCA, 2013).

Em relação aos diversos tipos de câncer, o carcinoma mamário é a neoplasia maligna mais prevalente e a principal causa de óbito por neoplasia na população feminina no mundo. Sua incidência global vem aumentando progressivamente, tanto nos países desenvolvidos quanto nos em desenvolvimento, com taxa anual em torno de 3,1% (FERLAY et al., 2010; FOROUZANFAR et al., 2011).

Em virtude do aumento na incidência de câncer de mama, os gastos para o seu controle e a importância na saúde pública é possível evidenciar que houve uma evolução na

terapêutica oncológica, o que resultou no aumento da sobrevivência das pacientes. Em decorrência disso, as doenças cardiovasculares são eventos cada vez mais frequentes, já que a quimioterapia tem alto potencial de cardiotoxicidade (RYAN et al., 2007; MONSUEZ et al., 2010).

No que concerne ao arsenal terapêutico para o tratamento do carcinoma mamário, a doxorrubicina (DOX) representa atualmente o quimioterápico mais utilizado, em razão da sua comprovada eficácia antineoplásica, entretanto têm efeito cardiotóxico dose-dependente e irreversível, podendo a cardiotoxicidade manifestar-se até 20 anos após a quimioterapia (MARTINS et al., 2011).

A doxorrubicina causa cardiotoxicidade por doses cumulativas, o que a torna responsável por uma considerável morbimortalidade em pacientes que realizam tratamento quimioterápico, sendo de fundamental relevância a detecção precoce e consequente monitoramento dos eventos adversos nas pacientes submetidas a protocolos com essa droga (ADÃO et al., 2013).

Várias estratégias têm sido empregadas para o acompanhamento desses eventos cardiológicos, dentre as quais a mensuração da Variabilidade da Frequência Cardíaca (VCF) como parâmetro simples e não invasivo, que permite avaliar o funcionamento do Sistema Nervoso Autônomo (SNA). Este método consiste na quantificação de ondas de baixas e altas frequências em intervalos R-R do eletrocardiograma, que são representativos de atividades simpática e parassimpática, respectivamente (VANDERLEI et al., 2009).

Por se tratar de uma medida que pode ser utilizada em condições fisiológicas e patológicas, a Variabilidade da Frequência Cardíaca vem sendo estudada há vários anos, onde os avanços nas pesquisas científicas pela compreensão de seus mecanismos e de sua utilidade clínica em doenças permitiram averiguar a função autonômica cardíaca em diversos processos patológicos, tais como a doença de Chagas, insuficiência cardíaca, pós-infarto do miocárdio, doença pulmonar obstrutiva e outros (NEVRUZ et al., 2007; JAVORKA et al., 2008).

Considerando a importância clínica e epidemiológica do tema e da perspectiva do aumento do número de casos de cardiotoxicidade em portadoras de carcinoma mamário submetidas a tratamento quimioterápico com doxorrubicina, o acompanhamento das pacientes por meio da avaliação da variabilidade da frequência cardíaca poderá prevenir comorbidades cardiovasculares, já que representa uma ferramenta importante que auxilia na descoberta de alterações no comportamento autonômico cardíaco.

Portanto, a detecção precoce dos efeitos cardiotóxicos no início ou no decorrer do tratamento, pode auxiliar na escolha de estratégias que possibilitem a redução do risco

cardiovascular. Considerando que no início do desenvolvimento das doenças cardíacas a maioria das pessoas é assintomática, a variabilidade da frequência cardíaca pode tornar-se grande aliada, por ser um método não invasivo, de fácil aplicação e alto grau de confiabilidade. Quando utilizada em portadoras de carcinoma mamário que fizeram uso de doxorrubicina, a variabilidade da frequência cardíaca permitirá detectar possíveis alterações cardíacas, direcionar o aprofundamento da investigação e tratamento dessas alterações, contribuindo assim na melhora do prognóstico.

## 2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

### 2.1 Carcinogênese

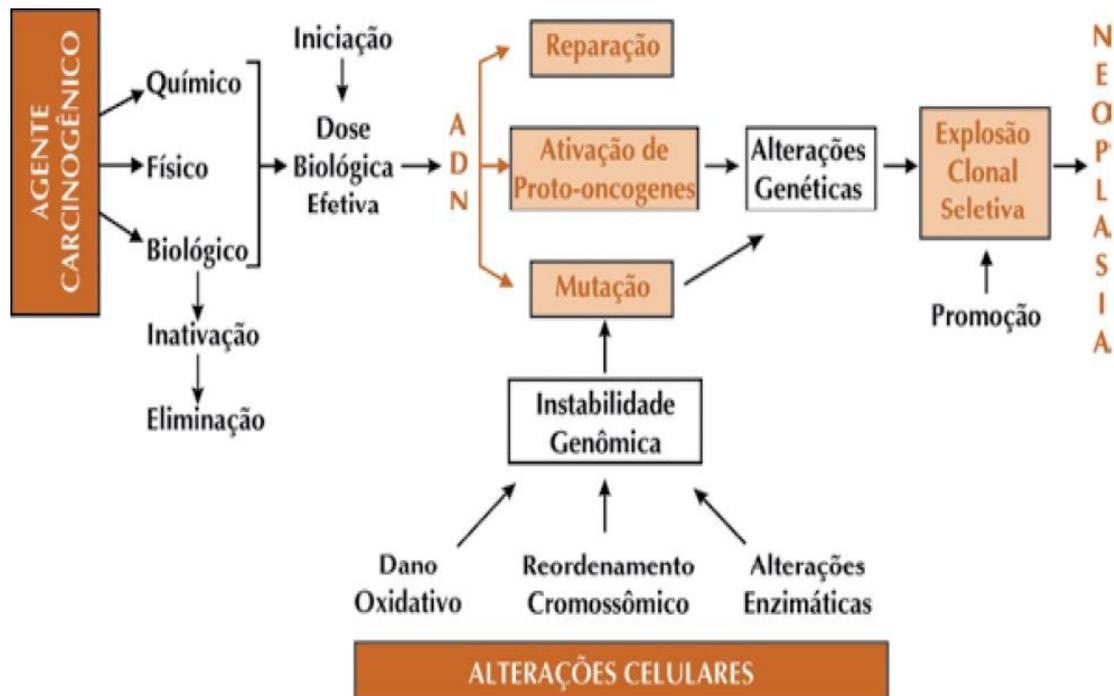
A palavra câncer significa “caranguejo” e origina-se do grego *karkinos* e do latim *câncer*. A relação simbólica decorre da semelhança entre a angiogênese de um tumor e as pernas do animal, e também pela sua agressividade, imprevisibilidade, invulnerabilidade e capacidade de aprisionamento (INCA, 2011).

A carcinogênese é um processo de natureza multifatorial e complexo, em que há uma forte associação entre fatores ambientais e comportamentais, onde estes têm contribuído para o aumento do risco de câncer há aproximadamente 200 anos. Isso indica que a maioria dos cânceres não é de origem hereditária e que os fatores de estilo de vida, tais como hábitos alimentares, sedentarismo, tabagismo, etilismo e infecções, têm uma profunda influência sobre o seu desenvolvimento (ELIZABETH *et al.*, 2009).

Contudo, a carcinogênese humana ainda não é um mecanismo totalmente compreendido, mas as principais teorias utilizam um modelo com duas etapas básicas, na qual a primeira etapa consistiria na alteração do material genético celular, decorrente de mutações, e a segunda seria caracterizada pela divisão da célula alterada e transmissão de seu material genético para as células filhas (SANTOS *et al.*, 2009).

Guyton e Hall (2011) referiram que o desenvolvimento do câncer decorre de falhas nos processos que induzem a divisão e controle do ciclo celular ou desequilíbrio no controle da apoptose. As alterações genéticas ocorrem em duas classes de genes reguladores do crescimento, que estão presentes em células normais: os proto-oncogenes, que promovem o crescimento e os genes supressores de tumor, que inibem o crescimento celular.

Em consequência, as alterações em ambos podem provocar o desenvolvimento tumoral, processo este que envolve três estágios: iniciação, promoção e progressão, como demonstra a Figura 1. Cada etapa pode ser influenciada por fatores exógenos, tais como agentes químicos, físicos, biológicos, entre outros, atuando como ativadores ou inibidores do processo. Esses agentes causam alterações no Ácido Desoxirribonucleico (DNA) através da ativação de proto-oncogenes e de mutações promotoras de danos oxidativos, reordenamento cromossômico e alterações enzimáticas que levam a uma explosão clonal seletiva, resultando em neoplasia (ALBERTS *et al.*, 2010).



**Figura 1** - Etapas da carcinogênese  
**Fonte:** Extraído de INCA (2002)

As principais anormalidades genéticas observadas no câncer incluem a expressão aumentada de proto-oncogenes, inativação de genes supressores de tumor, instabilidades cromossômicas, alterações nos genes de reparo do DNA e alterações epigenéticas. Estas podem resultar na expressão aumentada de oncogenes e/ou à inativação de genes supressores tumorais, o que resulta em alterações na cromatina nuclear (RODENHISER E MANN, 2006).

Os proto-oncogenes são importantes na regulação do crescimento e diferenciação celular durante o ciclo celular dos organismos eucariontes. Um proto-oncogene mutado transforma-se em um oncogene ao sofrer mutação, perdendo o seu controle normal na regulação do crescimento e divisão. Os oncogenes, por sua vez, são genes dominantes no nível celular, ou seja, mutações ocorridas neles são suficientes para causarem multiplicações desordenadas das células (BRASILEIRO FILHO, 2011).

Em contrapartida, os genes supressores retardam a progressão do ciclo, gerando o bloqueio da diferenciação ou induzindo a morte programada por apoptose. A baixa expressão de genes supressores tumorais acarreta na perda de bloqueio, desregulando o ciclo celular e o processo de apoptose (McCUSKER E GRANT-KELS, 2010).

Um aspecto importante a se considerar, é que a mutação em um único oncogene parece ser incapaz de produzir a transformação maligna e que células normais necessitam da interferência de mais de um oncogene ativado para sofrerem tal transformação (COSTANZA E CHEN, 2010).

## 2.2 Carcinoma mamário

### 2.2.1 Aspectos epidemiológicos

O aumento da incidência de carcinoma mamário nos últimos anos em países desenvolvidos e em desenvolvimento vem sendo responsável pela principal causa de mortalidade entre as mulheres na faixa etária de 40 a 59 anos de idade, sendo raro antes dos 35 anos. Todavia, nas últimas décadas houve um aumento em nível mundial da incidência dessa neoplasia inclusive em faixas etárias mais jovens (HADDAD, 2010; INCA, 2013).

Estimativas para os anos de 2014 e 2015 projetam mais de 57.120 novos casos desta neoplasia maligna, com risco estimado de 56,09 casos a cada 100.000 mulheres. Quando estratificada por regiões, a incidência pode atingir 71,18 e 70,98 novos casos em cada 100.000 mulheres nas regiões Sudeste e Sul, respectivamente, enquanto que nas regiões Centro-Oeste (51,30/100.000), Nordeste (36,74/100.000) e Norte (21,29/100.000) a incidência é relativamente menor (INCA, 2013).

Dentre os fatores desencadeantes que explicam o avanço das doenças crônico-degenerativas, em destaque o câncer, um deles relaciona-se ao crescente processo de globalização atrelado à industrialização. A transição da população das áreas rurais para urbanas culminou com o desenvolvimento de hábitos pouco saudáveis, levando, com isso, ao aumento do sedentarismo e dieta inadequada, com o consumo excessivo de alimentos industrializados, etilismo e tabagismo (EIU, 2009).

O Brasil insere-se nesse contexto devido às mudanças em seu perfil demográfico, decorrente do processo de industrialização, o que acabou levando ao êxodo populacional para as zonas urbanas. Com isso, mudanças no estilo de vida da população implicam em uma susceptibilidade maior aos fatores de risco próprios do mundo contemporâneo, resultando na crescente morbimortalidade de câncer no país (FUGITAL E GUALDA, 2006).

Outro aspecto de relevância no cenário brasileiro é a feminização da velhice, que se explica pela maior expectativa de vida das mulheres, atrelado ao fato de não haver demandas assistenciais específicas e integrais para este segmento populacional. Entretanto, tem sido crescente a incidência de câncer de mama especialmente nas regiões mais desenvolvidas, nas faixas etárias mais jovens e em populações de poder aquisitivo mais elevado (CARVALHO et al., 2009).

Por outro lado, a taxa de mortalidade relacionada a essa neoplasia é bastante diferente entre os países desenvolvidos e em desenvolvimento. Observa-se que nos países desenvolvidos a mortalidade reduziu nos últimos anos, entretanto, nos países em desenvolvimento, houve estabilidade ou até mesmo contínuo aumento, o que pode ser atribuído às diversidades das políticas de detecção precoce e dificuldades de acesso ao tratamento adequado nos países mais pobres (FREITAS JÚNIOR et al., 2012).

Comparando-se com o contexto mundial, há evidências científicas sobre o impacto do rastreamento na redução da mortalidade por câncer de mama. Somente nos Estado Unidos, houve uma queda de 30% na mortalidade pela doença desde 1990, quando foram iniciados os programas de rastreamento com mamografia. Portanto, investimentos tecnológicos em programas estruturados para a detecção precoce constitui uma estratégia importante no sentido de reverter esse cenário no Brasil e no mundo (LEE et al., 2010; FARMER et al., 2010).

### *2.2.2 Etiologia*

A etiologia do carcinoma mamário implica na associação de aspectos hereditários, ambientais e socioeconômicos, em virtude de mudanças nos aspectos reprodutivos da mulher. Como exemplos dessas mudanças, citam-se: a menarca precoce, nuliparidade, idade da primeira gestação acima dos 30 anos, anticoncepcionais orais, menopausa tardia e Terapia de Reposição Hormonal (TRH) pós-menopausa, etilismo, tabagismo e sedentarismo, fatores apontados como desencadeantes do desenvolvimento desse tipo de câncer (INCA, 2009; RUBIN et al., 2010).

O desenvolvimento do câncer de mama também está relacionado à obesidade. O excesso de peso favorece alterações fisiológicas, como a formação de radicais livres, ocasionando danos oxidativos e redução da capacidade de reparo do DNA, levando a alterações no equilíbrio hormonal endógeno e desenvolvimento de resistência à insulina, decorrente de um aumento da captação e da oxidação de ácidos graxos livres pelas células musculares e hepáticas para a obtenção de energia, afetando assim a capacidade de absorção e estoque de glicose ou glicogênio (RENEHAN et al., 2008).

As células de gordura são ativas na produção hormonal (principalmente estrógeno) pela maior expressão de aromatase e de fatores de crescimento, características que contribuem para acelerar a divisão e a reprodução celular, aumentando as chances de alguma replicação ser inadequada, originando uma célula maligna. A partir daí, estes hormônios adicionais

levam a uma rápida reprodução das células cancerígenas (WOLIN E CARSON E COLDITZ, 2010).

Em mulheres após a menopausa, elevadas concentrações de gordura e de insulina potencializam o risco de desenvolver, tanto câncer de mama quanto de endométrio, devido ao maior tempo de exposição ao estrógeno produzido pelos estoques de gordura. Diante do exposto, o tecido adiposo deve ser reconhecido como um tecido inflamatório, responsável pela produção de diversas citocinas associadas com a inibição de apoptose e a maior proliferação celular (KHANDEKAR E COHEN E SPIEGELMAN, 2011).

### *2.2.3 Aspectos clínico-patológicos*

A mama caracteriza-se como uma glândula com estrutura histológica que varia de acordo com o sexo, idade e o estado fisiológico. Mudanças hormonais em cada ciclo menstrual induzem a proliferação do epitélio mamário, enquanto que durante a gravidez ocorre um intenso processo de ramificação dos ductos e aumento do número de alvéolos, levando isso a uma intensa diferenciação e remodelamento em adultos (GUYTON E HALL, 2011).

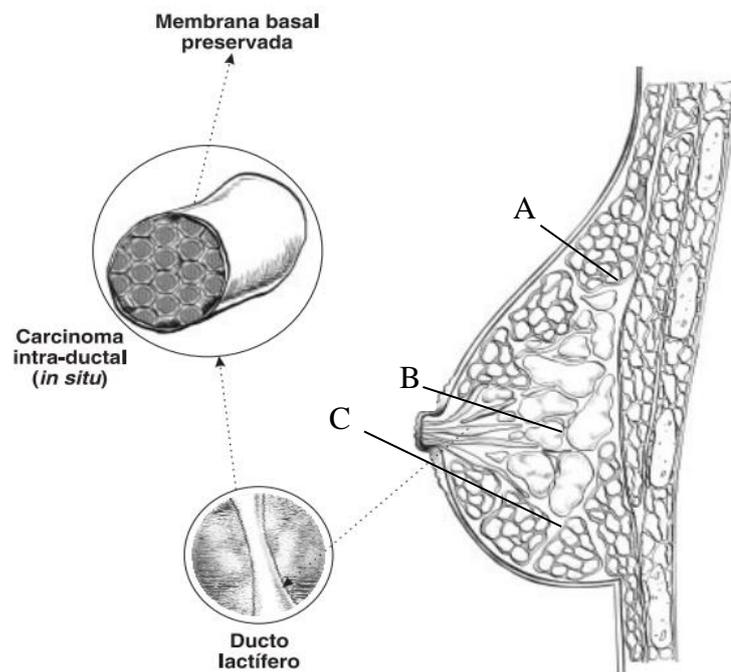
As glândulas mamárias são compostas por duas porções: a primeira, denominada parênquima, com função secretora, formado por 15 a 20 lobos, onde cada lobo subdivide-se em lóbulos que contém os ácinos ou alvéolos, os quais são revestidos internamente por células luminiais (secretoras), e externamente por uma camada de células denominadas mioepiteliais. A segunda porção é o estroma mamário, constituído por tecido conjuntivo, colágeno e tecido adiposo, cuja função é de sustentação do órgão (KUMAR et al., 2010).

A classificação histopatológica baseia-se no padrão arquitetural predominante e na semelhança do componente celular com os constituintes normais da mama. No tecido mamário maduro e funcional, as unidades funcionais - Unidades Ductolobulares Terminais (UDLTs), estão localizadas nas extremidades distais da ramificação do sistema ductal mamário e são constituídas por células epiteliais luminiais e mioepiteliais (diferenciadas) e células basais (indiferenciadas), sugerindo que estas últimas sejam células-tronco ou progenitoras (ALLRED, 2010).

Lakhani et al. (2012) apontam que os carcinomas da mama são muito variáveis e possuem inúmeras características que os classificam de acordo com cada elemento que compõe o tumor, sendo os principais: Carcinoma ductal, carcinoma lobular, carcinoma

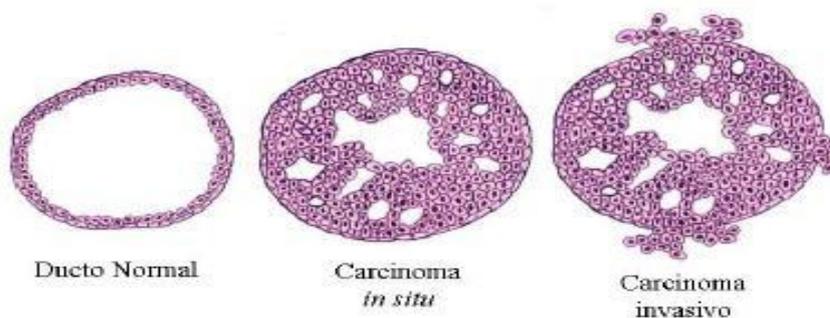
medular, carcinoma colóide (mucinoso) e carcinoma apócrino. Os carcinomas ductal e lobular são considerados os mais comuns.

O carcinoma ductal ocupa o primeiro lugar entre os tumores malignos da mama, sendo responsável por cerca de mais de 88% dos casos. Em geral, o tumor é sólido e unilateral, bem visível na mamografia e ultrassonografia. Pode ser subdividido em dois tipos que se distinguem: Carcinoma ductal in situ (Figura 2) que restringe-se aos ductos mamários sem haver penetração no tecido conjuntivo adjacente e carcinoma ductal invasor que rompe a membrana basal e se infiltra no tecido conjuntivo (Figura 3) (MASUDA, 2012).



**Figura 2** - Estrutura da Glândula Mamária. A - Tecido adiposo. B - Tecido glandular (lóbulos). C - Tecido de sustentação (fibroso).

**Fonte:** Extraído de INCA (2002)



**Figura 3** - Esquema de progressão tumoral em câncer de mama

**Fonte:** Extraído de INCA (2002)

Considera-se que o carcinoma Lobular corresponde a cerca de 3 a 15% dos casos de câncer da mama, sendo o mais frequente depois do carcinoma ductal. O nódulo é sólido e bem visível em diagnósticos por imagem, podendo acometer as duas mamas (bilateral), o que torna um pouco mais difícil o seu tratamento (MENET et al., 2008).

Embora seja consenso que a maioria dos carcinomas mamários se origine nas UDLTs, não se pode precisar qual dos tipos celulares é o alvo das mutações sucessivas que levam à carcinogênese mamária, uma vez que as características típicas das células epiteliais, mioepiteliais e basais se manifestam de forma variada e imprevisível nas neoplasias malignas da mama (WEIGELT et al., 2010).

O carcinoma ductal invasivo é considerado pouco diferenciado. Macroscopicamente, apresenta consistência dura, devido a extensa proliferação fibroblástica e produção de colágeno. As células formam cordões sólidos que infiltram difusamente o tecido mamário. Na periferia, o tumor é mal delimitado e sem cápsula, infiltrando o tecido adiposo e o tecido mamário pré-existente (VIEIRA et al., 2008).

Com relação ao comportamento, o perfil triplo-negativo é o que possui o comportamento clínico mais agressivo atualmente e vem sendo exaustivamente discutido. Encontrado em aproximadamente 11% dos carcinomas invasivos é definido como sendo negativo para os Receptores hormonais de estrogênio (RE) e Receptores Hormonais de Progesterona (RP) e para o Fator de Crescimento Epidermal Humano (HER2) (SANTOS et al., 2009; POTTER et al., 2009).

Com relação a disseminação tumoral do carcinoma mamário, os linfonodos axilares são os primeiros sítios de metástases. O envolvimento destes gânglios linfáticos representa um importante fator prognóstico porque revela, além da metástase local, uma probabilidade maior de desenvolvimento de metástases à distância, podendo atingir órgãos como ossos, fígado, pulmão e cérebro (VARGO-GOGOLA E ROSEN, 2007).

Citologicamente, as células cancerígenas revelam características de malignidade próprias de padrões glandulares, tais como hipercromatismo, aumento nuclear com distribuição irregular da cromatina, macronúcleolos e multinucleação (BIBBO E WILBUR, 2010).

Outros achados gerais também são evidenciados na microscopia, tais como tridimensionalidade nos grupos celulares, intensa celularidade em grupos ou em células isoladas, células de tamanhos variáveis, amoldadas com citoplasmas mal definidos, ausência de células mioepiteliais e diáteses tumorais (ZHAO et al., 2009).

### 2.2.4 Tratamento

A terapêutica do carcinoma mamário é realizada por uma equipe multidisciplinar, visando o tratamento integral da paciente. As condutas terapêuticas instituídas são: cirurgias conservadoras e/ou radicais, radioterapia complementar, quimioterapia e/ou hormonioterapia (PANOBIANCO et al., 2009).

Para a delimitação do tratamento é necessário estadiar a doença, sendo o sistema de classificação mais comum utilizado o Tumor, Nódulo e Metástase (TNM), desenvolvido pela União Internacional Contra o Câncer (UICC) e pelo *American Joint Committee on Cancer* (AJCC). O TNM analisa: o crescimento do tumor (T), a disseminação para os linfonodos da região (N) e a expansão para outros tecidos e órgãos à distância (M). Todas as categorias T, N e M têm estágios que variam de I a IV (INCA, 2011).

Ramos (2010) definiu que o estadiamento do câncer é um dos principais parâmetros para classificação de acordo com a extensão. O estágio normalmente reporta-se ao tamanho do tumor, a profundidade, a invasão de órgãos e linfonodos que tiveram metástase e se estes se espalharam para tecidos e órgãos. Os estágios são:

- Estágio I: tumores pequenos, localizados e sem expansão com diâmetro inferior a 2 cm, sem comprometimento de linfonodos;
- Estágio II: tumores com diâmetro superior a 2 cm e menor que 5 cm, com envolvimento de linfonodos.
- Estágio III: engloba tumores com diâmetro superior a 5 cm. Normalmente é avançado, e que pode ou não ter comprometido os linfonodos ou outros tecidos próximos à mama.
- Estágio IV: engloba tumores de qualquer dimensão, linfonodos comprometidos, encontra-se em metástase.

Com base nos fatores de prognóstico, tais como: tamanho do tumor, positivo ou negativo para receptores hormonais, ausência ou presença de linfonodos regionais infectados, potencial de metástase, grau e tipo histológico, estratégias de tratamento em conjunto com uma equipe multidisciplinar são preconizadas, onde o atraso no diagnóstico pode ser determinante na evolução da doença (TRUFELLI et al., 2008).

Dessa forma, a estratégia de tratamento é montada com base nos fatores supracitados e de acordo com o estadiamento e a histologia sinalizando os diferentes tipos de cirurgia. A intervenção cirúrgica tem como finalidade a retirada do órgão, podendo ser radical, com ou

sem reconstrução imediata ou conservadora, sendo esta indicada para pacientes em estágio inicial com ressecção de um segmento da mama (compreendendo setorectomia, tumorectomia com alargamento e quadrantectomia) e a radical, na qual há um comprometimento de grande parte da peça e faz-se necessária a retirada da mama e de linfonodos regionais ou sentinelas (CUPERTINO et al., 2008).

Na cirurgia conservadora é importante observar a presença de certo volume sadio para que se obtenha uma margem cirúrgica livre o suficiente de neoplasias, minimizando assim a chance de recorrência em função de uma retirada insuficiente. Já as cirurgias radicais são mais usuais quando não há possibilidade de se obter margens livres de tumoração, por esse motivo indica-se a mastectomia (TIEZZI, 2007; MARTA et al., 2011).

Outra estratégia de tratamento é a quimioterapia, método que consiste no tratamento sistêmico e utiliza compostos químicos denominados quimioterápicos no tratamento de doenças causadas por agentes biológicos. Se aplicada ao câncer, a quimioterapia é classificada como quimioterapia antineoplásica. O tipo mais eficaz é a poliquimioterapia, que pode ser feita com a aplicação de um ou mais quimioterápicos. A monoquimioterapia, ou seja, o uso de drogas isoladas mostrou-se ineficaz em induzir respostas completas ou parciais significativas, na maioria dos tumores, sendo atualmente de uso muito restrito (BRASIL, 2011).

A poliquimioterapia tem sido preconizada para a redução da taxa de progressão da doença e é, geralmente, oferecida às pacientes com maior risco de metástases, contudo é considerada agressiva devido aos inúmeros efeitos colaterais, tais como dor, queda de cabelo, náuseas, vômitos, mudanças de peso, depressão, alterações cognitivas, fadiga, ansiedade, severa aplasia medular, mucosites e toxicidade de órgãos como coração e pulmões (COSTA E CHAGAS, 2013).

De acordo com as suas finalidades, a quimioterapia é dividida em duas categorias: paliativa, cuja função é melhorar a sobrevivência das pacientes e minimizar os efeitos do câncer; curativa, usada para controlar e reduzir os avanços dos tumores malignos (INCA, 2011). Dependendo do estadiamento a mesma poderá ser classificada como:

- Neo-adjuvante: tem como objetivo a redução tumoral, possibilitando uma cirurgia e posterior tratamento local adequado;
- Adjuvante: usada após outra modalidade de tratamento, objetivando matar qualquer célula residual e circulante, reduzindo as chances de metástases;
- Paliativa: usada em pacientes com metástases diagnosticadas ou com recidiva, em que a possibilidade de cura é remota.

Outro recurso terapêutico largamente utilizado no carcinoma mamário é a radioterapia, que objetiva a destruição das células tumorais remanescentes ou visualizando a diminuição do tumor antes da cirurgia, através de feixes de radiação ionizante. A radiação origina elétrons ionizantes que por meio da interação com o tecido causa efeitos químicos, afetando a capacidade de reprodução e inativação das células malignas. A recomendação para a aplicação da radioterapia tem como objetivo diminuir o risco de metástase em pacientes com alto risco de recidiva (INCA, 2011).

A hormonioterapia, por sua vez, tem ação sistêmica, e sabe-se que metade dos tumores mamários tem dependência hormonal. Esta dependência é determinada pela dosagem dos receptores hormonais de estrógeno e progesterona. Esse tratamento independe do tamanho do tumor e presença de linfonodos (BRASIL, 2011).

Dentre os principais efeitos adversos ocasionados pelos tratamentos oncológicos, principalmente decorrentes da quimioterapia antineoplásica, destacam-se: toxicidades hematológicas, gastrointestinais, pulmonares, cardíacas, hepáticas, neurológicas, renais, vesicais, dermatológicas, disfunções reprodutivas, alterações metabólicas, reações alérgicas e fadiga (ANDRADE; SAWADA; BARICHELLO, 2013).

### **2.3 Alterações cardiovasculares em portadoras de carcinoma mamário**

A mortalidade por câncer hoje no Brasil só é superada pelas doenças cardiovasculares, acompanhando o panorama mundial. Neste contexto, devido aos avanços nos tratamentos oncológicos, que conferem uma maior sobrevida aos pacientes, vêm se observando um aumento no número de casos de doenças cardiovasculares. Todavia, não se pode deixar de acompanhar a cardiotoxicidade que é a maior responsável pelos problemas cardíacos (EWER et al., 2010).

Infelizmente ainda muitas mulheres são diagnosticadas com carcinoma mamário tardiamente, nos estádios III e IV, gerando a necessidade de serem introduzidos esquemas terapêuticos mais agressivos, aumentando os efeitos adversos oriundos desses tratamentos (FERNANDES et al., 2010).

Em função da inserção de protocolos terapêuticos combinados para o tratamento do carcinoma mamário, dentre os principais efeitos adversos dos quimioterápicos no sistema cardiovascular, destaca-se, pela sua maior frequência e gravidade, a agressão miocárdica com disfunção ventricular que pode levar a insuficiência cardíaca congestiva até a morte. É válido ressaltar que a insuficiência cardíaca tem pior prognóstico que muitas neoplasias e pode

comprometer seriamente a evolução das pacientes em tratamento de neoplasias malignas da mama (SÁ et al., 2009; YEH E BICKFORD, 2009).

Como um dos efeitos adversos mais significativos do tratamento oncológico, encontra-se a cardiotoxicidade, sendo esta definida de forma simples como a toxicidade que afeta o coração. Nas últimas duas décadas, as definições de cardiotoxicidade dos ensaios clínicos de oncologia são baseadas nas medidas da Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo (FEVE). Albini et al. (2009) definem cardiotoxicidade segundo a FEVE em:

- Grau I: redução assintomática da FEVE entre 10% e 20%;
- Grau II: redução da FEVE abaixo de 20% ou abaixo do normal;
- Grau III: insuficiência cardíaca sintomática.

A cardiotoxicidade pode apresentar-se de forma aguda ou crônica. A primeira pode ser observada no início do tratamento e até 14 dias após o término do mesmo. Já a crônica, baseando-se no período de aparecimento dos sintomas pode ser diferenciada em dois tipos: no primeiro o início dos sintomas clínicos pode se manifestar dentro de um ano após o término da quimioterapia e o segundo ocorre geralmente após um ano do término do tratamento (DOLCI et al., 2008).

Entretanto, ambas podem ser evidenciadas pelo Eletrocardiograma (ECG), porém métodos como este têm sido pouco explorados para a determinação de toxicidade cardiovascular no carcinoma mamário, o que dificulta estabelecer a sua real incidência ao longo do tempo (SÁ et al., 2009).

### *2.3.1 Efeitos da doxorubicina sobre o aparelho cardiovascular*

A Doxorubicina (DOX) representa uma das drogas mais ativas na prática oncológica desde a década de 1960, sendo de uso corrente em oncologia humana no tratamento de várias neoplasias malignas, especialmente tumores sólidos, leucemias e linfomas, inclusive em crianças (SÁ et al., 2009).

Atualmente, a doxorubicina configura entre os mais importantes quimioterápicos utilizados no tratamento adjuvante do carcinoma mamário, com a finalidade de diminuir o risco de recorrência local após a ressecção do tumor maligno, reduzir o risco de metástases e aumentar a sobrevida das pacientes. A regressão tumoral é expressiva no uso isolado do fármaco e significativamente maior quando combinado a outros agentes antineoplásicos.

Entretanto, possui valor clínico limitado em função de sua cardiotoxicidade pela dose acumulada (RASCHI et al., 2010).

O cloridrato de doxorubicina é um antibiótico glicosídico, pertencente ao grupo das Antraciclinas (ANT) e isolado a partir de culturas de *Streptomyces peucetius*, variante *caesius*. Para atingir seu objetivo como quimioterápico, a ação farmacológica da doxorubicina ocorre por diversos mecanismos, incluindo intercalação com o DNA da célula, levando a inibição da síntese proteica, e reações de oxidação e redução, com formação de radicais livre altamente reativos em tecidos normais e malignos (SAWYER et al., 2010).

Por outro lado, a intercalação da molécula do fármaco na dupla hélice interfere com a atividade enzimática da topoisomerase II, promovendo quebras irreparáveis do DNA. A doxorubicina também se liga às membranas celulares, interagindo com os mecanismos de transporte, alterando as suas funções (MARTINS et al., 2011).

Em relação à farmacocinética, a doxorubicina é rapidamente eliminada do sangue e distribuída nos tecidos, mas não é absorvida pelo trato gastrintestinal. Seu metabolismo ocorre principalmente pelo fígado e, por isso pode induzir hepatotoxicidade. A principal via de eliminação ocorre pela excreção biliar, fezes e, em menor quantidade pela urina (BRUNTON et al., 2007).

Clinicamente, a doxorubicina tem sido cada vez mais usada com êxito para produzir regressão em tumores malignos da mama, porém o seu efeito cardiotóxico está associado à sua concentração sérica, com a ocorrência de degeneração miocárdica progressiva em humanos quando a dose excede  $250\text{mg/m}^2$ . Quando a dose excede  $400\text{mg/m}^2$  de superfície corpórea já é possível detectar danos permanentes ao miocárdico, caracterizado por apoptose dos miócitos, resultando em fibrose e perda da função cardíaca. Daí a classificação em agente tipo I, devido a irreversibilidade das lesões (BARRET-LEE et al., 2009).

Wells e Lenihan (2010) classificaram os efeitos cardiotóxicos das antraciclinas cronologicamente em:

- Agudo: ocorre durante ou imediatamente após a administração da droga, principalmente quando aplicada em velocidade rápida, e envolve vasodilatação, hipotensão e arritmias;
- Subagudo: é incomum e se manifesta dias após o término da quimioterapia, seguida de pericardite e/ou miocardite;
- Crônico: se desenvolve semanas ou meses após o término do tratamento e caracteriza-se por Cardiomiopatia Dilatada (CMD) com desenvolvimento subsequente de disfunção contrátil e Insuficiência Cardíaca Congestiva (ICC);

- Tardio: se assemelha à fase crônica, podendo ocorrer até 20 anos após o término do tratamento.

Pelo exposto, a cardiotoxicidade da doxorubicina no carcinoma mamário está relacionada à lesão miocárdica e à dose utilizada, baseando-se no tipo de alteração histopatológica e na evolução clínica descrita nas pacientes acometidas. (ZAMBELLI et al., 2010).

## **2.4 Regulação da função cardíaca**

### *2.4.1 Papel do sistema nervoso autônomo na modulação do coração*

O aparelho cardiovascular sofre influência direta e reguladora do Sistema Nervoso Autônomo (SNA) que desempenha um importante papel, sendo crucial para que o sistema cardiovascular tenha um bom funcionamento. O sistema nervoso autônomo divide-se em dois componentes distintos, o simpático e o parassimpático (vagal), que atuam diretamente no coração, estimulando ou inibindo sua atividade (WICHI et al., 2009).

O funcionamento do sistema cardíaco é regulado principalmente pela modulação do sistema nervoso autônomo. Os componentes simpáticos e parassimpáticos do sistema nervoso central atuam na maioria das vezes de forma antagonista. No coração, o simpático acelera o ritmo cardíaco, enquanto o parassimpático, por outro lado, determina diminuição do ritmo cardíaco. Além disso, o simpático promove vasoconstrição dos vasos sanguíneos, enquanto que o parassimpático determina pouca ou nenhuma ação nos vasos (YI et al., 2010).

A modulação simpática e parassimpática cardíaca é influenciada por informações dos barorreceptores, quimiorreceptores, sistema respiratório, vasomotor, termorregulador e sistema renina-angiotensina-aldosterona. Portanto, os batimentos e oscilações cardíacas não funcionam de forma regular, mas decorrem em função de uma complexa interação, resultando numa significativa variabilidade da frequência cardíaca (GUYTON E HALL, 2011).

O sistema simpático exerce um nítido efeito arritmogênico, cabendo ao parassimpático uma ação inversa, protetora. A maioria das alterações cardiovasculares acompanha-se momentaneamente de um aumento da atividade simpática cardíaca. Uma vez que o sistema nervoso autônomo (SNA) desempenha um papel importante na regulação dos processos fisiológicos do organismo humano, tanto em condições normais quanto patológicas, torna-se possível que a análise do perfil autonômico cardíaco por meio da análise da variabilidade da

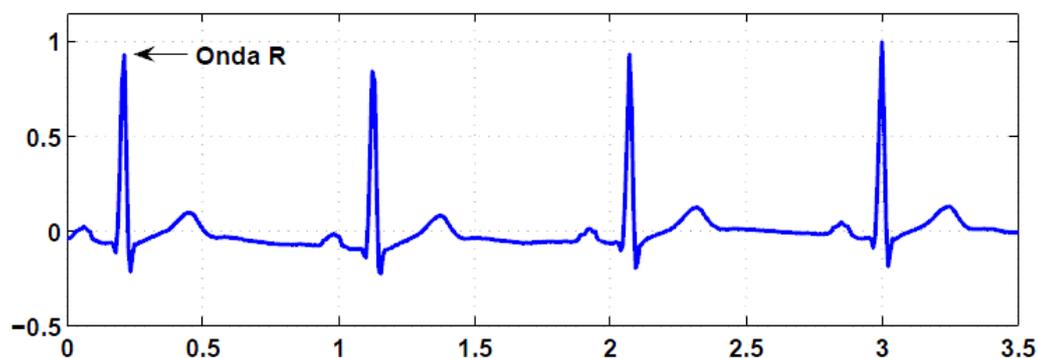
frequência cardíaca (VFC) represente um parâmetro importante para a determinação de riscos cardíacos em vários processos patológicos (SLOAN et al., 2009).

#### 2.4.2 Variabilidade da frequência cardíaca para avaliação do risco cardiovascular

O coração, principal órgão do sistema cardiovascular é mantido por um conjunto de eventos cardíacos, denominado ciclo cardíaco que ocorre entre o início de um batimento até o início do próximo e consiste no período de relaxamento (diástole) e período de contração, (sístole). Todavia, o coração não é um metrônomo, uma vez que os batimentos cardíacos não apresentam a regularidade de um relógio (GUYTON E HALL, 2011).

Dessa forma, alterações na frequência cardíaca (FC), definidas como variabilidade da frequência cardíaca (VFC) são normais e esperadas em indivíduos considerados saudáveis, indicando a habilidade do coração em responder aos múltiplos estímulos tanto fisiológicos quanto ambientais, bem como em compensar desordens induzidas por diversos processos patológicos (YILDIRIR, et al., 2006).

A variabilidade da frequência cardíaca é uma medida de avaliação não invasiva e simples que pode ser definida como a duração do ciclo cardíaco, mensurada pelo tempo transcorrido entre duas ondas R consecutivas do eletrocardiograma onde esta unidade é denominada de intervalo R-R, não é constante, ocasionando uma variação entre os intervalos R-R sucessivos. A Figura 4 mostra o tacograma de frequência, como representação gráfica do eletrocardiograma (ECG) obtido a partir dos intervalos R-R (VANDERLEI et al., 2009).



**Figura 4** - Tacograma que representa as variações dos intervalos R-R consecutivos em função do número de intervalos considerados

**Fonte:** Extraído de Rajendra et al. (2006)

A análise da variabilidade de sinais cardiovasculares é suscetível de variadas aplicações clínicas, uma vez que avalia a integridade do sistema cardiovascular e serve como uma janela para a caracterização do sistema nervoso autônomo, sendo uma valiosa ferramenta no diagnóstico durante o tratamento de complicações cardiovasculares (BUCCELLETTI et al., 2009).

A variabilidade da frequência cardíaca reflete, portanto, a atividade do SNA a partir da modulação simpática e parassimpática proveniente do nódulo sinoatrial do coração. Assim, um coração normal com um SNA normal apresenta variações fisiológicas geradas a partir dos ciclos cardíacos que refletem o equilíbrio simpátovagal, resultando em um sinal de variabilidade normal. Entretanto, em um coração que sofre alguma cardiopatia haverá mudanças no controle da regulação neural que contribuirão para o desequilíbrio simpátovagal, e, conseqüentemente na diminuição da variabilidade da frequência cardíaca (VANDERLEI et al. 2009).

Mudanças nos padrões da variabilidade da frequência cardíaca fornecem um indicador sensível e antecipado de comprometimentos na saúde. Alta variabilidade é sinal de boa adaptação, caracterizando um indivíduo saudável com mecanismos autonômicos eficientes. Inversamente, baixa variabilidade indica uma adaptação anormal e insuficiente do SNA, o que pode significar a presença de mau funcionamento fisiológico no indivíduo (MARÃES, 2010).

#### *2.4.3 Parâmetros utilizados na análise da variabilidade da frequência cardíaca*

Os métodos de análise da variabilidade da frequência cardíaca podem ser obtidos através de métodos lineares e não lineares. Em 1996, Task Force of ESC and Naspe (1996) definiu e estabeleceu medidas padronizadas tanto para a interpretação fisiológica quanto para o uso clínico da variabilidade da frequência cardíaca (LAHIRI et al., 2008).

O método linear é dividido em dois tipos: análise do domínio do tempo (DT), através de índices estatísticos extraídos das variações temporais dos ciclos (expressos normalmente em ms) ou dos percentuais de flutuação observados em ciclos adjacentes (%), e domínio da frequência (DF), que define e separa, por meio da análise espectral, as diversas respostas de frequência (Hz) observadas nas variações das séries temporais de intervalo R-R (BILCHICK E BERGER, 2006).

As variáveis no domínio do tempo que determinam a variabilidade da frequência cardíaca podem ser calculadas diretamente a partir de intervalos R-R como SDRR e SDRR<sub>i</sub>, ou basear-se nas diferenças entre ciclos adjacentes, como os índices RMSSD e PNN50. Os

valores SDRR, SDARR e SDRRi são obtidos a partir de registros de longa duração e representam as atividades de ambos os ramos simpático e parassimpático. Já os índices RMSSD e PNN50 representam a atividade parassimpática (PIMENTEL et al., 2009).

Para a determinação dos parâmetros da variabilidade da frequência cardíaca, os mesmos podem ser calculados em segmentos pequenos do eletrocardiograma, como minutos ou horas. Marães (2010) subdivide os índices do domínio de tempo em dois tipos:

- Curta Duração: Representam alterações rápidas da frequência cardíaca, como desvio padrão das diferenças batimento a batimento dos intervalos R-R.
- Longa Duração: Índices de flutuações lentas (menores de 6 por minuto), como as diferenças entre o máximo e o mínimo intervalo R-R.

No domínio do tempo os índices estatísticos são determinados por meio dos intervalos R-R em qualquer ponto do tempo, sendo eles:

- R-R: média dos intervalos R-R normais.
- SDRR: desvio padrão dos intervalos R-R normais gravados em um intervalo de tempo (ms);
- SDRRi: média dos desvios padrão dos intervalos R-R normais calculados em intervalos de 5 min.
- SDARR: desvio padrão das médias dos intervalos R-R normais, no intervalo de tempo, a cada 5 minutos (ms);
- RMSSD: raiz quadrada da média da soma das diferenças entre intervalos R-R normais adjacentes ao quadrado, num intervalo de tempo (ms).
- PNN50: percentagem da diferença entre intervalos R-R normais adjacentes que excedam 50 ms.

A análise no domínio da frequência, por sua vez, decompõe a variabilidade da frequência cardíaca através da densidade do espectro em componentes oscilatórias fundamentais (NOVAIS et al., 2004):

- HF: banda de alta frequência (*high frequency*), com amplitudes de 0,15 a 0,40 Hz, correspondendo à modulação respiratória e também serve de indicador de influência partilhada com predomínio vagal;
- LF: baixa frequência (*low frequency*), com amplitudes 0,04 a 0,15 Hz, reflete a atividade vagal e componente simpático, com predominância deste último;
- VLF: frequência muito baixa (*very low frequency*), associada ao sistema renina-angiotensina-aldosterona, termorregulação e tônus vasomotor periférico;

- LF/HF: razão entre baixa e alta frequência reflete alterações relativas e absolutas entre componente simpático/parassimpático do sistema nervoso autónomo, caracterizado pelo balanço simpático/vagal cardíaco.

A relação entre LF/HF é calculada para se obter uma medida que relacione as atividades simpática e parassimpática que apresenta valor médio normal em  $LF/HF < 1,5$ . Qualquer valor de LF/HF mais alto que o normal associa-se com ativação simpática (BILCHICK E BERGER, 2006).

Os valores das bandas de frequência são normalmente expressos em valores absolutos ( $ms^2$ ). Os componentes LF e HF podem ser também expressos em unidades normalizadas obtidas através da divisão de cada componente pelo poder espectral total subtraído do componente VLF, sendo o resultado multiplicado por 100 (TASK FORCE, 1996).

Na variabilidade de intervalos R-R as altas frequências traduzem o funcionamento do sistema parassimpático, ao passo que a variabilidade a baixas frequências refletem a influência de ambos os sistemas simpático e parassimpático no coração. Dessa forma, a variabilidade de intervalos R-R é um forte indicador de prognóstico para o desenvolvimento de doenças cardíacas na população em geral (SLOAN et al., 2009).

## **3 OBJETIVOS**

### **3.1 Geral**

Avaliar a variabilidade da frequência cardíaca em portadoras de carcinoma mamário submetidas à quimioterapia com doxorrubicina.

### **3.2 Específicos**

Caracterizar as variáveis clínicodemográficas: idade, índice de massa corpórea e a pressão arterial nos grupos experimental e controle;

Expressar os índices da variabilidade da frequência cardíaca em cada grupo;

Comparar a relação entre os parâmetros da variabilidade da frequência cardíaca entre os grupos;

Identificar se há alterações da variabilidade da frequência cardíaca no grupo experimental;

Analisar o esquema terapêutico de utilização da doxorrubicina na quimioterapia do grupo experimental.

## 4 MATERIAIS E MÉTODOS

### 4.1 Tipo de estudo

Estudo analítico e transversal, que compõe parte de um estudo maior intitulado “Benefícios do Exercício Físico em Portadoras de Câncer de Mama”.

### 4.2 Período e local do estudo

Realizado no Instituto Maranhense de Oncologia, Hospital Aldenora Bello (IMOAB), no período de março a agosto de 2014. O IMOAB é um centro de alta complexidade oncológica, considerado hospital de referência oncológica no Estado do Maranhão.

### 4.3 Amostra

Foi utilizada uma amostra de conveniência constituída por 24 participantes do sexo feminino, divididas em dois grupos: o primeiro denominado Grupo Experimental (GE), composto por 12 mulheres portadoras de carcinoma mamário em tratamento no IMOAB, e o segundo denominado Grupo Controle (GC), composto por 12 mulheres sem carcinoma mamário.

#### 4.3.1 Critérios de inclusão

Foram incluídos no GE participantes com as seguintes características:

- Faixa etária entre 35 a 59 anos;
- Sedentárias, a fim de minimizar possíveis interferências do nível de atividade física nos resultados;
- Diagnóstico de carcinoma mamário com estadiamento oncológico, variando de I a III;
- Tipo tumoral HER 2 triplo negativo;
- Submetidas à cirurgia radical (10 pacientes) ou conservadora (2 pacientes);
- Realizando ou que realizaram quimioterapia com doxorrubicina;

Foram incluídos no GC sujeitos com as seguintes características:

- Faixa etária entre 35 a 59 anos;

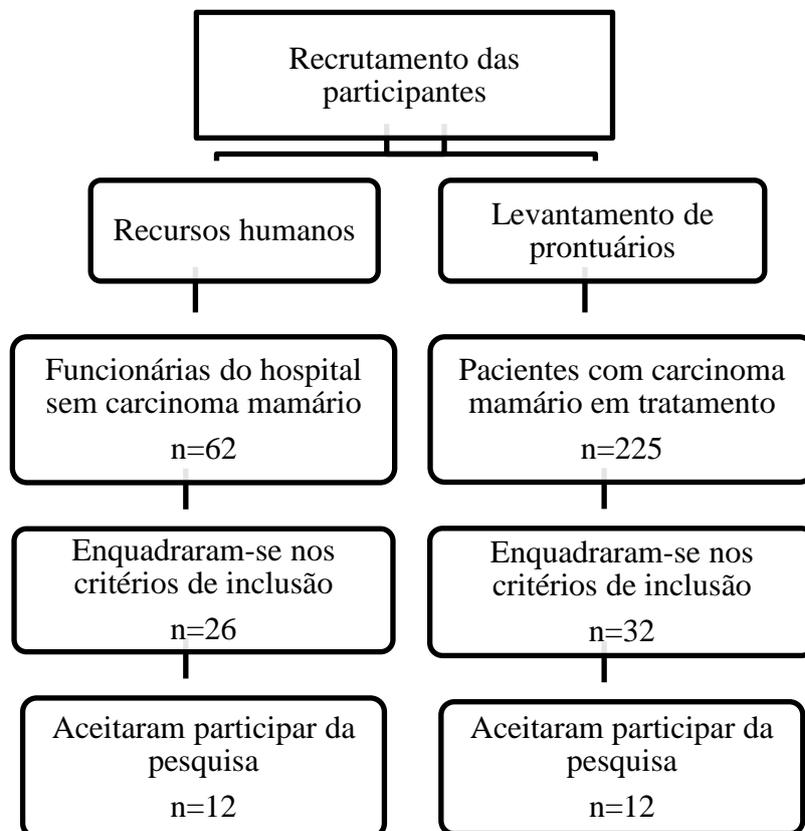
- Sem diagnóstico de carcinoma mamário;
- Sedentárias.

#### 4.3.2 Critérios de exclusão

Foram adotados como critérios de exclusão os seguintes aspectos:

- Indivíduos do gênero masculino;
- Idade inferior ou superior à faixa etária estabelecida;
- Estadiamento avançado em estágio final ou nível IV;
- Portadoras de outro tipo de neoplasia maligna;
- Portadoras de Diabetes *mellitus* (DM), doenças cardíacas, neurológicas e psiquiátricas;
- Gestantes;
- Praticantes de exercícios físicos de forma regular e sistemática;
- Participantes que não realizaram quimioterapia com doxorrubicina;
- Sujeitos que se recusaram a participar da pesquisa.

As participantes foram recrutadas, de acordo com o fluxograma abaixo:



**Figura 5** - Distribuição amostral e seleção dos casos.

## 4.4 Coleta de dados

A avaliação constituiu-se de anamnese e exame físico para a obtenção de dados referentes à avaliação antropométrica e clínica da pressão arterial, análise da variabilidade da frequência cardíaca e o esquema do tratamento quimioterápico.

### 4.4.1 Avaliação antropométrica

Na avaliação antropométrica realizou-se a medida de massa corporal total (Kg), utilizando-se uma balança antropométrica digital Balmak<sup>®</sup>, modelo BK-F, na escala quilograma (peso máximo de 300kg), com régua antropométrica retrátil, medindo 2m e graduação de 0,5cm. A estatura foi mensurada em posição ortostática, onde as participantes foram orientadas a trajarem roupas leves, sem sapatos e permaneceram com a face voltada para frente, com o olhar na direção do horizonte, membros superiores ao longo do corpo e inferiores unidos sobre a balança, para a distribuição do peso igualmente sobre as duas pernas.

Foi realizada a identificação do Índice de Massa Corporal (IMC), com base na massa corporal e na estatura obtidos (CHARRO, 2010).

### 4.4.2 Avaliação clínica da pressão arterial

O procedimento utilizado para a realização da medida correta da pressão arterial (PA) seguiu as recomendações da Sociedade Brasileira de Hipertensão (SBH, 2010). Para tanto, utilizou-se um esfigmomanômetro de coluna de mercúrio convencional, modelo BD<sup>®</sup>.

Primeiramente foi utilizada a técnica em dois tempos. Através do método palpatório, visando assegurar um nível adequado de inflação antes da medição auscultatória, evitando, principalmente a hiperinflação nas participantes com pressão arterial muito baixa.

Durante o procedimento, as participantes foram orientadas a permanecerem em silêncio com as pernas descruzadas, pés apoiados no chão, dorso recostado na cadeira e relaxado. Em seguida foi retirada a roupa do braço onde seria feita a medida e o manguito posicionado na altura do coração (nível do ponto médio do esterno ou 4º espaço intercostal), apoiado, com a palma da mão voltada para cima e cotovelo ligeiramente fletido. Nas participantes que realizaram cirurgia radical o manguito foi posicionado no braço oposto ao da mastectomia.

Após esse preparo, foi realizada a medida em dois tempos para uma estimativa palpatória da pressão sistólica (primeiro tempo) e a determinação auscultatória da PA (segundo tempo). No primeiro tempo posicionou-se o manguito 2 a 3 cm acima da fossa cubital, sem deixar folgas, centralizando o meio da parte compressiva do manguito sobre a artéria braquial; A fim de se estimar o nível da pressão sistólica, palpou-se o pulso radial, inflando o manguito até o seu desaparecimento. Determinou-se o valor no manômetro e somou-se a esse valor obtido 30mmHg.

O segundo tempo, consistiu em palpar a artéria braquial na fossa cubital, posicionando a campânula do estetoscópio sem compressão excessiva e inflando rapidamente até o nível estimado pelo método palpatório. Em seguida, procedeu-se a deflação lentamente determinando-se a pressão arterial sistólica (PAS) na ausculta do primeiro som (fase I de Korotkoff), que é um som fraco seguido de batidas regulares até o desaparecimento do som, determinando-se a pressão arterial diastólica (PAD) (fase V de Korotkoff), depois procedeu-se a deflação rápida e completa, com a retirada do manguito e anotação dos resultados.

#### *4.4.3 Análise da variabilidade da frequência cardíaca*

Para o registro da variabilidade da frequência cardíaca foi utilizado um eletrocardiograma de 12 derivações WinCardio 6.1.1 com uma frequência amostral do sinal ECG de 600 Hz (Micromed Biotecnologia Ltda), onde foram registrados momento a momento os intervalos R-R durante o período de repouso. As participantes permaneceram deitadas em repouso na posição supina, por um período de 10 minutos, evitando conversar com os avaliadores. Em seguida o eletrocardiograma foi monitorado por 15 minutos (TASK FORCE, 1996).

Ao final do exame a série de intervalos R-R foi extraída em formato .txt do próprio software de análise do Wincardio<sup>®</sup>, possibilitando uma análise da variabilidade do Intervalo R-R nos domínios do tempo e da frequência.

Os Exames obtidos foram transferidos em formato de texto e analisados em software específico, Kubios HRV 2.0 for Windows (*Biosignal Analysis and Medical Imaging Group, Kuopio, Finlândia*) conforme recomendado pela *Task Force of the European Society of Cardiology e North American Society of Pacing and Electrophysiology* (1996), no qual foi processado o sinal ECG para obtenção das variáveis referentes à variabilidade da frequência cardíaca nos domínios do tempo e da frequência. No domínio do tempo as variáveis

analisadas foram: SDRR (desvio padrão do intervalo R-R) e RMSSD (raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos R-R normais adjacentes), expresso em ms.

A análise dos dados da variabilidade da frequência cardíaca no domínio da frequência foi realizada pela Transformada Rápida de Fourier (FFT) em trechos de 5 minutos, com interpolação de 4Hz. As bandas de interesse foram as de baixa frequência ou LF (0.04 a 0.15 Hz, refere-se predominantemente a modulação simpática) e alta frequência ou HF (0.15 a 0.40 Hz refere-se à modulação parassimpática). Ainda, realizou-se a razão entre LF e HF (LF/HF) para avaliar o balanço autonômico.

#### 4.4.4 Esquema de tratamento quimioterápico com doxorrubicina

Todas as pacientes do grupo experimental foram tratadas com doxorrubicina. Os dados referentes ao tratamento quimioterápico foram obtidos dos prontuários das pacientes arquivados no Setor de arquivos do Hospital Aldenora Bello (IMOAB). Cada paciente recebeu a administração de 8 ciclos de quimioterapia AC: doxorrubicina (A) 60 mg/m<sup>2</sup> EV e ciclofosfamida (C) 600 mg/m<sup>2</sup> EV a cada 21 dias. A DOX foi administrada pela via endovenosa (bolus) no intervalo de concentração de 60 a 95mg/m<sup>2</sup>. Para se estabelecer a dose individual de cada paciente, utilizou-se o cálculo da área da superfície corporal, *Body Surface Area* (BSA), calculada pela raiz quadrada da massa corporal (Kg) multiplicada pela estatura (cm) e o resultado dividido por 3600 (MOSTELLER, 1987).

A técnica de administração consistiu na diluição da doxorrubicina em soro fisiológico 0,9% e aplicada intravenosamente em bolus durante 10 minutos. A aplicação é preconizada na farmacologia com o objetivo de aumentar rapidamente a sua concentração no sangue para um nível eficaz e devido à característica vesicante do fármaco.

#### 4.5 Análise estatística

Os dados obtidos foram avaliados pelo programa *BioEstat*<sup>®</sup> 5.0. Inicialmente foram feitas as análises da estatística descritiva, ou seja, tabelas das variáveis analisadas, estimativa de média e desvio padrão. Posteriormente, a normalidade da distribuição dos dados foi verificada utilizando-se o teste Shapiro-Wilk e teste *t* de *student* independente. Os dados foram expressos como média e desvios padrão. O nível de significância adotado em todos os

tratamentos foi de  $\alpha = 0,05$ , ou seja, considerou-se como diferença estatisticamente significativa  $p < 0,05$  entre os dados comparados.

#### **4.6 Aspectos éticos**

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Federal do Maranhão (UFMA), sob o Parecer Consubstanciado número 545.547 (ANEXO I), em cumprimento aos requisitos exigidos pela Resolução nº 466/12, do Conselho Nacional de Saúde (CNS/MS). O IMOAB estando ciente dos termos da referida Resolução autorizou a realização do estudo em suas dependências (ANEXO II). O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (APÊNDICE I) foi apresentado às participantes e, após assinatura deu-se início a pesquisa.

## 5 RESULTADOS

As características clínicodemográficas são apresentadas na Tabela 1. Não foram encontradas diferenças significativas das variáveis analisadas entre o grupo controle e o grupo experimental. A faixa etária das mulheres de ambos os grupos foi próxima (GC: 41,67±8,26 e GE: 48,42±8,26). As 12 participantes do GE estavam na faixa etária entre 35 a 59 anos, sendo que destas, 66,7% tinham entre 50 a 59 anos de idade e 33,3% tinham 40 anos ou menos.

Com relação ao IMC ambos os grupos apresentaram sobrepeso (GC: 28,09 ± 6,14 e GE: 25,17 ± 3,46) e todas as participantes eram normotensas, com valores encontrados para a pressão arterial sistólica (GC: 115,0 ± 9,04 e GE: 117,08 ± 15,98) e diastólica (GC: 75,83 ± 6,69 e GE: 72,25 ± 7,68).

**Tabela 1** - Perfil clínicodemográfico do grupo controle e grupo experimental. São Luís, Maranhão, 2014.

VARIÁVEIS	GC	GE	p
Idade (anos)	41,67 ± 8,26	48,42 ± 8,26	0,06
Massa corporal (kg)	69,91 ± 13,38	60,35 ± 9,32	0,05
Estatura (m)	1,56 ± 0,05	1,55 ± 0,05	0,57
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	28,09 ± 6,14	25,17 ± 3,46	0,16
Pressão arterial sistólica (mmHg)	115,0 ± 9,04	117,08 ± 15,98	0,10
Pressão arterial diastólica (mmHg)	75,83 ± 6,69	72,25 ± 7,68	0,23

IMC = índice de massa corpórea. \*p<0,05.

A Tabela 2 mostra os parâmetros da variabilidade da frequência cardíaca no domínio do tempo. Foram observadas diferenças significantes nos dois grupos. Todos os índices foram menores no GE, no entanto os índices SDRR e RMSSD apresentaram diferenças significantes entre os grupos.

**Tabela 2** - Parâmetros da variabilidade da frequência cardíaca de acordo com o domínio de tempo (DT). São Luís, Maranhão, 2014.

VARIÁVEIS	GC	GE	p
RR (ms)	800 ± 58	784 ± 82	0,61
SDRR (ms)	49 ± 13	19 ± 6,71	<0,001*
RMSSD (ms)	37 ± 13	17 ± 7,21	<0,001*

RR= intervalos RR; SDRR=desvio padrão de todos os intervalos RR; RMSSD= raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre os intervalos RR normais adjacentes. \*p<0,05.

Observa-se na Tabela 3 os resultados relacionados ao domínio da frequência. Quando comparados os valores médios dos parâmetros que representam o domínio da frequência para os dois grupos, foi possível concluir que houve diferença entre ambos.

**Tabela 3** - Parâmetros da variabilidade da frequência cardíaca de acordo com o domínio da frequência (DF). São Luís, Maranhão, 2014.

VARIÁVEIS	GC	GE	p
LF (ms <sup>2</sup> )	252 ± 83	103 ± 113	0,001*
HF (ms <sup>2</sup> )	1008 ± 149	73 ± 82	0,001*
LF/HF	0,8 ± 0,47	1,6 ± 0,7	0,01*

LF: Baixa frequência; HF: Alta frequência; LF/HF: razão entre baixa e alta frequência. \* p<0,05.

O esquema quimioterápico com doxorrubicina utilizado nas pacientes do grupo experimental pode ser observado na Tabela 4. Observa-se que todas as pacientes foram tratadas com o mesmo esquema em um equivalente de oito sessões de quimioterapia com doxorrubicina, onde a concentração do fármaco estabelecida foi de 60mg/m<sup>2</sup> e a dose individual baseada na superfície de área corporal (BSA), com esquema dividido por ciclos em um equivalente de oito sessões.

**Tabela 4** - Esquema do tratamento quimioterápico com doxorubicina das mulheres com carcinoma mamário. São Luís, Maranhão, 2014.

Paciente	Idade	Peso	Altura (cm)	BSA	Concentração o DOX (mg/m <sup>2</sup> )	Dose individual (mg/m <sup>2</sup> )	Dose em 8 sessões (mg/m <sup>2</sup> )
1	55	65,6	153	1,66	60	99,6	796,8
2	53	53,4	149	1,48	60	88,8	710,4
3	53	72,2	161	1,79	60	107,4	859,2
4	37	59,5	152	1,58	60	79	632
5	35	82,1	157	1,89	60	94,5	756
6	57	55,1	148	1,50	60	75	600
7	50	49,6	150	1,43	60	71,5	572
8	50	56,2	156	1,56	60	78	624
9	40	50,1	155	1,46	60	87,6	1231,2
10	55	59,7	154	1,59	60	95,4	1280
11	39	60,6	153	1,60	60	80	640
12	57	60,1	166	1,66	60	83	664

DOX - Doxorubicina; BSA - área de superfície corporal.

## 6 REFERÊNCIAS

ADÃO et al. Cardiotoxicidade associada à terapêutica oncológica: mecanismos fisiopatológicos e estratégias de prevenção. **Rev Port Cardiol.** v. 32, n. 5, p.395-409, 2013.

ALBERTS, B. et al. **Biologia molecular da célula.** 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2010.

ALBINI, A. et al. Cardiotoxicity of anticancer drugs: the need for cardio-oncology and cardio-oncological prevention. **J Natl Cancer Inst.**, v.102, n.1, p.14-25, 2009.

ALLRED, D.C. Ductal Carcinoma In Situ: Terminology, Classification, and Natural History. **J Natl Cancer Inst Monogr.**, v.41, p.134-138, 2010.

ANDRADE, V.; SAWADA, N. O.; BARICHELLO, E. Qualidade de vida de pacientes oncológicos em tratamento quimioterápico. **Revista da Escola de Enfermagem USP**, São Paulo, v. 47, n. 2, p. 355-361, 2013.

BARRET-LEE, P. J.; DIXON, J. M.; FARRELL, C.; JONES, A.; LEONARD, R.; MURRAY, N.; PALMIERI, C.; PLUMMER, C. J.; STANLEY, A.; VERRILL, M. W. Expert opinion on the use of anthracyclines in patients with advanced breast cancer at cardiac risk. **Annals of Oncology**, Dordrecht, v. 20, n. 5, p. 816-827, 2009.

BIBBO, Marluce; WILBUR, David C. **Comprehensive Cytopathology.** 3. ed. Philadelphia: Elsevier, 2010. 1105 p.

BILCHICK, K. C.; BERGER, R. D. Heart rate variability. **J. Cardiovasc. Electrophysiol.**, v.17, n.6, p.691-694, 2006.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Regulação, avaliação e controle. Coordenação Geral de Sistemas de Informação. **Manual de Bases Técnicas da Oncologia – SIA/SUS. Sistema de informações ambulatoriais.** p.110, 2011.

BRASILEIRO FILHO, G. **Bogliolo Patologia.** 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011.

BRUNTON, L. L. et al. **Goodman & Gilman, as bases farmacológicas da terapêutica.** 11. ed. Rio de Janeiro: Mc Graw. p.1068-1070, 2007.

BUCCELLETTI, F. et al. Heart rate variability and myocardial infarction: systematic literature review and metaanalysis. **Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.**, v.13, n.4, p. 299-307, 2009.

CARVALHO, C. M. R. G. et al. Prevenção de câncer de mama em mulheres idosas: uma revisão. **Rev Bras Enferm.**, v.62, n.4, p.579-82, 2009.

CHARRO, A. M. et al. **Manual de Avaliação Física.** São Paulo: Phorte, 2010.

COSTA, M. A. D. L.; CHAGAS, S. R. P. Quimioterapia Neoadjuvante no Câncer de Mama Operável: Revisão da Literatura. **Revista Brasileira de Cancerologia.**, v.59, n.2, p.261-269, 2013.

COSTANZA, M. E.; CHEN, W. Y. Epidemiology na drisk factors for breast câncer. **Up To Date Patient Preview**, 2010. Acesso em: 10. dez. 2013. Disponível em: <<http://www.uptodate.com/patients/content/topic.do>>. 2010.

CUPERTINO, A. et al. Estudo retrospectivo das reações adversas e interações medicamentosas na quimioterapia no tratamento do câncer de mama: relato de caso. **Revista Brasileira de Ciências da Saúde.**, p.26-36, 2008.

DOLCI, A. et al. Biochemical markers for prediction of chemotherapy-induced cardiotoxicity: systematic review of the literature and recommendations for use. **Am J Clin Pathol.**, v.130, n.5, p.688-95, 2008.

ELIZABETH, T.H., FONTHAM, D.R.P.H., MICHAEL, J.T., ELIZABETH, W., ALAN, J. B., JOHN, O.L.D., JONATHAN, M.S. American Cancer Society Perspectives on Environmental Factors and Cancer. **CA Cancer J Clin** 59; p. 343-351, 2009.

EIU. ECONOMIST INTELLIGENCE UNIT.. **Breakaway**: the global burden of cancer challenges and opportunities. A report from the EIU. Aug. 2009.

EWER, M.S. et al. Cardiotoxicity of anticancer treatments: what the cardiologist needs to know. **Nat Rev Cardiol.**, v.7, n.10, p.564-75, 2010.

FARMER, P. et al. Expansion of cancer care and control in countries of low and middle income: a call to action. **The Lancet.**, v. 376, n. 9747, p.1186-1193, 2010.

FERLAY, J. et al. Estimate of worldwide burden or cancer in 2008: Globocan.2008. **Int. Jounal Cancer.**, v.127, p.2893-2917, 2010.

FERNADES, D.A et al. O perfil das mulheres que se submetem à mamografia no Sistema Público de Saúde do Estado do Acre. **Rev. Bras. Med.** v. 67 n.9, p.326-330, 2010.

FOROUZANFAR, M. H. et al. Breast and cervical cancer in 187 countries between 1980 and 2010: a systematic analysis. **The Lancet**, n. 378, p. 1461-84, 2011.

FREITAS JÚNIOR, R. et al. Disparities in female breast cancer mortality rates in Brazil between 1980 and 2009. **Clinics**, n.67, p.731-7, 2012.

FUGITAL, R. M. I.; GUALDA, D. M. R. A causalidade do câncer de mama à luz do modelo de crenças em saúde. **Rev Esc Enferm USP**, v.4, n.40, p.501-6, 2006.

GEIGER, S. et al. Anticancer therapy induced cardiotoxicity: review of the literature. **Anticancer Drugs.**, v.21, n.6, p.578-90, 2010.

GORINI, M. I. P. C. et al. Registro do diagnóstico de enfermagem fadiga em prontuários de pacientes oncológicos. **Acta Paul Enferm.**, v.23, n.3, p.354-8, 2010.

GUYTON, A. C.; HALL, J. E. **Tratado de fisiologia médica**. 12. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011.

HADDAD, C. F. Trastuzumab no câncer de mama. **Femina**. v.38, n.2, p.73-77, 2010.

INCA. Ministério da Saúde. Coordenação de Prevenção e Vigilância (Conprev). **Falando sobre câncer de mama**. Rio de Janeiro: MS/INCA, 2002. 66 p.

INCA. Ministério da Saúde. **Políticas e ações para prevenção do câncer no Brasil: alimentação, nutrição e atividade física**. Rio de Janeiro: INCA, 2009.

INCA. Ministério da Saúde. **ABC do câncer: abordagens básicas para o controle do câncer**. Instituto Nacional de Câncer. Rio de Janeiro: INCA, 2011. 128 p.

INCA. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância de Câncer. **Estimativa 2014: incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA, 2013.124p.

JAVORKA, M. et al. Short-term heart rate complexity is reduced in patients with type 1 diabetes mellitus. **Clin Neuro physiol.**, v.119, n.5, p.1071-81, 2008.

KHANDEKAR MJ, COHEN P, SPIEGELMAN BM. Molecular mechanisms of cancer development in obesity. **Nat Rev Cancer**. 2011; v. 24, p.11886-95, 2011.

KHEIRELSEID, E.A.H. et al. Younger age as a prognostic indicator in breast cancer: a cohort study. **BMC Cancer.**, v.11, n.8, 2011.

KUMAR, V. et al. **Robbins And Contran Pathologic Basis of Disease**. 8. ed. Philadelphia: Elsevier, 2010. 1563 p.

LAHIRI, M. K. et al. Assessment of autonomic function in cardiovascular disease: physiological basis and prognostic implications. **J Am. Coll. Cardiol**. v.51, n.18, p.1725-1733, 2008.

LAKHANI, S. R. et al. **Classification of Tumours of the Breast**. 2012. Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC).

LEE, C. H. et al. Breast cancer screening with imaging: recommendations from the Society of Breast Imaging and ACR on the use of mammography, breast MRI, breast ultrasound, and other technologies for the detection of clinically occult breast cancer. **J Am Coll Radiol**, n.7, p. 18-27, 2010.

MASUDA, S. Breast cancer pathology: the impact of molecular taxonomy on morphological taxonomy. **Pathol Int.**, v.62, n.5, p.295-302, 2012.

MARTA, G. N. et al. Câncer de mama estágio inicial e radioterapia: atualização. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, v.57, p.468-474, 2011.

MARTINS, W. A. V. B. S. et al. Cardiomiopatia por Doxorubicina em Pacientes com Câncer de Mama - A Propósito de Dois Casos. **Rev Bras Cardiol.**, v.24, n.3, p.196-198, 2011.

- MARÃES, V. R. Frequência cardíaca e sua variabilidade: análises e aplicações. **Rev. Andal Med Deporte.**, v.3, n.1, p.33-42, 2010.
- McCUSKER, M. M.; GRANT-KELS, J. M. Healing fats of the skin: the structural and immunologic roles of the  $\omega$ -6 and  $\omega$ -3 fatty acids. **Clinics in Dermatology.**, v.28, p.440-451, 2010.
- MENET, E. et al. Cytologic Diagnosis of Lobular Carcinoma of the Breast: Experience With 555 Patients in the Rene Huguen in Cancer Center. **Cancer Cytopathology.** v.114, n. 2, p.111-117, 2008.
- MONSUEZ, J. J. et al. Cardiac side-effects of cancer chemotherapy. **Int J Cardiol.**, v.144, n.1, p.3-15, 2010.
- MOSTELLER, R.D. Simplified calculation of body surface area. **N Engl J Med.** p. 317-1098, 1987.
- NEVRUZ, O. et al. Cardiac autonomic functions are altered in patients with acute leukemia, assessed by heart rate variability. **Tohoku J Exp Med.**, v.211, n.2, p.121-6, 2007.
- NOVAIS, L. D. et al. Avaliação da variabilidade da frequência cardíaca em repouso de homens saudáveis sedentários e de hipertensos e coronariopatas em treinamento físico. **Rev Bras Fisioter.**, v.8, n.3, p.207-13, 2004.
- PANOBIANCO, M. S. et al. Estudo da adesão as estratégias de prevenção e controle de linfedema em mastectomizadas. **Esc Anna Nery Rev Enfermagem.**, v.13, p.161-168, 2009.
- PIMENTEL, A.S. et al. Polar S810 como recurso alternativo ao eletrocardiograma no teste de exercício de 4 segundos. **Arq. Bras. Cardiol.**, São Paulo, v. 94, n. 5, Maio 2010.
- POTTER, S. et al. Health-related quality of life assessment after breast reconstruction. **Br J Surg.**, v. 6, n. 96, p. 613-20, 2009.
- RAJENDRA, U.; ACHARYA, K., JOSEPH, P. *et al.* Heart rate variability: a review. **Med. Bio. Eng. Comput.** v.44, n.12, p. 1031-1051, 2006.
- RAMOS, W. S. R. **Sentimentos vivenciados por mulheres acometidas por câncer de mama.** 2010. 27 f. Trabalho de conclusão de curso (Graduação em Enfermagem), Universidade Estadual da Paraíba, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, 2010.
- RASCHI E, VASINA V, URSINO MG, et al. Anticancer drugs and cardiotoxicity: Insights and perspectives in the era of targeted therapy. **Pharmacol Ther.** v.125:196-218, 2010.
- RENEHAN AG, TYSON M, EGGER M, et al. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. **Lancet.** v. 371, p.569-578, 2008.

RODENHISER, D.; MANN, M. Epigenetics and human disease: translating basic biology into clinical applications. **CMAJ : Canadian Medical Association Journal.**, v.174, n.3, 2006.

RUBIN, B. A. et al. Perfil antropométrico e conhecimento nutricional de mulheres sobreviventes de câncer de mama do sul do Brasil. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v.56, n.3, p.303-309, 2010.

RYAN, J. L. et al. Mechanisms of cancer-related fatigue. **The Oncologist.**, v.12, p.22-34, 2007.

SÁ, M. P. B. O. et al. Cardiotoxicidade e quimioterapia. **Revista Brasileira de Clínica Médica, São Paulo**, v. 7, p. 326-330, 2009.

SAWYER DB, PENG X, CHEN B, et al. Mechanisms of anthracycline cardiac injury: Can we identify strategies for cardioprotection? **Prog Cardiovasc Dis.** v.53, p.105-13, 2010.

SBH, Sociedade Brasileira de Hipertensao. DBH (VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensao). **Rev Hipertens.** v.13, n.1, p.08-66, 2010.

SANTOS, F. G. et al. Câncer de mama triplo-negativo: aspectos clínicos, laboratoriais e terapêuticos. **Rev Bras Mastol**, v.19, n.2, p.76-82, 2009.

SLOAN, et al. The Effect of Aerobic Training and Cardiac Autonomic Regulation in Young Adults. **American Journal of Public Health.**, v.99, n.5, 2009.

TASK FORCE, Task Force of European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, "Heart rate variability, standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. **Circulation**, v.93 p. 1043-1065, 1996.

TIEZZI, D.G. Cirurgia conservadora no câncer de mama. **Rev Bras Ginecol Obstet.**, v.29, p.428-434, 2007

TRUFELLI, D.C. et al. A Análise do atraso no diagnóstico e tratamento do câncer de mama em um hospital público. **Rev Assoc Med Bras.**, v.54, p.72-76, 2008.

UNITED NATIONS, Department of Economic and Social Affairs, Population Division. **World Mortality Report.** United Nations Publication. New York, 106 p. 2013.

VANDERLEI, L. C. M. et al. Noções básicas de variabilidade da frequência cardíaca e sua aplicabilidade clínica **Rev Bras Cir Cardiovasc.**, v.24, n.2, p.205-217, 2009.

VARGO-GOGOLA, T.; ROSEN, J.M. Modelling breast cancer: one size does not fit all. **Nature Reviews Cancer.**, v. 7, n.9, p.659-72, 2007.

VIEIRA, D. S. C. et al. Carcinoma de mama: novos conceitos na classificação. **Rev Bras Ginecol Obstet.**, v.30, p.42-47, 2008.

WEIGELT, B. et al. Histological types of breast cancer: how special are they? **Molecular oncology**, v. 4, n. 3, p. 192-208, 2010.

WELLS, Q. S.; LENIHAN, D. J. Reversibility of left ventricular dysfunction resulting from chemotherapy: can this be expected? **Prog Cardiovasc Dis.**, v.53, n.2, p.140-8, 2010.

WICHI, R. B. et al. A Brief Review of chronic exercise intervention to prevent autonomic nervous system changes during the aging process. **Clinics**. v.64, n.3, p.253-8, 2009.

WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Breast Cancer Awareness Month**. 2011. Disponível em: <[http://www.who.int/gho/ncd/mortality\\_morbidity/cancer/en/](http://www.who.int/gho/ncd/mortality_morbidity/cancer/en/)>. Acesso em: 01 maio 2014.

WOLIN K.Y, CARSON K, COLDITZ G.A. Obesity and cancer. **Oncologist**. v.15, p.556, 2010.

YEH, E. T.; BICKFORD, C. L. Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis, and management. **J Am Coll Cardiol.**, v.53, n.24, p.2231-47, 2009.

YI, C. X. et al. The role of the autonomic nervous liver innervation in the control of energy metabolism. **Biochimicaet Biophysica Acta**, v.1802, p. 416-431, 2010.

YILDIRIR, A. et al. Heart rate variability in young women with polycystic ovary syndrome. **Ann Noninvasive Electrocardiol.**, v.11, n.4, p.306-12, 2006.

ZAMBELLI, A. et al. Predicting and preventing cardiotoxicity in the era of breast cancer targeted therapies. **Novel molecular tools for clinical issues. Breast**. v. 9, 2010.

ZHAO, Chengquan et al. Breast Fine-Needle Aspiration Samples Reported as Proliferative Breast Lesion“: Clinical Utility of the Subcategory Proliferative Breast Lesion With Atypia“. **Cancer Cytopathology, San Diego**. v. 88, n. 1, p.137-147, 2009.

## ANEXOS

### Anexo I - Parecer Consubstanciado

UNIVERSIDADE FEDERAL DO  
MARANHÃO/MA



#### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

##### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** BENEFÍCIOS DO EXERCÍCIO FÍSICO EM PACIENTES PORTADORES DE CÂNCER DE MAMA

**Pesquisador:** MARIO NORBERTO SEVILIO DE OLIVEIRA JUNIOR

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 20885713.2.0000.5087

**Instituição Proponente:** FUNDACAO UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHAO

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

##### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 545.547

**Data da Relatoria:** 25/02/2014

##### Apresentação do Projeto:

Trata-se de um projeto que pretende avaliar os efeitos da prática de exercícios físicos em pacientes com câncer de mama, submetidas a várias formas de tratamento (cirurgia, radioterapia, quimioterapia, hormonioterapia), sobre vários parâmetros, como qualidade de vida, marcadores de estresse oxidativo e marcadores inflamatórios.

##### Objetivo da Pesquisa:

**Objetivos Primários:**

Avaliar as respostas geradas pelos exercícios físicos nos sistemas morfológico, fisiológico e psicológico, bem como no estado nutricional em portadores de câncer de mama.

**Objetivo Secundário:**

1 Analisar os benefícios proporcionados pelos exercícios físicos na amplitude de movimentos do ombro; 2 Identificar a relação proporcionada pelos exercícios físicos no controle do Índice de Massa Corporal (IMC), percentual de gordura, percentual de massa magra, bem como melhorias das capacidades físicas (resistência de força e flexibilidade) no grupo submetido ao programa de exercícios; 3 Descrever e comparar o perfil psicológico e a qualidade de vida dos pacientes oncológicos antes e após a realização deste estudo, entre o grupo A, submetido ao programa de exercícios

**Endereço:** Avenida dos Portugueses, 1966 CEB Velho  
**Bairro:** Bloco C, Sala 7, Comitê de Ética **CEP:** 65.080-040  
**UF:** MA **Município:** SAO LUIS  
**Telefone:** (98)3272-8708 **Fax:** (98)3272-8708 **E-mail:** cepufma@ufma.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DO  
MARANHÃO/MA



Continuação do Parecer: 545.547

físicos, com o grupo B, considerado grupo controle; 4 Avaliar os efeitos do treinamento combinado em portadoras de carcinoma mamário, através dos metabólitos do estrogênio: 2 hidroxi estrona, 2 hidroxi estradiol, 16 a OH estrona e 16 a OH estron 2, níveis totais de estrogênio; 5 Descrever o perfil socioeconômico, realização do autoexame e a classificação usando o índice de massa corporal (IMC) e a relação cintura quadril (ICQ);

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Os achados da pesquisa poderão contribuir para reforçar a recomendação para prática de exercícios físicos neste segmento de pacientes, considerando os impactos debilitantes da doença e suas várias formas de tratamento. Não há riscos significativos previstos, além daqueles inerentes à prática de exercícios, que poderão ser minimizados pela avaliação e supervisão adequadas das pacientes.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Apesar de os benefícios da atividade física já estarem bem estabelecidos para a população em geral, julgo importante a avaliação específica deste perfil de paciente, considerando as suas morbidades e peculiaridades dos vários tipos de tratamento. A demonstração da segurança, exequibilidade e possíveis efeitos benéficos da prática de exercícios nestas pacientes poderá contribuir para estimular esta prática e, assim, melhorar a qualidade de vida das mesmas.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Os termos estão apresentados de forma adequada.

**Recomendações:**

Revisão da escrita.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Trata-se de uma pesquisa que poderá trazer informações relevantes e não empecilhos éticos à sua realização.

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Endereço: Avenida dos Portugueses, 1966 CEB Velho  
 Bairro: Bloco C, Sala 7, Comitê de Ética CEP: 65.080-040  
 UF: MA Município: SAO LUIS  
 Telefone: (98)3272-8708 Fax: (98)3272-8708 E-mail: cepufma@ufma.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DO  
MARANHÃO/MA



Continuação do Parecer: 545.547

SAO LUIS, 28 de Fevereiro de 2014

---

**Assinador por:**  
**FRANCISCO NAVARRO**  
**(Coordenador)**

Endereço: Avenida dos Portugueses, 1966 CEB Velho  
Bairro: Bloco C, Sala 7, Comitê de Ética CEP: 65.080-040  
UF: MA Município: SAO LUIS  
Telefone: (98)3272-8708 Fax: (98)3272-8708 E-mail: cepufma@ufma.br

**Anexo II – Autorização do IMOAB****CARTA DE AUTORIZAÇÃO**

Eu, Dr<sup>o</sup> Flávio Roberto, diretor do Hospital Aldenora Bello, autorizo a permanência da equipe pesquisadores Jurema Gonçalves Lopes de Castro Filha\*, Francisco Farias Martins Júnior, Ana Karine Pires Miranda, Aleyone de Oliveira Paredes\*, Andréa Dias Reis, Alessandro Ferreira dos Santos\*, Mara Izabel Carneiro Pimentel\*, João Batista Garcia Santos, Cristiano Teixeira Mostarda, Bianca Ramallo e Mário Norberto Sevilio de Oliveira Jr, graduados respectivamente em Educação Física, Enfermagem, Farmácia regularmente matriculados no Programa de Mestrado Saúde Materno-Infantil da Universidade Federal do Maranhão (\*) e os demais membros ativos do Laboratório de Fisiologia e Prescrição do Exercício do Maranhão - LAFIPEMA, para a realização da pesquisa Benefícios do Exercício Físico em Pacientes Portadores do Câncer de Mama, sob a orientação do médico deste hospital, Dr<sup>o</sup> João Batista Garcia dos Santos e dos Professores em Educação Física Dr<sup>o</sup> Mário Norberto Sevilio de Oliveira Jr, Dr<sup>o</sup> Cristiano Teixeira Mostarda e Dr<sup>o</sup> Bianca Trovello Ramallo, a partir do mês de agosto de 2013 até dezembro de 2018. A permanecerem no hospital tendo acesso aos prontuários, exames e a sala destinada à realização da pesquisa.

Dr. Flávio Roberto  
Diretor do Hospital Aldenora Bello

  
Dr<sup>o</sup> Flávio Roberto dos Santos Silva

## APÊNDICE

### APÊNDICE 1 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Eu, \_\_\_\_\_,

RG: \_\_\_\_\_, CPF: \_\_\_\_\_.

Tendo sido convidada a participar do estudo “Avaliação da variabilidade da frequência cardíaca em portadoras de carcinoma mamário submetidas à quimioterapia com doxorubicina”, recebi do Sr (a), \_\_\_\_\_ da equipe pesquisadora, responsável pela sua execução as seguintes informações que me fizeram entender sem dificuldades e sem dúvidas os seguintes aspectos:

Que o estudo se destina a avaliar por meio do eletrocardiograma a variabilidade da frequência cardíaca em mulheres com carcinoma mamário que realizaram quimioterapia com doxorubicina, em hospital de referência em oncologia no município de São Luís - MA, onde passarei primeiramente por uma seleção feita pelos médicos que me acompanham (oncologistas, fisiatras e fisioterapeutas) responsável pelo meu tratamento. Quanto à importância o estudo tem a finalidade de detectar possíveis efeitos cardiotoxicos decorrentes do tratamento quimioterápico, bem como contribuir positivamente no tratamento do câncer de mama. Os resultados que se desejam alcançar são os seguintes: conhecer as características clinicodemográficas da amostra; expressar os índices da variabilidade da frequência cardíaca em cada grupo; comparar a relação entre os parâmetros da variabilidade da frequência cardíaca entre os grupos; identificar se há alterações da variabilidade da frequência cardíaca no grupo experimental e analisar o esquema terapêutico do uso da doxorubicina na quimioterapia do grupo experimental.

Esse estudo começará em \_\_\_\_\_ e terminará em \_\_\_\_\_. O estudo será feito da seguinte maneira: Primeiramente ter-se-á acesso aos prontuários e discutir com a equipe que presta atendimento a essas pacientes (médicos, enfermeiros, fisioterapeutas, terapeutas ocupacionais e psicólogos) a

E a partir de então seguindo as outras etapas descritas a seguir: avaliação antropométrica, avaliação clínica da pressão arterial e análise da variabilidade da frequência cardíaca.

A minha participação será acompanhada diretamente pela equipe executora de professores/pesquisadores envolvidos no estudo, conforme segue: Prof.º Dr.º Francisco Navarro, e-mail: [francisconavarro@uol.com.br](mailto:francisconavarro@uol.com.br); Prof.º Dr.º Cristiano Mostarda, e-mail: [cristiano.mostarda@gmail.com](mailto:cristiano.mostarda@gmail.com), fone: (98) 3272-8171; Prof.º Dr.º Bianca Trovello Ramallo, e-mail: [biancaramallo@gmail.com](mailto:biancaramallo@gmail.com), fone (98) 8285-8508; Prof.º Dr.º Wellington Roberto Gomes de Carvalho, e-mail: [wrgcarvalho@uol.com.br](mailto:wrgcarvalho@uol.com.br); Prof.º Dr.º Mário Norberto Sevilio de Oliveira Jr., (98) 3272-8170, e-mail: [msevilio@hotmail.com](mailto:msevilio@hotmail.com), Chefe do Departamento de Educação Física, da Universidade Federal do Maranhão; Prof.º Dr.º João Batista Garcia, (98)8802-0622, e-mail: [jbzarcia@uol.com.br](mailto:jbzarcia@uol.com.br), responsável pelo serviço de Dor e Cuidados Paliativos no Instituto Maranhense de Oncologia; Ms. Ana Karine Pires Miranda, e-mail: [anakmiranda@hotmail.com](mailto:anakmiranda@hotmail.com), fone: (98) 8808-3224; Andréa Dias Reis e-mail: [ad.dea@hotmail.com](mailto:ad.dea@hotmail.com), fone: (98) 8722-0570; Alcyone de Oliveira Paredes, e-mail: [alcvoneparedes@hotmail.com](mailto:alcvoneparedes@hotmail.com), fone: (98) 8236-8236, Aleksandro Ferreira dos Santos, e-mail: [fs\\_alexsandro@yahoo.com.br](mailto:fs_alexsandro@yahoo.com.br), fone: (98) 9139-4497; Érica Brandão de Moraes Vieira, e-mail: [enfermeira\\_erica@yahoo.com.br](mailto:enfermeira_erica@yahoo.com.br), fone: (98) 8821-0586; Francisco Farias Martins Júnior, e-mail: [junior.farias.m@hotmail.com](mailto:junior.farias.m@hotmail.com), fone: (98) 8851-5861; Jurema Gonçalves Lopes de Castro Filha, e-mail: [jurema\\_filha@hotmail.com](mailto:jurema_filha@hotmail.com), fone: (98) 8829-8872; Mara Isabel Carneiro Pimentel, e-mail: [maraiscpimentel@hotmail.com](mailto:maraiscpimentel@hotmail.com), fone: (98) 8803-7732; todos estarão disponíveis para responderem e esclarecerem quaisquer dúvidas que possam surgir, sendo garantindo a mim todas as informações e resultados obtidos com esse estudo.

Minha participação é voluntária, não recebendo nenhum incentivo financeiro, portanto autorizo à equipe responsável pelo estudo, o uso dos meus dados e imagens obtidos durante as etapas de execução da pesquisa, pois fui informada que essas informações serão apenas de competência dos pesquisadores envolvidos no estudo, não sendo permitido acesso a terceiros garantindo assim, minha proteção contra qualquer tipo de discriminação ou estigmatização.

Finalmente, tendo eu compreendido perfeitamente tudo o que me foi informado sobre a minha participação no mencionado estudo e estando consciente dos meus direitos, das minhas responsabilidades, dos riscos e dos benefícios que a minha

participação implicam, concordo em dele participar e para isso eu DOU O MEU CONSENTIMENTO SEM QUE PARA ISSO EU TENHA SIDO FORÇADA OU OBRIGADA \_\_\_\_\_

São Luís, \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_.

Pesquisador (1) \_\_\_\_\_

Pesquisador (2) \_\_\_\_\_

Pesquisador (3) \_\_\_\_\_

Pesquisador (4) \_\_\_\_\_

Pesquisador (5) \_\_\_\_\_

Pesquisador (6) \_\_\_\_\_

Pesquisador (7) \_\_\_\_\_

Pesquisador (8) \_\_\_\_\_

Pesquisador (9) \_\_\_\_\_

Pesquisador (10) \_\_\_\_\_

Pesquisador (11) \_\_\_\_\_

Pesquisador (12) \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Pesquisador (Orientador)

## **9 ARTIGO CIENTÍFICO**

### **9.1 Nome do periódico com sua classificação da WEBQUALIS da CAPES (A1, A2, B1, B2 ou B3) na área de Avaliação Medicina II.**

Arquivos Brasileiros de Cardiologia com classificação da WEBQUALIS da CAPES B2.

### **9.2 Normas editoriais/Normas para autores**

#### **Escopo e política**

Os Arquivos Brasileiros de Cardiologia são publicados mensalmente pela Sociedade Brasileira de Cardiologia. A abreviatura de seu título é Arq. Bras. Cardiol., que deve ser usada em bibliografias, notas de rodapé e em referências e legendas bibliográficas. ISSN 0066-782X versão impressa.

Editada desde 1948, a revista tem por objetivo publicar artigos sobre temas cardiovasculares, abrangendo novas investigações, experiências clínicas ou cirúrgicas ou outras contribuições originais.

#### **Serviços de informação**

A revista é indexada por:

- MEDLINE
- Excerpta Medica - EMBASE
- LILACS
- ISI

#### **Propriedade Intelectual**

Todo o conteúdo do periódico, exceto onde está identificado, está licenciado sob uma Licença Creative Commons do tipo atribuição BY-NC.

## **Patrocinador**

- Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico ([CNPq](#)). Programa de Apoio a Publicações Científicas.

## **Objetivo e política editorial**

Arquivos Brasileiros de Cardiologia (Arq Bras Cardiol), revista da Sociedade Brasileira de Cardiologia, publica artigos sobre temas cardiovasculares, após análise por seu Conselho Editorial. Arq Bras Cardiol é uma publicação mensal, catalogada no *Cumulated Index Medicus, National Library of Medicine, Bethesda, Maryland, USA*. Ao submeter o manuscrito, os autores assumem a responsabilidade do trabalho não ter sido previamente publicado nem estar sendo analisado por outra revista. Os manuscritos devem ser inéditos, ter sido objeto de análise de todos os autores. Artigos aceitos para publicação passam a ser propriedade da revista, não podendo ser reproduzidos sem consentimento por escrito. Só serão encaminhados ao Conselho Editorial os artigos que estejam rigorosamente de acordo com as normas abaixo especificadas.

## **Preparação de originais**

### *Normas para publicação*

1. Os Arquivos Brasileiros de Cardiologia (Arq Bras Cardiol) são uma publicação mensal da Sociedade Brasileira de Cardiologia, indexada no Cumulated Index Medicus da National Library of Medicine e nos bancos de dados do MEDLINE, EMBASE, LILACS, Scopus e da SciELO com citação no PubMed (United States National Library of Medicine) em inglês e português.
2. Ao submeter o manuscrito, os autores assumem a responsabilidade de o trabalho não ter sido previamente publicado e nem estar sendo analisado por outra revista. Todas as contribuições científicas são revisadas pelo Editor-Chefe, pelo Supervisor Editorial, Editores Associados e pelos Membros do Conselho Editorial. Só são encaminhados aos revisores os artigos que estejam rigorosamente de acordo com as normas especificadas. Os trabalhos também são submetidos à revisão estatística, sempre que

necessário. A aceitação será na originalidade, significância e contribuição científica para o conhecimento da área.

### 3. Seções

3.1. Editorial: todos os editoriais dos Arquivos são feitos através de convite. Não serão aceitos editoriais enviados espontaneamente.

3.2. Carta ao Editor: correspondências de conteúdo científico relacionadas a artigos publicados na revista nos dois meses anteriores serão avaliadas para publicação. Os autores do artigo original citado serão convidados a responder.

3.3. Artigo Original: os Arquivos aceitam todos os tipos de pesquisa original na área cardiovascular, incluindo pesquisas em seres humanos e pesquisa experimental.

3.4. Revisões: os editores formulam convites para a maioria das revisões. No entanto, trabalhos de alto nível, realizados por autores ou grupos com histórico de publicações na área serão bem-vindos. Não serão aceitos, nessa seção, trabalhos cujo autor principal não tenha vasto currículo acadêmico ou de publicações, verificado através do sistema Lattes (CNPQ), Pubmed ou SciELO. Eventualmente, revisões submetidas espontaneamente poderão ser reclassificadas como “Atualização Clínica” e publicadas nas páginas eletrônicas, na internet (ver adiante).

3.5. Comunicação Breve: experiências originais, cuja relevância para o conhecimento do tema justifique a apresentação de dados iniciais de pequenas séries, ou dados parciais de ensaios clínicos, serão aceitos para avaliação.

3.6. Correlação Anátomo-Clínica: apresentação de um caso clínico e discussão de aspectos de interesse relacionados aos conteúdos clínico, laboratorial e anátomo-patológico.

3.7. Correlação Clínico-Radiográfica: apresentação de um caso de cardiopatia congênita, salientando a importância dos elementos radiográficos e/ou clínicos para a consequente correlação com os outros exames, que comprovam o diagnóstico. Ultima-se daí a conduta adotada.

3.8. Atualização Clínica: essa seção busca focar temas de interesse clínico, porém com potencial de impacto mais restrito. Trabalhos de alto nível, realizados por autores ou grupos com histórico de publicações na área serão aceitos para revisão.

3.9. Relato de Caso: casos que incluam descrições originais de observações clínicas, ou que representem originalidade de um diagnóstico ou tratamento, ou que

ilustrem situações pouco frequentes na prática clínica e que mereçam uma maior compreensão e atenção por parte dos cardiologistas serão aceitos para avaliação.

3.10. Imagem Cardiovascular: imagens clínicas ou de pesquisa básica, ou de exames complementares que ilustrem aspectos interessantes de métodos de imagem, que esclareçam mecanismos de doenças cardiovasculares, que ressaltem pontos relevantes da fisiopatologia, diagnóstico ou tratamento serão consideradas para publicação.

3.11. Ponto de Vista: apresenta uma posição ou opinião dos autores a respeito de um tema científico específico. Esta posição ou opinião deve estar adequadamente fundamentada na literatura ou em sua experiência pessoal, aspectos que irão ser a base do parecer a ser emitido.

4. Processo de submissão: os manuscritos deverão ser enviados via internet e sistema, disponível no endereço: <http://www.arquivosonline.com.br/2013/submissao>

5. Todos os artigos devem vir acompanhados por uma carta de submissão ao editor, indicando a seção em que o artigo deva ser incluído (vide lista acima), declaração do autor de que todos os coautores estão de acordo com o conteúdo expresso no trabalho, explicitando ou não conflitos de interesse\* e a inexistência de problemas éticos relacionados.

6. Todos os manuscritos são avaliados para publicação no menor prazo possível, porém, trabalhos que mereçam avaliação especial para publicação acelerada (“fast-track”) devem ser indicados na carta de submissão ao editor.

7. Os textos e as tabelas devem ser editados em word e as figuras e ilustrações devem ser anexados em arquivos separados, na área apropriada do sistema. Figuras devem ter extensão JPEG e resolução mínima de 300 DPI. As Normas para Formatação de Tabelas, Figuras e Gráficos encontram-se em:

[http://www.arquivosonline.com.br/publicacao/informacoes\\_autores.asp](http://www.arquivosonline.com.br/publicacao/informacoes_autores.asp)

[http://publicacoes.cardiol.br/pub\\_abc/autor/pdf/manual\\_de\\_formatacao\\_abc.pdf](http://publicacoes.cardiol.br/pub_abc/autor/pdf/manual_de_formatacao_abc.pdf)

8. Conflito de interesses: quando existe alguma relação entre os autores e qualquer entidade pública ou privada que pode derivar algum conflito de interesse, essa possibilidade deve ser comunicada e será informada no final do artigo. Enviar a Declaração de Potencial Conflito de Interesses para [revista@cardiol.br](mailto:revista@cardiol.br), colocando no assunto número do artigo.

Acesse: [http://www.arquivosonline.com.br/pdf/conflito\\_de\\_interesse\\_abc\\_2013.pdf](http://www.arquivosonline.com.br/pdf/conflito_de_interesse_abc_2013.pdf)

9. Formulário de contribuição do autor: o autor correspondente deverá completar, assinar e enviar por e-mail ([revista@cardiol.br](mailto:revista@cardiol.br) - colocar no assunto número do artigo) os formulários, explicitando as contribuições de todos os participantes, que serão informadas no final do artigo. Acesse: [http://www.arquivosonline.com.br/pdf/formulario\\_contribuicao\\_abc\\_2013.pdf](http://www.arquivosonline.com.br/pdf/formulario_contribuicao_abc_2013.pdf)
10. Direitos Autorais: os autores dos artigos aprovados deverão encaminhar para os Arquivos, previamente à publicação, a declaração de transferência de direitos autorais assinada por todos os coautores (preencher o formulário da página): [http://publicacoes.cardiol.br/pub\\_abc/autor/pdf/Transferencia\\_de\\_Direitos\\_Autorais.pdf](http://publicacoes.cardiol.br/pub_abc/autor/pdf/Transferencia_de_Direitos_Autorais.pdf) e enviar para [revista@cardiol.br](mailto:revista@cardiol.br), colocando no assunto número do artigo).
11. Ética
- 11.1. Os autores devem informar, no texto e/ou na ficha do artigo, se a pesquisa foi aprovada pela Comissão de Ética em Pesquisa de sua instituição em consoante à Declaração de Helsinki.
- 11.2. Nos trabalhos experimentais envolvendo animais, os autores devem indicar se os procedimentos seguidos seguiram os padrões éticos do comitê responsável por experimentação humana (institucional e nacional) e da Declaração de Helsinki de 1975, revisada em 2008. Se houver dúvida quanto à realização da pesquisa em conformidade com a Declaração de Helsinki, os autores devem explicar as razões para sua abordagem e demonstrar que o corpo de revisão institucional explicitamente aprovou os aspectos duvidosos do estudo. Ao relatar experimentos com animais, os autores devem indicar se as diretrizes institucionais e nacionais para o cuidado e uso de animais de laboratório foram seguidas.
- 11.3. Nos trabalhos experimentais envolvendo seres humanos, os autores devem indicar se os procedimentos seguidos seguiram os padrões éticos do comitê responsável por experimentação humana (institucional e nacional) e da Declaração de Helsinki de 1975, revisada em 2008. Se houver dúvida quanto à realização da pesquisa em conformidade com a Declaração de Helsinki, os autores devem explicar as razões para sua abordagem e demonstrar que o corpo de revisão institucional explicitamente aprovou os aspectos duvidosos do estudo. Estudos realizados em humanos devem estar de acordo com os padrões éticos e com o devido consentimento livre e esclarecido dos participantes conforme Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde (Brasil), que trata

do Código de Ética para Pesquisa em Seres Humanos e, para autores fora do Brasil, devem estar de acordo com Committee on Publication Ethics (COPE).

## 12. Ensaio clínico

12.1. O International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) e a Organização Mundial da Saúde (OMS) acredita que é importante promover uma base de dados de estudos clínicos abrangente e disponível publicamente. O ICMJE define um estudo clínico como qualquer projeto de pesquisa que prospectivamente designa seres humanos para intervenção ou comparação simultânea ou grupos de controle para estudar a relação de causa e efeito entre uma intervenção médica e um desfecho relacionado à saúde. As intervenções médicas incluem medicamentos, procedimentos cirúrgicos, dispositivos, tratamentos comportamentais, mudanças no processo de atendimento, e outros.

12.2. O número de registro do estudo deve ser publicado ao final do resumo. Serão aceitos qualquer registro que satisfaça o ICMJE, ex. <http://clinicaltrials.gov/>. A lista completa de todos os registros de ensaios clínicos pode ser encontrada no seguinte endereço: <http://www.who.int/ictrp/network/primary/en/index.html>.

12.3. Os ensaios clínicos devem seguir em sua apresentação as regras do CONSORT STATEMENT. Acesse <http://www.consort-statement.org/consort-statement/>

13. Citações bibliográficas: os Arquivos adotam as Normas de Vancouver – Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journal ([www.icmje.org](http://www.icmje.org)).

14. Idioma: os artigos devem ser redigidos em língua portuguesa (com a ortografia vigente) e/ou inglês.

14.1. Para os trabalhos que não possuem versão em inglês ou que essa seja julgada inadequada pelo Conselho Editorial, a revista providenciará a tradução sem ônus para o(s) autor(es).

14.2. Caso já exista a versão em inglês, tal versão deve ser enviada para agilizar a publicação.

14.3. As versões em inglês e português serão disponibilizadas na íntegra no endereço eletrônico da SBC (<http://www.arquivosonline.com.br>) e da SciELO ([www.scielo.br](http://www.scielo.br)), permanecendo à disposição da comunidade internacional.

15. Avaliação pelos Pares (peer review): todos os trabalhos enviados aos ABC serão submetidos à avaliação inicial dos editores, que decidirão, ou não, pelo envio a revisão por pares (peer review), todos eles pesquisadores com publicação regular em revistas indexadas e

cardiologistas com alta qualificação (Corpo de Revisores dos ABC <http://www.arquivosonline.com.br/conselhoderevisores/>).

15.1. Os autores podem indicar até cinco membros do Conselho de Revisores para análise do manuscrito submetido, assim como podem indicar até cinco revisores para não participar do processo.

15.2. Os revisores tecerão comentários gerais sobre o manuscrito e decidirão se esse trabalho deve ser publicado, corrigido segundo as recomendações, ou rejeitado.

15.3. Os editores, de posse dos comentários dos revisores, tomarão a decisão final. Em caso de discrepâncias entre os revisores, poderá ser solicitada uma nova opinião para melhor julgamento.

15.4. As sugestões de modificação dos revisores serão encaminhadas ao autor principal. O manuscrito adaptado às novas exigências será reencaminhado aos revisores para verificação.

15.5. Em casos excepcionais, quando o assunto do manuscrito assim o exigir, o Editor poderá solicitar a colaboração de um profissional que não conste do Corpo de Revisores.

15.6. Os autores têm o prazo de trinta dias para proceder às modificações solicitadas pelos revisores e submeter novamente o artigo. A inobservância desse prazo implicará na retirada do artigo do processo de revisão.

15.7. Sendo aceitos para revisão, os pareceres dos revisores deverão ser produzidos no prazo de 30 dias.

15.8. As decisões serão comunicadas por mensagem do Sistema de Envio de Artigos e e-mail. As decisões dos editores não serão discutidas pessoalmente, nem por telefone. As réplicas deverão ser submetidas por escrito à revista.

15.9. Limites de texto: a contagem eletrônica de palavras deve incluir a página inicial, resumo, texto, referências e legenda de figuras.

16. Os artigos deverão seguir a seguinte ordem:

16.1. Página de título

16.2. Texto

16.3. Agradecimentos

16.4. Legendas de figuras

16.5. Tabelas (com legendas para as siglas)

16.6. Referências

16.7. Primeira Página:

16.7.1. Deve conter o título completo do trabalho de maneira concisa e descritiva, em português e inglês, assim como um título resumido (com até 50 caracteres, incluindo espaços) para ser utilizado no cabeçalho das demais páginas do artigo;

16.7.1 Devem ser incluídos de três a cinco descritores (palavras-chave), assim como a respectiva tradução para as keywords (descriptors). Os descritores devem ser consultados nos sites: <http://decs.bvs.br/>, que contém termos em português, espanhol e inglês ou [www.nlm.nih.gov/mesh](http://www.nlm.nih.gov/mesh), para termos somente em inglês;

#### 16.8. Segunda Página:

16.8.1 Resumo (até 250 palavras): o resumo deve ser estruturado em cinco seções quando se tratar Artigo Original, evitando abreviações e observando o número máximo de palavras. No caso de Artigo de Revisão e Comunicação Breve, o resumo não é estruturado, respeitando o limite máximo de palavras.

Não cite referências no resumo:

- Fundamento (racional para o estudo);
- Objetivos;
- Métodos (breve descrição da metodologia empregada);
- Resultados (apenas os principais e mais significativos);
- Conclusões (frase(s) sucinta(s) com a interpretação dos dados). Obs.: Os Relatos de Caso não devem apresentar resumo.

16.9. Texto para Artigo Original: deve ser dividido em introdução, métodos, resultados, discussão e conclusões.

16.9.1. Introdução:

16.9.1.1. Não ultrapasse 350 palavras.

16.9.1.2. Faça uma descrição dos fundamentos e do racional do estudo, justificando com base na literatura.

16.9.2. Métodos: descreva detalhadamente como foram selecionados os sujeitos da pesquisa observacional ou experimental (pacientes ou animais de experimentação, incluindo o grupo controle, quando houver), incluindo idade e sexo.

16.9.2.1. A definição de raças deve ser utilizada quando for possível e deve ser feita com clareza e quando for relevante para o tema explorado.

16.9.2.2. Identifique os equipamentos e reagentes utilizados (incluindo nome do fabricante, modelo e país de fabricação, quando apropriado) e dê detalhes dos procedimentos e técnicas utilizadas de modo a permitir que outros investigadores possam reproduzir os seus dados.

16.9.2.3. Justifique os métodos empregados e avalie possíveis limitações.

16.9.2.4. Descreva todas as drogas e fármacos utilizados, doses e vias de administração.

16.9.2.5. Descreva o protocolo utilizado (intervenções, desfechos, métodos de alocação, mascaramento e análise estatística).

16.9.2.6. Em caso de estudos em seres humanos, indique se o trabalho foi aprovado por um Comitê de Ética em Pesquisa e se os pacientes assinaram termo de consentimento livre e esclarecido.

16.9.3. Resultados: exibidos com clareza, subdivididos em itens, quando possível, e apoiados em número moderado de gráficos, tabelas, quadros e figuras. Evitar a redundância ao apresentar os dados, como no corpo do texto e em tabelas.

16.9.4. Discussão: relaciona-se diretamente ao tema proposto quando analisado à luz da literatura, salientando aspectos novos e importantes do estudo, suas implicações e limitações. O último período deve expressar conclusões ou, se pertinentes, recomendações e implicações clínicas.

16.9.5. Conclusões

16.9.5.1. Ao final da sessão “Conclusões”, indique as fontes de financiamento do estudo.

17. Agradecimentos: devem vir após o texto. Nesta seção, é possível agradecer a todas as fontes de apoio ao projeto de pesquisa, assim como contribuições individuais.

17.1. Cada pessoa citada na seção de agradecimentos deve enviar uma carta autorizando a inclusão do seu nome, uma vez que pode implicar em endosso dos dados e conclusões.

17.2. Não é necessário consentimento por escrito de membros da equipe de trabalho, ou colaboradores externos, desde que o papel de cada um esteja descrito nos agradecimentos.

18. Referências: os Arquivos seguem as Normas de Vancouver.

- 18.1. As referências devem ser citadas numericamente, por ordem de aparecimento no texto e apresentadas em sobrescrito.
  - 18.2. Se forem citadas mais de duas referências em sequência, apenas a primeira e a última devem ser digitadas, separadas por um traço (Exemplo: 5-8).
  - 18.3. Em caso de citação alternada, todas as referências devem ser digitadas, separadas por vírgula (Exemplo: 12, 19, 23).
  - 18.4. As abreviações devem ser definidas na primeira aparição no texto.
  - 18.5. As referências devem ser alinhadas à esquerda.
  - 18.6. Comunicações pessoais e dados não publicados não devem ser incluídos na lista de referências, mas apenas mencionados no texto e em nota de rodapé na página em que é mencionado.
  - 18.7. Citar todos os autores da obra se houver seis autores ou menos, ou apenas os seis primeiros seguidos de et al, se houver mais de seis autores.
  - 18.8. As abreviações da revista devem estar em conformidade com o Index Medicus/Medline – na publicação List of Journals Indexed in Index Medicus ou por meio do site <http://locatorplus.gov/>.
  - 18.9. Só serão aceitas citações de revistas indexadas. Os livros citados deverão possuir registro ISBN (International Standard Book Number).
  - 18.10. Resumos apresentados em congressos (abstracts) só serão aceitos até dois anos após a apresentação e devem conter na referência o termo “resumo de congresso” ou “abstract”.
19. Política de valorização: os editores estimulam a citação de artigos publicados nos Arquivos.
  20. Tabelas: numeradas por ordem de aparecimento e adotadas quando necessário à compreensão do trabalho. As tabelas não deverão conter dados previamente informados no texto. Indique os marcadores de rodapé na seguinte ordem: \*, †, ‡, §, //, ¶, #, \*\*, ††, etc. O Manual de Formatação de Tabelas, Figuras e Gráficos para Envio de Artigos à Revista ABC está no endereço:  
[http://publicacoes.cardiol.br/pub\\_abc/autor/pdf/manual\\_de\\_formatacao\\_abc.pdf](http://publicacoes.cardiol.br/pub_abc/autor/pdf/manual_de_formatacao_abc.pdf)
  21. Figuras: as figuras submetidas devem apresentar boa resolução para serem avaliadas pelos revisores. As legendas das figuras devem ser formatadas em espaço duplo e estar numeradas e ordenadas antes das Referências. As abreviações usadas nas ilustrações devem ser explicitadas nas legendas. O Manual de Formatação de Tabelas, Figuras e Gráficos para Envio de Artigos à Revista ABC está no endereço:

[http://publicacoes.cardiol.br/pub\\_abc/autor/pdf/manual\\_de\\_formatacao\\_abc.pdf](http://publicacoes.cardiol.br/pub_abc/autor/pdf/manual_de_formatacao_abc.pdf)

22. Imagens e vídeos: os artigos aprovados que contenham exames (exemplo: ecocardiograma e filmes de cinecoronariografia) devem ser enviados através do sistema de submissão de artigos como imagens em movimento no formato MP4 com codec h:264, com peso de até 20 megas, para serem disponibilizados no site <http://www.arquivosonline.com.br> e nas revistas eletrônicas para versão tablet.

	Artigo Original	Editorial	Artigo de Revisão Atualização Clínica	Relato de Caso	Comunicação Breve	Ponto de Vista	Cartão Editor	Imagem	Correlações
Nº máx. de autores	10	2	4	6	8	8	3	5	4
Título (caracteres incluindo espaços)	100	80	100	80	80	80	80	80	80
Título reduzido (caracteres incluindo espaços)	50	50	50	50	50	50	50	50	50
Resumo (nº máx. de palavras)	250	--	250	--	250	--	--	--	--
Nº máx. de palavras (incluindo referências)	5000	1500	6500	1500	1500	2500	500	250	800
Nº máx. de referências	40	15	80	10	10	20	5	--	10
Nº máx. de tabelas + figs + vídeo	8	2	8	2	2	2	1	1	1

### 9.3 Artigo propriamente dito

#### **Variabilidade da frequência cardíaca em portadoras de carcinoma mamário tratadas com doxorrubicina**

#### **Heart rate variability in carrier of breast cancer treated with doxorubicin**

#### **VCF em portadoras de carcinoma mamário**

#### **VCF in carrier of breast cancer**

Alcyone de Oliveira Paredes<sup>1</sup>

Bianca Trovello Ramallo<sup>2</sup>

Francisco Navarro<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto e da Criança, Universidade Federal do Maranhão - UFMA - São Luís (MA), Brasil.

<sup>2</sup>Universidade Federal do Maranhão, Departamento de Educação Física, São Luís (MA), Brasil.

\* Trabalho realizado no Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto e da Criança da Universidade Federal do Maranhão - UFMA, São Luís - (MA), Brasil.

Correspondência: Alcyone de Oliveira Paredes

Universidade Federal do Maranhão - Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto e da Criança da Universidade Federal do Maranhão. Avenida dos Portugueses, 1996, Cidade Universitária do Bacanga, CEP 65.080-805, São Luís-MA, Brasil. E-mail: [alcyoneparedes@hotmail.com](mailto:alcyoneparedes@hotmail.com)

## Resumo

**Fundamento:** A variabilidade da frequência cardíaca (VFC) tem sido utilizada na avaliação de alterações cardiovasculares e câncer como método simples e confiável.

**Objetivo:** Avaliar a variabilidade da frequência cardíaca em portadoras de carcinoma mamário submetidas à quimioterapia com doxorrubicina.

**Métodos:** Foram incluídos 24 participantes do sexo feminino, sendo 12 portadoras de carcinoma mamário e 12 sujeitos controle. Todas foram submetidas à avaliação das medidas antropométricas e para o registro da variabilidade da frequência cardíaca foi utilizado um eletrocardiograma. Todas as pacientes foram tratadas com o mesmo esquema quimioterápico com doxorrubicina.

**Resultados:** Não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos com relação às características clínicodemográficas. As 12 participantes do grupo experimental estavam na faixa etária entre 35 a 59 anos, sendo que destas, 66,7% tinham entre 50 a 59 anos de idade e 33,3% tinham 40 anos ou menos. Houve redução da VFC nos domínios do tempo e da frequência no grupo experimental. Baseando-se no cálculo da dose individual de doxorrubicina com base na superfície corporal, foram encontradas doses cumulativas de doxorrubicina, acima de  $400\text{mg}/\text{m}^2$  em todas as participantes do grupo experimental.

**Conclusão:** A detecção precoce dos efeitos cardiotóxicos no início ou no decorrer do tratamento, pode auxiliar na escolha de estratégias que possibilitem a redução do risco cardiovascular. Quando utilizada em portadoras de carcinoma mamário que fizeram uso de doxorrubicina, a VFC permitirá detectar possíveis alterações cardíacas, direcionar o aprofundamento da investigação e tratamento dessas alterações, contribuindo assim na melhora do prognóstico.

**Palavras-chave:** Câncer de mama, Variabilidade da Frequência Cardíaca, Sistema Nervoso Autônomo, Cardiotoxicidade, Doxorrubicina.

## **Abstract**

**Background:** *The heart rate variability (HRV) has been used in the evaluation of cardiovascular and cancer as simple and reliable method.*

**Objective:** *To evaluate the variability of heart rate in women with breast cancer undergoing chemotherapy with doxorubicin.*

**Methods:** *We included 24 female participants, 12 women with breast carcinoma and 12 control subjects. All were submitted to the evaluation of anthropometric measurements and to record the heart rate variability was used an electrocardiogram. All patients were treated with the same chemotherapy regimen with doxorubicin.*

**Results:** *No significant differences were found between groups with respect to clinical characteristics. The 12 participants in the experimental group were aged between 35 and 59 years, and of these, 66.7% were between 50-59 years old and 33.3% were 40 years or less. There was a reduction of HRV in the field of time and frequency in the experimental group. Based on the calculation of the individual dose of doxorubicin based on body surface, were found cumulative doses of doxorubicin, above 400 mg / m<sup>2</sup> in all experimental group.*

**Conclusion:** *The early detection of cardiotoxic effects at the beginning or during treatment may help in choosing strategies that enable the reduction of cardiovascular risk. When used in women with breast carcinoma who used doxorubicin, HRV to detect potential heart problems, direct further research and treatment of these changes, thus contributing to improve the prognosis.*

**Keywords:** *Breast cancer, Heart Rate Variability, Autonomic Nervous System, Cardiotoxicity, Doxorubicin.*

## **Variabilidade da frequência cardíaca em portadoras de carcinoma mamário tratadas com doxorrubicina**

### **Heart rate variability in carrier of breast cancer treated with doxorubicin**

#### **Introdução**

O câncer de mama configura como um dos mais importantes problemas de saúde pública no Brasil e representa atualmente a neoplasia maligna mais prevalente nas mulheres brasileiras, apresentando taxas de mortalidade elevadas, sobretudo devido ao diagnóstico em estágios avançados<sup>1-2</sup>.

Apesar da elevada incidência de câncer de mama em países desenvolvidos e em desenvolvimento, nas últimas décadas houve avanços consideráveis nos tratamentos oncológicos, com o desenvolvimento de novos quimioterápicos, o que melhorou substancialmente o prognóstico das pacientes com carcinoma mamário<sup>3</sup>. Contudo, houve um aumento dos efeitos adversos oriundos desses tratamentos<sup>4</sup>.

Dentre os quimioterápicos preconizados na quimioterapia oncológica, a doxorrubicina (DOX) é um antibiótico citotóxico do grupo das antraciclina, considerada o quimioterápico mais utilizado na prática clínica pela sua efetiva atividade antineoplásica contra diversos tipos de neoplasias, dentre as quais os tumores malignos sólidos, incluindo o câncer de mama<sup>5</sup>.

Apesar de seu amplo uso, a DOX apresenta como efeito colateral mais importante a cardiotoxicidade, sendo esta classificada como tipo I e irreversível, conforme a I Diretriz Brasileira de Cardio-Oncologia<sup>6</sup>, onde as alterações cardiovasculares são induzidas por doses cumulativas durante o tratamento quimioterápico<sup>7</sup>. Diante desse contexto, a avaliação cardiológica torna-se necessária para detectar a cardiotoxicidade nessas pacientes.

Dentre as inúmeras estratégias da cardiologia, a variabilidade da frequência cardíaca (VFC) é uma ferramenta que tem demonstrado eficácia na detecção de alterações cardiovasculares<sup>8</sup>, sendo modulada pela ação do sistema nervoso autônomo que desempenha um papel crucial na modulação da frequência cardíaca (FC). Assim, uma diminuição na VFC é um preditor de morbidade e mortalidade<sup>9</sup>.

Considerando que no início do desenvolvimento das doenças cardíacas a maioria das pessoas é assintomática, a VFC pode tornar-se grande aliada, por ser um método não invasivo, de fácil aplicação e alto grau de confiabilidade. Quando utilizada em portadoras de carcinoma mamário que fizeram uso de doxorrubicina, esse parâmetro permitirá detectar possíveis alterações cardíacas, direcionar o aprofundamento da investigação e tratamento dessas

alterações, contribuindo assim na melhora do prognóstico, o que justifica a relevância deste estudo que teve como objetivo avaliar a variabilidade da frequência cardíaca em portadoras de carcinoma mamário submetidas à quimioterapia com doxorrubicina.

## Métodos

Trata-se de um estudo analítico e transversal, realizado no Instituto Maranhense de Oncologia, Hospital Aldenora Bello (IMOAB), considerado hospital de referência oncológica no Estado do Maranhão, no período de março a agosto de 2014. Foi utilizada uma amostra de conveniência constituída por 24 participantes do sexo feminino, divididas em dois grupos: o primeiro denominado Grupo Experimental (GE), composto por 12 mulheres portadoras de carcinoma mamário em tratamento no IMOAB, e o segundo denominado Grupo Controle (GC), composto por 12 mulheres sem carcinoma mamário.

Foram incluídas no GE mulheres com faixa etária entre 35 a 59 anos, sedentárias, com diagnóstico de carcinoma mamário e estadiamento oncológico, variando de I a III, mesmo tipo tumoral HER 2 triplo negativo, submetidas à cirurgia radical (10 pacientes) ou conservadora (2 pacientes) e que realizaram quimioterapia com doxorrubicina. O GC foi composto por mulheres com a mesma faixa etária, sedentárias e sem diagnóstico de carcinoma mamário. Foram excluídos do estudo homens, mulheres com idade inferior ou superior a faixa etária estabelecida, com estadiamento avançado em estágio final ou nível IV, portadoras de outro tipo de neoplasia maligna, Diabetes *mellitus* (DM), doenças cardíacas, neurológicas e psiquiátricas, gestantes, praticantes de exercícios físicos de forma regular e sistemática, que não realizaram quimioterapia com doxorrubicina e ainda aquelas que se recusaram a participar da pesquisa.

Inicialmente foi realizada a avaliação antropométrica, através da mensuração da massa corporal e estatura para a identificação do índice de massa corporal<sup>10</sup> (IMC). O procedimento para a avaliação clínica da pressão arterial seguiu as recomendações da Sociedade Brasileira de Hipertensão<sup>11</sup>.

Para o registro da variabilidade da frequência cardíaca foi utilizado um eletrocardiograma de 12 derivações WinCardio 6.1.1 com uma frequência amostral do sinal ECG de 600 Hz (Micromed Biotecnologia Ltda), onde foram registrados momento a momento os intervalos R-R durante o período de repouso<sup>12-13</sup>. As participantes permaneceram deitadas em repouso na posição supina, por um período de 10 minutos, evitando conversar com os avaliadores. Em seguida o eletrocardiograma foi monitorado por

15 minutos. Ao final do exame a série de intervalos R-R foi extraída em formato .txt através do próprio software de análise do Wincardio®, possibilitando uma análise da variabilidade do Intervalo R-R nos domínios do tempo e da frequência.

Os Exames obtidos foram transferidos em formato de texto e analisados em software específico, Kubios HRV 2.0 for Windows (*Biosignal Analysis and Medical Imaging Group, Kuopio, Finlândia*) conforme recomendado pela *Task Force of the European Society of Cardiology e North American Society of Pacing and Electrophysiology*<sup>14</sup>, no qual foi processado o sinal do ECG para obtenção das variáveis referentes à variabilidade da frequência cardíaca nos domínios do tempo e da frequência. No domínio do tempo as variáveis analisadas foram: SDRR (desvio padrão do intervalo R-R) e RMSSD (raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos R-R normais adjacentes), expresso em ms.

A análise dos dados no domínio da frequência foi realizada pela Transformada Rápida de Fourier (FFT) em trechos de 5 minutos, com interpolação de 4Hz. As bandas de interesse foram as de baixa frequência ou LF (0.04 a 0.15 Hz) e alta frequência ou HF (0.15 a 0.40 Hz). Ainda, realizou-se a razão entre LF e HF (LF/HF) para avaliar o balanço autonômico.

Em relação ao esquema quimioterápico, todas as pacientes do grupo experimental foram tratadas com doxorubicina. Os dados referentes ao tratamento quimioterápico foram obtidos dos prontuários das pacientes arquivados no Setor de arquivos do Hospital Aldenora Bello (IMOAB).

O esquema de tratamento proposto foi a quimioterapia adjuvante, protocolo quimioterápico AC: doxorubicina (A) 60 mg/m<sup>2</sup> EV e ciclofosfamida (C) 600 mg/m<sup>2</sup> EV. Todas as pacientes receberam o esquema proposto a cada 21 dias, totalizando 8 ciclos. Para o cálculo da dosagem do fármaco utilizado, foram obtidos os valores baseando-se na área da superfície corporal, *Body Surface Area* (BSA) de cada paciente, calculada pela raiz quadrada da massa corporal (Kg) multiplicada pela estatura (cm) e o resultado dividido por 3600<sup>15</sup>.

O tratamento estatístico foi realizado pelo programa *BioEstat*® 5.0. Inicialmente foram feitas as análises da estatística descritiva, ou seja, tabelas das variáveis analisadas, com estimativa de média e desvio padrão. Posteriormente, a normalidade da distribuição dos dados foi verificada utilizando-se o teste Shapiro-Wilk e teste *t* de *student* independente. Os dados foram expressos como média e desvios padrão. Os resultados foram considerados estatisticamente significativos para  $p < 0,05$ .

Este trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa: número 545.547, da Universidade Federal do Maranhão (UFMA) em cumprimento aos requisitos exigidos pela

Resolução nº 466/12, do Conselho Nacional de Saúde (CNS/MS) e está em conformidade com os Princípios da Declaração de Helsinki<sup>16</sup>. Todas as participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

## Resultados

Na amostra estudada não foram observadas diferenças no perfil clínicodemográfico (Tabela 1). A média de idade das participantes em ambos os grupos foi próxima (GC:  $41,67 \pm 8,26$  e GE:  $48,42 \pm 8,26$ ). As 12 participantes do GE estavam na faixa etária entre 35 a 59 anos, sendo que destas, 66,7% tinham entre 50 a 59 anos de idade e 33,3% tinham 40 anos ou menos.

Na avaliação antropométrica a identificação do índice de massa corporal (IMC) nos dois grupos demonstrou sobrepeso (GC:  $28,09 \pm 6,14$  e GE:  $25,17 \pm 3,46$ ).

Os valores obtidos na mensuração da pressão arterial mostraram que todas as participantes eram normotensas, com pressão arterial sistólica (GC:  $115,0 \pm 9,04$  e GE:  $117,08 \pm 15,98$ ) e diastólica (GC:  $75,83 \pm 6,69$  e GE:  $72,25 \pm 7,68$ ).

Em relação à análise da variabilidade da frequência cardíaca, foram observadas diferenças tanto nos parâmetros do domínio do tempo (DT) (Tabela 2) quanto nos parâmetros do domínio da frequência (DF) (Tabela 3), com redução dos índices no grupo experimental. As variáveis no DT foram calculadas diretamente a partir de intervalos R-R, como o índice SDRR ou baseadas nas diferenças entre ciclos adjacentes, como o índice RMSSD e os resultados expressos em unidades de tempo - milissegundos (ms). O desvio padrão dos intervalos R-R (SDRR) foi obtido em gravações longas e a raiz quadrada da média da soma das diferenças entre intervalos R-R (RMSSD) através da análise dos intervalos R-R adjacentes.

O DF utiliza a densidade do espectro, onde esta decompõe a VFC em componentes oscilatórios fundamentais. Foram obtidas as bandas HF: alta frequência (*high frequency*), com amplitudes de 0,15 a 0,40 Hz, LF: baixa frequência (*low frequency*), com amplitudes 0,04 a 0,15 Hz e a razão LF/HF que caracteriza pelo balanço simpático/vagal cardíaco.

O esquema quimioterápico com doxorubicina utilizado nas pacientes do grupo experimental pode ser observado na Tabela 4. Observa-se a concentração do fármaco ( $60\text{mg/m}^2$ ), cuja dose individual foi baseada na superfície de área corporal, expressa em metros quadrados ( $\text{m}^2$ ), com esquema dividido por ciclos em um equivalente de oito sessões.

A técnica de administração consistiu na diluição da doxorubicina em soro fisiológico 0,9% e aplicada pela via endovenosa (bolus) devido a sua ação vesicante, durante 10 minutos e para aumentar rapidamente a sua concentração no sangue para um nível eficaz.

Foi possível notar que todas as pacientes apresentaram doses cumulativas de doxorubicina entre 572-1280mg/m<sup>2</sup> em um equivalente de 8 sessões de quimioterapia.

## **Discussão**

O presente estudo evidenciou que a média de idade das pacientes encontra-se em conformidade com a literatura, o que confirma que o carcinoma mamário é mais frequente em mulheres entre 40 a 59 anos de idade, porém nas últimas décadas houve um aumento em nível mundial da incidência dessa neoplasia em faixas etárias abaixo dos 35 anos, sendo mais agressiva e associada ao pior prognóstico<sup>2,17</sup>.

As pacientes de ambos os grupos apresentaram sobrepeso<sup>18</sup> (IMC  $\geq$  25 kg/m<sup>2</sup>), porém alguns estudos têm constatado que mulheres que fizeram uso de doxorubicina em um número maior de 6 ciclos de quimioterapia tiveram um aumento da massa corporal durante o tratamento<sup>19-20-21</sup>.

A avaliação clínica da pressão arterial poderia provocar viés na comparação entre os grupos, se houvesse diferença significativa entre seus valores. Segundo Santos e Kawaguchi<sup>22</sup> a hipertensão arterial é um fator de promoção da diminuição da VFC, portanto, os valores entre os grupos não devem ser diferentes, tal qual foi respeitado no presente estudo.

Os dados obtidos na avaliação da VFC mostraram que estes índices tinham reduzido significativamente nas pacientes avaliadas, e a razão de LF/HF foi maior nesse grupo, indicando uma redução da VFC, o que permite sugerir uma maior modulação simpática e menor modulação vagal na posição supino avaliada no grupo experimental quando comparado ao controle<sup>14</sup>.

Na análise dos parâmetros no domínio do tempo, o índice SDRR representa a contribuição dos componentes simpático e parassimpático do SNA e correlacionam-se com os componentes de LF do poder espectral. O índice RMSSD, por sua vez, e a banda HF do poder espectral refletem à atividade parassimpática cardíaca<sup>23</sup>.

Os achados do presente estudo são consistentes com estudo de Fagundes et al.<sup>24</sup> que encontraram uma associação entre a VFC e fadiga em sobreviventes de câncer de mama no prazo de um ano após o tratamento e apoiaram a hipótese de que a redução da atividade parassimpática foi associada com maiores níveis de fadiga. Especificamente, as sobreviventes

de câncer de mama que tinham níveis mais baixos de RMSSD apresentaram níveis mais elevados de fadiga média.

No que se refere à análise espectral, o componente LF representa um índice decorrente da ação conjunta da modulação vagal e simpática, com predomínio da modulação simpática, já o componente HF modula o parassimpático, indicando atuação do nervo vago sobre o coração. A relação entre LF/HF foi utilizada como indicador do balanço simpato-vagal sobre o coração<sup>25</sup>.

Os dados obtidos sugerem que a redução da variabilidade da frequência cardíaca, é evidenciada particularmente na banda das oscilações de LF. Considera-se, portanto, a existência de uma relação direta estatisticamente significativa entre prejuízo do barorreflexo e redução da banda de LF da variabilidade da frequência cardíaca<sup>26</sup>.

Na última década estudos relacionaram alta VFC a uma maior sobrevida de pacientes com câncer e carga tumoral reduzida em tratamento quimioterápico<sup>27, 28</sup>. No entanto, esses estudos tiveram uma amostra pequena. Uma pesquisa recente mostrou o papel da atividade do nervo vago no prognóstico da doença, onde foi possível notar que os índices SDRR e RMSSD e a banda LF foram significativamente menores em pacientes com câncer do que em pessoas saudáveis, evidenciando que pacientes com câncer em fase avançada tinham significativamente uma VFC mais reduzida do que aqueles em estágios precoces. Tais descobertas são de importância para o prognóstico de pacientes oncológicos<sup>29</sup>.

Vanderlei et al.<sup>13</sup> definiram que indivíduos saudáveis apresentam uma alta variabilidade da frequência cardíaca, mostrando um sistema nervoso autônomo eficiente, enquanto aqueles que apresentaram uma baixa variabilidade provavelmente estavam apresentando alguma alteração fisiológica, indicando a necessidade de uma investigação mais detalhada no sentido de identificar a possível causa desta alteração.

Portanto, a redução da VFC representa o aumento na predominância do SNS e/ou a diminuição na predominância do SNP e que mulheres portadoras de carcinoma mamário possivelmente apresentam maior modulação simpática e menor modulação parassimpática<sup>14</sup> quando comparadas ao GC. Esse comportamento pode ser oriundo do esquema quimioterápico com doxorrubicina no grupo analisado.

Considerando que a doxorrubicina é um composto conhecido por induzir distúrbios cardiovasculares, o fármaco tem sido utilizado em experimentos para a indução de infarto em animais, como mostra um estudo realizado com ratos Wistar, no qual a doxorrubicina foi utilizada para indução de infarto nos animais em estudo. A cardiotoxicidade aguda foi induzida por meio de injeção intraperitoneal de 20mg/kg de DOX em dose única, considerada

uma dose alta, o que permitiu detectar que na avaliação eletrocardiográfica houve uma redução da VFC nos animais infartados<sup>30</sup>.

Pesquisas anteriores já haviam demonstrado que a VFC é significativamente menor em pacientes com câncer de mama que foram tratadas com quimioterapia com antraciclinas (doxorubicina, daunorubicina, epirubicina e idarrubicina) quando comparadas a mulheres saudáveis. Dessa forma, a diminuição da VFC está associada significativamente com uma sobrevida mais curta nessas pacientes<sup>31-32</sup>.

Chuang et al.<sup>33</sup> avaliaram 12 mulheres com câncer de mama tratadas com terapia adjuvante contendo antraciclinas e indicaram que a intervenção semanal com musicoterapia durante o tratamento melhorou a função autonômica avaliada pela VFC nas referidas pacientes.

Os efeitos cardiotoxícos da doxorubicina são dependentes da dose cumulativa que, por sua vez vai determinar o dano cardíaco dependente<sup>34</sup>. A doxorubicina tem menor risco de insuficiência cardíaca congestiva sob dose de 450 mg/m<sup>2</sup>, moderado de 550mg/m<sup>2</sup> e de alto risco quando a dose é superior a 1000 mg/m<sup>2</sup>.

Baseando-se no cálculo no esquema terapêutico das 12 pacientes, foi possível evidenciar que 10 pacientes apresentaram risco moderado (572-859,2 mg/m<sup>2</sup>) e 2 apresentaram alto risco (1231,2-1280 mg/m<sup>2</sup>). Os efeitos das antraciclinas ocorrem em longo prazo, de forma progressiva e silenciosa. Portanto a DOX favorece um efeito cardiotoxíco dose-dependente e determina lesões irreversíveis sobre o miocárdio podendo a sua cardiotoxicidade manifestar-se até 20 anos após a quimioterapia<sup>35</sup>.

A atividade antineoplásica da doxorubicina ocorre por diversos mecanismos, incluindo intercalação com o DNA da célula, levando a inibição da síntese proteica, e reações de oxidação e redução, com formação de radicais livres altamente reativos em tecidos normais e malignos, gerados durante a metabolização<sup>36</sup>.

Por outro lado, a intercalação da molécula do fármaco na dupla hélice inibe a atividade enzimática da topoisomerase II, promovendo quebras irreparáveis do DNA. A doxorubicina também se liga às membranas celulares, interagindo com os mecanismos de transporte, alterando as suas funções<sup>35</sup>. Entretanto os mecanismos que explicam os efeitos cardíacos deletérios não são ainda totalmente conhecidos.

É possível observar que no Maranhão, a maioria dos pacientes em uso de quimioterápicos cardiotoxícos não realiza ECG de rotina, o que acontece apenas quando o mesmo é exigido no pré-operatório. Outrossim, a ausência de protocolos objetivando a detecção precoce da disfunção miocárdica desperta a atenção para a pouca utilização deste

procedimento envolvendo pacientes portadoras de carcinoma mamário submetidas a quimioterapia com doxorrubicina.

Assim, torna-se fundamental a difusão dessas informações e o envolvimento entre cardiologistas e oncologistas, especialmente estes últimos, já que acompanham diretamente as pacientes em tratamento quimioterápico, sendo imprescindível a elaboração de estratégias de monitorização cardíaca, com intervenção multidisciplinar antes e durante as sessões de quimioterapia, para a redução de comorbidades associadas ao tratamento quimioterápico, garantindo, com isso o sucesso da terapêutica.

### **Conclusão**

Os resultados encontrados no presente trabalho sugerem que as pacientes com carcinoma mamário que fizeram uso de doxorrubicina apresentam menor VFC, em comparação com indivíduos saudáveis. Diante disso, estudos prospectivos e com maior número de pacientes devem ser realizados para validar estes achados. O estudo da relação entre o sistema nervoso autônomo e o uso de doxorrubicina pode fornecer um modelo para melhor identificar os processos envolvidos no desenvolvimento de doença cardiovascular em portadoras de carcinoma mamário.

### **Potencial Conflito de Interesses**

Declaramos não haver conflito de interesses pertinentes.

### **Fontes de Financiamento**

O presente estudo foi financiado pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

### **Vinculação Acadêmica**

Este artigo é parte da dissertação de Mestrado de Alcyone de Oliveira Paredes pelo Programa de Pós-graduação em Saúde do Adulto e da Criança/ Universidade Federal do Maranhão (UFMA).

## Referências

- 1 - Martins WA, Souza VB, Rocha LFC, Villacorta Junior H. Cardiomiopatia por Doxorubicina em Pacientes com Câncer de Mama - A Propósito de Dois Casos. *Rev Bras Cardiol.* 2011; 24(3):196-198 maio/junho.
- 2- Inca. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância de Câncer. Estimativa 2014: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2013.124p.
- 3 - Minami M, Matsumoto S, Horiuchi H. Cardiovascular side effects of modern cancer therapy. *Circ J.* 2010;74:1779-86.
- 4 - Fernandes DA, Silva SMM, Pereira AM, Teixeira DC, Netto DCT, Orlando DA. O perfil das mulheres que se submetem à mamografia no Sistema Público de Saúde do Estado do Acre. *Rev. Bras. Med.* 2010; 67(9): 326-330.
- 5 - Sawyer DB, Peng X, Chen B, et al. Mechanisms of anthracycline cardiac injury: Can we identify strategies for cardioprotection? *Prog Cardiovasc Dis.* v.53, p.105-13, 2010.
- 6 - Kalil Filho R, Hajjar LA, Bacal F, Hoff PM, Diz M del P, Galas FRBG, et al. I Diretriz de Cardio-Oncologia da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol.* 2011;96 (2 supl 1):1-52.
- 7 - Viale PH, Yamamoto DS. Cardiovascular toxicity associated with cancer treatment. *Clin J Oncol Nurs.* 2008;12:627-38.
- 8 - Marães VR. Frequência cardíaca e sua variabilidade: análises e aplicações. *Rev Andal Med Deporte.* 2010; 3(1):33-42.
- 9 - Fregonezi G, AraújoT, Dourado Junior ME, Ferezini J, Silva E, Resqueti V. Variabilidade da Frequência Cardíaca em Pacientes com Distrofia Miotônica Tipo 1. *Arq Bras Cardiol* 2012;98(4):353-361.
- 10 - Charro AM. et al. Manual de Avaliação Física. São Paulo: Phorte, 2010.
- 11 - Sociedade Brasileira de Hipertensao. DBH (VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensao). *Rev Hipertens* 2010;13(1):08-66.
- 12 - Chang TY, Liu CS, Huang KH, Chen RY, Lai JS, Bao BY. Hight-frequency hearing loss, occupational noise expusure and hypertension: a cross-sectional study in male workers. *Environ Health.* 2011;10:35.
- 13 - Vanderlei LCM, Pastre CM, HOSHI RA, CarvalhoTD, , Godoy MF. Noções básicas de variabilidade da frequência cardíaca e sua aplicabilidade clínica. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2009; 24(2):205-217.

14 - Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. *Circulation*. 1996;93(5):1043-65.

15 - Mosteller RD. Simplified calculation of body surface area. *N Engl J Med*. 1987; 317-1098.

16 - World Medical Association. Declaration of Helsinki: ethical principals for research involving human subjects. As amended in Tokyo, 2004. Ferney-Voltaire, France: The Association; 2014. [Accessed on 2014 set 26]. Available from: <http://www.wma.net/e/ethicsunit/helsinki.htm>

17 - Kheirelseid EAH, Boggs JME, Curran C, Glynn RW, Dooley C, Sweeney KJ et al. Younger age as a prognostic indicator in breast cancer: a cohort study. *BMC Cancer*., v.11, n.8, 2011.

18 - Abeso. Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica. Diretrizes brasileiras de obesidade 2009/2010. Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica. 3. ed. Itapevi, SP : AC Farmacêutica, 2009.

19 - Paschoal MA, Volanti VM, Pires CS, Fernandes CS. Variabilidade da frequência cardíaca em diferentes faixas etárias. *Rev Bras Fisioter*. 2006;10(4): 413-9.

20 - Caan BJ, Kwan ML, Hartzell G, Castillo A, Slattery ML, Sternfeld B, et al. Pre-diagnosis body mass index, post- diagnosis weight change, and prognosis among women with early stage breast cancer. *Cancer Causes Control*. 2008; 19(10): 1319-28.

21 - Mendes, ESR. Efeito da quimioterapia adjuvante sobre o peso e índice de massa corporal em mulheres com câncer de mama [tese de doutorado]. São Paulo: Universidade de São Paulo, 2009.

22 - Santos BF, Kawaguchi LYA. Análise da variabilidade da frequência cardíaca em hipertensos e normotensos. IX Encontro Latino Americano de Pós-Graduação – Universidade do Vale do Paraíba, 2009.

23 - Fronchetti L. et al. Effects of high-intensity interval training on heart rate variability during exercise. *JEP Online*., v.10, n.4, p.1-9, 2007.

24 - Fagundes CP, Murray DM, Hwang SB, Gouin JP, Thayer JF, Sollers JJ, et al., Sympathetic and parasympathetic activity in cancer-related fatigue: more evidence for a physiological substrate in cancer survivors. *Psychoneuroendocrinology* 36. 2011; 1137-1147.

25 - Lahiri MK, Kamaskeril PJ, Goldberger JJ. Assessment of autonomic function in cardiovascular disease: physiologic basis and prognostic implications. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1725-1733.

26 - Aguiar, JP. Influência dos barorreceptores na evolução da cardiomiopatia e da nefropatia diabética em ratos [tese de doutorado]. São Paulo: Universidade de São Paulo, 2011.

- 27 - Hoffmann J, Grimm W, Menz V, Wied M, Sprenger A, Arnold R, et al. Prognostic value of heart rate variability analysis in patients with carcinoid syndrome. *Digestion* 2001;63(1):35-42.
- 28 - Chiang JK, Koo M, Kuo TB, Fu CH. Association between cardiovascular autonomic functions and time to death in patients with terminal hepatocellular carcinoma. *J Pain Symptom Manage* 2001;39:673-9.
- 29 - De Couck M, Gidron Y. Norms of vagal nerve activity, indexed by Heart Rate Variability, in cancer patients. *Cancer Epidemiology* 37 (2013) 737-741.
- 30 - Polegato EF. Mecanismos envolvidos na cardiotoxicidade aguda induzida pela doxorubicina em ratos. [tese de doutorado]. Botucatu: Universidade estadual paulista. 2011.
- 31 - Tjeerdsma G, Meinardi MT, van Der Graaf WT, et al. Early detection of anthracycline induced cardiotoxicity in asymptomatic patients with normal left ventricular systolic function: autonomic versus echocardiographic variables. *Heart*. 1999;81:419-423.
- 32 - Fadul N, Strasser F, Palmer JL, et al. The association between autonomic dysfunction and survival in male patients with advanced cancer: a preliminary report. *J Pain Symptom Manage*. 2010;39:283-290.
- 33 - Chuang CY, Han WR, Pei-Chun L, Mi-Yun S, Shuenn TY. Effect of Long-Term Music Therapy Intervention on Autonomic Function in Anthracycline-Treated Breast Cancer Patients. *Integr Cancer Ther* 2011;10: 312.
- 34 - Wu AH. Cardiotoxic drugs: clinical monitoring and decision making. *Heart* 2008; 94: 1503-9.
- 35 - Ewer, M.S. et al. Cardiotoxicity of anticancer treatments: what the cardiologist needs to know. *Nat Rev Cardiol.*, v.7, n.10, p.564-75, 2010.
- 36 - Raschi E, Vasina V, Ursino MG, et al. Anticancer drugs and cardiotoxicity: Insights and perspectives in the era of targeted therapy. *Pharmacol Ther*. 2010;125:196-218  
37 - Ferreira AL, Matsubara LS, Matsubara BB. Anthracycline-induced cardiotoxicity. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem*. 2008;6(4):278-81.

## Tabelas

**Tabela 1** - Perfil clinicodemográfico do grupo controle e grupo experimental

VARIÁVEIS	GC	GE	p
Idade (anos)	41,67 ± 8,26	48,42 ± 8,26	0,06
Massa corporal (kg)	69,91 ± 13,38	60,35 ± 9,32	0,05
Estatura (m)	1,56 ± 0,05	1,55 ± 0,05	0,57
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	28,09 ± 6,14	25,17 ± 3,46	0,16
Pressão arterial sistólica (mmHg)	115,0 ± 9,04	117,08 ± 15,98	0,10
Pressão arterial diastólica (mmHg)	75,83 ± 6,69	72,25 ± 7,68	0,23

IMC = índice de massa corpórea. \*p<0,05.

**Tabela 2** - Parâmetros da variabilidade da frequência cardíaca de acordo com o domínio de tempo (DT)

VARIÁVEIS	GC	GE	p
RR (ms)	800 ± 58	784 ± 82	0,61
SDRR (ms)	49 ± 13	19 ± 6,71	<0,001*
RMSSD (ms)	37 ± 13	17 ± 7,21	<0,001*

RR= intervalos RR; SDRR=desvio padrão de todos os intervalos RR; RMSSD= raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre os intervalos RR normais adjacentes. \*p<0,05

**Tabela 3** - Parâmetros da variabilidade da frequência cardíaca de acordo com o domínio da frequência (DF)

VARIÁVEIS	GC	GE	p
LF (ms <sup>2</sup> )	252 ± 83	103 ± 113	0,001*
HF (ms <sup>2</sup> )	1008 ± 149	73 ± 82	0,001*
LF/HF	0,8 ± 0,47	1,6 ± 0,7	0,01*

LF: Baixa frequência; HF: Alta frequência; LF/HF: razão entre baixa e alta frequência. \* p<0,05.

**Tabela 4** - Esquema do tratamento quimioterápico com doxorubicina das mulheres com carcinoma mamário

Paciente	Idade	Peso	Altura (cm)	BSA	Concentração DOX (mg/m <sup>2</sup> )	Dose individual (mg/m <sup>2</sup> )	Dose em 8 sessões (mg/m <sup>2</sup> )
1	55	65,6	153	1,66	60	99,6	796,8
2	53	53,4	149	1,48	60	88,8	710,4
3	53	72,2	161	1,79	60	107,4	859,2
4	37	59,5	152	1,58	60	79	632
5	35	82,1	157	1,89	60	94,5	756
6	57	55,1	148	1,50	60	75	600
7	50	49,6	150	1,43	60	71,5	572
8	50	56,2	156	1,56	60	78	624
9	40	50,1	155	1,46	60	87,6	1231,2
10	55	59,7	154	1,59	60	95,4	1280
11	39	60,6	153	1,60	60	80	640
12	57	60,1	166	1,66	60	83	664

DOX - Doxorubicina; BSA - área de superfície corporal.