

## Alterações na Modulação Autonômica Cardíaca em Mulheres com Câncer de Mama em Uso de Inibidores de Aromatase e sua Relação com Variáveis Bioquímicas

*Changes in Cardiac Autonomic Modulation in Women with Breast Cancer Using Aromatase Inhibitors and the Relation with Biochemical Variables*

Luana Almeida Gonzaga,<sup>1</sup> Thais Reis Silva de Paulo,<sup>2</sup> Juliana Viezel,<sup>3</sup> Laís Manata Vanzella,<sup>1</sup> Ismael Forte Freitas Jr.,<sup>3</sup> Luiz Carlos Marques Vanderlei<sup>1</sup>

Departamento de Fisioterapia - Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade Estadual Paulista (UNESP),<sup>1</sup> Presidente Prudente, SP – Brasil

Departamento de Educação Física - Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN),<sup>2</sup> Natal, RN – Brasil

Departamento de Educação Física - Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade Estadual Paulista (UNESP),<sup>3</sup> Presidente Prudente, SP – Brasil

### Resumo

**Fundamentos:** A modulação autonômica como um preditor de risco cardiovascular em mulheres com câncer de mama é importante.

**Objetivos:** Avaliar a modulação autonômica em mulheres pós-menopausa em uso de inibidores de aromatase como tratamento de câncer de mama, e sua relação com algumas variáveis bioquímicas.

**Métodos:** Foram avaliadas mulheres pós-menopausa sem câncer de mama ( $n = 33$ ) e mulheres pós-menopausa com câncer de mama ( $n = 15$ ). Para avaliação da modulação autonômica, a frequência cardíaca (FC) foi registrada batimento a batimento por 30 minutos, e as séries de intervalos RR obtidas foram usadas para o cálculo dos seguintes índices de variabilidade da frequência cardíaca: média de RR ms, SDNN (desvio padrão de todos os intervalos RR normais) ms, FC, RMSSD (raiz quadrada da média das diferenças ao quadrado entre os intervalos RR normais adjacentes) ms, contagem NN50 (número de pares de NNs sucessivos que se diferem em mais de 50 ms), pNN50% (proporção de NN50 dividida pelo número total de NNs), RRtri (RR triangular), TINN (interpolação triangular do intervalo NN) ms, DP1 ms, DP2 ms, LF (baixa frequência) ms<sup>2</sup>, HF (alta frequência) ms<sup>2</sup>, LH/HF ms<sup>2</sup>. Os valores das variáveis bioquímicas (glicemia de jejum, triglicerídeos, HDL-colesterol, e proteína C reativa) foram analisadas das amostras de sangue. O nível de significância adotado nas análises estatísticas foi de 5%.

**Resultados:** As mulheres pós-menopausa com câncer de mama apresentaram menores índices de variabilidade da frequência cardíaca em comparação àquelas sem câncer de mama: média de RR ( $p = 0,03$ ); SDNN ( $p = 0,03$ ); RMSSD ( $p = 0,03$ ); contagem NN50 ( $p = 0,03$ ); pNN50% ( $p = 0,03$ ); RRtri ( $p = 0,02$ ), DP1 ( $p = 0,01$ ), DP2 ( $p = 0,02$ ); LF ms<sup>2</sup> ( $p = 0,01$ ); HF ms<sup>2</sup> ( $p = -0,03$ ). Observou-se uma correlação inversamente proporcional dos índices SDNN, DP2 e HF ms<sup>2</sup> com triglicerídeos (SDNN  $p = 0,04$ , DP2  $p = 0,04$ ; HF ms<sup>2</sup>  $p = 0,04$ ). Não houve correlação significativa entre os índices de variabilidade da frequência cardíaca e as demais variáveis.

**Conclusão:** Mulheres com câncer de mama apresentam modulação autonômica diminuída e índices de variabilidade da FC inversamente correlacionados com valores de triglicerídeos. (Arq Bras Cardiol. 2019; 112(5):555-563)

**Palavras-chave:** Inibidores de Aromatases; Neoplasias da Mama; Colesterol; Glicemia; Doenças Cardiovasculares/prevenção e controle; Terapia de Reposição de Estrogênios/efeitos adversos.

### Abstract

**Background:** The use of autonomic modulation as a predictor of cardiovascular risk in women with breast cancer is important.

**Objective:** To evaluate the cardiac autonomic modulation of postmenopausal women using aromatase inhibitors for breast cancer treatment, as well as its relation with the following biochemical variables.

**Methods:** Postmenopausal women who did not have breast cancer ( $n = 33$ ) and postmenopausal women with breast cancer ( $n = 15$ ). For evaluation of the autonomic modulation the heart rate was recorded beat-to-beat for 30 minutes and the series of RR intervals obtained were used to calculate the following heart rate variability indices: Mean RR ms, SDNN (standard deviation of all normal RR intervals, expressed in milliseconds) ms, Mean HR, RMSSD (square root of the mean of the squared differences between adjacent normal RR interval) ms, NN50 (number of pairs of successive NNs that differ by more than 50 ms) count, pNN50% (proportion of NN50 divided by total number of NNs), RRtri (RR triangular), TINN (triangular interpolation of NN interval) ms, SD1 ms, SD2 ms, LF ms<sup>2</sup>, HF ms<sup>2</sup>, LH/HF ms<sup>2</sup>. The values of biochemical variables (fasting glycemia, triglycerides, HDL-cholesterol, and C-reactive protein) were analyzed by blood sample.

**Results:** Lower values of heart rate variability indices were observed in postmenopausal women with breast cancer in relation to postmenopausal women who did not have breast cancer: Mean RR ( $p = 0.03$ ); SDNN ( $p = 0.03$ ); RMSSD ( $p = 0.03$ ); NN50 count ( $p = 0.03$ ); pNN50% ( $p = 0.03$ ); RRtri ( $p = 0.02$ ); SD1 ( $p = 0.01$ ); SD2 ( $p = 0.02$ ); LF ms<sup>2</sup> ( $p = 0.01$ ); HF ms<sup>2</sup> ( $p = 0.03$ ). There was an inversely proportional correlation between the indices SDNN, SD2, and HFms<sup>2</sup> with triglycerides (SDNN  $p = 0.04$ ; SD2  $p = 0.04$ ; HF ms<sup>2</sup>  $p = 0.04$ ). No statistically significant correlations were found between heart rate variability indices and others variables. Statistical significance was set at 5% for all analyses.

**Conclusion:** Women with breast cancer present reduced autonomic modulation and in these women of heart rate variability indices are inversely correlated with triglyceride values. (Arq Bras Cardiol. 2019; 112(5):555-563)

**Keywords:** Aromatase Inhibitors; Breast Neoplasms; Cholesterol; Blood Glucose; Cardiovascular Diseases/prevention and control; Estrogen Replacement Therapy/adverse effects.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Thais Reis Silva de Paulo •

Campus Universitário UFRN - Centro de Ciência da Saúde - Departamento de Educação Física. CEP 59078-970, Lagoa Nova, Natal, RN – Brasil

Email: thais.reis.silva@hotmail.com

Artigo recebido em 27/03/2018, revisado em 06/08/2018, aceito em 15/08/2018

## Introdução

O câncer de mama é o segundo tipo mais comum de câncer no mundo, e o mais comum entre as mulheres. Anualmente, surgem aproximadamente 22% de novos casos tanto em países desenvolvidos como em países em desenvolvimento<sup>1</sup> e, segundo a Organização Mundial de Saúde,<sup>2</sup> em 2011 o câncer de mama foi a causa de mais de 508 mil mortes no mundo.

A quimioterapia, a radioterapia e a terapia hormonal podem ser usadas no tratamento de câncer de mama. Esses tratamentos são indispensáveis, com impactos positivos na cura da doença, e diminuindo taxas de recorrência e de metástase. No entanto, seus efeitos colaterais podem causar muitos desconfortos, comprometendo outros aspectos relacionados à saúde da mulher.<sup>3</sup>

Entre os efeitos colaterais consequentes dos tratamentos do câncer de mama, aqueles relacionados à terapia hormonal, mais especificamente ao uso de inibidores de aromatase (IA), merecem atenção. Esses compostos bloqueiam a ação da enzima aromatase, responsável pela conversão de androgênios para estrogênios em mulheres pós-menopausa.<sup>3-5</sup>

O estrogênio está associado com um melhor perfil lipídico e um aumento na síntese de enzimas vasodilatadoras.<sup>6,7</sup> Assim, a redução dos níveis desse hormônio em mulheres com câncer de mama, promovida pelo uso de IA, somada à diminuição da sua produção no período pós-menopausa, pode estar relacionada à piora do perfil lipídico e, conseqüentemente, a um maior risco de doenças cardiovasculares (DCVs).<sup>6,7</sup>

Assim, a avaliação de mulheres pós-menopausa com câncer de mama é fundamental para a prevenção de DCVs. Nesse contexto, pode-se utilizar a análise da modulação autonômica, uma vez que o sistema nervoso autônomo (SNA) é um dos componentes envolvidos na etiologia e nas conseqüências das DCVs causadas pelo tratamento do câncer de mama.<sup>8,9</sup>

O uso da modulação autonômica como um preditor de risco cardiovascular em mulheres com câncer de mama foi destacado por Lakoski et al.,<sup>9</sup> que identificaram disfunções autonômicas nessas mulheres, caracterizadas por modulação simpática aumentada e modulação parassimpática diminuída, sugerindo um risco maior de DCV nessa população.

Assim, o risco de DCV em mulheres pós-menopausa com câncer de mama pode estar relacionado a uma diminuição na modulação autonômica e piora do perfil lipídico, que pode ser precipitado tanto pela menopausa como pelo uso de IA.<sup>10,11</sup>

Essas mulheres também estão mais propensas a ganharem peso após quimioterapia e, conseqüentemente, sofrerem alterações na adiposidade visceral, levando a mudanças no perfil lipídico e à resistência insulínica.<sup>3</sup> Além disso, níveis elevados de inflamação são observados em pacientes com câncer,<sup>12</sup> condição responsável por baixa sobrevida dessas pacientes.<sup>12,13</sup>

Contudo, a correlação entre modulação autonômica e esses fatores ainda não foi explorada. Portanto, a investigação da modulação autonômica em mulheres com câncer de mama na menopausa, em uso de IA, e sua relação com variáveis bioquímicas cardiovasculares poderia contribuir para a

identificação de alvos de futuros tratamentos e melhoria da qualidade de vida de mulheres com câncer de mama.

Assim, este estudo teve como objetivo avaliar a modulação autonômica em mulheres pós-menopausa em uso de IA para o tratamento de câncer de mama, e sua relação com as seguintes variáveis bioquímicas cardiovasculares – glicemia de jejum, triglicérides, HDL colesterol, e proteína C reativa (PCR).

## Métodos

Este foi um estudo transversal conduzido entre março de 2015 e julho de 2016, em uma cidade localizada na região sudeste do Brasil. Foram avaliadas 348 mulheres que receberam tratamento para câncer de mama, com registros na Farmácia Oncológica do Hospital Regional da cidade. Os prontuários médicos desses pacientes foram analisados, e somente as mulheres em uso de IA foram convidadas a participar do estudo, totalizando 189 mulheres.

Os critérios de inclusão do estudo foram – idade entre 50 e 80 anos, estar na menopausa, definida como ausência de ciclo menstrual nos últimos 12 meses relatada pelo próprio paciente, assinatura do termo de consentimento, e não ter participado de exercício físico supervisionado há pelo menos seis meses antes do estudo. Especificamente para as mulheres com câncer de mama, além dos critérios mencionados acima, as pacientes deveriam estar em estágio I a IIIa do câncer de mama,<sup>14</sup> confirmado por registro nos prontuários médicos.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da (Protocolo número 6727715.1.0000.5402/2015) e registrado na plataforma ClinicalTrials.gov, sob número identificador NCT02804308.

## Desenho experimental

O delineamento experimental incluiu dois grupos de mulheres com características diferentes: um grupo de mulheres com câncer de mama, e um grupo de mulheres sem câncer de mama. De acordo com os critérios de inclusão do estudo, a amostra por conveniência consistiu de 48 mulheres pós-menopausa, distribuídas em: 33 mulheres sem câncer de mama e 14 que sobreviveram ao câncer de mama, em tratamento com IA. A seleção dos participantes do estudo pode ser visualizada na Figura 1.

No primeiro dia, todas as mulheres participantes do estudo responderam a questionários sobre informações sociodemográficas (idade, nível educacional, estado civil, profissão, filhos), doenças prévias – doenças cardíacas, respiratórias, metabólicas e musculoesqueléticas – e uso contínuo de medicamentos. Além disso, as voluntárias com câncer de mama também responderam a um questionário sobre tratamento (tipo de cirurgia realizada, tipo de tratamento recebido – quimioterapia, radioterapia, tempo de uso de IA, estágio do câncer, suplementação de cálcio). Após responderem aos questionários, os voluntários foram submetidos à avaliação de composição corporal pelo exame de Absorciometria Radiológica de Dupla Energia (DXA) (Lunar DPX-NT). Em seguida, as voluntárias receberam um guia de referência para coleta de sangue no laboratório de análises clínicas. Ainda, foram agendadas avaliações da variabilidade da frequência cardíaca (VFC).

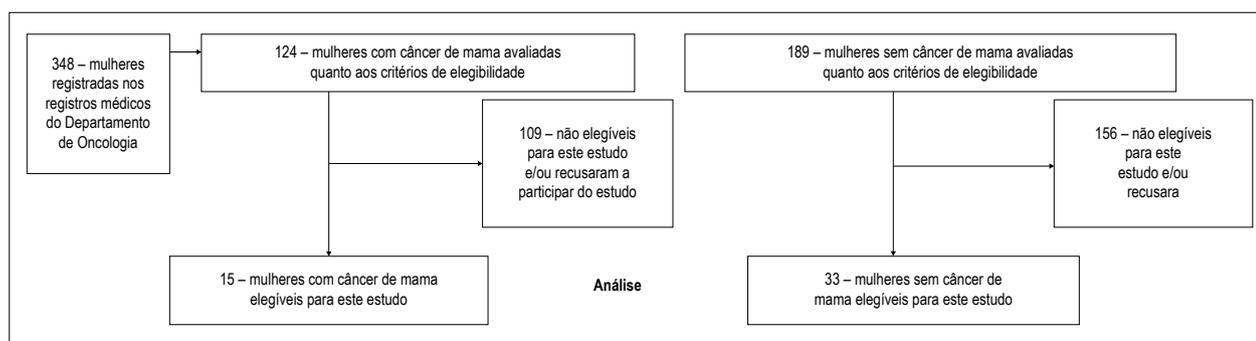


Figura 1 – Delineamento do estudo: recrutamento dos pacientes e análises.

Para análise da VFC, a frequência cardíaca (FC) foi registrada batimento a batimento pela manhã (8 horas e 11 horas), em ambiente tranquilo, temperatura entre 21°C e 24°C, e umidade relativa do ar entre 40 e 60%. As séries dos intervalos RR obtidas foram usadas para o cálculo dos índices de VFC.

### Composição corporal

A composição corporal foi medida por DXA e analisada pelo programa (Little Chalfont, Buckinghamshire, Reino Unido), versão 4.7. As seguintes variáveis foram coletadas: porcentagem de gordura corporal (%), massa magra (Kg), massa gorda (Kg), e densidade mineral óssea total (g/cm<sup>2</sup>).

### Análise da VFC

Para a análise da VFC, as voluntárias inicialmente foram orientadas a não consumirem bebidas alcoólicas e/ou estimulantes do SNA tais como café, chá, refrigerantes e chocolate, e a não realizarem nenhum tipo de exercício físico intenso durante as 24 horas antecedentes à avaliação.

Para registro da FC, foi utilizado o monitor Polar S810i (Polar, Finlândia), previamente validado para cálculo dos índices da VFC.<sup>15</sup> A cinta de monitoramento foi posicionada sobre o terço mais distal do esterno, e o receptor da FC sobre o pulso das voluntárias. Durante a avaliação, as voluntárias foram orientadas a permanecerem em silêncio, acordadas, em repouso, e respirando espontaneamente por 30 minutos em posição supina.

Para a análise dos índices da VFC, foram obtidos mil intervalos RR da seção mais estável do traçado, submetidos à filtragem digital no software proprietário do cardiofrequencímetro Polar Pro Trainer 5 versão 5.41.002, complementada pela filtragem manual para eliminar batimentos ectópicos prematuros e artefatos. Somente séries de intervalos RR que apresentaram mais de 95% de ritmo sinusal foram incluídas no estudo. Os índices da VFC foram calculados usando o programa de análise Kubios, versão 2.0 (Universidade de Kuopio, Finlândia).<sup>16</sup>

Os seguintes índices foram analisados do domínio *tempo*: RR médio, o qual representou a média de intervalos RR; FC média; SDNN (desvio padrão de todos os intervalos RR normais), que representou o desvio padrão de todos os intervalos RR normais; RMSSD (raiz quadrada da média

das diferenças ao quadrado entre os intervalos RR normais adjacentes), correspondendo à raiz quadrada da soma do quadrado das diferenças entre os intervalos RR, dividida pelo número de intervalos RR em um dado tempo menos um intervalo RR. Finalmente, foram analisados o NN50 (número de pares de NNs sucessivos que se diferem em mais de 50ms) e o pNN50 (proporção de NN50 dividida pelo número total de NNs), em que o NN50 foi a contagem do número de vezes que intervalos NN sucessivos apresentaram duração maior que 50 ms, e o pNN50 foi a razão NN50/n.<sup>17,18</sup>

No domínio *frequência*, foram analisados os componentes espectrais de baixa frequência (LF: 0,04 – 0,15 Hz) e de alta frequência (HF: 0,15 – 0,40 Hz) (ms<sup>2</sup>), bem como a razão entre os componentes (LF/HF). A análise espectral foi calculada usando o algoritmo transformada rápida de Fourier.<sup>18</sup>

Além disso, também calculamos o RRtri (RR triangular), o TINN (interpolação triangular do intervalo NN) e o gráfico de Poincaré, o qual foi analisado quantitativamente e qualitativamente. O RRtri e o TINN foram calculados construindo-se um histograma de densidade de intervalos RR normais, composto pelo comprimento dos intervalos RR no eixo x e as frequência em que ocorreram no eixo y.<sup>18</sup> A união dos pontos das colunas do histograma forma uma figura similar a um triângulo, da qual esses índices foram extraídos.<sup>18</sup>

O gráfico de Poincaré é uma representação gráfica bidimensional da correlação entre intervalos RR consecutivos, em que cada intervalo é plotado contra o intervalo seguinte. Para a análise quantitativa do gráfico, foram calculados o DP1 (desvio padrão da variabilidade instantânea, batimento a batimento) e o DP2 (desvio padrão dos intervalos RR contínuos em longo prazo).<sup>18</sup>

A análise qualitativa do gráfico foi realizada pela análise das figuras formadas por seu atrator, o qual mostra o grau de complexidade dos intervalos RR. Foram considerados os seguintes parâmetros: I) Figura demonstrando um aumento na dispersão dos intervalos RR, característico de um gráfico normal; II) Figura mostrando baixa dispersão global, sem aumento na dispersão dos intervalos RR em longo prazo, característico de um gráfico com baixa variabilidade.<sup>19</sup>

### Amostras de sangue

A coleta de sangue foi realizada após jejum de 12 horas, e as análises bioquímicas realizadas em um laboratório privado.

As coletas foram feitas em um tubo a vácuo com gel separador, sem coagulante. Após a coleta, as amostras foram centrifugadas a 3000 rpm por 10 minutos para separar o soro dos demais componentes do sangue, o qual foi usado para as análises.

Para a determinação da glicemia, triglicerídeos e HDL colesterol, um kit enzimático colorimétrico foi usado em um aparelho Autohumalyzer A517<sup>17</sup>. A PCR foi medida utilizando um kit ELISA (Immulate 2000, Siemens Healthcare Diagnostics).<sup>20</sup>

### Análise estatística

Os dados descritivos para caracterização da amostra foram expressos em porcentagem, média, e desvio padrão. Para comparar as variáveis antropométricas, idade, e os índices de VFC entre os grupos, inicialmente a normalidade dos dados foi testada usando o teste Shapiro-Wilk. Se atestada a normalidade da distribuição, o teste *t* de Student para dados não pareados foi aplicado, enquanto que dados com distribuição não normal foram avaliados pelo teste Mann-Whitney. As variáveis contínuas que não apresentaram distribuição normal foram descritas como mediana e intervalo interquartil, e aqueles com distribuição normal foram descritas em média e desvio padrão.

A correlação entre índices da VFC e as variáveis independentes PCR, glicemia de jejum, triglicerídeos, e colesterol HDL foi avaliada por regressão linear em modelos não ajustados e ajustados, considerando a idade dos voluntários.

Para ambas as análises, foi considerado um valor de *p* menor que 0,05 para indicar diferenças estatisticamente significativas. O programa usado para as análises estatísticas foi o *Statistical Package for Social Sciences* versão 15.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, EUA).

### Resultados

A Tabela 1 apresenta as características sociodemográficas e clínicas das mulheres pós-menopausa sem câncer de mama, e das mulheres que sobreviveram após o câncer de mama participantes do estudo. Não houve diferenças estatisticamente significativas entre os grupos ( $p > 0,05$ ). As perdas na composição da amostra podem ser visualizadas na Figura 1.

Aproximadamente 71% das mulheres que sobreviveram ao câncer de mama, e 25% do grupo sem câncer completaram o ensino médio. Em relação ao estado civil, 70,8% das mulheres que sobreviveram ao câncer e 60,1% sem a doença eram casadas. Das mulheres analisadas, 41,7% das mulheres que sobreviveram à doença e 55,6% daqueles sem a doença trabalhavam de casa; 62,4% e 71,8% dessas, respectivamente, relataram ter até duas doenças. Em relação às variáveis de composição corporal (massa corporal total, IMC, massa magra e massa gorda, massa de gordura do tronco, densidade mineral óssea e conteúdo mineral ósseo), não houve diferença significativa entre os grupos.

Nas mulheres com câncer de mama, observou-se que 52% haviam se submetido à mastectomia, e 67% receberam tratamento quimioterápico. A maioria das mulheres foi diagnosticada no estágio I da doença, e o tempo médio de utilização de IA foi de 19,3 meses.

Houve redução estatisticamente significativa nos valores médios de RR, SDNN, RMSSD, NN50, pNN50, RRtri, DP1, e DP2 (Tabela 2) ( $p \leq 0,05$ ) no grupo com câncer de mama, em comparação ao grupo sem a doença. O índice médio da FC (1/me), que representa a FC, foi mais baixo no grupo sem a doença. Para o índice de TINN, não foi observada diferença significativa entre os grupos ( $p = 0,216$ ).

Na análise qualitativa do gráfico de Poincaré, houve uma menor dispersão dos intervalos RR no grupo com câncer em comparação ao grupo sem a doença (Figura 2).

Os índices no domínio frequência da VFC estão apresentados na Tabela 3. Houve diferenças estatisticamente significativas nos índices de frequência muito baixa (VLF,  $ms^2$ ), frequência baixa (LF,  $ms^2$ ), alta frequência (HF,  $ms^2$ ) entre os grupos com câncer de mama e sem a doença, ao passo que a razão LF/HF não foi estatisticamente diferente entre os grupos ( $p = 0,747$ ).

A Tabela 4 mostra a correlação dos índices da VFC com o marcador inflamatório PCR. A Tabela 5 apresenta os níveis plasmáticos de glicose, triglicerídeos e HDL com e sem ajuste por idade em mulheres com câncer de mama.

Não foram observadas correlações significativas entre os índices e o marcador inflamatório, mesmo após ajuste por idade ( $p > 0,05$ ), ou entre RR médio, FC média, RMSSD, NN50, pNN50, RR tri, TINN, VLF  $ms^2$ , LF  $ms^2$ , LF/HF, e DP1 para as variáveis glicose, triglicerídeos e HDL ( $p > 0,05$ ).

Quando ajustados por idade, os índices RRtri, HF  $ms^2$ , e DP2 apresentaram correlações inversamente proporcionais com triglicerídeos [HF - IC95%  $\beta = -0,53$ ;  $p = 0,045$ ; DP2 - IC95% $\beta = -0,13$ ;  $p = 0,044$ ]; RRtri - IC95% $\beta = -0,02$ ;  $p = 0,046$ ].

### Discussão

O principal achado deste estudo é o fato de que mulheres que sobreviveram ao câncer de mama, em uso de IA, apresentam reduções na VFC em comparação a mulheres sem câncer, e que os índices da VFC se correlacionaram com o perfil lipídico.

No presente estudo, houve reduções estatisticamente significativas nos índices SDNN, RRtri, RMSSD, DP1, NN50, e HF nas mulheres com câncer de mama em uso de IA em comparação ao grupo sem a doença. Tal fato sugere uma redução na modulação global e vagal. Além disso, a análise visual do gráfico de Poincaré mostra uma menor dispersão dos intervalos RR no grupo com câncer, indicando que essas mulheres apresentam redução na VFC.

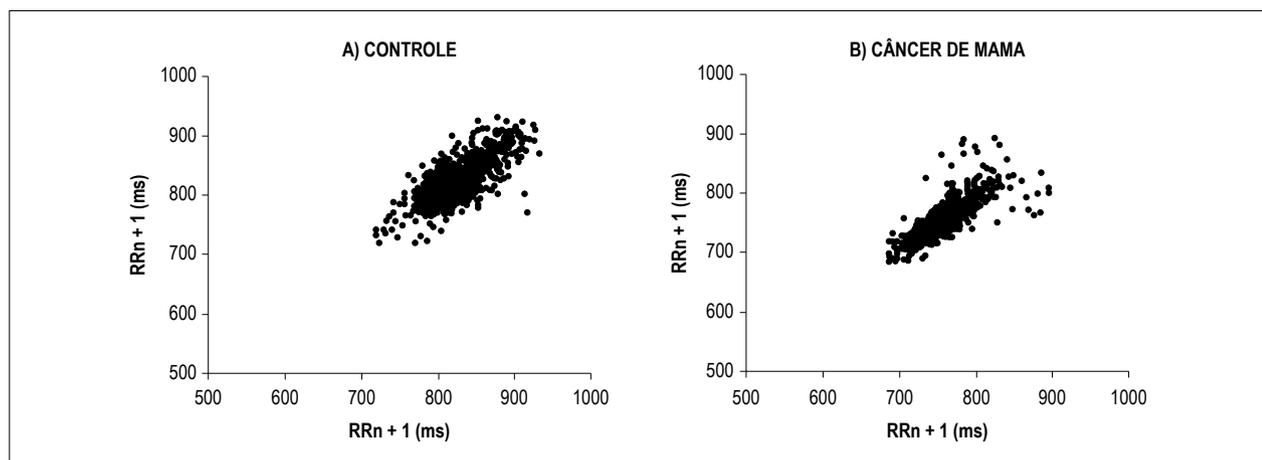
Redução na variabilidade global e na modulação parassimpática também foi observada por Caro-Morán et al.<sup>8</sup> em mulheres com câncer de mama submetidas à quimioterapia, radioterapia, e terapia hormonal após um ano de tratamento. Os autores observaram valores reduzidos de SDNN, RMSSD, e HF  $ms^2$  no grupo com câncer em comparação ao grupo sem câncer.

Importante ressaltar que um aumento na modulação parassimpática foi relatada como um fator importante relacionado a um melhor prognóstico para esses pacientes, conforme observado por Giese-Davis et al.,<sup>21</sup> que relataram que valores basais elevados de HF estiveram associados com maior sobrevida e um risco cardiovascular mais baixo.<sup>22</sup>

**Tabela 1 – Características clínicas e sociodemográficas de mulheres pós-menopausa sem câncer de mama e mulheres que sobreviveram ao câncer de mama participantes do estudo**

Variáveis	Grupo com câncer de mama (n = 14)	Grupo sem câncer de mama (n = 27)	Valor de p
Idade <sup>a</sup>	62,17 ± 5,79	60,03 ± 7,57	0,23
<b>Escolaridade</b>			
Analfabetismo <sup>b</sup>	8,3%	12,4%	0,63
Ensino fundamental completo <sup>b</sup>	16,7%	37,6%	
Ensino médio completo <sup>b</sup>	70,8%	25%	
Ensino superior <sup>b</sup>	4,2%	25%	
<b>Estado civil</b>			
Solteiras <sup>b</sup>	4,2%	11,1%	0,49
Casadas <sup>b</sup>	70,8%	61,1%	
Divorciadas <sup>b</sup>	16,7%	5,6%	
Viúvas <sup>b</sup>	8,3%	22,2%	
<b>Emprego</b>			
Domésticas <sup>b</sup>	41,7%	55,6%	0,25
Empregadas <sup>b</sup>	41,7%	5,6%	
Aposentadas <sup>b</sup>	16,6%	38,8%	
<b>Doenças relacionadas</b>			
Menos de 2 doenças <sup>b</sup>	62,4%	72,8%	0,49
Mais de 2 doenças <sup>b</sup>	16,6%	27,8%	
Massa corporal total (kg) <sup>a</sup>	70,62 ± 12,29	69,67 ± 12,99	0,61
IMC <sup>a</sup>	30,71 ± 6,03	30,19 ± 4,57	0,59
Massa magra total (kg) <sup>a</sup>	34,94 ± 4,39	35,53 ± 4,76	0,19
Massa gorda total (kg) <sup>a</sup>	33,38 ± 9,53	31,83 ± 9,54	0,36
Massa gorda do tronco (kg) <sup>a</sup>	18,17 ± 4,84	16,70 ± 4,75	0,24
Densidade mineral óssea <sup>a</sup>	1,11 ± 0,11	1,17 ± 0,12	0,09
Conteúdo mineral ósseo <sup>a</sup>	2,12 ± 0,32	2,31 ± 0,32	0,11

Teste t de Student<sup>a</sup>: Média ± desvio padrão; teste do qui quadrado<sup>b</sup>: variáveis categóricas, porcentagem. IMC: índice de massa corporal.



**Figura 2 – Análise qualitativa do gráfico de Poincaré; DP1 (desvio padrão da variabilidade instantânea, batimento a batimento); DP2 (desvio padrão dos intervalos RR contínuos em longo prazo). Controle: DP1 = 18 ms, DP2 = 45 ms; câncer de mama: DP1 = 10,9 ms, DP2 = 10,9 ms, DP2 = 32,6 ms.**

**Tabela 2 – Índices lineares no domínio tempo da variabilidade da frequência cardíaca em cada grupo**

	Grupo com câncer de mama (n = 14)	Grupo sem câncer de mama (n = 27)	Valor de p
RR médio ms <sup>a</sup>	707,76 ± 89,86	867,80 ± 128,87	0,047
SDNN ms <sup>a</sup>	17,92 ± 5,05	35,20 ± 14,94	0,042
FC média 1/min <sup>a</sup>	85,89 ± 10,49	70,77 ± 10,75	0,050
RMSSD ms <sup>b</sup>	11,30 ± 8,40	18,40 ± 16,00	0,010
Contagem NN50 <sup>b</sup>	0,00 ± 4,00	15,00 ± 90,50	0,022
pNN50 % <sup>b</sup>	0,00 ± 0,40	1,50 ± 9,05	0,022
RRtri <sup>a</sup>	5,76 ± 1,58	9,93 ± 4,01	0,015
TINN ms <sup>a</sup>	86,00 ± 22,19	138,40 ± 79,38	0,243
DP1 ms <sup>b</sup>	8,00 ± 5,75	13,00 ± 11,35	0,009
DP2 ms <sup>a</sup>	23,90 ± 6,51	46,91 ± 19,95	0,022

Teste t de Studenta: Média ± desvio padrão; teste de Mann Whitney<sup>b</sup>: Mediana ± intervalo interquartil; SDNN: desvio padrão de todos os intervalos RR normais; FC: frequência cardíaca; RMSSD: raiz quadrada da média das diferenças ao quadrado entre os intervalos RR normais adjacentes; NN50: número de pares de NNs sucessivos que se diferem em mais de 50ms; pNN50: proporção de NN50 dividida pelo número total de NNs; RRtri: RR triangular; TINN: interpolação triangular do intervalo NN; DP1 (desvio padrão da variabilidade instantânea, batimento a batimento); DP2 (desvio padrão dos intervalos RR contínuos em longo prazo); ms: milissegundos

**Tabela 3 – Índices lineares no domínio frequência da variabilidade da frequência cardíaca em cada grupo**

	Grupo com câncer de mama (n = 14)	Grupo sem câncer de mama (n = 27)	Valor de p
LF ms <sup>2b</sup>	67,00 ± 46,50	203,00 ± 257,50	0,009
HF ms <sup>2b</sup>	70,00 ± 61,50	136,00 ± 264,00	0,008
LF/HF ms <sup>2b</sup>	0,47 ± 0,99	0,71 ± 0,66	0,564

Teste de Mann Whitney<sup>b</sup>: Mediana ± intervalo interquartil; ms: milissegundos; LF: baixa frequência; HF: alta frequência; VLF: frequência muito baixa.

**Tabela 4 – Correlações dos índices da variabilidade da frequência cardíaca com o marcador inflamatório proteína C reativa (PCR) com e sem ajustes para idade em mulheres com câncer de mama**

	PCR			
	Sem ajuste		Ajustado (idade)	
	IC95%β	p	IC95%β	p
RR médio ms	-8,53 (-20,65; 3,58)	0,149	-6,36 (-20,21; 7,48)	0,330
SDNN ms	-0,92 (-1,98; 0,13)	0,082	-0,92 (-2,17; 0,32)	0,129
FC média 1/min	0,81 (-0,34; 1,96)	0,150	0,62 (-0,70; 1,94)	0,322
RMSSD ms	-0,50 (-1,03; 0,02)	0,059	-0,52 (-1,15; 0,09)	0,089
Contagem NN50	-0,68 (-2,25; 0,88)	0,360	-0,86 (-2,69; 0,95)	0,315
pNN50 %	-0,06 (-0,22; 0,08)	0,360	-0,08 (-0,26; 0,09)	0,315
VLF ms <sup>2</sup>	0,00 (-0,00; 0,00)	0,588	0,00 (-0,00; 0,00)	0,685
LF ms <sup>2</sup>	-12,40 (-34,90; 10,10)	0,251	-14,94 (-41,16; 11,27)	0,233
HF ms <sup>2</sup>	-4,59 (-10,64; 1,45)	0,123	-6,00 (-12,76; 0,76)	0,076
LF/HF ms <sup>2</sup>	0,00 (-0,07; 0,07)	0,972	0,01 (-0,09; 0,06)	0,699
RRtri	-0,22 (-0,45; -0,00)	0,053	-0,23 (-0,50; 0,04)	0,087
TINN ms	-3,07 (-8,00; 1,85)	0,198	-4,28 (-9,76; 1,19)	0,112
DP1 ms	-0,36 (-0,74; 0,01)	0,056	-0,37 (-0,81; 0,07)	0,092
DP2 ms	-1,26 (-2,74; 0,21)	0,086	-1,27 (-3,15; 0,47)	0,136

PCR: proteína C reativa; SDNN: desvio padrão de todos os intervalos RR normais, expressos em milissegundos; FC: frequência cardíaca; RMSSD: raiz quadrada da média das diferenças dos intervalos RR normais adjacentes ao quadrado; NN50: número de pares de NNs sucessivos que se diferem em mais de 50 ms; pNN50: proporção de NN50 dividida pelo número total de NNs; TINN: interpolação triangular do intervalo NN; VLF: frequência muito baixa; LF: baixa frequência; HF: alta frequência; RRtri: RR triangular; DP1 (desvio padrão da variabilidade instantânea, batimento a batimento); DP2 (desvio padrão dos intervalos RR contínuos em longo prazo); ms: milissegundos.

**Tabela 5 – Correlações dos índices da variabilidade da frequência cardíaca com as variáveis metabólicas: glicose, triglicédeos, e lipoproteína de alta densidade plasmáticos com e sem ajustes por idade em mulheres com câncer de mama**

	Glicemia			Triglicédeos			HDL					
	Sem ajuste		Ajustado (Age)	Sem ajuste		Ajustado (Idade)	Sem ajuste		Ajustado (Idade)			
	IC95% β	P	IC95% β	P	IC95% β	P	IC95% β	P	IC95% β	P		
RR médio ms	-0,08 (-2,96; 2,79)	0,950	-0,23 (-3,08; 2,61)	0,86	-0,76 (-1,81; 0,29)	0,141	-0,75 (-1,78; 0,27)	0,135	-2,68 (-10,25; 4,88)	0,454	-0,52 (-9,52; 8,47)	0,900
SDNN ms	-0,06 (-0,34; 0,21)	0,609	-0,07 (-0,36; 0,22)	0,60	-0,09 (-0,19; -0,00)	0,045	-0,09 (-0,19; 0,00)	0,055	0,03 (-0,733; 0,79)	0,930	0,13 (-0,81; 1,07)	0,766
FC média ms	-0,00 (-0,28; 0,26)	0,943	-0,00 (-2,26; 0,27)	0,97	0,06 (-0,03; 0,16)	0,194	-0,81 (-2,18; 0,54)	0,189	0,26 (-0,44; 0,98)	0,431	0,07 (-0,78; 0,92)	0,856
RMSSD ms	-0,03 (-0,18; 0,10)	0,584	-0,03 (-0,19; 0,11)	0,58	-0,04 (-0,09; 0,01)	0,107	-0,04 (-0,09; 0,01)	0,123	0,01 (-0,38; 0,40)	0,958	0,04 (-0,43; 0,53)	0,828
Contagem NN50 Contagem	-0,05 (-0,40; 0,29)	0,738	-0,05 (-0,42; 0,32)	0,76	-0,05 (-0,18; 0,08)	0,448	-0,18 (-0,19; 0,09)	0,466	0,08 (-0,86; 1,04)	0,844	-0,06 (-1,12; 1,24)	0,913
pNN50 %	-0,00 (-0,04; 0,03)	0,738	-0,00 (-0,04; 0,03)	0,76	-0,00 (-0,01; 0,00)	0,448	-0,18 (-0,20; 0,01)	0,466	0,00 (-0,08; 0,10)	0,844	0,00 (-0,11; 0,12)	0,913
RR tri	-0,01 (-0,08; 0,04)	0,563	-0,01 (-0,08; 0,05)	0,563	-0,02 (-0,04; -0,00)	0,037	-0,02 (-0,04; -0,00)	0,046	0,02 (-0,12; 0,20)	0,769	0,04 (-0,17; 0,27)	0,634
TINN ms	-0,29 (-1,48; 0,89)	0,599	-0,26 (-1,51; 0,97)	0,646	-0,18 (-0,65; 0,28)	0,397	-0,19 (-0,67; 0,29)	0,405	1,62 (-1,45; 4,70)	0,273	1,57 (-2,25; 5,39)	0,955
VLF ms <sup>2</sup>	-1,7E-005 (0,00; 0,00)	0,882	-2,0E-00 (-0,00; 0,00)	0,868	-5,5E-005 (0,00; 0,00)	0,218	-5,5E-005 (0,00; 0,00)	0,239	0,00 da média (-0,00; 0,00)	0,577	0,00 (-0,00; 0,00)	0,642
LF ms <sup>2</sup>	-1,21 (-6,41; 3,97)	0,619	-1,20 (-6,70; 4,29)	0,639	-1,48 (-3,37; 0,41)	0,114	-1,48 (-3,48; 0,51)	0,131	0,95 (-13,16; 15,07)	0,885	-0,81 (-16,72; 18,35)	0,920
HF ms <sup>2</sup>	-0,62 (-2,11; 0,86)	0,381	-0,59 (-2,16; 0,96)	0,419	-0,53 (-1,05; -0,01)	0,045	-0,53 (-1,07; 0,00)	0,051	0,36 (-3,76; 4,49)	0,850	-0,14 (-5,23; 4,95)	0,951
LF/HF ms <sup>2</sup>	-0,00 (-0,02; 0,00)	0,291	-0,00 (-0,02; 0,00)	0,334	-0,00 (-0,00; 0,01)	0,390	0,00 (-0,01; 0,01)	0,482	0,00 (-0,03; 0,05)	0,674	-0,00 (-0,05; 0,04)	0,945
DP1 ms	-0,28 (-0,13; 0,07)	0,568	0,10 (-0,48; 0,70)	0,561	-0,03 (-0,06; 0,00)	0,095	-0,03 (-0,07; 0,00)	0,110	0,00 (-0,28; 0,28)	0,991	0,03 (-0,31; 0,38)	0,830
DP2 ms	-0,09 (-0,48; 0,29)	0,604	-0,10 (-0,51; 0,30)	0,596	-0,13 (-0,27; -0,00)	0,044	-0,13 (-0,27; 0,00)	0,053	0,05 (-1,01; 1,11)	0,918	0,19 (-1,11; 1,50)	0,749

PCR: proteína C reativa; SDNN: desvio padrão de todos os intervalos RR (milissegundos); FC: frequência cardíaca; RMSSD: raiz quadrada da média das diferenças ao quadrado entre os intervalos RR normais adjacentes; NN50: número de pares NNS sucessivos que se diferem em mais de 50 ms; pNN50: proporção de NN50 dividida pelo número total de NNS; TINN: interpolação triangular do intervalo NN; VLF: frequência muito baixa; LF: baixa frequência; HF: alta frequência; RR tri: RR triangular; DP1: desvio padrão da variabilidade instantânea, batimento a batimento; DP2: desvio padrão dos intervalos RR contínuos em longo prazo; ms: milissegundos.

Assim, a menor modulação parassimpática encontrada em nosso estudo, observada pelos valores mais baixos de RMSSD, pNN50, SD1, e HF ms<sup>2</sup> no grupo de mulheres com câncer, pode indicar um pior prognóstico dessa população.

Uma alta VFC associou-se com modulação parassimpática aumentada e maior sobrevida em pacientes com infarto do miocárdio e em pacientes em tratamento paliativo.<sup>21</sup> Com relação ao câncer, mudanças na modulação autonômica influenciam o desenvolvimento e o prognóstico da doença.

Em um estudo realizado com um modelo animal, mostrou-se que o estímulo do sistema nervoso com liberação de catecolaminas pode ativar receptores beta-adrenérgicos em células tumorais, levando a um crescimento e disseminação das células tumorais mais agressivos, enquanto que em humanos, o uso de beta-adrenérgicos parece contribuir à redução do risco de recorrência em pacientes com câncer de mama.<sup>23</sup> Em relação à modulação parassimpática, Erin et al.<sup>24</sup> mostraram que o bloqueio vagal promove um aumento de metástase em camundongos.

O estrogênio é indicado como o principal fator cardioprotetor nas mulheres, e sua redução na menopausa está relacionada ao aumento da atividade simpática. Tal circunstância pode ser ainda agravada nas mulheres com câncer de mama devido ao tratamento da doença com IA.<sup>19</sup> Nesse contexto, o presente estudo apresenta resultados importantes do perfil clínico dessas pacientes.

Em relação à correlação entre os índices da VFC e as variáveis bioquímicas cardiovasculares, não observamos correlação com PCR, glicemia de jejum ou HDL colesterol. A PCR, em particular, merece atenção, uma vez que níveis elevados dessa proteína estão associados com risco aumentado de doença arterial periférica, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral e morte súbita.<sup>25</sup> Ainda, níveis elevados da PCR são preditivos de um pior prognóstico de pacientes com câncer, independentemente do estilo de vida, fase anterior ou posterior à menopausa, e presença de DCV.<sup>12</sup>

Apesar de não termos observado correlações negativas estatisticamente significativas entre VFC e níveis de PCR, índices que refletiam a variabilidade global e a modulação parassimpática apresentaram valores estatístico marginais em relação à correlação com níveis de PCR no grupo com câncer (SDNN – IC95%β = 0,92; p = 0,082; DP2 – IC95%β = 1,26, p = 0,136; RMSSD – IC95%β = -0,50 = 0,089; DP1 – IC 95% β = 0,36; p=0,092).

Em relação à correlação entre a VFC e os níveis de triglicerídeos, observamos uma correlação inversamente proporcional entre esses níveis e o índice de HFms<sup>2</sup> (IC95% β = -0,53; p = 0,045) e, apesar de não significativo, o DP1 apresentou comportamento similar (IC95% β = -0,03; p = 0,095). Ainda, os índices que refletem a variabilidade global, o SDNN e o DP2, também apresentaram correlação inversamente proporcional com os triglicerídeos (SDNN – IC95%β = -0,09; p = 0,045; DP2 – IC95%β = - 0,13; p = 0,044), sugerindo que mudanças na modulação autonômica em mulheres com câncer de mama, caracterizadas por redução na VFC, podem estar associadas com um pior perfil lipídico. Estudos demonstraram que um desequilíbrio no SNA está associado com alterações hormonais e metabólicas,

uma vez que esse sistema exerce um papel fundamental no controle metabólico.<sup>26</sup>

O estudo apresenta algumas questões metodológicas a serem comentadas. Nas análises, não levamos em consideração doenças cardíacas associadas, ou o uso de medicamentos que poderiam afetar a atividade cardíaca. Além disso, o tamanho da amostra considerada para as análises de correlação pode não ter sido suficiente para detectar correlações estatisticamente significativas entre PCR, glicemia, HDL e VFC.

Apesar disso, o estudo apresenta uma importante implicação clínica em relação a alterações na modulação autonômica em mulheres com câncer de mama em uso de IA, além de demonstrar uma relação inversamente proporcional entre a VFC e os valores de triglicerídeos nessa população, sugerindo um risco aumentado de DCVs e um pior prognóstico para essas mulheres. Essa informação reforça a necessidade de se usar estratégias preventivas seguras e efetivas na abordagem clínica dessas pacientes.

## Conclusão

Com base nesses resultados, mulheres com câncer de mama em uso de IA apresentam reduções na VFC em comparação a mulheres sem câncer, e índices da VFC inversamente correlacionados com valores de triglicerídeos.

## Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Paulo TRS, Viesel J, Freitas Jr. IF; obtenção de dados: Paulo TRS, Viesel J; análise e interpretação dos dados: Gonzaga, LA, Vanzella LM; análise estatística: Gonzaga, LA, Vanzella LM, Vanderlei LCM; redação do manuscrito: Gonzaga, LA, Paulo TRS, Vanzella LM; revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Freitas Jr. IF, Vanderlei LCM.

## Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

## Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

## Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de tese de Doutorado de Thais Reis Silva de Paulo pelo Programa de Pós graduação em Ciências da Motricidade - UNESP.

## Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Faculdade de Ciências e Tecnologia - UNESP sob o número de protocolo 672.7715.1.00005402/2015. Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013. O consentimento informado foi obtido de todos os participantes incluídos no estudo.

## Referências

1. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*. 2011;61(2):69-90.
2. World Health Organization. Breast cancer: prevention and control [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2018 [citado nov. 2018]. Disponível em: <http://www.who.int/cancer/detection/breastcancer/en/>
3. Vance V, Mourtzakis M, McCargar L, Hanning R. Weight gain in breast cancer survivors : prevalence , pattern and health consequences. *Obes Rev*. 2011;12(4):282-94.
4. Gao Q, Patani N, Dunbier AK, Ghazoui Z, Zvelebil M, Martin LA, et al. Effect of aromatase inhibition on functional gene modules in estrogen receptor-positive breast cancer and their relationship with antiproliferative response. *Clin Cancer Res*. 2014;20(9):2485-94.
5. Mao H, Bao T, Shen X, Li Q, Seluzicki C, Im EO, et al. Prevalence and risk factors for fatigue among breast cancer survivors on aromatase inhibitors. *Eur J Cancer*. 2018 Sep;101:47-54.
6. Mendelsohn ME. Protective effects of estrogen on the cardiovascular system. *Am J Cardiol*. 2002;89(12A):12E-17.
7. Abderrahman B, Jordan VC. Successful Targeted Therapies for Breast Cancer: the Worcester Foundation and Future Opportunities in Women's Health. *Endocrinology*. 2018;159(8):2980-90.
8. Caro-Morán E, Fernández-Lao C, Galiano-Castillo N, Cantarero-Villanueva I, Arroyo-Morales M, Diaz-Rodríguez L. Heart Rate Variability in Breast Cancer Survivors After the First Year of Treatments : A Case-Controlled Study. *Biol Res Nurs*. 2016;18(1):43-9.
9. Lakoski SG, Jones LW, Krone RJ, Stein PK, Scott JM. Autonomic dysfunction in early breast cancer: incidence, clinical importance, and underlying mechanisms. *Am Heart J*. 2015;170(2):231-41.
10. Nathan L, Shi W, Dinh H, Mukherjee TK, Wang X, Lusic AJ, et al. Testosterone inhibits early atherogenesis by conversion to estradiol: Critical role of aromatase. *PNAS*. 2001;98(6):3589-93.
11. Mouridsen H, Keshaviah A, Coates AS, Rabaglio M, Castiglione-Gertsch M, Sun Z, et al. Cardiovascular Adverse Events During Adjuvant Endocrine Therapy for Early Breast Cancer Using Letrozole or Tamoxifen : safety analysis of BIG 1-98 trial. *J Clin Oncol*. 2007;25(36):5715-22.
12. Allin KH, Nordestgaard BC, Flyger H, Bojesen SE. Elevated pre-treatment levels of plasma C-reactive protein are associated with poor prognosis after breast cancer : a cohort study. *Breast Cancer Res*. 2011;13(3):R55.
13. Pierce BL, Ballard-Barbash R, Bernstein L, Baumgartner RN, Neuhaus ML, Wener MH, et al. Elevated biomarkers of inflammation are associated with reduced survival among breast cancer patients. *J Clin Oncol*. 2009;27(21):3437-44.
14. American Cancer Society. Understanding a Breast Cancer Diagnosis Types of Breast Cancer [Internet]. Atlanta: American Cancer Society; 2018 [citado nov. 2018]. <https://www.cancer.org/content/dam/CRC/PDF/Public/8580.00.pdf>.
15. Barbosa MP, Silva NT, Azevedo FM, Pastre CM, Vanderlei LC. Comparison of Polar® RS800G3™ heart rate monitor with Polar® S810i™ and electrocardiogram to obtain the series of RR intervals and analysis of heart rate variability at rest. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2016;36(2):112-7.
16. Tarvainen MP, Niskanen JP, Lipponen JA, Ranta-Aho PO, Karjalainen PA. Kubios HRV -- heart rate variability analysis software. *Comput Methods Programs Biomed*. 2014;113(1):210-20.
17. 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. *Eur Heart J*. 1996;17(3):354-81.
18. Vanderlei LC, Pastre CM, Hoshi RA, Carvalho TD, Godoy MF. Basic notions of heart rate variability and its clinical applicability. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2009;24(2):205-17.
19. Neves VFC, Perpetuo NM, Sakabe DI, Catai AM, Gallo Jr L, Silva de Sá MF, et al. Analysis of spectral indexes for heart rate variability in middle-aged men and postmenopausal women. *Rev Bras Fisioter*. 2006;10(4):401-6.
20. Friedenreich CM, Neilson HK, Woolcott CG, Wang Q, Stanczyk FZ, Mctiernan A, et al. Inflammatory marker changes in a yearlong randomized exercise intervention trial among postmenopausal women. *Cancer Prev Res*. 2012;5(1):98-108.
21. Giese-Davis J, Wilhelm FH, Tamagawa R, Palesh O, Neri E, Taylor CB, et al. Higher vagal activity as related to survival in patients with advanced breast cancer: an analysis of autonomic dysregulation. *Psychosom Med*. 2017;77(4):346-55.
22. Thayer JF, Lane RD. The role of vagal function in the risk for cardiovascular disease and mortality. *Biol Psychol*. 2007;74(2):224-42.
23. Saarto T, Sievanen H, P Kellokumpu-Lehtinen P, Nikander R, Vehmanen L, Huovinen R, et al. Effect of supervised and home exercise training on bone mineral density among breast cancer patients. A 12-month randomised controlled trial. 2012;23(5)1601-12.
24. Erin N, Akdas BC, Harms JF, Clawson GA. Vagotomy enhances experimental metastases of 4THMpc breast cancer cells and alters substance P level. *Regul Pept*. 2008;151(1-3):35-42.
25. Greenland P, Alpert JS, Beller GA, Benjamin EJ, Budoff MJ, Fayad ZA, et al. 2010 ACCF / AHA Guideline for Assessment of Cardiovascular Risk in Asymptomatic Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2018;56(25):e50-103.
26. Rinaldi W, Ribeiro TAS, Marques AS, Fabricio GS, Tofolo LP, Gomes RM, et al. Effect of small litter size on the autonomic and metabolic responses of Wistar rats. *Rev. Nutr*. 2012;25(3):321-30.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons