



MINISTÉRIO DA SAÚDE
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA
COORDENAÇÃO DE ENSINO E PESQUISA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CARDIO-ONCOLOGIA

LILIAN BELINASSO

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

RIO DE JANEIRO

2025

LILIAN BELINASO

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

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado como requisito parcial do
Programa de Pós-graduação em
Cardio-Oncologia da Sociedade
Brasileira de Cardiologia.

Orientador: **Prof. Dr. Emilton Lima Junior**
Mestre em Cardiologia pela UFPR
Doutor em ciências médicas

RIO DE JANEIRO

2025

B431r Belinaso, Lilian.

Relação da resposta celular para detecção precoce de cardiotoxicidade em pacientes com câncer de mama / Lilian Belinaso – Rio de Janeiro, 2025.

21 f.

Trabalho de Conclusão de Curso (Programa de Pós Graduação lato sensu em Cardio-oncologia. Instituto Nacional de Cardiologia – INC)

1. Neoplasias de mama. 2. Cardiotoxicidade. 3. Biomarcadores tumorais. I. Título.

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, 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.

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. Pacientes com diagnóstico de câncer de mama que foram submetidas à tratamento com quimioterapia neoadjuvante com Antraciclina, seguida de cirurgia, quimioterapia adjuvante e radioterapia.

Resultados parciais: Foram avaliadas 35 mulheres, com média de idade de 53,58 anos. Podemos observar que a grande maioria das pacientes possuía pelo menos um fator de risco, sendo 40% delas hipertensas e 80% delas estão acima do peso ideal. As pacientes foram divididas em 3 grupos: Pacientes que responderam ao tratamento com doxorubicina, sem cardiotoxicidade, n= 19 (54,3%). Pacientes que responderam ao tratamento com doxorubicina, com cardiotoxicidade, n= 9 (25,7%) e pacientes que não responderam ao tratamento e não apresentaram cardiotoxicidade, n= 7 (20%).

Conclusão: Apesar do estudo estar em andamento, a maioria dos pacientes (76%) receberam doses de doxorubicina acima de 400 mg/m², e 25,7% apresentaram cardiotoxicidade. Será analisado se a contagens de células sanguíneas e as proporções entre elas poderiam ser usadas como biomarcadores preditivos de cardiotoxicidade em pacientes que serão submetidas ao tratamento de câncer de mama com antraciclinas.

Palavras-chave: neoplasias de mama; cardiotoxicidade; biomarcadores tumorais.

LISTA DE TABELAS E GRÁFICOS

TABELA 1 – CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DAS PACIENTES.....	15
GRÁFICO 1 – ANTROPOMETRIA	16
GRÁFICO 2 – DOSE DE DOXORRUBICINA	17
GRÁFICO 3 – CARDIOTOXICIDADE X RESPOSTA AO TRATAMENTO COM DOXORRUBICINA	18

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

CAL	Contagem absoluta de linfócitos
DCV	Doenças cardiovasculares
DM	Diabetes mellitus
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
IC	Insuficiência cardíaca
MUGA	Cintilografia sincronizada das câmaras cardíacas
RLM	Relação linfócito-monócito
RNL	Relação neutrófilo-linfócito
RPL	Relação plaqueta-linfócito

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	7
1.1 PROBLEMA	9
1.2 OBJETIVOS	9
1.2.1 Objetivo geral	9
1.2.2 Objetivos específicos	9
1.3 JUSTIFICATIVA	10
2 REFERENCIAL TEÓRICO	10
3 MATERIAL E MÉTODOS	13
3.1 DESENHO DO ESTUDO	13
3.2 LOCAL DO ESTUDO	13
3.3 POPULAÇÃO ESTUDADA	13
3.4 PROCEDIMENTOS	13
3.5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	14
3.6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	14
3.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	14
3.8 CUIDADOS ÉTICOS.....	14
4 RESULTADOS PRELIMINARES	15
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS	17
5.1 PRODUÇÃO CIENTÍFICA PLANEJADA.....	18
REFERÊNCIAS	19

1 INTRODUÇÃO

O câncer de mama é o câncer mais comum que afeta as mulheres no mundo, com uma estimativa de 1,7 milhões de novos casos em todo o mundo a cada ano. Atualmente, doenças cardiovasculares (DCV) e câncer são as principais causas de mortalidade em todo o mundo e no Brasil [1].

Com o passar da idade, 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 sobrevivência dos pacientes [2]. Por outro lado, o aumento da sobrevivência 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 progresso 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 (antraciclina 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 por meio da inibição da topoisomerase-2 beta [4].

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

Pacientes tratados com antraciclina são cinco vezes mais propensos a ter redução da fração de ejeção do ventrículo esquerdo 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), dislipidemia e insuficiência renal também têm sido associados

à maior risco de cardiotoxicidade. Alguns pacientes podem tolerar altas doses sem cardiotoxicidade, enquanto outros a desenvolvem com baixas doses [4,5].

A avaliação cardíaca desempenha um papel crítico na tomada de decisões clínicas durante o processo de câncer. Técnicas de imagem facilitam o diagnóstico precoce e o tratamento da toxicidade cardiovascular relacionada à terapia do câncer. 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].

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 [8,9]. 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 [10, 11, 12]. No entanto, esses estudos se concentraram principalmente nos parâmetros pré-tratamento e o significado clínico da mudança do pré para o pós-tratamento, que pode refletir as respostas inflamatórias e imunes do paciente, raramente foi estudado [10].

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 [12]. Portanto, a avaliação contagem de células sanguíneas circulantes como preditor da evolução da doença é de grande interesse e poderia fornecer informações adicionais inclusive à resposta inflamatória do músculo cardíaco.

1.1 PROBLEMA

Qual a relação da resposta celular (Hemoglobina/ linfócitos/ monócitos/ neutrófilos/ plaquetas) com a cardiotoxicidade em pacientes com câncer de mama?

1.2 OBJETIVOS

1.2.1 Objetivo geral:

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

1.2.2 Objetivos específicos:

- a) Avaliar a relação de neutrófilos, linfócitos 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.

1.3 JUSTIFICATIVA

Atualmente, observa-se uma mudança no paradigma em relação ao prognóstico do paciente oncológico, que passa a ser visto como um portador de uma doença crônica que ao longo de sua evolução pode apresentar descompensações agudas, como as manifestações cardiovasculares [2].

A necessidade crescente da expansão da cardio-oncologia guarda relação direta com a epidemiologia do câncer e das DCV, os seus fatores de risco em comum e a multiplicidade de tratamentos com distintas toxicidades ao sistema cardiovascular. 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 [13].

Vários mecanismos têm sido associados à patogênese da doença cardíaca induzida por antraciclina, incluindo estresse oxidativo, desregulação iônica e modificações da expressão gênica cardíaca. Ainda assim, os determinantes dos efeitos colaterais da antraciclina permanecem amplamente desconhecidos, pois a cardiotoxicidade das antraciclinas é provavelmente multifatorial e complexa [7,8].

2 REFERENCIAL TEÓRICO

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 [14].

O Câncer de Mama é uma doença que em sua fase inicial é geralmente assintomática, o que dificulta um possível diagnóstico precoce. A demora no diagnóstico e no início do tratamento tem sido associada à menor sobrevida das mulheres [14].

Atualmente, a quimioterapia neoadjuvante é uma medida eficaz para o tratamento do câncer de mama, e é cada vez mais utilizada no câncer de mama

localmente avançado. As vantagens da quimioterapia neoadjuvante incluem reduzir o estágio patológico e aumentar o potencial da terapia de conservação da mama, bem como o tratamento inicial do câncer micrometastático [15].

Nos últimos anos regimes quimioterápicos baseados em antraciclinas são amplamente usados na prática clínica e comumente implicam em potencial cardiotoxicidade. Essa complicação pode interromper o tratamento e comprometer a cura ou o adequado controle do câncer. Além disso, a IC relacionada à cardiotoxicidade por quimioterápicos frequentemente tem pior prognóstico que muitas neoplasias, com mortalidade de até 60% em 2 anos. A identificação precoce da cardiotoxicidade com a instituição de medidas cardioprotetoras tem possível impacto prognóstico nesse cenário [16].

Os sintomas têm valor diagnóstico limitado, devido à sobreposição de sintomas de IC e câncer. Como a IC em estágio avançado tem um prognóstico tão adverso, a atenção tem sido direcionada para o reconhecimento da IC em estágio B, isto é, pacientes com doença estrutural, mas sem sintomas de IC [17].

A fração de ejeção do ventrículo esquerdo tem sido utilizada como marcador de cardiotoxicidade nas últimas três décadas. Em uma definição atual de cardiotoxicidade, reduções, na presença ou não de sintomas de IC, de >10% a <50% constituem cardiotoxicidade [2].

Há pouca informação sobre os padrões de monitoramento cardíaco em pacientes com câncer de mama. A monitorização cardíaca geralmente é realizada com ecocardiograma ou MUGA (cintilografia sincronizada das câmaras cardíacas). A National Comprehensive Cancer Network recomenda monitoramento cardíaco antes de iniciar o tratamento com quimioterápico e a cada 3 meses durante o tratamento (ou seja, aos 3, 6, 9 e 12 meses) [18].

Fatores de risco para a disfunção cardíaca relacionada à terapia do câncer incluem idade avançada, hipertensão, obesidade, diabetes e dislipidemia. No entanto, os fatores clínicos, por si só, são insuficientes para prever quais pacientes apresentam risco aumentado [19].

A neoplasia é caracterizada por uma série de eventos em cadeia, que engloba alterações genéticas causadas por fatores ambientais, crescimento celular desordenado e erros nas reações imunológicas como a falha da morte celular programada, causada por moléculas antiapoptóticas que bloqueiam esse evento fisiológico, resultando em processos inflamatórios crônicos e promovendo o desenvolvimento e crescimento de tumores [11].

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 relataram que a inflamação crônica está intimamente associada à ocorrência e desenvolvimento de câncer [20, 21].

Devido a uma sobreposição de fatores de risco, como tabagismo, obesidade e diabetes, pacientes afetados por câncer sofrem desenvolvimento acelerado de doenças cardiovasculares. Contudo, é perceptível o aumento da incidência de doença cardiovascular nestes indivíduos [22].

A inflamação promove a ocorrência e o desenvolvimento de um tumor, e o tumor proporciona condições que incentivam a persistência da inflamação, que se complementam. A relação neutrófilo-linfócito (RNL), a relação plaqueta-linfócito (RPL) e a relação linfócito-monócito (RLM) são indicadores importantes da resposta inflamatória exercida durante o prognóstico de tumores malignos [11, 23].

Estudos recentes descobriram que RPL, RNL e RLM têm alto valor clínico no prognóstico de vários tumores, como câncer de pulmão, câncer gástrico, câncer colorretal e câncer de mama [11, 23].

Neutrófilos, plaquetas e linfócitos são mediadores chave da inflamação crônica. O recrutamento de leucócitos para o miocárdio é um dos responsáveis pela remodelação cardíaca. Estudos recentes sugerem papéis importantes das células imunes e da sinalização inflamatória no progresso da insuficiência cardíaca não isquêmica (67). Entretanto, há escassez de estudos sobre a relação entre esses indicadores inflamatórios e a IC [20, 21].

A relação entre inflamação e câncer desempenha um papel significativo no desenvolvimento da doença cardiovascular (3). Os mecanismos específicos subjacentes ao desenvolvimento da cardiotoxicidade permanecem obscuros [15, 21].

É razoável supor que a inflamação crônica, os fatores de risco comuns e a desregulação autonômica estejam relacionados à ocorrência de injúria miocárdica. Portanto, há uma necessidade urgente de biomarcadores que possam prever os resultados do tratamento oncológicos, de modo a facilitar a identificação dos pacientes com maior probabilidade de desenvolver cardiotoxicidade [22, 23].

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 DESENHO DO ESTUDO

A presente pesquisa trata-se de uma 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.

3.2 LOCAL DO ESTUDO

A realização da coleta de dados dos pacientes ocorrerá no Setor de Oncologia de um Hospital Terciário da Região Metropolitana de Curitiba/PR.

3.3 POPULAÇÃO ESTUDADA

Pacientes com diagnóstico de câncer de mama que foram submetidas à tratamento com quimioterapia neoadjuvante com Antraciclina, seguida de cirurgia, quimioterapia adjuvante e radioterapia.

3.4 PROCEDIMENTOS

Análise dos prontuários das pacientes submetidas a quimioterapia neoadjuvante no tratamento de câncer de mama no período de 01 de janeiro de 2018 à 01 de janeiro de 2023 no HAC.

Foram coletados dos prontuários médicos dados demográficos (idade, índice de massa corpórea), presença de tabagismo, comorbidades (hipertensão arterial sistêmica, diabetes, dislipidemia), exames de sangue (hemograma, antígeno carcinoembrionário – CEA – e CA 15-3), exame de imagem (MUGA e Ecocardiograma transtorácico) e evolução do paciente.

As pacientes serão avaliados individualmente e depois classificadas em 2 grupos: que evoluíram com cardiotoxicidade e que não evoluíram com cardiotoxicidade.

3.5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- Mulheres com idade ≥ 18 anos.
- Pacientes submetidas à quimioterapia neoadjuvante com Antraciclinas (Doxorrubicina, Epirrubicina, Idarrubicina) no tratamento de câncer de mama.
- Mulheres com tratamento de quimioterapia, cirurgia e radioterapia.

3.6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Pacientes com câncer metastático
- Homens com câncer de mama.

3.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os resultados serão apresentados de forma descritiva por médias, desvios padrões, medianas, valores mínimos e máximos (variáveis quantitativas) ou por frequências e percentuais (variáveis categóricas). Para comparação entre os grupos em relação a variáveis categóricas, utilizaremos o teste de Qui-quadrado e o teste exato de Fisher. Para comparação entre variáveis de distribuição normal utilizaremos o teste t de Student, e para variáveis de distribuição assimétrica, utilizamos o teste de Mann-Whitney. Para testes de correlação utilizaremos o teste de Spearman. Valores de $p < 0,05$ indicam significância estatística.

3.8 CUIDADOS ÉTICOS

Cumpriremos com o sigilo e a confidencialidade das informações dos participantes, zelando pela preservação da privacidade das informações em saúde conforme rege a Resolução do Conselho Nacional de Saúde (CNS) CNS196/96.

Serão obedecidas as disposições éticas e legais brasileiras que regulam o uso de prontuários em pesquisa. Todos os dados coletados serão de responsabilidade total dos pesquisadores. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Angelina Caron, sob o número CAAE: 74453223.7.0000.5226.

4 RESULTADOS PRELIMINARES

Foram avaliadas 35 mulheres, com média de idade de 53,58 anos (variação de 34 a 89 anos). As características das pacientes estão apresentadas na TABELA 1.

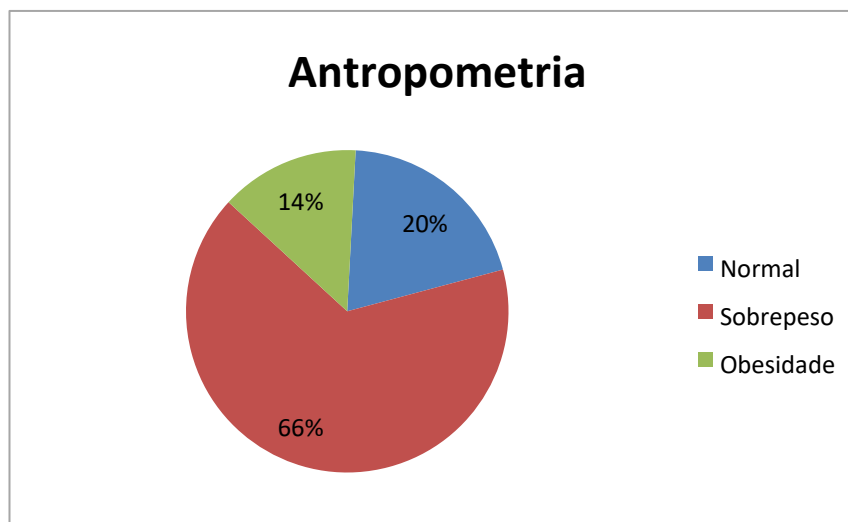
TABELA 1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DAS PACIENTES

Característica	Total N= 35
HAS n (%)	14 (40%)
DM n (%)	5 (14%)
Dislipidemia n (%)	4 (11%)
Tabagismo n (%)	4 (11%)

Fonte: o autor (2023)

Para a classificação do estado antropométrico, as pacientes foram divididas em três grupos, de acordo com o índice de massa corpórea (IMC): 7 pacientes (20%) com peso normal (IMC >18,5 até 24,9 kg/m²); 23 pacientes (66%) com sobrepeso (IMC ≥25 até 29,9 kg/m²); e 5 pacientes (14%) com obesidade (IMC >30,0kg/m²). (GRÁFICO 1).

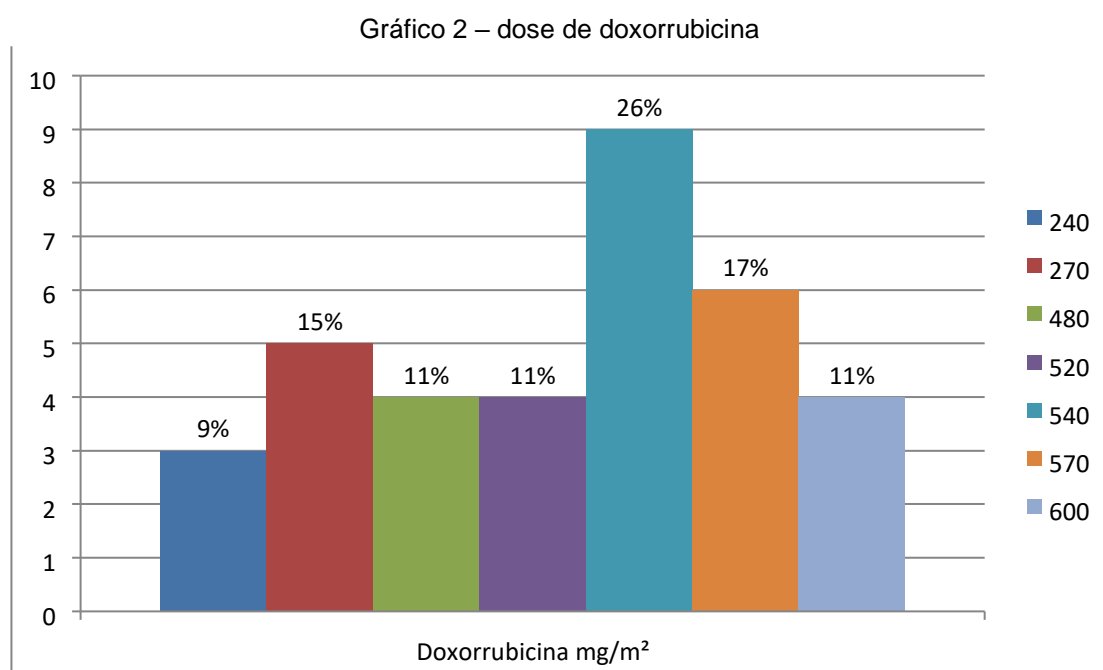
Gráfico 1 – antropometria



Fonte: o autor (2023)

A mama direita foi acometida pelo câncer em 17 pacientes (48,6%) e a mama esquerda em 18 pacientes (51,4%).

Ao avaliar o tratamento quimioterápico, a dose de doxorubicina variou de 240 à 600 mg/m². Sobre a quantidade de doxorubicina recebida: Três pacientes (9%) receberam 240 mg/m², cinco pacientes (15%) receberam 270 mg/m², quatro pacientes (11%) receberam 480 mg/m², quatro pacientes (11%) receberam 520 mg/m², nove pacientes (26%) receberam 540 mg/m², seis pacientes (17%) receberam 570 mg/m² e quatro pacientes (11%) receberam 600 mg/m². (GRÁFICO 2). A maioria dos pacientes (76%) receberam doses acima de 400 mg/m².

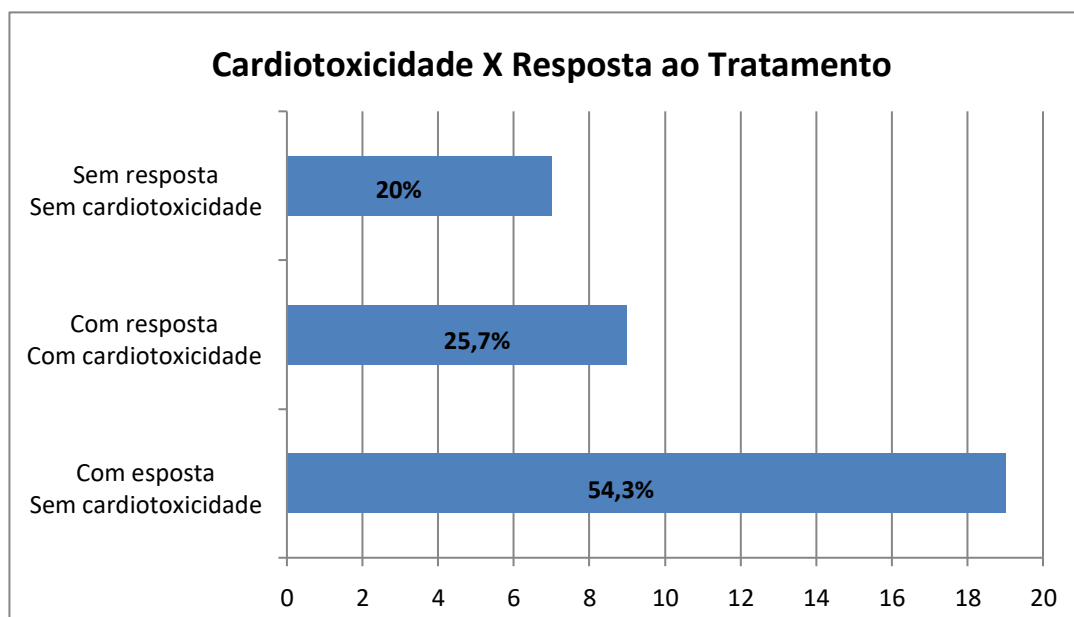


Fonte: o autor (2023)

Reduções de >10% a <55% na fração de ejeção do ventrículo esquerdo constituem cardiotoxicidade. A cardiotoxicidade induzida por antraciclinas foi de 25,7% (9 pacientes).

As pacientes foram divididas em 3 grupos: Pacientes que responderam ao tratamento com doxorubicina, sem cardiotoxicidade, n= 19 (54,3%). Pacientes que responderam ao tratamento com doxorubicina, com cardiotoxicidade, n= 9 (25,7%) e pacientes que não responderam ao tratamento e não apresentaram cardiotoxicidade, n= 7 (20%), (GRÁFICO 3).

Gráfico 3 – cardiotoxicidade x resposta ao tratamento com doxorrubicina



Fonte: o autor (2023)

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Apesar do estudo estar em andamento, já podemos observar que a grande maioria das pacientes possuía pelo menos um fator de risco, sendo 40% delas hipertensas e 80% delas estão acima do peso ideal.

A maioria dos pacientes (76%) receberam doses de doxorrubicina acima de 400 mg/m², e 25,7% (9 pacientes) apresentaram cardiotoxicidade.

Está previsto uma amostra de 100 pacientes.

Será calculado as razões celulares e avaliado se estas respostas terão correlação com cardiotoxicidade. A análise detalhada posterior irá esclarecer o real impacto desta correlação na detecção precoce de cardiotoxicidade.

Será analisado se a contagens de células sanguíneas e as proporções entre elas poderiam ser usadas como biomarcadores preditivos de cardiotoxicidade em pacientes que serão submetidas ao tratamento de câncer de mama com antraciclinas.

5.1 PRODUÇÃO CIENTÍFICA PLANEJADA

- 1- Apresentação do estudo em resumos de congressos nacionais e internacionais em pelo menos 2 ocasiões.
- 2- Produção de artigo científico mostrando as relações celulares, a prevalência de cardiotoxicidade e a correlação com o perfil clínico das pacientes.
- 3- Produção de artigo científico mostrando o possível impacto da resposta celular com detecção precoce de cardiotoxicidade em pacientes com câncer de mama.

REFERÊNCIAS

1. 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.
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, <https://abccardiol.org/article/diretriz-brasileira-de-cardio-oncologia-2020/>
3. Nicolazzi MA, Carnicelli A, Fuorlo M, Scaldaferrri 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/eurrev_201804_14752. PMID: 29687878.
4. Padegimas A, Clasen S, Ky B. Cardioprotective strategies to prevent breast cancer therapy-induced cardiotoxicity. *Trends Cardiovasc Med.* 2020 Jan;30(1):2228. doi: 10.1016/j.tcm.2019.01.006. Epub 2019 Jan 29. PMID: 30745071; PMCID: PMC7287268.
5. 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. <https://doi.org/10.1590/S0066-782X2011000700001>
6. Hershman DL, Shao T. Anthracycline cardiotoxicity after breast cancer treatment. *Oncology (Williston Park).* 2009 Mar;23(3):227-34. PMID: 19418823. <https://www.cancernetwork.com/view/anthracycline-cardiotoxicity-after-breastcancer-treatment>
7. 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 cardiooncology of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal, ehac244*, August 26 2022, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac244>.
8. Ethier JL, Desautels D, Templeton A, Shah PS, Amir E. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in breast cancer: a systematic review and metaanalysis. *Breast Cancer Res.* 2017 Jan 5;19(1):2. doi: 10.1186/s13058-0160794-1. PMID: 28057046; PMCID: PMC5217326.
9. 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.
10. 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.
11. 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>
 12. 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. doi: 10.3892/ol.2019.10966. Epub 2019 Oct 8. PMID: 31788105; PMCID: PMC6865674.
 13. 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.
 14. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Estimativa: Incidência de câncer no Brasil. INCA, 2023. <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativa2023.pdf>
 15. 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.
 16. 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.
 17. 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.
 18. 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.
 19. 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. 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. 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.
22. 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. 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.