



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA  
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”  
FACULDADE DE MEDICINA**

**Ana Beatriz Paludetto de Oliveira**

**Avaliação da Função Cardíaca em Pacientes com  
Câncer de Mama Esquerda que Realizaram  
Radioterapia Adjuvante**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Mestre em Biotecnologia Médica (Pesquisa e Desenvolvimento).

Orientador: Prof. Associado Marco Antônio Rodrigues Fernandes

**Botucatu  
2019**

Ana Beatriz Paludetto de Oliveira

Avaliação da Função Cardíaca em Pacientes com  
Câncer de Mama Esquerda que Realizaram  
Radioterapia Adjuvante.

Dissertação apresentada à Faculdade de  
Medicina de Botucatu, Universidade Estadual  
Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de  
Botucatu, para obtenção do título de Mestre em  
Biotecnologia Médica (Pesquisa e  
Desenvolvimento).

Orientador: Prof. Associado Marco Antônio Rodrigues Fernandes

Botucatu  
2019

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.  
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP  
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSANGELA APARECIDA LOBO-CRB 8/7500

Oliveira, Ana Beatriz Paludetto de.

Avaliação da função cardíaca em pacientes com câncer de mama esquerda que realizaram radioterapia adjuvante / Ana Beatriz Paludetto de Oliveira. - Botucatu, 2019

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Marco Antônio Rodrigues Fernandes

Capes: 40101045

1. Mamas - Câncer. 2. Testes funcionais do coração. 3. Radioterapia. 4. Cintilografia

Palavras-chave: câncer de mama; cintilografia miocárdica; função cardíaca; radioterapia.

## Ana Beatriz Paludetto de Oliveira

# Avaliação da Função Cardíaca em Pacientes com Câncer de Mama Esquerda que Realizaram Radioterapia Adjuvante

Exame Geral de Qualificação apresentado à Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” Câmpus de Botucatu, como parte integrante do processo para obtenção do título de Mestre em Biotecnologia Médica (Pesquisa e Desenvolvimento).

Orientador: Prof. Associado Marco Antônio Rodrigues Fernandes

Comissão Examinadora

Titulares:

---

Prof. Associado Marco Antônio Rodrigues Fernandes  
Faculdade de Medicina de Botucatu – FMB - UNESP

---

Prof. Associado Vladimir Eliodoro Costa  
Instituto de Biociências de Botucatu – IBB - UNESP

---

Profa. Dra. Letícia Diniz Vieira  
Faculdade de Tecnologia de Botucatu - FATEC – Centro Paula Souza

Suplentes:

---

Prof. Associado Joel Mesa Hormaza  
Instituto de Biociências de Botucatu – IBB - UNESP

---

Profa. Dra. Talita Salles Coelho  
Instituto de Pesquisa Energéticas e Nucleares – IPEN – CNEN - USP

Botucatu, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_.

## **Agradecimentos**

Ao Professor Associado Marco Antônio Rodrigues Fernandes, os meus mais sinceros agradecimentos pela orientação, estímulo e apoio que foram fundamentais para elaboração desta dissertação.

Aos meus pais, familiares e amigos pelo apoio.

A todas as pacientes que aceitaram participar da pesquisa.

Aos secretários da radioterapia do Hospital Amaral Carvalho de Jaú pela ajuda na obtenção dos dados das pacientes.

Ao William Barbosa da Silva do Centro de Estudos do Hospital Amaral Carvalho de Jaú, pelo apoio na coleta e organização dos dados desta pesquisa.

À Jéssica da Silva Fogaça do Hemocentro da Faculdade de Medicina de Botucatu – Unesp pelo apoio durante a documentação junto à Plataforma Brasil e Comitê de Ética e Pesquisa.

Aos médicos Dr. Alexandre Brandão e Dr. Daniel Brandão da Medicina Nuclear e Dr Carlos Alberto Barchi, cardiologista, pelo apoio e pela realização do exame nas pacientes do estudo.

## Resumo

O câncer de mama permanece como o segundo tipo de câncer mais frequente no mundo, depois do câncer de pele não melanoma, e o primeiro entre as mulheres e responde por cerca de 25% dos casos novos de câncer a cada ano. Em 2018, para o Brasil são esperados cerca de 59.700 casos novos de câncer de mama. A radioterapia é parte integrante no tratamento do câncer de mama como adjuvância de cirurgias de setorectomia ou mastectomia. O coração é um órgão de risco e a parede anterior da área cardíaca está muito próxima do limite interno dos campos de irradiação. A proposta deste estudo foi avaliar possíveis alterações na função cardíaca de pacientes submetidas à radioterapia da mama esquerda. A pesquisa analisou doze pacientes que foram submetidas à radioterapia, a função cardíaca das pacientes foram avaliadas por cintilografias miocárdicas realizadas previamente e posteriormente à radioterapia. Os parâmetros de análises foram a fração de ejeção (FEVE) e a função ventricular global do ventrículo esquerdo, ambos apontados no laudo do exame de medicina nuclear. Apenas uma paciente apresentou alteração significativa da FEVE entre as duas cintilografias miocárdicas. Para os casos clínicos analisados, não foi possível estabelecer uma relação direta entre alterações da função cardíaca com a técnica radioterápica aplicada.

**Palavras chaves:** câncer de mama, função cardíaca, radioterapia, cintilografia miocárdica.

## **Abstract**

Breast cancer remains the second most common cancer in the world after non-melanoma skin cancer, and the first among women and accounts for about 25% of new cases each year. In 2018, about 59,700 new cases of breast cancer are expected in Brazil. Radiotherapy is an integral part of the treatment of breast cancer as an adjuvant of setorectomy or mastectomy. The heart is a risk organ and the anterior wall of the cardiac area is very close to the inner boundary of the irradiation fields. The purpose of this study was to evaluate possible changes in the cardiac function of patients submitted to radiotherapy of the left breast, comparing the radiotherapy procedures performed with the conventional two-dimensional technique (RT-2D) with the three-dimensional conformal technique (RTC-3D). The research analyzed twelve patients who underwent radiotherapy, the patients' cardiac function were evaluated by myocardial scintigraphy performed previously and after radiotherapy. The parameters of analysis were the ejection fraction (FEVE) and the global ventricular function of the left ventricle, both mentioned in the nuclear medicine examination report. Only one patient presented significant alteration of the FEVE between the two myocardial scintigraphies. For the clinical cases analyzed, it was not possible to establish a direct relationship between cardiac function changes and the applied radiotherapy technique.

**Key words:** breast cancer, cardiac function, radiotherapy, myocardial scintigraphy.

## Lista de Ilustrações

Figura 1 - Fluxograma das etapas do estudo.....	19
Figura 2 - Distribuição de dose de radiação no plano de tratamento – Caso 1.....	24
Figura 3 - Histograma Dose-Volume (DVH) - Caso 1.....	24
Figura 4 - Percentual volumétrico e dose de radiação nos OAR's e PTV - Caso 1...	25
Figura 5 - Contornos mamários da área irradiada - Caso 3 .....	25
Figura 6 - Contornos mamários da área irradiada – Caso 9 .....	26

## Lista de Tabelas

Tabela 1 - Características dos pacientes .....	22
Tabela 2 - Características clínicas e técnicas de radioterapia.....	23
Tabela 3 - Condições fisiológicas apontadas nas cintilografias miocárdicas .....	23

## Lista de abreviaturas e siglas

2D ou RD-2D	Radioterapia bidimensional convencional
3D ou RTC-3D	Radioterapia tridimensional conformada
AC	Adriamicina + ciclofosfamida
AP	Anatomopatológico
BLS	Biópsia de linfonodo sentinela
Boost	Reforço de dose
CDI	Carcinoma ductal invasivo
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
cGy	centigrays
cm	centímetros
CMF	Ciclofosfamida, metotrexato e 5-fluorocil
<i>Constraints</i>	Restrição de dose
DM	Diabetes mellitus
DN	Data de nascimento
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DPOC	Doença pulmonar obstrutiva crônica
EC	Estádio clínico
FSCE	Fossa supraclavicular esquerda
G2	Grau nuclear intermediário
G3	Alto grau nuclear
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
Hiper	Hipertireoidismo
IAI	Invasão angiolinfática
IMC	Índice de massa corporal
IPn	Invasão perineural
Kg	Quilograma
Kg/m <sup>2</sup>	Quilograma por metro quadrado
m	metros
mCi	mili Curie (unidade de radioatividade)
MeV /MV	Mega elétron volt / Mega Volt
QT	Quimioterapia
RxT	Radioterapia

SUS	Sistema Único de Saúde
T	Taxol
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
Tis	Tumor " <i>in situ</i> "
TNM	Tumor (dimensão do tumor), linfonodos (presença), metástase

## Sumário

Resumo.....	5
Abstract.....	6
Lista de Ilustrações.....	7
Lista de Tabelas.....	8
Lista de abreviaturas e siglas.....	9
1 INTRODUÇÃO.....	12
2 OBJETIVOS.....	16
2.1 Justificativas.....	16
3 MATERIAIS E MÉTODOS.....	17
3.1 Desenho do Estudo.....	17
3.2 Critérios de Seleção.....	19
3.2.1 Critérios de Inclusão.....	19
3.2.2 Critérios de Exclusão.....	20
3.3 Local de Estudo.....	20
3.4 Coleta de Dados.....	20
3.5 Análise dos riscos da pesquisa.....	21
4 RESULTADOS.....	22
5 DISCUSSÕES.....	27
6 CONCLUSÃO.....	28
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	29
APÊNDICE 1 - Ficha De Identificação Do Paciente.....	31
APÊNDICE 2 - Ficha De Características Do Procedimento Radioterápico.....	32
APÊNDICE 3 - Termo De Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) Resolução 466/2012.....	33
ANEXO 1 – Parecer de Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP).....	36

## 1 INTRODUÇÃO

No âmbito mundial, a neoplasia maligna de maior incidência e mortalidade na população feminina é o câncer de mama, tanto em países em desenvolvimento quanto em países desenvolvidos. Em 2012 foram estimados 500 mil óbitos por câncer de mama que correspondem a 15% de todos os óbitos por câncer em mulheres. A estimativa para o Brasil é de que, no ano de 2018, são esperados 59.700 novos casos de câncer de mama (INCA, 2017). Excluindo os tumores de pele não melanoma, esse tipo de câncer é o primeiro mais frequente nas mulheres das regiões Sul (74,30/100 mil), Sudeste (68,08/100 mil) Centro-Oeste (55,87/100 mil) e Nordeste (38,74/100 mil). Observa-se que 63,6% das pacientes concentram-se na faixa etária de 40 a 64 anos, com maior proporção na faixa etária de 45 a 59 anos (INCA, 2017).

O câncer de mama é considerado uma doença heterogênea com relação à clínica e à morfologia. É uma neoplasia multifatorial, envolvendo fatores hormonais, ambientais e hereditários (INCA, 2017).

Os principais tipos de câncer de mama são o carcinoma ductal e o carcinoma lobular. O carcinoma ductal é encontrado em cerca de 80% dos casos e o carcinoma lobular em cerca de 5% a 10% dos casos (INCA, 2014). Estes tumores podem ser classificados em diferentes estadiamentos. São tumores *in situ* (Tis) quando suas células são localizadas, e infiltrantes quando essas invadem áreas circunvizinhas, com potencial para atingir linfonodos e outros órgãos, processo chamado de metástase. Os cânceres de mama localizam-se, principalmente, no quadrante superior externo e, em geral, as lesões são faixas e com bordas irregulares, acompanhadas de alterações da pele em estadio avançado (SMELTZER e BARE, 2016).

O tratamento do câncer de mama avançou radicalmente nos últimos 30 anos, combinando várias abordagens locais (cirurgia e radioterapia) e sistêmicas (quimioterapia, hormonioterapia e tratamento com anticorpos) (DESANTIS *et al.*, 2012). Além disso, aperfeiçoaram-se as técnicas cirúrgicas conservadoras com aumento da sobrevida (FISHER *et al.*, 2002).

A radioterapia tem mostrado resultados positivos e impactantes no tratamento do câncer de mama. Desta forma, permite que as mulheres em estágio inicial da doença mantenham a integridade do seu corpo e aquelas com doença avançada possam ter alívio do sofrimento. Na década de 80, a introdução da cirurgia

conservadora da mama associada à radioterapia pós-operatória conferiu os mesmos resultados sem a necessidade de mastectomia radical. Estudos randomizados com longo prazo de seguimento confirmam resultados equivalentes entre mastectomia e cirurgia conservadora da mama com radiação (POGGI *et al.*, 2003).

Além disso, a radioterapia demonstrou diminuição de taxas de recorrência em 70 a 80% após mastectomia em mulheres que apresentam risco mais elevado da doença (MCGALE *et al.*, 2014).

A radioterapia é parte integrante no tratamento do câncer de mama, sendo utilizada em todas as pacientes que passam pela quadrantectomia, em partes daquelas submetidas à mastectomia e naquelas com alto risco de recorrência locorregional (VIEIRA, A.C., *et al.*, 2016).

A radioterapia é uma modalidade médica que utiliza feixes de radiações ionizantes para bombardear tecidos biológicos doentes. As radiações ionizantes possuem energia e poder de penetração para danificar os componentes celulares. O principal alvo são os ácidos desoxirribonucleicos (DNA). O efeito radiobiológico origina mudanças no material genético, além de levar a alterações na função da célula viva, não apenas as neoplásicas, mas também as células normais, resultando em efeitos colaterais (POROCK; KRISTJANSON, 1999).

O dano cardíaco associado a radioterapia está relacionado ao dano endotelial, acometendo a micro e a macro vasculatura. A radiação aumenta o estresse oxidativo e a formação de espécies reativas de oxigênio, consequentemente aumentando a resposta inflamatória. Dano microvascular (queda na densidade de capilares resultando em isquemia) é associado com fibrose, disfunção diastólica e insuficiência cardíaca. A fibrose primária relacionada à radiação não ocorre como um efeito direto, mas como uma resposta reparadora do tecido cardíaco à lesão do sistema microvascular. O dano macrovascular inclui aterosclerose acelerada e estenoses coronarianas (BITAR, FONSECA, 2017).

A cardiotoxicidade induzida pela radioterapia e/ou quimioterapia é um dos efeitos adversos mais significativos do tratamento oncológico, responsável por uma considerável morbimortalidade. Entre os efeitos lesivos dos agentes no sistema cardiovascular, destaca-se pela sua maior frequência e gravidade, a ocorrência de insuficiência cardíaca com disfunção ventricular sistólica. Outros efeitos tóxicos cardiovasculares incluem doença tromboembólica, doenças pericárdicas, arritmias e isquemia miocárdica (ADÃO *et al.*, 2013; HALPERIN *et al.*, 2013).

Estudos mais modernos, utilizando técnicas de irradiação que minimizam a exposição para estruturas cardíaca e pulmonares normais, reduziram a toxicidade cardíaca (HALPERIN, *et al.*, 2013). O potencial de excesso de morbidade cardíaca associado ao uso de radioterapia na mama tem sido extensamente avaliado. Tem sido claramente demonstrado, baseado em estudos randomizados e metanálises, que, quando se usam técnicas mais antigas, o excesso de mortalidade cardíaca diminui alguns dos benefícios que a radioterapia claramente produziu com respeito à mortalidade do câncer de mama. Estudos relatam incidência de infarto do miocárdio devido a isquemia cardíaca em pacientes que realizaram radioterapia adjuvante (HALPERIN, *et al.*, 2013).

Evidências clínicas de morbidade cardíaca têm diminuído com o uso de técnicas modernas de radioterapia, tais como a técnica de planejamentos tridimensionais com campos de radiação conformacionados (RTC-3D). Com a visualização volumétrica da área de irradiação pode-se conseguir melhor preservação do coração, minimizando a dose de radiação que é depositada pelos campos tangenciais de irradiação. Além disto, análises de estudo randomizado pós-mastectomia com mais de 10 anos de *follow-up*, apontaram que nenhuma paciente mostrou mortalidade excessiva com o uso de radioterapia pós mastectomia (HALPERIN, *et al.*, 2013).

Coletivamente, estes dados sugerem que embora possa haver morbidade cardíaca excessiva usando campos tangenciais para tratar câncer de mama esquerda, esses efeitos podem ser minimizados através de tratamentos planejados cuidadosamente.

Entretanto, existem poucos dados na literatura comparando a função cardíaca pré e pós-radioterapia nas pacientes com câncer de mama esquerda. SIOKA e colaboradores, em 2011 realizaram um estudo prospectivo e randomizado avaliando função cardíaca em pacientes com câncer de mama que realizaram radioterapia adjuvante e concluíram que houve anormalidades na cintilografia miocárdica mas não resultou em consequências clínicas aparentes (SIOKA, *et al.*, 2011).

Esta pesquisa visa avaliar a função cardíaca em pacientes com câncer de mama tratadas no Hospital Amaral Carvalho usando duas diferentes técnicas de radioterapia.



## **2 OBJETIVOS**

Comparar a função cardíaca pré e pós radioterapia através de cintilografia do miocárdio, em pacientes submetidas à radioterapia de mama esquerda usando duas diferentes técnicas de radioterapia: RXT-2D e RTC-3D.

### **2.1 Justificativas**

Os pacientes oncológicos são periodicamente avaliados pelos diversos especialistas em diferentes momentos após seus tratamentos. Os profissionais da radioterapia são constantemente abordados por cardiologistas os quais relatam o surgimento de alterações na função cardíaca em pacientes submetidos à irradiação de mama, sem, no entanto, justificarem o fato gerador.

Existem poucos dados na literatura que busquem uma relação direta entre a irradiação da mama esquerda e subseqüentes alterações da função cardíaca.

### 3 MATERIAIS E MÉTODOS

#### 3.1 Desenho do Estudo

Neste trabalho foi realizado um estudo prospectivo e randomizado para avaliar a função cardíaca em pacientes que foram submetidas à radioterapia adjuvante por câncer de mama esquerda no Serviço de Radioterapia no Hospital Amaral Carvalho de Jaú, avaliadas com uma cintilografia miocárdica antes do tratamento e outra cintilografia miocárdica, três meses após, no período de dezembro de 2017 a dezembro de 2018.

Inicialmente foram selecionadas 27 pacientes. Apenas 12 conseguiram concluir as análises. As demais, não terminaram o tratamento por várias razões, tais como: a) apresentaram radiodermite aguda e precisaram suspender o tratamento por período prolongado resultando em atrasos na realização dos exames; b) dificuldade de comparecimento e retorno ao serviço para avaliações pós-tratamento.

Foram analisadas doze pacientes neste estágio do estudo. Apenas uma paciente foi submetida à quimioterapia antes do procedimento cirúrgico (quimioterapia neoadjuvante), as demais realizaram a retirada do tumor e em seguida foram encaminhadas para avaliação quimioterápica ou radioterápica. A cirurgia de mastectomia foi realizada em três pacientes, e nove realizaram a excisão cirúrgica apenas do local acometido pela doença (setorectomia).

As pacientes que foram encaminhadas para a radioterapia, durante a primeira consulta eram comunicadas da realização desta pesquisa, aquelas que aceitavam participar do estudo eram conscientizadas sobre os riscos dos exames cintilográficos, e cientificavam-se com o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Nesta fase era realizada a interconsulta para agendamento do exame de cintilografia miocárdica junto ao serviço de medicina nuclear do Hospital Amaral Carvalho de Jaú.

Para os casos de radioterapia bi dimensional (RT-2D), selecionados aleatoriamente, por sorteio, a simulação dos campos de radiação é realizada através de imagens radiográficas planares, em equipamento simulador do setor de radioterapia, o planejamento do tratamento era agendado, pelo serviço de radioterapia, de modo a coincidir com o mesmo dia da realização da cintilografia miocárdica.

Para os casos de radioterapia tri dimensional (RTC-3D), onde a simulação dos campos de radiação é realizada através de imagens radiológicas obtidas em equipamento de tomografia computadorizada, no mesmo dia da realização da cintilografia miocárdica eram também marcados, no setor de radioterapia, os pontos de referência para localização do isocentro de tratamento os quais seriam indicados para ajustes do exame de tomografia computadorizada para planejamento radioterápico. A tomografia computadorizada era realizada no setor de diagnóstico por imagem cerca de 3 a 4 dias após a realização da cintilografia miocárdica.

Para os casos de RT-2D o início da radioterapia era agendado para aproximadamente sete dias após a simulação. Para os casos de RTC-3D, os quais exigem sistema computadorizado de planejamento do tratamento (TPS), o início do tratamento se dava cerca de 20 a 30 dias após a realização da tomografia de planejamento.

Para as pacientes que realizaram cirurgia de setorectomia, a dose de radioterapia preconizada foi 5.000 cGy, dividida em 25 sessões de 200 cGy cada, na região anatômica de mama esquerda. O tratamento completo teve duração média de 25 dias, sendo 5 sessões por semana e para as pacientes que realizaram mastectomia, a dose de radioterapia foi de 5.040 cGy, dividida em 28 sessões de 180 cGy cada, com duração de 28 dias.

A técnica empregada foi a irradiação com feixes de fótons (raios-X de 6 MV de energia) com quatro campos tangentes, sendo dois campos internos, um com uso de filtro em cunha e outro sem este acessório, e dois campos externos.

As pacientes tratadas com a técnica RT-2D foram irradiadas no acelerador linear modelo Clinac CD, os casos tratados com a técnica RTC-3D foram irradiados no acelerador linear modelo Clinac CX, ambos equipamentos do fabricante Varian Medical Systems, nestes casos o sistema de planejamento do tratamento (TPS) foi o Eclipse do mesmo fabricante dos aceleradores lineares.

Quando o estadiamento da doença apresentava margens comprometidas, e/ou invasão perineural e/ou angiolinfática e/ou alto grau nuclear, a paciente recebia um reforço de dose (*boost*) no leito cirúrgico de 1.000 cGy, dividida em 5 sessões de 200cGy cada..

Após noventa dias do término da radioterapia, a paciente era submetida a novo exame de cintilografia do miocárdio. Nesta fase final do trabalho, as duas cintilografias: pré e pós radioterapia eram comparadas, analisando a fração de ejeção

do ventrículo esquerdo (FEVE), conforme laudo médico da medicina nuclear, onde estão apontadas as condições fisiológicas da região miocárdica e função ventricular global do ventrículo esquerdo.

A Figura 1 apresenta um esquema do fluxograma das etapas do estudo.



Figura 1 - Fluxograma das etapas do estudo.

Conforme apontado nos laudos do setor de medicina nuclear, durante a realização dos exames de cintilografia miocárdica cada paciente recebeu por administração endovenosa uma dose correspondente a 25 mCi do radiofármaco Sestamibi-Tc99m, em condições de repouso e em estresse. As imagens tomográficas (SPECT) foram obtidas em uma gama-câmara cárdio-dedicada e reconstruídas nos eixos curto, longo vertical, longo horizontal, em 3D (Gated-SPECT) e “BULLSEYE”. O exame utilizou teste ergométrico como estresse miocárdico.

## 3.2 Critérios de Seleção

### 3.2.1 Critérios de Inclusão

Foram incluídas no estudo as pacientes com câncer de mama esquerda submetidas a tratamento cirúrgico e quimioterápico ou apenas cirurgia, que após o término desses tratamentos foram encaminhadas ao serviço de radioterapia para tratamento adjuvante no período de dezembro de 2017 a dezembro de 2018. Antes do início do tratamento as pacientes foram esclarecidas pelo pesquisador sobre o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) apresentado no Apêndice 3. As pacientes selecionadas e que aceitaram participar da pesquisa preencheram o TCLE, em seguida foram divididas em dois grupos em função da técnica de radioterapia aplicada: radioterapia bidimensional (RT-2D) e radioterapia tri dimensional conformacionada (RTC-3D). Não há riscos adicionais quanto aos dois diferentes

sistemas de planejamento. A escolha das pacientes para cada grupo se deu através de sorteio realizado por avaliador independente no início da pesquisa.

### **3.2.2 Critérios de Exclusão**

Foram excluídas as pacientes submetidas à hormonioterapia com herceptin concomitante à radioterapia, devido à cardiotoxicidade inerente a este medicamento e aquelas que apresentavam problemas cardíacos ou respiratórios importantes previamente à radioterapia, que contraindicam o procedimento de cintilografia miocárdica em estresse.

### **3.3 Local de Estudo**

Os procedimentos radioterápicos foram realizados no Serviço de Radioterapia do Hospital Amaral Carvalho de Jaú nos aceleradores lineares (Varian) CD e CX. Os exames de cintilografia miocárdica foram efetuados no Serviço de Medicina Nuclear do Hospital Amaral Carvalho de Jaú, e as tomografias computadorizadas para simulação dos campos de radioterapia foram efetuadas no Serviço de Diagnóstico por Imagem do mesmo hospital.

São atendidos cerca de 250 pacientes por mês no Serviço de Radioterapia do Hospital Amaral Carvalho, com prevalência para câncer de mama e câncer de próstata.

### **3.4 Coleta de Dados**

Os dados das pacientes incluídas no estudo foram obtidos nos respectivos prontuários clínicos e registrados em uma ficha de coleta de dados (Apêndice 1). Os resultados dos exames de cintilografia miocárdica foram obtidos junto aos laudos emitidos pelos médicos responsáveis pela realização do exame. Além dos dados clínicos e diagnósticos das pacientes, foram registrados também as características dos procedimentos radioterápicos (Apêndice 2) efetuados, tais como: equipamento de teleterapia utilizado, técnica de tratamento, fracionamento da dose de radiação, dose de radiação total, distribuição das curvas de isodose, tipos e energia dos feixes, quantidade de campos de radiação e acessórios empregados nos procedimentos. As

informações pertinentes à tratamentos anteriores, tais como colocação de prótese mamária, quimioterapia ou hormonioterapia prévias, também foram apontadas.

### **3.5 Análise dos riscos da pesquisa**

As pacientes submetidas à pesquisa, realizaram duas cintilografias miocárdicas. Este procedimento requer a injeção de uma agulha apropriada no braço com um radiofármaco específico, podendo ocorrer um hematoma local. Durante o procedimento a paciente poderá sentir um desconforto com a picada da agulha e ter uma sensação de calor. A análise da cintilografia é feita em duas fases: uma fase em repouso e a outra em esforço em esteira ergométrica. Em casos raros, quando a paciente possuir doenças do miocárdio, poderá ter a sensação de enfarto durante o teste de esforço físico, realizado na esteira, sob a supervisão do cardiologista. Durante a realização das cintilografias as pacientes foram observadas quanto ao surgimento destes efeitos, sendo apontados na ficha de dados o relato da paciente voluntária.

Esta pesquisa possui anuência do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu, Parecer nº. 2.230.869 de 21 de agosto de 2017.

## 4 RESULTADOS

A tabela 1 apresenta, para cada paciente analisada, os dados referentes, tais como: idade, massa, altura, índice de massa corpórea (IMC), tipo de comorbidade pré radioterapia, indicação de existência de filhos e amamentação.

Tabela 1 - Características dos pacientes

Caso	Idade	Massa (kg)	Altura (m)	IMC	Comorbidade	Filhos	Amame
1	36	58	1,62	22,3	Arritmia	sim	sim
2	65	59	1,65	21,7	HAS	sim	sim
3	70	82	1,49	36,9	HAS-obesa	sim	sim
4	39	66,4	1,53	28,3	-----	sim	sim
5	56	63,8	1,54	26,9	HAS-dislip	sim	sim
6	64	67,5	1,52	29,2	Diabete	sim	sim
7	63	90	1,62	34,3	HAS	sim	sim
8	50	77,6	1,65	28,5	-----	sim	sim
9	59	78	1,65	28,7	-----	sim	não
10	65	87	1,54	36,7	DM-HAS-Hip	sim	sim
11	60	72	1,53	30,7	HAS	sim	sim
12	59	117	1,56	48	HAS-obesa	sim	sim

Amame = amamentação

Obesa = obesidade

DM = diabete melittus

HAS = hipertensão arterial sistêmica

Dislip = dislipidemia

Hip = hipotireoidismo

Conforme apontado, a paciente correspondente ao caso 9 já apresentava alteração da função miocárdica, com FEVE de 30% antes do início da radioterapia e após o tratamento, apresentou uma FEVE de 38%. Esta paciente foi tratada com a técnica RT-2D, a separação entre o campo de radiação interno e externo era de 21,0cm, dentro da média das demais pacientes. Ela recebeu 5.000 cGy nos campos tangentes da mama e mais 5.000 cGy no campo da fossa supraclavicular esquerda (FSCE), conforme protocolo usado para todas as pacientes. Portanto, do ponto de vista de tratamento radioterápico, a alteração nos exames de cintilografia miocárdica não mostra relação direta. A paciente se apresentou em boas condições físicas após a consulta de retorno na radioterapia, corroborando com o que foi verificado na literatura (SIOKA, *et al*, 2011).

A Tabela 2 apresenta, para cada paciente analisada, as técnicas radioterápicas aplicadas, o estadiamento clínico, o tipo de cirurgia realizado e os tratamentos (QT – HMT) as quais foram submetidas.

Tabela 2 - Características clínicas e técnicas de radioterapia

Caso	Técnica	Estadia		Cirurgia	QT	QT	HMT
1	RTC-3D	T4N0	IIIB	Setorec	Sim	4AC+4T neo	Tamoxifeno
2	RTC-3D	TisN0	0	Setorec	Não	-----	-----
3	RT-2D	T2N1a	IIB	Setorec	Sim	4AC + 4T	Anastrozol
4	RT-2D	T4bN2	IIIB	Mastec	Sim	4AC+12Taxol	Anastrozol
5	RT-2D	T4aN2M0	IIIB	Mastec	Sim	4AC+12Taxol	não
6	RTC-3D	T2N1mi	IIB	Setorec	Sim	4AC+12Taxol	Anastrozol
7	RT-2D	T4dN2M0	IIIB	Mastec	Sim	4AC+12Taxol	Anastrozol
8	RT-2D	TisN0M0	0	Setorec	Não	-----	-----
9	RT-2D	T4bN1	IIIB	Setorec	Sim	4AC+12Taxol	Anastrozol
10	RT-2D	T2N0M0	IIA	Setorec	Sim	01AC+06CMF	Anastrozol
11	RT-2D	T1cN0	I	Setorec	Não	-----	Anastrozol
12	RT-2D	T2N0	IIA	Setorec	Sim	4AC+12Taxol	Anastrozol

Estadia = estadiamento da lesão (TNM)

Mastec = mastectomia total      Setorec = Setorectomia

QT = quimioterapia                      HMT = hormonioterapia

A tabela 3 apresenta os resultados das comparações entre os dois exames de cintilografia miocárdica (pré e pós radioterapia) realizados em cada uma das pacientes analisadas.

Tabela 3 - Condições fisiológicas apontadas nas cintilografias miocárdicas

Caso	1ª Cintilografia		2ª Cintilografia	
	FEVE	FVGVE	FEVE	FVGVE
1	73%	preservada	79%	preservada
2	69%	preservada	76%	preservada
3	90%	preservada	95%	preservada <sup>(1)</sup>
4	75%	preservada	71%	preservada
5	63%	preservada	66%	preservada
6	86%	preservada	86%	preservada
7	67%	preservada	67%	preservada
8	51%	preservada <sup>(2,3)</sup>	59%	preservada <sup>(2,3)</sup>
9	30%	preservada	38%	hipoperfusão <sup>(4)</sup>
10	74%	preservada	72%	preservada
11	87%	preservada	85%	preservada
12	61%	preservada	--	-----

FEVE = Fração de ejeção do ventrículo esquerdo

FVGVE = Função ventricular global do ventrículo esquerdo

(1) = A fração de ejeção está superestimada devido ao pequeno volume do ventrículo esquerdo

(2) = Discreta Hipoperfusão persistentes nas paredes ântero-septal e apical do ventrículo esquerdo.

(3) = A alteração descrita corresponde, provavelmente, a artefato causado pelo bloqueio de ramo esquerdo, não significando, necessariamente, patologia perfusional coronariana.

(4) = Discreta hipoperfusão persistente (miocárdio hibernante ou fibrose miocárdica) nas paredes anterior e septal do ventrículo esquerdo. FVGVE acentuadamente diminuída.

A Figura 2 ilustra a imagem do corte tomográfico de planejamento radioterápico com as distribuições de dose de radiação no volume de tratamento da mama esquerda irradiada com a técnica RTC-3D, referente ao caso 1 (LCCF).

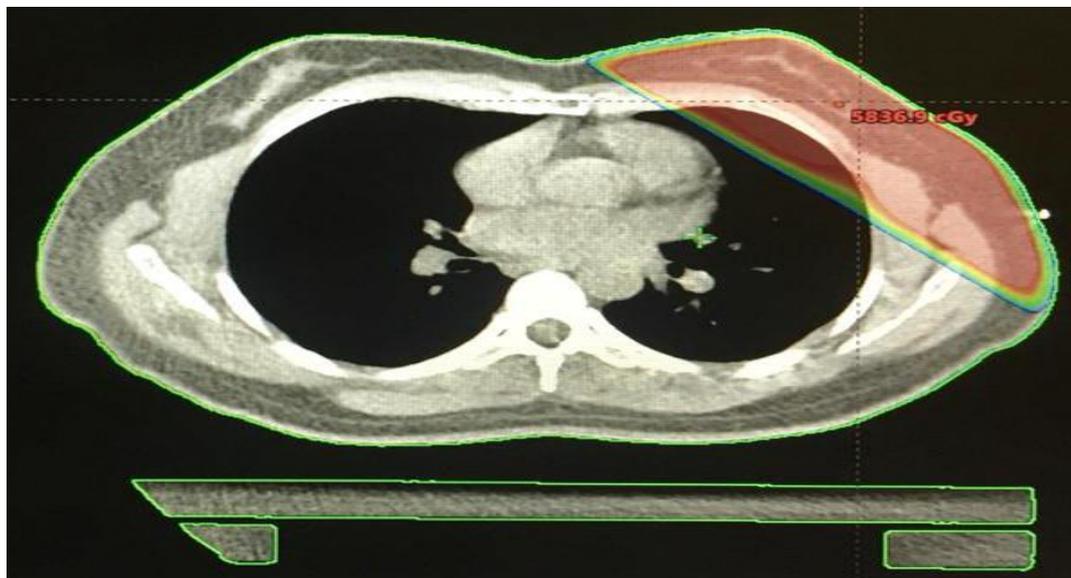


Figura 2 - Distribuição de dose de radiação no plano de tratamento – Caso 1

A Figura 3 apresenta o histograma dose-volume (DVH).

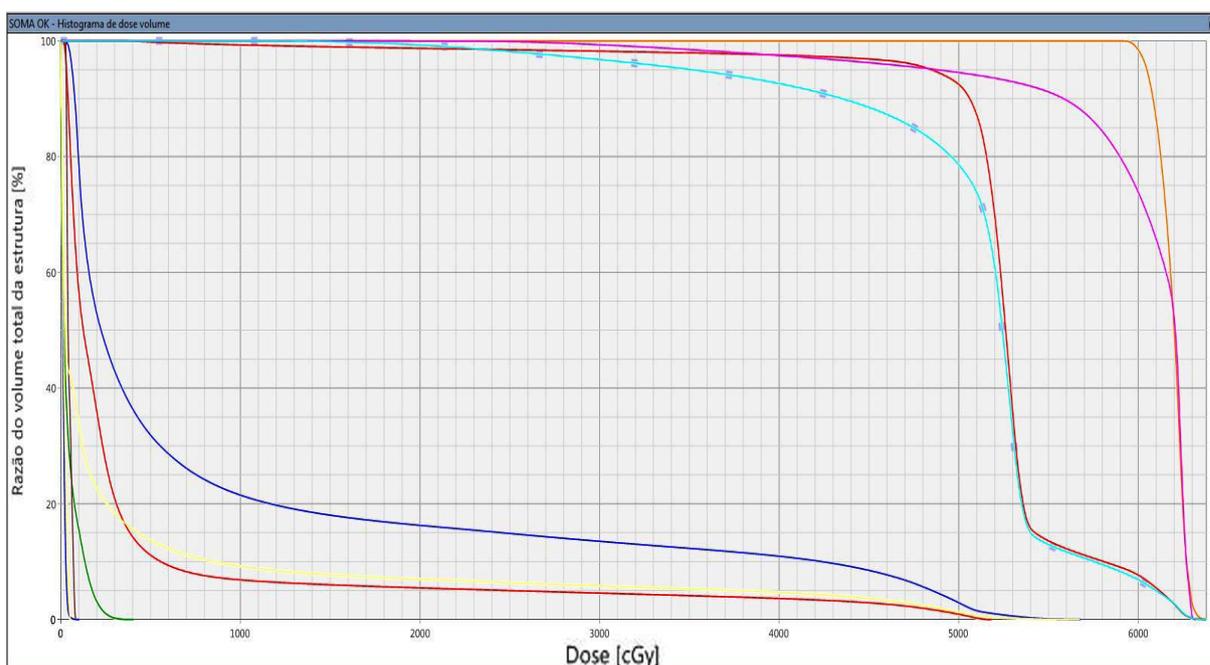


Figura 3 - Histograma Dose-Volume (DVH) - Caso 1

Na Figura 4 pode-se verificar o percentual volumétrico dos órgãos de riscos (OAR) circunvizinhos aos campos de radiação, bem como o volume de tratamento planejado (PTV) com as respectivas doses de radiação por eles recebidas.

Exibir DVH	Estrutura	Status de aprovação	Plano	Curso	Volume [cm <sup>3</sup> ]	Cob. de dose [%]	Cobert. da amostragem [%]	Dose mín [cGy]	Dose máx [cGy]	Dose média [cGy]	
<input type="checkbox"/>	BODY	Aprovado	SOMA OK	CI							
<input checked="" type="checkbox"/>	CTV_p	Aprovado	SOMA OK	CI	444.3	100.0	100.0	676.1	6378.6	5094.2	
<input checked="" type="checkbox"/>	Esophagus	Aprovado	SOMA OK	CI	21.9	100.0	100.1	24.7	87.1	46.5	
<input checked="" type="checkbox"/>	Heart	Aprovado	SOMA OK	CI	504.0	100.0	100.0	12.1	5185.8	405.0	
<input checked="" type="checkbox"/>	Lung_L	Aprovado	SOMA OK	CI	857.8	100.0	100.0	21.6	5680.6	946.0	
<input checked="" type="checkbox"/>	Lung_R	Aprovado	SOMA OK	CI	1145.8	100.0	100.0	0.0	104.4	13.5	
<input checked="" type="checkbox"/>	Lungs	Aprovado	SOMA OK	CI	2003.6	100.0	100.0	0.0	5680.6	412.7	
<input checked="" type="checkbox"/>	PTV_50Gy/25fr	Aprovado	SOMA OK	CI	483.2	100.0	100.0	325.0	6378.6	5242.1	
<input checked="" type="checkbox"/>	SpinalCord	Aprovado	SOMA OK	CI	40.9	100.0	100.1	0.0	55.5	18.1	
<input checked="" type="checkbox"/>	Breast_R	Aprovado	SOMA OK	CI	414.5	100.0	100.0	0.0	408.8	43.1	
<input checked="" type="checkbox"/>	PTV_10Gy/5f	Aprovado	SOMA OK	CI	18.5	100.0	100.0	5902.1	6378.6	6186.3	
<input checked="" type="checkbox"/>	CTV_10Gy/5fr	Aprovado	SOMA OK	CI	7.2	100.0	100.0	803.6	6324.3	5987.7	
ID do plano	Fracionamento	Dose/Fração	Número de frações	Dose total	Volume-Alvo	Ponto de referência primário [Volume]	Dose total no Ponto de Referência Primário [cGy]	Dose relativa no Ponto de Referência Primário [%]	Porcentagem prescrita [%]	Modo de normalização do plano	Valor de normalização do plano [%]
FASE 2 OK	F1	200.0	5	1000.0	PTV_10Gy/5f	PTV_10Gy/5f [PTV_10Gy/5f]	1000.0	90.0	90.0	Valor de normalização do plano: 100.00	100.0
FASE 1 OK	F1	200.0	25	5000.0	PTV_50Gy/25fr	PTV_50Gy/25fr [PTV_50Gy/25fr]	5000.0	99.0	99.0	100% no isocentro do campo Field 1	191.5

Figura 4 - Percentual volumétrico e dose de radiação nos OAR's e PTV - Caso 1

Para os casos tratados com a técnica RT-2D o planejamento radioterápico não é feito com as imagens de tomografia computadorizada, mas sim com a projeção bidimensional manual do contorno da região a ser tratada. Desta forma, não se tem informações da distribuição volumétrica da dose de radiação no volume de tratamento. As Figuras 5 e 6 ilustram os contornos mamários usados para planejamento radioterápico dos casos 3 e 9.

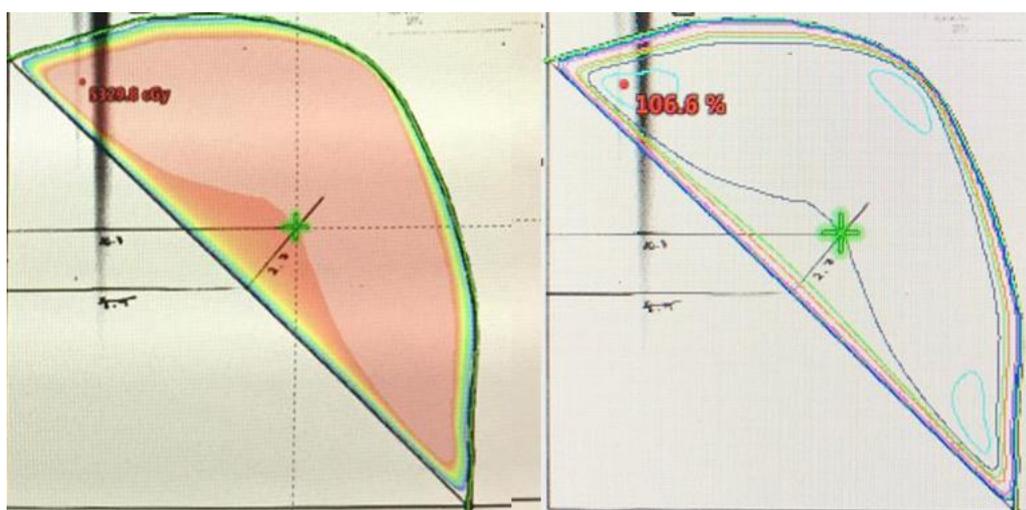


Figura 5 - Contornos mamários da área irradiada - Caso 3

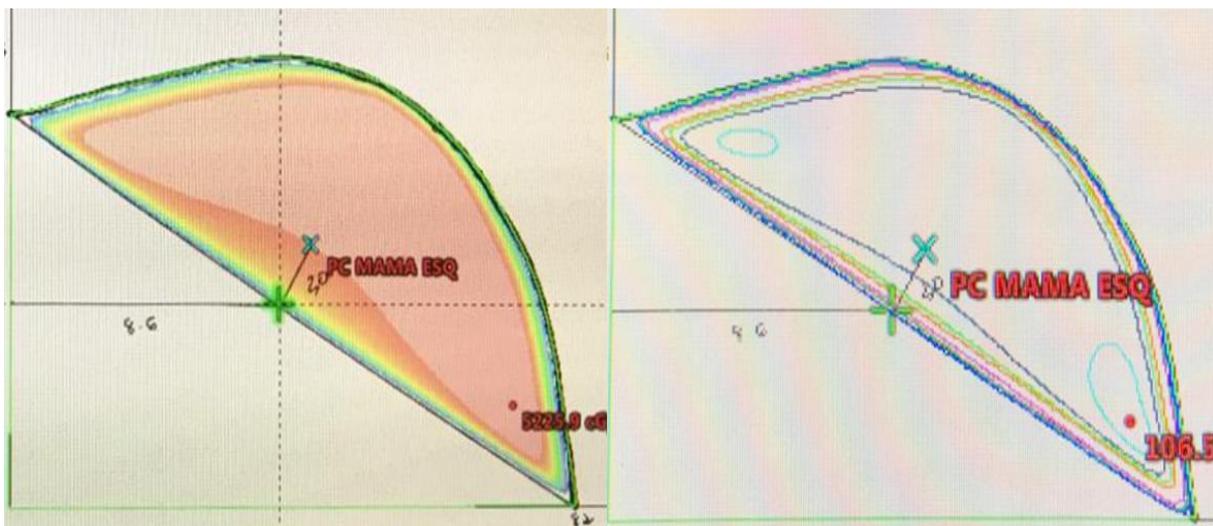


Figura 6 - Contornos mamários da área irradiada – Caso 9

## 5 DISCUSSÕES

O tamanho da amostra (quantidade de pacientes), analisada até o momento do trabalho, foi pequeno. Inicialmente, houve um atraso na liberação da pesquisa pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB). Além disto, a logística na realização dos procedimentos de RTC-3D exige um período de pelo menos seis meses entre o primeiro dia da consulta e a obtenção do resultado do exame de cintilografia miocárdica para a avaliação completa do estudo, o que limitou a quantidade de pacientes incluídas na pesquisa.

As pacientes estudadas são oriundas do Sistema Único de Saúde (SUS) e a pesquisa foi realizada em um serviço de radioterapia público. A maioria das pacientes residem fora do município de Jaú e possuem dificuldades para comparecerem na consulta de retorno e avaliação clínica pós tratamento. Algumas pacientes apresentaram radiodermite aguda e precisaram suspender o tratamento por período prolongado. Estes fatos explicam porque do total de 27 pacientes incluídas na pesquisa, somente as 11 primeiras pacientes conseguiram concluir as análises e até o encerramento da pesquisa a décima segunda paciente não havia conseguido fazer o teste.

## **6 CONCLUSÃO**

Os resultados apresentados mostram que para as técnicas radioterápicas realizadas neste estudo, quer sejam, RT-2D e RTC-3D para os casos clínicos analisados, conforme laudo dos exames de cintilografia miocárdica, não foi verificada alteração na função cardíaca com repercussão clínica nas pacientes submetidas à radioterapia.

Todavia, face a complexidade e relevância do estudo, é sugerida a continuidade da pesquisa para que se possa ter um mais razoável quantitativo de amostras que possa contar com pacientes de mais diversos estadiamentos clínicos.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ADÃO, R., *et al.* **Cardiotoxicidade associada à terapêutica oncológica: Mecanismos fisiopatológicos e estratégias de prevenção**. Revista Portuguesa de Cardiologia, v. 32, n. 5, p. 395–409, 2013. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.repc.2012.11.002>>.
- BITAR, C.S.; FONSECA, S.M.R. **Radioterapia e Cardiotoxicidade**. Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo 2017;27(4):274-7. 2017
- DESANTIS, C., *et al.* **Cancer Treatment and Survivorship Statistics , 2012**. CA: a cancer journal for clinicians, v. 62, n. 0, p. 220–241, 2012.
- FISHER, B., *et al.* **Twenty-Year Follow-up of a Randomized Trial Comparing Total Mastectomy, Lumpectomy, and Lumpectomy plus Irradiation for the Treatment of Invasive Breast Cancer**. New England Journal of Medicine, v. 347, n. 16, p. 1233–1241, 2002. Disponível em: <<http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa022152>>.
- HALPERIN, E., *et al.* **Perez and Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology**. 6. ed. [S.l: s.n.], 2013.
- INCA - INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Divisão de detecção precoce e apoio à organização rede. A mulher e o Câncer de mama no Brasil**. Rio de Janeiro-RJ, 2014.
- INCA - INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Estimativa 2018: Incidência de Câncer no Brasil**. Rio de Janeiro-RJ, 2017.
- MCGALE, P. *et al.* **Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: Meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials**. The Lancet, v. 383, n. 9935, p. 2127–2135, 2014. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60488-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60488-8)>.
- POGGI, M. M., *et al.* **Eighteen-year results in the treatment of early breast carcinoma with mastectomy versus breast conservation therapy: The National Cancer Institute randomized trial**. Cancer, v. 98, n. 4, p. 697–702, 2003.
- POROCK, D.; KRISTJANSON, L. **Skin reactions during radiotherapy for breast cancer: The use and impact of topical agents and dressings**. European Journal of Cancer Care, v. 8, n. 3, p. 143–153, 1999.
- SIOKA, C, *et al.* **Myocardial perfusion imaging with <sup>99m</sup>Tc - tetrofosmin SPECT in breast cancer patients that received postoperative radiotherapy: a case-control study**. Radiation Oncology. 6:151, 2011.
- SMELTZER, S.C.; BARE, B.G. **Brunner & Suddarth Tratado de Enfermagem Medico-Cirúrgica**. 10<sup>a</sup>. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016.

VIEIRA, A.C., *et al.* **Instruments of quantitative and qualitative evaluation of breast cancer treatments sequels.** Revista Brasileira de Mastologia, v. 26, n. 3, p. 126–132, 2016. Disponível em: <[http://www.rbmastologia.com.br/wp-content/uploads/2016/06/MAS\\_v26n3\\_126-132.pdf](http://www.rbmastologia.com.br/wp-content/uploads/2016/06/MAS_v26n3_126-132.pdf)>.

## APÊNDICE 1 - Ficha De Identificação Do Paciente

### IDENTIFICAÇÃO

Nome: \_\_\_\_\_

RGP: \_\_\_\_\_

<b>Idade:</b> 39 <b>DN:</b> 14/09/1978 <b>Cor:</b> ( X ) Branca ( ) Parda ( ) Amarela ( ) Outra		
<b>Estado Civil:</b> ( ) Solteira ( X ) Casada ( ) Divorciada ( ) Viúva ( ) Outra		
<b>Filhos:</b> ( X ) Sim ( ) Não <b>Amamentação:</b> ( X ) Sim ( ) Não    6 meses		
<b>Escolaridade:</b> ( ) Primário    ( ) Fundamental    ( ) Ensino médio ( X ) Ensino Superior    ( ) Analfabeta (Incompleto)		
<b>Tabagista:</b> ( X ) Não ( ) Sim, maço dia:    Há:    anos ( ) Ex-tabagista-maço/dia:    fumou por    anos/ cessou há    anos		
<b>Etilista:</b> ( X ) Não ( ) Sim- dose/dia:    Há    anos ( ) Ex-etilista-dose/dia:    usou por    anos/ cessou há    anos		
<b>Drogas ilícitas:</b> ( X ) Não ( ) Sim, qual:		
<b>Peso:</b> 66,4 Kg	<b>Altura:</b> 1,53 m	<b>IMC:</b> 28,37 Kg/m <sup>2</sup>
<b>Comorbidades:</b> ( ) DM    ( ) HAS    ( ) Cardiopatia ( ) Vascular    ( ) DPOC    ( ) Hiper/Hipotiroidismo ( ) Outros		
<b>Pele:</b> ( ) Psoríase    ( ) Dermatite de contato    ( ) Outras alergias ( ) Outras dermatoses    ( ) outros		
<b>MEDICAMENTO:</b>		
-----		



**APÊNDICE 3 - Termo De Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) Resolução  
466/2012**

CONVIDO, a Senhora/Senhorita para participar do Projeto de Pesquisa intitulado “Avaliação da Função Cardíaca em pacientes com Câncer de Mama esquerda que realizaram Radioterapia Adjuvante”, que será desenvolvido por mim, Ana Beatriz Paludetto de Oliveira, Médica Radio-Oncologista, com orientação dos profissionais Prof. Dr. Marco Antonio Rodrigues Fernandes, meu orientador, da Faculdade de Medicina de Botucatu –UNESP e Prof. Dr. Batista de Oliveira Junior, chefe do serviço de radioterapia do Hospital Amaral Carvalho de Jaú.

A radioterapia pode ter efeitos colaterais. Um desses efeitos é a possibilidade de dose de radiação no coração, podendo causar alterações no mesmo. O objetivo da pesquisa é diminuir esses efeitos colaterais com técnicas mais modernas (radioterapia 3D) comparadas com as técnicas que são usadas hoje em dia (radioterapia 2D).

Vamos avaliar a função cardíaca das pacientes com câncer de mama esquerda, que tem indicação do tratamento com radioterapia após o procedimento cirúrgico de remoção do tumor, para tanto, será necessário a realização de uma cintilografia miocárdica, que é um exame de imagem indolor, antes do início da radioterapia e uma nova cintilografia miocárdica 3 meses após o término das sessões de radioterapia. Para a realização do exame a paciente recebe uma picadinha de agulha para injetar o radiotraçador (radiofármaco) e poderá surgir uma manchinha roxa no local, e sentir uma sensação de calor, que desaparecerá bem rapidamente. Em casos raros, quando a paciente possuir doenças do miocárdio, poderá ter a sensação de enfarto durante o teste de esforço físico, realizado na esteira, sob a supervisão do cardiologista. Durante a realização das cintilografias as pacientes serão observadas quanto ao surgimento destes efeitos.

A sua inclusão no trabalho será feita através de sorteio, onde a senhora/senhorita ficará em um dos 2 grupos da pesquisa. A ocorrência dos riscos apontados é indiferente quanto à participação em qualquer um dos 2 diferentes grupos.

Solicito também seu consentimento para consultar o prontuário médico para coletar outras informações lá contidas sobre sua doença referentes a consultas feitas anteriormente pela Senhora/Senhorita.

Além disso, a Senhora/Senhorita responderá um questionário que levará uns 15 minutos de duração.

Seu benefício em participar será uma avaliação cardíaca, e acompanhamento médico durante todo o estudo e tratamento, além de promover benefícios para as futuras pacientes que necessitem do mesmo tratamento.

Fique ciente de que sua participação neste estudo é voluntária e que, mesmo após ter dado seu consentimento para participar da pesquisa, você poderá retirá-la a qualquer momento, sem qualquer prejuízo na continuidade do seu tratamento.

Este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido será elaborado em 2 vias de igual teor, sendo que 01 via será entregue a Senhora/Senhorita devidamente rubricada, e a outra via será arquivada e mantida pelos pesquisadores por um período de 5 anos após o término da pesquisa.

Qualquer dúvida adicional a Senhora/Senhorita poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa Local:

- Faculdade de Medicina de Botucatu - Telefones (14) 3880-1608 ou 3880-1609, que funciona de 2ª a 6ª feira, das 8.00 às 11.30 e das 14.00 às 17horas, na Chácara Butignolli s/nº em Rubião Júnior – Botucatu - São Paulo.

Centro Coparticipante:

- Hospital Amaral Carvalho: Rua Dona Silvéria, 150 – Chácara Braz Miraglia – Jaú – SP. Telefone: (014) 3602-1194. Contatos: Aurea: [cep.aurea@amaralcarvalho.org.br](mailto:cep.aurea@amaralcarvalho.org.br) / Elizete: [dds.elizate@amaralcarvalho.org.br](mailto:dds.elizate@amaralcarvalho.org.br)

Os dados de localização dos pesquisadores estão abaixo descrito.

Após terem sido sanadas todas minhas dúvidas a respeito deste estudo, CONCORDO EM PARTICIPAR de forma voluntária, estando ciente que todos os meus dados

estarão resguardados através do sigilo que os pesquisadores se comprometeram. Estou ciente que os resultados desse estudo poderão ser publicados em revistas científicas sem, no entanto, que minha identidade seja revelada.

Jaú, \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_.

---

Dra. Ana Beatriz Paludetto de Oliveira

---

Nome por Extenso da Participante

Contato da Participante \_\_\_\_\_ Assinatura \_\_\_\_\_

Pesquisadora

Nome: Dra. Ana Beatriz Paludetto de Oliveira

Endereço: Rua Dona Silvéria, 150. Caixa Postal, 1038. CEP: 17210-080 Jaú- SP.

Telefone: (14) 99848-9562

Email: biapaludetto@hotmail.com

Orientador

Nome: Prof. Dr. Marco Antonio Rodrigues Fernandes

Endereço: Av. Prof. Mário Rubens Guimarães Montenegro, s/n Bairro: UNESP –  
Campus de Botucatu Cep:18618687 - Botucatu, SP

Telefone: (14) 3811-6156

Email: marco@cetea.com.br

Responsável pelo setor de radioterapia do Hospital Amaral Carvalho

Nome: Prof. Dr. Batista de Oliveira Junior

Endereço: Rua Dona Silvéria, 150. Caixa Postal, 1038. CEP: 17210-080 Jaú- SP.

Telefone: (14) 3602-1260

Email: oliveirajunior124@gmail.com

**ANEXO 1 – Parecer de Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP)**