



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

LILIAN BELINASSO

RELAÇÃO DA RESPOSTA CELULAR PARA DETECÇÃO PRECOCE
DE CARDIOTOXICIDADE EM PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA.

CURITIBA

2025

LILIAN BELINASSO

RELAÇÃO DA RESPOSTA CELULAR PARA DETECÇÃO PRECOCE DE
CARDIOTOXICIDADE EM PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA.

Dissertação de Mestrado, do Programa de Pós-
graduação em Medicina Interna e Ciências da
Saúde, Setor de Ciências da Saúde,
Universidade Federal do Paraná.

Orientador: Prof. Dr. Emilton Lima Junior

CURITIBA

2025

B431

Belinaso, Lilian

Relação da resposta celular para detecção precoce de cardiotoxicidade em pacientes com câncer de mama [recurso eletrônico] / Lilian Belinaso. – Curitiba, 2025.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Paraná, Setor de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação Medicina Interna e Ciências da Saúde, 2025.

Orientador: Emilton Lima Junior.

Bibliografia: p. 31-35.

1. Neoplasias da mama. 2. Antraciclinas – toxicidade. 3. Antibióticos antineoplásicos – uso terapêutico. 4. Terapia neoadjuvante – efeitos adversos. 5. Doxorubicina – toxicidade. 6. Cardiotoxicidade. 7. Comunicação celular. 8. Biomarcadores. 9. Detecção precoce de câncer. 10. Pacientes. 11. Contagem de células sanguíneas. 12. Perfil de saúde. 13. Evolução clínica. 14. Estudo observacional. I. Universidade Federal do Paraná. II. Lima Junior, Emilton. III. Título.

NLMC: WG 470

Catálogo na fonte elaborada pelo Sistema de Bibliotecas da UFPR,
Biblioteca de Ciências da Saúde – SD, com os dados fornecidos pelo autor.
Bibliotecário: Francisco José Cordeiro CRB9/1734.



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO MEDICINA INTERNA E
CIÊNCIAS DA SAÚDE - 40001016012P1

ATA Nº36/2025

**ATA DE SESSÃO PÚBLICA DE DEFESA DE MESTRADO PARA A OBTENÇÃO DO
GRAU DE MESTRA EM MEDICINA INTERNA E CIÊNCIAS DA SAÚDE**

No dia oito de dezembro de dois mil e vinte e cinco às 08:00 horas, na sala Auditório DCM - 11º andar do CHC, Auditório DCM - 11º andar do CHC, foram instaladas as atividades pertinentes ao rito de defesa de dissertação da mestranda **LILIAN BELINASSO**, intitulada: **RELAÇÃO DA RESPOSTA CELULAR PARA DETECÇÃO PRECOCE DE CARDIOTOXICIDADE EM PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA**, sob orientação do Prof. Dr. **EMILTON LIMA JÚNIOR**. A Banca Examinadora, designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação MEDICINA INTERNA E CIÊNCIAS DA SAÚDE da Universidade Federal do Paraná, foi constituída pelos seguintes Membros: **EMILTON LIMA JÚNIOR** (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ), **MÁRIO TERUO SATO** (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ), **DALTON BERTOLIM PRÉCOMA** (PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO PARANÁ). A presidência iniciou os ritos definidos pelo Colegiado do Programa e, após exarados os pareceres dos membros do comitê examinador e da respectiva contra argumentação, ocorreu a leitura do parecer final da banca examinadora, que decidiu pela **APROVAÇÃO**. Este resultado deverá ser homologado pelo Colegiado do programa, mediante o atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca dentro dos prazos regimentais definidos pelo programa. A outorga de título de mestra está condicionada ao atendimento de todos os requisitos e prazos determinados no regimento do Programa de Pós-Graduação. Nada mais havendo a tratar a presidência deu por encerrada a sessão, da qual eu, **EMILTON LIMA JÚNIOR**, lavrei a presente ata, que vai assinada por mim e pelos demais membros da Comissão Examinadora.

Curitiba, 08 de Dezembro de 2025.

Assinatura Eletrônica

11/12/2025 15:06:12.0

EMILTON LIMA JÚNIOR

Presidente da Banca Examinadora

Assinatura Eletrônica

08/12/2025 15:20:16.0

MÁRIO TERUO SATO

Avaliador Interno (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Assinatura Eletrônica

17/12/2025 10:17:11.0

DALTON BERTOLIM PRÉCOMA

Avaliador Externo (PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO PARANÁ)

Rua General Carneiro, 181 - Prédio Central - 11º Andar - Curitiba - Paraná - Brasil
CEP 80060-150 - Tel: (41) 3360-7948 - E-mail: ppgmedicina@ufpr.br

Documento assinado eletronicamente de acordo com o disposto na legislação federal Decreto 8539 de 08 de outubro de 2015.

Gerado e autenticado pelo SIGA-UFPR, com a seguinte identificação única: 502534

Para autenticar este documento/assinatura, acesse <https://siga.ufpr.br/siga/visitante/autenticacaoassinaturas.jsp>
e insira o código 502534



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO MEDICINA INTERNA E
CIÊNCIAS DA SAÚDE - 40001016012P1

TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação MEDICINA INTERNA E CIÊNCIAS DA SAÚDE da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da dissertação de Mestrado de **LILIAN BELINASSO**, intitulada: **RELAÇÃO DA RESPOSTA CELULAR PARA DETECÇÃO PRECOCE DE CARDIOTOXICIDADE EM PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA**, sob orientação do Prof. Dr. EMILTON LIMA JUNIOR, que após terem inquirido a aluna e realizada a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua APROVAÇÃO no rito de defesa.

A outorga do título de mestra está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

Curitiba, 08 de Dezembro de 2025.

Assinatura Eletrônica

11/12/2025 15:06:12.0

EMILTON LIMA JUNIOR

Presidente da Banca Examinadora

Assinatura Eletrônica

08/12/2025 15:20:16.0

MARIO TERUO SATO

Avaliador Interno (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Assinatura Eletrônica

17/12/2025 10:17:11.0

DALTON BERTOLIM PRÉCOMA

Avaliador Externo (PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO PARANÁ)

RESUMO

Introdução: O câncer de mama é o câncer mais comum que afeta as mulheres no mundo. As antraciclinas são quimioterápicos comumente utilizados no tratamento destas pacientes. Seu uso clínico é limitado pela cardiotoxicidade que pode levar à insuficiência cardíaca. Doenças cardiovasculares e câncer estão relacionados com inflamação persistente. Parâmetros hematológicos periféricos podem ser biomarcadores importantes na detecção precoce da cardiotoxicidade em mulheres com estado inflamatório sistêmico. **Objetivo:** Correlacionar a resposta celular com detecção precoce de cardiotoxicidade em pacientes com câncer de mama. Avaliar a relação de neutrófilos, monócitos, linfócitos e plaquetas no sangue com a cardiotoxicidade em mulheres com câncer de mama. Analisar o perfil clínico de pacientes com câncer de mama. Relacionar a dose de Antraciclina capaz de gerar cardiotoxicidade. Correlacionar cardiotoxicidade com resposta ao tratamento e evolução clínica das pacientes. **Métodos:** Análise retrospectiva, observacional e descritiva de prontuários e banco de dados do Setor de Oncologia de um Hospital Terciário da Região Metropolitana de Curitiba/PR. Foram analisados o hemograma e a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) das pacientes com diagnóstico de câncer de mama que foram submetidas à tratamento com quimioterapia neoadjuvante com doxorrubicina, seguida de cirurgia, quimioterapia adjuvante e radioterapia. **Resultados:** A maioria das pacientes (61%) respondeu ao tratamento com doxorrubicina, sem comprometimento cardíaco precoce, mesmo utilizando doses altas de doxorrubicina ($p=0,0001$). Porém 24,8% das mulheres evoluíram com queda da FEVE, com doses moderadas de doxorrubicina. Houve associações da relação neutrófilo/linfócito e do índice imuno-inflamatório sistêmico com a evolução clínica das pacientes ($p=0,0189$). Porém, não foi possível correlacionar presença de cardiotoxicidade precoce com as relações celulares das pacientes com câncer de mama. **Conclusão:** A investigação da cardiotoxicidade precoce por meio de relações celulares do sangue periférico em mulheres com câncer de mama ainda é desconhecido e precisa ser mais explorado.

Palavras-chave: câncer de mama; cardiotoxicidade; relações celulares; índice imuno-inflamatório sistêmico.

ABSTRACT

Introduction: Breast cancer is the most common cancer affecting women worldwide. Anthracyclines are chemotherapeutics commonly used in the treatment of these patients. Their clinical use is limited by cardiotoxicity, which can lead to heart failure. Cardiovascular disease and cancer are associated with persistent inflammation. Peripheral hematologic parameters may be important biomarkers for the early detection of cardiotoxicity in women with systemic inflammatory conditions.

Objective: To correlate cellular response with early detection of cardiotoxicity in breast cancer patients. To evaluate the relationship between blood cells and cardiotoxicity in women with breast cancer. To analyze the clinical profile of breast cancer patients. To relate the anthracycline dose capable of generating cardiotoxicity. To correlate cardiotoxicity with treatment response and clinical outcome of patients.

Methods: Retrospective, observational, and descriptive analysis of medical records and a database from the Oncology Department. The complete blood count and left ventricular ejection fraction (LVEF) of patients diagnosed with breast cancer who underwent neoadjuvant chemotherapy with doxorubicin, followed by surgery, adjuvant chemotherapy, and radiotherapy, were analyzed.

Results: Most patients (61%) responded to doxorubicin treatment, without early cardiac impairment, even with high doses of doxorubicin ($p= 0.0001$). However, 24.8% of women developed a decrease in LVEF with moderate doses of doxorubicin. There were associations between the neutrophil/lymphocyte ratio and the systemic immunoinflammatory index with the clinical evolution of the patients ($p= 0,0189$). However, it was not possible to correlate the presence of early cardiotoxicity with the cellular relationships of the breast cancer patients.

Conclusion: The investigation of early cardiotoxicity through peripheral blood cellular relationships in women with breast cancer remains unknown and requires further exploration.

Keywords: breast cancer; cardiotoxicity; cellular relationships; systemic immunoinflammatory index.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

CAL – Contagem absoluta de linfócitos

DCV – Doenças cardiovasculares

DM – Diabetes mellitus

FEVE – Fração de ejeção do ventrículo esquerdo

HAS – Hipertensão arterial sistêmica

IC – Insuficiência cardíaca

IIS – Índice Imuno-inflamatório sistêmico

MUGA – Cintilografia sincronizada das câmaras cardíacas

RLM – Relação linfócito-monócito

RNL – Relação neutrófilo-linfócito

RPL – Relação plaqueta-linfócito

SUMÁRIO

| | |
|------------------------------|----|
| 1 INTRODUÇÃO | 08 |
| 2 OBJETIVOS | 11 |
| 2.1 Objetivo geral | 11 |
| 2.2 Objetivos específicos | 11 |
| 3 MATERIAL E MÉTODOS | 11 |
| 3.1 DESENHO DO ESTUDO | 11 |
| 3.2 COLETA DE DADOS | 12 |
| 3.3 RELAÇÕES CELULARES E IIS | 12 |
| 3.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA | 13 |
| 4 RESULTADOS | 14 |
| 5 DISCUSSÃO | 26 |
| 6 CONCLUSÃO | 30 |
| 7 REFERÊNCIAS | 31 |

1 INTRODUÇÃO

O câncer de mama é o câncer mais comum que afeta as mulheres no mundo, cerca de 2,3 milhões de casos novos foram estimados para o ano de 2020, o que representa cerca de 24,5% de todos os tipos de neoplasias diagnosticadas nas mulheres no mundo. Para o Brasil, foram estimados 73.610 casos novos de câncer de mama em 2023 [1]. Atualmente, doenças cardiovasculares (DCV) e câncer são as principais causas de mortalidade em todo o mundo e no Brasil [2].

Com o envelhecimento da população, doenças cardiovasculares e câncer são comorbidades cada vez mais frequentes em decorrência de avanços na detecção precoce e terapêutica oncológica, que resultaram tanto na melhora da qualidade de vida como no aumento exponencial da sobrevida dos pacientes [2]. Por outro lado, o aumento da sobrevida permitiu observar o surgimento de efeitos colaterais da terapia anticancerígena e aumentou a morbimortalidade por outras causas [3].

Cardio-oncologia é o campo da ciência voltado para o diagnóstico precoce e o manejo adequado de DCV em pacientes com diagnóstico atual ou pregresso de câncer. A cardio-oncologia ocupa-se ainda da análise do risco cardiovascular frente ao diagnóstico oncológico, assim como das necessidades do paciente antes e durante o tratamento, além de acompanhá-lo mesmo após sua cura [2].

A quimioterapia convencional e as terapias direcionadas estão associadas a um risco aumentado de danos cardíacos, incluindo disfunção ventricular esquerda e insuficiência cardíaca (IC), isquemia vasoespástica e tromboembólica, bem como distúrbios do ritmo. As drogas empregadas há anos no tratamento do câncer de mama (antraciclinas e trastuzumabe) são frequentemente associadas ao desenvolvimento de cardiotoxicidade [3].

A apresentação clínica mais comum da cardiotoxicidade é a insuficiência cardíaca. Acredita-se que a quimioterapia com antraciclina cause lesão de cardiomiócitos por meio de um aumento no estresse oxidativo, potencialmente intermediada pela inibição da topoisomerase-2 beta [4].

O desenvolvimento de cardiotoxicidade, mesmo que assintomática, não só afeta negativamente o prognóstico do paciente, mas também limita as possibilidades terapêuticas em oncologia [3].

Pacientes tratados com antraciclinas são cinco vezes mais propensos a ter redução da fração de ejeção do ventrículo esquerdo e/ou desenvolver IC em

comparação com aqueles tratados com outros quimioterápicos não antracíclicos. Idade acima de 60 anos, radioterapia associada, hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes mellitus (DM) e dislipidemia também têm sido associados à maior risco de cardiotoxicidade. Alguns pacientes podem tolerar altas doses sem cardiotoxicidade, enquanto outros a desenvolvem mesmo com baixas doses [5].

A avaliação cardíaca desempenha um papel crítico na tomada de decisões clínicas durante o processo de câncer. Exames de imagem facilitam o diagnóstico precoce e propiciam o tratamento da toxicidade cardiovascular relacionada à terapia do câncer precocemente. Ecocardiograma, ressonância cardíaca e cintilografia sincronizada das câmaras cardíacas (MUGA) são métodos usados para monitorar a cardiotoxicidade induzida por antraciclina [6].

A frequência do monitoramento por imagem cardíaca durante a terapia deve ser adaptada de acordo com o risco basal estimado e a manifestação esperada do quimioterápico. A técnica de imagem cardíaca usada deve ser baseada na experiência e disponibilidade local, e a mesma modalidade de imagem é recomendada durante todo o tratamento para diminuir a variabilidade entre as técnicas. Exames de imagem cardíaca devem ser realizados a qualquer momento se os pacientes recebendo terapias cardiotóxicas apresentarem novos sintomas cardíacos [7].

Recentemente, o papel da inflamação na progressão de doenças cardiovasculares tem atraído atenção significativa. A inflamação subclínica persistente está associada a várias comorbidades, incluindo doenças cardiovasculares e câncer. Estudos recentes relatam que a inflamação crônica está intimamente associada à ocorrência e desenvolvimento de câncer [8, 9].

A avaliação das células sanguíneas e seu monitoramento também desempenha um papel importante nas decisões clínicas durante o processo de câncer. Células inflamatórias e mediadores no microambiente tumoral contribuem para a progressão do câncer. Estudos têm demonstrado os impactos do processo inflamatório na tumorigênese do câncer de mama, desde o início, progressão, metástases e resistência ao tratamento [10,11]. Parâmetros hematológicos periféricos, como a relação neutrófilo-linfócito (RNL), relação plaqueta-linfócito (RPL) e contagem absoluta de linfócitos (CAL), estão associados ao prognóstico em pacientes com câncer de mama [12, 13, 14]. Contagens de células sanguíneas e as proporções entre elas podem ser usadas como biomarcadores preditivos em vários

tipos de câncer, incluindo o câncer de mama [14].

Pesquisas recentes descobriram que relação linfócito-monócito (RLM), RPL e RNL têm alto valor clínico no prognóstico de vários tumores, como câncer de pulmão, câncer gástrico, câncer colorretal e câncer de mama [13, 14, 15].

O sistema imune-inflamatório também desempenha um papel fundamental em todos os estágios de danos à parede vascular, ruptura de placa aterosclerótica e remodelamento adverso na doença cardiovascular [16, 17].

Estudos demonstraram que indicadores como RNL, RPL e um índice recentemente introduzido, o índice de inflamação imunológica sistêmica, calculado como (neutrófilos X plaquetas)/ linfócitos, podem efetivamente prever o prognóstico da doença cardiovascular por meio da combinação dos tipos de células acima mencionados [16,17].

O índice imuno-inflamatório sistêmico (IIS) representa um indicador eficaz do equilíbrio entre a inflamação do e o estado imunológico do indivíduo, funcionando como fator prognóstico independente para uma variedade de comorbidades, incluindo neoplasias e doenças cardiovasculares [16, 17, 18, 19].

Portanto, a avaliação da contagem de células sanguíneas circulantes como preditor da evolução da paciente com câncer de mama é de grande interesse e poderia fornecer informações adicionais inclusive à resposta inflamatória do músculo cardíaco.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL:

Correlacionar a resposta celular com detecção precoce de cardiotoxicidade em pacientes com câncer de mama.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- a) Avaliar a relação de neutrófilos, monócitos, linfócitos, hemoglobina e plaquetas no sangue com a cardiotoxicidade em mulheres com câncer de mama.
- b) Analisar o perfil clínico de pacientes com câncer de mama.
- c) Relacionar a dose de Antraciclina capaz de gerar cardiotoxicidade.
- d) Correlacionar cardiotoxicidade com resposta ao tratamento.

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 DESENHO DO ESTUDO

Após aprovação pelo Comitê de Ética e Pesquisa da instituição, sob o número CAAE: 74453223.7.0000.5226, realizou-se uma análise retrospectiva de prontuários, do Serviço de Oncologia de um Hospital terciário de ensino da Região Metropolitana de Curitiba/PR, no período de 1º de janeiro de 2019 a dezembro de 2022.

Os critérios de inclusão do estudo foram prontuários de mulheres entre 30 e 65 anos, com diagnóstico de câncer de mama, submetidas à tratamento com quimioterapia neoadjuvante com doxorrubicina, seguida de cirurgia, quimioterapia adjuvante e radioterapia.

Pacientes com detecção de metástase durante o tratamento foram excluídas do estudo.

As pacientes (n= 105) foram divididas em 3 grupos: (1) Pacientes que responderam ao tratamento com doxorubicina, sem cardiotoxicidade (n = 65); (2) Pacientes que responderam ao tratamento com doxorubicina, porém com cardiotoxicidade (n = 24), e (3) pacientes que não responderam ao tratamento e não apresentaram cardiotoxicidade (n= 16).

Durante o monitoramento e após o tratamento oncológico, considerou-se cardiotoxicidade a queda da FEVE > 10% (em relação aos valores pré-tratamento) para menos de 50%, conforme Sociedade Brasileira de Cardiologia.

A resposta ao tratamento quimioterápico foi definida pelo exame de patologia da peça cirúrgica e/ou exame físico da paciente documentado no prontuário.

3.2 COLETA DE DADOS

Foram coletados dos prontuários médicos dados demográficos (idade, índice de massa corpórea), presença de tabagismo, comorbidades (hipertensão arterial sistêmica e diabetes), hemograma completo, exames de imagem (MUGA, Ecocardiograma transtorácico e Cintilografia de perfusão miocárdica) e evolução clínica do paciente.

Foram analisados o hemograma de todas as pacientes antes do início do tratamento. A fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) foi monitorada de rotina pelo MUGA em três períodos: antes do início do tratamento, após três e seis ciclos de doxorubicina. Exames cardíacos adicionais, como eletrocardiograma, ecocardiograma com Strain, cintilografia de perfusão miocárdica ou novo MUGA foram solicitados conforme avaliação clínica do paciente.

3.3 RELAÇÕES CELULARES E ÍNDICE DE IMUNOINFLAMAÇÃO SISTÊMICA (IIS)

As contagens de hemoglobina, leucócitos e plaquetas foram obtidas do hemograma completo pré-procedimento. As relações neutrófilos/ linfócitos (RNL);

plaquetas/ linfócitos (RPL) e linfócitos/ monócitos (RLM) foram analisadas.

O Índice Imuno-inflamatório Sistêmico (IIS) foi calculado usando a fórmula: $IIS = (\text{Contagem de neutrófilos} \times \text{Contagem de plaquetas}) / \text{Contagem de linfócitos}$.

3.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram organizados em tabelas descritivas contendo principalmente frequências absolutas, relativas (proporções em forma de porcentagem), medidas de tendencia central (média e mediana), medidas de posição como os quartis, medidas de dispersão (desvio padrão, desvio quartílico) e estimativas de média e de proporção em forma de intervalos com 95% de confiança.

Para verificar a normalidade dos dados com relação a variáveis quantitativas foi utilizado o Teste de Shapiro Wilk. Por conseguinte, para qualquer teste de Normalidade quando $P > 0,05$ então aceita-se a hipótese nula que afirma que a distribuição de dados na qual se está testando, é considerada normal.

Para a associação (ou comparação) entre os resultados das variáveis foi utilizado o Teste F de Análise de Variância, Teste de Kruskal Wallis, Teste t de Student, Teste de Mann-Whitney, o Teste Qui-quadrado e o Teste de Fischer em casos de tabelas 2x2 com existência de frequência esperada inferior a cinco.

Em todos os casos, os testes foram considerados significativos se $P < 0,05$.

A análise dos dados foi realizada pelos aplicativos:

- **Microsoft Excel** 2016, através do uso de fórmulas apropriadas para cada situação.

- **PAST** – Past 3.20: Hammer, Ø., Harper, D.A.T., and P. D. Ryan, 2001. PAST: Paleontological Statistics Software Package for Education and Data Analysis. Palaeontologia Electronica 4(1): 9pp. April 2018.

- **SPSS** – (Statistical Package for the Social Science), pacote estatístico com diferentes módulos, desenvolvido pela IBM para a utilização de profissionais de ciências humanas e exatas. Versão 21. 2012.

4 RESULTADOS

Foram avaliadas 105 mulheres, com idade média de $49,65 \pm 9,68$ anos. A mama direita foi acometida pelo câncer em 54 pacientes e a mama esquerda em 51 pacientes.

As comorbidades mais observadas foram hipertensão arterial sistêmica (32,4% das pacientes), diabetes (10,5% das pacientes) e obesidade.

Para a classificação do estado antropométrico, as pacientes foram divididas em três grupos, de acordo com o índice de massa corpórea (IMC): 33 pacientes (31,4%) com peso normal ($18,5 < \text{IMC} \leq 24,9 \text{ kg/m}^2$); 46 pacientes (43,8%) com sobrepeso ($25 \leq \text{IMC} < 29,9 \text{ kg/m}^2$); e 26 pacientes (24,8%) com obesidade ($\text{IMC} \geq 30,0 \text{ kg/m}^2$), ou seja, a maioria das mulheres (68,6%) estavam acima do peso. História de tabagismo esteve presente em 22,9% das mulheres.

As características das pacientes estão apresentadas na TABELA 1.

Tabela 1 – Perfil com as características pesquisadas das pacientes.

| Características | n (%) (n = 105) | IC (95%) |
|------------------------|----------------------------|-----------------|
| Idade (anos) | | |
| (Média \pm DP) | (49,65 \pm 9,68) | (47,8 - 51,5) |
| (Mediana \pm DQ) | (48 \pm 7) | |
| Mama | | |
| 1-Direita | 54 (51,4%) | (41,87 - 60,99) |
| 2-Esquerda | 51 (48,6%) | (39,01 - 58,13) |
| HAS | | |
| 1-Sim | 34 (32,4%) | (23,43 - 41,33) |
| 2-Não | 71 (67,6%) | (58,67 - 76,57) |
| DM | | |
| 1-Sim | 11 (10,5%) | (4,62 - 16,33) |
| 2-Não | 94 (89,5%) | (83,67 - 95,38) |

| | | |
|---|------------|-----------------|
| Obesidade IMC (Kg/m²) | | |
| 1-17 a 24 | 33 (31,4%) | (22,55 - 40,31) |
| 2-25 a 29 | 46 (43,8%) | (34,32 - 53,3) |
| 3-30 a 35 | 26 (24,8%) | (16,51 - 33,02) |
| Tabagismo | | |
| 1-Sim | 24 (22,9%) | (14,83 - 30,89) |
| 2-Não | 81 (77,1%) | (69,11 - 85,17) |

Fonte: A autora.

I – DP: desvio padrão, DQ: desvio quartílico.

II – IC: Intervalos de confiança para a proporção (prevalência) e para a média com 95% de confiança.

Ao avaliar o tratamento quimioterápico, a dose total de doxorrubicina variou de 160 à 600 mg/m². Na Tabela 2 Tem-se a relação entre a resposta ao tratamento com doxorrubicina e a presença de cardiotoxicidade. Mais de 60% das pacientes responderam ao tratamento com doxorrubicina utilizando doses altas de quimioterapia, isto é $\geq 400\text{mg/m}^2$. O grupo das pacientes que responderam ao tratamento, sem cardiotoxicidade precoce apresentou dose média de doxorrubicina de 493,28 mg/m², ou seja dose considerada alta para risco de cardiotoxicidade.

A dose média de doxorrubicina das pacientes que apresentaram cardiotoxicidade foi de 378,85 mg/m², isto é, doses consideradas com moderado risco de cardiotoxicidade. Tanto o grupo 2, pacientes que responderam ao tratamento, porém com cardiotoxicidade; quanto o grupo 3, pacientes que não responderam ao tratamento e tampouco tiveram cardiotoxicidade, tiveram seu tratamento quimioterápico substituído por outra droga depois de terem feito doses acima de 200 mg/m², ou seja, doses consideradas de moderado risco para cardiotoxicidade.

Tabela 2 – Relação entre a dose de doxorubicina e resposta ao tratamento nas pacientes com câncer de mama.

| DOSE DOXORRUBICINA -mg | Grupos (Detecção precoce de Cardiotoxicidade) | | | P |
|---------------------------|--|--|---|---------------|
| | 1-Responderam ao tratamento, sem Cardiotoxicidade (n = 64) | 2-Responderam ao tratamento, porém com Cardiotoxicidade (n = 26) | 3-Não responderam ao tratamento e não tiveram Cardiotoxicidade (n = 15) | |
| (Média ± DP) | (493,28 ± 111,74) | (378,85 ± 137,41) | (392,67 ± 158,32) | 0,0025 |
| (Mediana ± DQ) | (540 ± 41,25) ^b | (300 ± 132,5) ^a | (300 ± 142,5) ^a | |

Fonte: A autora.

I – DP: desvio padrão, DQ: desvio quartílico.

II – P: Valor-P do Teste de Kruskal Wallis (ANOVA 1 Fator - teste não paramétrico). Se $P < 0,05$ então diferenças significativas entre grupos. Para comparar os grupos dois a dois foi utilizado o Teste de Comparação Múltipla: Teste de Dunn. Então, letras diferentes representam diferenças significativas.

Na Tabela 3 tem-se a relação entre a dose doxorubicina e Cardiotoxicidade. Reduções de >10% a <50% na fração de ejeção do ventrículo esquerdo constituem cardiotoxicidade. A cardiotoxicidade induzida por antraciclinas ocorreu em 24,8% das pacientes.

Foi detectada nas pacientes cardiotoxicidade com dose média de 378,85 mg/m² de doxorubicina. As pacientes que concluíram seu tratamento sem cardiotoxicidade precoce foram submetidas a doses significativamente maiores.

Tabela 3 – Relação entre a dose doxorubicina e detecção precoce de Cardiotoxicidade em pacientes com câncer de mama.

| DOSE DOXORRUBICINA -mg | Cardiotoxicidade | | P |
|------------------------|-------------------|-------------------|---------------|
| | Sim (n = 26) | Não (n = 79) | |
| (Média ± DP) | (378,85 ± 137,41) | (474,18 ± 127,12) | 0,0061 |
| (Mediana ± DQ) | (300 ± 132,5) | (540 ± 50) | |

Fonte: A autora.

I – DP: desvio padrão, DQ: desvio quartílico.

II – P: Valor-P do Teste de Mann-Whitney. Em todos os casos se $P < 0,05$ então diferenças significativas entre grupos.

A maioria das pacientes (61%) respondeu ao tratamento com doxorrubicina, sem comprometimento cardíaco precoce. Porém há um número considerável (24,8%) de mulheres que evoluíram com queda da FEVE. E existe um grupo significativo de mulheres que não apresentaram comprometimento cardíaco aparente (14,3% neste estudo), porém, tampouco apresentaram boa resposta ao tratamento com o quimioterápico.

Tabela 4 – Relação entre a cardiotoxicidade e a resposta ao tratamento nas pacientes com câncer de mama.

| Grupo | Cardiotoxicidade | | Total (n = 105) | P |
|--|------------------|-----------------|--------------------|---------------|
| | Sim (n = 26) | Não (n = 79) | | |
| 1- Responderam ao tratamento, sem Cardiotoxicidade | - | 64 (81%) | 64 (61%) | 0,0001 |
| 2- Responderam ao tratamento, porém com Cardiotoxicidade | 26 (100%) | - | 26 (24,8%) | |
| 3- Não responderam ao tratamento e não tiveram Cardiotoxicidade | - | 15 (19%) | 15 (14,3%) | |

Fonte: A autora.

I – P: Valor-P do Teste Qui-quadrado de independência. Se $P < 0,05$ então associação significativa entre variáveis.

Apenas 10,5% das mulheres com câncer de mama não apresentavam nenhuma outra comorbidade. A maioria (89,5%) apresentavam pelo menos 1 comorbidade, e 36,2% apresentavam pelo menos 2 comorbidades associadas. Sendo que, quase 70% das mulheres estavam acima do peso ($IMC \geq 25 \text{ Kg/m}^2$). A Tabela 5 apresenta a relação entre as comorbidades e a Cardiotoxicidade em pacientes com câncer de mama. Conforme testes estatísticos realizados, aumenta-se a chance de ter cardiotoxicidade com pelo menos uma comorbidade associada ($p = 0,0156$) – HAS, DM, sobrepeso/obesidade ou tabagismo. Mulheres com duas comorbidades associadas ao câncer de mama tem mais chance de apresentarem cardiotoxicidade quando comparadas com mulheres com apenas uma comorbidade associada ($p = 0,0424$).

Tabela 5 – Relação entre as comorbidades e a cardiotoxicidade em pacientes com câncer de mama.

| Comorbidades | Cardiotoxicidade | | Total (n= 105) | P |
|---|------------------|-----------------|-------------------|---------------|
| | Sim (n = 26) | Não (n = 79) | | |
| HAS | | | | |
| Sim | 8 (30,8%) | 26 (32,9%) | 34 (32,4%) | 0,8395 |
| Não | 18 (69,2%) | 53 (67,1%) | 71 (67,6%) | |
| DM | | | | |
| Sim | 2 (7,7%) | 9 (11,4%) | 11 (10,5%) | 0,5931 |
| Não | 24 (92,3%) | 70 (88,6%) | 94 (89,5%) | |
| Obesidade | | | | |
| Sim | 15 (57,7%) | 57 (72,2%) | 72 (68,6%) | 0,1683 |
| Não | 11 (42,3%) | 22 (27,8%) | 33 (31,4%) | |
| Tabagismo | | | | |
| Sim | 6 (23,1%) | 18 (22,8%) | 24 (22,9%) | 0,9755 |
| Não | 20 (76,9%) | 61 (77,2%) | 81 (77,1%) | |
| Nº de comorbidades associadas | | | | |
| Nenhuma | 6 (23,1%) | 5 (6,3%) | 11 (10,5%) | 0,0424 |
| Uma | 10 (38,5%) | 46 (58,2%) | 56 (53,3%) | |
| Dois | 9 (34,6%) | 20 (25,3%) | 29 (27,6%) | |
| Três | 1 (3,8%) | 8 (10,1%) | 9 (8,6%) | |
| (Média ± DP) | (1,19 ± 0,85) | (1,39 ± 0,76) | (1,34 ± 0,78) | 0,3775 |
| (Mediana ± DQ) | (1 ± 0,5) | (1 ± 0,5) | (1 ± 0,5) | |
| Com comorbidades associada | 20 (76,9%) | 74 (93,7%) | 94 (89,5%) | 0,0156 |
| Sem comorbidades associada | 6 (23,1%) | 5 (6,3%) | 11 (10,5%) | |
| Pelo menos duas comorbidades associada | | | | |
| Sim | 10 (38,5%) | 28 (35,4%) | 38 (36,2%) | 0,7812 |
| Não | 16 (61,5%) | 51 (64,6%) | 67 (63,8%) | |

Fonte: A autora.

I – DP: desvio padrão, DQ: desvio quartílico.

II – P: Teste Qui-quadrado de independência; (*) P: Valor-P do Teste de Mann-Whitney. Em todos os casos se $P < 0,05$ então diferenças significativas entre grupos.

Na Tabela 6 tem-se a relação entre a resposta celular e a Cardiotoxicidade em pacientes com câncer de mama. Foram analisados os valores absolutos de linfócitos, hemoglobina e plaquetas; as relações neutrófilos/linfócitos (RNL); plaquetas/linfócitos (RPL); e linfócitos/monócitos (RLM) e o índice imuno-inflamatório

sistêmico (IIS). Em nenhuma variável testada quanto a Cardiotoxicidade apresentou diferenças significativas em suas médias, pois em todos os casos $P > 5\%$. Da mesma forma, as variáveis de resposta celular em forma de quartis também não apresentaram significância estatística em relação à queda de FE, pois $P > 5\%$ em todos os casos.

Tabela 6 – Relação entre a resposta celular e a cardiotoxicidade em pacientes com câncer de mama.

| Resposta celular | Cardiotoxicidade | | P |
|--|-------------------------|-------------------------|-----------|
| | Sim (n = 26) | Não (n = 79) | |
| RNL (Neutrófilos/Linfócitos) | | | |
| (Q0 a Q2) (0,4 - 1,8) | 12 (46,2%) | 41 (51,9%) | 0,6113(*) |
| (Q2 a Q4) (1,8 - 8,8) | 14 (53,8%) | 38 (48,1%) | |
| (Média ± DP) | (2,13 ± 1,5) | (2,08 ± 1,12) | 0,8238 |
| (Mediana ± DQ) | (1,89 ± 0,57) | (1,81 ± 0,46) | |
| RPL (Plaquetas/Linfócitos) | | | |
| (Q0 a Q2) (48,9 - 124,4) | 12 (46,2%) | 41 (51,9%) | 0,6113(*) |
| (Q2 a Q4) (124,4 - 488,1) | 14 (53,8%) | 38 (48,1%) | |
| (Média ± DP) | (143,5 ± 84,72) | (134,56 ± 54,66) | 0,7496 |
| (Mediana ± DQ) | (130,59 ± 22,51) | (124 ± 25,46) | |
| RLP (Linfócitos/Monócitos) | | | |
| (Q0 a Q2) (0,9 - 4,6) | 10 (38,5%) | 43 (54,4%) | 0,1578(*) |
| (Q2 a Q4) (4,6 - 26) | 16 (61,5%) | 36 (45,6%) | |
| (Média ± DP) | (4,88 ± 1,78) | (5,1 ± 3,07) | 0,4806 |
| (Mediana ± DQ) | (5,35 ± 1,02) | (4,5 ± 1,06) | |
| IIS (Neutrófilos X Plaquetas) /Linfócitos | | | |
| (Q0 a Q2) (71409,8 - 510334,9) | 14 (53,8%) | 39 (49,4%) | 0,6919(*) |
| (Q2 a Q4) (510334,9 - 2120150,2) | 12 (46,2%) | 40 (50,6%) | |
| (Média ± DP) | (571357,24 ± 362902,45) | (569991,27 ± 337044,07) | 0,8761 |
| (Mediana ± DQ) | (460046,96 ± 186207,94) | (520013,62 ± 146816,77) | |
| Linfócitos | | | |
| (Q0 a Q2) (386 - 2228) | 14 (53,8%) | 39 (49,4%) | 0,6919(*) |
| (Q2 a Q4) (2228 - 4208) | 12 (46,2%) | 40 (50,6%) | |

| | | | |
|------------------------------------|-------------------------|-----------------------|-----------|
| (Média ± DP) | (2235,12 ± 898,1) | (2208,78 ± 637) | 0,9941 |
| (Mediana ± DQ) | (2211 ± 601,63) | (2236 ± 424,25) | |
| Hemoglobina | | | |
| (Q0 a Q2) (9,8 - 13,7) | 13 (50%) | 40 (50,6%) | 0,9554(*) |
| (Q2 a Q4) (13,7 - 16,6) | 13 (50%) | 39 (49,4%) | |
| (Média ± DP) | (13,53 ± 1,63) | (13,67 ± 1,33) | 0,8121 |
| (Mediana ± DQ) | (13,65 ± 0,86) | (13,7 ± 0,92) | |
| Plaquetas | | | |
| (Q0 a Q2) (140500 - 262400) | 15 (57,7%) | 38 (48,1%) | 0,3962(*) |
| (Q2 a Q4) (262400 - 622000) | 11 (42,3%) | 41 (51,9%) | |
| (Média ± DP) | (278246,15 ± 118565,62) | (275974,68 ± 70256,6) | 0,3790 |
| (Mediana ± DQ) | (242800 ± 65937,5) | (268800 ± 46200) | |

Fonte: A autora.

I – Q0: Valor mínimo; Q2: Quartil mediano (50%) e Q4: Valor máximo (100%).

II – DP: desvio padrão, DQ: desvio quartílico.

III – P: Valor-P do Teste de Mann-Whitney; (*) P: Valor-P do Teste Qui-quadrado de independência. Em todos os casos se $P < 0,05$ então diferenças significativas entre grupos.

Na Tabela 7 faz-se a comparação entre os grupos de resposta ao tratamento e presença de cardiotoxicidade e o IIS. Segundo o resultado do teste estatístico não houve diferenças significativas entre os grupos, pois $P = 0,7117$. Isto é, não foi possível correlacionar presença de cardiotoxicidade precoce com o IIS entre os grupos.

Tabela 7 – Comparação entre os grupos de resposta ao tratamento e o IIS.

| IIS Índice Imuno- Inflamatório Sistêmico | Grupos (Detecção precoce de Cardiotoxicidade) | | | P |
|---|---|---|--|--------|
| | 1 | 2 | 3 | |
| | Responderam ao tratamento, sem Cardiotoxicidade (n = 64) | Responderam ao tratamento, porém com Cardiotoxicidade (n = 26) | Não responderam ao tratamento e não tiveram Cardiotoxicidade (n = 15) | |
| P(Média ± DP) | (588640,57 ± 361933,35) _a | (571357,24 ± 362902,45) _a | (490420,91 ± 187223,32) _a | 0,7117 |
| (Mediana ± DQ) | (521442,86 ± 165650,44) _a | (460046,96 ± 186207,94) _a | (439599,58 ± 111264,24) _a | |

Fonte: A autora.

I – DP: desvio padrão, DQ: desvio quartílico.

II – P: Valor-P do Teste de Kruskal Wallis (ANOVA 1 Fator - teste não paramétrico). Se $P < 0,05$ então diferenças significativas entre grupos. Para comparar os grupos dois a dois foi utilizado o Teste de Comparação Múltipla: Teste de Dunn. Então, letras diferentes representam diferenças significativas.

A Tabela 8 apresenta a relação entre a IIS (Neutrófilos X Plaquetas)/ Linfócitos) e a evolução clínica das pacientes com câncer de mama em dois anos após o término do tratamento. Observa-se o grupo das pacientes que evoluíram livre da doença e o outro grupo com doença metastática. Conforme teste estatístico aplicado pode-se afirmar que houve diferença numérica absoluta, no entanto não significativa, pois $P = 0,0599$. Esse resultado indica que a média de IIS é menor no grupo com metástase, porém ainda não estatisticamente significativo, provavelmente devido ao número pequeno da amostra.

Tabela 8 – Relação entre a IIS (Índice Imuno-Inflamatório Sistêmico) e a evolução clínica das pacientes com câncer de mama.

| IIS Índice Imuno-Inflamatório Sistêmico | Evolução | | P |
|---|-----------------------------|--------------------------------|--------|
| | Livre da doença (n = 83) | Doença metastática (n = 22) | |
| (Média ± DP) | (598638,77 ± 362792,24) | (463526,39 ± 222863,13) | 0,0599 |
| (Mediana ± DQ) | (535596,32 ± 168431,28) | (420821,47 ± 130402,81) | |

Fonte: A autora.

I – DP: desvio padrão, DQ: desvio quartílico.

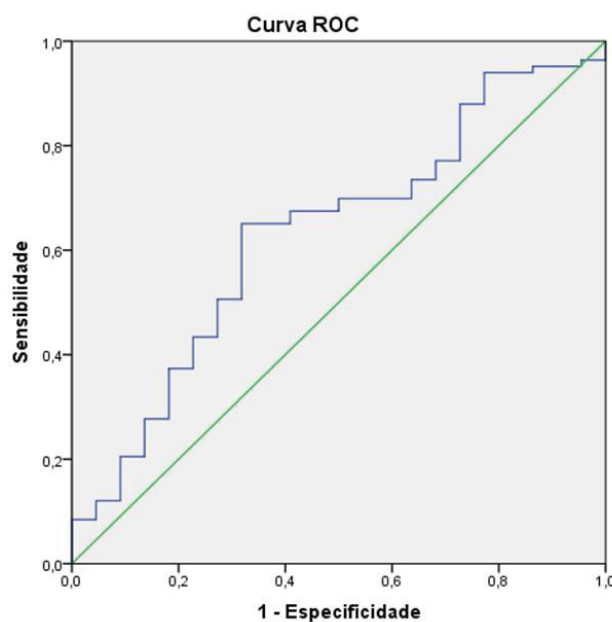
II – P: Valor-P do Teste de Mann-Whitney. Em todos os casos se $P < 0,05$ então diferenças significativas entre grupos.

Considerando a falta de um valor limite exato de IIS na literatura, usamos a curva ROC para determinar o valor limite da maior área. A AUC de IIS foi de 0,631. Os resultados demonstraram uma curva com possível significância estatística (AUC = 63,1%; $p < 0,060$; 95% CI = 50,1% - 76%), demonstrando que, em sendo escolhidos aleatoriamente, 63,1% dos casos com evolução livre de doença apresentarão medidas maiores do que os casos que evoluíram com metástase na IIS. (Figura 1).

O ponto de corte que maximizou a sensibilidade e a especificidade foi (439530), com sensibilidade de 0,6506 e especificidade de 0,6364.

O IIS apresentou maior capacidade de classificar corretamente quem era do grupo que evoluiu com metástase (63,64% dos casos) quando comparado com quem evoluiu livre da doença (65,06% dos casos).

Figura 1 – Curva ROC da relação: IIS (Neutrófilos X Plaquetas)/Linfócitos e Evolução clínica.



Fonte: A autora.

I - AAC (Área abaixo da curva) = 63,1% ; IC95% = (50,1% - 76%) ; P = 0,060 (Hipótese nula: área real = 0,5).
Estado real positivo = 1 (Evolução= Livre da doença).

II – Ponto de corte: (439530,46 : 0,6506 – 0,6364).

A Tabela 9 apresenta a relação entre a cardiotoxicidade e a evolução clínica das pacientes em dois anos após o tratamento do câncer de mama – livre da doença ou doença metastática – e não teve relação com a presença de Cardiotoxicidade. Conforme teste realizado não houve associação significativa, pois P = 0,7589.

Tabela 9 – Relação entre a cardiotoxicidade e evolução clínica das pacientes em 2 anos após o tratamento do câncer de mama.

| Evolução | Cardiotoxicidade | | P |
|-----------------|------------------|-----------------|--------|
| | Sim (n = 26) | Não (n = 79) | |
| Livre de doença | 20 (76,9%) | 63 (79,7%) | 0,7589 |
| Com metástase | 6 (23,1%) | 16 (20,3%) | |

Fonte: A autora.

I – P: Valor-P do Teste Qui-quadrado de independência. Se $P < 0,05$ então associação significativa entre variáveis.

Na Tabela 10 tem-se a relação entre a resposta celular e a evolução clínica das pacientes com câncer de mama. Conforme resultado obteve-se uma significância estatística na associação da evolução clínica com a relação Neutrófilos/Linfócitos (RNL). Significância obtida em ambos os testes aplicados. No caso, pode-se afirmar que a média da RNL foi significativamente menor no grupo 2-com metástase. Nas outras associações não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos.

Tabela 10 – Relação entre a resposta celular e a evolução clínica das pacientes com câncer de mama.

| Resposta celular | Evolução | | P |
|----------------------------------|-----------------------------|--------------------------------|-------------------|
| | Livre da doença (n = 83) | Doença metastática (n = 22) | |
| RNL | | | |
| (Neutrófilos/Linfócitos) | | | |
| (Q0 a Q2) (0,4 - 1,8) | 37 (44,6%) | 16 (72,7%) | 0,0189 |
| (Q2 a Q4) (1,8 - 8,8) | 46 (55,4%) | 6 (27,3%) | |
| (Média ± DP) | (2,18 ± 1,3) | (1,75 ± 0,77) | 0,0391 (*) |
| (Mediana ± DQ) | (1,91 ± 0,49) | (1,45 ± 0,42) | |
| RPL | | | |
| (Plaquetas/Linfócitos) | | | |
| (Q0 a Q2) (48,9 - 124,4) | 41 (49,4%) | 12 (54,5%) | 0,6677 |
| (Q2 a Q4) (124,4 - 488,1) | 42 (50,6%) | 10 (45,5%) | |
| (Média ± DP) | (141,48 ± 68,32) | (119 ± 32,69) | 0,3289 (*) |
| (Mediana ± DQ) | (125,01 ± 25,45) | (120,44 ± 22,68) | |

| | | | |
|------------------------------------|------------------------|------------------------|------------|
| RLP | | | |
| (Linfócitos/Monócitos) | | | |
| (Q0 a Q2) (0,9 - 4,6) | 44 (53%) | 9 (40,9%) | 0,3127 |
| (Q2 a Q4) (4,6 - 26) | 39 (47%) | 13 (59,1%) | |
| (Média ± DP) | (4,89 ± 2) | (5,64 ± 4,77) | 0,8997 (*) |
| (Mediana ± DQ) | (4,56 ± 1,19) | (4,77 ± 0,83) | |
| Linfócitos | | | |
| (Q0 a Q2) (386 - 2228) | 44 (53%) | 9 (40,9%) | 0,3127 |
| (Q2 a Q4) (2228 - 4208) | 39 (47%) | 13 (59,1%) | |
| (Média ± DP) | (2164,17 ± 670,39) | (2408,23 ± 814,74) | 0,3116 (*) |
| (Mediana ± DQ) | (2185 ± 453,25) | (2340 ± 498,13) | |
| Hemoglobina | | | |
| (Q0 a Q2) (9,8 - 13,7) | 43 (51,8%) | 10 (45,5%) | 0,5962 |
| (Q2 a Q4) (13,7 - 16,6) | 40 (48,2%) | 12 (54,5%) | |
| (Média ± DP) | (13,52 ± 1,42) | (14,08 ± 1,26) | 0,1792 (*) |
| (Mediana ± DQ) | (13,7 ± 1) | (14,05 ± 0,94) | |
| Plaquetas | | | |
| (Q0 a Q2) (140500-262400) | 42 (50,6%) | 11 (50%) | 0,9599 |
| (Q2 a Q4) (262400 - 622000) | 41 (49,4%) | 11 (50%) | |
| (Média ± DP) | (278942,17 ± 88824,04) | (267463,64 ± 64478,08) | 0,8873 (*) |
| (Mediana ± DQ) | (262200 ± 51700) | (268500 ± 49237,5) | |

Fonte: A autora.

I – Q0: Valor mínimo; Q2: Quartil mediano (50%) e Q4: Valor máximo (100%).

II – DP: desvio padrão, DQ: desvio quartílico.

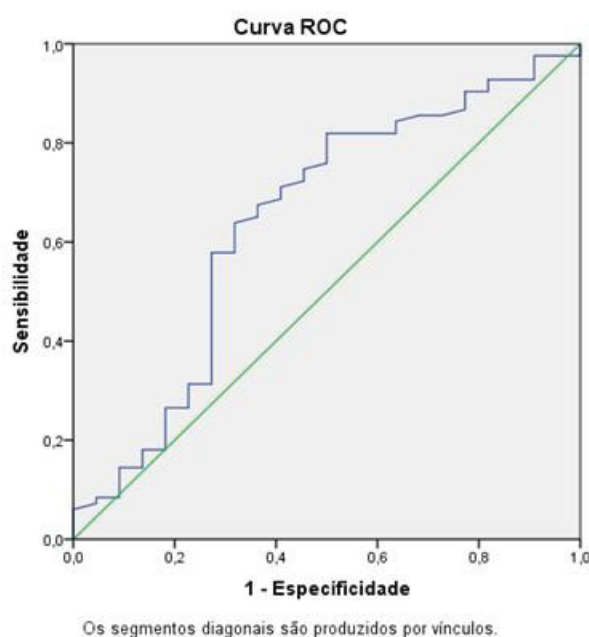
III – P: Valor-P do Teste de Mann-Whitney; (*) P: Valor-P do Teste Qui-quadrado de independência. Em todos os casos se $P < 0,05$ então diferenças significativas entre grupos.

Os resultados da análise ROC mostraram que a área sob a curva ROC (AUC) da RNL para prever evolução clínica das pacientes foi 0,6438. Os resultados demonstraram uma curva estatisticamente significativa (AUC = 64,38%; $p < 0,0387$; 95%CI = 50,42% - 78,34%), demonstrando que, sendo escolhidos aleatoriamente, 64,38% dos casos com evolução livre da doença apresentaram RNL mais alto do que os casos que evoluíram com metástase. (Figura 2).

O ponto de corte que maximizou a sensibilidade e a especificidade foi (1,625), com sensibilidade de 0,6747 e especificidade de 0,6344.

A RNL apresentou maior capacidade de prever qual paciente evoluiria com metástase (63,44% dos casos) quando comparado com pacientes com evolução livre da doença (67,47% dos casos).

Figura 2 – Curva ROC da relação: RNL (Neutrófilos/Linfócitos) e Evolução clínica.



Fonte: A autora.

I - AAC (Área abaixo da curva) = 64,38% ; IC95% = (50,42% - 78,34%) ; P = 0,0387 (Hipótese nula: área real = 0,5). A variável de resultado do teste: (A)-RNL (Neutrófilos/Linfócitos) tem pelo menos um nó entre o grupo de estado real positivo e o grupo de estado real negativo. Estado real positivo = 1 (Evolução= Livre de doença).

II – Ponto de corte: (1,625 : 0,6747 – 0,6344).

A curva ROC indicou que a evolução clínica das pacientes com câncer de mama com diferentes níveis de RNL é significativamente diferente (figura 2).

Os resultados deste estudo indicam que pacientes com câncer de mama com níveis mais altos de IIS e RNL evoluíram livre de doença metastática.

Não foi possível detectar precocemente a cardiotoxicidade baseando-se nas relações celulares neste estudo.

5 DISCUSSÃO

O câncer de mama é o tipo que mais acomete mulheres em todo o mundo, tanto em países em desenvolvimento quanto em países desenvolvidos. Cerca de 2,3 milhões de casos novos foram estimados para o ano de 2020 em todo o mundo, o que representa cerca de 24,5% de todos os tipos de neoplasias diagnosticadas nas mulheres. Para o Brasil, foram estimados 73.610 casos novos de câncer de mama em 2023 [1].

Neste estudo, foram avaliadas 105 mulheres entre 30 e 65 anos, com idade média de 49,65 anos. O câncer de mama é incomum antes dos 35 anos, porém acima desta idade o seu aparecimento cresce progressivamente, especialmente após os 50 anos, com idade média ao diagnóstico aos 60 anos [1].

Espera-se que as taxas de mortalidade associadas ao câncer de mama aumentem anualmente. Isso foi atribuído a vários fatores de risco sociodemográficos para câncer de mama, dentre eles, obesidade, tabagismo e inatividade física [3, 20].

A DCV é a principal causa de morte nas mulheres sobreviventes do câncer de mama, e o aumento do risco de mortalidade relacionada à DCV não pode ser explicado apenas pela cardiotoxicidade direta de tratamentos típicos como antraciclinas ou radioterapia [20].

Neste estudo obesidade e hipertensão foram as comorbidades mais observadas nas pacientes: 32,4% das pacientes eram hipertensas, 43,8% das pacientes estavam com sobrepeso e 24,8% com obesidade. Na sequência, história de tabagismo foi detectada em 22,9% das mulheres e diabetes em 10,5% delas.

Apenas 10,5% das mulheres apresentavam o câncer de mama como única comorbidade. A maioria (89,5%) apresentava pelo menos uma comorbidade associada, e 36,2% apresentavam pelo menos duas comorbidades associadas.

O excesso de peso foi a comorbidade mais prevalente, quase 70% das mulheres estavam acima do peso ($IMC \geq 25 \text{ Kg/m}^2$).

A obesidade é um fator de risco independente para neoplasia em mulheres, também está associada a outros fatores de risco de DCV, como hipertensão, dislipidemia e diabetes mellitus, e está prestes a ultrapassar o tabagismo como a principal causa de neoplasias preveníveis, tendo sido associados a cânceres de mama, cólon, endométrio, esofágico e próstata agressiva [20].

Pacientes que evoluíram com cardiotoxicidade apresentavam pelo menos uma comorbidade associada (76,9%).

Cardiotoxicidade precoce foi mais observada em mulheres com duas comorbidades quando comparada com mulheres com uma ou nenhuma comorbidade associada.

Pacientes com DCV prévia ou fatores de risco cardiovasculares representam o grupo com maior possibilidade para complicações decorrentes do tratamento oncológico. Portanto, a prevenção da cardiotoxicidade deve ser realizada em todos os pacientes com câncer, com o reconhecimento dos fatores de risco cardiovasculares desde a consulta inicial, sendo recomendadas as seguintes medidas: cessação de tabagismo e alcoolismo, implementação de dieta regular visando à manutenção do peso adequado, prática de exercícios, controle da HAS, tratamento do diabetes e da dislipidemia [2,6,21,22].

O risco de cardiotoxicidade induzida por antraciclinas é dependente da dose e aumenta com a dose cumulativa. A doxorrubicina está associada a uma incidência de IC congestiva de 3% a 5% com uma dose cumulativa de 400mg/m², de 7% a 26% a 550 mg/m² e de 18% a 48% em 700 mg/m² [2].

A cardiotoxicidade das antraciclinas pode ser precoce ou tardia. A cardiotoxicidade precoce, mais frequente, manifesta-se como disfunção subclínica do ventrículo esquerdo (VE), ocorrendo geralmente no primeiro ano de tratamento [3]. Já a cardiotoxicidade tardia, ocorre anos após o tratamento (em média, sete anos após término do tratamento) [5].

Mais de 70% das pacientes utilizaram doses altas de doxorrubicina ($\geq 400\text{mg/m}^2$). O grupo (1) das pacientes que responderam ao tratamento, sem cardiotoxicidade precoce apresentou dose média de doxorrubicina de 489,85 mg/m².

Conforme Padegimas *et al.* [5], durante ou logo após a conclusão da terapia contra o câncer, a incidência de disfunção cardíaca relacionada à terapêutica do câncer varia de 9 a 26%, podendo exigir a interrupção do tratamento em pelo menos 33% desses pacientes. O grupo das pacientes que apresentaram cardiotoxicidade induzida por antraciclinas e cessação do tratamento corresponde a 24,8% das mulheres. A dose média suficiente para causar queda de FEVE foi de 391,74 mg/m² de doxorrubicina, ou seja, doses consideradas com moderado risco de cardiotoxicidade. Conforme Negishi *et al.* [23], disfunção do VE tem sido documentada com doses abaixo do limite usual de 450 mg/m² de doxorrubicina.

Acredita-se que a quimioterapia com antraciclina cause lesão de cardiomiócitos por meio de um aumento no estresse oxidativo, potencialmente por meio da inibição da topoisomerase-2 beta, criando radicais livres citotóxicos para cardiomiócitos. A geração de radicais livres causa dano ao DNA, indução de apoptose, dano à bicamada lipídica, interrompem a biogênese mitocondrial e danificam a membrana celular, desencadeando respostas inflamatórias crônicas [4,5].

A inflamação crônica é um processo dinâmico e sustentado e um fator de risco para uma série de doenças crônicas [4,21,24]. Estudos recentes mostram que as células imunoinflamatórias desempenham papéis essenciais na tumorigênese e progressão do câncer [21,25,26,27,28,29], no processo inflamatório na vasculatura dos vasos presente na aterosclerose e remodelamento cardíaco adverso em pacientes com IAM e insuficiência cardíaca [16,24,30]. Recentemente, estudos têm apontado que a resposta inflamatória sistêmica está intimamente relacionada ao prognóstico de várias doenças crônicas [16,28,30,31,32].

Nenhuma correlação foi encontrada entre os índices de inflamação do sangue periférico e cardiotoxicidade precoce neste estudo. Porém, evidências crescentes mostraram que marcadores da resposta inflamatória sistêmica, como a razão neutrófilos por linfócitos (RNL) e a razão plaquetas por linfócitos (RPL), são preditores de eventos cardíacos adversos maiores (MACEs), como morte, recorrência de infarto agudo do miocárdio e insuficiência cardíaca em pacientes com doença coronariana [16,30,31].

Nos últimos anos, o papel da inflamação sistêmica na patogênese da aterosclerose, insuficiência cardíaca e DCVs vem ganhando atenção. O índice de inflamação imunológica sistêmica (IIS), calculado pelas contagens de linfócitos, neutrófilos e plaquetas, reflete o equilíbrio do estado inflamatório e imunológico do paciente, e é um novo índice de inflamação fortemente associado à doença arterial coronária. Já é proposto como um novo biomarcador para prever a remodelação do VE em pacientes pós-IAM [29,31].

Na oncologia vários indicadores baseados em inflamação e imunidade, incluindo contagem de linfócitos, razão neutrófilo-linfócito (RNL) e a razão plaqueta-linfócito (RPL) e IIS tornaram-se tópicos populares no diagnóstico, tratamento, acompanhamento e prognóstico de vários tumores sólidos, incluindo câncer de cólon, câncer gástrico, câncer de pulmão, câncer de ovário e câncer de bexiga,

devido à sua acessibilidade, reprodutibilidade, não invasividade e baixo custo [21,28,30,31].

Além disso, o índice de imunoinflamação sistêmica (IIS), apesar da rara pesquisa em câncer de mama, pode refletir melhor o estado imunoinflamatório do corpo e fornecer informações preditivas superiores. No entanto, o valor prognóstico do IIS em pacientes com câncer de mama permanece obscuro [28,31].

No presente estudo não se conseguiu relacionar IIS com resposta ao tratamento com antraciclina e presença de cardiotoxicidade. Quando analisado IIS e evolução do paciente com metástase e morte, obteve-se diferença numérica absoluta, porém ainda não significativo ($p = 0,0599$). A curva ROC (AUC 0,631) corrobora a relação do IIS com a evolução clínica da paciente. Portanto pacientes com IIS elevados tem maior probabilidade de evoluir livre de doença metastática.

Esforços substanciais estão em andamento na cardio-oncologia para identificar pacientes com sinais precoces de cardiotoxicidade. A falta de diretrizes aceitas para a vigilância e manejo dessa complicação crítica da terapia do câncer decorre principalmente de nossa compreensão limitada dos mecanismos moleculares/ celulares subjacentes à cardiotoxicidade iatrogênica das drogas antitumorais [20,32].

Unir esforços combinados de prevenção e pesquisa cardiovascular e hemato-oncológica provavelmente terá benefícios sinérgicos para a saúde pública mundial. Estes índices celulares são indicadores do sangue periférico, convenientes, econômicos, simples e confiáveis para aplicação em ambiente clínico. Espera-se que forneçam um novo método para prever a cardiotoxicidade precoce de pacientes com câncer de mama e, assim, produzir certo valor orientador para o tratamento clínico e o prognóstico.

Existem algumas limitações no presente estudo: Os dados foram coletados em um único centro, o tempo de acompanhamento foi curto e o tamanho relativo da amostra foi pequeno. Porém, esta é a única população de mulheres, durante o período analisado, com câncer de mama investigada sobre o assunto. No entanto, é limitada devido à sua natureza retrospectiva e não randomizada.

Embora o IIS seja um preditor independente, o IIS é um marcador tumoral não específico, indicando que mais ensaios clínicos randomizados prospectivos são necessários para validar novas descobertas.

6 CONCLUSÃO

Não houve relação entre a resposta celular e a Cardiotoxicidade em pacientes com câncer de mama. Existem poucos estudos sobre a relação de indicadores inflamatórios e prognóstico em pacientes com câncer de mama, e as conclusões são controversas.

A investigação da cardiotoxicidade precoce por meio de relações celulares em câncer de mama é analisada pela primeira vez neste estudo, porém seu mecanismo ainda é desconhecido e precisa ser mais explorado.

Este estudo demonstrou associações significativas da RNL e evolução clínica das pacientes e número de comorbidades com cardiotoxicidade. Assim, recomenda-se que os indicadores inflamatórios sejam monitorados e avaliados regularmente.

7 REFERÊNCIAS

1. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. **Estimativa: Incidência de câncer no Brasil**. INCA, 2023.
2. Hajjar LA, Costa IBSS, Lopes MACQ, Hoff PMG, Diz MDPE, Fonseca SMR, et al. **Diretriz Brasileira de Cardio-oncologia – 2020**. Arq Bras Cardiol. 2020
3. Nicolazzi MA, Carnicelli A, Fuorlo M, Scaldaferri A, Masetti R, Landolfi R, Favuzzi AMR. **Anthracycline and trastuzumab-induced cardiotoxicity in breast cancer**. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2018 Apr;22(7):2175-2185. doi: 10.26355/eurev_201804_14752. PMID: 29687878.
4. Varghese SS, Eekhoudt CR, Jassal DS. **Mechanisms of anthracycline-mediated cardiotoxicity and preventative strategies in women with breast cancer**. Mol Cell Biochem. 2021 Aug;476(8):3099-3109. doi: 10.1007/s11010-021-04152-y. Epub 2021 Apr 9. PMID: 33835331.
5. Padegimas A, Clasen S, Ky B. **Cardioprotective strategies to prevent breast cancer therapy-induced cardiotoxicity**. Trends Cardiovasc Med. 2020 Jan;30(1):22-28. doi: 10.1016/j.tcm.2019.01.006. Epub 2019 Jan 29. PMID: 30745071; PMCID: PMC7287268.
6. Kalil Filho R, Hajjar L, Bacal F, Hoff P, Diz M del P, Galas F. **I Diretriz Brasileira de Cardio-Oncologia da Sociedade Brasileira de Cardiologia**. Arq Bras Cardiol [Internet]. 2011;96(2):01–52.
7. Hershman DL, Shao T. **Anthracycline cardiotoxicity after breast cancer treatment**. **Oncology** (Williston Park). 2009 Mar;23(3):227-34. PMID: 19418823.
8. Yu AF, Moore ZR, Moskowitz CS, Liu JE, Dang CT, Ramanathan L, Oeffinger KC, Steingart RM, Schmitt AM. **Association of Circulating Cardiomyocyte Cell-Free DNA With Cancer Therapy-Related Cardiac Dysfunction in Patients Undergoing Treatment for ERBB2-Positive Breast Cancer**. JAMA Cardiol. 2023 Jul 1;8(7):697-702. doi: 10.1001/jamacardio.2023.1229. PMID: 37256614; PMCID: PMC10233452. (20)
9. Goswami SK, Ranjan P, Dutta RK, Verma SK. **Management of inflammation in**

- cardiovascular diseases.** Pharmacol Res. 2021 Nov;173:105912. doi: 10.1016/j.phrs.2021.105912. Epub 2021 Sep 23. PMID: 34562603; PMCID: PMC8541927. (21)
10. Lyon, Alexander R et. al. 2022 **ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA)**, the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS): Developed by the task force on cardio-oncology of the European Society of Cardiology (ESC). European Heart Journal, ehac244, August 26 2022, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac244>.
 11. Ethier JL, Desautels D, Templeton A, Shah PS, Amir E. **Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in breast cancer: a systematic review and meta-analysis.** Breast Cancer Res. 2017 Jan 5;19(1):2. doi: 10.1186/s13058-016-0794-1. PMID: 28057046; PMCID: PMC5217326.
 12. Vicente Conesa MA, Garcia-Martinez E, Gonzalez Billalabeitia E, Chaves Benito A, Garcia Garcia T, Vicente Garcia V, Ayala de la Peña F. **Predictive value of peripheral blood lymphocyte count in breast cancer patients treated with primary chemotherapy.** Breast. 2012 Aug;21(4):468-74. doi: 10.1016/j.breast.2011.11.002. Epub 2011 Nov 26. PMID: 22119767.
 13. Miyamoto N, Inoue H, Inui T, Sasa S, Aoyama M, Okumura K, Toba H, Hino N, Nishisho A, Yukishige S, Kawanaka T, Takizawa H, Tangoku A. **Absolute Lymphocyte Count Changes During Neoadjuvant Chemotherapy are Associated With Prognosis of Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer Patients.** Clin Breast Cancer. 2023 Apr;23(3):e68-e76. doi: 10.1016/j.clbc.2023.01.005. Epub 2023 Jan 12. PMID: 36682907.
 14. Alcântara CDO, Carmo CVQ, Silva GGC, Pereira KSM, Sousa YN, Abdalla DR. **Relações celulares na abordagem e prognóstico do câncer de mama: revisão integrativa da literatura.** Research, Society and Development, v. 10, n. 14, e139101421862, 2021 (CC BY 4.0) | ISSN 2525-3409 | DOI: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v10i14.21862>
 15. Liu D, Ma Z, Yang J, Zhao M, Ao H, Zheng X, Wen Q, Yang Y, You J, Qiao S, Yuan J. **Prevalence and prognosis significance of cardiovascular disease in**

- cancer patients: a population-based study.** Aging (Albany NY). 2019 Sep 27;11(18):7948-7960. doi: 10.18632/aging.102301. Epub 2019 Sep 27. PMID: 31562288; PMCID: PMC6781987. (23)
16. Li X, Yu C, Liu X, Chen Y, Wang Y, Liang H, Qiu S, Lei L, Xiu J. **A Prediction Model Based on Systemic Immune-Inflammatory Index Combined with Other Predictors for Major Adverse Cardiovascular Events in Acute Myocardial Infarction Patients.** J Inflamm Res. 2024 Feb 22;17:1211-1225. doi: 10.2147/JIR.S443153. PMID: 38410422; PMCID: PMC10895983.
 17. Gur DO, Efe MM, Alpsoy S, Akyüz A, Uslu N, Çelikkol A, Gur O. **Índice Imuno-Inflamatório Sistêmico como Determinante da Carga Aterosclerótica e pacientes de Alto Risco com Síndromes Coronárias Agudas.** Arq Bras Cardiol. 2022 Sep;119(3):382-390. English, Portuguese. doi: 10.36660/abc.20210416. PMID: 35766615; PMCID: PMC9438541.
 18. Zhu M, Chen L, Kong X, Wang X, Li X, Fang Y, Wang J. **The Systemic Immune-Inflammation Index is an Independent Predictor of Survival in Breast Cancer Patients.** Cancer Manag Res. 2022 Feb 25;14:775-820. doi: 10.2147/CMAR.S346406. PMID: 35241935; PMCID: PMC8887616.
 19. Huszno, J. & Kolosza, Z. **Prognostic value of the neutrophil lymphocyte, platelet lymphocyte and monocyte lymphocyte ratio in breast cancer patients.** Oncol Lett. 2019 (6):6275-6283.
 20. Handy CE, Quispe R, Pinto X, Blaha MJ, Blumenthal RS, Michos ED, Lima JAC, Guallar E, Ryu S, Cho J, Kaye JA, Comin-Colet J, Corbella X, Cainzos-Achirica M. **Synergistic Opportunities in the Interplay Between Cancer Screening and Cardiovascular Disease Risk Assessment: Together We Are Stronger.** Circulation. 2018 Aug 14;138(7):727-734.
 21. Jin X, Wang K, Shao X, Huang J. **Prognostic implications of the peripheral platelet-to-lymphocyte ratio and neutrophil-to-lymphocyte ratio in predicting pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients.** Gland Surg. 2022 Jun;11(6):1057-1066. doi: 10.21037/gs-22-244. PMID: 35800742; PMCID: PMC9253186.

22. Ferreira de Souza T, Quinaglia A C Silva T, Osorio Costa F, Shah R, Neilan TG, Velloso L, Nadruz W, Brenelli F, Sposito AC, Matos-Souza JR, Cendes F, Coelho OR, Jerosch-Herold M, Coelho-Filho OR. **Anthracycline Therapy Is Associated With Cardiomyocyte Atrophy and Preclinical Manifestations of Heart Disease.** JACC Cardiovasc Imaging. 2018 Aug;11(8):1045-1055. doi: 10.1016/j.jcmg.2018.05.012. PMID: 30092965; PMCID: PMC6196358.
23. Negishi T, Thavendiranathan P, Negishi K, Marwick TH; SUCCOUR investigators. **Rationale and Design of the Strain Surveillance of Chemotherapy for Improving Cardiovascular Outcomes: The SUCCOUR Trial.** JACC Cardiovasc Imaging. 2018 Aug;11(8):1098-1105. doi: 10.1016/j.jcmg.2018.03.019. Epub 2018 Jun 13. PMID: 29909105.
24. Henry ML, Niu J, Zhang N, Giordano SH, Chavez-MacGregor M. **Cardiotoxicity and Cardiac Monitoring Among Chemotherapy-Treated Breast Cancer Patients.** JACC Cardiovasc Imaging. 2018 Aug;11(8):1084-1093. doi: 10.1016/j.jcmg.2018.06.005. PMID: 30092967; PMCID: PMC6149535.
25. Yang G, Liu P, Zheng L, Zeng J. **Novel peripheral blood parameters as predictors of neoadjuvant chemotherapy response in breast cancer.** Front Surg. 2022 Nov 4;9:1004687. doi: 10.3389/fsurg.2022.1004687. PMID: 36406359; PMCID: PMC9674230.
26. Ma Y, Zhang J, Chen X. **Lymphocyte-to-Monocyte Ratio is Associated with the Poor Prognosis of Breast Cancer Patients Receiving Neoadjuvant Chemotherapy.** Cancer Manag Res. 2021 Feb 16;13:1571-1580. doi: 10.2147/CMAR.S292048. PMID: 33623436; PMCID: PMC7896736.
27. Song D, Li X, Zhang X. **Expression and prognostic value of ratios of platelet lymphocyte, neutrophil lymphocyte and lymphocyte monocyte in breast cancer patients.** Am J Transl Res. 2022 May 15;14(5):3233-3239. PMID: 35702097; PMCID: PMC9185042.
28. Zhou Y, Guo X, Shen L, Liu K, Sun Q, Wang Y, Wang H, Fu W, Yao Y, Wu S, Chen H, Qiu J, Pan T, Deng Y. **Predictive Significance of Systemic Immune-Inflammation Index in Patients with Breast Cancer: A Retrospective Cohort Study.** Onco Targets Ther. 2023 Nov 16;16:939-960. doi:

10.2147/OTT.S434193. PMID: 38021447; PMCID: PMC10658965.

29. Li W, Ma G, Deng Y, Chen W, Liu Z, Chen F, Wu Q. **Systemic Immune-Inflammation Index Is a Prognostic Factor for Breast Cancer Patients After Curative Resection.** *Front Oncol.* 2021 Dec 1;11:570208. doi: 10.3389/fonc.2021.570208. PMID: 34926234; PMCID: PMC8671143.
30. M Seo, T Yamada, T Morita, Y Furukawa, S Tamaki, Y Iwasaki, M Kawasaki, A Kikuchi, T Kawai, I Ikeda, E Fukuhara, J Nakamura, M Abe, M Fukunami, P589 **Prognostic value of systemic immune-inflammation index in patients with chronic heart failure.** *European Heart Journal*, Volume 39, Issue suppl_1, August 2018, ehy564.P589.
31. Kurklu HA, Tan TS. **Systemic immune- inflammation index predicts post-MI left ventricular remodeling.** *Int J Cardiovasc Imaging.* 2024 May;40(5):991-1000. doi: 10.1007/s10554-024-03064-4. Epub 2024 Feb 12. PMID: 38345664.
32. Ghigo A, Li M, Hirsch E. **New signal transduction paradigms in anthracycline-induced cardiotoxicity.** *Biochim Biophys Acta.* 2016 Jul;1863(7 Pt B):1916-25. doi: 10.1016/j.bbamcr.2016.01.021. Epub 2016 Jan 29. PMID: 26828775.