Ciência Animal Brasileira
Brazilian Animal Science

DOI: 10.1590/1809-6891v27e-83154P

e-ISSN 1809-6891
Medicina veterinária | Artigo científico

Análise eletrocardiográfica em camundongos (C57BL/6) inoculados com melanoma (B16F10)

[Electrocardiographic analysis in mice (C57BL/6) inoculated with melanoma (B16F10)]

Paulo Roberto Costa de Almeida[1], Luane Bosetto[1], Gabriela Ruva Fagundes[1], Amanda Eirin Cancela[2], Katia Sabrina Paludo[1], Felipe de Lara Janz[1], Eurico Cleto Ribeiro de Campos[1], Giovani Marino Favero[1]

1 Universidade Estadual de Ponta Grossa (UEPG), Ponta Grossa, Paraná, Brasil
2 Centro de Ensino Superior dos Campos Gerais (CESCAGE), Ponta Grossa, Paraná, Brasil
*autor correspondente: pauloroberto.vet95@hotmail.com

Recebido: 16 de junho de 2025. Aceito: 13 de abril de 2026. Publicado: 04 de maio de 2026.
Editor: Luiz Augusto B. Brito

Resumo: As células B16F10 são uma linhagem de melanoma murino caracterizada por alto potencial metastático e resistência a diversos tratamentos. Estudos indicam que o câncer pode causar alterações significativas no sistema de condução elétrica do coração. O objetivo deste estudo foi avaliar e comparar os traçados eletrocardiográficos em camundongos C57BL/6 utilizando um método de eletrocardiografia computadorizada não invasiva, comparando animais saudáveis e camundongos inoculados com células B16F10. Camundongos C57BL/6 foram utilizados e inoculados subcutaneamente com células B16F10, sendo divididos em um grupo controle e um grupo melanoma. Os animais foram monitorados ao longo de 21 dias, com medições eletrocardiográficas realizadas em intervalos de sete dias. Eletrodos não invasivos foram utilizados para analisar parâmetros como frequência cardíaca, amplitude e duração da onda P, complexo QRS e intervalos PR e RR. Foram observadas alterações na frequência cardíaca, bem como nos intervalos PR e RR e na amplitude e duração das ondas P e R, indicando possíveis disfunções na condução elétrica associadas ao melanoma. Esses achados sugerem que a inoculação de B16F10 pode ter impacto direto no sistema de condução elétrica cardíaco, possivelmente devido à liberação de citocinas inflamatórias ou a alterações no metabolismo cardíaco induzidas pelo tumor. A presença de alterações eletrocardiográficas em camundongos com melanoma reforça a hipótese de que o câncer pode afetar a função cardíaca. Esses resultados podem contribuir para uma melhor compreensão da relação entre a fisiopatologia do câncer e as doenças cardiovasculares, além de apoiar o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas voltadas à proteção da função cardíaca durante o tratamento do melanoma.

Palavras-chave: Câncer de pele; eletrocardiograma; *Mus musculus*; sistema cardiovascular.

Abstract: B16F10 cells are a murine melanoma cell line characterized by high metastatic potential and resistance to various treatments. Studies indicate that cancer can cause significant alterations in the heart's electrical conduction system. The aim of this study was to evaluate and compare electrocardiographic tracings in C57BL/6 mice using a non-invasive computerized electrocardiography method, comparing healthy animals and mice inoculated with B16F10 cells. C57BL/6 mice were used and subcutaneously inoculated with B16F10 cells, being divided into a control group and a melanoma

Copyright ©. Este é um artigo em acesso aberto distribuído nos termos da Creative Commons Attribution License que permite o uso irrestrito, a distribuição e reprodução em qualquer meio desde que o artigo original seja devidamente citado.

group. The animals were monitored over 21 days, with electrocardiographic measurements performed at seven-day intervals. Non-invasive electrodes were used to analyze parameters such as heart rate, amplitude and duration of the P wave, QRS complex, and PR and RR intervals. Changes in heart rate were observed, as well as alterations in PR and RR intervals and in the amplitude and duration of the P and R waves, indicating possible electrical conduction dysfunctions associated with melanoma. These findings suggest that B16F10 inoculation may have a direct impact on the heart's electrical conduction system, possibly due to the release of inflammatory cytokines or tumor-induced alterations in cardiac metabolism. The presence of electrocardiographic alterations in mice with melanoma reinforces the hypothesis that cancer can affect cardiac function. These results may contribute to a better understanding of the relationship between cancer pathophysiology and cardiovascular diseases and may support the development of new therapeutic strategies aimed at protecting cardiac function during melanoma treatment.

Keywords: Skin cancer; electrocardiogram; *Mus musculus*; cardiovascular system.

1. Introdução

O melanoma é uma doença potencialmente fatal e é considerado a forma mais agressiva de câncer de pele. É definido como um conjunto de células anormais capazes de proliferar e se disseminar por todo o organismo [1]. O melanoma é caracterizado por um processo patológico que ocorre na junção dermoepidérmica, onde a proliferação descontrolada de melanócitos leva à sua transformação em células atípicas, resultando em malignidade [2].

Diferentemente das infecções causadas por agentes externos, o câncer tem origem no próprio organismo. Nesse contexto, as células podem iniciar um processo neoplásico, transformando-se em entidades patológicas capazes de proliferação descontrolada e disseminação. Normalmente, as células contribuem para a homeostase do hospedeiro; no entanto, quando os mecanismos regulatórios falham, elas perdem a capacidade de responder aos sinais de crescimento e passam a proliferar de forma descontrolada. Esse comportamento patológico confere agressividade, permitindo metástase e invasão de múltiplos sistemas orgânicos [3].

A metástase é considerada um processo evolutivo do câncer. Estudos recentes a descrevem como uma progressão dinâmica na qual as células tumorais proliferam, adquirem potencial metastático e desenvolvem novas características fenotípicas de acordo com o seu microambiente. Esse processo envolve a disseminação de células cancerígenas do tumor primário para locais distantes por meio da circulação sanguínea ou linfática [4].

A progressão tumoral e a disseminação metastática estão intimamente associadas a alterações fisiológicas sistêmicas, incluindo respostas neuroendócrinas. As catecolaminas, hormônios liberados principalmente pelas glândulas adrenais, desempenham um papel central nesse processo. No melanoma e em sua interação com o sistema cardiovascular, as catecolaminas ativam o sistema nervoso simpático e regulam funções fisiológicas essenciais, como a frequência cardíaca, a broncodilatação e a mobilização de energia, preparando o organismo para a resposta de luta ou fuga. Evidências sugerem que esses mediadores podem contribuir para a progressão do câncer e induzir alterações significativas na função cardiovascular [5].

Estudos têm demonstrado que o microambiente tumoral do melanoma pode ser afetado pelas catecolaminas, que atuam por meio de receptores adrenérgicos expressos nas células tumorais. A ativação desses receptores pode promover diversas vias de sinalização intracelular que levam à proliferação celular, à angiogênese (formação de novos vasos sanguíneos) e à inibição da apoptose (morte celular programada). Além disso, a norepinefrina e a epinefrina

podem aumentar a expressão de moléculas pró-inflamatórias e de fatores de crescimento, como os fatores de crescimento endotelial vascular, que facilitam a invasão e a metástase das células de melanoma. Elas também influenciam o sistema cardiovascular, impactando a frequência cardíaca, a pressão arterial e o tônus vascular [6, 7].

A interação entre o melanoma e o sistema cardiovascular é parcialmente modulada pela liberação de catecolaminas. Pacientes com melanoma metastático frequentemente apresentam níveis elevados de estresse, o que leva a um aumento sustentado na liberação dessas substâncias. Esse aumento pode ter efeitos diretos prejudiciais sobre o sistema cardiovascular, agravando condições como hipertensão, arritmias e doenças cardíacas [8, 9].

Portanto, este estudo teve como objetivo avaliar e comparar os traçados eletrocardiográficos em 44 camundongos C57BL/6, utilizando um método de eletrocardiografia computadorizada não invasiva, tanto em animais saudáveis quanto em camundongos portadores de B16F10. Foram avaliadas as alterações elétricas, o ritmo e a frequência cardíaca, bem como a análise morfológica da amplitude (mV) e da duração (ms) da onda P, da duração do intervalo PR, da duração do complexo QRS, da amplitude da onda R e da duração do intervalo R-R em camundongos controle e portadores de melanoma.

2. Material e métodos

O estudo utilizou 44 camundongos C57BL/6 e foi aprovado pelo Comitê de Ética no Uso de Animais (CEUA) da Universidade Estadual de Ponta Grossa (UEPG), sob o protocolo nº 23.000041280-0. Todos os procedimentos seguiram as diretrizes internacionais para o uso de animais. O peso corporal foi mensurado em todos os animais utilizando uma balança digital de precisão ao longo de todo o período experimental. Os animais foram submetidos à eletrocardiografia não invasiva e divididos em dois grupos: um grupo controle e um grupo melanoma.

No grupo melanoma, os camundongos foram inoculados subcutaneamente com células tumorais B16F10, enquanto o grupo controle recebeu um placebo. Os animais foram avaliados no momento basal (dia 0) e, posteriormente, aos 7, 14 e 21 dias após a inoculação. Os camundongos foram avaliados em diferentes dias para monitorar a progressão da doença e a correlação do melanoma com o sistema de condução elétrica do coração, utilizando um eletrocardiógrafo veterinário. Foram selecionados 22 animais para compor o grupo melanoma e 22 animais para o grupo controle.

Para o experimento, foi utilizada a linhagem de melanoma murino B16F10, fornecida pelo Centro de Investigação Translacional em Oncologia do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP), vinculado à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP). O procedimento foi conduzido sob condições assépticas, utilizando uma cabine de fluxo laminar com lâmpada ultravioleta e materiais estéreis, a fim de minimizar o risco de contaminação cruzada e garantir o controle da linhagem estudada. As células foram cultivadas em meio RPMI-1640, suplementado com 10 % de soro fetal bovino (SFB). A cultura celular foi avaliada diariamente por meio de um microscópio invertido, e o meio de cultura foi substituído a cada três dias, sendo posteriormente reavaliado. Os frascos foram armazenados em incubadora a uma temperatura padrão de 37 °C, em atmosfera contendo 5 % de dióxido de carbono.

Os animais foram submetidos à administração subcutânea (SC) de células da linhagem B16F10 na região dorsal direita, utilizando uma seringa de 1 mL e uma agulha hipodérmica (13 x 0,3 mm). Cada camundongo foi inoculado com 0,1 mL contendo 5 × 10^4 células tumorais na região dorsal direita. Eles foram monitorados diariamente e, posteriormente, submetidos à avaliação eletrocardiográfica em intervalos pré-determinados (zero, sete, quatorze e vinte e um dias).

Os animais foram sedados com Midazolam na concentração de 1 mg/mL e na dose de 5 mg/kg, por via intraperitoneal (IP) [10], com o objetivo de reduzir o estresse dos camundongos durante a aquisição do exame eletrocardiográfico. Em ambos os grupos, os registros eletrocardiográficos foram realizados nas derivações DI, DII, DIII, aVR, aVL e aVF, utilizando um eletrocardiógrafo veterinário digital de 12 derivações (InPulse®), calibrado com velocidade de registro de 50 mm/s e sensibilidade de 10 mm/mV (N).

A coleta dos dados eletrocardiográficos foi realizada com os animais posicionados em decúbito ventral, utilizando eletrodos tipo "jacaré" colocados próximos às articulações úmero-radiais, acima do olécrano, sendo o eletrodo L (amarelo) no membro torácico esquerdo e o eletrodo R (vermelho) no membro torácico direito, e próximos às articulações fêmoro-tibiais, com o eletrodo F (verde) no membro pélvico esquerdo e o eletrodo N (preto) no membro pélvico direito. Essa configuração permitiu a captação simultânea de seis derivações (DI, DII, DIII, aVL, aVR e aVF) [11–13].

O exame eletrocardiográfico foi realizado por um período contínuo de três minutos para cada animal, com os camundongos posicionados em decúbito ventral. Os animais foram identificados e registrados em um banco de dados do software do equipamento eletrocardiográfico, que incluía a identificação do camundongo, espécie, data e horário de execução do traçado eletrocardiográfico. A análise dos dados foi realizada utilizando o software GraphPad Prism (versão 8.0.1). Os dados foram submetidos ao teste de normalidade de Shapiro-Wilk, seguido pela Análise de Variância (ANOVA), um método estatístico adequado para comparar médias entre grupos experimentais. Devido às diferenças estatísticas entre os grupos, foi aplicado o teste t de Student para determinar quais grupos diferiam significativamente entre si.

Adotou-se um nível de significância de 5 % ($P < 0,05$) em todas as análises, garantindo rigor na interpretação dos efeitos do grupo B16F10 em relação ao grupo controle. A pesquisa envolverá 44 camundongos, e esse tamanho amostral foi obtido com base no cálculo de determinação do tamanho da amostra, utilizando a fórmula:

$$n = \frac{\sigma^2 Z_\gamma^2}{\varepsilon^2}$$

Onde "n" corresponde ao tamanho da amostra, "σ^2" à variância desconhecida da população, "$z\gamma$" ao valor crítico associado ao nível de confiança desejado e "ε" ao erro máximo de amostragem [14].

3. Resultados

A análise histopatológica do tecido tumoral obtido de camundongos inoculados com B16F10 revelou uma densa proliferação de células neoplásicas organizadas em um padrão desordenado, sem uma organização arquitetural definida (Figura 1). O tumor foi composto predominantemente por células pleomórficas, com núcleos hipercromáticos, nucléolos proeminentes e citoplasma escasso a moderado, compatível com um fenótipo altamente agressivo. Foram observadas áreas sugestivas de necrose tumoral, caracterizadas por regiões de menor celularidade e presença de

detritos eosinofílicos. Além disso, foi identificada a presença de vasos sanguíneos congestos e áreas hemorrágicas focais no microambiente tumoral. Esses achados são consistentes com as características histopatológicas conhecidas do melanoma murino induzido por células B16F10 e reforçam a natureza agressiva e infiltrativa desse modelo tumoral.

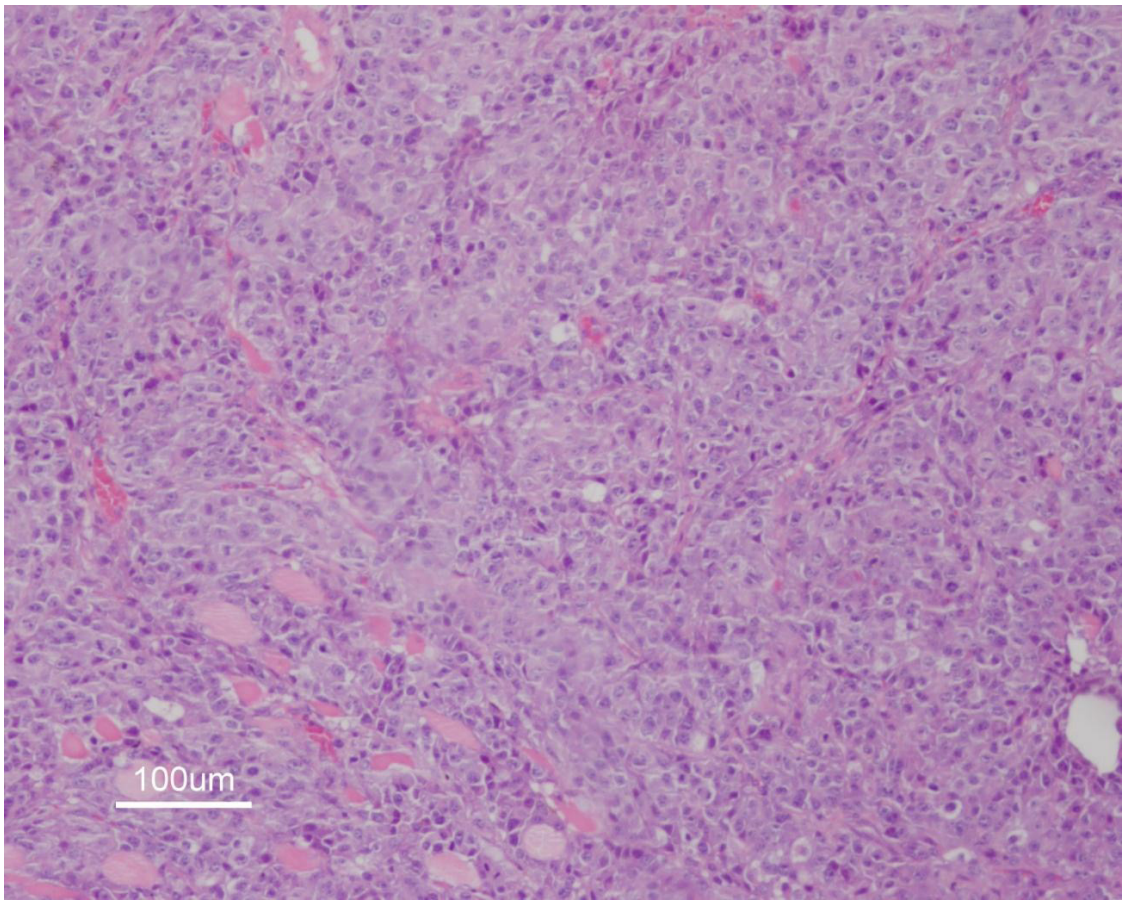

Figura 1. Características histopatológicas do tecido tumoral em camundongos C57BL/6 inoculados com células B16F10. A coloração por hematoxilina e eosina (H&E) demonstra uma densa proliferação de células neoplásicas pleomórficas, com núcleos hipercromáticos e arquitetura desorganizada. Podem ser observadas áreas sugestivas de necrose tumoral e hemorragia focal, além de vasos sanguíneos congestos no microambiente tumoral.

A avaliação eletrocardiográfica (ECG) é amplamente reconhecida como uma ferramenta essencial para a análise da atividade elétrica cardíaca, tanto em contextos clínicos quanto experimentais. No presente estudo, a análise eletrocardiográfica foi realizada nas derivações DI, DII, DIII, aVR, aVL e aVF, proporcionando uma caracterização detalhada da atividade elétrica cardíaca em camundongos dos grupos controle e B16F10. Os registros apresentaram-se livres de artefatos, reforçando a confiabilidade do método de eletrocardiografia não invasiva utilizado. No presente estudo, todos os camundongos do grupo controle apresentaram ritmo sinusal normal, sem evidências de bloqueio atrioventricular ou arritmias (Figura 2). Em contraste, os camundongos do grupo melanoma também apresentaram ritmo sinusal; no entanto, exibiram redução da frequência cardíaca, diminuição da amplitude e da duração da onda P e do complexo QRS, além de aumento do intervalo RR (Figura 3). As análises eletrocardiográficas foram realizadas na derivação DII para avaliação da amplitude e duração das ondas P e R, do intervalo PR, da duração do complexo QRS e do intervalo RR (Tabela 1).

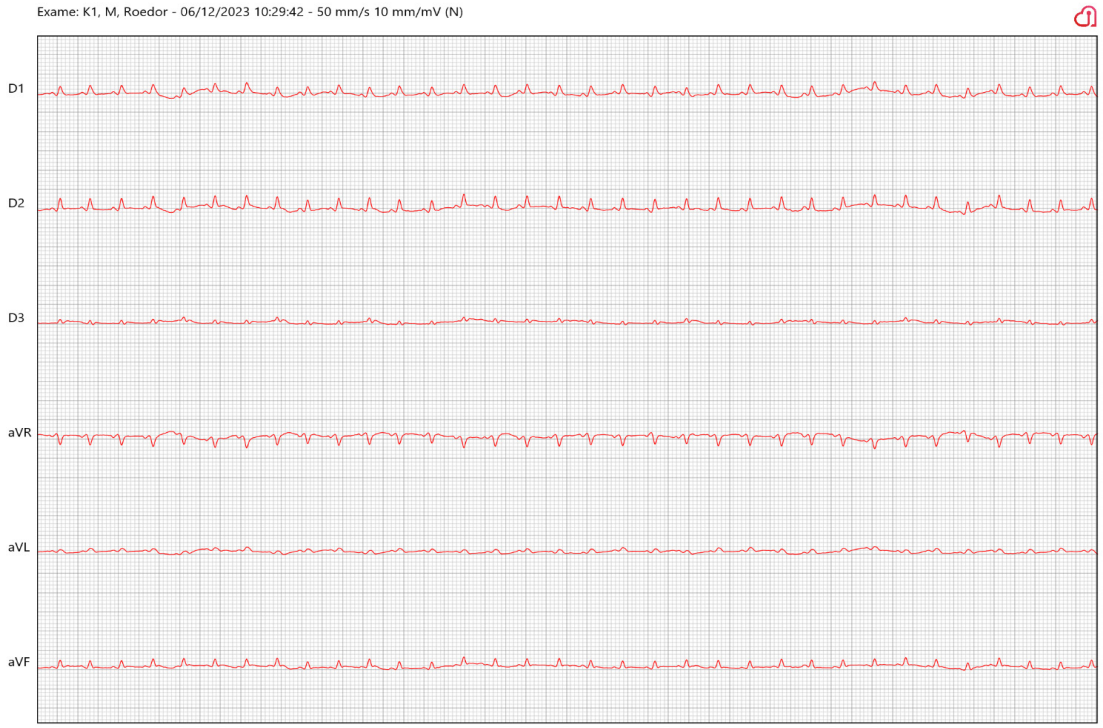

Figura 2. Registros obtidos nas derivações DI, DII, DIII, aVR, aVL e aVF mostram um ritmo sinusal regular, compatível com atividade elétrica cardíaca normal em animais saudáveis. Não foram observados bloqueios atrioventriculares nem eventos arrítmicos. O traçado foi registrado com velocidade de papel de 50 mm/s e sensibilidade de 10 mm/mV.

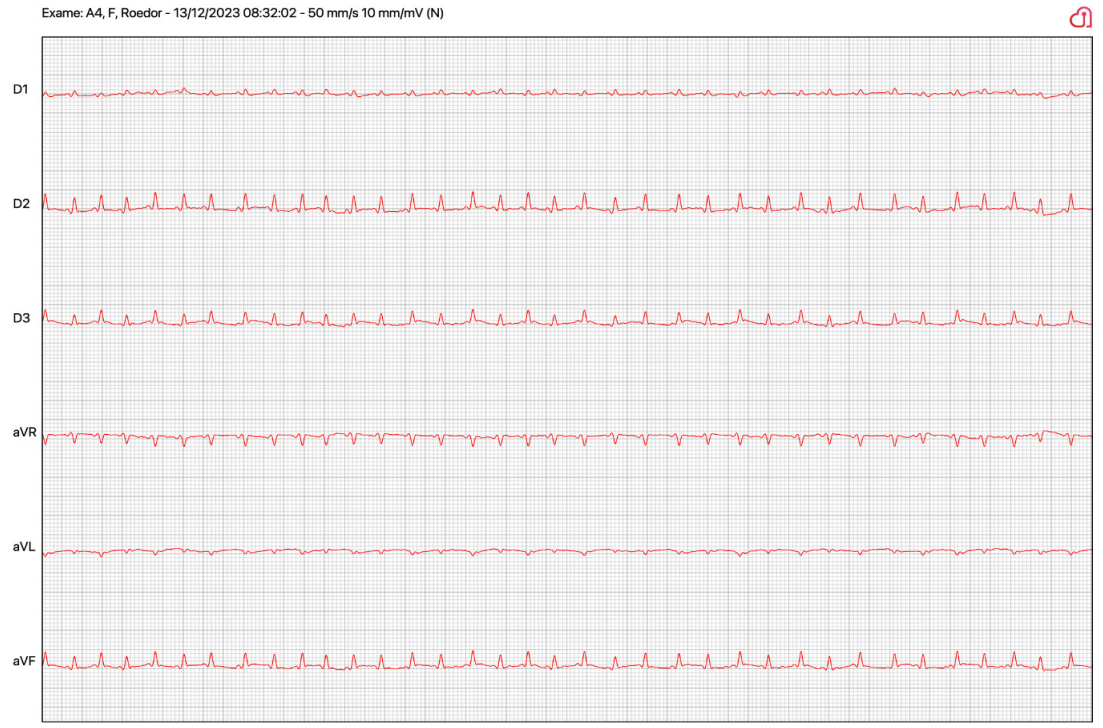

Figura 3. Registros obtidos nas derivações DI, DII, DIII, aVR, aVL e aVF mostram ritmo sinusal com alterações na atividade elétrica cardíaca, compatíveis com as alterações eletrocardiográficas observadas em animais portadores de melanoma. O traçado foi registrado com velocidade de papel de 50 mm/s e sensibilidade de 10 mm/mV.

Tabela 1. Dados eletrocardiográficos em camundongos C57BL/6.

PARÂMETROS ELETROCARDIOGRÁFICOS									
	CONTROLE				B16F10				P valor
Dia	**0**	**7**	**14**	**21**	**0**	**7**	**14**	**21**	
PESO (g)	19.46 ± 4.55 b	21.11 ± 3.66 ab	23.07 ± 2.80 a	23.07 ± 2.42 a	19.30 ± 3.82 a	17.64 ± 1.91 a	18.14 ± 1.60 a	18.63 ± 1.76 a	<0.05
FREQUÊNCIA CARDÍACA (bpm)	505 ± 43 a	512.5 ± 47 a	506.7 ± 40 a	501.2 ± 43 a	473.4 ± 56 a	482.5 ± 50 a	470.6 ± 36 a	482.8 ± 47 a	<0.05
ONDA P (ms)	24 ± 3 a	24 ± 3 a	25 ± 2 a	25 ± 1 a	24 ± 2.89 a	24 ± 3.12 a	22 ± 2.87 a	23 ± 2.43 a	<0.05
ONDA P (mv)	0.06 ± 0.02 b	0.08 ± 0.02 a	0.07 ± 0.02 ab	0.08 ± 0.01 a	0.05 ± 0.02 a	0.06 ± 0.0 a	0.06 ± 0.02 a	0.05 ± 0.01 a	<0.05
INTERVALO PR (ms)	37.3 ± 5.52 a	35.4 ± 1.60 a	36.5 ± 1.70 a	37.1 ± 2.38 a	37.7 ± 4 a	40.7 ± 6 a	38.6 ± 7 a	38.3 ± 6 a	<0.05
COMPLEXO QRS (ms)	27.3 ± 3 b	28.4 ± 2 ab	28.3 ± 1 ab	29 ± 1 a	31.6 ± 3 a	29.9 ± 4 ab	28.2 ± 3 b	28.8 ± 3 b	>0.05
ONDA R (mv)	0.20 ± 0.04 b	0.21 ± 0.04 ab	0.22 ±0.04 ab	0.24 ± 0.06 a	0.22 ± 0.08 a	0.21 ± 0.06 a	0.26 ± 0.08 a	0.25± 0.08 a	>0.05
INTERVALO R-R (ms)	122.7 ± 22.75 a	123.9 ± 21.51 a	125.6 ± 20.46 a	131.9 ± 19.65 a	144.8 ± 33.13 a	136.1 ± 28.23 a	152.7 ± 28.47 a	152.7 ± 31.39 a	<0.05

As médias seguidas pelas mesmas letras, dentro de cada grupo (controle e melanoma), correspondem aos dias de inoculação (0, 7, 14 e 21 dias) que não apresentaram diferença significativa, de acordo com o teste de Tukey (p > 0,05).

Por meio da análise de variância, não foram observadas alterações significativas dentro de cada grupo; entretanto, ao comparar os grupos Controle e Melanoma, foram identificadas mudanças em alguns parâmetros (Tabela 1). Ao longo do experimento, o grupo controle apresentou um aumento gradual do peso corporal nos diferentes momentos de avaliação (Figura 4), ao contrário do grupo B16F10, que apresentou redução do peso corporal com a progressão da doença. Por meio da Análise de Variância (ANOVA), observou-se que houve diferenças significativas no peso entre o grupo controle e o grupo B16F10, com nível de significância de $P < 0,05$. Em relação à frequência cardíaca, verificou-se que o grupo controle apresentou valores mais elevados em comparação ao grupo B16F10, com médias de 506 ± 4,57 batimentos por minuto (bpm) no grupo controle e 479 ± 6,95 bpm no grupo B16F10. Observou-se que os camundongos do grupo melanoma apresentaram frequência cardíaca abaixo dos valores de referência para a espécie, sendo classificados como bradicardia. Dessa forma, por meio da análise de variância ao longo de todo o período experimental, verificou-se que há diferença significativa entre os grupos controle e melanoma, com nível de significância de $P < 0,05$.

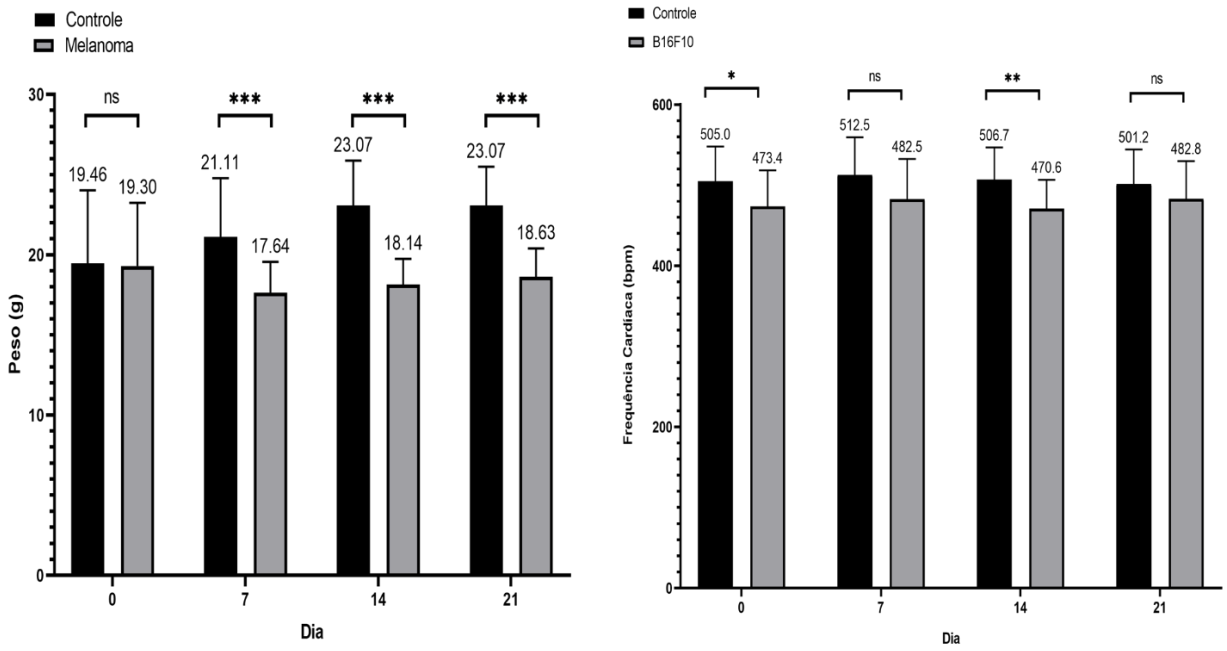

Figura 4. Gráfico demonstrativo do peso corporal e da frequência cardíaca para o grupo controle e o grupo melanoma. Os dados são apresentados como média ± desvio padrão. As diferenças estatísticas entre os grupos em cada ponto temporal foram avaliadas pelo teste t de Student. Os níveis de significância são indicados da seguinte forma: $p < 0,05$ (*), $p < 0,01$ (**), e $p < 0,001$ (***); ns = não significativo.

Não foram observadas alterações significativas na duração da onda P entre o grupo controle e o grupo B16F10. No entanto, foram identificadas mudanças significativas na amplitude da onda P e no intervalo PR, apresentando nível de significância de $P < 0,05$ na análise entre os grupos (Figura 5).

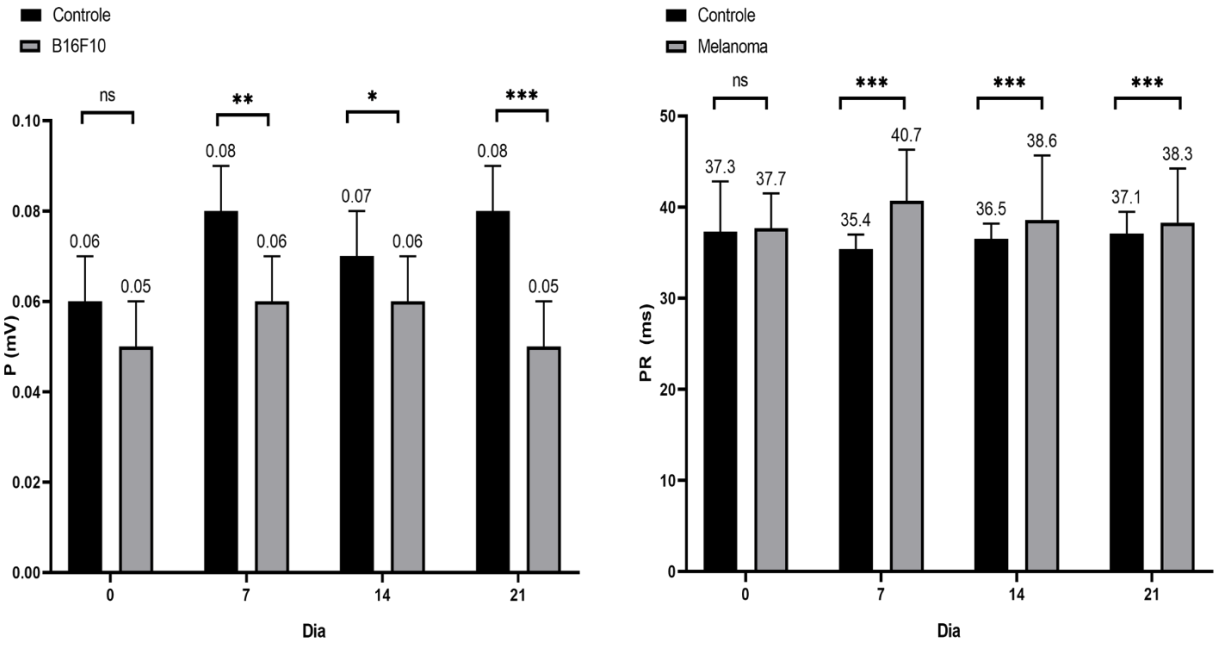

Figura 5.Gráfico demonstrativo da amplitude da onda P e da duração do intervalo PR para o grupo controle e o grupo melanoma. Os dados são apresentados como média ± desvio padrão. As diferenças estatísticas entre os grupos em cada ponto temporal foram avaliadas pelo teste t de Student. Os níveis de significância são indicados da seguinte forma: p < 0,05 (*), p < 0,01 (**), e p < 0,001 (***); ns = não significativo.

Não foram observadas alterações na amplitude do complexo QRS e na amplitude da onda R entre o grupo controle e o grupo B16F10. A amplitude da onda R apresentou um pico no décimo quarto dia em relação ao grupo controle (Figura 4), porém, de modo geral, não atingiu nível de significância de P < 0,05 entre os grupos. Em relação ao intervalo R-R, foram observadas diferenças desde a primeira análise, com aumento significativo ao longo do experimento, demonstrando alterações entre o grupo controle e o grupo B16F10 nos diferentes períodos analisados, de acordo com a análise de variância (ANOVA), com nível de significância de P < 0,05 (Figura 6).

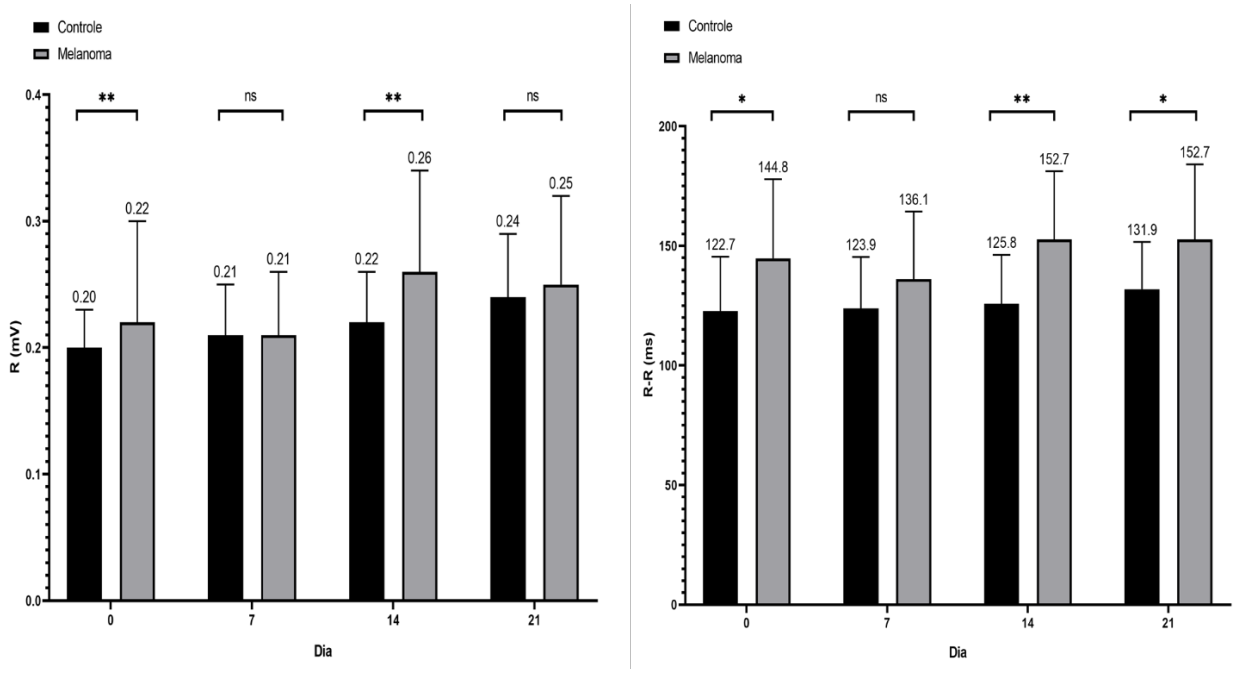

Figura 6. Gráfico demonstrativo da amplitude da onda R e do intervalo RR para o grupo controle e o grupo melanoma. Os dados são apresentados como média ± desvio padrão. As diferenças estatísticas entre os grupos em cada ponto temporal foram avaliadas pelo teste t de Student. Os níveis de significância são indicados da seguinte forma: p < 0,05 (*), p < 0,01 (**), e p < 0,001 (***); ns = não significativo.

Para explorar mais profundamente as relações entre as variáveis eletrocardiográficas, foi realizada uma análise de componentes principais (PCA). Conforme apresentado na Figura 7, os dois primeiros componentes explicaram uma proporção substancial da variância total (77,33 %). A análise demonstrou uma clara separação entre os grupos controle e melanoma, com os animais saudáveis associados a valores mais elevados de frequência cardíaca, enquanto os camundongos portadores de melanoma estiveram associados ao aumento dos intervalos RR, especialmente nos períodos mais tardios. Além disso, foram observadas fortes correlações entre as variáveis, incluindo uma associação positiva entre a frequência cardíaca e a amplitude da onda P, bem como entre o complexo QRS e o intervalo PR, enquanto o intervalo RR apresentou uma forte correlação negativa com a duração da onda P. Esses achados reforçam a ideia de que a progressão do melanoma é acompanhada por alterações coordenadas nos parâmetros eletrofisiológicos cardíacos, em vez de modificações isoladas. Ademais, a distribuição temporal observada na PCA sugere uma mudança progressiva na regulação autonômica e eletrofisiológica à medida que a doença avança, particularmente após 14 dias de desenvolvimento tumoral. Em conjunto, essa abordagem multivariada fortalece as evidências de que o melanoma exerce um efeito sistêmico sobre a função cardíaca, sustentando a hipótese de uma interação integrada entre o tumor e o sistema cardiovascular.

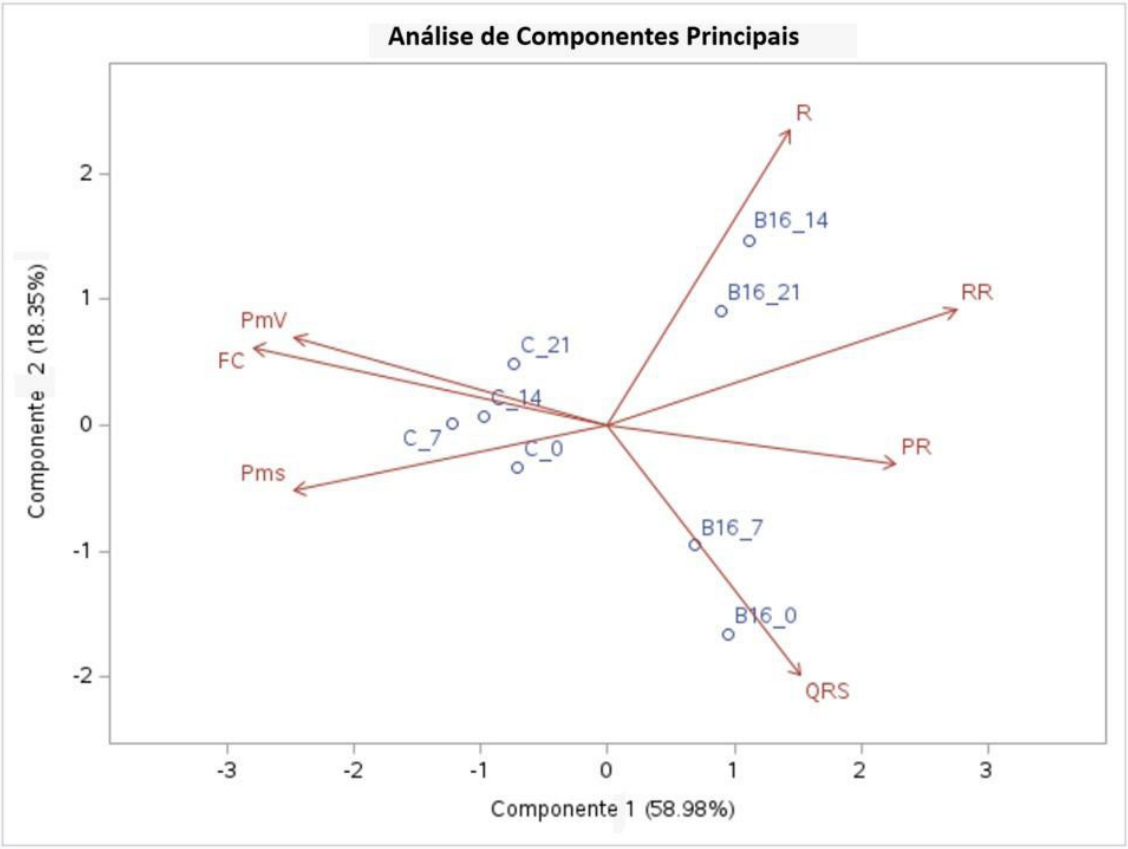

Figura 7. Análise de componentes principais (PCA) dos parâmetros eletrocardiográficos em camundongos B16F10, inoculados com células de melanoma 4T1 (B16) ou não inoculados (controle, C). As variáveis incluíram frequência cardíaca (FC), duração da onda P (P, ms), amplitude da onda P (P, mV), intervalo PR, duração do complexo QRS, amplitude da onda R e intervalo RR. Os dois primeiros componentes principais (PC1 e PC2) explicaram 77,33 % da variância total. O PC1 esteve principalmente associado à frequência cardíaca, enquanto o PC2 esteve associado ao intervalo RR. Os animais foram avaliados nos dias 0, 7, 14 e 21.

4. Discussão

A atrofia muscular é reconhecida como um fenômeno significativo na síndrome de caquexia associada ao câncer, caracterizada por uma perda progressiva de massa muscular esquelética que contribui substancialmente para a debilitação funcional dos pacientes. Embora melanomas em estágios iniciais frequentemente não estejam associados a perda de peso significativa, a disseminação metastática ou o crescimento de tumores sólidos no melanoma pode desencadear um estado de caquexia [15]. Nos estágios iniciais do melanoma, pode ser observada uma perda de peso progressiva; entretanto, até o dia 21, os animais não atingiram um estado de caquexia, apresentando estabilização do peso corporal. Essa perda de peso inicial pode estar relacionada à resposta pró-inflamatória e à consequente liberação de interleucinas inflamatórias em níveis elevados, fazendo com que os estágios iniciais da doença evoluam com redução do peso do animal. Em outras palavras, essas citocinas podem desencadear uma cascata de eventos inflamatórios sistêmicos que contribuem para a degradação muscular, supressão do apetite e desregulação do metabolismo energético, resultando em perda de peso [16].

O grupo de camundongos portadores de melanoma murino B16F10 apresentou valores de frequência cardíaca (FC) mais baixos em comparação ao grupo controle. Essa redução da frequência cardíaca pode estar relacionada a fatores associados ao estresse físico e emocional à medida que a doença progride. Pesquisas indicam que o aumento da frequência cardíaca não apenas eleva o risco de doenças cardiovasculares, mas também desempenha um papel significativo no prognóstico de pacientes com câncer [17,18]. Por outro lado, a redução da frequência cardíaca tem sido identificada como um fator protetor, aumentando a sobrevida [19]. O melanoma pode desencadear síndromes paraneoplásicas, que são efeitos indiretos do câncer decorrentes da liberação de citocinas, como interleucinas (IL-1 e IL-6), além da liberação de catecolaminas ou de respostas imunológicas anormais. Essas síndromes podem afetar o sistema nervoso autônomo, levando à predominância do tônus vagal (atividade parassimpática), reduzindo, assim, a frequência cardíaca [20]. Em modelos experimentais de melanoma, o crescimento tumoral está frequentemente associado a processos inflamatórios e a áreas de necrose tumoral, que podem estimular a liberação de mediadores pró-inflamatórios, como IL-6 e TNF-α. Essas alterações inflamatórias sistêmicas podem influenciar a função cardiovascular e a eletrofisiologia cardíaca. Além disso, o estresse fisiológico induzido pelo tumor pode promover o aumento da liberação de catecolaminas, contribuindo para alterações na frequência cardíaca e na condução elétrica [9,10].

A despolarização do átrio esquerdo é iniciada pela propagação de impulsos elétricos a partir do nó sinoatrial, gerando um potencial elétrico que induz a contração dos átrios. Em camundongos saudáveis, a despolarização ocorre de forma fisiológica, enquanto os camundongos acometidos por B16F10 apresentam alterações no sistema de condução elétrica do átrio esquerdo a partir do décimo quarto dia, gerando impulsos que comprometem a contração e a ejeção de sangue do átrio. Não há estudos que forneçam informações sobre a duração da onda P em pacientes acometidos por câncer de pele.

Existem poucos estudos demonstrando que o melanoma impacta a amplitude da onda P; no entanto, acredita-se que existam fatores capazes de desencadear alterações no sistema de condução elétrica do coração. Essas alterações podem estar relacionadas à liberação de catecolaminas, bem como à liberação de interleucinas e à presença de metástases de melanoma, que apresentam características clínicas importantes, afetando o nó sinoatrial e gerando alterações

elétricas que podem variar desde bradiarritmias até taquicardias. Esse fator elétrico também pode estar associado à invasão de células cancerígenas no átrio direito, causando sobrecarga e promovendo aumento da amplitude da mesma onda [20].

No presente estudo, foram observadas alterações no intervalo PR. Estudos relatam que alterações nesse intervalo estão associadas a distúrbios graves da condução elétrica, como bloqueios atrioventriculares, fibrilação atrial e aumento da incidência de infarto agudo do miocárdio [21]. Não foram encontrados relatos sobre aumento do intervalo PR em pacientes com melanoma. No entanto, em pacientes humanos com doença pericárdica maligna, já foram observadas alterações relacionadas a esse intervalo. Essa alteração é descrita como uma possível invasão direta do pericárdio por disseminação hematogênica ou linfangítica, apresentando características que afetam o sistema de repolarização atrial. Além disso, fatores associados a alterações nesse mesmo segmento também estão relacionados a terapias, incluindo o uso de quimioterapia e métodos de radiação, que podem modificar o sistema de condução cardíaca [22].

Em um contexto amplo, não há evidências que demonstrem que o melanoma cause alterações significativas na duração do complexo QRS. No entanto, a avaliação da amplitude da onda R indica um aumento em sua amplitude. A relação entre o aumento da onda R em humanos com melanoma pode ser multifatorial, não havendo uma explicação única ou definitiva. Algumas teorias e observações sugerem que a hipertrofia ventricular direita pode estar correlacionada com pacientes humanos portadores de melanoma. Isso poderia ocorrer como uma resposta compensatória à hipertensão pulmonar causada por metástases pulmonares do melanoma [23]. As metástases de melanoma podem provocar alterações estruturais no coração, afetando o padrão do eletrocardiograma, incluindo o aumento da onda R [24]. Estudos indicam que efeitos paraneoplásicos podem influenciar a atividade elétrica cardíaca devido à liberação de substâncias químicas produzidas pelo melanoma, bem como a alterações no sistema nervoso e à cardiomiopatia granulomatosa, que podem, consequentemente, levar a mudanças na amplitude da onda R [25]. No entanto, é importante destacar que o aumento da onda R em camundongos e em humanos com melanoma não é uma característica universalmente observada em todos os casos, embora tenha sido evidenciado no presente estudo.

A relação do intervalo RR em pacientes acometidos por melanoma não está bem documentada. Em estudos envolvendo pacientes com câncer de mama, foi observada uma redução do intervalo RR em comparação ao grupo controle da mesma doença. O sistema nervoso parassimpático (SNP) desempenha um papel crucial na regulação do sistema cardiovascular, promovendo a redução da frequência cardíaca e o aumento do intervalo RR [26]. A atividade do sistema nervoso parassimpático pode estar relacionada ao aumento da atividade do sistema nervoso simpático recorrente no câncer, bem como ao estresse associado à doença, que desencadeia respostas autonômicas capazes de influenciar a frequência cardíaca. É possível que, em situações de estresse crônico ou patológico, como no câncer, o aumento da atividade do sistema nervoso simpático leve a adaptações compensatórias do sistema nervoso parassimpático, que passa a atuar reduzindo a frequência cardíaca em indivíduos com câncer [27, 28].

5. Conclusão

Este estudo demonstra que a progressão do melanoma em camundongos C57BL/6 está associada a alterações eletrocardiográficas significativas, incluindo mudanças na frequência cardíaca e na condução elétrica cardíaca. Esses achados reforçam a interação entre o câncer e a função cardiovascular e destacam a importância do monitoramento cardíaco na oncologia

experimental. A compreensão dessas alterações pode contribuir para o desenvolvimento de estratégias mais eficazes para minimizar os riscos cardiovasculares durante a progressão do câncer e seu tratamento.

Declaração de conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Declaração de disponibilidade de dados

Os dados serão disponibilizados mediante solicitação ao autor correspondente.

Contribuições do autor

Conceitualização: Almeida, P.R.C.; Campos, E.C.R. e Favero, G.M. Curadoria de dados: Almeida, P.R.C. e Bosetto, L. Análise formal: Bosetto, L. e Almeida, P.R.C. Metodologia: Almeida, P.R.C.; Campos, E.C.R. e Favero, G.M. Supervisão: Campos, E.C.R. e Favero, G.M. Validação: Almeida, P.R.C.; Bosetto, L. e Paludo, K.S. Investigação: Almeida, P.R.C.; Fagundes, G.R. e Paludo, K.S. Redação (rascunho original): Almeida, P.R.C. e Janz, F.L. Redação (revisão e edição): Janz, F.L.; Cancela, A.E.; Campos, E.C.R. e Favero, G.M. Tradução: Cancela, A.E.

Declaração de uso de IA generativa

Os autores não utilizaram ferramentas ou tecnologias de inteligência artificial generativa na elaboração ou edição de qualquer parte deste manuscrito.

Referências

1. Ahmed B, Qadir MI, Ghafoor S. Malignant melanoma: skin cancer− diagnosis, prevention, and treatment. Crit Rev Eukaryot Gene Expr. 2020;30(4). https://doi.org/10.1615/CritRevEukaryotGeneExpr.2020028454

2. Filho AB, Campos ECR, Leal FRP de C. Oncologia Cutânea. 1st ed. Vol. 1. 2017. 113–122 p.

3. Rastrelli M, Tropea S, Rossi CR, Alaibac M. Melanoma: epidemiology, risk factors, pathogenesis, diagnosis and classification. In Vivo (Brooklyn). 2014;28(6):1005–11. Disponível em https://iv.iiarjournals.org/content/28/6/1005.long

4. Suhail Y, Cain MP, Vanaja K, Kurywchak PA, Levchenko A, Kalluri R. Systems biology of cancer metastasis. Cell Syst. 2019;9(2):109–27. https://doi.org/10.1016/j.cels.2019.07.003

5. Satendra M, De Jesus C, e Sá ALB, Rosário L, Rocha J, Castelo HB, et al. Reversible catecholamine-induced cardiomyopathy due to pheochromocytoma: case report. Revista Portuguesa de Cardiologia (English Edition). 2014;33(3):177-e1. https://doi.org/10.1016/j.repc.2013.09.011

6. Calvani M, Pelon F, Comito G, Taddei ML, Moretti S, Innocenti S, et al. Norepinephrine promotes tumor microenvironment reactivity through β3-adrenoreceptors during melanoma progression. Oncotarget. 2014;6(7):4615. https://doi.org/10.18632/oncotarget.2652

7. Bernabé DG. Catecholamines Mediate psychologic stress–induced cancer progression. Cancer Res. 2021;81(20):5144–6. https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-21-3077

8. Ozyuncu N, Sahin M, Altin T, Karaoguz R, Guldal M, Akyurek O. Cardiac metastasis of malignant melanoma: a rare cause of complete atrioventricular block. Europace. 2006;8(7):545–8. https://doi.org/10.1093/europace/eul058

9. Chang AL, Amin DR, Brummel KS, Shea MJ. Cardiac Metastatic Melanoma Causing Ventricular Arrhythmias Through Impaired Coronary Artery Vasodilation. Case Reports. 2023; 18:101914. https://doi.org/10.1016/j.jaccas.2023.101914

10. Jovita-Farias C, Follett ME, Dias-Junior BC, Serra YA, Kisaki ND, Barros-Santos T, et al. Individual differences in the effects of midazolam on anxiety-like behavior, learning, reward, and choice behavior in male mice. Front Psychiatry. 2023; 14:1122568. https://doi.org/10.3389/fpsyt.2023.1122568

11. Kim MJ, Lim JE, Oh B. Validation of non-invasive method for electrocardiogram recording in mouse using lead II. Biomedical Science Letters. 2015;21(3):135–43. https://doi.org/10.15616/BSL.2015.21.3.135

12. Botelho AFM, Joviano-Santos J V, Santos-Miranda A, Menezes-Filho JER, Soto-Blanco B, Cruz JS, et al. Non-invasive ECG recording and QT interval correction assessment in anesthetized rats and mice. Pesquisa Veterinária Brasileira. 2019;39(06):409–15. https://doi.org/10.1590/1678-6160-PVB-6029

13. Fitzsimons LA, Brewer VL, Forrester J, Moran AM, Tucker KL. Noninvasive electrocardiography in the perinatal mouse. JoVE (Journal of Visualized Experiments). 2020;(160):e61074. https://doi.org/10.3791/61074

14. Bussab W de O, Morettin PA. Estatística Básica. 6th ed. 2010. 288 p.

15. Voltarelli FA, Frajacomo FT, Padilha C de S, Testa MTJ, Cella PS, Ribeiro DF, et al. Syngeneic B16F10 melanoma causes cachexia and impaired skeletal muscle strength and locomotor activity in mice. Front Physiol. 2017; 8:715. https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00715

16. Malla J, Zahra A, Venugopal S, Selvamani TY, Shoukrie SI, Selvaraj R, et al. What role do inflammatory cytokines play in cancer cachexia? Cureus. 2022;14(7). https://doi.org/10.7759/cureus.26798

17. Schubert C, Lambertz M, Nelesen RA, Bardwell W, Choi JB, Dimsdale JE. Effects of stress on heart rate complexity—a comparison between short-term and chronic stress. Biol Psychol. 2009;80(3):325–32. https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2008.11.005

18. Ho JE, Larson MG, Ghorbani A, Cheng S, Coglianese EE, Vasan RS, et al. Longterm cardiovascular risks associated with an elevated heart rate: the Framingham Heart Study. J Am Heart Assoc. 2014;3(3): e000668. https://doi.org/10.1161/JAHA.113.000668

19. Pozuelo-Carrascosa DP, Cavero-Redondo I, Lee IM, Álvarez-Bueno C, Reina-Gutierrez S, Martínez-Vizcaíno V. Resting heart rate as a predictor of cancer mortality: a systematic review and meta-analysis. J Clin Med. 2021;10(7):1354. https://doi.org/10.3390/jcm10071354

20. Martí G, Galve E, Huguet J, Soler JS. Cardiac metastases of malignant melanoma mimicking sick sinus syndrome. Revista Española de Cardiología (English Edition). 2004;57(6):589–91. https://doi.org/10.1016/S1885-5857(06)60636-1

21. Lu MLR, Nwakile C, Bhalla V, De Venecia T, Shah M, Figueredo VM. Prognostic significance of abnormal P wave morphology and PR-segment displacement after ST-elevation myocardial infarction. Int J Cardiol. 2015; 197:216–21. https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.06.055

22. Ahluwalia M, O'Quinn R, Ky B, Callans D, Kucharczuk J, Carver JR. Persistent PR segment change in malignant pericardial disease. Cardio-Oncology. 2016; 2:1–5. https://doi.org/10.1186/s40959-016-0015-1

23. Pohl J, Mincu RI, Mrotzek SM, Hinrichs L, Michel L, Livingstone E, et al. ECG changes in melanoma patients undergoing cancer therapy—data from the ECoR registry. J Clin Med. 2020;9(7):2060. https://doi.org/10.3390/jcm9072060

24. Morais VD, Dalbem F, Borges K, Restelli V. Tumor em ventrículo direito em paciente com melanoma. Arq Bras Cardiol. 2008;91:e21–4. https://doi.org/10.1590/S0066-782X2008001500012

25. Kolominsky J, Poklepovic A, Syed A, Robila V, Rao K, Tchoukina I, et al. Granulomatous Cardiomyopathy Presenting As a Paraneoplastic Syndrome in Metastatic Melanoma. CJC Open. 2023;5(9):713–6. https://doi.org/10.1016/j.cjco.2023.07.003

26. Escutia-Reyes D, de Jesús Garduño-García J, Emilio-López-Chávez G, Gómez-Villanueva Á, Pliego-Carrillo AC, Soto-Piña AE, et al. Differences in heart rate variability and body composition in breast cancer survivors and women without cancer. Sci Rep. 2021;11(1):14460. https://doi.org/10.1038/s41598-021-93713-8

27. Jimenes DR, Muniz E, Sant'Ana DDEMG, Gomes CRDEG, Barbosa CP. Inervação cardíaca: um estudo de revisão com ênfase no plexo cardíaco. Revista Uningá. 2017;52(1). https://doi.org/10.46311/2318-0579.52.eUJ1380

28. Farah BQ. Heart rate variability as an indicator of cardiovascular risk in young individuals. Arquivos Brasileiros de Cardiologia. 2020; 115:59–60. https://doi.org/10.36660/abc.20200444