

Fisioter Bras 2017;18(6):670-5

## ARTIGO ORIGINAL

### Comparação da variabilidade da frequência cardíaca entre mulheres com câncer de mama e mulheres saudáveis: um estudo cego

#### *Comparison of heart rate variability among women with breast cancer and healthy women: a blind study*

Rodrigo Santiago Barbosa Rocha, Ft. M.Sc.\*, Gabriela Chrystine Franco Pamplona, Ft.\*\*,  
Geovanni Alex Rocha de Sousa, Ft.\*\*, Valéria Cristina Borges Barros, Ft.\*\*, Larissa Salgado de  
Oliveira Rocha, M.Sc.\*\*\*, Marlene Aparecida Moreno, Ft. D.Sc.\*\*\*

\*Curso de Fisioterapia da Universidade da Amazônia (UNAMA), Departamento de ciências do movimento humano da universidade do estado do Pará (UEPA), Programa de Pós Graduação em Ciências do Movimento Humano da Universidade Metodista de Piracicaba (UNIMEP), \*\*Curso de Fisioterapia da Universidade da Amazônia (UNAMA), \*\*\*Programa de Pós Graduação em Ciências do Movimento Humano da Universidade Metodista de Piracicaba (UNIMEP)

Recebido em 10 de abril de 2016; aceito 16 de maio de 2017.

**Endereço para correspondência:** Rodrigo Santiago Barbosa Rocha, Universidade do Estado do Pará, Travessa Perebebuí, 2623, 66087-670 Belém PA, E-mail: fisiorocha2000@yahoo.com.br; Gabriela Chrystine Franco Pamplona: gabycfp46@gmail.com; Geovanni Alex Rocha de Sousa: rochageovanni@gmail.com; Valéria Cristina Borges Barros: valeriacristinabarros@gmail.com; Larissa Salgado de Oliveira Rocha: lari1980@gmail.com; Marlene Aparecida Moreno: ma.moreno@terra.com.br

## Resumo

**Introdução:** O câncer de mama é o crescimento descontrolado de uma massa tumoral nas células do tecido epitelial da mama, prevalente em mulheres a partir dos 35 anos, tendo como tratamento a quimioterapia por vezes associada à radioterapia e à cirurgia mamária, entretanto, a quimioterapia age de forma inespecífica gerando alterações como a neurotoxicidade, causada pelas substâncias administradas. **Objetivo:** Comparar a Variabilidade da Frequência Cardíaca entre mulheres com câncer de mama e saudáveis. **Material e métodos:** Estudo transversal, não randomizado, comparativo e cego, de caráter quantitativo, com mulheres entre 25 e 75 anos, formando grupo câncer de mama (29) internadas no Hospital Ophir Loyola que tenham realizado quimioterapia, e grupo de mulheres saudáveis (24). Utilizou-se o Polar® modelo RS800cx para coleta que ocorreu na enfermaria do hospital, enquanto que as saudáveis no Ambulatório de Fisioterapia da Universidade da Amazônia, ambos em Belém/PA. **Resultados:** O desvio padrão da média de todos os intervalos cardíacos normais, a largura da linha de base do histograma de intervalo cardíaco, a dispersão dos pontos perpendiculares à linha de identidade e a dispersão dos pontos ao longo da linha de identidade demonstraram valores superiores no grupo saudável em relação ao grupo controle. O domínio de análise linear não apresentou variáveis com diferença estatística. **Conclusão:** O presente estudo concluiu que a quimioterapia realizada em mulheres com câncer de mama altera a Variabilidade da Frequência Cardíaca em comparação a mulheres saudáveis.

**Palavras-chave:** neoplasias da mama, quimioterapia, frequência cardíaca, sistema nervoso autônomo.

## Abstract

**Background:** Breast cancer is the uncontrolled growth of a tumor mass in cells of the epithelial tissue of the breast, prevalent in women from 35 years, having as a treatment chemotherapy sometimes associated with radiotherapy and breast surgery, however, chemotherapy acts in a non-specific manner generating changes such as neurotoxicity, caused by the drugs administered. **Objective:** To compare the Heart Rate Variability among women with breast cancer and healthy women. **Method:** A cross-sectional, non-randomized, comparative and blind, of quantitative character study, with women between 25 and 75 years, forming a breast cancer group (29), hospitalized at Hospital Ophir Loyola and treated by chemotherapy, and healthy women group (24). The Polar® model RS800cx was used for data collection that occurred in

the hospital infirmary, while the healthy ones in the Physiotherapy Outpatient Clinic of the University of the Amazon, both in Belém, Pará, Brazil. *Results* : The standard deviation of the mean of all normal cardiac intervals, the baseline width of the cardiac interval histogram, the dispersion of the points perpendicular to the line of identity and the dispersion of points along the line of identity showed higher values in the healthy group in relation to the control group. The domain of linear analysis did not have variables with statistical difference. *Conclusion*: The present study concluded that chemotherapy in women with breast cancer changes the Heart Rate Variability compared to healthy women.

**Key-words:** breast neoplasms, drug therapy, heart rate, autonomic nervous system.

## Introdução

O câncer (CA) de mama é caracterizado pelo crescimento descontrolado de uma massa tumoral nas células do tecido epitelial da mama [1]. Mesmo acometendo ambos os sexos, sua prevalência é em mulheres (homens representam 1% do total de casos da doença) a partir dos 35 anos, como demonstrou o Sistema de Informação de Mortalidade (SIM) que em 2013 das 14.388 mortes por CA de mama apenas 181 são homens. A Organização Mundial de Saúde (OMS) em 2014 identificou que 450 mil mortes ao ano são por CA de mama, no Brasil 49 casos a cada 100.000 mulheres; para o Instituto Nacional de Câncer (INCA) a estimativa é de 21,4 milhões de casos novos de câncer e 13,2 milhões de mortes para o ano de 2030 [2], enquanto isso, para 2016 a estimativa de novos casos no Brasil é de 57.960, 840 casos a mais do que foi estimado para 2015, enquanto que para os Estados Unidos, em 2015, a estimativa foi de 231.840 novos casos [3].

Por sua alta incidência o CA de mama dispõe de várias formas de tratamento e a cirurgia de ressecção do tumor, a quimioterapia e radioterapia são as formas convencionais após um diagnóstico fechado pelo médico [4-5]. Dentre estas terapias, a quimioterapia pode ser associada a radioterapia ou a cirurgia mamária, no intuito de redução da massa tumoral ou para evitar uma intervenção cirúrgica [6], afinal a quimioterapia ataca ciclos ou fases de ciclos de células de rápida divisão celular, bem como as células naturais do corpo humano que possuem tal característica, gerando assim efeitos colaterais, como alterações do sistema nervoso devido a uma neurotoxicidade, causada pelas substâncias administradas [7].

Ao afetar o sistema nervoso torna-se interessante analisar a variabilidade da frequência cardíaca (VFC), já que é uma avaliação não-invasiva do controle neural sob coração, relatando as alterações nos intervalos entre batimentos cardíacos consecutivos (IRR) relacionadas às influências do Sistema Nervoso Autônomo (SNA) sobre o nódulo sinusal. Além disso, os índices que a VFC oferece são viáveis para o entendimento de condições normais ou patológicas, em que se valia a modulação autonômica cardíaca, detectando pacientes com alto risco para eventos mórbidos relacionados ao sistema cardiovascular [8-9].

Sendo assim, o seguinte trabalho possui o objetivo de comparar a Variabilidade da Frequência Cardíaca entre mulheres com CA de mama e mulheres saudáveis.

## Material e métodos

### Participantes

Os participantes foram divididos em dois grupos na faixa etária entre 25 e 75 anos: o primeiro constituído por mulheres com CA de mama, internadas no HOL, que realizaram quimioterapia, e haviam acabado o ciclo de quimioterapia entre 24 e 48 horas; já o segundo formado por mulheres saudáveis. Foram excluídos mulheres mastectomizadas, que realizaram quimioterapia há mais de 1 ano, que estavam com linfedema, que fizeram uso de drogas vasoativas, betabloqueadores, que usavam marca-passo cardíaco, que tinham doenças cardiovasculares associadas como insuficiência cardíaca, doença de Chagas, valvulopatias, infarto agudo do miocárdio, diabetes e que tenham disfunção do SNA.

### Coleta de dados

A pesquisa, do tipo observacional transversal, não randomizado e comparativo, de caráter quantitativo, foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade da Amazônia (UNAMA) com o parecer de número (nº) 1.325.360, e as mulheres que aceitaram

participar assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). A coleta de dados foi realizada na enfermaria do Hospital Ophir Loyola (HOL) e no Ambulatório de Fisioterapia da Universidade da Amazônia, de segunda a sábado das 8h às 18h, no período de dezembro de 2015 a maio de 2016.

O pesquisador instruiu a voluntária a deitar-se em decúbito dorsal, sendo mantidas por 5 minutos em repouso, em seguida foi instalada a cinta do POLAR® RS800cx no tórax na altura do processo xifoide do esterno, o voluntário permaneceu durante 10 minutos em repouso para coleta por meio do monitor de frequência cardíaca, onde o sinal foi captado pela cinta com um receptor do sinal. A captação foi gravada e em seguida transferida para o Software do programa *Polar ProTrainer* por meio de uma interface de emissão de sinais infravermelhos, sendo armazenados e, em sequência, foram exportados para o formato txt, para que através da coleta de dados, a análise por uma rotina matemática no programa Kubios HRV 2.2, realizada por um avaliador cego, que não sabia o grupo em que seria alocada cada paciente.

Dos 10 minutos coletados, 5 minutos do trecho de melhor estabilidade foi selecionado para a referida análise no domínio do tempo o intervalo de RR (iRR), o desvio padrão da média de todos os intervalos RR normais (SDNN), a raiz quadrada da média dos quadrados das diferenças entre intervalos RR consecutivos (RMSSD), a porcentagem dos intervalos RR adjacentes com diferença de duração maior que 50ms (pNN50), a largura da linha de base do histograma de RR (TINN). Foi realizada também a análise de variáveis no domínio da frequência com os dados da baixa frequência (BF), alta frequência (AF) e a razão entre baixa e alta frequência (BF/AF). Foram analisadas também as variáveis não lineares de dispersão dos pontos perpendiculares à linha de identidade (SD1), a dispersão dos pontos ao longo da linha de identidade (SD2) e a Entropia Shannon.

#### Análise estatística

Os dados foram tabulados na planilha do Excel®, em seguida, realizou-se a análise dos dados no programa BioEstat® 5.2, onde foi utilizado o teste de Shapiro-wilk para análise da normalidade dos dados seguidos do Teste t de student, utilizando  $p \leq 0.05$ .

## Resultados

Participaram do estudo 53 mulheres, entre 25 e 75 anos, sendo divididas em dois grupos. O grupo de mulheres com CA de mama (GM) com 29 voluntárias e o grupo de mulheres saudáveis (GS) com 24 voluntárias, apresentando características clínicas e demográficas descritas na Tabela I através de média e desvio padrão (DP).

**Tabela I - Características clínicas e demográficas.**

Variáveis	GM (n=29)	GS (n= 24)	P
Idade (anos)	49,63 ± 11,10	42,57 ± 15,90	0,21
FR no 1º minuto (irpm)	17,68 ± 2,64		0,50
PAS (mmHg)	125,26 ± 13,89	18,28 ± 2,30	0,01*
PAD (mmHg)	80,52 ± 8,48	112,85 ± 12,04	0,64
TI (dias)	7 ± 6,78	79,28 ± 6,15	-
Hemácias	4,39 ± 1,07	-	-
Plaquetas	248.000 ± 80.40	-	-
Hemoglobina	12,075 ± 1,03	-	-
Medicamentos		-	-
Losartan (n)	2	-	-
Omeprazol/Paracetamol/Captopril(n)	4	-	-

FR = Frequência Respiratória; PAS = Pressão Arterial Sistólica; PAD = Pressão Arterial Diastólica; TI =Tempo de internação; \* para  $p \leq 0,05$ .

As variáveis relacionadas à análise da variabilidade da frequência cardíaca são demonstradas na tabela II.

Em relação a VFC, das 5 variáveis lineares do domínio tempo os valores encontrados para as variáveis SDNN e TINN apresentaram significância estatística entre o grupo GM e o grupo controle ( $p = 0,03$  e  $p = 0,05$ , respectivamente), enquanto que o índice RMSSD não demonstrou valor de significância ( $p = 0,06$ ).

Nas variáveis lineares do domínio da frequência os índices de BF, AF e a razão BF/AF não demonstraram significância estatística entre os GM e GC ( $p = 0,62$ ,  $p = 0,62$  e  $p = 0,21$ , respectivamente).

Já as variáveis não-lineares SD1 e SD2 demonstraram significância, entre o GM e GC ( $p = 0,04$  e  $p = 0,01$ , respectivamente), no entanto a Entropia Shannon não demonstrou significância entre os grupos ( $p = 0,85$ ).

**Tabela II - Análise das variáveis entre o grupo saudável e grupo com CA de mama.**

Variáveis	GM (n=29)	GS (n= 24)	P
	Média ± DP	Média ± DP	
RR	858,57 ± 132,74	868,76 ± 116,17	0,82
SDNN	25,37 ± 11,02	41,68 ± 24,51	0,03*
RMSSD	21,33 ± 15,32	33,44 ± 21,75	0,06
pNN50	5,77 ± 10,46	12,65 ± 16,98	0,16
TINN	108,94 ± 48,49	161,42 ± 85,33	0,05*
SD1	15,10 ± 10,86	23,68 ± 15,41	0,04*
SD2	31,81 ± 13,23	53,60 ± 31,82	0,01*
Entropia Shannon	3,12 ± 0,33	3,15 ± 0,23	0,85
LF	51,06 ± 24,05	47,15 ± 19,98	0,62
HF	48,93 ± 24,05	52,84 ± 19,98	0,62
LF/HF	1,98 ± 2,24	1,24 ± 1,06	0,21

iRR = Intervalo RR; SDNN = Desvio padrão da média de todos os intervalos RR normais; RMSSD = Raiz quadrada da média dos quadrados das diferenças entre intervalos RR consecutivos; pNN50 = Porcentagem dos intervalos RR adjacentes com diferença de duração maior que 50ms; TINN = Largura da linha de base do histograma de RR; SD1 = Dispersão dos pontos perpendiculares à linha de identidade; SD2 = Dispersão dos pontos ao longo da linha de identidade; LF = Baixa frequência; HF = Alta frequência; LF/HF = Razão entre baixa e alta frequência; \* pvalor  $\leq 0,05$ .

## Discussão

A quimioterapia alterou a modulação autonômica da frequência cardíaca das voluntárias com CA de mama, possuindo as mesmas menor variabilidade da frequência cardíaca com maior influência do sistema nervoso simpático sobre a função cardíaca.

O CA de mama é uma patologia agressiva, de início silencioso e progressão lenta, sendo importante um diagnóstico precoce para uma maior viabilidade de expectativa de vida ou cura. Possui uma maior incidência a partir dos 40 anos tendo uma média de 53 anos, fato que corrobora a presente pesquisa a qual apresenta uma média de  $42,57 \pm 15,90$  anos [2]. Dentre as características das voluntárias a variável que apresentou significância foi a de pressão arterial sistólica (PAS), que se encontra dentre os fatores de risco vascular, e os níveis elevados de hipertensão indicam uma menor VFC em relação às pessoas normotensas, e estes ao apresentar uma VFC reduzida estão mais suscetíveis a mostrar uma redução da sua variabilidade [10-11].

As variáveis da VFC auxiliam no entendimento clínico em relação às variáveis fisiológicas, afinal o aumento da variabilidade demonstra uma boa adaptação e manutenção fisiológica do organismo, além de que o frequencímetro é de fácil aplicação e não-invasivo em comparação ao eletrocardiograma [12].

Os resultados no domínio tempo apresentaram significância nas variáveis SDNN e TINN, demonstrando a mensuração do IRR normal (batimento sinusal) durante um determinado período de tempo e, por métodos estatísticos, permite calcular os índices tradutores de flutuação na duração dos ciclos cardíacos [13]. O segundo domínio da análise linear, domínio de frequência, não apresentou nenhuma variável com relevância científica nos testes de análise aplicados, ou seja, nenhuma das variáveis apresentou um p valor  $\leq 0,05$  [12].

Em relação as variáveis do domínio de tempo, tanto sua forma linear quanto não-linear apresentou relevância científica, que se referem a procedimentos estatísticos e geométricos sobre intervalos RR normais num eletrocardiograma dentro de um período de tempo, refletindo o balanço vago-simpático [14]. Ao possuir uma relevância das variáveis SDNN e TINN, que indica uma hiperatividade simpática tendo assim uma diminuição de VFC [15], e das variáveis SD1 e SD2 (variáveis não-lineares do domínio tempo) confirma-se a correlação dos índices do domínio tempo onde SDNN e TINN análises lineares e SD1 e SD2 não-lineares [16].

Fatores como obesidade, má alimentação, sedentarismo e estilo de vida ao associar-se a menopausa, reduz a atividade simpato-vagal tornando-se propensas a doenças cardiovasculares, e a redução de morbimortalidade depende da boa atividade parassimpática

[17]. Sendo assim, é possível compreender que mulheres acima dos 40 anos, próximas a menopausa e com risco de câncer de mama sofrem uma alteração cardiovascular severa, e maior ainda se somada as substâncias quimioterápicas administradas que possuem determinadas complicações que entram em desarranjo com o Sistema Nervoso Autônomo, o modulador autonômico cardíaco, como a neurotoxicidade, sequelas no sistema nervoso central e miocardiopatias, confirmando assim a importância e favorável aplicabilidade da análise da VFC utilizando o frequencímetro [3].

A neurotoxicidade por quimioterapia gera comprometimento cognitivo maior em pacientes com câncer de mama em tratamento quimioterápico adjuvante, em que a dificuldade de concentração, memória de curto prazo e planejamento de tarefas surgem como consequências neurotóxicas, relacionando-se ainda ao estresse, fadiga e ansiedade do diagnóstico de câncer de mama, assim analisar a variabilidade da frequência cardíaca torna-se fundamental em estas pacientes [10].

As limitações do estudo incluem que as voluntárias do estudo se encontravam em diferentes períodos de internação, ainda o número de voluntárias nos grupos diferiu e houve um pequeno número de voluntárias no estudo.

## Conclusão

Conclui-se que a realização da quimioterapia por mulheres com câncer de mama altera a variabilidade da frequência cardíaca, causando uma diminuição da mesma em comparação às mulheres saudáveis, demonstrando maior ativação do sistema nervoso autônomo simpático em mulheres que foram tratadas por quimioterapia para o câncer de mama.

## Referências

1. Steven C, Ekwueme D. Breast cancer as a global health concern. *Rev Cancer Epidemiol* 2009;33(5):315-8.
2. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer; 2014. Estimativa 2014 – Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: Ministério da Saúde/Inca; 2014.
3. Canário A, Cabral P, Paiva L, Florencio G, Spyrides M, Gonçalves A. Physical activity, fatigue and quality of life in breast cancer patients. *Rev Assoc Med Bras* 2016;62(1):38-44.
4. Pfister D, Johnson D, Azzoli C, Sause W, Smith T Junior S, et al. American Society of Clinical Oncology Treatment of Unresectable Non-Small-Cell Lung Cancer Guideline: Update 2003. *J Clin Oncol* 2004;22(2):330-53.
5. Calonge N, Petitti DB, DeWitt TG, Dietrich AJ, Gregory KD, Grossman D et al. Screening for breast cancer: U.S. Preventive services task force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2009;151(10):716-26.
6. Li X, Lewis M, Huang J, Gutierrez C, Osborne C, Wu MF, et al. Intrinsic resistance of tumorigenic breast cancer cells to chemotherapy. *J Natl Cancer Inst* 2008;100(9):672-9.
7. Dutta V. Chemotherapy, neurotoxicity, and cognitive changes in breast cancer. *J Cancer Res Ther* 2011;7(3):2649.
8. Aminoff M, Boller F, Swaab D. Integrative manual therapy for the autonomic nervous system and related disorders. Rio de Janeiro: Elsevier; 2013. chapter 31.
9. Park S, O'Neill M, Vokonas P, Sparrow D, Schwartz J. Effects of air pollution on heart rate variability: the va normative aging study. *Environ Health Perspect* 2005;113(3):304-9.
10. Oliveira N, Ribeiro F, Teixeira M, Campos L, Alves A, Silva G, et al. Effect of 8-week exercise-based cardiac rehabilitation on cardiac autonomic function: A randomized controlled trial in myocardial infarction patients. *Am Heart J* 2014;167(5):753-61.
11. Guilleminault C, Poyares D, Rosa A, Huang Y. Heart rate variability, sympathetic and vagal balance and EEG arousals in upper airway resistance and mild obstructive sleep apnea syndromes. *Sleep Medicine* 2005;6(2005):451-7.
12. Dekker J, Crow R, Folsom A, Hannan P, Liao D, Swenne C et al. Low heart rate variability in a 2-minute rhythm strip predicts risk of coronary heart disease and mortality from several causes the ARIC study. *Circulation* 2000;102:1239-44.
13. Couck M, Maréchal R, Moorthamers S, Laethem JL, Gidron Y. Vagal nerve activity predicts overall survival in metastatic pancreatic cancer, mediated by inflammation. *Rev Cancer Epidemiol* 2015;40(2016):47-51.

14. Li X, Yu S, Chen H, Lu C, Zhang K, Li F. Cardiovascular autonomic function analysis using approximate entropy from 24-h heart rate variability and its frequency components in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Invest* 2015;6(2):227-35.
15. Michel CA, Estañol B, Gien LJ, Robles CA, Huitrado DM, Moreno MR, et al. Heart rate and systolic blood pressure variability on recently diagnosed diabetics. *Arq Bras Cardiol* 2015;105(3):276-84.
16. Voss A, Schulz S, Schroeder R, Baumert M, Caminal P. Methods derived from nonlinear dynamics for analysing heart rate variability. *Philos Trans A Math Phys Eng Sci* 2009;367:277-96.
17. Cheema B, Houridis A, Bush L, Raschke CV, Melville G, Marshall P et al. Effect of an office worksite-based yoga program on heart rate variability: outcomes of a randomized controlled trial. *BMC Complementary and Alternative Medicine* 2013;13:82.