

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FISIOLÓGICAS**

**Walckiria Garcia Romero**

**EFEITOS DO TAMOXIFENO SOBRE BIOMARCADORES DE RISCO PARA  
DOENÇAS CARDIOVASCULARES EM MULHERES COM CÂNCER DE MAMA  
APÓS USO DE QUIMIOTERÁPICOS**

**VITÓRIA  
2012**

WALCKIRIA GARCIA ROMERO

**EFEITOS DO TAMOXIFENO SOBRE BIOMARCADORES DE RISCO PARA  
DOENÇAS CARDIOVASCULARES EM MULHERES COM CÂNCER DE MAMA  
APÓS USO DE QUIMIOTERÁPICOS**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo - UFES, como requisito parcial para a obtenção de título de Doutor em Ciências Fisiológicas.

Orientadora: Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Gláucia R. de Abreu.  
Co-orientadora: Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Sônia A. Gouvêa.

**VITÓRIA  
2012**

Romero, Walckiria Garcia.

Efeitos do tamoxifeno sobre biomarcadores de risco para doenças cardiovasculares em mulheres com câncer de mama após uso de quimioterápicos/  
Walckiria Garcia Romero. – Vitória, 2012.  
98 f.

Orientadora: Gláucia Rodrigues de Abreu.  
Tese (Doutorado) – Universidade Federal do Espírito Santo, Centro de Ciências da Saúde.

1. Tamoxifeno, CA de mama. 2. Quimioterapia. 3. Proteína C-reativa.  
4. Apolipoproteínas A-1. 5. Apolipoproteínas B-100. 6. Peptídeo Natriurético tipo-B.  
I. Abreu, Gláucia Rodrigues de. II. Universidade Federal do Espírito Santo. Centro de Ciências da Saúde.

**WALCKIRIA GARCIA ROMERO**

**EFEITOS DO TAMOXIFENO SOBRE BIOMARCADORES DE RISCO PARA  
DOENÇAS CARDIOVASCULARES EM MULHERES COM CÂNCER DE MAMA  
APÓS USO DE QUIMIOTERÁPICOS**

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Fisiológicas do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Ciências Fisiológicas.

Aprovada em 02 de março de 2012.

**COMISSÃO EXAMINADORA**

---

**Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Gláucia Rodrigues de Abreu**  
**Universidade Federal do Espírito Santo**  
**Orientadora**

---

**Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Sônia Alves Gouvêa**  
**Universidade Federal do Espírito Santo**

---

**Prof. Dr. José Geraldo Mill**  
**Universidade Federal do Espírito Santo**

---

**Prof. Dr. Alexandre da Costa Pereira**  
**Universidade de São Paulo**

---

**Prof. Dr. Luiz Henrique Gebrim**  
**Universidade Federal de São Paulo**

## **DEDICO ESTE TRABALHO**

*À minha família (em especial ao meu Pai, ao meu marido Gustavo e ao meu filho Henrique) a Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Gláucia e a Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Sônia, ao meu aluno de IC Fabrício, aos meus amigos, e a todos que direta ou indiretamente contribuíram para a realização desta conquista.*

## **AGRADECIMENTOS**

Ao DEUS, presente e maravilhoso em nossas vidas.

A meus pais, pela educação e exemplo de vida. Pela compreensão de minha ausência nesses anos.

Ao Gustavo e sua família, pelo amor, companheirismo e incentivo.

Ao grande amor de minha vida, Henrique.

Aos meus irmãos, pelo afeto e determinação.

Aos meus sobrinhos, pela alegria de viver.

À Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Gláucia e a Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Sônia, pela amizade e confiança que depositaram em mim.

Aos Professores do programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas, pelo conhecimento.

À Clínica de Investigação Cardiovascular, em especial ao Prof<sup>a</sup> Dr José Geraldo Mill e à Dr<sup>a</sup> Diana pela parceria e contribuição.

Ao Fabrício, meu grande amigo e aluno de iniciação científica. Grande parte deste trabalho devo a você!

Aos meus amigos, pela existência em minha vida.

Aos meus amigos de laboratório: Patrick, Washington, Érick, Mariana, Renata e Cíntia.

Aos professores e amigos do Departamento de Enfermagem da UFES que me apoiaram.

Ao Fonseca, Cláudia e Maria e demais funcionários pela presença diária.

E a todos que, mesmo no anonimato participaram para esta grande realização em minha vida.

*“Conhecer os outros é inteligência,  
conhecer-se a si próprio é verdadeira  
sabedoria. Controlar os outros é  
força, controlar-se a si próprio é  
verdadeiro poder”.*

**Lao-Tsé**

## RESUMO

O objetivo deste trabalho foi avaliar o papel da hormônioterapia com tamoxifeno sobre marcadores sanguíneos preditivos importantes sobre o risco de desenvolvimento das doenças cardiovasculares, tais como proteína C-reativa (PCR), apolipoproteínas A-1 (Apo-A), apolipoproteínas B-100 (Apo-B), peptídeo natriurético tipo B (BNP) e conseqüentes repercussões ecocardiográficas, principalmente fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) em mulheres submetidas ao tratamento quimioterápico para câncer (CA) de mama. Foram avaliadas 60 mulheres com CA de mama num período de 12 meses, divididas nos seguintes grupos: grupo que recebeu somente quimioterapia (QUIMIO) n=23; grupo que recebeu quimioterapia e tamoxifeno (QUIMIO+TAM) n=21; grupo que recebeu somente tamoxifeno (TAM) n=16. Níveis plasmáticos de PCR foram avaliados no início do tratamento (T0), 3º mês (T3), 6º mês (T6) e 12º mês (T12) de tratamento e de Apo-A, Apo-B e pró-BNP foram avaliados nos tempos T0, T6 e T12. O ecocardiograma foi realizado nos T0 e T12. Foram encontradas elevações nas concentrações plasmáticas de PCR no grupo QUIMIO e QUIMIO+TAM, respectivamente, no 3º ( $10.85 \pm 0.02$  mg/dL;  $10.81 \pm 2.97$ mg/dL) e 6º meses de tratamento ( $12.5 \pm 1.95$  mg/dL;  $12.36 \pm 2.64$  mg/dL). Porém, ao final do 12º mês de tratamento, os grupos QUIMIO+TAM e TAM, respectivamente, apresentaram importante redução ( $p < 0,01$ ) dos valores de PCR ( $1.04 \pm 0.38$  mg/dL;  $1.04 \pm 0.38$  mg/dL), Apo-B ( $94.3 \pm 9.3$  mg/dL;  $96.3 \pm 5$  mg/dL) e na relação Apo-B/Apo-A ( $0.53 \pm 0.01$ ;  $0.52 \pm 0.01$ mg/dL) com aumento significativo dos níveis séricos de Apo-A ( $179.5 \pm 7.64$ ;  $185.1 \pm 7.87$  mg/dL,  $p < 0,01$ ) resultados estes não observados no grupo que utilizou somente a quimioterapia (QUIMIO) (PCR,  $5.13 \pm 0.75$  mg/dL; Apo-B,  $109.6 \pm 7.4$ ; Apo-B/Apo-A,  $0.86 \pm 0.01$ ; Apo-A,  $128.13 \pm 9.34$ ). Os valores plasmáticos de pró-BNP estavam aumentados nos grupos QUIMIO, QUIMIO+TAM no T6 ( $69,06 \pm 11,7$  pg/ml;  $67,35 \pm 11,9$  pg/mL,  $p < 0,01$ ) quando comparado ao início do tratamento ( $8,98 \pm 2,1$  pg/mL;  $9,48 \pm 1,79$  pg/mL). Já o grupo QUIMIO+TAM no T12 apresentou redução significativa deste peptídeo com valores semelhantes ao grupo TAM ( $11,39 \pm 2,74$ ;  $8,35 \pm 1,66$  pg/mL,  $p < 0,01$ ), mantendo o grupo QUIMIO níveis elevados de pró-BNP ( $42,35 \pm 12,9$  pg/mL). Quanto à FEVE, o grupo QUIMIO apresentou importante redução do desempenho cardíaco no T12 ( $63,3 \pm 4,3\%$ ,  $p < 0,01$ ), enquanto que o grupo



QUIMIO+TAM e TAM no T12 mantiveram valores semelhantes ao início do tratamento ( $76,2 \pm 3,7\%$ ;  $75,6 \pm 4,1\%$  vs.  $73,7 \pm 4,2\%$ ;  $76,8 \pm 4,82\%$ , respectivamente). Observamos então, que, a utilização do tamoxifeno por 6 meses reduz significativamente marcadores de risco para DCV e melhora a função ventricular após 6 meses de tratamento quimioterápico para do CA de mama.

Palavras-chave: Tamoxifeno. Câncer de Mama. Quimioterapia. Proteína C-reativa. Apolipoproteínas A-1. Apolipoproteínas B-100. Peptídeo Natriurético tipo B.

## ABSTRACT

The present study was aimed to assess the role of tamoxifen in risk predictors for development of heart diseases, such as the C-reactive protein (CRP), apolipoproteins A-1 (Apo-A), apolipoproteins B-100 (Apo-B), B-type natriuretic peptide (BNP) and the impacts of echocardiograms, particularly the left ventricular ejection fraction (LVEF), in women undergoing chemotherapy treatment for breast cancer. Sixty women with breast cancer were evaluated over a 12-month period and were divided into the following groups: group that received only chemotherapy (QUIMIO) n=23; group that received chemotherapy and tamoxifen (QUIMIO+TAM) n=21; group that received only tamoxifen (TAM) n=16. The plasma levels of CRP were assessed at the beginning of treatment (T0), in the 3rd month (T3), 6th month (T6) and 12th month (T12) of treatment. The levels of Apo-A, Apo-B and pro-BNP were assessed in the T0, T6 and T12. Echocardiograms were performed in the T0 and T12. Increased plasma concentrations of CRP were observed in the QUIMIO and QUIMIO+TAM groups, in the 3rd ( $10.85 \pm 0.02$  mg/dL;  $10.81 \pm 2.97$ mg/dL) and 6th months of treatment ( $12.5 \pm 1.95$  mg/dL;  $12.36 \pm 2.64$  mg/dL). However, at the end of the 12th month of treatment, the QUIMIO+TAM and TAM groups showed significant ( $p < 0,01$ ) reduction in the CRP ( $1.04 \pm 0.38$  mg/dL;  $1.04 \pm 0.38$  mg/dL), and Apo-B values ( $94.3 \pm 9.3$  mg/dL;  $96.3 \pm 5$  mg/dL), and in the Apo-B/Apo-A ratio ( $0.53 \pm 0.01$ ;  $0.52 \pm 0.01$ mg/dL), with significant increase in serum levels of Apo-A ( $179.5 \pm 7.64$ ;  $185.1 \pm 7.87$  mg/dL,  $p < 0,01$ ). These results were not observed in the group that was given chemotherapy only (QUIMIO). The plasma values of pro-BNP were higher in the QUIMIO, QUIMIO+TAM groups in T6 ( $69,06 \pm 11,7$  pg/ml;  $67,35 \pm 11,9$  pg/mL,  $p < 0,01$ , respectively), when compared to the beginning of treatment ( $8,98 \pm 2,1$  pg/mL;  $9,48 \pm 1,79$  pg/mL). Group QUIMIO+TAM, in turn, showed significant reduction of this peptide in T12, with values similar to those of the TAM group ( $11,39 \pm 2,74$ ;  $8,35 \pm 1,66$  pg/mL,  $p < 0,01$ ), with the QUIMIO group maintaining high levels of pro-BNP ( $42,35 \pm 12,9$  pg/mL). Regarding LVEF, the QUIMIO group showed a significant impairment of cardiac performance ( $63,3 \pm 4,3\%$ ,  $p < 0,01$ ), whereas the QUIMIO+TAM and TAM groups maintained values similar to those observed in the beginning of treatment ( $76,2 \pm 3,7\%$ ;  $75,6 \pm 4,1\%$  vs.  $73,7 \pm 4,2\%$ ;  $76,8 \pm 4,82\%$ , respectively). Therefore, the use of tamoxifen significantly reduces the

presence of risk markers for CVD and improves the ventricular function in women after 6 months of chemotherapy for treatment the breast cancer.

Keywords: Tamoxifen. Breast Cancer. Chemotherapy. C-Reactive Protein. Apolipoproteins A-1. Apolipoproteins B-100. B-Type Natriuretic Peptide.

## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1** - Efeitos positivos e negativos do estrogênio e do tamoxifeno em mulheres adultas.....26
- Figura 2** - Interação entre células tumorais e infiltrado inflamatório no microambiente tumoral.....27
- Figura 3** - Estrutura molecular da proteína C reativa (PCR).....28
- Figura 4** - Síntese, sítios funcionais e mecanismo pró-inflamatórios e antiinflamatórios da proteína C reativa (PCR).....30
- Figura 5** - Protocolo de atendimento no início do tratamento (T0) e após 3 meses (T3), 6 meses (T6) e 12 meses (T12) de tratamento.....40
- Figura 6** - Concentrações plasmáticas de proteína C reativa (PCR).....47
- Figura 7** - Evolução temporal do tratamento sobre as concentrações plasmáticas de proteína C reativa (PCR).....48
- Figura 8** - Concentrações plasmáticas de apolipoproteína A-1 (Apo-A) (A), apolipoproteína B-100 (Apo-B) (B) e relação Apo-A/Apo-B (C).....50
- Figura 9** - Concentrações plasmáticas de peptídeo natriurético tipo B (pró-BNP).....52
- Figura 10** - Desempenho cardíaco verificado pela fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE).....53
- Figura 11** - Dispersão e correlação de Pearson (r) entre as medidas de fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) e peptídeo natriurético tipo B (pró-BNP) em

mulheres que utilizaram somente a quimioterapia (QUIMIO) para tratamento do câncer (CA) de mama.....54

**Figura 12** - Dispersão e correlação de Pearson (r) entre as medidas de fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) e peptídeo natriurético tipo B (pró-BNP) em mulheres que utilizaram quimioterapia seguida pelo tamoxifeno (QUIMIO+TAM) para tratamento do câncer (CA) de mama.....55

**Figura 13** - Dispersão e correlação de Pearson (r) entre as medidas de fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) e peptídeo natriurético tipo B (pró-BNP) em mulheres que utilizaram somente tamoxifeno (TAM) para tratamento do câncer (CA) de mama.....55

**Figura 14** - Participação da proteína C reativa (PCR) na formação da aterosclerose.....59

**Figura 15** - Inibição da hipertrofia cardíaca pelos receptores de estrogênio (RE), induzida pela Angio-II.....69

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1.</b> Protocolo de monitoramento da cardiotoxicidade dos antracíclicos.....	36
<b>Tabela 2.</b> Característica das pacientes.....	45
<b>Tabela 3.</b> Valores de pressão arterial média (PAM) e frequência cardíaca (FC) no início (T0) e após 12 meses (T12) de tratamento.....	46
<b>Tabela 4.</b> Valores plasmáticos de Apo-A e Apo-B no início (T0) e após 12 meses (T12) de tratamento.....	49
<b>Tabela 5.</b> Massa Ventricular esquerda no início (T0) e após 12 meses (T12) de tratamento.....	53

## LISTA DE SIGLAS

ADM+CTX	Adriamicina associada a ciclofosfamida.
ADM+CTX+5FU	Adriamicina associada a ciclofosfamida e ao 5-fluorouracil
AHA	American Heart Association
Angio-II	Angiotensina II
ANP	Peptídeo Natriurético Atrial
ANOVA	Análise de Variância
Apo-A	Apolipoproteína A-1
Apo-B	Apolipoproteína B-100
AVC	Acidente Vascular Cerebral
Bpm	Batimentos por minuto
CA	Câncer
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CMP	Cardiomiopatia
CT	Colesterol Total
DAC	Doença de artéria coronária
DCV	Doença cardiovascular
DNA	Ácido desoxirribonucleico
E <sub>2</sub>	17β-estradiol
ECO	Ecocardiograma
EDHF	Fator hiperpolarizante derivado do endotélio
eNOS	Óxido nítrico sintase endotelial
ERE	Elementos Responsivos ao Estrogênio
FC	Frequência Cardíaca
FEVE	Fração de ejeção ventricular esquerda
HDL	Lipoproteínas de alta densidade
IAM	Infarto agudo de miocárdio
IC	Insuficiência cardíaca
ICAM-1	Moléculas de adesão celular
IL	Interleucinas
IMC	Índice de massa corpórea
LDL	Lipoproteína de baixa densidade

MAPKs	Proteínas kinases ativadas por mitogenos
MCP-1	Proteínas quimioatratoras de monócitos-1
MDA	Malondialdeído
MS	Ministério da Saúde
NADPH oxidase	Nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato oxidase
NFAT	Fator de transcrição nuclear
NO	Óxido nítrico
PA	Pressão arterial
PAD	Pressão arterial diastólica
PAI-1	Inibidor do ativador de plasminogênio -1
PAM	Pressão arterial média
PAS	Pressão arterial sistólica
PCR	Proteína C reativa
PCRm	Proteína C reativa modificada
pg/ml	Picogramas por mililitros
PI <sub>3</sub> K	Inusitol trifosfato quinase
QUIMIO	Grupo de mulheres que receberam tratamento quimioterápico
QUIMIO+TAM	Grupo de mulheres que receberam tratamento quimioterápico e hormonioterápico com tamoxifeno
RE- $\alpha$	Receptor de estrogênio alfa
RE- $\beta$	Receptor de estrogênio beta
RNA <sub>m</sub>	Ácido ribonucléico mensageiro
ROS	Espécies reativas de oxigênio
RPM	Rotações por minuto
SERMs	Moduladores seletivos dos receptores de estrogênio
TAM	Grupo de mulheres que receberam tratamento somente com tamoxifeno
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
T0	Início do tratamento
T3	3º mês de tratamento
T6	6º mês de tratamento
T12	12º mês de tratamento



TGF- $\beta$	Fator de crescimento tecidual beta
TNF- $\alpha$	Fator de necrose tumoral alfa
VCAM-1	Moléculas de adesão celular vascular
VLDL	Lipoproteína de muito baixo peso molecular

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	18
<b>2 OBJETIVOS</b> .....	38
<b>3 MATERIAIS E MÉTODOS</b> .....	39
3.1 PÚBLICO ALVO.....	39
3.2 PROTOCOLO CLÍNICO.....	39
3.3 ANÁLISE BIOQUÍMICA.....	40
<b>3.3.1 Proteína C Reativa e Apolipoproteínas A-1 e B-100</b> .....	41
<b>3.3.2 Peptídeo Natriurético tipo-B</b> .....	41
3.4 PRESSÃO ARTERIAL MÉDIA E ÍNDICE DE MASSA CORPÓREA.....	42
3.5 ECOCARDIOGRAMA.....	42
3.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	42
<b>4 RESULTADOS</b> .....	44
4.1 CARACTERÍSTICA DAS PACIENTES.....	44
4.2 PERFIL CARDIOVASCULAR.....	45
4.3 MARCADORES PLASMÁTICOS DE RISCO CARDIOVASCULAR.....	46
<b>4.3.1 Proteína C Reativa</b> .....	46
<b>4.3.2 Apolipoproteína A-1 e Apolipoproteína B-100</b> .....	47
<b>4.3.3 Relação Apo-B/Apo-A</b> .....	50
<b>4.3.4 Peptídeo Natriurético tipo –B</b> .....	51
4.4 DESEMPENHO CARDÍACO.....	52
<b>4.4.1 Fração de Ejeção Ventricular Esquerda</b> .....	52
<b>4.4.2 Correlação entre pró-BNP e FEVE</b> .....	54
<b>5 DISCUSSÃO</b> .....	56
<b>6 CONCLUSÃO</b> .....	72
<b>7 REFERÊNCIAS</b> .....	73

<b>8 ANEXOS</b> .....	95
8.1 ANEXO 1 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	95
8.2 ANEXO 2 – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA.....	97
8.3 ANEXO 3 – FICHA DE IDENTIFICAÇÃO E ACOMPANHAMENTO CLÍNICO.....	98

## 1 INTRODUÇÃO

No Brasil as doenças cardiovasculares (DCV) representam a maior causa de morte, responsáveis por 29% dos óbitos no ano de 2009, ocasionando quase o dobro do impacto sobre a mortalidade geral quando comparadas às neoplasias (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011).

Com o envelhecimento populacional, a incidência de DCV aumenta dramaticamente, especialmente em mulheres. De acordo com dados do Ministério da Saúde (MS), o infarto agudo do miocárdio (IAM) e o acidente vascular cerebral (AVC) são as principais causas de morte em mulheres com mais de 50 anos no Brasil. Além do risco de DCV, com o envelhecimento feminino surge ainda a menopausa, e com ela um risco elevado de doenças tais como o câncer (CA) de mama quando comparadas a mulheres jovens.

A cada ano, 22% dos casos novos de CA em mulheres são de mama e apesar do aumento de diagnósticos precoces, do advento de terapêuticas mais modernas e mais eficazes, representa a principal causa de mortalidade entre as neoplasias permanecendo como o segundo tipo de CA mais freqüente no mundo (INCA, 2009).

Numa abordagem sobre as principais causas de morte entre as pacientes com CA de mama, sugeriu-se que parte delas estejam relacionadas ao tratamento da doença e não simplesmente com o câncer em si. Uma vez que o aumento das taxas de detecção precoce e o aprimoramento das terapias seja uma realidade presente é esperado que mais pacientes sobrevivam à doença e estejam então sujeitas ao risco de morte por causas não relacionadas à mama (CHAPMAN et al., 2008).

Du, Fox e Lai (2008) observaram que nas mulheres que sobreviviam mais tempo após o diagnóstico e tratamento do CA de mama (>1 ano) as causas de mortes progressivamente se distanciavam da doença e se relacionavam a outras causas, em sua maioria com as DCV, sobretudo entre aquelas que morriam em 10 anos ou mais após o diagnóstico.

Aproximadamente 80% dos carcinomas mamários ocorrem em mulheres com mais de 50 anos (YAL et al., 2007). A idade é um fator de risco frequentemente mencionada como mal prognóstico nestas pacientes (JIMOR et al., 2002). A parcela dos diagnósticos de CA de mama em mulheres jovens expõe que a ocorrência desta neoplasia seja menos frequente neste grupo (<17 casos por 100.000 mulheres ou < 6% de todos os CA de mama entre as mulheres de qualquer idade). No entanto, evidências sugerem que o CA de mama nessa faixa etária é mais agressivo e associado a pior prognóstico do que em mulheres mais velhas (KHEIRELSEID et al., 2011).

Já em homens, a incidência do CA de mama é cerca de 100 a 150 vezes menos frequente do que em mulheres. Só o fato de pertencer ao sexo feminino configura-se como um importante fator de risco para o desenvolvimento da doença, uma vez que as mulheres possuem uma maior quantidade de tecido mamário e estão mais expostas ao estrogênio endógeno (THULER, 2003).

Apesar de ser a grande causa de preocupação na população feminina sabe-se, porém, que a maior incidência de morte em mulheres se refere às doenças DCV e não ao CA de mama (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2008). De acordo com Stevenson (2011), durante a transição do climatério, há uma redução na função ovariana e uma redução abrupta de estrogênio, bem como alterações na secreção de progesterona, isto leva a alterações na vasculatura (função endotelial prejudicada) e distribuição de gordura corporal alterada, as quais potencialmente aumentam o risco DCV.

De modo geral, as DCV manifestam-se clinicamente dez anos após a menopausa, coexistindo com outras doenças, entre elas o CA de mama (LERNER; KANNEL, 1986). Estudos observacionais têm demonstrado que a morbidade e mortalidade por DCV são menos prevalentes em mulheres na pré-menopausa, comparadas com os homens da mesma idade, menor prevalência que diminui ou mesmo desaparece com o aumento da idade e com o declínio dos níveis de estrogênio após a menopausa (YANG; RECKELHOFF, 2011).

Sabe-se, que a perda estrogênica na menopausa eleva significativamente o risco de doença coronariana (DC) (KITLER, 1994) e de eventos ateroscleróticos (RIDKER, 2003; ALI, BULUWELA; COOMBES, 2011). Segundo van der Schouw e Grobbee (2005) nesta fase os níveis de estrogênio diminuem aproximadamente 80% e isso conferiria a este hormônio uma provável ação cardioprotetora.

Em estudos clínicos e experimentais, o estrogênio tem sido caracterizado como modulador do tônus vascular, promovendo dilatação arterial e melhora do fluxo sanguíneo com redução da pressão arterial, protetor de danos arteriais e cardíacos em várias formas de injúria, redutor do processo de inflamação vascular e aterosclerose, além de prevenir a hipertrofia cardíaca (KIM; LEVIN, 2006).

Evidências se acumulam de que este hormônio exerce influência positiva sobre o metabolismo lipoproteico, inibição da agregação plaquetária, inibição da proliferação de células do músculo liso vascular (CMLV), ação antioxidante, efeitos arteriais diretos, bem como efeitos diretos sobre os miócitos (FALUDI; BERTOLAMI; ALDRIGHI, 2000; MOYSÉS; BARKER; CABRAL, 2001).

Van der Schouw e Grobbee (2005) descreveram, em revisão, que a exposição prolongada ao estrogênio endógeno diminui o risco de DCV e que baixos níveis aumentam o risco de DC em mulheres na pré-menopausa, evidenciando a participação do estrogênio como um fator de proteção cardiovascular. Com isso, muitos autores têm proposto uma “hipótese temporal”, onde as vias de sinalização do estrogênio são alteradas em mulheres com idade avançada, especialmente aquelas com doença vascular subclínica, de forma a converter seus efeitos antiinflamatórios/vasoprotetores em efeitos pró-inflamatórios/vasculotóxicos (KITADA et al., 2011; PHILLIPS; LANGER, 2005).

Apesar do efeito benéfico do estrogênio no sistema cardiovascular, Welty (2001), relatou que em relação aos homens, as mulheres apresentam pior prognóstico e morrem mais frequentemente após o seu primeiro evento cardíaco. Em geral, o IAM não costuma ser a primeira manifestação de cardiopatia na mulher, ocorrendo 20 anos mais tarde que no homem. Porém, a incidência de hipertrofia cardíaca em

mulheres na pós-menopausa excede o número de homens da mesma idade (AGABIT-ROSEI; MUIESAN, 2002).

Entretanto, para que os efeitos fisiológicos deste hormônio ocorram, torna-se necessário a participação de receptores de estrogênio (RE) imersos no núcleo celular que atuam como fatores de transcrição (ARANDA, PASCUAL, 2001; KLINGE, 2001). Segundo Criscitiello et al. (2011), esta interação induz uma mudança em sua conformação que o libera de um complexo inibitório levando a dimerização. Os autores seguem explicando que proteínas regulatórias podem agir como co-ativadoras ou co-repressoras, modulando a ação do RE. Proteínas co-ativadoras aumentam a atividade de elementos de transcrição do DNA, conhecidos como elementos de resposta ao estrogênio (ERE), que resulta na sobrevivência e proliferação celular (sinalização nuclear iniciada por esteróides, conhecido como mecanismo genômico). Os RE podem ativar receptores de superfície (por exemplo, EGFR, HER2, IGR-1R) ou receptores acoplados à proteína G, após a sinalização por meio das vias clássicas de transdução, incluindo a PI3K/Akt/mTOR e Ras/Raf/MEK/ERK. Isso resulta na ativação de várias quinases e fosfatases; na geração de segundos mensageiros; e no fluxo de cálcio (sinalização de membrana iniciada por esteróides, conhecido como mecanismo não genômico).

Os RE são da família dos receptores nucleares e possuem duas isoformas, RE do tipo  $\alpha$  (RE- $\alpha$ ) e do tipo  $\beta$  (RE- $\beta$ ), distribuídos em diferentes tecidos e envolvidos na regulação da proliferação e diferenciação celular, além de mediar efeitos fisiológicos sobre o sistema cardiovascular como a liberação de óxido nítrico (NO), prostaciclina e fator hiperpolarizante derivado do endotélio (EDHF) (VANHOUTE, 2000; FORYST-LUDWIG; KINTSCHER, 2010). RE também estão localizados na membrana celular e são importantes nos efeitos metabólicos imediatos (KLINGE et al., 2004).

O primeiro RE identificado foi o RE- $\alpha$  em 1986 (GREEN; KUMAR et al., 1986) e somente 10 anos depois foi identificado o segundo receptor, RE- $\beta$  (KUIPER; GUSTAFSSON, 1997). Kuiper e Gustafsson (1997) relatam ainda que existe uma grande similaridade entre estes dois receptores, sugerindo que o RE- $\beta$  pode reconhecer e unir-se a EREs tal como o RE- $\alpha$ , mas cada receptor pode ter distintos espectros de ligantes, sendo possível que o RE- $\beta$  antagonize as ações RE- $\alpha$  em

vários tecidos, incluindo útero, e mediar efeitos estrogênicos independente da ação do RE- $\alpha$  em alguns tecidos, tais como osso e sistema imune.

Os RE- $\alpha$  e RE- $\beta$  são expressos também em células do músculo liso vascular (CMLV) em humanos (KARAS et al., 1994), células endoteliais (VENKOV et al., 1996; MENDELSONH; KARAS, 1999) e células miocárdicas (GROHÉ et al., 1997) conferindo efeitos diretos do estrogênio no sistema cardiovascular (LOBO, 1990; CLARKSON et al., 1994; LIEBERMAN et al., 1994; HAN et al., 1995).

A presença dos RE $\alpha$  e RE $\beta$ , no coração e nos vasos salienta as hipóteses de que os efeitos a longo prazo do estrogênio, como alteração da expressão gênica e síntese de proteínas (ação genômica), e os efeitos agudos (não-genômico), como a ativação da óxido nítrico sintase endotelial (eNOS) e consequente ativação do GMPc e a via de sinalização e transdução intracelular, seriam os responsáveis pela proteção cardiovascular do estrogênio (YANG; RECKELHOFF, 2011).

Segundo Xing et al. (2009) em mulheres na pós-menopausa sob reposição hormonal, placas ateroscleróticas da camada íntima de artérias coronárias continham menos leucócitos, baixos níveis de TNF- $\alpha$ , atividade reduzida da Fator de Transcrição Nuclear kappa B (NFkB) e metaloproteinase de matriz-9 (MMP-9) e ainda maior produção de colágeno e do inibidor de NFkB- $\beta$  (I $\kappa$ B- $\beta$ ), comparado com as placas de mulheres que nunca se submeteram ao tratamento de reposição hormonal. Estes achados sugerem que a reposição hormonal pode contribuir para estabilização das placas ateroscleróticas nas artérias carótidas pela inibição da inflamação dependente de NFkB, possível responsável pela ruptura da placa.

Por outro lado, o estrogênio também promove estímulos proliferativos em células normais de alguns órgãos, sendo considerado como fator de risco para a iniciação e crescimento de tumores, como o de mama (HULKA; MOORMAN, 2008; KOUKOURAKIS, 2009). Thuler (2003) destaca que a exposição ao estrogênio é um fator importante no desenvolvimento do CA de mama, uma vez que ele induz o crescimento das células do tecido mamário, o que em parte potencializa a suscetibilidade de alterações genéticas. Qualquer fator que leve ao aumento na



produção ou tempo de exposição ao estrogênio está diretamente relacionado ao risco de desenvolver a doença.

Aproximadamente 70% dos tumores de mama expressam maiores concentrações de RE quando comparadas ao tecido normal, o que torna a proliferação celular no tecido mamário dependente destes receptores (EARLY BREAST CA TRIALISTS' COLLABORATIVE GROUP, 1998). Millis (1980) descreve que o grau de expressão de RE é relacionado a uma variedade de características histológicas no CA de mama, sendo que os tumores que apresentam pouca ou nenhuma diferenciação celular são geralmente RE negativo e, portanto, de pior prognóstico, pois não respondem ao tratamento hormonal.

De qualquer forma, os tumores de mama apresentam muito frequentemente, uma dependência importante de estímulos hormonais (DOISNEAU-SIXOU et al., 2003). Fabian (2007) relata que os casos que apresentam RE positivo (70%) contam com outra possibilidade terapêutica, conhecida como terapia hormonal, com bons resultados clínicos.

A conexão entre o crescimento do tumor mamário e função ovariana foi demonstrada pela primeira vez em 1896, quando se evidenciou que a ooforectomia bilateral causava redução do CA de mama metastático em mulheres na pré-menopausa, demonstrando a participação do estrogênio na formação do tumor, levantando a hipótese de que os antagonistas do estrogênio poderiam ser úteis no tratamento do CA de mama (ALI; BULUWELA; COOMBES, 2010).

Desta forma, desde 1973 Jensen e Desombre identificaram RE no lóbulo mamário humano, impulsionando a pesquisa de medicamentos que pudessem proporcionar efeito antiproliferativo nesta glândula. Neste caso, encontramos os moduladores seletivos de RE (SERMs), como o Citrato de Tamoxifeno, que interferem na ligação do estrógeno ao seu receptor (GOLDENBERG, FROESE, 1982; PERRY, KANG et al., 1995; FERLINI, SCAMBIA et al., 1999) atuando como antagonista em alguns tecidos como, na mama e no útero, e agonista em outros tecidos, como coração e osso (STERN, 1986; LOVE et al., 1992; RUTQVIST; MATTSSON, 1993; LI et al.,

1996; FITTS et al., 2001; GEBRIM; LIMA, 2003; STEWART; EUGSTER et al., 2003; JENSEN; JORDAN, 2003; FITTS et al., 2004).

O tamoxifeno foi descrito primeiramente em 1967 como um agente contraceptivo potencial. Esta droga é quimicamente definida como (Z)-2-[4-(1,2-difenilbut-1-enil)fenoxi]-N,N-dimetil-etanamina, é um agente antiestrogênico não esteroide, desenvolvido à partir de estudos sobre a ação endócrina do trifeniletanol. Empregado em mulheres cujos tumores apresentam RE positivo (JORDAN, 2006), seu emprego se dá no tratamento adjuvante sistêmico que ocorre geralmente após o tratamento cirúrgico ou quimioterápico convencional.

Em 29 de outubro de 1998, a instituição americana *Food and Drug Administration* (FDA) aprovou o tamoxifeno para profilaxia do carcinoma mamário em mulheres de alto risco. Esta resolução foi baseada nos resultados do estudo americano *National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study* (NSABP P-1), trabalho prospectivo e aleatorizado que comparou grupos de mulheres consideradas de risco elevado para a doença, que receberam placebo e tamoxifeno na dose de 20 mg/dia, durante cinco anos. Os autores concluíram que o tamoxifeno reduziu o risco de carcinoma invasivo em 49%. A diminuição do risco ocorreu em todas as faixas etárias. De acordo com Fournier et al. (1999), desde então, é considerado a droga padrão no tratamento hormonal do câncer de mama metastático. Além disso, o uso adjuvante (pós-operatório) do tamoxifeno está associado a um ganho significativo, tanto em sobrevida livre de doença, quanto em sobrevida global, para as mulheres com tumores que apresentam receptores hormonais positivos ou desconhecidos (EARLY BREAST CÂNCER TRIALIST COLLABORATIVE GROUP, 1998; NATIONAL INSTITUTE CÂNCER, 2001).

O *Early Breast Cancer Trialist's Collaborative Group* (1992) observou redução na incidência de recidiva local e de morte nas usuárias de tamoxifeno. A redução do CA de mama contra-lateral foi de 13, 26, 47%, respectivamente, entre as que receberam a droga durante um, dois e cinco anos. Corroborando com este estudo, Facina et al., em 2003, concluíram que mulheres de alto risco deveriam utilizar tamoxifeno por, no mínimo, cinco anos.

Sabe-se que mais de dois terços dos CA de mama são hormônios-sensíveis e, portanto, candidatos à terapia hormonal que compete com o estrógeno ou inibe a sua ligação às células tumorais, e é o principal tratamento adjuvante administrado a mulheres na pós-menopausa com RE-positivos e CA de mama primário, na tentativa de minimizar o risco de recidivação nos cinco primeiros anos após a cirurgia (período de maior incidência) (MARKOPOULOS, 2010). Como consequência desta interação competitiva, o tamoxifeno inibe a expressão gênica de fatores de crescimento e fatores angiogênicos secretados pelas células tumorais que exercem efeitos autócrinos e parácrinos de proliferação. O resultado é o bloqueio na fase G1 do ciclo mitótico e uma desaceleração da duplicação das células, capaz de regredir o tumor pelo desequilíbrio entre proliferação e perda celular; além do fato de que o tamoxifeno também pode diretamente induzir a apoptose (CRISCITIELLO et al., 2011).

Outro conhecido papel do tamoxifeno é sua ação protetora das doenças coronarianas, graças à sua capacidade de impedir a formação das placas de ateroma (HILTRUD et al., 2008). Estudos têm demonstrado que a utilização deste fármaco em mulheres na pós-menopausa com CA de mama tem efeitos favoráveis no perfil lipídico (FISHER et al., 1998; CUZICK et al., 2002), induzindo ação cardioprotetora pela redução dos níveis sanguíneos de colesterol total (CT) e lipoproteínas de baixa densidade (LDL) (NORDENSKJOLD et al., 2005; ALI et al., 2010). Observou-se, que sua utilização também causa aumento de apolipoproteínas A-1 (Apo-A) e redução de apolipoproteína B100 (Apo-B), considerados melhores marcadores de risco para DCV que HDL e LDL-colesterol (VAN DER STEEG et al., 2007).

A figura 1 demonstra os efeitos positivos e negativos, mediados pela ação do estrogênio e do tamoxifeno sobre os RE de mulheres adultas em diferentes órgãos:

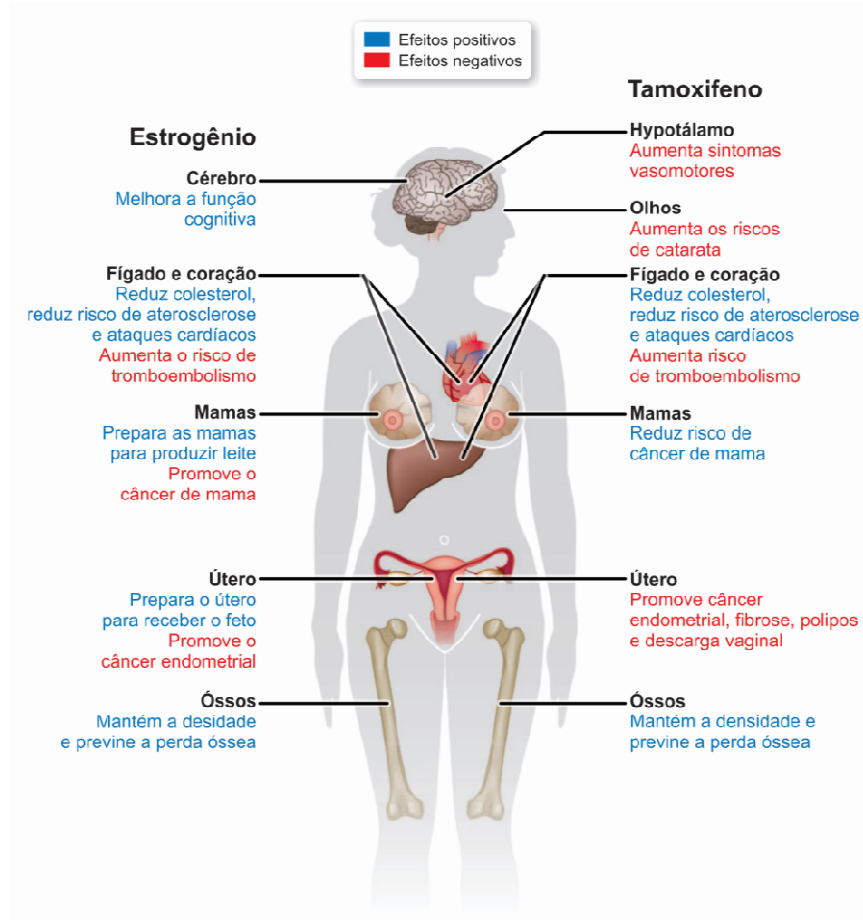


FIGURA 1 - Efeitos positivos e negativos do estrogênio e do tamoxifeno em mulheres adultas.

Fonte: Adaptado de Ali; Buluwela; Coombes, 2011, p. 223.

Além disso, a ocorrência de diferentes tipos de CA e DCV têm sido intimamente associadas ao aumento de alguns fatores relacionados a processos inflamatórios crônicos (COUSSENS; WERB, 2002). Dentre esses fatores destacam-se as citocinas do tipo interleucinas (IL1, IL-4, IL-10, IL-13, IL-6), fator de necrose tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) e fator de crescimento tumoral- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) as quais fornecem microambiente pró-angiogênico e pró-tumoral facilitando o crescimento do tumor (DENARDO; COUSSENS, 2007). Estudos demonstram que o uso regular de drogas antiinflamatórias reduz a ocorrência do CA de mama pela inibição do processo inflamatório reduzindo o risco de progressão da doença (ULRICH; BIGLER; POTTER, 2006). A figura 2 representa a relação paradoxal das células tumorais com as células do sistema imune no micro-ambiente tumoral, conforme descrição de Lin; Karin (2007):

“Citocinas secretadas pelo tumor e pelas células imunes/inflamatórias podem promover o desenvolvimento tumoral e a sobrevivência das células tumorais ou exercer efeitos antitumorais. A inflamação crônica se desenvolve através da ação de vários mediadores inflamatórios, incluindo TNF- $\alpha$ , IL-6 e IL-17, os quais podem levar a erradicação da imunidade antitumor e acelerar a progressão tumoral. Contudo, IL-10, através dos efeitos antiinflamatórios; IL-12, através da ativação de linfócitos T citotóxico (CTL) e das células natural killer (NK cell) e expressão de mediadores citotóxicos, podem induzir a supressão do tumor. As múltiplas etapas do TGF- $\beta$  (citotóxico sobre as células do CA e seus efeitos positivos e negativos no microambiente tumoral) e IL-23 explicam seus duplos papéis no desenvolvimento tumoral (LIN; KARIN, 2007, p. 1176).”

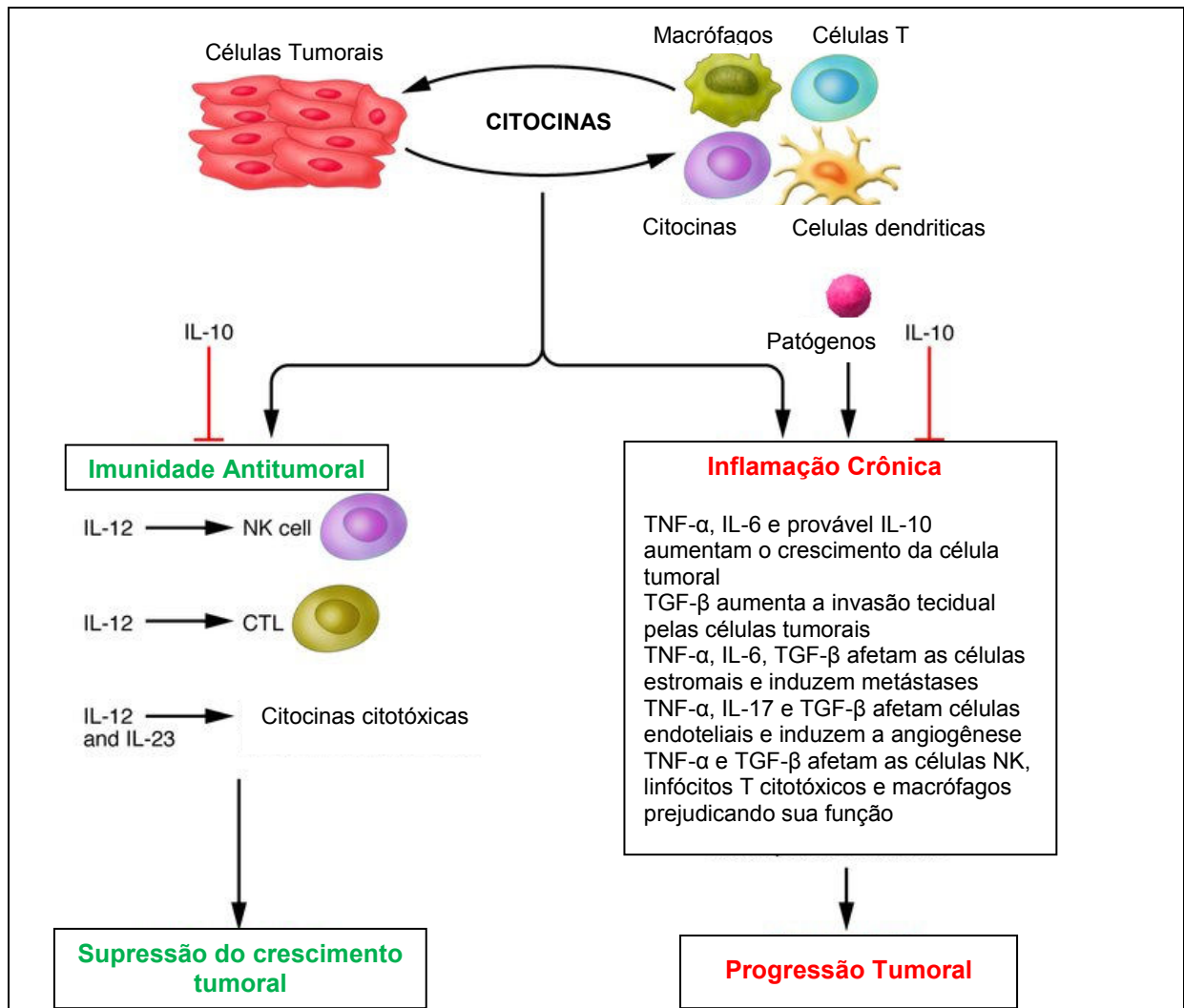


FIGURA 2 - Interação entre células tumorais e infiltrado inflamatório no microambiente tumoral. Fonte: Adaptado de Lin; Karin, 2007, p.1176. Abreviações: NK cell, células natural killer; CTL, linfócito T citotóxico.

Tais citocinas, principalmente IL-1, IL-6 e TNF- $\alpha$ , considerados importantes marcadores isquêmicos da inflamação estimulam o retículo endoplasmático de hepatócitos a secretarem uma proteína de fase aguda conhecida como proteína C reativa (PCR), um membro da família das pentraxina de proteínas associada com processo inflamatório (PEPYS; HIRSCHFIELD, 2003). Foi descoberta por Tillett e Francis na Universidade de Rockefeller em 1930 quando estes investigavam amostras sanguíneas de pacientes infectados por *Streptococcus pneumoniae* (KONES, 2010) e observaram que uma substância presente no soro interagia com a fosfocolina (PCh) de resíduos de polissacarídeos-C pneumocócico (PnC), um componente do ácido teicóico da parede celular (BONCLER; WATALA, 2009). A interação da até então denominada substância C-reativa com o PnC era dependente da presença de cálcio em uma de suas faces; posteriormente quando foi determinado que a substância tratava-se de um composto protéico, foi renomeada com proteína C-reativa ou PCR (DU CLOS; MOLD, 2004).

A PCR juntamente com outras proteínas sintetizadas pelo fígado está envolvida na resposta sistêmica de lesões agudas, como processos inflamatórios e infecciosos, fazendo parte das reações orgânicas para inibir a continuidade do dano tecidual, isolando ou destruindo o agente agressor e ativando a reparação necessária para o retorno das funções normais do organismo (SILVA et al., 2005). Du Clos e Mold (2004) descrevem que esta proteína também possui habilidade de interagir com o componente C1q e ativar a via clássica do sistema complemento, elemento significativo da imunidade nata, contribuindo para a eliminação de microorganismos patogênicos. Abaixo (figura 3), temos uma representação esquemática da estrutura molecular da PCR.

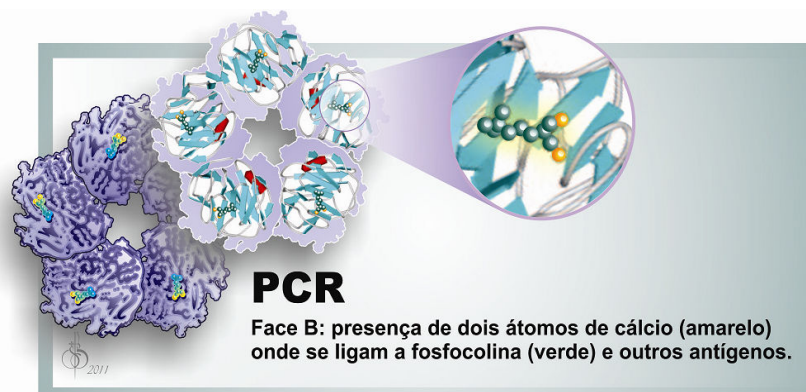


FIGURA 3 - Estrutura molecular da proteína C-reativa (PCR). Adaptado de Black; Kushner; Samols, 2004.

A síntese de PCR ocorre principalmente no retículo endoplasmático dos hepatócitos, induzida em maior parte pela interleucina-6 (IL-6), interleucina-1(IL-1) e TNF- $\alpha$ , em resposta coordenada à fase aguda da inflamação (DU CLOS; MOLD, 2004; BIKDELI, 2011). Em geral, os níveis plasmáticos de PCR refletem os níveis circulantes de IL-6 (DU CLOS; MOLD, 2004) e apresentam-se elevados seis horas após o estímulo, chegando a uma concentração 100 vezes maior dentro de 48 horas. Cessado o estímulo, a meia vida plasmática cai entre 18 e 20 horas (RAMASAMY, 2011). Apresenta meia vida plasmática curta, em torno de 19 h, e sua concentração plasmática está exclusivamente relacionada à sua síntese neste período (KOENING, 1999; SANTOS, 2003). A possibilidade de que esta proteína pode ter ação pró-aterogênica foi primeiro sugerida em 1982 pela descoberta de receptores específicos para LDL e VLDL (DE BEER et al., 1982; PEPYS; ROWE; BALTZ, 1985) e foi confirmada pela detecção de PCR na placa aterosclerótica (ZHANG, 1999).

Em algumas circunstâncias, a PCR pode refletir simplesmente um processo inflamatório inespecífico secundário à necrose tumoral ou injúria tecidual, por outro lado, a elevação de PCR pode indicar o potencial de malignidade de um tumor. Estudos demonstraram que em pacientes com CA colorretal que apresentavam níveis plasmáticos de PCR elevados têm um pior prognóstico em relação àqueles cujos níveis permaneceram baixos (WIGMORE et al., 2001; CANNA et al., 2005; NIKITEAS et al., 2005).

Em relação ao sistema cardiovascular, vários estudos demonstram forte correlação entre níveis aumentados de PCR sanguínea e DCV (RIDKER, 2003; SMEETH et al., 2004). Níveis elevados de PCR foram encontrados em pacientes com CA de mama após terapia radioativa (HOONING et al., 2007) e tratamento quimioterápico (PIERCE et al., 2009). Na síndrome coronariana aguda níveis elevados de PCR foram encontrados no seio coronariano, sugerindo a existência de PCR de origem cardíaca (ISHIKAWA et al., 2004). O tamoxifeno além de reduzir os níveis sanguíneos de PCR em mulheres saudáveis (BONANNI et al., 2003) também reduz a PCR em mulheres com CA de mama estrogênio dependente (DECENSI et al., 2003).

Schwedler et al. (2006) observaram que em estudos *in vitro* a PCR está envolvida diretamente em diversos mecanismos pró-inflamatórios; porém há evidências crescentes que também possa desempenhar ações antiinflamatórias, principalmente em neutrófilos e plaquetas (Figura 4).

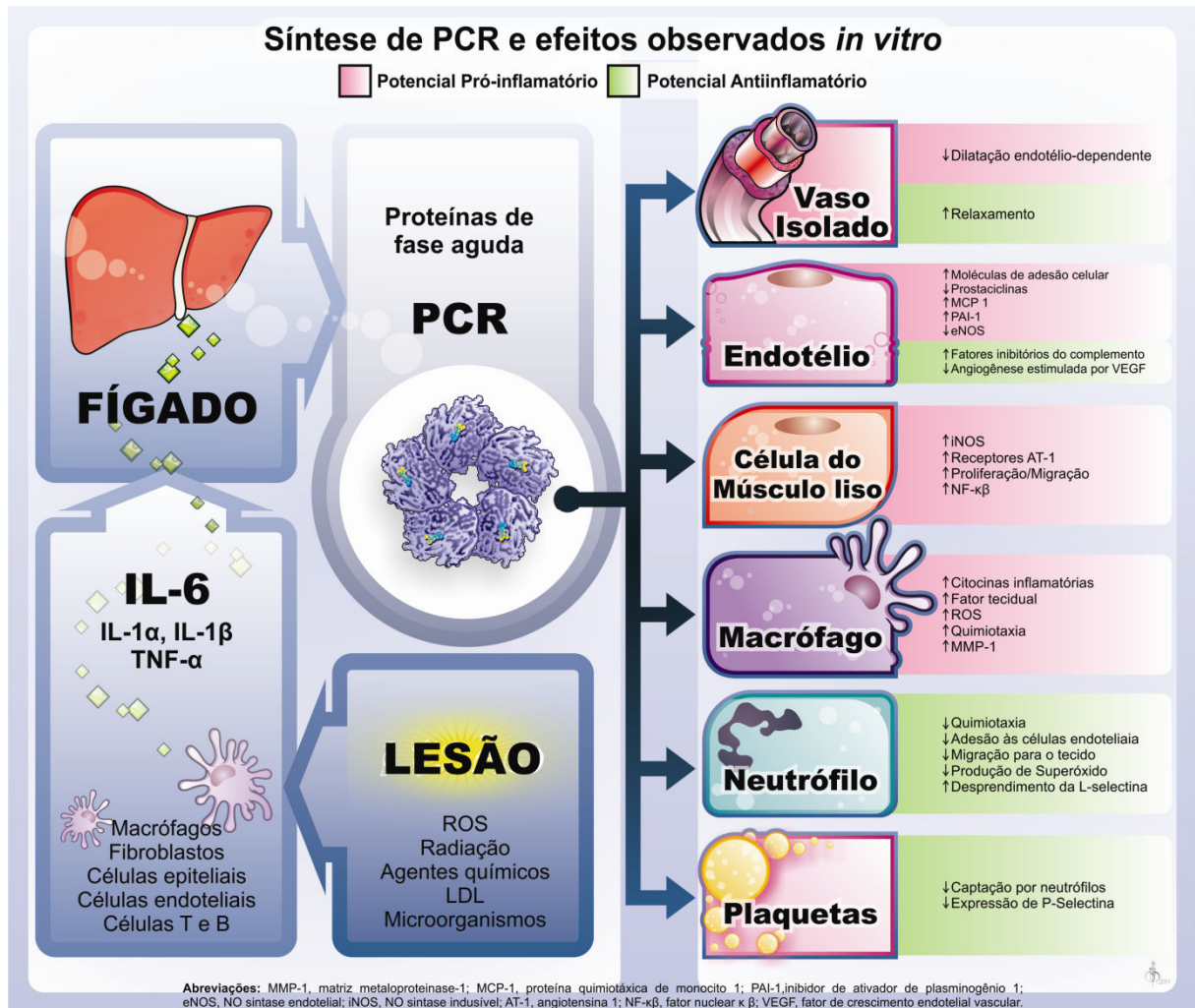


FIGURA 4 - Síntese, sítios funcionais e mecanismo pró-inflamatórios e antiinflamatórios da proteína C-reativa (PCR). Fonte: Adaptado de Schwedler et al., 2006, p. 214; Murray, 2010, p. 86.

Enquanto o tratamento com tamoxifeno apresenta efeitos considerados “benéficos” para o sistema cardiovascular, estudos demonstram que a utilização de quimioterápicos, principalmente as antraciclina (tais como adriamicina pertencente à família da doxorubicina), além dos efeitos citotóxicos ou citostáticos também apresentam efeitos cardioprotóxicos (JONES et al., 2007) a curto e a longo prazo (FLOYD et al., 2005). Dentre eles destacam-se o aumento da produção de espécies



reativas de oxigênio (ROS) que contribuem para o desenvolvimento ou agravamento de DCV pré-existentes (MACHADO et al., 2008; BRANDOLT, 2008).

É documentado que diferentes agentes antineoplásicos têm potencial cardiotoxico, e muitos protocolos tem sido propostos para prevenção e tratamento (SANTOS, CHACÓN, 2005). Em 2011 a Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) publicou a I Diretriz Brasileira de Cardio-Oncologia à partir de evidências científicas que apontam os riscos cardiovasculares a que estão sujeitos os pacientes oncológicos submetidos aos vigentes regimes terapêuticos (quimioterapia, radioterapia, hormonioterapia, dentre outros), fundamentado a cardiotoxicidade nas medidas da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) e consequentes manifestações clínicas (KALIL FILHO et al., 2011)

A terapia combinada de agentes antineoplásicos (LIPSHULTZ et al., 1997; HERMAN et al., 1998; LIPSHULTZ et al., 2003) e a radioterapia mediastinal (HERMAN et al., 1999) são fatores de risco para o desenvolvimento de cardiomiopatia (CMP) que quando relacionada à doxorrubicina (antraciclina) normalmente se apresenta durante o primeiro ano pós-quimioterapia e tem caráter progressivo, podendo haver progressão ou regressão do quadro sintomático (LIPSHULTZ et al., 1999) ou ainda progredir para choque cardiogênico e óbito (JENSEN et al., 2002). Mais raramente pode haver reversão à normalidade (FELKER et al., 2000).

A IC por quimioterápicos pode ocorrer até 15 anos após o ultimo ciclo de quimioterapia (LIPSHULTZ et al., 1991), ocorrendo na maioria dos casos no primeiro ano pós-quimioterapia (VON HOFF et al., 1979). Os sinais e sintomas da IC por quimioterápicos são semelhantes aos de quaisquer IC, assintomático ou oligossintomático (PRAGA et al., 1979) podendo se confundir com os sintomas gerais apresentado pela paciente com CA sob tratamento quimioterápico como cansaço, edema, dispnéia ou estar associado a fatores sistêmicos como anemia e desnutrição, dificultando o diagnóstico preciso.

Fatores de risco cardiovascular independentes, como sedentarismo e excesso de peso, são ainda mais preocupantes na população com CA, pois costumam ser menos valorizados diante da doença de base, trazendo risco adicional a esse grupo

de paciente (JONES et al., 2007). Estes autores reforçam, ainda, que mesmo após 3 anos de cessação do tratamento quimioterápico e radioterápico a função cardíaca continuava prejudicada, quando comparada ao grupo controle, sugerindo que a função ventricular esquerda pode não se recuperar totalmente após o término do tratamento.

A cardiotoxicidade por quimioterápicos pode ser dividida em aguda e crônica. A primeira ocorre durante o ciclo de quimioterapia, devendo ser detectada pelos esquemas clássicos de avaliação clínica, se manifestando com taquicardia sinusal, supraventricular, extra-sístoles ventriculares, miopericardites, alterações agudas no eletrocardiograma (ECG). A cardiotoxicidade subaguda aparece geralmente entre 3 a 8 meses do último ciclo de quimioterapia em forma de insuficiência cardíaca (IC) congestiva por CMP dilatada. Já a toxicidade tardia ou crônica se apresenta clinicamente após 5 anos de finalização do tratamento, como uma CMP dilatada difícil de diferenciar de outras etiologias e com sinais de IC (FLOYD et al., 2005).

Apesar de conhecidos efeitos cardiotóxicos, a quimioterapia é uma terapêutica importante na maioria das pacientes com CA de mama, seja no pré-operatório, no pós-operatório ou paliativamente. Drogas, tais como antraciclinas, amplamente utilizadas no CA de mama estão comumente associadas à toxicidade cardíaca, porém estudos epidemiológicos ainda não se mostram conclusivos pelo difícil controle das variáveis: dose, esquema terapêutico, intensidade, duração e modo de monitoramento da função cardíaca. Apesar dessas limitações, há consenso a respeito da associação entre risco de cardiotoxicidade e dose cumulativa e tipo de antraciclina utilizada, doença cardíaca preexistente, radioterapia para o mediastino e uso de antraciclinas em combinação com outras drogas (KALIL FILHO et al., 2011).

As antraciclinas constituem um grupo de substâncias com estruturas químicas, classificadas como antibióticos, que inibem a síntese de proteínas e de ácido desoxirribonucléico (DNA), agindo principalmente na fase S do ciclo celular. São amplamente utilizadas no tratamento de carcinomas mamário, ovário, endométrio, bexiga, tireóide e tumores de pulmão, além de serem incluídas em esquemas poliquimioterápicos para linfomas difusos e doença de Hodgkin, tendo como principais efeitos adversos a mielossupressão e a cardiotoxicidade (SILVA, 2006). Sua

cardiotoxicidade pode ser atribuída a múltiplos efeitos nos cardiomiócitos, incluindo apoptose, alterações na homeostase do ferro e do cálcio e disfunção mitocondrial.

A mais compreensível avaliação da cardiotoxicidade da doxorubicina, uma antraciclina com alto poder tumoricida e relevante ação cardiotóxica, está sobre a lesão progressiva do miocárdio, seja por dose-dependente ou efeito acumulativo, que varia de uma redução assintomática da FEVE a um risco irreversível de falha cardíaca crônica (MACHADO et al., 2008; BARRETT-LEE et al., 2009). Kalil Filho et al., (2011) também expõem que os principais mecanismos da toxicidade cardíaca das antraciclina envolvam o estresse oxidativo e a peroxidação lipídica nos cardiomiócitos; embora as razões pelas quais esses mecanismos afetariam preferencialmente as células cardíacas ainda sejam desconhecidas.

Já as ciclofosfamidas são uma subclasse de quimioterápicos classificados como agentes alquilantes, por serem capazes de substituir um átomo de hidrogênio por um radical alquil em uma molécula exposta de DNA. Mais precisamente fragmentam as duplas hélices formadas durante o processo de divisão celular, impedindo assim a replicação da célula. Por ser um pró-fármaco, necessita um complexo processo de ativação (fígado e tecidos) através de enzimas microsômicas do citocromo P450 (SILVA, 2006).

O mecanismo preciso da cardiotoxicidade da ciclofosfamida é desconhecido. Sugere-se a hipótese de injúria endotelial, seguida do extravasamento dos metabólitos tóxicos, resultando em dano aos cardiomiócitos, hemorragia intersticial e edema. Isso pode causar inicialmente redução na complacência ventricular e alteração na função diastólica, evoluindo para disfunção sistólica posteriormente (KALIL FILHO et al., 2011).

A ciclofosfamida e o paclitaxel têm potenciais cardiotóxicos e, portanto, também exigem exames cardiológicos de rotina (YEH; BICKFORD, 2009). Todos estes agentes causam disfunção ventricular esquerda bem como arritmias e ou mudanças no seguimento ST-T do eletrocardiograma (FLOYD et al., 2005)

Outro quimioterápico utilizado no CA de mama é o 5-fluorouracil, um antimetabólito, cuja cardiotoxicidade é relacionada à dor torácica angina-símile. O 5-fluorouracil induz espasmos coronarianos relacionados ao efeito direto na proteína quinase-C na camada muscular do vaso (BOCCHI et al., 2009; SILBER et al., 1993). Dor torácica angina símile é o evento adverso mais comum associado a este agente antineoplásico, que alivia quando o fármaco é suspenso (LESTUZZI et al., 2001). Embora IAM seja menos freqüente, apresenta incidência de 11/1000 em pacientes sem história de cardiopatia isquêmica e 45/1000 em pacientes com história progressiva de cardiopatia isquêmica (DE FORNI et al., 1992).

Associada à quimioterapia, a radioterapia também apresenta efeito cardiotóxico agudo e a longo prazo em mulheres sob tratamento para CA de mama (FLOYD et al., 2005). Estudos têm demonstrado que pacientes que foram submetidas à radioterapia num período de 6 a 24 meses apresentaram redução na perfusão miocárdica de 50% a 63% (DAS et al., 2005; MARKS et al., 2005), além de danos pericárdicos, em válvulas e vasos coronarianos (ADAMS et al., 2003).

Métodos de cardioimagem como o ecocardiograma (ECO) deveriam ser empregados como ferramentas não invasivas para avaliar a presença e o grau de cardiotoxicidade por quimioterápicos. A detecção da cardiotoxicidade inclui avaliação da FEVE através do ECO, que deve ser feita no período pré-quimioterápico, e absoluto controle durante o curso, no fim do tratamento e anualmente mesmo após a interrupção da quimioterapia (OLIVEIRA SÁ et al., 2009). Avaliação da função diastólica pode detectar precocemente disfunção do relaxamento ventricular. Embora disfunção diastólica possa ser um marcador precoce de redução de FEVE, é geralmente reversível e desaparece com o final da quimioterapia. Estudos demonstram que pacientes com CA apresentaram níveis elevados de troponina I em aprox. 33% dos pacientes que receberam altas doses de quimioterapia, relacionado com redução na FEVE que ocorreu durante 1 ano após o término da quimioterapia em altas doses (CARDINALE et al., 2000; CARDINALE et al., 2002; CARDINALE et al., 2004). Estudos recomendam que a FEVE seja avaliada durante a quimioterapia, no 3º, 6º e 12º meses após o término do tratamento (MEINARDI et al., 1999; PAI; NAHATA, 2000).

Outra forma de verificar a cardiotoxicidade é através das medidas sanguíneas do peptídeo natriurético tipo-B (BNP). É frequentemente conhecido por ser um marcador de IC clínica e sub-clínica. O cardiomiócito constitui a maior fonte de BNP e NT-próBNP na circulação. Este peptídeo é secretado pelos ventrículos em resposta a um aumento do estresse de parede ou dilatação ventricular pelo estiramento das fibras miocárdicas em resposta à sobrecarga de volume ou de pressão (HAMA et al., 1995).

Este peptídeo foi inicialmente isolado em extratos de cérebros de suínos (SUDOH et al., 1988). Pode estar elevado em pacientes com disfunção ventricular assintomática (LERMAN et al., 1993; FRIEDL et al., 1996) e em pacientes com redução da FEVE com doença de artéria coronária (DAVIDSON et al., 1996; OMLAND et al., 1996). Em pacientes com CA de mama os níveis plasmáticos de pró-BNP estavam elevados 1 ano após a quimioterapia com antraciclina e radioterapia na parede torácica, comparada com o período pré-tratamento (MEINARD et al., 2001). Em outro estudo, Boyer et al. (2008) demonstraram que níveis plasmáticos elevados de pró-BNP foram encontrados em pacientes que receberam quimioterapia a base de antraciclina, confirmando o efeito cardiotoxicos desta droga.

Para avaliar os potenciais efeitos cardiotoxicos da quimioterapia, os valores de pró-BNP, assim como o ECO, deveriam ser verificados antes e após a quimioterapia (TRIVELLATO et al., 2005), podendo ser utilizado como biomarcador de isquemia cardíaca (OMLAND; DICKSTEIN; SYVERSEN, 2003; SCHNABEL et al., 2006).

A tabela 1 apresentada por Oliveira Sá et al. (2009) traz o protocolo de cuidados na administração e monitoramento da função cardíaca em pacientes submetidos a agentes antracíclicos.

Tabela 1. Protocolo de monitoramento da cardiotoxicidade dos antracíclicos.

**Monitoramento e manuseio da cardiotoxicidade**

- a) Pré-quimioterapia:  
Avaliação da FEVE através do ECO
- b) Durante tratamento

**Pacientes com fração de ejeção inicial normal**

Avaliação sequencial da FEVE a cada três meses, independente da dose ou com doses cumulativas > 300 mg/m<sup>2</sup>

**Razões para interromper a quimioterapia**Continuação da quimioterapia

FEVE normal ou redução < 10%.

Suspensão da quimioterapia

- a) Diminuição da FEVE de 10% a 15% no valor absoluto ou diminuição de 1%-5% abaixo do limite inferior da normalidade
- b) Diminuição da FEVE de 16% no valor absoluto, não respectivo ao limite inferior da normalidade.

**Pacientes com disfunção ventricular esquerda inicial**

Alto risco de cardiotoxicidade  
Avaliação da FEVE prévia a cada ciclo  
Suspensão da quimioterapia  
Diminuição absoluta de 10% da FEVE

**Disfunção ventricular**

Não iniciar quimioterapia se FEVE basal < 30%

**Cardiotoxicidade aguda e subaguda**

Avaliação da FEVE a cada 6-12 meses após o término da quimioterapia

Manuseio adicional

Prescrever inibidores da ECA se a FEVE diminuir

Abreviações: ECO, ecocardiograma; FEVE, fração de ejeção ventricular esquerda; ECA, enzima conversora da angiotensina.

A detecção precoce de cardiotoxicidade por quimioterápicos, através de biomarcadores importantes ou técnicas de imagem, possibilitaria a suspensão precoce destas drogas ou sugeriria o uso de agentes cardioprotetores, como descritos na tabela 1. Muitos pacientes somente realizam exames de avaliação

cardíaca, tais como o eletrocardiograma (ECG) por este ser um exame exigido no pré-operatório.

Numa abordagem sobre as principais causas de morte entre as pacientes com CA de mama, sugeriu-se que parte delas estejam relacionadas ao tratamento da doença e não simplesmente com o câncer em si. Uma vez que o aumento das taxas de detecção precoce e o aprimoramento das terapias seja uma realidade presente é esperado que mais pacientes sobrevivam a doença e estejam então sujeitas ao risco de morte por causas não relacionadas à mama (CHAPMAN et al., 2008). Porém, mulheres com CA de mama são avaliadas somente quanto à recidiva da doença, não havendo qualquer avaliação, principalmente de risco cardiovascular, relacionada ao tratamento.

Diante disto, apesar de conhecidos efeitos individuais da quimioterapia e do tamoxifeno sobre o sistema cardiovascular, ainda não está descrito na literatura os efeitos da hormonioterapia com tamoxifeno sobre marcadores importantes relacionados ao risco cardiovascular (PCR, Apo-A, Apo-B, pró-BNP e FEVE) após o ciclo quimioterápico em mulheres em tratamento do CA de mama.

## 2 OBJETIVOS

### Objetivo Geral

Avaliar os efeitos do tamoxifeno sobre importantes biomarcadores de risco de DCV em mulheres com CA de mama após tratamento quimioterápico ou hormonioterápico, tais como:

- Proteína C-reativa (PCR);
- Apolipoproteínas A-1 (Apo-A) e B-100 (Apo-B);
- Peptídeo Natriurético tipo B (BNP);
- Fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE).

### Objetivos Específicos

- Comparar níveis plasmáticos de PCR nos tempos T0, T3, T6 e T12;
- Comparar níveis plasmáticos de Apo-A e Apo-B nos tempos T0 e T12;
- Comparar níveis plasmáticos de pró-BNP nos tempos T0, T6 e T12;
- Avaliar os diferentes tipos de tratamento (quimioterápico e hormônioterápico com tamoxifeno) sobre biomarcadores de DCV;
- Avaliar FEVE através do ECO nos T0 e T12;
- Verificar o grau de correlação entre variáveis pró-BNP e FEVE durante todo tratamento (T0 – T12);
- Avaliar as alterações de pressão arterial (PA), frequência cardíaca (FC), Índice de Massa Corpórea (IMC) peso corporal e altura, nos T0 e T12.



### **3 MATERIAIS E MÉTODOS**

#### **3.1 Caracterização do estudo**

Este trabalho foi conduzido pelo Laboratório de Regulação Neuro-humoral da Circulação, do programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas da Universidade Federal do Espírito Santo- UFES, Brasil. Trata-se de um estudo realizado entre os meses de fevereiro de 2008 e dezembro de 2010, em mulheres com história confirmada de CA de mama sob tratamento quimioterápico e/ou hormonioterápico com tamoxifeno, atendidas no Hospital Santa Rita de Cássia, Vitória-ES. Para inclusão na pesquisa, foram selecionadas mulheres de 40 a 60 anos que estavam sendo acompanhadas clinicamente pelo mesmo médico oncologista, para que não houvesse divergência entre tipos de tratamento, sem quimioterapia prévia, com ECO (FEVE  $\geq$  50%), PCR ( $<$  2 mg/L) e pró-BNP ( $<$ 10 pg/ml) normais antes do início do tratamento para CA de mama. Todas as participantes aceitaram participar da pesquisa através da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (ANEXO 1). Como critérios de exclusão, não estavam aptas a participar da pesquisa: mulheres tabagistas, portadoras de hipertensão, diabetes ou DCV prévia. Esta pesquisa foi previamente avaliada e autorizada pelo Comitê de Ética e Pesquisa com Seres Humanos (CEP) da Faculdade Salesiana de Vitória sob registro nº 23/2008 (ANEXO 2). Os dados das pacientes foram obtidos através de questionário semi-estruturado (ANEXO 3). Já os tipos e quantidade de quimioterápico, quantidade de sessões de radioterapia, tamanho do tumor foram obtidos através de consulta de prontuário.

#### **3.2 Protocolo da Pesquisa**

O protocolo da pesquisa teve início desde o momento da confirmação do diagnóstico de CA de mama até o início do tratamento (T0) quimioterápico ou hormonioterápico. Conforme a figura 5, coletas de sangue foram realizadas nos T0, 3 (T3), 6 (T6) e 12 (T12) meses dos tratamentos para dosagens dos níveis séricos de PCR. As

dosagens de Apo- A e Apo-B aconteceram nos T0 e T12. As dosagens de pró-BNP foram realizadas nos T0, T6 e T12 e a realização de ECO nos T0 e T12.

Ao final do estudo, de acordo com o tipo de tratamento, as mulheres foram divididas nos seguintes grupos:

- Grupo QUIMIO - Mulheres que receberam somente tratamento quimioterápicos por 6 meses (n=23);
- Grupo QUIMIO+TAM - Mulheres que receberam tratamento quimioterápico por 6 meses seguidos de mais 6 meses de tamoxifeno (n=21);
- Grupo TAM - Mulheres que receberam somente tamoxifeno por 12 meses (TAM) (n=16).

As doses diárias de tamoxifeno foram de 20 mg (Cloridrato de Tamoxifeno, 1 mg/kg, Sanofi-aventis, Paris/France). No início (T0) e final desse estudo (T12), foram aferidos dados tais como pressão arterial (PA), frequência cardíaca (FC), peso corporal e altura.

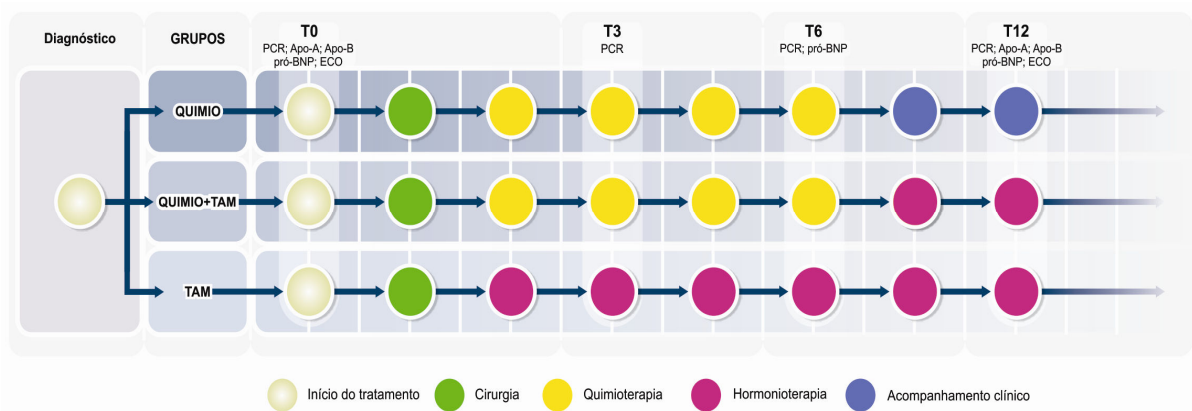


FIGURA 5 - Protocolo de atendimento no início do tratamento (T0), e após 3 meses (T3), 6 meses (T6) e 12 meses (T12) de tratamento.

### 3.3 Análise Bioquímica

Todas as pacientes na primeira análise bioquímica (T0) não tinham recebido nenhum tipo de tratamento para CA de mama ou para outro tipo de CA. Foi solicitada coleta de sangue em jejum e retirado de 20 ml de sangue através de

venopunção em acesso de fossa anticubital utilizando tubos de Vacutainer. A separação do plasma foi feita por centrifugação, por um período de 10 minutos, empregando-se a velocidade de 4000 rpm e mantido a 4°C de temperatura. Após o processamento foram encaminhadas ao Laboratório para análise bioquímica.

### **3.3.1 Proteína C Reativa e Apolipoproteínas**

Para as dosagens de PCR ultra-sensível foram utilizados o método de Imunoturbidimetria (Equipamento Modular P, Roche, USA). Já as concentrações plasmáticas de Apo-A e Apo-B foram dosadas pelo método de Nefelometria (Equipamento Nefelométrico, Dade Behring BNII, Alemanha).

### **3.3.2 Peptídeo Natriurético tipo B**

Para verificação dos valores plasmáticos de pró-BNP foi utilizado o método ELFA (Enzyme Linked Fluorescent Assay) realizado através do Equipamento VIDAS (BioMerieux, França) através de kit imunoenzimático produzido pelo próprio fabricante. A escolha para verificação de pró-BNP foi devido o gene BNP codificar o hormônio pré-pró-BNP, um precursor intracelular contendo 134 aminoácidos, sintetizados na célula miocárdica e encontrados somente no tecido miocárdico. O pré-pró-BNP é processado, produzindo o pró-hormônio (pró-BNP) constituído de 108 aminoácidos, presente no miocárdio e no plasma, e o peptídeo N-terminal contendo 26 aminoácidos (SUDOH et al.,1989). O pró-BNP, após a clivagem proteolítica, libera uma molécula biologicamente ativa de 32 aminoácidos (BNP), a qual corresponde a porção C-terminal do pró-BNP, e um fragmento N-terminal de 76 aminoácidos (NT-pró-BNP), sem função definida. O pró-BNP intacto é encontrado dentro ou na superfície do cardiomiócito e na circulação (HUNT et al., 1997). A meia vida plasmática do pró-BNP é de aproximadamente 120 minutos (MCCULLOUGH; OMLAND; MAISEL, 2003) e em pacientes com disfunção ventricular esquerda, os níveis de pró-BNP aumentam mais rapidamente do que os níveis de BNP, atingindo uma concentração plasmática 2 a 10 vezes maior que o BNP (HUNT et al., 1997). Em estudos utilizando estes marcadores, observou-se que em pacientes com

disfunção cardíaca o BNP estava normal enquanto o pró-BNP encontrava-se alterado, demonstrando que este deve ser utilizado como melhor marcador de sobrecarga ventricular (HALL, 2005).

### **3.4 Pressão Arterial Média e Índice de Massa Corpórea**

A medida da PA e da FC foram feitas em ambos os braços utilizando aparelho oscilométrico automático da marca Omron (modelo HEM, 742, USA). O peso e altura foram verificados em balança Welmy®- Brasil, com leituras de 0.1 kg e 0.5 cm, respectivamente. Após, a pressão arterial média (PAM) foi calculada através da fórmula  $PAM = [Pressão\ sistólica\ (PAS) + 2\ pressão\ arterial\ diastólica\ (PAD)] / 3$ . A composição corporal foi avaliada utilizando o Índice de Massa Corpórea (IMC) calculada pela fórmula:  $\text{peso corporal (kg)} \cdot \text{altura (m)}^{-2}$ .

### **3.5 Ecocardiograma**

O desempenho cardíaco foi verificado através do ECO, onde se avaliou a FEVE nos T0 e T12 de tratamento. As participantes do estudo foram mantidas em sala silenciosa e tranqüila, com temperatura controlada (20 – 22° C), deitada em maca na posição supina por aproximadamente 10 min. Todos os ECO's foram realizados e avaliados pelo mesmo médico ecocardiografista, em aparelho de alta resolução (Toshiba, Aplio XG Model SSA-790<sup>a</sup>, Japão).

### **3.6 Análise Estatística**

Para avaliar as diferenças entre os tratamentos quimioterápicos e hormonioterápicos em pacientes com CA de mama foi utilizado análise de variância de uma via (ANOVA) para comparação de médias, seguido pelo teste Bonferoni (*post-hoc*). Os dados foram expressos em média  $\pm$  desvio padrão. Valores de  $p < 0,05$  foram considerados significantes. O grau de correlação entre variáveis (pró-BNP e FEVE) foi calculado utilizando coeficiente de correlação de Pearson (r) onde atribuiu-se

para valores de  $r$ , segundo classificação de Dancey e Reidy (2005): 0,10 a 0,30 correlação fraca; de 0,40 a 0,60 correlação moderada; de 0,70 a 1 correlação forte. Os testes estatísticos foram realizados no software GB-Start versão 65. Para a construção dos gráficos utilizou-se o software Prisma versão 5.

## 4 RESULTADOS

### 4.1 Característica das Pacientes

Entre todas as mulheres avaliadas no período de 12 meses, 2 que faziam parte do grupo QUIMIO foram a óbito por falência múltiplas de órgãos decorrente de metástase.

As médias de idade foram de  $48 \pm 6$  anos e o IMC de  $26 \pm 3.7$   $\text{kg/m}^2$ , sendo iguais entre os grupos. Em relação ao tamanho do tumor, 43 mulheres (72%) apresentavam tumores menores que 2 cm, 10 (17%) tinham tumores entre 2-5 cm e somente 4 (11%) com tumores  $>5\text{cm}$ .

A quantidade predominante de quimioterapia foi de 5 sessões (65%) e os quimioterápicos mais utilizados foram a combinação entre Adriamicina ( $50\text{-}60$   $\text{mg/m}^2$ ) e Ciclofosfamida ( $500\text{-}600$   $\text{mg/m}^2$ ) (73%). A tabela 2 descreve dados das participantes, tipos e quantidade de quimioterápico e quantidade de sessões de radioterapia.

**Tabela 2. Característica das pacientes**

		<b>QUIMIO (n=23)</b>	<b>QUIMIO+TAM (n=21)</b>	<b>TAM (n=16)</b>
IDADE, anos (SD)	T0	48 ± 7	47 ± 7	49 ± 4
IMC, kg/m <sup>2</sup> (SD)	T0	26,8 ± 4,28	25,7 ± 3,43	25,4 ± 2,26
	T12	25,6 ± 4,17	25,8 ± 3,9	26,9 ± 3,13
MENOPAUSA (n)		18	16	15
<b>TAMANHO TUMOR PRIMÁRIO (n)</b>				
≤ 2 cm		17	15	11
2 – 5 cm		4	4	2
> 5 cm		2	2	3
<b>TIPO DE CIRURGIA (n)</b>				
Conservante da mama		17	17	14
Mastectomia total		6	4	2
Ooforectomia		–	–	1
Histerectomia		2	3	–
<b>QUANTIDADE DE QUIMIOTERÁPICOS (n)</b>				
5 sessões		20	19	–
6 sessões		2	1	–
7 sessões		1	1	–
<b>TIPOS DE QUIMIOTERÁPICOS (n)</b>				
ADM+CTX		23	21	–
ADM+CTX+5FU		–	1	–
PACLITAXEL		2	1	–
<b>RADIOTERAPIA (n)</b>				
30 sessões		23	21	–

*Abreviações: QUIMIO, mulheres que realizaram somente quimioterapia; QUIMIO+TAM, mulheres que utilizaram a quimioterapia seguido pelo tratamento com tamoxifeno; TAM, mulheres que utilizaram somente tamoxifeno; IMC, índice de massa corpórea; ADM, adriamicina (50-60 mg/m<sup>2</sup>); CTX, ciclofosfamida (500-600mg/m<sup>2</sup>); 5FU, fluorouracil (500-600mg/m<sup>2</sup>); Paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup>).*

## 4.2 Perfil Cardiovascular

A tabela 3 demonstra o perfil cardiovascular das mulheres no T0 e T12 de tratamento. Ao avaliarmos se o tempo de tratamento foi capaz de alterar dados

hemodinâmicos, verificamos que não foram observadas diferenças significativas sobre na PAM nos grupos QUIMIO ( $92 \pm 6$ ;  $93 \pm 10$  mmHg), QUIMIO+TAM ( $94 \pm 8$ ;  $91 \pm 9$  mmHg) e TAM ( $93 \pm 9$ ;  $91 \pm 6$  mmHg).

Da mesma forma não foram observadas diferenças significativas entre os grupos em relação à FC (QUIMIO:  $74 \pm 5$  e  $73 \pm 4$ ; QUIMIO+TAM:  $73 \pm 4$  e  $72 \pm 4$  e TAM:  $72 \pm 4$  e  $73 \pm 5$  bpm).

**Tabela 3. Valores de pressão arterial média (PAM) e frequência cardíaca (FC) no início (T0) e após 12 meses (T12) de tratamento**

		QUIMIO (n=23)	QUIMIO+TAM (n=21)	TAM (n=16)
<b>PAM (mmHg)</b>	<b>T0</b>	92±6	94±8	93±9
	<b>T12</b>	93±10	91±9	91±6
<b>FC (bpm)</b>	<b>T0</b>	74±5	73±4	72±4
	<b>T12</b>	73±4	72±4	73±5

Abreviações: QUIMIO, mulheres que realizaram somente quimioterapia; QUIMIO+TAM, mulheres que utilizaram a quimioterapia seguido pelo tratamento com tamoxifeno; TAM, mulheres que utilizaram somente tamoxifeno; PAM, pressão arterial média; FC, frequência cardíaca.

### 4.3 Marcadores Plasmáticos de Risco Cardiovascular

#### 4.3.1 Proteína C Reativa (PCR)

A figura 6 mostra as concentrações de PCR em diferentes tempos de tratamento. No grupo QUIMIO verificamos aumento da PCR no T3 ( $10.85 \pm 0.02$  mg/dL), T6 ( $12.5 \pm 1.95$  mg/dL) e T12 ( $5.13 \pm 0.75$  mg/dL) ( $p < 0,01$ ) em relação ao T0 ( $0.84 \pm 0.02$  mg/dL) (figura 6.A).

A figura 6.B demonstra que no grupo QUIMIO+TAM, os níveis plasmáticos de PCR apresentavam aumento significativo no T3 ( $10.81 \pm 2.97$ ) e T6 ( $12.36 \pm 2.64$ ) quando comparado ao T0 ( $0.82 \pm 0.16$ ,  $p < 0,01$ ). Porém no T12, o grupo que fez uso do tamoxifeno apresentou redução significativa de PCR ( $1.04 \pm 0.38$  mg/dL) que passou a apresentar valores semelhantes ao T0 ( $0.82 \pm 0.16$  mg/dL,  $p < 0,01$ ).



Não foram detectadas diferenças na PCR de pacientes do grupo TAM quando avaliados tempos T0, T3, T6 e T12 ( $0.78 \pm 0.05$ ;  $0.80 \pm 0.06$ ;  $0.85 \pm 0.07$  e  $0.79 \pm 0.04$  mg/dL, respectivamente) (figura 6.C).

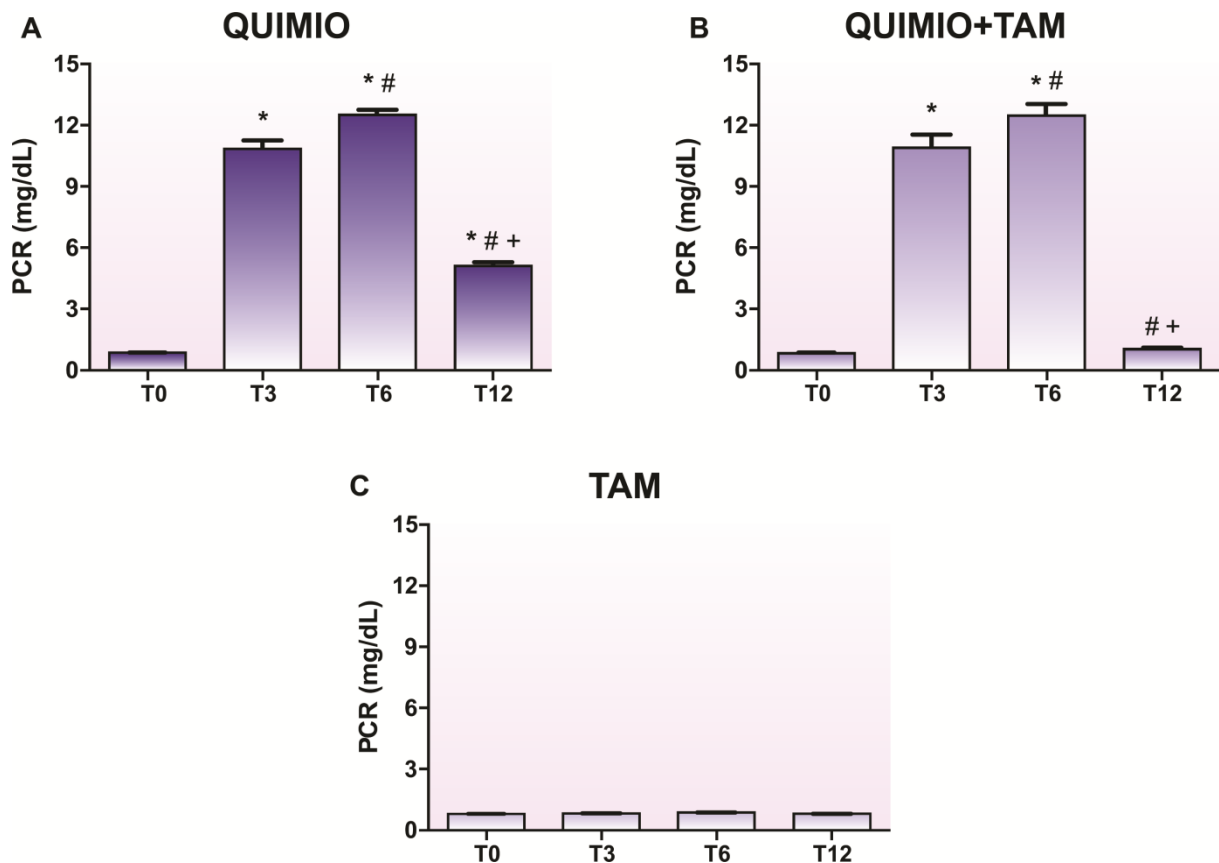


FIGURA 6 - Concentrações plasmáticas de proteína C reativa (PCR) em mulheres que utilizaram somente a quimioterapia (QUIMIO) (A); mulheres que utilizaram a quimioterapia seguida pelo tamoxifeno (QUIMIO+TAM) (B); mulheres que utilizaram somente o tamoxifeno (TAM) (C) para tratamento do câncer (CA) de mama. Avaliação feita no início (T0), 3 meses (T3), 6 meses (T6) e 12 meses (T12) de tratamento. Valores expressos em média  $\pm$  desvio padrão. \* $P < 0,01$  comparado com o início do tratamento (T0). # $P < 0,01$  comparado com o 3º mês de tratamento (T3). + $P < 0,01$  comparado com 6º mês de tratamento (T6). ANOVA 1 via, seguido pelo teste *post-hoc* Bonferroni.

A figura 7 faz avaliação temporal entre os grupos para as concentrações de PCR. Todas as participantes tinham no início, PCR  $< 1$  mg/dL, não havendo diferença entre os grupos QUIMIO, QUIMIO+TAM e TAM ( $0.84 \pm 0.02$ ;  $0.82 \pm 0.02$  e  $0.78 \pm 0.05$  mg/dL, respectivamente). Verificamos que no T3 os grupos QUIMIO e QUIMIO+TAM apresentavam elevações significantes dos níveis plasmáticos de PCR ( $10.85 \pm 1.95$  e  $10.8 \pm 2.97$  mg/dL, respectivamente) comparados ao grupo TAM ( $0.8 \pm 0.06$  mg/dL,  $p < 0,01$ ). Situação semelhante aconteceu nos valores de PCR no T6 os

grupos QUIMIO e QUIMIO+TAM continuaram apresentando valores mais elevados ( $12.5 \pm 1.31$  mg/dL e  $12.36 \pm 2.64$  mg/dL, respectivamente ( $p < 0,01$ ) quando comparados ao grupo TAM ( $0.85 \pm 0.07$  mg/dL). Entretanto, no T12 observamos que apesar de reduzir os valores de PCR, o grupo QUIMIO manteve níveis plasmáticos maiores quando comparado ao grupo QUIMIO+TAM e TAM ( $5.13 \pm 0.75$ ;  $1.04 \pm 0.38$ ;  $0.79 \pm 0.04$  mg/dL, respectivamente,  $p < 0,01$ ).

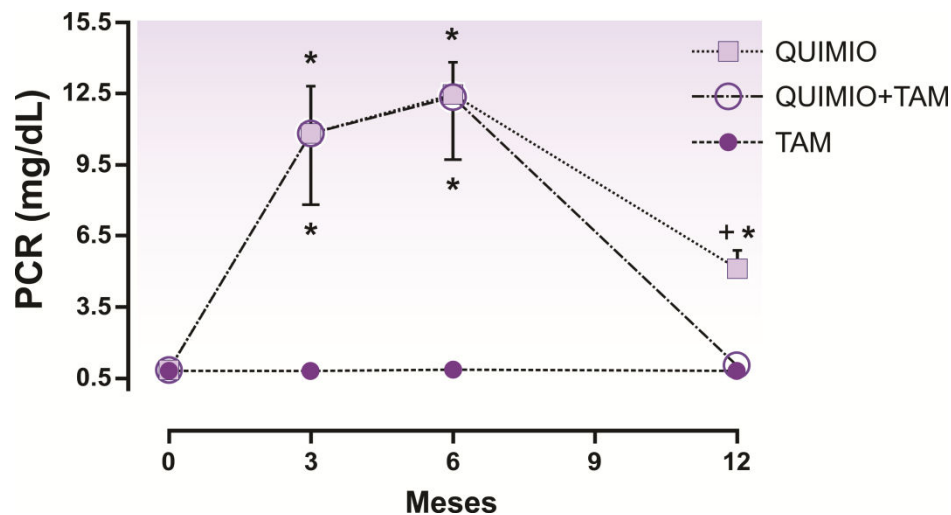


FIGURA 7 - Evolução temporal do tratamento sobre as concentrações plasmáticas de proteína C reativa (PCR) em mulheres que utilizaram somente a quimioterapia (QUIMIO); mulheres que utilizaram a quimioterapia seguida pelo tamoxifeno (QUIMIO+TAM); mulheres que utilizaram somente o tamoxifeno (TAM) para tratamento do câncer (CA) de mama. Avaliação feita no início (T0), 3 meses (T3), 6 meses (T6) e 12 meses (T12) de tratamento. Valores expressos em média  $\pm$  desvio padrão. \* $P < 0,01$  comparado com o grupo TAM. <sup>+</sup> $P < 0,01$  comparando com os grupos QUIMIO+TAM e TAM. ANOVA 1 via, seguido pelo teste *post-hoc* Bonferroni.

#### 4.3.2 Apolipoproteínas A e B (Apo-A e Apo-B)

Observamos na tabela 4 que no grupo QUIMIO, no T0 e T12, os valores de Apo-A não apresentavam diferença ( $134 \pm 11,5$  vs.  $128.13 \pm 9.34$  mg/dL), assim como os valores de Apo-B ( $111.7 \pm 12.5$  vs.  $109.6 \pm 7.4$  mg/dL respectivamente). Entretanto, verificamos aumento significativo nos valores de Apo-A quando comparamos o T0 e T12 no grupo QUIMIO+TAM ( $133.4 \pm 11.5$  vs.  $179.5 \pm 7.64$  mg/dL, respectivamente) e TAM ( $133 \pm 13.3$  vs.  $185.1 \pm 7.87$  mg/dL, respectivamente,  $p < 0,01$ ). Quanto aos níveis de Apo-B nos T0 e T12, observamos uma redução nos grupos QUIMIO+TAM

(109.26 ± 14.13 mg/dL vs. 94.3 ± 9.3 mg/dL) e TAM (108.5 ± 7.11 mg/dL vs. 96.26 ± 5.8 mg/dL).

**Tabela 4 – Valores plasmáticos de Apo-A e Apo-B no início (T0) e após 12 meses (T12) de tratamento**

		<b>QUIMIO (n=23)</b>	<b>QUIMIO+TAM (n=21)</b>	<b>TAM (n=16)</b>
<b>Apo-A (mg/dL)</b>	<b>T0</b>	134 ± 11.5	133.4 ± 11.3	133 ± 13.3
	<b>T12</b>	128.13 ± 9.34	179.5 ± 7.64 (*#)	185.1 ± 7.87(*#)
<b>Apo-B (mg/dL)</b>	<b>T0</b>	111.7 ± 12.5	109.26 ± 14.1	108.5 ± 7.11
	<b>T12</b>	109.6 ± 7.4	94.3 ± 9.3 (*#)	96.3 ± 5(*#)
<b>Apo-B/Apo-A (mg/dL)</b>	<b>T0</b>	0.84 ± 0.01	0.83 ± 0.02	0.83 ± 0.01
	<b>T12</b>	0.86 ± 0.01	0.53 ± 0.01 (*#)	0.52 ± 0.01 (*#)

Abreviações: QUIMIO, mulheres que realizaram somente quimioterapia; QUIMIO+TAM, mulheres que utilizaram a quimioterapia seguido pelo tratamento com tamoxifeno; TAM, mulheres que utilizaram somente tamoxifeno; Apo-A, apolipoproteína A-1; Apo-B, apolipoproteína B100. \*P< 0,01 comparado com o T0. #P<0,01 comparado com o grupo QUIMIO. ANOVA 1 via, seguido pelo teste post-hoc Bonferroni.

Ao comparar as diferentes formas de tratamento, verificamos na figura 8 que os níveis plasmáticos de Apo-A (figura 8.A) nos grupos QUIMIO, QUIMIO+TAM e TAM eram semelhantes (134 ± 11.5 mg/dL; 133.4 ± 13.3 mg/dL; e 133 ± 13.3 mg/dL respectivamente), assim como os de Apo-B (111.7 ± 12.5; 109.26 ± 14.1; 108.5 ± 7.11 mg/dL respectivamente), (figura 8.B). No T12 percebemos que os valores de Apo-A para os grupos QUIMIO+TAM e TAM estavam mais elevados (179.5 ± 7.64mg/dL; 185.1 ± 7.87 mg/dL, respectivamente, p<0,01) quando comparados ao grupo QUIMIO (128,13 ± 9.34 mg/dL) (figura 8.A). Também verificamos situação semelhante, na figura 8.B, para os valores de Apo-B, ou seja, no T12 os grupos QUIMIO+TAM e TAM tiveram redução significativa desta apolipoproteína (94.3 ± 9.3; 96.26 ± 5.8 mg/dL) comparado ao grupo QUIMIO (109.6 ± 7.4 mg/dL, p<0,01), que manteve os níveis semelhantes aos do T0.

#### 4.3.3 Relação Apo-B/Apo-A

Sabe-se que a relação Apo-B/Apo-A constitui-se em importante fator para avaliação de risco cardiovascular. Verificamos que esta relação manteve-se igual nos T0 e T12 no grupo QUIMIO ( $0.84 \pm 0.01$  vs.  $0.86 \pm 0.01$  mg/dL), mas teve redução nos grupos QUIMIO+TAM ( $0.83 \pm 0.02$  vs.  $0.52 \pm 0.01$ ) e TAM ( $0.83 \pm 0.01$  vs.  $0.52 \pm 0.01$  mg/dL) (tabela 4) ( $p < 0,01$ ). Quando comparado os tipos de tratamento, os grupos não apresentaram diferença no T0, porém no T12 a relação Apo-B/Apo-A nos grupos QUIMIO+TAM e TAM comparada ao grupo QUIMIO estava reduzida ( $0.53 \pm 0.01$ ;  $0.52 \pm 0.01$  vs.  $0.86 \pm 0.01$  mg/dL, respectivamente,  $p < 0,01$ ) conforme figura 8.C.

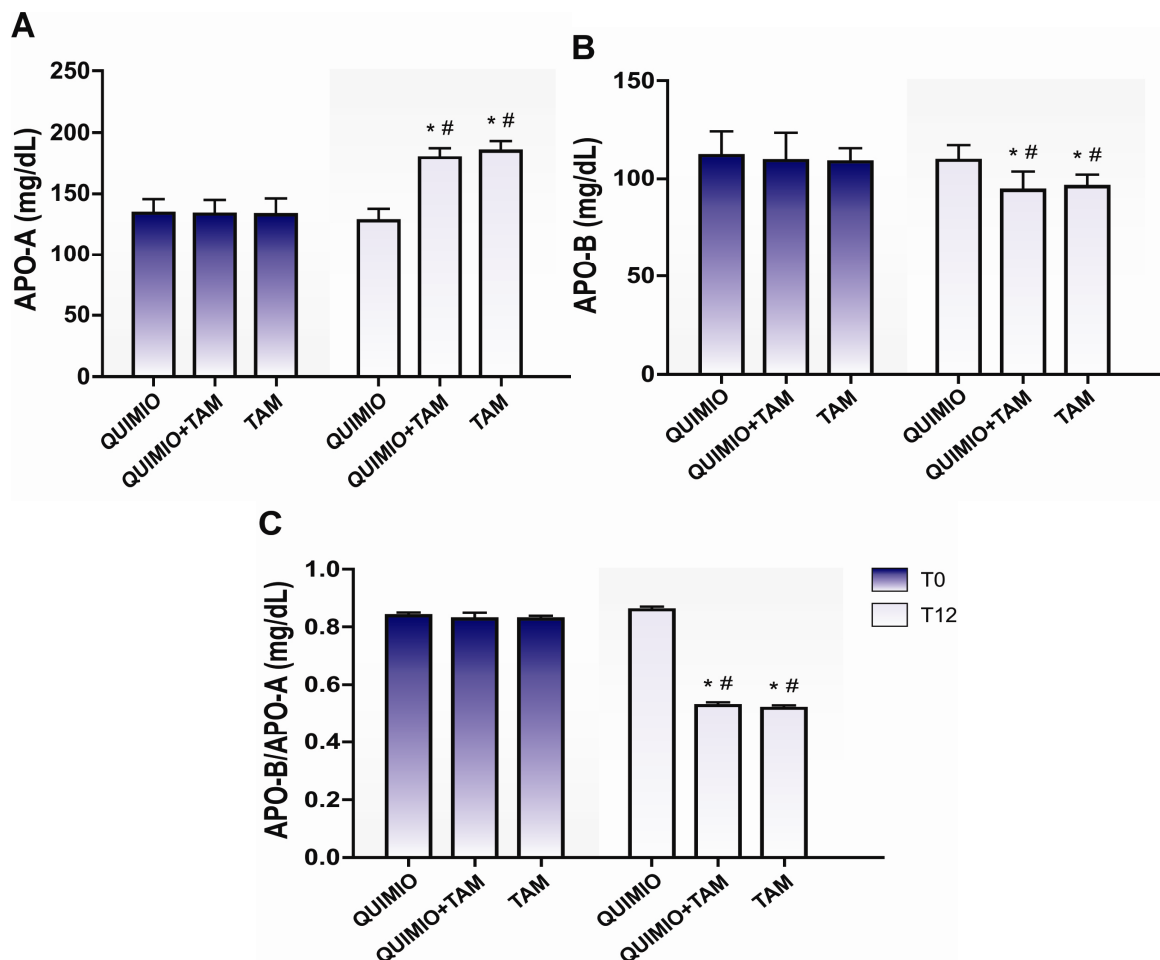


FIGURA 8 - Concentrações plasmáticas de apolipoproteína A-1 (Apo-A) (A), apolipoproteína B-100 (Apo-B) (B) e relação Apo-A/Apo-B (C) em mulheres que utilizaram somente a quimioterapia (QUIMIO); mulheres que utilizaram a quimioterapia seguida pelo tamoxifeno (QUIMIO+TAM); mulheres que utilizaram somente o tamoxifeno (TAM) para tratamento do câncer (CA) de mama.

Avaliação feita no início (T0) e 12 meses (T12) de tratamento. Valores expressos em média  $\pm$  desvio padrão. \*P< 0,01 comparado com o T0. #P<0,01 comparado com o grupo QUIMIO. ANOVA 1 via, seguido pelo teste *post-hoc* Bonferroni.

#### 4.3.4 Peptídeo Natriurético Tipo B (pró-BNP)

Verificamos valores plasmáticos de pró-BNP nos T0, T6 e T12 de tratamento, conforme figura 09. Observamos que os níveis de pró-BNP aumentaram significativamente no grupo QUIMIO no T6 e T12 de tratamento ( $69,06 \pm 11,7$ ;  $42,35 \pm 12,9$  pg/mL, respectivamente,  $p<0,01$ ) quando comparados ao T0 ( $8,98 \pm 2,1$  pg/mL) e no grupo QUIMIO+TAM no T6 ( $67,35 \pm 11,9$  pg/mL,  $p< 0,01$ ) quando comparado ao T0 ( $9,48 \pm 1,79$  pg/mL). Porém, no T12 no grupo QUIMIO+TAM os valores plasmáticos de pró-BNP estavam semelhantes ao T0 ( $11,39 \pm 2,74$ ;  $9,48 \pm 1,79$  pg/mL; respectivamente).

Não foram detectadas diferenças na concentração plasmática de pró-BNP de mulheres do grupo TAM quando avaliados tempos T0, T6 e T12 ( $9,65 \pm 1,76$ ;  $10,21 \pm 2,49$ ;  $8,35 \pm 1,66$  pg/mL; respectivamente).

Ao avaliarmos se os tipos de tratamento causaram diferentes alterações nos valores de pró-BNP, verificamos na figura 10 que no T0 os grupos QUIMIO, QUIMIO+TAM e TAM apresentaram valores semelhantes deste peptídeo ( $8,98 \pm 2,1$ ;  $9,48 \pm 1,79$ ;  $9,65 \pm 1,76$  pg/mL; respectivamente). Porém, percebemos que no T6 de tratamento os grupos QUIMIO e QUIMIO+TAM ( $69,06 \pm 11,7$ ;  $67,35 \pm 11,86$  pg/mL; respectivamente,  $p<0,01$ ) apresentaram elevações plasmáticas de pró-BNP em relação ao grupo TAM ( $10,21 \pm 2,49$  pg/mL).

No T12 de tratamento valores plasmáticos de pró-BNP mantiveram-se elevados no grupo QUIMIO ( $42,35 \pm 12,93$  pg/mL,  $p<0,01$ ), mas apresentaram redução significativa no grupo QUIMIO+TAM ( $11,39 \pm 2,74$  pg/mL) cujos valores passaram a ser semelhante ao grupo TAM ( $8,35 \pm 1,66$  pg/mL).

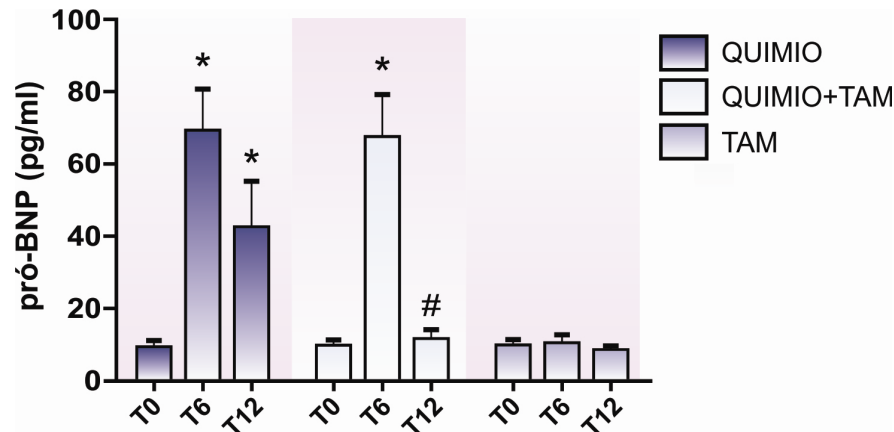


FIGURA 09 - Concentrações plasmáticas de peptídeo natriurético tipo B (pró-BNP) em mulheres que utilizaram somente a quimioterapia (QUIMIO); mulheres que utilizaram a quimioterapia seguida pelo tamoxifeno (QUIMIO+TAM); mulheres que utilizaram somente o tamoxifeno (TAM) para tratamento do câncer (CA) de mama. Avaliação feita no início (T0), 6 meses (T6) e 12 meses (T12) de tratamento. Valores expressos em média  $\pm$  desvio padrão. \* $P < 0,01$  comparado com o T0. # $P < 0,01$  comparado com o T6 em mulheres do grupo QUIMIO e QUIMIO+TAM. ANOVA 1 via, seguido pelo teste *post-hoc* Bonferroni.

#### 4.4 Desempenho cardíaco

##### 4.4.1 Fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE)

A figura 11 demonstra o desempenho cardíaco verificado através do ECO onde a FEVE foi avaliada nos T0 e T12 de tratamento. No grupo QUIMIO, observamos que a FEVE apresentou redução significativa no T12 ( $63,3 \pm 4,3\%$ ,  $p < 0,01$ ) quando comparado ao T0 ( $74,7 \pm 4,8\%$ ). Já nos grupos QUIMIO+TAM e TAM os valores de FEVE no T12 ( $76,2 \pm 3,7\%$ ;  $75,6 \pm 4,1\%$ , respectivamente) estavam semelhantes ao T0 de tratamento ( $73,7 \pm 4,2\%$ ;  $76,8 \pm 4,82\%$ , respectivamente).

Ao avaliar se os tipos de tratamento influenciaram no desempenho cardíaco (figura 10), percebemos que no T0 os valores da FEVE eram semelhantes entre os grupos QUIMIO ( $74,7 \pm 4,79\%$ ), QUIMIO+TAM ( $73,7 \pm 4,23\%$ ) e TAM ( $76,8 \pm 4,8\%$ ). Porém, no T12 de tratamento verificamos redução da FEVE no grupo QUIMIO ( $63,3 \pm 4,3\%$ ,  $p < 0,01$ ) quando comparado aos grupos QUIMIO+TAM e TAM ( $76,2 \pm 3,7\%$ ;  $75,6 \pm 4,1\%$ ).

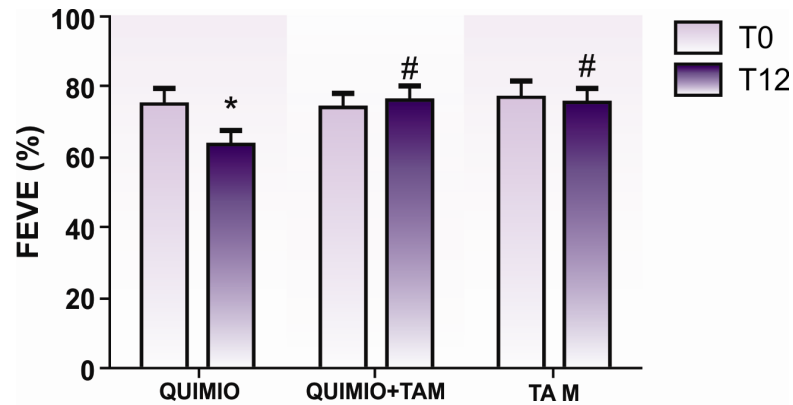


FIGURA 10 - Desempenho cardíaco verificado pela fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) em mulheres que utilizaram somente a quimioterapia (QUIMIO); mulheres que utilizaram a quimioterapia seguida pelo tamoxifeno (QUIMIO+TAM); mulheres que utilizaram somente o tamoxifeno (TAM) para tratamento do câncer (CA) de mama. Avaliação feita no início (T0) e 12 meses (T12) de tratamento. Valores expressos em média  $\pm$  desvio padrão. \* $P < 0,01$  comparado com o T0. # $P < 0,01$  comparado com o T12 em mulheres do grupo QUIMIO. ANOVA 1 via, seguido pelo teste *post-hoc* Bonferroni.

Apesar de observarmos alterações na FEVE entre os grupos QUIMIO e QUIMIO+TAM, não encontramos diferença em relação à massa ventricular esquerda entre os grupos nos T0 e T12 de tratamento, conforme tabela 5.

**Tabela 5 – Massa ventricular esquerda avaliada no início (T0) e 12 meses (T12) de tratamento**

	QUIMIO (n=23)	QUIMIO+TAM (n=21)	TAM (n=16)
<b>T0</b>	143 $\pm$ 7 g	138 $\pm$ 8 g	146 $\pm$ 7 g
<b>T12</b>	152 $\pm$ 6 g	156 $\pm$ 7 g	161 $\pm$ 5 g

Abreviações: QUIMIO, mulheres que realizaram somente quimioterapia; QUIMIO+TAM, mulheres que utilizaram a quimioterapia seguido pelo tratamento com tamoxifeno; TAM, mulheres que utilizaram somente tamoxifeno.

#### 4.5 Correlação entre pró-BNP e FEVE

Para verificar a correlação entre a FEVE e o pró-BNP, foi utilizado o cálculo de Pearson onde verificamos forte correlação negativa (-0,77  $p < 0,01$ ) no grupo QUIMIO entre esses dois marcadores cardíacos (figura 11) no T12 de tratamento.

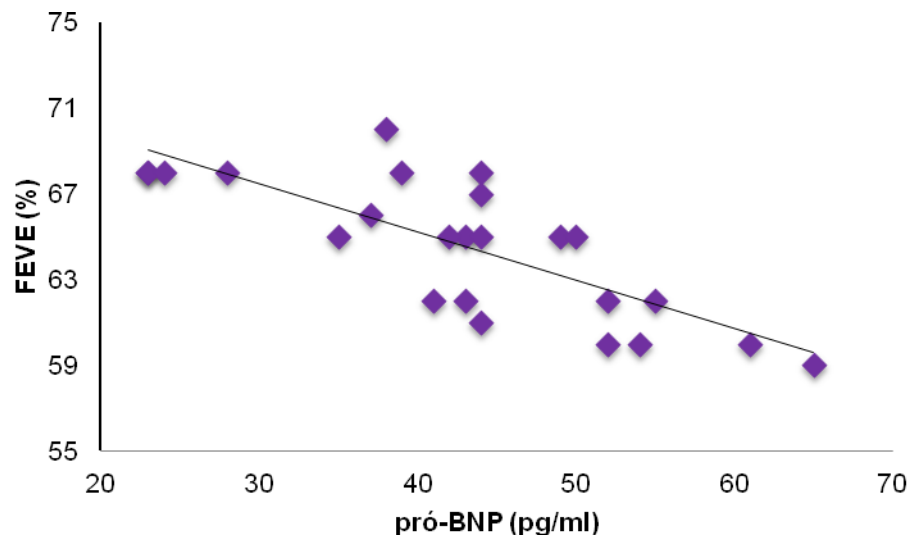


FIGURA 11 - Dispersão e correlação de Pearson ( $r$ ) entre as medidas de fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) e peptídeo natriurético tipo B (pró-BNP) em mulheres que utilizaram somente a quimioterapia (QUIMIO) para tratamento do câncer (CA) de mama.

Entretanto, ao observarmos o gráfico de correlação entre FEVE e pró-BNP nos grupos QUIMIO+TAM (Figura 12) e TAM (Figura 13) verificamos fraca correlação negativa (-0,29 e - 0,05; respectivamente) entre esses dois parâmetros de avaliação cardiovascular, visto que tanto a FEVE quanto o pró-BNP não sofreram alteração nestes grupos no T12.



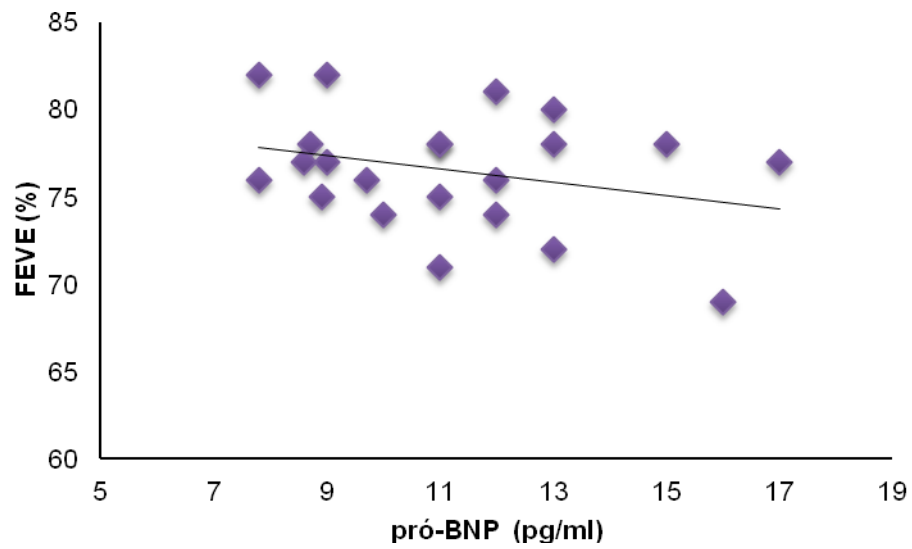


FIGURA 12 - Dispersão e correlação de Pearson ( $r$ ) entre as medidas de fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) e peptídeo natriurético tipo B (pró-BNP) em mulheres que utilizaram quimioterapia seguida pelo tamoxifeno (QUIMIO+TAM) para tratamento do câncer (CA) de mama.

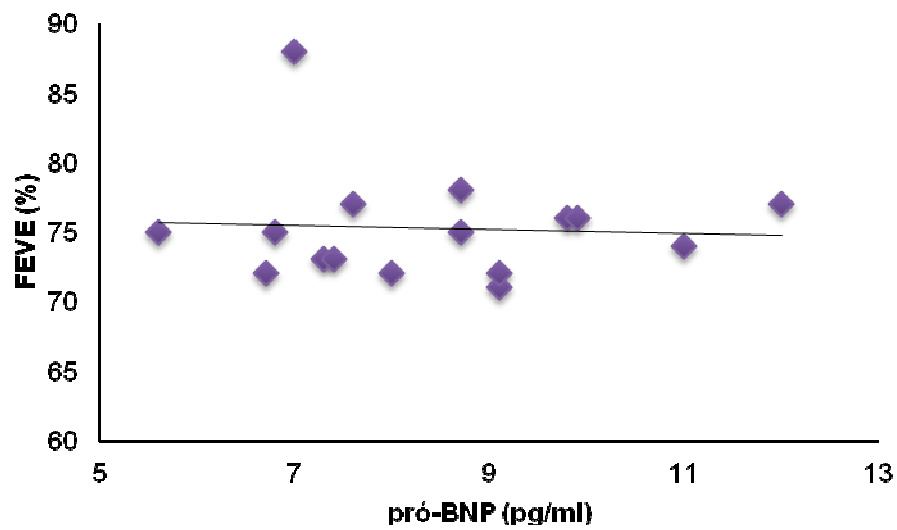


FIGURA 13 - Dispersão e correlação de Pearson ( $r$ ) entre as medidas de fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) e peptídeo natriurético tipo B (pró-BNP) em mulheres que somente utilizaram tamoxifeno (TAM) para tratamento do câncer (CA) de mama.

## 5 DISCUSSÃO

O presente estudo mostrou que o tratamento com tamoxifeno promoveu significativas alterações nas concentrações plasmáticas de importantes biomarcadores associados ao risco para DCV, assim como em parâmetros indicativos do desempenho cardíaco em mulheres com CA de mama após tratamento quimioterápico.

Verificamos que mulheres que fizeram tratamento quimioterápico apresentaram elevações nas concentrações plasmáticas da PCR nos primeiros 6 meses de tratamento, resultado esse que persistiu mesmo 6 meses após o término do ciclo quimioterápico padronizado.

Este aumento da PCR, provavelmente, pode estar ligado à exposição quimioterápica prolongada já que este processo leva à morte celular através de apoptose e consequente formação de micropartículas apoptóticas (OTTEN et al., 2004) na qual estimulam rápido aumento de RNAm para produção hepática de PCR em resposta a citocinas inflamatórias tais como IL-1, IL-6 e TNF- $\alpha$  (SUN et al., 2005; KUSHNER; RZEWNICKI; SAMOLS, 2006). Esta proteína normalmente apresenta-se elevada seis horas após o estímulo, chegando a uma concentração 100 vezes maior dentro de 48 horas. Cessado o estímulo, a meia vida plasmática cai entre 18 e 20 horas (RAMASAMY, 2011). Porém como o ciclo quimioterápico é prolongado, a sustentação de níveis plasmáticos elevados de PCR por um período além do período de tratamento sugere que o organismo ainda esteja respondendo a alguma agressão, pois segundo Du Clos e Mold, 2004, as elevações as concentrações plasmáticas dessa proteína estão relacionadas à síntese neste período.

Este resultado torna-se preocupante considerando que a PCR é apontada pelo *Estudo Framingham* como um biomarcador importante do processo inflamatório utilizado como preditor de infarto agudo de miocárdio (IAM), acidente vascular cerebral (AVC) (LAAKSONEN et al., 2005), doença arterial coronariana (DAC) (RIDKER, 2009; SCIRICA et al., 2009; DANESH et al., 2007) e eventos vasculares arteriais (GLYNN et al., 2009; EMERGING RISK FACTORS COLLABORATION et al., 2007). Windgassen et al. (2011) ao avaliarem diferentes estudos epidemiológicos

para risco DCV sugeriram que a inclusão da PCR-hs (ultrassensível) nos escores de *Framingham* e *Reynolds* confere maior precisão nas estimativas de risco cardiovascular; reclassificando, na maioria dos casos, indivíduos subdiagnosticados:

...Mulheres >65 anos com PCR-hs > 3mg/L e Framingham 10-anos risco >20% apresentaram um índice de 31% para DC, versus um índice 16% no grupo de mulheres com PCR-hs normal... O *Reynolds Risk Score* combina a PCR-hs e informações sobre o histórico familiar de doença cardíaca coronariana (história de infarto do miocárdio em um dos pais antes dos 60 anos) com os fatores de risco de Framingham. ...Em sua análise, Ridker et al. demonstraram que o Escore de Risco Reynolds reclassificou em alto e baixo risco >40% das mulheres do *Women's Health Study cohort* (idade ≥45 anos)...

Ridker (2003) descreve que em diversos estudos europeus e norte americanos a PCR é um poderoso preditor de DCV independente da idade, sexo, tabagismo, níveis de colesterol, pressão sanguínea, diabetes e outros tradicionais fatores de risco; o que confere a recomendação ou aceitação do uso da PCR em diretrizes de avaliação para pacientes específicos com risco intermediário (KONES, 2011, p. 363). De fato, a Organização Mundial de Saúde (OMS) definiu padrões para avaliação da alta sensibilidade da PCR, fornecendo resultados consistentes e reproduzíveis (ANDERSON, 2003).

Somando-se a este risco, sabe-se que o CA também aumenta o risco de desenvolvimento de tromboembolismo venoso (TEV) (LYMAN et al., 2007; KANZ et al., 2011). De acordo com Mills et al. (2008), vários componentes da reação de fase aguda estão elevados no CA de mama, incluindo as citocinas inflamatórias IL-6, TNF- $\alpha$  e IL-1 e PCR. Descrevem ainda, que a IL-6 possui efeitos bivalentes e antagônicos sobre o CA de mama e que, independentemente, altos níveis de IL-6 correlacionam-se com um prognóstico pior de sobrevida já que a célula neoplásica tem capacidade de interagir com o sistema hemostático aumentando a produção de substâncias pró-coagulante cuja expressão pode estar relacionada à produção de citocinas pró-inflamatórias, estimulando a produção da PCR, que irão agir estimulando células endoteliais e monócitos a expressarem fator tecidual *in vivo* (DEVARAJ et al., 2009) e *in vitro* em células do músculo liso e células endoteliais (CIRILLO et al., 2005), levando a ativação da cascata de coagulação, inibição da atividade anticoagulante e ao aumento da atividade pró-coagulante.

Tais citocinas também induzem a formação de moléculas de adesão intercelular 1 (ICAM-1), moléculas de adesão celular vascular-1 (VCAM-1), seletina E, seletina P, que facilitam a agregação leucocitária nas células endoteliais e migração para o espaço da sub-íntima das artérias durante a inflamação vascular (HANSSON, 2005). A PCR, estimulada pelas citocinas pró-inflamatórias, também aumenta a secreção de proteínas quimioatratoras de monócitos-1 (MCP-1) (PASCERI et al., 2001) que promovem o recrutamento de macrófagos para a lesão arterial (LIBBY, 2002) contribuindo para formação de processos ateroscleróticos (KROGER et al., 2006; JIALAL; DEVERAJ; VENUGOPAL, 2004). Otten et al., 2004, relatam que a quimioterapia em pacientes está relacionada com aumento adicional de incidência de TEV e risco cardiovascular.

Além disso, a PCR também pode aderir ao endotélio via lipídios e sofrer modificações conformacionais se transformando em PCR modificada (PCRm), uma isoforma natural predominantemente expressada no tecido (Jl et al., 2009) que pode elevar os níveis de seletina-P, estabilizando plaquetas levando a formação de trombo (MOLINS et al., 2008). Dessa forma a PCR pode ser responsável pela formação da aterosclerose por vários mecanismos:

- a) Liberação de espécies reativas de oxigênio (ROS) quando ativa complemento (BHAKDI et al., 1999; MOLD; GEWURZ; DU CLOS, 1999), plaquetas (POTEMPA et al., 1988) e induz a expressão de citocinas em monócitos (BALLOU; LOZANSKI, 1992). A PCR estimula ainda os leucócitos, monócitos e neutrófilos liberando as ROS, (POTEMPA et al., 1988; PRAZAD, 2004; ZELLER; SULLIVAN, 1992) as quais têm sido relacionadas com a iniciação e manutenção do processo aterosclerótico (LEE; PRASAD, 2003; PRASAD; LEE, 2005; PRASAD, 2005; STEINBERG, 1992). Além disso outros estudos (in vitro), demonstram que a PCR promove aumento dos níveis de radicais livres (PRASAD, 2004), pela inibição da óxido nítrico sintase endotelial (eNOS) (JIALAL; VERMA; DEVARAJ, 2009; CLELAND; SATTAR; PETRIER, 2000).
- b) Aumento da expressão de moléculas de adesão uma vez que a PCR aumenta a expressão VCAM-1, ICAM-1 e seletina-E em células endoteliais de veias umbilicais ou artérias coronarianas (LAGRAND et al., 1999; PASCERI; WILLERSON; YEH,

2000). Aumenta ainda a secreção de MCP-1 por células endoteliais de veia umbilical (PASCERI et al., 2001).

c) Formação de células espumosas onde a presença de PCR sanguínea estimula a absorção de LDL por macrófagos para formar células espumosas (ZWAKA; HOMBACH; TORZEWSKI, 2001)

d) Desestabilização de plaquetas intimamente associada à desestabilização de placas ateroscleróticas (LAGRAND et al., 1999) e finalmente;

e) Aumento da formação de inibidor do ativador de plasminogênio -1 (PAI-1) (DEVERAJ; XU; JIALAL, 2003).

A figura 14 descreve papel da PCR na promoção da aterosclerose:

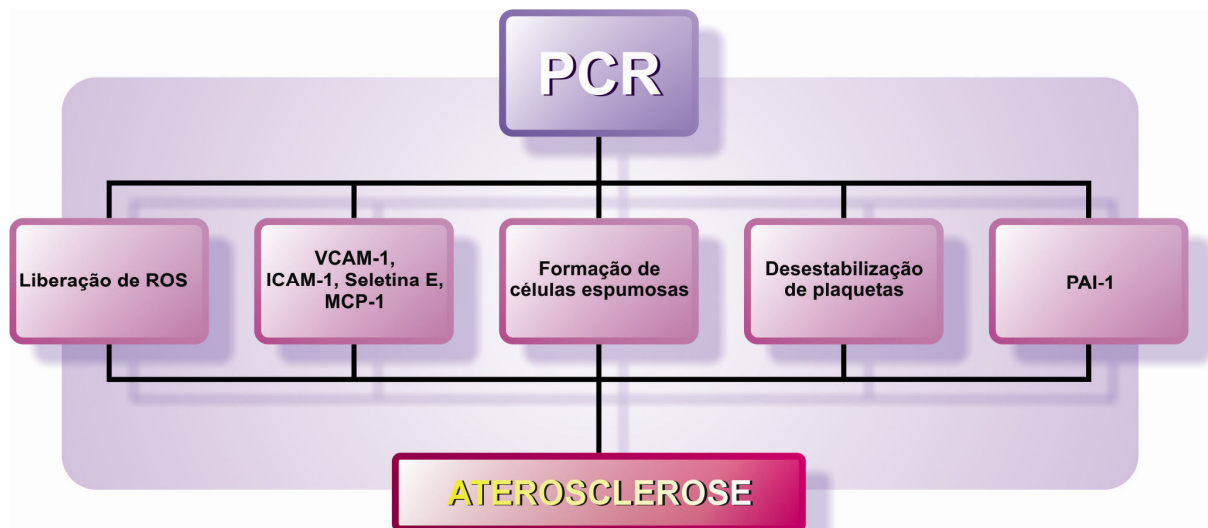


FIGURA 14 - Participação da PCR na formação da aterosclerose. Adaptado pelos autores.

Em estudo realizado por MARSIK et al.(2008) foi verificado que pacientes com CA que apresentavam níveis plasmáticos de PCR maiores que 8 mg/dL tinham cerca de 5 vezes mais risco de mortalidade que aqueles com PCR <0,5 mg/dL. Considerando que níveis sanguíneos de PCR > 0,5 mg/dL podem aumentar o risco de TEV (KROGER et al., 2006), observamos elevado risco de ocorrência desta complicação vascular em mulheres de nosso estudo após a utilização da quimioterapia, uma vez que apresentavam PCR em torno de 8 mg/dL.

Estudos descrevem que o aumento da PCR também promove *downregulation* de ABCA1 e ABCG1, importantes no efluxo de colesterol em macrófagos assim como SR-B1, caveolinas e CYP27A1 (WANG et al., 2008; FICHTLSCHERER et al., 2004; QAMIRANI et al., 2005; OHASHI et al., 2005; WANG et al., 2008; WILSON et al., 2008), contribuindo para a progressão da aterosclerose em humanos. Além disso, acúmulo de lipídeo em macrófagos resulta na inibição do efluxo de colesterol, podendo ser um dos mais importantes fatores contribuintes para a progressão da aterosclerose.

Wang et al. (2008), relataram ainda, que altos níveis plasmáticos de PCR (10 a 20 mg/dL), aumentam a produção de ânion superóxido através de disfunção mitocondrial e promovem *upregulation* de subunidades de NADPH oxidase que induzem a ativação de ERK1/2, que podem funcionar como uma via de transdução de sinal para ação da PCR inibindo o efluxo de colesterol de células espumosas derivadas de macrófagos. A PCR pode induzir ROS e liberar citocinas pró-inflamatórias, aumentando a absorção de LDL-oxidado e VLDL por macrófagos (HAN et al., 2004) importantes na formação das placas ateroscleróticas (ZWAK; HOMBAC; TORZEWSKI, 2001; CHANG et al., 2002).

Diante disso, desde 2003, a *American Heart Association* (AHA) recomenda que a PCR deva ser considerada como parte da avaliação global de risco cardiovascular em adultos sem DCV pré estabelecida, concluindo que valores acima de 3 mg/dL são indicativos de alto risco (PEARSON et al., 2003).

Entretanto demonstramos que, a utilização do tamoxifeno por 6 meses foi capaz de reduzir as concentrações plasmáticas da PCR após a realização do tratamento quimioterápico por 6 meses. Resultado este de grande relevância clínica devido aos riscos de DCV associados ao aumento desta proteína.

Desta forma o tamoxifeno, enquanto SERM pode estar mimetizando os efeitos do estrogênio atuando em receptores RE hepáticos promovendo atividade pró-estrogênica sobre a produção destas citocinas (DRAPER, 2003; LAMON-FAVA; MICHERONE, 2004), reduzindo assim as concentrações séricas de PCR nos grupos que utilizaram a quimioterapia. Provavelmente, este seria o mecanismo pelo qual as

mulheres em uso do tamoxifeno, após a utilização de quimioterápicos, demonstram a redução nas concentrações desse importante marcador do processo inflamatório, inclusive para DCV. O estrogênio parece interagir de maneira importante na modulação de citocinas pró-inflamatórias, uma vez que elevações plasmáticas desses biomarcadores foram encontradas em mulheres na pós-menopausa (CIOFFI et al., 2002). Em estudos clínicos e experimentais, este hormônio tem sido caracterizado como um modulador do tônus vascular da resistência arterial, promovendo dilatação arterial e alteração do fluxo sanguíneo; redução da pressão arterial, proteção de danos arteriais e cardíacos de várias formas de injúrias, reduzindo conseqüentemente o processo de inflamação vascular e aterosclerose, e prevenindo a hipertrofia cardíaca (KIM; LEVIN, 2006).

Outro mecanismo pelo qual o tamoxifeno pode estar agindo na redução dos níveis plasmáticos de PCR seria em decorrência de sua ação agonista em RE endoteliais. Nilsson et al. (2001) expõe que a interação do  $17\beta$ -estradiol ( $E_2$ ) com os RE $\alpha$  indis põe a ligação deste receptor à subunidade c-rel do complexo NF $\kappa$ B, um promotor da síntese de IL-6.

Além disso, esta droga também exerce efeitos antiinflamatórios através da *upregulation* de citocinas tais como TGF- $\beta$  que normalmente protegem a parede do vaso de mudanças pró-aterogênicas e a redução da atividade desta citocina poderia levar a aterogênese (KROGER et al., 2006; GRAINGER, 2004).

Apesar de não termos medido o teor específico de gordura corporal, somente verificado os IMCs no início e final da pesquisa, sabe-se que a redução da PCR pode ocorrer indiretamente pela melhora da função endotelial ou perda do tecido adiposo (KASAPIS, THOMPSON, 2005). O tecido adiposo secreta IL-6, que aumenta a sinalização para produção de PCR (DIETRICH; JIALAL, 2005). Porém verificamos que os IMCs das mulheres estudadas foram semelhantes em todos os grupos não sendo, portanto, justificativa para alteração das concentrações de PCR durante tratamento quimioterápico.

Outro grande marcador de risco para DCV, avaliado em nosso estudo, são as apolipoproteínas (Apo-A e Apo-B) cujos valores são considerados melhores

preditores para determinação do risco para DCV que valores séricos de HDL e LDL (VAN DER STEEG et al., 2007; MCQUEEN et al., 2008; TALMUD et al., 2002). Da mesma forma a relação Apo-B/Apo-A é considerada melhor que a relação colesterol total/HDL (RIDKER et al., 2005; MCQUEEN et al., 2008; JONES et al., 2007).

Neste estudo verificamos que o tratamento com tamoxifeno também promoveu redução das concentrações plasmáticas de Apo-B e aumento das concentrações de Apo-A, inclusive com redução significativa da relação Apo-B/Apo-A ao final do tratamento.

Corroborando com nossos resultados, estudos têm demonstrado que a utilização do tamoxifeno em mulheres na pós-menopausa com CA de mama tem efeitos favoráveis no perfil lipídico e na redução de fatores de risco para DCV (FISHER et al., 1998; CUZICK et al., 2002). Esta droga pode estar atuando no fígado aumentando a biossíntese de Apo-A através de efeitos mediados por RE (DRAPER, 2003; LAMON-FAVA, MICHERONE, 2004) resultando no aumento dos níveis plasmáticos desta apolipoproteína. Também pode estar agindo como antioxidante exercendo efeitos antiinflamatórios através da *upregulation* de citocinas antiinflamatórias auxiliando na produção de NO (WALLDIUS; JUNGER, 2006).

A Apo-A é o maior componente da HDL no plasma e participa no transporte reverso de colesterol dos tecidos para o fígado. Já que as células periféricas são ineficazes para catabolizar o colesterol, o excesso de colesterol nestas células é eliminado para o meio extracelular por moléculas de HDL e Apo-A, e é transportado para o fígado para degradação e excreção, processo conhecido como transporte reverso do colesterol, que atua prevenindo o desenvolvimento de aterosclerose (OHASHI et al., 2005). O *The Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction*, demonstrou que redução dos níveis séricos de Apo-A estão associados com redução de risco de doença arterial coronariana independente dos níveis de HDL-colesterol (CASTELLI et al., 1992).

Porém a utilização exclusiva da quimioterapia para tratamento do CA de mama não promoveu alteração nos valores de Apo-B e Apo-A durante todo o tratamento. Mesmo assim, este grupo apresentou elevada relação Apo-B/Apo-A (>0,7 mg/dL)



em todo estudo, resultado que também está associado ao aumento do risco de DCV. Este resultado se deve, provavelmente, ao fato de que a maioria das mulheres do estudo já se encontravam no período pós-menopausa com faixa etária média de 48 anos, pois sabe-se que a privação do estrogênio promove um perfil pró-aterogênico, caracterizado principalmente pela elevação do colesterol total (CT), associado a um aumento das LDL e das Apo-B pela diminuição do número de RE hepáticos neste período (STEVENSON; CROOK; GODSLAND, 1993).

Ademais, na menopausa ocorre diminuição da atividade hepática da 7- $\alpha$ -hidroxilase, reduzindo a síntese de ácidos biliares e conseqüentemente diminuindo a excreção de colesterol. Também ocorre menor atividade da lipase lipoprotéica favorecendo a oxidação da LDL (AUSTIN et al., 1988) que são mais facilmente reconhecidas e captadas pelos macrófagos, formando células espumosas, responsáveis pela iniciação do processo aterosclerótico. Além disso, após a menopausa níveis plasmáticos reduzidos de HDL e Apo-A também são encontrados (TIKKANEN et al., 1982).

Os níveis plasmáticos de Apo-B também refletem com maior precisão as concentrações de partículas pró-aterogênicas, incluindo lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL) e LDL (WALLDIUS; JUNGER, 2004). Partículas aterogênicas de LDL e VLDL apresentam uma molécula de Apo-B como parte da estrutura protéica. Por isso a estrutura plasmática de Apo-B tem sido considerada uma melhor representante das partículas aterogênicas ou do colesterol não HDL, podendo ser um valioso preditor de risco para doença de artéria coronária (VAN LENNEP et al., 2000).

Em outros estudos, a associação da redução plasmática de Apo-A e aumento da PCR estava relacionada a aumento do número de pacientes que desenvolveram IAM (RIDKER; GLYNN; HENNECKENS, 1998; RIDKER, 2000), resultado preocupante encontrado em nossa pesquisa em mulheres sob tratamento quimioterápico exclusivo.

O tamoxifeno também reduz as concentrações de CT através da inibição do esteroide  $\Delta^8$ -7-isomerase, prevenindo assim a conversão do zimosterol em colesterol

(HOLLERAN et al., 1998). Também participa evitando a oxidação do LDL colesterol, sendo uma das propriedades mais importantes desta droga (RIDKER, 2003).

Associado a PCR, o LDL estimula a produção de fator tissular para macrófagos que aumenta a ativação do complemento in vivo (CUSHMAN, 1999) sendo responsável pela iniciação da coagulação. Em modelos experimentais de ratos knockout para receptores da LDL, a PCR humana transgênica teve ação ateroprotetora (KOVACS et al., 2007). Dados do *Québec Cardiovascular Study* demonstraram que níveis plasmáticos de Apo-B foram associados com DAC independente dos níveis de LDL-colesterol (LAMARCHE et al., 1997).

Neste estudo demonstramos que a redução dos níveis plasmáticos de PCR associados à redução dos níveis plasmáticos de Apo-B e aumento da Apo-A seja, portanto, uma importante ação do tamoxifeno na redução de fatores de risco para DCV em mulheres pós utilização de quimioterápicos.

Outro resultado importante encontrado em nossa pesquisa foi o aumento das concentrações plasmáticas de pró-BNP, associado à redução da FEVE em mulheres mesmo após 6 meses de término do tratamento quimioterápico. Além disso, pudemos confirmar no T12 forte correlação negativa (-0,8) entre a FEVE e o pró-BNP neste grupo. Não encontramos correlação entre FEVE e pró-BNP no T12 nos grupos QUIMIO+TAM e TAM, cujos valores estavam semelhantes ao início do tratamento. Então, percebemos que apesar do tratamento quimioterápico promover alterações importantes nestes biomarcadores para DCV, a utilização do tamoxifeno por 6 meses promoveu redução nas concentrações de pró-BNP, melhora da FEVE no T12 de tratamento, reduzindo assim, os fatores de riscos para DCV após 6 meses de tratamento quimioterápico.

Em estudo realizado por Meinardi et al. (2001), elevados níveis plasmáticos de peptídeos natriuréticos foram encontrados em mulheres com CA de mama após tratamento quimioterápico à base de antraciclinas, seguido de irradiação da parede torácica.

A cardiotoxicidade induzida pela quimioterapia é efeito conhecido do tratamento para o CA. Quimioterápicos, principalmente da família das antraciclinas (doxorubicina /adriamicina) são frequentemente utilizadas como terapia para o CA de mama e são conhecidas pelos seus efeitos altamente cardiotóxicos, especialmente pela redução da força de contração miocárdica. Além destes, o 5-fluorouracil, utilizado em nosso estudo, apresenta efeitos colaterais tais como disfunção ventricular esquerda, arritmias e/ou mudanças no seguimento S-T (FLOYD et al., 2005).

Estudos demonstram que 20% a 51% dos pacientes que utilizam quimioterapia a base de antraciclina desenvolvem algum tipo de disfunção cardíaca sub-clínica (BEAR et al., 2006; BONNETERRE et al., 2004; PEREZ et al., 2004). Corroborando com nossos resultados, a utilização de quimioterápicos associada a radioterápicos está relacionada com redução da contratilidade miocárdica em pacientes com CA (HEIDENREICH et al., 2005; LIPSHULTZ et al., 2005; TASSAN-MANGINA et al., 2006).

Em humanos há relatos de cardiotoxicidade mesmo em baixas doses de quimioterápicos. Também, elevações nas concentrações de troponina I, intervalo QT prolongado e aumento dos níveis de peptídeos natriuréticos estão associados com a cardiotoxicidade após realização de quimioterapia (MEINARD et al., 2001; CARDINALE et al., 2004).

Alterações cardíacas ocasionadas pelo uso principalmente de antraciclinas normalmente se apresentam no primeiro ano pós-quimioterapia, podendo haver progressão ou regressão do quadro sintomático (MINOW et al., 1977) ou ainda progredir para choque cardiogênico e óbito (DE FORNI; ARMAND, 1994), mas raramente pode haver regressão da normalidade (SAINI; RICH; LYSS, 1987).

Ao verificar a presença de hipertrofia, percebemos que a massa ventricular esquerda não se alterou durante todo o tratamento em nenhum grupo estudado. Talvez, pelo fato da pesquisa ser realizada num curto espaço de tempo (1 ano), estas modificações estruturais ainda não ocorreram. Portanto, uma hipótese para as alterações cardiovasculares ocorridas pela utilização de quimioterápicos é que quando metabolizados pelas monooxigenases hepáticas de função mista (citocromo P-450 oxidase / redutase) levam à formação de radicais livres. O peróxido de

hidrogênio ( $H_2O_2$ ) produzido se une a complexos estáveis de adriamicina-ferro que são, que por sua vez degradados por enzimas tipo superóxido dismutases e catalases. As catalases, conhecidas como hidroperoxidases, são armazenadas nos peroxissomas cuja quantidade apresenta-se reduzida em células do miocárdio, ao contrário de tecidos tais como renais e hepáticos (HALLIWELL; GUTTERIDGE, 2001). Outro agravante é que o miocárdio também não expressa a glicoproteína P-170, que funciona mediante uma ATPase Ca/Mg-dependente (modulado por calmodulina) responsável pela rápida eliminação celular de drogas quimioterápicas alterando a equação  $C \times T$  (C: concentração, T: tempo). A ausência destes mecanismos revelam-se como uma justificativa para os danos ocorridos no miocárdio pós-quimioterapia. Danos, primeiro subcelulares (miofibrilas e mitocôndrias) e, em seguida, celular, afetando a função de bomba do coração (BRISTOW, 1978; VINIEGRA et al., 1990).

Tem sido sugerido que o estresse oxidativo está relacionado com uma piora das defesas do sistema antioxidante no miocárdio isquemiado seguido pelo aumento da formação de ROS (VERGELY et al., 2001; TEMSAH; NETTICADAN; DHALLA, 2003) que está fortemente associado ao remodelamento e hipertrofia cardíaca (SIWIK et al., 1999; SHIOMI et al., 2004). Sabe-se que o efeito protetor de algumas enzimas antioxidantes como descrito acima, tem pouca eficácia no miocárdio, sendo o coração vulnerável a injúria causada pelas ROS, que estão relacionadas com significativo dano em células do miocárdio e conseqüente disfunção cardíaca durante o processo de injúria cardíaca (KASPAROVA et al., 2005; VALKO et al., 2007). Sugere-se que a injúria endotelial, seguida do extravasamento dos metabólitos tóxicos, resultando em dano aos cardiomiócitos, hemorragia intersticial e edema possam causar disfunção sistólica (KALIL FILHO et al., 2011). Neste processo há geração e radicais livres incluindo radicais hidroxil, ânion superóxido, e  $H_2O_2$ , considerados grandes marcadores durante período de reperfusão (DHALLA et al., 2000; TEMSAH; NETTICADAN; DHALLA, 2003).

Outros mecanismos que também podem estar sendo responsáveis pela redução da FEVE é alteração do  $Ca^{2+}$  intracelular sendo a contratilidade de cardiomiócitos regulada por mudanças na concentração deste íon. A entrada deste na célula através dos canais de cálcio voltagem-dependente tipo L, e a indução de grande

liberação deste pelo retículo sarcoplasmático através de receptores de rianodina, resultam em alta concentração de  $\text{Ca}^{2+}$  no citoplasma do cardiomiócito, contribuindo para a disfunção ventricular por quimioterápicos (DHALLA et al., 1988; TANI, 1990; DHALLA et al., 2000; CARDINALE et al., 2002; TEMSAH; NETTICADAN; DHALLA, 2003; JONES et al., 2007), observado em nosso estudo através da redução da FEVE no grupo que utilizou exclusivamente a quimioterapia como tratamento para o CA de mama e revertido pelo uso do tamoxifeno.

A formação de óxido-radicaís e  $\text{H}_2\text{O}_2$  em cardiomiócitos isquêmicos (XU, ZWEIER, BECKER, 1997) desempenham um papel importante na promoção do estresse oxidativo e desenvolvimento de sobrecarga intracelular de  $\text{Ca}^{2+}$  no coração isquemiado (BILLMAN; MCLLOY; JOHNSON, 1991; LEE; ALLEN, 1991) induzindo o remodelamento de estruturas celulares, tais como sarcolema, retículo sarcoplasmático, matriz extracelular, miofibrilas e mitocôndria (DHALLA et al., 2007), com conseqüente disfunção de contratilidade e arritmias cardíacas (XU; ZWEIER; BECKER, 1997; POWELL; GURZENDA; WAHEZI, 2001; FOSTER et al., 2003; CANTON et al., 2004; VALKO et al., 2007; DHALLA et al., 2007; HICKS et al., 2007).

Estudos experimentais demonstram ainda, que uma única dose de antraciclina pode induzir a apoptose de miócitos cardíacos (AROLA et al., 2000; BENNINK et al., 2004) promovendo ativação de neutrófilos para a geração de diferentes oxidantes onde a formação de ROS na presença de ferro intracelular piora a homeostase do ferro e  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular, levando a um quadro de redução da função miocárdica (THORBURN; FRANKEL, 2006) e disfunção endotelial com geração de peróxido nítrico (OYAMA et al., 1998; PODEROSO et al., 1998).

Múltiplas cascatas de sinalização intracelular são ativadas no coração em resposta a mudanças ao mecanismo de contração. Isto inclui proteínas kinases ativadas por mitógenos (MAPKs), incluindo kinase de regulação extracelular p44/42, kinase N-terminal c-Jun (JNK1/2) e kinase p38, todas elas envolvidas na regulação da apoptose de miócitos (HAQ et al., 2001).

Em mulheres na pós-menopausa a redução dos níveis plasmáticos de estrogênio está associada com mudanças fisiológicas e um aumento das concentrações de ROS torna-se um grande risco para o desenvolvimento de DCV (BERNARDI et al.,

2003; KAYA et al., 2005; STEVENSON et al., 2005). Estudos têm demonstrado ação cardioprotetora do estrogênio onde a suplementação deste hormônio em ratas ooforectomizadas reduziu em 30% a hipertrofia induzida pela pós-carga, prevenindo remodelamento ventricular após IAM (VAN EICKELS et al., 2001).

Outro efeito cardioprotetor do estrogênio foi proposto em estudos onde a utilização do 17- $\beta$ -estradiol inibiu a hipertrofia em resposta a infusão de angiotensina II (angio-II) em ratos. Conseqüentemente, reduziu o depósito de fibrose intersticial/colágeno que é induzido pela angio-II, melhorando a função cardíaca (MANABE; SHINDO; NAGAI, 2002; BERK; FUJIWARA; LEHOUX, 2007).

A angio-II ativa várias vias que induzem a hipertrofia, mas um sinal importante para alguns estímulos hipertróficos é a sinalização do  $Ca^{2+}$  na estimulação da calcineurina (VEJA; BASSEL-DUBY; OLSON, 2003). Angio-II age através de receptores AT1 induzindo TGF- $\beta$  e SMAD3, responsáveis pela indução da fibrose cardíaca. Em nível celular, estas mudanças podem estar relacionadas com ativação de cinase c-Jun N-terminal e ativador de proteína I, decorrentes da produção de ROS (SOARESCU, 2006). O estrogênio inibe a atividade da calcineurina, estimulada pela angio-II e aumenta a expressão de proteínas anti-hipertroficadas MCIP1 no ventrículo cardíaco (PEDRAM et al., 2005). Em cultura celular de cardiomiócitos, o 17- $\beta$ -estradiol inibiu a hipóxia pela redução na produção de ROS resultando em ativação da p38 $\alpha$ , levando a reoxigenação celular (KIM et al., 2006).

Segundo Pedram et al., 2005, a hipertrofia cardíaca pode ser evitada através de RE (figura 15). A angio-II se acopla nos receptores AT-1 que ativa a sinalização Gq $\alpha$  e G $\beta\gamma$  para a regulação  $Ca^{2+}$ . Esta sinalização induz a atividade da proteína fosfatase 2B (calcineurina), desfosforilando fator de transcrição nuclear (NFAT) no citoplasma. Como resultado, proteínas NFAT movem-se para o núcleo celular onde colaboram com os fatores de transcrição GATA-4 e MEF-2 para estimular o programa de genes hipertróficos. Angio-II também estimula a sinalização de ERK que promovem a *upregulation* de genes hipertróficos. O 17 $\beta$  estradiol atua através de RE- $\beta$  estimulando o gene MCIP1 via sinalização de inositol trifosfato quinase (PI<sub>3</sub>K), prevenindo a translocação do NFAT para o núcleo, inibindo a sinalização para genes hipertróficos. O 17  $\beta$ -estradiol também atua em RE- $\alpha$  e RE- $\beta$  estimulando peptídeo

natriurético atrial (ANP) e BNP, cujas proteínas se ligam a receptores da guanilato ciclase A e inibem a ativação da ERK induzida pela angio-II.

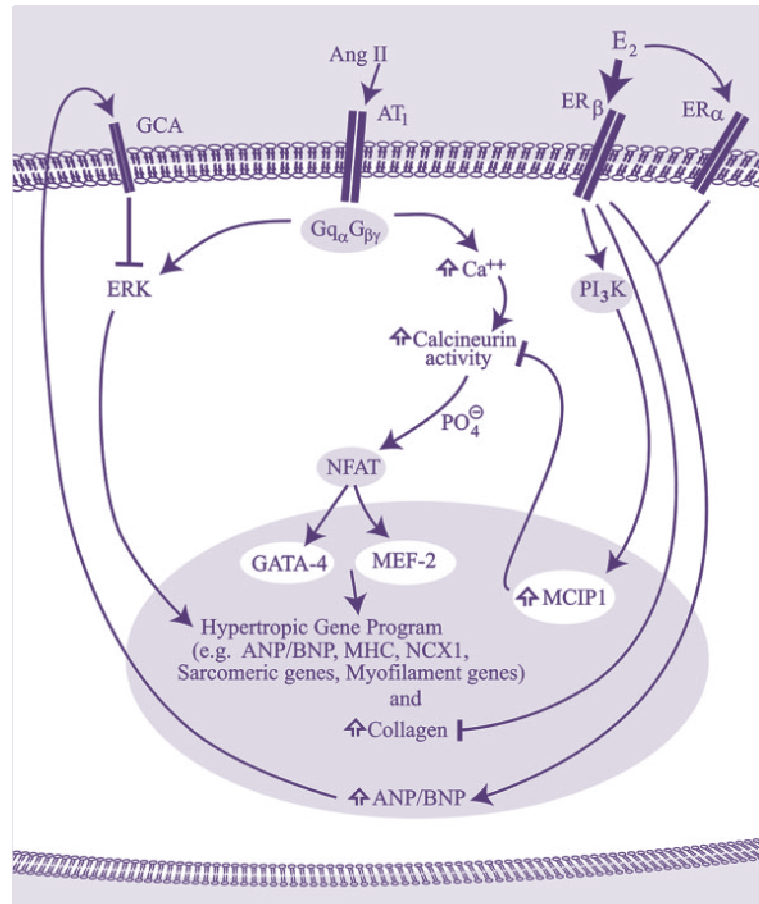


FIGURA 15 - Inibição da hipertrofia cardíaca pelos receptores de estrogênio (RE), induzida pela angio-II. Adaptada de Pedram et al., 2005.

O tamoxifeno pode estar mimetizando a ação estrogênica através da ação em RE- $\beta$  que medeiam efeitos anti-hipertroficos através da inibição da atividade da calcineurina, estimulação do MCIP1, via PI3 kinase, inibindo a fibrose intersticial (PEDRAM et al., 2008). Estes receptores estão presentes principalmente na mitocôndria de cardiomiócitos (YANG et al., 2004), e RE $\alpha$  e RE $\beta$  também estão presentes na membrana plasmática de células musculares cardíacas neonatais e adultas (PEDRAM et al., 2005). Também pode estar agindo em RE- $\beta$  estimulando a atividade da eNOS além de promover ação anti-oxidante (ZHU et al., 2002).

Foi demonstrado que a utilização de tamoxifeno em ratas ooforectomizadas reduz taquicardia e fibrilação ventricular pós-injúria miocárdica. Queda nos níveis

plasmáticos de malondialdeído (MDA), produto final da peroxidação lipídica, em animais tratados com tamoxifeno também foi percebido (GAO et al., 2002). O tratamento com tamoxifeno promoveu importante aumento na atividade antioxidante de glutadiona e glutadiona peroxidase, dois antioxidantes celulares, que constituem grandes defesas após danos celulares pelo H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> e peroxidação lipídica durante injúria miocárdica, evidenciado pela redução do MDA (EK, YILDIZ, CECEN, 2008). Vivekananthan et al. (2003) e Eidelman et al. (2004) descreveram que as propriedades antioxidantes desta droga são provavelmente a maior contribuição para os efeitos cardioprotetores em humanos.

O pró-BNP pode ser utilizado como biomarcador de isquemia cardíaca (OMLAND; DICKSTEIN; SYVERSEN, 2003; SCHNABEL et al., 2006). A verificação deste peptídeo confere eficiente detecção de disfunção ventricular esquerda sistólica e diastólica (KRISHNASWAMY, et al., 2001). Portanto a avaliação do pró-BNP e da FEVE, antes e após o tratamento quimioterápico deveria ser rotina, pois revelaria precocemente danos cardíacos sub-clínicos caracterizando o potencial cardiotoxíco destas drogas utilizadas no CA de mama (MAISEL, 2006).

O aumento das concentrações plasmáticas de pró-BNP torna-se um eficiente marcador de disfunção ventricular, pois é produzido e secretado pelo coração em resposta ao estresse de parede ou dilatação ventricular. Estudos demonstram aumento do pró-BNP e intervalo QT prolongado após 24 h de realização do tratamento quimioterápico com antraciclina (BROEYER et al., 2008).

Corroborando com nosso estudo, níveis plasmáticos de pró-BNP também podem estar elevados em pacientes com disfunção ventricular assintomática (LERMAN et al., 1993), em pacientes com redução da FEVE, em pacientes com disfunção ventricular ou doença de artéria coronária (DAVIDSON et al., 1996; OMLAND; AAKAAG; VIK-MO, 1996). Meinardi et al. (2001) descreveram que em pacientes com CA de mama, níveis plasmáticos de pró-BNP também estavam elevados 1 ano após a quimioterapia com antraciclina e radioterapia na parede torácica, comparada com o período pré-tratamento. Broeyer et al. (2008), também demonstraram que pacientes que receberam quimioterapia a base de antraciclina tinham uma



elevação de pró-BNP associada a depressão da contratilidade miocárdica quando comparados com a população controle.

Em 19 estudos nos quais o BNP foi empregado para estimar o risco relativo de morte ou evento cardiovascular em pacientes com insuficiência cardíaca, a cada valor de 100 pg/ml de aumento do BNP plasmático houve um aumento de 35% no risco relativo de morte (DOUST et al., 2005). Apesar de não termos encontrado valores plasmáticos superiores a 100 pg/ml, acreditamos que elevações significantes deste peptídeo em mulheres sem DCV prévia, possa demonstrar a necessidade de avaliações cardiovasculares em períodos superiores a 1 ano de tratamento.

Em relação à PAM e FC das mulheres estudadas, não encontramos diferenças entre os grupos em relação a esses parâmetros hemodinâmicos. Provavelmente porque a pesquisa foi realizada somente com mulheres normotensas.

## 6 CONCLUSÃO

Diante do exposto, este estudo demonstrou que o uso crônico do tamoxifeno por 6 meses foi capaz de reduzir significativamente as concentrações de biomarcadores de risco para DCV (PCR, Apo-B, Apo-B/Apo-A, pró-BNP), aumentando as concentrações plasmáticas de Apo-A e melhorando a FEVE em mulheres com CA de mama após 6 meses de tratamento quimioterápico.

Apointa ainda a necessidade de uma criteriosa avaliação cardiovascular nessas mulheres visando acompanhamento clínico e redução da morbidade e mortalidade cardiovascular.

## 7 REFERÊNCIAS

- ADAMS M. J.; HARDENBERGH, P. H.; CONSTINE, L. S. et al. Radiation-associated cardiovascular disease. **Crit. Rev. Oncol. Hematol.**, v. 45, n. 1, p. 55-75, 2003.
- AGABITI-ROSEI E.; MUIESAN, M. L. Left ventricular hypertrophy and heart failure in women. **J. Hypertens**, v. 20, n. 2, p. S34-S38, 2002
- ALI, S.; BULUWELA, L.; COOMBES, R. C. Antiestrogens and their therapeutic applications in breast cancer and other diseases. **Annu. Rev. Med.**, v. 62, n. 17, p. 217-232, 2011.
- ARANDA, A.; PASCUAL, E. A. Nuclear hormone receptors and gene expression. **Physiol. Rev.**, v.81, n.3, p.1269-304, 2001.
- AUSTIN, M. A.; BRESLOW, J. L.; HENNEKENS, C. H. et al. Low-density lipoprotein subclass patterns and risk of myocardial infarction. **JAMA**, v. 260, n. 13, p. 1917-1921, 1988.
- BALLOU, S. P.; LOZANSKI, G. Induction of inflammatory cytokine release from cultured human monocytes by C-reactive protein. **Cytokine**, v. 4, n. 5, p. 361-368, 1992.
- BEAR, H. D.; ANDERSON, S.; SMITH, R. E. et al. Sequential preoperative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer; National Surgical Adjuvant breast and Bowel Project Protocol B-27. **J. Clin. Oncol.**, v. 24, n. 13, p. 2119-2027, 2006.
- BERK, B. C.; FUJIWARA, K.; LEHOUX, S. ECM remodeling in hypertensive heart failure n women. **J. Clin. Invest.**, v. 117, n. 3, p. 568-575, 2007.
- BERNARDI, F.; PLUCHINO, N.; STOMATI, M. et al. CNS: sex steroids and SERM's. **Ann. N. Y. Acad. Sci.**, v. 997, n. 11, p. 378-388, 2003.
- BHAKDI, S.; TORZEWSKI, M.; KLOUCHE, M. et al. Complement and atherogenesis: Binding of CRP to degraded, nonoxidized LDL enhances complement activation. **Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.**, v. 19, n. 10, p. 2348-2354, 1999.
- BIASUCCI, L. M.; COLIZZI, C.; RIZZELLO, V. et al. Role the inflammation in the pathogenesis of unstable coronary artery disease. **Scand. J. Clin. Lab. Invest.**, v. 59, n. 1, supl. 230, p.12-22, 1999.
- BILLMAN, G. E.; MCLLROY, B.; JOHNSON, J. D. Elevated myocardial calcium in its role in sudden cardiac death. **FASEB J.**, v. 5, n. 11, p. 2586- 2592, 1991.

BOCCHI, E. A.; MARCONDES-BRAGA, F. G.; AYUB-FERREIRA, S. M. et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. III Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 93, n. 1, supl. 1, p. 1-71, 2009.

BONANNI, B.; JOHANSSON, H.; GANDINI, S. et al. Effect of tamoxifen at low doses on ultrasensitive C-reactive protein in healthy women. **J. Thromb. Haemost.**, v. 1, n. 10, p. 2149-2152, 2003.

BONNETERE, J.; ROCHE, H.; KERBRAT, P. et al. Long-term cardiac follow-up in relapse free patients after six courses of fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide, with either 50 or 100 mg of epirubicin, as adjuvant therapy for node-positive breast cancer: French adjuvant study group. **J. Clin. Oncol.**, v. 22, n. 15, p. 3070- 3079, 2004.

BRAUCH, H., SCHROTH, W., EICHELBAUM, M. et al. Clinical relevance of CYP2D6 genetics for tamoxifen response in breast cancer. **Breast Care**, v. 3, n. 1, p.43-50, 2008.

BRISTOW, M. Early anthracyclin cardiotoxicity. **Am. J. Med.**, v. 65, n. 5, p. 823-832, 1978.

BROEYER, F. J. F.; OSANTO, S.; RITSEMA, VAN ECK H. J. et al. Evaluation of biomarkers for cardiotoxicity of anthracyclin-based chemotherapy. **J. Cancer Res. Clin. Oncol.**, v. 134, n. 9, p. 961-968, 2008.

CAMPOS, H.; SACKS, F. M.; WALSH, B. W. et al. Differential effects of estrogen on low-density lipoprotein subclasses in healthy postmenopausal women. **Metabolism**, v. 42, n. 9, p.1153-1158, 1993.

CANNA, K. et al. The relationship between tumors T-lymphocyte infiltration, the systemic inflammatory response and survival in patients undergoing curative resection for colorectal cancer. **British J. Cancer**, v. 92, n. 4, p. 651-654, 2005.

CANTON, M.; NEVEROVA, I.; MENABO, R. et al. Evidence of myofibrillar protein oxidation induced by postischemic reperfusion in isolated rat hearts. **Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.**, v. 286, n. 3, p. H870- H877, 2004.

CARDINALE, D.; SANDRI, M. T.; COLOMBO A. et al. Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high- dose chemotherapy. **Circulation**, v. 109, n. 22, p. 2749-2754, 2004.

CARDINALE, D.; SANDRI, M. T.; MARTINONI, A. et al. Myocardial injury revealed by plasma troponin I in breast cancer treated with high-dose chemotherapy. **Ann. Oncol.**, v. 13, n. 5, p. 710-715, 2002.

CASTELLI, W. P.; ANDERSON, K.; WILSON, P. W. et al. Lipids and risk of coronary heart disease. The Framingham Study. **Ann. Epidemiol.**, v. 2, n. 1-2 , p. 23-28, 1992.

CHAPMAN et al. Competing causes of death from a randomized trial of extended adjuvant endocrine therapy for breast cancer. **J. Natl. Cancer Inst.**, v. 100, n. 4, p. 252-260, 2008.

CHANG, M. K.; BINDER, C. J.; TORZEWSKI, M. et al. C-reactive protein binds to both oxidized LDL and apoptotic cells through recognition of a common ligand: Phosphorylcholine of oxidized phospholipids. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, v. 99, n. 20, p. 13043-13048, 2002.

CIOFFI, M.; ESPOSITO, K.; VIETRI, M. T. et al. Cytokine pattern in post-menopause. **Maturitas**, v. 41, n. 3, p. 187-192, 2002.

CIRILLO, P.; GOLINO, P.; CALABRO, P. et al. C-reactive protein induces tissue factor expression and promotes smooth muscle and endothelial cell proliferation. **Cardiovasc. Res.**, v. 68, n. 1, p. 47-55, 2005.

CLARKSON, T. B.; ANTHONY, M. S.; KLEIN, K. P. Effects of estrogen treatment on arterial wall structure and function. **Drugs.**, v. 47, n. 2, supl. 2, p. 42-51, 1994.

CLELAND, S. J.; SATTAR, N.; PETRIE, J. R. et al. Endothelial dysfunction as a possible link between C-reactive protein levels and cardiovascular disease. **Clinical Science**, v. 98, n. 5, p. 531- 535, 2000.

COUSSENS, L. M.; WERB, Z. Inflammation and Cancer. **Nature**, v. 420, n. 6917, p. 860-867, 2002.

CRISCITIELLO, C. et al. Tamoxifen in early-stage estrogen receptor positive breast cancer: overview of clinical use and molecular biomarkers for patient selection. **OncoTarg.Ther.**, v. 4, p. 1-11, 2011.

CUSHMAN, M.; CONSTANTINO, J. P.; TRACY, R. P. et al. Tamoxifen and cardiac risk factors in healthy women: suggestion of an anti-inflammatory effect. **Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.**, v. 21, n. 2, p. 255-261, 2001.

CUSHMAN, M.; MEILAHN, E. N.; PSATY, B. M. et al. Hormone replacement therapy, inflammation, and hemostasis in elderly women. **Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.**, v. 19, n. 4, p. 893- 899, 1999.

CUZICK, J.; FORBES, J.; EDWARDS, R. et al. First results the International Breast Cancer Intervention Study (IBIS-I): a randomized prevention trial. **Lancet**, v. 360, n. 9336, p. 817-824, 2002.

DANESH, J.; ERQOU, S. et al. The Emerging Risk Factors Collaboration: analysis of individual data on lipid, inflammatory and other markers in over 1.1 million participants in 104 prospective studies of cardiovascular disease. **Eur. J. Epidemiol.**, v. 22, n. 12, p. 839-869, 2007.

DAS, S. K.; BAYDUSH, A. H.; ZHOU, S. et al. Predicting radiotherapy-induced cardiac perfusion defects. **Med. Phys.**, v. 32, n. 1, p. 19-27, 2005.

DAVIDSON, M. H. Emerging therapeutic strategies for the management of dyslipidemia in patients with the metabolic syndrome. **Am. J. Cardiol.**, v. 93, n. 11, supl. 1, p. 3-11, 2004.

DAVIDSON, N. C.; NAAS, A. A.; HANSON, J. K. et al. Comparison of atrial natriuretic peptide B-type natriuretic peptide, and N-terminal proatrial natriuretic peptide as indicators of left ventricular systolic dysfunction. **Am. J. Cardiol.**, v. 77, n. 10, p. 828-831, 1996.

DE BEER, F. C.; SOUTAR, A. K.; BALTZ, M. L. et al. Low density and very low density lipoproteins and selectively bound by aggregated C-reactive protein. **J. Exp. Med.**, v. 156, n. 1, p. 230-242, 1982.

DE FORNI, M.; ARMAND, J. Cardiotoxicity of chemotherapy. **Curr. Opinion. Oncol.**, v. 6, n. 4, p. 340-344, 1994.

DE FORNI, M.; MALET-MARTINO, M. C.; JAILLAIS, P. et al. Cardiotoxicity of high dose continuous infusion fluorouracil: a prospective clinical study. **J. Clin. Oncol.**, v. 10, n. 11, p. 1795-1801, 1992.

DECENSI, A.; ROBERTSON, C.; VIALE, G. et al. A randomized trial of low-dose tamoxifen on breast cancer proliferation and blood estrogenic biomarkers. **J. Natl. Inst.**, v. 95, n. 11, p. 779-790, 2003.

DENARDO, D. G.; COUSSENS, L. M. Inflammation and breast cancer. Balancing immune response: crosstalk between adaptive and innate immune cells during breast cancer progression. **Breast Cancer Res.**, v. 9, n. 4, p. 212-222, 2007.

DEVARAJ, S.; DASU, M. R.; SINGH, U. et al. C-reactive protein stimulates superoxide anion release and tissue factor activity in vivo. **Atherosclerosis**, v. 203, n. 1, p. 67-74, 2009.

DEVERAJ, S.; XU, D. Y.; JIALAL, I. C-reactive protein increases plasminogen activator inhibitor-1 expression and activity in human aortic endothelial cells: Implications for metabolic syndrome and atherothrombosis. **Circulation**, v. 107, n. 3, p. 398-404, 2003.

DHALLA, N. S.; ELMOSELHI, A. B.; HATA, T. et al. Status of myocardial antioxidants in ischemia-reperfusion injury. **Cardiovasc. Res.**, v. 47, n. 3, p. 446-456, 2000.

DHALLA, N. S.; PANAGIA, V.; SINGAL, P. K. et al. Alterations in heart membrane calcium transport during the development of ischemia-reperfusion injury. **J. Mol. Cell. Cardiol.**, v. 20, n. 2, p. 3-13, 1988.

DHALLA, N. S.; SAINI, H. K.; TAPIA, P. S. et al. Potential role and mechanism of subcellular remodeling in cardiac dysfunction due to ischemic heart disease. **J. Cardiovasc. Med.**, v. 8, n. 4, p. 238-250, 2007.

DIETRICH, M.; JIALAL, I. The effect of weight loss on a stable biomarker of inflammation, C-reactive protein. **Nutr. Rev.**, v. 63, n. 1, p. 22-28, 2005.

DOISNEAU-SIXOU, S. F.; SERGIO, C. M.; CARROL, J. S. et al. Estrogen and antiestrogen regulation of cell cycle progression in breast cancer cells. **Endocr. Relat. Cancer**, v. 10, n. 2, p. 179- 186, 2003.

DRAPER, M. W. The role of selective estrogen receptor modulators (SERMs) in postmenopausal health. **Ann. N. Y. Acad. Sci.**, v. 997, n. 11, p. 373-377, 2003.

DU CLOS, T.W.; MOLD, C. C-reactive protein: an activator of innate immunity and a modulator of adaptive immunity. **Immuno. Res.**, v. 30, n. 3, p. 261-277, 2004.

DU, X. L.; FOX, E. E.; LAI, D. Competing Causes of Death for Women With Breast Cancer and Change Over Time From 1975 to 2003. **Am. J. Clin. Oncol.**, v. 31, n. 2, p. 105–116, 2008.

EARLY BREAST CANCER TRIALISTS' COLABORATIVE GROUP. Tamoxifen for early breast cancer : an overview of the randomized trials. **Lancet**, v. 351, n. 9138, p. 1451-1467, 1998.

EIDELMAN, R. S.; HOLLAR, D.; HEBERT, P. R.; et al. Randomized trials of vitamin E in the treatment and prevention of cardiovascular disease. **Arch. Intern. Med.**, v. 164, n. 14, p. 1552-1556, 2004.

EK, R. O.; YILDIZ, Y.; CECEN, S. Effects of tamoxifen on myocardial ischemia-reperfusion injury model in ovariectomized rats. **Moll. Cell. Biochem.**, v. 308, n. 1-2, p. 227-235, 2008.

ERNST, E.; HAMMERSCHMIDT, D. A.; BAGGE, U. et al. Leukocytes and the risk of ischemic disease. **JAMA**, v. 257, n. 17, p. 2318-2324, 1987.

EUGSTER, E. A.; RUBIN, S. D. et al. Tamoxifen treatment for precocious puberty in McCune-Albright syndrome: a multicenter trial. **J. Pediatr.**, v.143, n.1, p.60-66, 2003.

FABIAN, C. Tamoxifen or raloxifene in postmenopausal women for prevention of breast cancer: a tale of two choices-counterpoint. **Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.**, v.16, n.11, p. 2210-2212, 2007.

FEENSTRA, J.; GROBBEE, D. E.; REMME, W. J.; STRICKER, B. H. Drug-induced Heart Failure. **J. Am. Coll. Cardiol.**, v. 33, n. 5, p. 1152-1162, 1999.

FELKER, G. M.; THOMPSON, R. E.; HARE, J. M. et al. Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. **N. Engl. J. Med.**, v. 342, n. 15, p. 1077-1084, 2000.

FERLINI, C., SCAMBIA, G. et al. Tamoxifen induces oxidative stress and apoptosis in oestrogen receptor-negative human cancer cell lines. **Br. J. Cancer**, v.79, n.2, p.257-263, 1999.

FICHTLSCHERER, S.; BREUER, S.; SCHACHINGER, V. et al. C-reactive protein levels determine systemic nitric oxide bioavailability in patients with coronary artery disease. **Eur. Heart J.**, v. 25, n. 16, p. 1412-1418, 2004.

FISHER, B.; CONSTANTINO, J. P.; WICKERHAM, D. L.; REDMOND, C. K. et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. **J. Natl. Cancer Inst.**, v. 90, n. 18, p. 1371-1388, 1998.

FITTS, J. M., KLEIN, R. M. et al. Estrogen and tamoxifen interplay with T(3) in male rats: pharmacologically distinct classes of estrogen responses affecting growth, bone, and lipid metabolism, and their relation to serum GH and IGF-I. **Endocrinology**, v.142, n.10, p.4223-4235, 2001.

FLOYD, J. D.; NGUYEN, D. T.; LOBINS, R. L. et al. Cardiotoxicity of cancer therapy. **J. Clin. Oncol.**, v. 23, n. 30, p. 7685-7696, 2005.

FORYST-LUDWIG, A.; KINTSCHER, U. Metabolic impact of estrogen signaling through ER alpha and ER beta. **J. Steroid Biochem. Mol. Biol.**, v. 122, n. 1, p. 74-81, 2010.

FOSTER, D. B.; NOGUCHI, T.; VANBUREN, P, et al. C-terminal truncation of cardiac troponin I causes divergent effects on ATPase and force: implications for the pathophysiology of myocardial stunning. **Circ. Res.**, v. 93, n. 10, p. 917-924, 2003.

FRIEDL, W.; MAIR, J.; THOMAS, S. et al. Natriuretic peptides and cyclic guanosine 3',5'-monophosphate in asymptomatic and symptomatic left ventricular dysfunction. **Heart**, v. 76, n. 2, p. 129-136, 1996.

GAO, F.; YAL, C. L.; GAO, E. et al. Enhancement of glutathione in cardioprotection by ascorbic acid in myocardial reperfusion injury. **J. Pharmacol. Exp. Ther.**, v. 301, n. 2, p. 543-550, 2002.

GEBRIM, L.H.; LIMA, G.R. Quimioprevenção primária e secundária do carcinoma de mama. In: Prado, F.C.; Ramos, J.; Valle, J.R. Atualização Terapêutica. São Paulo: **Artes Médicas**, v.21, 2003.



GLYNN, R. J.; DANIELSON, E.; FONSECA, F. A. et al. A randomized trial of rosuvastatin in the prevention of venous thromboembolism. **N. Engl. J. Med.**, v. 360, n. 18, p. 1851-1861, 2009.

GOLDENBERG, G. J.; FROESE, E. E. K.. Drug and hormone sensitivity of estrogen receptor-positive and -negative human breast cancer cells in vitro. **Cancer Res.**, v.42, n.12, p.5147-5151, 1982.

GRAINGER, D. J. Transforming growth factor beta and atherosclerosis: so far, so good for the protective cytokine hypothesis. **Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.**, v. 24, n. 3, p. 399-404, 2004.

GREEN, S.; KUMAR, V. et al. Structural and functional domains of the estrogen receptor. **Cold. Spring. Harb. Symp. Quant. Biol.**, v.51, n. 2, p.751-758, 1986.

GROHÉ, C.; KAHLERT, S.; LOBBERT, K. et al. Cardiac myocytes and fibroblasts contain functional estrogen receptors. **Febs. Lett.**, v. 416, n. 1, p. 107-112, 1997.

GRUNDY, S. M. Approach to lipoprotein management in 2001 National Cholesterol Guidelines. **Am. J. Cardiol.**, v. 90, n. 8, suppl., p. 11-21, 2002.

HALL, C. NT-ProBNP: the mechanism behind the marker. **J. Card. Fail.**, v. 11, n. 5, p. S81-S83, 2005.

HALLIWELL, B.; GUTTERIDGE, J. M. C. **Free radicals in Biology and Medicine.** 3rd ed. Oxford: Oxford University Press, 2001.

HAMA, N.; ITOH, H.; SHIRAKAMI, G. et al. Rapid ventricular induction of brain natriuretic peptide gene expression in experimental acute myocardial infarction. **Circulation**, v. 92, n. 6, p. 1558-1564, 1995.

HAN, K. H.; HONG, K. H.; PARK, J. H. et al. C-reactive protein promotes monocyte chemoattractant protein-1-mediated chemotaxis through upregulating CC chemokine receptor 2 expression in human monocytes. **Circulation**, v. 109, n. 21, p. 2566-2571, 2004.

HAN, S.Z.; KARAKI, H.; OUCHI, Y. et al. 17 $\beta$ -estradiol inhibits Ca<sup>2+</sup> influx and Ca<sup>2+</sup> release induced by tromboxane A2 in porcine coronary artery. **Circulation**, v. 91, n. 10, p. 2619-2626, 1995.

HANSSON, G. K. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. **N. Engl. J. Med.**, v. 352, n. 16, p. 1685-1695, 2005.

HAQ, S.; CHOUKROUN, G.; LIM, H. et al. Differential activation of signal transduction pathways in human hearts with hypertrophy versus advanced heart failure. **Circulation**, v. 103, n. 5, p. 670-677, 2001.

HEARSE, D. J. Ischemia, reperfusion and the determinants of tissue injury. **Cardiovasc. Drug. Ther.**, v. 4, n. 4, supl. 4, p. 767-776, 1990.

HEIDENREICH, P. A.; HANCOCK, S. L.; VAGELOS, R. H. et al. Diagnostic dysfunction after mediastinal irradiation. **Am. Heart J.**, v. 150, n. 5, p. 977-982, 2005.

HERMAN, E. H.; LIPSHULTZ, S. E.; RIFAI, N. et al. Use of cardiac troponin T levels as an indicator of doxorubicin-induced cardiotoxicity. **Cancer Res.**, v. 58, n. 2, p. 195-197, 1998.

HERMAN, E. H.; ZHANG, J.; LIPSHULTZ, S. E. et al. Correlation between serum levels of cardiac troponin-T and the severity of the chronic cardiomyopathy induced by doxorubicin. **J. Clin. Oncol.**, v. 17, n. 7, p. 2237-2243, 1999.

HICKS, J. J.; MONTES-CORTES, D. H.; CRUZ-DOMINGUEZ, M. P. et al. Antioxidants decrease reperfusion induced arrhythmia in myocardial infarction with ST-elevation. **Front. Biosci.**, v. 12, n. 1, p. 2029-2037, 2007.

HOLLERAN, A. L.; LINDENTHAL, B.; ALDAGHLAS, T. A. et al. Effect of tamoxifen on cholesterol synthesis in HepGe cells and cultured rat hepatocytes. **Metabolism**, v. 47, n. 12, p. 1504-1513, 1998.

HOONING, M. J.; BOTMA, A.; ALEMAN, B. M. et al. Long-term risk of cardiovascular disease in 10-year survivors of breast cancer. **J. Natl. Cancer Inst.**, v. 99, n. 5, p. 365-375, 2007.

HULKA, B. S.; MOORMAN, P. G. Breast cancer: hormones and other risk factors. **Maturitas**, v. 61, n. 1-2, p. 203-213, 2008.

HUNT, P. J.; ESPINER, E. A.; NICHOLLS, M. G. et al. The role of the circulation in processing pro-brain natriuretic peptide (proBNP) to amino terminal BNP and BNP-32. **Peptides**, v. 18, n. 10, p. 1475-1481, 1997.

HUNT, P. J.; RICHARDS, A. M.; NICHOLLS, M. G.; et al. Immunoreactive amino-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-PROBNP): a new marker of cardiac impairment. **Clin. Endocrinol. (Oxf.)**, v. 47, n. 3, p. 287-296, 1997.

INSTITUTO NACIONAL DO CANCER. **Estimativas 2010. Incidência de cancer no Brasil**. Rio de Janeiro: Coordenação de Educação (CEDC), 2009. 98 p.

ISHIKAWA, T.; IMAMURA, T.; HATAKEYAMA, K. et al. Possible contribution of C-reactive protein within coronary plaque to increasing its own plasma levels across coronary circulation. **Am. J. Cardiol.**, v. 93, n. 5, p. 611-614, 2004.

JENSEN, B. V.; SKOVSGAARD, T.; NIELSEN, S. L. Functional monitoring of anthracycline cardiotoxicity: a prospective, blinded, long-term observational study of outcome in 120 patients. **Ann. Oncol.**, v. 13, n. 5, p. 699-709, 2002.

JENSEN, E. V.; JORDAN, V. C.. The estrogen receptor: a model for molecular medicine. **Clin. Cancer Res.**, v.9, n.6, p.1980-1989, 2003.

JI, S. R.; MA, L.; BAI, C. J. et al. Monomeric C-reactive protein activates endothelial cells via interaction with lipid raft microdomains. **FASEB J.**, v. 23, n. 6, p. 1806-1816 2009.

JIALAL, I.; DEVERAJ, S.; VENUGOPAL, S. K. C-reactive protein: risk marker or mediator in atherothrombosis? **Hypertension**, v. 44, n. 1, p.: 6-11, 2004.

JIALAL, I.; VERMA, S.; DEVARAJ, S. Inhibition of endothelial nitric oxide synthase by C-reactive protein: clinical relevance. **Clin. Chem.**, v. 55, n. 2, p. 206-208, 2009.

JIANG, Y. P.; BALLOU, L. M.; LU, Z. et al. Reversible heart failure in  $G\alpha_q$  transgenic mice. **J. Biol. Chem.**, v. 281, n. 40, p. 29988-29992, 2006.

JIMOR, S. et al. Breast cancer in women aged 35 and under: prognosis and survival. **J. R. Coll. Surg. Edinb.**, v. 47, n. 5, p. 693-699, 2002.

JONES, L. W.; HAYKOWSKY, M. J.; SWARTZ, J. J. et al. Early breast cancer therapy and cardiovascular injury. **J. Am. Coll. Cardiol.**, v. 50, n. 15, p. 1435-1441, 2007.

JONES, L. W.; HAYKOWSKY, M.; PITUSKIN, E. N. et al. Cardiovascular reserve and risk profile of postmenopausal women after chemoendocrine therapy for hormone receptor-positive operable breast cancer. **The Oncologist**, v. 12, n. 10, p. 1156-1164, 2007.

JORDAM, V. C. Tamoxifen (ICI 46, 474) as a targeted therapy to treat and prevent breast cancer. **British Journal of Pharmacology**, v. 147, n. 1, p. S269-S276, 2006.

KALIL FILHO, R.; HAJJAR, L. A.; BACAL, F. et al. I Diretriz Brasileira de Cardio-Oncologia da Sociedade Brasileira de Cardiologia. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 96, n. 2, 1-52, 2011.

KANZ, R.; VUKOVICH, T.; VORMITTAG, R. et al. Thrombosis risk and survival in cancer patients with elevated C-reactive protein. **J. Thromb. Haemost.**, v. 9, n. 1, p. 57-63, 2011.

KARAS, R. H.; PATTERSON, B. L.; MEDELSONH, M. E. Human vascular smooth muscle cells contain functional estrogen receptor. **Circulation**, v. 89, n. 5, p. 1943-1950, 1994.

KASAPIS, C.; THOMPSON, P. D. The effects of physical activity on serum C-reactive protein and inflammatory markers: a systematic review. **J. Am. Coll. Cardiol.**, v. 45, n. 10, p. 1563-1569, 2005.

KASPAROVA, S.; BREZOVA, V.; VALKO, M. et al. Study of the oxidative stress in a rat model of chronic brain hypoperfusion. **Neurochem. Int.**, v. 46, n. 8, p. 601-611, 2005.

KAYA, H.; OZKAYA, O.; SEZIK, M. et al. Effects of raloxifene on serum malondialdehyde, erythrocyte superoxide dismutase, and erythrocyte glutathione peroxidase levels in healthy postmenopausal women. **Maturitas**, v. 50, n. 3, p. 182-188, 2005.

KIM, J.; LEVIN, E. R. Estrogen signaling in the cardiovascular system. **Nuclear Receptor Signaling**, v. 4, n. e013, p. 1-5, 2006.

KITADA, K. et al. Endothelium ET $\beta$  receptor is involved in sex differences in the development of balloon injury-induced neointimal formation. **J. Pharmacol. Exp. Ther.**, v. 336, n. 2, p. 533-539, 2011.

KITLER, M.E. Coronary disease: are there gender differences. **Eur. Heart. J.**, v. 15, n. 3, p. 409-417, 1994.

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

KLINGE, C. M. Estrogen receptor interaction with estrogen response elements. **Nucleic Acids Res.**, v.29, n.14, p.2905-2919. 2001.

KLINGE, C. M., JERNIGAN S. C., MATTINGLY KA, et al. Estrogen response element-dependent regulation of transcriptional activation of estrogen receptors alpha and beta by coactivators and corepressors. **J. Mol. Endocrinol.**, v. 33, n. 2, p. 387-410, 2004.

KOENING, W.; SUND, M.; FROHLICH, M. et al. C-reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men. Results from the MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992. **Circulation**, v. 99, n. 2, p. 237-242, 1999.

KONES, R. Rosuvastatin, inflammation, C-reactive protein, JUPITER, and primary prevention of cardiovascular disease – a perspective. **Drug Desing, Devel. Ther.**, v. 4, p. 383-413, 2010.

KOUKOURAKIS, M. I.; KAMBOUROMITI, G.; PITSIAVA, D. et al. Serum C-reactive protein (CPR) levels in cancer patients are linked with tumor burden and are reduced by anti-hypertensive medication. **Inflammation**, v. 32, n. 3, p. 169-175, 2009.

KOVACS, A.; TORNVALL, P.; NILSSON, R. et al. Human C-reactive protein slows atherosclerosis development in a mouse model with human-like

hypercholesterolemia. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, v. 104, n. 35, p.13768-13773, 2007.

KRISHNASWAMY, P.; LUBIEN, E.; CLOPTON, P. et al. Utility of B-natriuretic peptide levels in identifying patients with left ventricular systolic or diastolic dysfunction. **Am. J. Med.**, v. 111, n. 4, p. 274-279, 2001.

KROGER, K.; WEILAND, D.; OSE, C. et al. Risk factors for venous thromboembolic events in cancer patients. **Ann. Oncol.**, v. 17, n. 2, p. 297-303, 2006.

KUIPER, G. G.; GUSTAFSSON, E. J. A. The novel estrogen receptor-beta subtype: potential role in the cell- and promoter-specific actions of estrogens and anti-estrogens. **FEBS Lett.**, v. 410, n.1, p.87-90. 1997.

KUSHNER, I.; RZEWNICKI, D.; SAMOLS, D. What does minor elevation of C-reactive protein signify? **Am. J. Med.**, v. 119, n. 2, p. 166e17-116e28, 2006.

LAAKSONEN, D. E.; NISKANEN, L.; NISSKANEN, K. et al. C-reactive protein in the prediction of cardiovascular and overall mortality in middle-aged men: a population-based cohort study. **Eur. Heart J.**, v. 26, p. 1783-1789, 2005.

LAGRAND, W. K.; VISSER, C. A.; HERMENS, W. T. et al. C-reactive protein as a cardiovascular risk factor: More than an epiphenomenon? **Circulation**, v. 100, n. 1, p. 96-102, 1999.

LAMARCHE, B.; TCHERNOF, A.; MOORJANI, S. et al. Small, dense low-density lipoprotein particles as a predictor of the risk of ischemic heart disease in men. Prospective results from the Québec Cardiovascular Study. **Circulation**, v. 95, n. 1, p. 69-75, 1997.

LAMON-FAVA, S.; MICHERONE, D. Regulation of apo-A-I gene expression: mechanism of action of estrogen and genistein. **J. Lipid. Res.**, v. 45, n. 1, p. 106-112, 2004.

LEE, J. A.; ALLEN, D. G. Mechanism of acute ischemic contractile failure on the heart. Role of intracellular calcium. **J. Clin. Invest.**, v. 88, n. 2, p. 361-367, 1991.

LEE, P.; PRASAD, K. Suppression of oxidative stress as a mechanism of reduction of hypercholesterolemic atherosclerosis by cyclooxygenase inhibitors. **Int. J. Angiol.**, v. 12, n. 1, p. 13-23, 2003.

LERMAN, A.; GIBBONS, R. J.; RODEHEFFER, R. J. et al. Circulating N-terminal atrial natriuretic peptide as a marker for symptomless left-ventricular dysfunction. **The Lancet**, v. 341, n. 8879, p. 1105-1109, 1993.

LERNER, D. J.; KANNEL, W. B. Patterns of coronary heart disease morbidity and mortality in the sexes: a 26-year follow-up of the Framingham population. **Am. Heart J.**, v. 111, n. 2, p. 383-390, 1986.

LESTUZZI, C.; VIEL, E.; PICANO, E. et al. Coronary vasospasm as a cause of effort-related myocardial ischemia during low-dose chronic continuous infusion of 5-fluorouracil. **Am. J. Med.**, v. 111, n. 4, p. 316-318, 2001.

LI, X., TAKAHASHI, M. et al. The effect of tamoxifen on bone metabolism and skeletal growth is different in ovariectomized and intact rats. **Calcif. Tissue Int.**, v. 59, n.4, p. 271-276, 1996.

LIBBY, P. Inflammation in atherosclerosis. **Nature**, v. 420, n. 6917, p. 868-874, 2002.

LIEBERMANN, E. H.; GERHARD, M. D.; UEHATA, A. et al. Estrogen improves endothelium-dependent, flow-mediated, vasodilatation in postmenopausal women. **Ann. Intern. Med.**, v. 121, n. 12, p. 936-941, 1994.

LIPSHULTZ, S. E.; LIPSITZ, S. R.; SALLAN, S. E. et al. Chronic progressive cardiac dysfunction years after doxorubicin therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. **J. Clin. Oncol.**, v. 23, n. 12, p. 2629-2636, 2005.

LIPSHULTZ, S. E.; RIFAI, N.; SALLAN, S. E. et al. Predictive value of cardiac troponin T in pediatric patients at risk for myocardial injury. **Circulation**, v. 96, n. 8, p. 2641-2648, 1997.

LIPSHULTZ, S. E.; SOMERS, M. J.; LIPSITZ, S. R. et al. Serum cardiac troponin and subclinical cardiac status in pediatric chronic renal failure. **Pediatrics**, v. 112, n. 1, p. 79-86, 2003.

LIPSHULTZ, S.; COLAN, S.; GELBER, R. et al. Late cardiac effects of doxorubicin therapy for acute lymphoblastic leukemia in childhood. **N. Engl. J. Med.**, v. 324, n. 12, p. 808-815, 1991.

LIPSHULTZ, S.; SALLAN, S.; DALTON, V. et al. Elevated serum cardiac troponin-T as a marker for active cardiac injury during therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL). **Prog. Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.**, v. 18, p. 568a, 1999.

LOBO, R. A. Estrogen and cardiovascular disease. **Ann. N. Y. Acad. Sci.**, v. 592, n. 6, p. 286-294, 1990.

LOVE, R. R.; MAZESS R. B. et al. Effects of tamoxifen on bone mineral density in postmenopausal women with breast cancer. **N. Engl. J. Med.**, v.326, n.13, p. 852-856. 1992.

LYMAN, G. H.; KHORANA, A. A.; FALANGA, A. et al. American Society of clinical Oncology guideline: recommendations for venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer. **J. Clin. Oncol.**, v. 25, n. 35, p. 5490-5505, 2007.

MACCULLOUGH, P. A.; OMLAND, T.; MAISEL, A. S. B-type natriuretic peptides: a diagnostic breakthrough for clinicians. **Rev. Cardiovasc. Med.**, v. 4, n. 2, p. 72-80, 2003.

MAISEL, A. The coming of age of natriuretic peptides: the emperor does have clothes! **J. Am. Coll. Cardiol.**, v. 47, n. 1, p. 61-64, 2006.

MANABE, I.; SHINDO, T.; NAGAI, R. Gene expression in fibroblast and fibrosis: involvement in cardiac hypertrophy. **Circ. Res.**, v. 91, n. 12, p. 1103-1113, 2002.

MARKOPOULOS, C. J. Minimizing early relapse and maximizing treatment outcomes in hormone-sensitive postmenopausal breast cancer: efficacy review of AI trials. **Cancer Metastasis Rev.**, v. 29, n. 4, p.581–594, 2010.

MARKS, L. B.; YU, X.; PROSNITZ, R. G. et al. The incidence and functional consequences of RT- associated cardiac perfusion defects. **Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.**, v. 63, n. 1, p. 214- 223, 2005.

MARSIK, C.; KAZEMI-SHIRAZI, L.; SCHICKBAUER, T. et al. C-reactive protein and all-cause mortality in a large hospital-based cohort. **Clin. Chem.**, v. 54, n. 2, p. 343-349, 2008.

MAZOUNI, C.; BAGGERLY, K.; HAWKE, D. et al. Evaluation of changes in serum protein profiles during neoadjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer using an LC-MALDI-TOF/MS procedure. **Proteomics**, v. 10, n. 19, p. 3525-3532, 2010.

MCQUEEN, M. J.; HAWKEN, S.; WANG, X. et al. Lipids, lipoproteins, and apolipoproteins as risk markers of myocardial infarction in 52 countries (The INTERHEART study): a case-control study. **Lancet**, v. 372, n. 9634, p. 224-233, 2008.

MEINARDI, M. T.; VAN DER GRAAF, W. T. A.; VAN VELDHUISEN, D. J. et al. Detection of anthracycline-induced cardiotoxicity. **Cancer Treat. Rev.**, v. 25, n. 4, p. 237-247, 1999.

MEINARDI, M. T.; VAN VELDHUISEN, D. J.; GIETEMA, J. A. et al. Prospective evaluation of early cardiac damage induced by epirubicin- containing adjuvant chemotherapy and locoregional radiotherapy in breast cancer patients. **J. Clin. Oncol.**, v. 19, n. 10, p. 2746-2753, 2001.

MENDELSONH, M. E.; KARAS, R. H. Mechanisms of disease: the protective effects of estrogen on the cardiovascular system. **N. Engl. J. Med.**, v. 340, n. 23, p. 1801-1811, 1999.

MILLIS, R. R. Correlation of hormone receptors with pathological features in human breast cancer. **Cancer**, v.46, n.12, p.2869-2871, 1980.

MIMOW, R.; BENJAMIN, R.; LEE, E. et al. Adriamicyn cardiomyopathy-risk factors. **Cancer**, v. 39, n. 4, p. 1397-1402, 1977.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. DATASUS. **Sistema de informação de mortalidade**. Disponível em: <[www.datasus.gov.br](http://www.datasus.gov.br)>. Acesso em: 14 maio 2011.

MOLD, C.; GEWURZ, H.; DU CLOS, T. H. Regulation of complement activation by C-reactive protein. **Immunopharmacology**, v. 42, n. 1-3, p. 23-30, 1999.

MOLINS, B.; PENA, E.; VILAHUR, G. et al. C-reactive protein isoforms differ in their effects on thrombus growth. **Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.**, v. 28, n. 12, p. 2239-2246, 2008.

MURRAY, P. R. **Microbiologia Médica**. 6. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 948 p, 2010.

NADYR, Y.; HOFFMAN, R.; BRENNER, B. Drug- related thrombosis in hematologic malignancies. **Rev. Clin. Exp. Hematol.**, v. 8, n. 1, p. E4, 2004.

NIKITEAS, N. I. et al. Serum IL-6, TNF- $\alpha$  and CRP levels in Greek colorectal cancer patients: Prognostic/implications. **World Journal of Gastroenterology**, v. 11, n. 11, p. 1639-1643, 2005.

NILSSON, S.; MAKELA, S.; TREUTER, E. et al. Mechanisms of Estrogen Action. **Physiological Reviews**, v. 81, n. 4, p. 1535-1565, 2001.

NORDENSKJOLD, B.; ROSELL, J.; RUTQVIST, L. E. et al. Coronary heart disease mortality after 5 years of adjuvant tamoxifen therapy: Results from a randomized trial. **J. Natl. Cancer Inst.**, v. 97, n. 21, p. 1609-1610, 2005.

OHASHI, R.; MU, H.; WANG, X. et al. Reverse cholesterol transport and cholesterol efflux in atherosclerosis. **QJM**, v. 98, p. 845-856, 2005.

OLIVEIRA SÁ, M. P. B.; GOMES, R. A. F.; SILVA, N. P. C. et al. Cardiotoxicidade e quimioterapia. **Rev. Bras. Clin. Med.**, v. 7, n. 5, p. 326-330, 2009.

OMLAND, T.; AAKVAAG, A.; VIK-MO, H. Plasma cardiac natriuretic peptide determination as a screening test for the detection of patients with mild left ventricular impairment. **Heart**, v. 76, n. 3, p. 232-237, 1996.



OMLAND, T.; DICKSTEIN, K.; SYVERSEN, U. Association between plasma chromogranin A concentration and long-term mortality after myocardial infarction. **Am. J. Med.**, v. 114, n. 1, p. 25-30, 2003.

OTTEN, H. M.; MATHIJSSSEN, J.; TEN CATE, H. et al. Symptomatic venous thromboembolism in cancer patients treatment with chemotherapy. **Arch Int Med**, v.164, n. 2, p.190-194, 2004

OYAMA, J.; SHIMOKAWA, H.; MOMII, H. et al. Role of nitric oxide and peroxynitrite in the cytokine-induced sustained myocardial dysfunction in dogs in vivo. **J. Clin. Invest.**, v. 101, n. 10, p. 2207-2214, 1998.

PAI, V. B.; NAHATA, M. C. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents: incidence, treatment and prevention. **Drug Saf.**, v. 22, n. 4, p. 263-302, 2000.

PASCERI, V.; CHENG, J. S.; WILLERSON, J. T. et al. Modulation of C-reactive protein-mediated monocyte chemo-attractant protein-1 induction in human endothelial cells by anti-atherosclerosis drugs. **Circulation**, v. 103, n. 21, p. 2531-2534, 2001.

PASCERI, V.; WILLERSON, J. T.; YEH, E. T. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. **Circulation**, v. 102, n. 18, p. 2165-2168, 2000.

PEARSON, T. A.; MENSAH, G. A.; ALEXANDER, R. W. et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease. Application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the Center for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. **Circulation**, v. 107, n. 3, p. 499-511, 2003.

PEDRAM, A.; RAZANDI, M.; AITKENHEAD, M. et al. Estrogen inhibits cardiomyocyte hypertrophy in vitro: antagonism of calcineurin-related hypertrophy through induction of MCIP1. **J. Biol. Chem.**, v. 280, n. 28, p. 26339-26348, 2005.

PEDRAM, A.; RAZANDI, M.; LUBAHN, D. et al. Estrogen inhibits cardiac hypertrophy: role of estrogen receptor- $\beta$  to inhibit calcineurin. **Endocrinology**, v. 149, n. 7, p. 3361-3369, 2008.

PEPYS, M. B.; HIRSCHFIELD, G. M. C-reactive protein: a critical update. **J. Clin. Invest.**, v. 111, n. 12, p. 1805-1812, 2003.

PEPYS, M. B.; ROWE, I. F.; BALTZ, M. L. C-reactive protein: binding to lipids and lipoproteins. **Int. Rev. Exp. Pathol.**, v. 27, p. 83-111, 1985.

PEREZ, E. A.; SUMAN, V. J.; DAVIDSON, N. E. et al. Effect of doxorubicin plus cyclophosphamide on left ventricular ejection fraction in patients with breast cancer in

the North Central Cancer Treatment Group N9831 Intergroup Adjuvant Trial. **J. Clin. Oncol.**, v. 22, n. 18, p. 3700-3704, 2004.

PERRY, R. R.; KANG, Y. et al. Effects of tamoxifen on growth and apoptosis of estrogen-dependent and -independent human breast cancer cells. **Ann. Surg. Oncol.**, v. 2, n. 3, p. 238-245, 1995.

PIERCE, B. L.; NEUHOUSER, M. L.; WENER, M. H. et al. Correlates of circulating C-reactive protein and serum amyloid A concentrations in breast cancer survivors. **Breast Cancer Res. Treat.**, v. 114, n. 1, p. 155-167, 2009.

PHILLIPS, L. S.; LANGER, R. D. Postmenopausal hormone therapy: critical reappraisal and a unified hypothesis. **Fertil. Steril.**, v. 83, p. 558-566, 2005.

PODEROSO, J. J.; PERALTA, J. G.; LISDERO, C. L. et al. Nitric oxide regulates oxygen uptake and hydrogen peroxide release by the isolated beating rat heart. **A. J. Physiol. Cell. Physiol.**, v. 274, n. 1, p. C112- C119, 1998.

POTENPA, L. A.; ZELLER, J. M.; FIEDEL, B. A. et al. Stimulation of human neutrophils, monocytes and platelets by modified C-reactive protein (CRP) expressing a neoantigenic specificity. **Inflammation**, v. 12, n. 4, p. 391-405, 1988.

POWELL, S. R.; GURZENDA, E. M.; WAHEZI, S. M. Actin in oxidized during myocardial ischemia. **Free Radic. Biol. Med.**, v. 30, n. 10, p. 1171-1176, 2001.

PRAGA, C.; BERETTA, G.; VIGO, P. et al. Adriamycin cardiotoxicity: a survey of 1273 patients. **Cancer Treat. Rep.**, v. 63, n. 5, p. 827-834, 1979.

PRASAD, K. C-reactive protein increases oxygen radical generation by neutrophils. **J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.**, v. 9, n. 3, p. 203-209, 2004.

PRASAD, K. Hypercholesterolemic and antiatherosclerotic effect of flax lignin complex isolated from flaxseed. **Atherosclerosis**, v. 179, n. 2, p. 269-275, 2005.

PRASAD, K.; LEE, P. Suppression of oxidative stress as a mechanism of reduction of hypercholesterolemic atherosclerosis by aspirin. **J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.**, v. 8, n. 1, p. 61-69, 2003.

QAMIRANI, E.; REN, Y.; KUO, L. et al. C-reactive protein inhibits endothelium-dependent NO-mediated dilation in coronary arterioles by activating p38 Kinase and NAD(P)H oxidase. **Arterioscler. Thromb. Vas. Biol.**, v. 25, n. 5, p. 995-1001, 2005.

RAMASAMY, I. Biochemical markers in acute coronary syndrome. **Clinica Chimica Acta**, v. 412, n. 15-16, p. 1279-1296, 2011.

RIDKER, P. M. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. **Circulation**, v. 107, n. 3, p. 363-369, 2003.

RIDKER, P. M. C-reactive protein: eighty years from discovery to emergence as a major risk marker for cardiovascular disease. **Clin. Chem.**, v. 55, n. 2, p. 209-215, 2009.

RIDKER, P. M.; CANNON, C. P.; MORROW, D. et al. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. **N. Engl. J. Med.**, v. 352, n. 1, p. 20-28, 2005.

RIDKER, P. M.; GLYNN, R. J.; HENNECKENS, C. H. C-reactive protein adds to the predictive value of total and HDL cholesterol in determining risk of first myocardial infarction. **Circulation**, v. 97, n. 20, p. 2007-2011, 1998.

RIDKER, P. M.; HENNECKENS C. H.; BURING J. E et al. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. **N. Engl. J. Med.**, v. 342, n. 12, p. 836-843, 2000.

RUTQVIST, L. E.; MATTSSON, E. A. Cardiac and thromboembolic morbidity among postmenopausal women with early-stage breast cancer in a randomized trial of adjuvant tamoxifen. The Stockholm Breast Cancer Study Group. **J. Natl. Cancer Inst.**, v.85, n.17, p.1398-406, 1993.

SAINI, J.; RICH, M.; LYSS, A. Reversibility of severe left ventricular dysfunction due to doxorubicin cardiotoxicity. Report of three cases. **Ann. Intern. Med.**, v. 106, n. 6, p. 814-816, 1987.

SANTOS, D.; CHACÓN, R. Efectos adversos de farmacos comunes usados em cardiología. In: Doval, H.; Tajer, C. **Evidencias en Cardiología IV**. Buenos Aires: Ediciones GEDIC, 2005, cap. 3, p. 97-129.

SANTOS, W. B. et al. Proteína C reativa e Doença Cradiovascular: As Bases das Evidências Científicas. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 80, n. 4, p. 452-456, 2003.

SCHNABEL, R.; LUBOS, E.; RUPPRECHT, H. J. et al. B-type natriuretic peptide and the risk of cardiovascular events and death in patients with stable angina; results from the Athero Gene study. **J. Am. Coll. Cardiol.**, v. 47, n. 3, p. 552-558, 2006.

SCHWEDLER, S. B. et al. C-reactive protein: a family of proteins to regulate cardiovascular function. **Am. J. Kid Diseases**, v. 47, n. 2, p. 212-222, 2006.

SCIRICA, B. M.; CANNON, C. P.; SABATINE, M. S. et al. Concentrations of C-reactive protein and B-type natriuretic peptide 30 days after acute coronary syndromes independently predict hospitalization for heart failure and cardiovascular death. **Clin. Chem.**, v. 55, n. 2, p. 265-273, 2009.

SHIOMI, T.; TSUTSUI, H.; MATSUSAKA, H.; MURAKAMI, K. et al. Overexpression of glutathione peroxidase prevents left ventricular remodeling and failure after myocardial infarction in mice. **Circulation**, v. 109, n. 4, p. 544-549, 2004.

SILBER, J.; JAKACKI, R.; LARSEN, R. et al. Increased risk of cardiac dysfunction after anthracyclines in girls. **Med. Pediatr. Oncol.**, v. 21, n. 2, p. 477-479, 1993.

SILVA, P. **Farmacologia**. 7ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 1398, 2006.

SILVA, T. C. P.; MOTA, S. B.; ALMEIDA, M. M. C. et al. Efeitos do tamoxifeno no perfil das proteínas plasmáticas em condição de diabetes mellitus tipo 1. **Acta Cir. Bras.**, v. 20, n. 1, p. 86-93, 2005.

SINGH, M.; LUKAS, A. Myocardial ischemia and preconditioning. Boston: **Kluwer Academic Publisher**, cap. 1, p. 149-164, 2005.

SIWIK, D. A.; TZORTZIS, J. D.; PIMENTAL, D. R. et al. Inhibition of copper-zinc superoxide desmutase induces cell growth, hypertrophic phenotype, and apoptosis in neonatal rat cardiac myocytes in vitro. **Circ. Res.**, v. 85, n. 2, p. 147-153, 1999.

SMEETH, L.; THOMAS, S. L.; HALL, A. J. et al. Risk of myocardial infarction and stroke after acute infection or vaccination. **N. Engl. J. Med.**, v. 351, n. 25, p. 2611-2618, 2004.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. I Diretriz Brasileira sobre Prevenção de Doenças Cardiovasculares em Mulheres Climatéricas e a Influência da Terapia de Reposição Hormonal (TRH) da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) e da Associação Brasileira do Climatério (SOBRAC). **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 91, n. 1, supl. 1, p. 1-23, 2008.

SORESCU, D. SMAD3 mediates angiotensin II and TGF- $\beta$ 1- induced vascular fibrosis: SMAD3 thickens the plot. **Circ. Res.**, v. 98, p. 988-989, 2006.

STEINBERG, D. Antioxidants in the prevention of human atherosclerosis. **Circulation**, v. 85, n. 6, p. 2337-2344, 1992.

STEVENSON, J.; CROOK, D.; GODSLAND, O. Influence of age and menopause on serum lipids and lipoproteins in healthy women. **Atherosclerosis**, v. 98, n. 1, p. 83-90, 1993.

STEVENSON, M.; LLOYD JONES, M.; DE NIGRIS, E. et al. A systematic review and economic evaluation of alendronate, etidronate, risedronate, raloxifene and teriparatide for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. **Health Technol. Assess.**, v. 9, n. 22, p. 1-164, 2005.

STEVENSON, J. C. A woman's journey through the reproductive, transitional and postmenopausal periods of life: Impact on cardiovascular and musculo-skeletal risk and the role of estrogen replacement. **Maturitas**, v. 70, n. 2, p. 197-205, 2011.

STEWART, P. J.; STERN, P. H. Effects of the antiestrogens tamoxifen and clomiphene on bone resorption in vitro. **Endocrinology**, v.118, n.1, p.125-131. 1986.  
SUDOH, T.; KANGAWA, K.; MINAMINO, N. et al. A new natriuretic peptide in porcine brain. **Nature**, v. 332, n. 6159, p. 78- 81, 1988.

SUDOH, T.; MAEKAWAK, K. KOJIMA, M. et al. Cloning and sequence analyses of cDNA encoding a precursor for human brain natriuretic peptide. **Biochem. Biophys. Res. Commun.**, v. 159, n. 3, p. 1427-1434, 1989.

SUN, H.; KOIKE, T.; ICHIKAWA, T. et al. C-reactive protein in atherosclerotic lesions: its origin and pathophysiological significance. **Am. J. Pathol.**, v. 167, n. 4, p. 1139-1148, 2005.

TALMUD, P. J.; HAWE, E.; MILLER, G. J. et al. Nonfasting apolipoprotein in and triglyceride levels as a useful predictor of coronary heart disease risk in middle-age UK men. **Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.**, v. 22, n. 11, p. 1918-1923, 2002.

TANI, M. Mechanism of Ca<sup>2+</sup> overload in reperfused myocardium. **Annu. Rev. Physiol.**, v. 52, p. 543-559, 1990.

TASSAN-MANGINA, S.; CODOREAN, D.; METIVIER, M. et al. Tissue Doppler imaging and conventional echocardiography after anthracycline treatment in adults: Early and late alterations of left ventricular function during a prospective study. **Eur. J. Echocardiogr.**, v. 7, n. 2, p. 141-146, 2006.

TEMSAH, R. M.; NETTICADAN, T.; DHALLA, N. S. Mechanism of cellular alterations due to ischemia-reperfusion injury in the heart. In: DHALLA, N. S.; TAKEDA, N.;

THORBURN, A.; FRANEL, A. E. Apoptosis and anthracycline cardiotoxicity. **Mol. Cancer Ther.**, v. 5, p. 197-199, 2006.

TIKKANEN, M. J.; NIKKILA, E. A.; KUUSI, T.; SIPINEN, S. U. High density lipoprotein -2 and hepatic lipase: Reciprocal changes produced by estrogen and norgestrel. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 54, p. 1113-1117, 1982.

TRIVELLATO, M.; ZUSTOVICH, F.; ZANINOTTO, M. et al. Ischemia Modified Albumin (IMA), brain natriuretic peptide and chromogranin a after fluorouracil bolus in colo-rectal cancer patients. Proceedings of European Society of Medical Oncology GI Symposium. Advances in Gastrointestinal Cancer, 2005.

THULER, L. C. Considerações sobre a prevenção do cancer de mama feminino. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 49, n. 4, p. 227-238, out. / dez. 2003.

ULRICH, C. M.; BIGLER, J.; POTTER, J. D. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for cancer prevention: promise, perils, and pharmacogenetics. **Nat. Rev. Cancer**, v. 6, n. 2, p. 130-140, 2006.

VALKO, M.; LEIBFRTZ, D.; MONCOL, J. et al. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. **Int. J. Biochem. Cell. Biol.**, v. 39, n. 1, p. 44-84, 2007.

VAN DER SCHOUW, Y. T.; GROBBEE, D. E. Menopausal complaints, oestrogens, and heart disease risk: an explanation for discrepant findings on the benefits of post-menopausal hormone therapy. **European Heart Journal**, v. 26, n. 14, p. 1358-1361, 2005.

VAN DER STEEG, W. A.; BOEKHOLDT, S. M.; STEIN, E. A. et al. Role of the apolipoprotein B-apolipoprotein A-I ratio in cardiovascular risk assessment: A case-control analysis in EPIC-Norfolk. **Ann. Intern. Med.**, v. 146, n. 9, p. 640-648, 2007.

VAN EICKELS, M.; GROHE, C.; CLEUTJENS, J. P. et al. 17 $\beta$ -Estradiol attenuates the development of pressure-overload hypertrophy. **Circulation**, v. 104, n. 12, p. 1419-1423, 2001.

VAN LENNEP, J. E. R.; WESTERVELD, H. [I](#).; VAN LENNEP, H. [W](#). et al. Apolipoproteins concentrations during treatment and recurrent coronary artery disease events. **Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.**, v. 20, n. 11, p.2408-2413, 2000.

VANHOUTTE, P.M. Endothelial dysfunction an inhibition of converting enzyme. **Revista Brasileira de Hipertensão**, v. 7, n. 1, p. 14-23, 2000.

VEGA, R. B.; BASSEL-DUBY, R.; OLSON, E. N. Control of cardiac growth and function by calcineurin signaling. **J. Biol. Chem.**, v. 278, n. 39, p. 36981-36984, 2003.

VENKOV, C. D.; RANKIN, A. B.; VAUGHAN, D. E. Identification of authentic estrogen receptor in culture endothelial cells: a potential mechanisms for steroid hormone regulation of endothelial function. **Circulation**, v. 94, n. 4, p. 727-733, 1996.

VERGELY, C.; PERRIN, C.; LAUBRIET, A. et al. Postischemic myocardial recovery and oxidative stress status of vitamin C deficient rat hearts. **Cardiovasc. Res.**, v. 51, n. 1, p. 89-99, 2001.

VINIEGRA, M.; MARCHETTI, M.; NAVIGANTE, A. et al. Cardiovascular autonomic function in anthracycline-treated breast cancer patients. **Cancer Chemother. Pharmacol.**, v. 26, n. 4, p. 227-231, 1990.

VIVEKANATHAN, D. P.; PENN, M. S.; SAPP, S. K. et al. Use of antioxidant vitamins for the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of randomized trials. **The Lancet**, v. 362, n. 9400, p. 2017-2023, 2003.

VON HOFF, D.; LAYARD, M.; BASA, P. et al. Risk factors for doxorubicin- induced congestive heart failure. **Ann. Intern. Med.**, v. 91, n. 5, p. 710-717, 1979.

WALLDIUS, G.; JUNGNER, I. Apolipoprotein B and apolipoprotein A-I: risk indicators of coronary heart disease and targets for lipid-modifying therapy. **J. Intern. Med.**, v. 255, n. 2, p. 188-205, 2004.

WALLDIUS, G.; JUNGNER, I. The apo-B/apo-A ratio: a strong, new risk factor for cardiovascular disease and a target for lipid lowering therapy- a review of the evidence. **J. Intern. Med.**, v. 259, n. 5, p. 493-519, 2006.

WANG, X.; LIAO, D.; BHARADWAJ, U. et al. C-reactive protein inhibits cholesterol efflux from human macrophage-derived foam cells. **Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.**, v. 28, n. 3, p. 519-526, 2008.

WELTY, F. K. Women and cardiovascular risk. **Am. J. Cardiol.**, v. 88, n. 7, suppl. 2, p. 48-52, 2001.

WIGMORE, S. J., et al. Acute-phase protein response, survival and tumor recurrence in patients with colorectal cancer. **Br J Surg**, v. 88, n. 2, p. 255-260, 2001.

WILSON, P. W. F.; PENCINA, M.; JACQUES, P. et al. C-reactive protein and reclassification of cardiovascular risk in the Framingham Heart Study. **Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes**, v. 1, n. 2, p. 92-97, 2008.

XING, D.; NOZELL, S.; CHEN, Y. F. et al. Estrogen and mechanisms of vascular protection. **Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.**, v. 29, n. 3, p. 289-295, 2009.

XU, K. Y.; ZWEIER, J. L.; BECKER, L. C. Hydroxyl radical inhibits sarcoplasmic reticulum  $Ca^{2+}$  ATPase function by direct attack on the ATP binding site. **Circ. Res.**, v. 80, n. 1, p. 76- 81, 1997.

YANG, S. H.; LIU, R.; PEREZ, E. J. et al. Mitochondrial localization of estrogen receptor  $\beta$ . **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, v. 101, n. 12, p. 4130-4135, 2004.

YANG, X. P.; RECKELHOFF, J. F. Estrogen, hormonal replacement therapy and cardiovascular disease. **Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.**, v. 20, n. 2, p. 133-138, 2011.

YAU, C.; FEDELE, V.; ROYDASGUPTA, R. et al. Aging impacts transcriptomes but not genomes of hormone- dependent breast Cancer. **Breast Cancer Res.**, v. 9, n. 5, p. R59, 2007.

YEH, E.; BICKFORD, C. Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis and management. **J. Am. Coll. Cardiol.**, v. 53, n. 24, p. 2231-2247, 2009.

ZELLER, J. M.; SULLIVAN, B. L. C-reactive protein selectively enhances the intracellular generation of reactive oxygen products by IgG-stimulated monocytes and neutrophils. **J. Leukoc. Biol.**, v. 52, n. 4, p. 449-455, 1992.

ZHANG, Y. X.; CLIFF, W. J.; SCHOEFL, G. I. et al. Coronary C-reactive protein distribution: its relation to development of atherosclerosis. **Atherosclerosis**, v. 145, n. 2, p. 375-379, 1999.

ZHU, Y.; BIAN, Z.; LU, P. et al. Abnormal vascular function and hypertension in mice deficient in estrogen receptor  $\beta$ . **Science**, v. 295, n. 5554, p. 505-508, 2002.

ZWAKA, T. P.; HOMBACH, V.; TORZEWSKI, J. C-reactive protein-mediate low density lipoprotein uptake by macrophages: Implications for atherosclerosis. **Circulation**, v. 103, n. 9, p. 1194-1197, 2001.



## 8 ANEXOS

### 8.1 Anexo 1- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) Efeitos do tamoxifeno sobre biomarcadores de risco para doenças cardiovasculares em mulheres com câncer de mama após uso de quimioterápicos

Vimos por meio deste, convidá-lo a participar por 1 ano do projeto de pesquisa intitulado acima. Este estudo justifica-se pelo fato de que as mulheres que fazem tratamento para câncer de mama são avaliadas somente quanto ao risco de retorno de tal neoplasia. Porém, há um intenso questionamento no que se refere à investigação sobre o sistema cardíaco durante o período de tratamento. Os objetivos deste trabalho visam avaliar os efeitos do tamoxifeno sobre importantes biomarcadores de risco de doença cardiovascular em mulheres com câncer de mama após tratamento quimioterápico. Para a viabilização desta pesquisa será necessário que o paciente autorize alguns exames que serão realizados no início, durante e após 1 ano de tratamento tais como verificação de pressão arterial, ecocardiograma, e exames de sangue (através de coletas de cerca de 10 ml de sangue em veia do antebraço, realizada por técnicos do Laboratório Tommasi localizado dentro do Ambulatório Ilza Bianco). Não há benefício direto para os participantes da pesquisa, pois se trata de um estudo clínico testando a hipótese de alterações cardiovasculares em mulheres que fazem uso de Tamoxifeno e quimioterapia e somente ao final da pesquisa poderemos concluir os resultados. Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. A principal pesquisadora é a Professora Walckiria Garcia Romero que poderá ser encontrada na Avenida Marechal Campos 1468, Departamento de Fisiologia – UFES, tel: (27) 3335 7473. Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa sob aprovação nº 23/2008. É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição de Saúde. As informações obtidas serão analisadas em conjunto, não sendo divulgada a identificação de nenhum paciente. O participante terá direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores. Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa. Haverá compromisso do pesquisador em utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim. Eu discuti com a professora **Walckiria Garcia Romero** sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro, também, que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em

participar deste estudo por 1 ano e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento nesta Instituição de Saúde.

---

Assinatura do paciente/representante legal

## 8.2 Anexo 2 – Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP)

### COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

Vitória, 19 de março de 2009

Ofício 004/2009 – CEP/FSV

À

Profa. Gláucia Rodrigues de Abreu

c/cópia:

Profa. Walckiria Garcia Romero

Informamos que o seu projeto de pesquisa “**Efeitos cardiovasculares e renais promovidos pelo tratamento crônico com tamoxifeno em mulheres com câncer de mama**”, registrado neste CEP sob o número **23/2008**, foi analisado pelo Comitê de Ética em Pesquisa – Faculdade Salesiana de Vitória, tendo sido considerado

#### **APROVADO**

É parecer desse comitê que o referido projeto, conforme apresentado, atende aos aspectos da Resolução CNS 196/96.

Informamos ainda que os relatórios do projeto deverão ser encaminhando a este CEP, dois relatórios parciais dia **30 de outubro de 2009 e dia 30 de outubro 2010 e o relatório final até o dia 20 de dezembro de 2011**. O modelo do relatório encontra-se disponível no site da Faculdade Salesiana de Vitória, link no Comitê de ética em Pesquisa (Formulário de acompanhamento dos Projetos de Pesquisa Aprovados).

Atenciosamente,

Jair Miranda de Paiva  
Coordenador do CEP  
Faculdade Salesiana de Vitória

### 8.3 Anexo 3 – Formulário de Identificação e Acompanhamento Clínico



**PACIENTE Nº:**

**1ª CONSULTA**

**DATA:**

**ANAMNESE/ EXAME FÍSICO**

**NOME:**

**IDADE:**

**ENDEREÇO:**

**TELEFONE CONTATO:**

**ESTADO CIVIL:**

**FILHOS:**

**HIPERTENSA:**

**DIABÉTICA:**

**CARDIOPATIA:**

**MEDICAÇÕES:**

**DATA DIAGNÓSTICO:**

**TAMANHO DO TUMOR:**

**CIRURGIAS** ( ) OOFORRECTOMIA ( ) HISTERECTOMIA ( ) MASTECTOMIA

**DATA:**

**MENOPAUSA:**

**DATA:**

**TIPO DE TRATº**

**QUIMIOTERAPIA**

**INÍCIO:**

**Nº DE SESSÕES:**

**TIPO DE QUIMIOTERÁPICO:**

**QUANTIDADE:**

**RADIOTERAPIA**

**Nº DE SESSÕES:**

**TAMOXIFENO**

**INÍCIO:**

**ALTURA (cm):**

**OBS: ORIENTAR SOBRE A NECESSIDADE DE JEJUM ANTES DAS COLETAS DE SANGUE.**