



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIRURGIA

MÔNICA DE MORAES CHAVES BECKER

AVALIAÇÃO DO METABOLISMO GLICOLÍTICO CARDÍACO E DA
DEFORMIDADE MIOCÁRDICA ANTES E APÓS QUIMIOTERAPIA EM
PACIENTES COM LINFOMA

Recife
2024

MÔNICA DE MORAES CHAVES BECKER

**AVALIAÇÃO DO METABOLISMO GLICOLÍTICO CARDÍACO E DA
DEFORMIDADE MIOCÁRDICA ANTES E APÓS QUIMIOTERAPIA EM
PACIENTES COM LINFOMA**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Cirurgia da Universidade Federal de Pernambuco como requisito parcial para a obtenção do título de doutora em Cirurgia. Área de concentração: Cirurgia Clínica Experimental

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Simone Cristina Soares Brandão.

Coorientador: Prof. Dr. Felipe Alves Mourato.

Recife

2024

B395a	Becker, Mônica de Moraes Chaves. Avaliação do metabolismo glicolítico cardíaco e da deformidade miocárdica antes e após quimioterapia em pacientes com linfoma / Mônica de Moraes Chaves Becker – 2024. 121 p. Orientadora: Simone Cristina Soares Brandão Tese (doutorado) – Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Ciências Médicas. Programa de Pós-Graduação em Cirurgia. Recife, 2024. Inclui referências, apêndices e anexos. 1. Cardiotoxicidade. 2. Antraciclina. 3. Strain miocárdico. 4. PET-CT; 5. Linfoma. Brandão, Simone Cristina Soares (orientadora). II. Título.
617 CDD (23.ed.)	UFPE (CCS 2024 - 156)

MÔNICA DE MORAES CHAVES BECKER

**“AVALIAÇÃO DO METABOLISMO GLICOLÍTICO
CARDÍACO E DA DEFORMIDADE MIOCÁRDICA ANTES E
APÓS QUIMIOTERAPIA EM PACIENTES COM LINFOMA”**

Tese apresentada ao Programa de Pós
Graduação Em Cirurgia da Universidade
Federal de Pernambuco, Centro de Ciências
Médicas, como requisito para a obtenção do
título de Doutora em Cirurgia. Área de
concentração: Cirurgia Clínica Experimental.

Aprovado em: 14/06/2024

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. SIMONE CRISTINA SOARES BRANDÃO (Orientadora)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof. Dr. RODRIGO PESSOA CAVALCANTI LIRA
(Examinador Interno)
Universidade Federal de Pernambuco

Profa. Dra. MARIA INÊS REMÍGIO DE AGUIAR (Examinador Externo)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof. Dr. MARCELO TATIT SAPIENZA (Examinador Externo)
Universidade de São Paulo

Profa. Dra. ISABELA BISPO SANTOS DA SILVA COSTA
(Examinador Externo)
Instituto do Câncer do Estado de São Paulo

Dedico este trabalho a minha mãe (*in memorian*), por ter encarado o tratamento do câncer por duas vezes e ensinado como viver é bom e precioso, e ao meu pai, por ter encontrado forças e fé em meio à sua dor e continuar amando e guiando seus filhos.

AGRADECIMENTOS

A Deus, pelo sopro de vida e pela paz que excede todo o entendimento. Sem Ele nada teria sentido.

À minha família, por ter feito sacrifícios liberando-me tantas vezes para que este trabalho viesse a termo.

À querida amiga e orientadora Prof(a). Dr(a). Simone Cristina Soares Brandão. A sua ousadia, sagacidade clínica e raciocínio crítico são inspiradores. Foi um privilégio e prazer ter convivido mais de perto durante esse tempo.

Ao querido amigo e coorientador Dr. Felipe Alves Mourato, principalmente pela calma em meio ao turbilhão de acontecimentos durante o processo do doutorado e toda ajuda com estatística e raciocínio em pesquisa.

Ao meu colega de trabalho e amigo Dr. Roberto de Oliveira Buril. Uma alegria ter você como apoiador e fonte de contribuições diretas neste trabalho.

Ao meu querido chefe na cardiologia, Brivaldo Markman Filho, por ter acreditado na minha capacidade profissional.

Aos enfermeiros do Serviço de Medicina Nuclear do Hospital das Clínicas – UFPE, os quais foram essenciais na captação e no acompanhamento dos pacientes.

Aos técnicos de enfermagem do setor de Ecocardiografia do Hospital das Clínicas – UFPE, pela ajuda na coleta dos exames laboratoriais.

A toda a equipe do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo com quem tive o prazer de trabalhar, sempre disponíveis e solícitos em resolver as dificuldades, em especial à Dra. Isabela Bispo Santos da Silva Costa.

E por fim, aos meus queridos pacientes oncológicos que concordaram em participar desta pesquisa, ensinando-me muito mais do que eu pude retribuir.

RESUMO

O tratamento oncológico pode causar disfunção do ventrículo esquerdo (VE) e insuficiência cardíaca, especialmente os esquemas de quimioterapia (QT) com antracíclinas (ANT). O aumento da captação cardíaca de fluordesoxiglicose marcada com flúor-18 (^{18}F -FDG) na tomografia por emissão de pósitrons combinada à tomografia computadorizada (PET/CT) pode refletir agressão metabólica ao miocárdio pela QT, com potencial de ser um marcador precoce de cardiotoxicidade (CTX). De acordo com as diretrizes atuais, o diagnóstico de CTX pela QT se faz pela queda do desempenho do VE, através da deformação longitudinal global e/ou da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) na ecocardiografia. Não existem estudos prospectivos avaliando e comparando o comportamento da captação miocárdica de ^{18}F -FDG com o desempenho cardíaco em pacientes oncológicos. O presente estudo multicêntrico, prospectivo, observacional e analítico, foi conduzido em pacientes com linfoma submetidos à QT com ANT, os quais foram avaliados pela dosagem de troponina sérica, o valor de captação padronizado máximo e médio (SUV máx. e SUV médio) de ^{18}F -FDG e o funcionamento cardíaco pela ecocardiografia, antes, durante e após QT. CTX subclínica foi definida por uma redução no *strain* longitudinal global (SLG) do VE $\geq 15\%$ em relação ao basal. Na PET/CT, o SUV máx. e o SUV médio de ^{18}F -FDG foram medidos na parede livre do ventrículo direito, septo interventricular, parede lateral do VE e todo o VE. Valor de $p \leq 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo. Cinquenta e cinco pacientes consecutivos foram analisados, 65,5% com linfoma não Hodgkin, mediana de idade 35 anos (IQ 28-56) e 60% do sexo feminino. Todos completaram seguimento de seis meses (final) e 46 (84%) de até um ano após QT. Em 16 (29%) pacientes, a troponina sérica aumentou acima dos valores normais de referência, durante ou no final da QT, sem diferença entre os grupos com e sem CTX. Embora nenhum paciente tenha apresentado queda significativa da FEVE durante o seguimento, redução relativa do SLG $\geq 15\%$ ocorreu em 16 (34,8%) pacientes até um ano após QT. Na amostra total, observou-se aumento significativo do volume do átrio esquerdo, dos diâmetros e volumes finais do VE e redução do SLG após QT. Entretanto, apenas o SLG e a massa de VE indexada mostraram diferenças significativas entre os grupos com e sem CTX após QT. O grupo CTX apresentou média de idade mais elevada e maior prevalência de dislipidemia e hipertensão. Observamos aumento significativo no SUV máx. e médio na amostra total, sem diferença significativa no comportamento da captação miocárdica de ^{18}F -FDG entre os grupos com e sem CTX. Em pacientes com linfoma tratados com ANT, cerca de um terço da amostra apresentou CTX subclínica na avaliação pelo SLG.

Após QT, houve aumento de troponina sérica em 29% da amostra, aumento significativo na captação miocárdica de ^{18}F -FDG, nos volumes de átrio esquerdo e do VE, sem queda da FEVE. Estes parâmetros não mostraram associação com o diagnóstico de CTX pelo SLG.

Palavras-chave: cardiotoxicidade; antraciclina; *strain* miocárdico; PET-CT; linfoma.

ABSTRACT

Cancer treatment can cause left ventricular (LV) dysfunction and heart failure, especially chemotherapy (CT) with anthracyclines (ANT). Increased cardiac uptake of fluorine-18-labeled fluorodeoxyglucose (18F-FDG) in positron emission tomography combined with computed tomography (PET/CT) can reflect metabolic damage to the myocardium from CT and may be an early marker of cardiotoxicity (CTX). According to current guidelines, CTX diagnosis is based on a decrease in LV performance, through global longitudinal strain (GLS) and/or left ventricular ejection fraction (LVEF), assessed by echocardiography. There are no prospective studies evaluating and comparing 18F-FDG myocardial uptake with cardiac performance in cancer patients. This multicenter, prospective, observational, and analytical study was conducted on lymphoma patients undergoing CT with ANT. They were evaluated by serum troponin levels, maximum and mean standardized uptake values (SUV max and SUV mean) of 18F-FDG, and cardiac function by echocardiography before, during, and after CT. Subclinical CTX was defined as a $\geq 15\%$ reduction in LV GLS from baseline. In PET/CT, SUV max and SUV mean of 18F-FDG were measured in the right ventricular free wall, interventricular septum, LV lateral wall, and the entire LV. A p-value ≤ 0.05 was considered statistically significant. Fifty-five consecutive patients were analyzed: 65.5% had non-Hodgkin lymphoma, median age was 35 years (IQR 28-56), and 60% were female. All completed six-month follow-up (end) and 46 (84%) up to one year after CT. In 16 (29%) patients, serum troponin increased above normal reference values during or at the end of CT, with no difference between the CTX and non-CTX groups. While no patient had a significant drop in LVEF during follow-up, a $\geq 15\%$ relative reduction in GLS occurred in 16 (34.8%) patients up to one year after CT. In the total sample, there was a significant increase in left atrial volume, LV end-diastolic and end-systolic diameters and volumes, and a reduction in GLS after CT. Only GLS and indexed LV mass showed significant differences between the CTX and non-CTX groups after CT. CTX group had a higher average age and a higher prevalence of dyslipidemia and hypertension. There was a significant increase in SUV max and mean in total sample. However, there was no significant difference in 18F-FDG myocardial uptake between the CTX and non-CTX groups. In lymphoma patients treated with ANT, approximately one-third showed subclinical CTX based on GLS evaluation. Post-CT, 29% had elevated serum troponin, significant increases in myocardial 18F-FDG uptake, and left atrial and LV volumes, without LVEF decline. These parameters were not associated with CTX diagnosis by GLS.

Keywords: cardiotoxicity; anthracycline; myocardial strain; PET-CT; lymphoma.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 -	Mecanismos de cardiotoxicidade induzida por antraciclinas e seus efeitos no metabolismo glicolítico nos cardiomiócitos.....	21
Figura 2 -	Exame de tomografia por emissão de pósitrons associado à tomografia computadorizada com fluorodesoxiglicose marcada com Flúor 18 em paciente com linfoma. Em A e B, imagem tridimensional de corpo inteiro no formato MIP (<i>maximum intensity projection</i>). Em C, corte axial da CT a nível cardíaco, em D corte axial da PET/CT à nível cardíaco e E corte axial da PET à nível cardíaco.....	26
Figura 3 -	Captação fisiológica miocárdica do FDG e detecção de lesões inflamatórias na FDG PET. (A) Captação fisiológica de glicose em miocárdio normal. (B) Supressão da captação da glicose pela preparação dietética, pelo jejum prolongado e pela administração de heparina não fracionada. (C) Preparação apropriada para FDG PET miocárdica no miocárdio inflamado.....	27
Quadro 1 -	Classificação de Lugano.....	28
Quadro 2 -	Estudos com tomografia por emissão de pósitrons associada à tomografia computadorizada com fluorodesoxiglicose marcada com Flúor-18 (^{18}F -FDG PET/CT), em pacientes oncológicos.....	31
Figura 4 -	Delineamento da pesquisa.....	35
Figura 5 -	Locais de medidas cardíacas do valor de captação padronizado (<i>standardized uptake value</i> – SUV) da fluorodesoxiglicose marcada com Flúor-18 na tomografia por emissão de pósitrons associada à tomografia computadorizada (^{18}F -FDG PET/CT)	39
Figura 6 -	Fluxograma do estudo.....	48
Gráfico 1 -	Representação da mediana com interquartil 25-75 do valor de captação padronizado (<i>Standardized Uptake Value</i> - SUV) máximo e médio do volume total do ventrículo esquerdo nos tempos basal, interim e ao final da quimioterapia.....	58
Gráfico 2 -	Representação da mediana com interquartil 25-75 do valor de captação padronizado (<i>Standardized Uptake Value</i> - SUV) máximo e médio do septo interventricular nos tempos basal, interim e ao final da	

	quimioterapia.....	58
Gráfico 3 -	Representação da mediana com interquartil 25-75 do valor de captação padronizado (<i>Standardized Uptake Value - SUV</i>) máximo e médio da parede lateral do ventrículo esquerdo nos tempos basal, interim e ao final da quimioterapia.....	59
Gráfico 4 -	Representação da mediana com interquartil 25-75 do valor de captação padronizado (<i>Standardized Uptake Value - SUV</i>) máximo e médio da parede livre do ventrículo direito nos tempos basal, interim e ao final da quimioterapia.....	59
Gráfico 5 -	Representação da mediana com interquartil 25-75 do valor de captação padronizado (<i>Standardized Uptake Value - SUV</i>) máximo e médio da aorta nos tempos basal, interim e ao final da quimioterapia.....	60
Gráfico 6 -	Representação da mediana com interquartil 25-75 do valor de captação padronizado (<i>Standardized Uptake Value - SUV</i>) máximo e médio do fígado nos tempos basal, interim e ao final da quimioterapia.....	60
Gráfico 7 -	Comportamento do <i>strain</i> Longitudinal global (SLG) nos tempos basal, 3 meses, final e com um ano após quimioterapia, nos pacientes com cardiotoxicidade e sem cardiotoxicidade.....	67
Gráfico 8 -	Comportamento do SUV médio septo interventricular (SIV) nos tempos basal, interim e final para cada paciente sem cardiotoxicidade (CTX).....	72
Gráfico 9 -	Comportamento do SUV médio do septo interventricular (SIV) nos tempos basal, interim e final para cada paciente com cardiotoxicidade (CTX).....	72

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Variáveis clínicas e laboratoriais do estudo.....	40
Tabela 2 -	Variáveis ecocardiográficas do estudo.....	42
Tabela 3 -	Variáveis relacionadas ao exame ¹⁸ F-FDG PET/CT	44
Tabela 4 -	Características demográficas e clínicas da população estudada.....	49
Tabela 5 -	Parâmetros antropométricos e renal da população estudada.....	50
Tabela 6 -	Parâmetros ecocardiográficos nos tempos basal (pré- quimioterapia), 3 meses de quimioterapia (QT), final da QT e após 1 ano de QT.....	51
Tabela 7 -	Avaliação da queda do <i>strain</i> e classificação da troponina.....	55
Tabela 8 -	Dose de Fluorodesoxiglicose (FDG), tempo de ativação do radiofármaco e glicemia capilar pelo HGT nos tempos basal, interim e final.....	57
Tabela 9 -	Avaliação dos dados gerais segundo a queda do <i>strain</i> entre os tempos basal e ao final da quimioterapia.....	61
Tabela 10 -	Parâmetros antropométricos e renal segundo a queda do <i>strain</i> entre os tempos basal e ao final da quimioterapia.....	62
Tabela 11 -	Avaliação da troponina ao final da quimioterapia segundo a queda do <i>strain</i>	63
Tabela 12 -	Parâmetros ecocardiográficos segundo a queda do <i>strain</i> entre os tempos basal, 3 meses, ao final da quimioterapia e com 1 ano da quimioterapia.....	64
Tabela 13 -	Dose de fluorodeoxiglicose (FDG), tempo de ativação e glicemia capilar pelo hemoglutoteste segundo a queda do Strain entre os tempos basal e final.....	68
Tabela 14 -	Variáveis relacionadas ao <i>Standardized Uptake Value (SUV)</i> segundo a queda do <i>strain</i> , nos tempos basal, interim e final.....	69
Tabela 15 -	Média das diferenças absolutas e percentuais das variáveis relacionadas ao <i>Standardized Uptake Value (SUV)</i> (basal – final) segundo a queda do <i>strain</i>	73

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANT	Antraciclinas
AE	Átrio esquerdo
ASC	Área de superfície corpórea
BBLOQ	Betabloqueador
BNP	Peptídeo natriurético cerebral (<i>Brain natriuretic peptide</i>)
BRA	Bloqueador do receptor de angiotensina
CO	Coração
CT	Tomografia computadorizada (<i>computed tomography</i>)
CTX	Cardiotoxicidade
DAE	Diâmetro do átrio esquerdo
DCV	Doença Cardiovascular
DCRTC	Doença cardíaca relacionada ao tratamento do câncer
DD-VE	Diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo
DLP	Dislipidemia
DM	Diabetes <i>mellitus</i>
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DOX	Doxorrubicina
DS-VE	Diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo
¹⁸ F-FDG	Fluorodesoxiglicose marcada com Flúor-18
¹⁸ F-FDG PET/CT	Tomografia por emissão de pósitrons associada à tomografia computadorizada com fluorodesoxiglicose marcada com Flúor-18
FDG-6-P	Fluorodesoxiglicose-6-fosfato
FEVE	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo
GLUT	Transportador de glicose
HAS	Hipertensão arterial sistêmica

HGT	Hemoglutoteste
HIF-1	Fator indutor de hipóxia – 1
HIV	Vírus da imunodeficiência humana (<i>human immunodeficiency virus</i>)
HVE	Hipertrofia ventricular esquerda
IC	Insuficiência cardíaca
IECA	Inibidor da enzima de conversão da angiotensina
IMC	Índice de massa corpórea
MVE	Massa do ventrículo esquerdo
NADPH	Fosfato de dinucleotídeo de adenina e nicotinamida forma reduzida (<i>Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate</i>)
NT-proBNP	Fragmento N-terminal do peptídeo natriurético tipo B
PET/CT	Tomografia por emissão de pósitrons associada à tomografia computadorizada (<i>positron emission tomography associated with computed tomography</i>)
QT	Quimioterapia
R-CHOP	Rituximabe + Ciclofosfamida +Doxorrubicina + Vincristina + Prednisolona
RMC	Ressonância nuclear magnética cardíaca
RT	Radioterapia
SGLT	Cotransportador de sódio-glicose (<i>Sodium glucose cotransporter</i>)
SIV	Septo interventricular
SLG	<i>Strain</i> Longitudinal Global
SUV	Valor de captação padronizado (<i>Standardized uptake value</i>)
SUV _{máx}	Valor de captação padronizado (<i>Standardized uptake value</i>) máximo
SUV _{médio}	Valor de captação padronizado (<i>Standardized uptake value</i>) médio

TAPSE	Excursão sistólica do plano anular tricúspide
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TOP 2	Topoisomerase 2
VAE	Volume do átrio esquerdo
VD	Ventrículo direito
VDF-VE	Volume diastólico final do ventrículo esquerdo
VE	Ventrículo esquerdo
VOI	Volume de interesse
VSF-VE	Volume sistólico final do ventrículo esquerdo

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	18
2	REVISÃO DA LITERATURA	20
2.1	CARDIOTOXICIDADE E ANTRACICLINAS	20
2.2	BASES FISIOPATOLÓGICAS DA CARDIOTOXICIDADE PELAS ANTRACICLINAS	20
2.3	AVALIAÇÃO DA CARDIOTOXICIDADE.....	22
2.4	METABOLISMO CARDÍACO E TOMOGRAFIA POR EMISSÃO DE PÓSITRONS ASSOCIADA À TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA (PET/CT)	24
2.5	PAPEL DA TOMOGRAFIA POR EMISSÃO DE POSITRONS ASSOCIADA À TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA (PET/CT) NA AVALIAÇÃO DA CARDIOTOXICIDADE.....	28
3	OBJETIVOS	32
3.1	OBJETIVO GERAL	32
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	32
4	METODOLOGIA.....	33
4.1	DESENHO DA PESQUISA	33
4.2	LOCAL DA PESQUISA.....	33
4.3	AMOSTRA DE PARTICIPANTES	33
4.4	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO	34
4.5	RECRUTAMENTO DOS PARTICIPANTES.....	34
4.6	INSTRUMENTOS E PROCEDIMENTOS DE COLETA DE DADOS	35
4.7	DEFINIÇÃO DE CARDIOTOXICIDADE.....	40
4.8	DEFINIÇÃO DAS VARIÁVEIS	40
5	ASPECTOS ÉTICOS.....	46
6	ANÁLISE E PROCESSAMENTO DE DADOS.....	47
7	RESULTADOS	48
8	DISCUSSÃO	74
9	CONCLUSÃO.....	84
10	PUBLICAÇÕES.....	85
	REFERÊNCIAS.....	86

APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	95
ANEXO A - PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP – HC/UFPE.....	105

1 INTRODUÇÃO

A incidência de câncer é elevada com uma estimativa de 19,3 milhões de novos casos e 10 milhões de mortes provocadas pela doença em todo o mundo em 2020. A expectativa é de 28,4 milhões de casos de câncer em 2040, com um aumento de 47% em relação a 2020. Portanto, as doenças oncológicas são um problema de saúde pública mundial (SUNG *et al*, 2021). No Brasil, para o triênio 2023-2025 são estimados 704 mil novos casos (INCA, 2023).

As doenças cardiovasculares (DCV) são as principais causas de morte no Brasil atualmente. Cerca de 400 mil pessoas morreram em 2022 por problemas cardiovasculares (MENSAH *et al*, 2023). Contudo, seguindo a tendência na taxa de mortalidade por câncer, esta deve exceder a de mortalidade por DCV até 2024 (MANSUR *et al*, 2021).

Apesar da elevada taxa de mortalidade das neoplasias, o tratamento antineoplásico teve avanço substancial nas últimas décadas, com inúmeros medicamentos que mudaram o prognóstico destes pacientes. Estudos recentes com sobreviventes de câncer na infância e adolescência demonstraram que esta população tem risco maior de desenvolver condição de saúde grave/incapacitante, incluindo condição cardíaca (SUH *et al*, 2020; ARMENIAN *et al*, 2018). O número de pacientes que consegue obter a cura da doença ou mantê-la sob controle é grande, de forma que as toxicidades relacionadas ao tratamento oncológico passam a ter papel fundamental na qualidade de vida, morbidade e mortalidade dos pacientes (ARMSTRONG *et al*, 2013; ARMSTRONG *et al*, 2014).

A doença cardiovascular manifesta durante ou após tratamento do câncer pode ter vários mecanismos envolvidos: riscos cardiovasculares compartilhados (como diabetes *mellitus*, tabagismo, dislipidemia), estados inflamatórios e/ou efeitos cardiotóxicos da terapia contra o câncer (GIZA *et al*, 2017; KARLSTAEDT; MOSLEHI; BOER, 2022). Alguns estudos têm demonstrado a sobreposição de câncer e DCV, podendo acarretar impactos na mortalidade, assim como nos benefícios e na tolerabilidade ao tratamento (BATTISTI *et al*, 2022). Neste contexto, a cardio-oncologia tem se desenvolvido como uma especialidade médica em resposta à necessidade de decisões que promovam o melhor cuidado do paciente com câncer enquanto está recebendo o tratamento, assim como quando sobrevivente de longo prazo de um tratamento bem-sucedido (CURIGLIANO *et al*, 2016).

As antraciclinas (ANT) são as medicações antineoplásicas mais largamente usadas de uma forma geral e as mais frequentemente associadas à cardiotoxicidade (CTX) (ARMSTRONG *et al*, 2013). Elas fazem parte do regime quimioterápico de tumores sólidos e neoplasias hematológicas em crianças e adultos e estão associadas a aumento na expectativa

de vida (RAJ *et al*, 2014; LUMINARI *et al*, 2011). O linfoma não Hodgkin é o câncer mais comum do sistema linfático, com uma taxa de incidência duas vezes maior em países ocidentais desenvolvidos em comparação aos países em desenvolvimento (SUNG *et al*, 2021). O linfoma Hodgkin é mais raro, porém, ambos os tipos de linfoma têm seus tratamentos baseados em regimes com ANT (HORWITZ *et al*, 2016; HOPPE *et al*, 2022).

O desenvolvimento de estratégias para monitoramento da lesão cardíaca por quimioterapia (QT) tem sido um desafio. Biomarcadores séricos, como troponina, bem como a análise da deformidade miocárdica (ecocardiograma com *strain*) têm sido utilizados para monitorização dos pacientes submetidos à QT (PLANA *et al*, 2018; HAJJAR *et al*, 2020; LYON *et al*, 2022). A tomografia por emissão de pósitrons (do inglês, *positrons emission tomography* – PET) associada à tomografia computadorizada (do inglês, *computed tomography* – CT) com fluorodesoxiglicose marcada com Flúor-18 (^{18}F -FDG/CT) tem sido estudada como um possível marcador precoce de CTX, uma vez que alterações metabólicas no miócito precederiam as anormalidades da contratilidade miocárdica. Assim, ^{18}F -FDG PET/CT poderia antever potenciais disfunções cardíacas irreversíveis e auxiliar no manejo clínico de pacientes submetidos à QT (KERSTING *et al*, 2023; BECKER *et al*, 2023).

Ao avaliar alterações no metabolismo glicolítico cardíaco na ^{18}F -FDG PET/CT em pacientes com linfoma antes, durante e após QT, espera-se que os resultados deste estudo possam ajudar na identificação de pacientes sob risco de desenvolver CTX por ANT. Na literatura científica atual, não existem valores de referência da captação cardíaca do ^{18}F -FDG na PET/CT.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 CARDIOTOXICIDADE E ANTRACICLINAS

A CTX foi definida pelo Instituto Nacional do Câncer dos Estados Unidos, de forma ampla, como a “toxicidade que afeta o coração” e tem como manifestações mais comuns a disfunção do ventrículo esquerdo (VE) e a insuficiência cardíaca (IC) secundária (CURIGLIANO *et al*, 2012). A manifestação mais típica da CTX relacionada ao uso de antraciclina é a IC por disfunção sistólica do VE, que se manifesta tardiamente e, habitualmente, é refratária ao tratamento clínico (CARDINALE *et al*, 2008).

A incidência de disfunção cardíaca relacionada à terapia do câncer com as ANT é variável na literatura, uma vez que os estudos apresentam diferentes critérios de definição de CTX. Lotrionte e colaboradores estimaram uma taxa de CTX assintomática, que variou de 11,6% a 24,2%, e incidência de CTX manifesta clinicamente de 3,2% a 9,3% (LOTRIONTE *et al*, 2013). No registro CARDIOTOX, com 1.234 pacientes de moderado/alto risco para desenvolvimento de CTX, identificou-se CTX de uma forma geral em 37,5%, sendo a grande maioria na forma leve, com fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) > 50% associado à alteração de biomarcadores e/ou parâmetros ecocardiográficos como *strain* longitudinal global (SLG) (LÓPEZ-SÉDON *et al*, 2020). Pesquisa envolvendo um número maior de pacientes (2.625), submetidos a tratamento com ANT e seguimento por quatro anos, estimou a incidência geral de CTX em 9%, ocorrendo mais frequentemente no primeiro ano de tratamento e associada à dose acumulada e à FEVE no final do tratamento (CARDINALE *et al*, 2015). Particularmente para a doxorubicina (DOX) é relatada incidência de IC por CTX variando de 5% a 26%, a depender da dose acumulada. Enquanto eventos subclínicos ocorrem em cerca de 30% dos pacientes, mesmo com doses baixas (CHANG *et al*, 2017).

2.2 BASES FISIOPATOLÓGICAS DA CARDIOTOXICIDADE PELAS ANTRACICLINAS

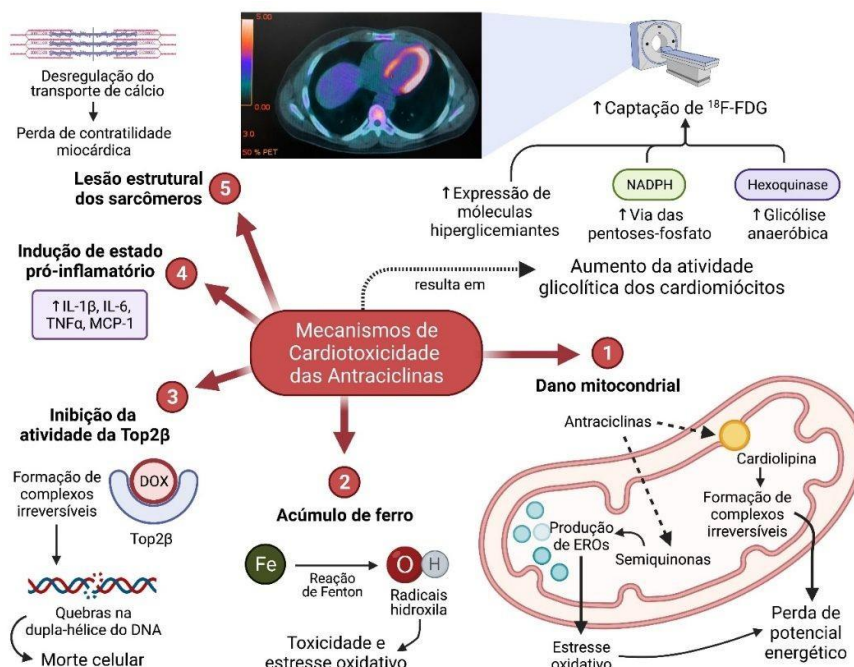
A CTX por ANT foi descrita, inicialmente, como dependente da dose cumulativa, irreversível e ocasionada por lesão mitocondrial (BUZDAR *et al*, 1985). Sabe-se que a topoisomerase 2 (TOP 2) é o alvo molecular da atividade antineoplásica das ANT e está presente sob diferentes isoformas em células de rápida proliferação e no coração. As topoisomerasas do DNA são enzimas essenciais para modular a topologia do DNA, por meio

da regulação do acoplamento das fitas de DNA durante os processos celulares. Na presença de DOX ocorre rompimento do ciclo catalítico normal da TOP 2 beta, causando a quebra da dupla fita de DNA e ativação de apoptose. Acredita-se que essa ação da DOX sobre a TOP 2 também culmine em disfunção mitocondrial e alterações sobre a fosforilação oxidativa (VEJPONGSA *et al*, 2014).

A lesão cardíaca induzida pelas ANT também parece envolver a geração de radicais livres por mecanismos enzimáticos da cadeia respiratória mitocondrial, assim como uma via não enzimática que incorpora ferro. Os radicais livres e o ferro podem lesar a membrana celular ou macromoléculas, aumentando a permeabilidade da membrana celular. Os miócitos são mais suscetíveis à lesão por radicais livres devido ao seu alto metabolismo oxidativo e às poucas defesas antioxidantes (WOUTERS *et al*, 2005).

Além desses mecanismos descritos, outros propostos são indução de um estado pró-inflamatório, desregulação do transporte de cálcio e redução do potencial energético mitocondrial através da formação de complexos irreversíveis da cardiolipina com ANT (BECKER *et al*, 2023). Os mecanismos propostos para lesão miocárdica induzida pelas ANT estão resumidos na Figura 1.

Figura 1 - Mecanismos de cardiotoxicidade induzida por antraciclínas e seus efeitos no metabolismo glicolítico nos cardiomiócitos



Fonte: Becker et al (2023)

IL-interleucina, TNF α -Fator de necrose tumoral alfa, 18F-FDG-Fluorodesoxiglicose marcada com Flúor 18, NADPH-Fosfato de dinucleotídeo de adenina e nicotinamida forma reduzida, EROs-espécies reativas ao oxigênio, DOX-doxorrubicina, Fe-Ferro, DNA-ácido desoxirribonucleico, Top2 β -Topoisomerase 2 beta.

Os fatores de risco para a toxicidade por ANT incluem dose cumulativa, administração intravenosa em *bolus*, doses isoladas elevadas, história de irradiação prévia, uso de agentes concomitantes sabidamente relacionados à CTX, sexo feminino, doença cardiovascular basal, idade, diagnóstico tardio de CTX e aumento nos biomarcadores cardíacos, além de parecer haver uma suscetibilidade individual ligada a variantes genéticas (CHANG *et al*, 2017).

2.3 AVALIAÇÃO DA CARDIOTOXICIDADE

Os biomarcadores têm sido utilizados para monitorização da cardiomiopatia induzida por ANT na identificação precoce, avaliação e monitorização da CTX (RIDDELL *et al*, 2018). A troponina foi o primeiro biomarcador estudado como preditor de CTX (REAGAN *et al*, 2010). As troponinas C, I e T formam um complexo que se liga à tropomiosina no aparato contrátil dos cardiomiócitos. Uma lesão da célula miocárdica causa aumento da concentração plasmática das troponinas I e T com pico sérico 12 horas após a injúria miocárdica (MICHEL *et al*, 2018). Foi demonstrado que a elevação da troponina I um mês após o tratamento quimioterápico esteve relacionada à maior incidência de eventos cardiovasculares (CARDINALE *et al*, 2004). Metanálise recente envolvendo 61 estudos e inclusão de 5691 pacientes mostrou que níveis elevados de troponina predizem disfunção do VE (MICHEL *et al*, 2020). Estudos clínicos têm utilizado a medida do peptídeo natriurético cerebral plasmático (BNP) e do N-terminal proBNP (NT-proBNP) como biomarcadores de CTX, podendo ser bons indicadores precoces na detecção de IC (MICHEL *et al*, 2018). O aumento transitório do BNP durante tratamento com ANT é comum. Contudo, os pacientes que apresentam elevação persistente do BNP podem desenvolver IC clinicamente manifesta (CHANG *et al*, 2017). Portanto, os biomarcadores cardíacos podem ser úteis na detecção e predição da toxicidade cardíaca. No entanto, o exato papel e o tempo de medida desses biomarcadores ainda necessitam ser determinados (CURIGLIANO *et al*, 2020).

A avaliação da função ventricular por métodos de imagem antes do início da QT auxilia no diagnóstico de CTX e na identificação de pacientes com maior risco de complicações cardíacas durante o tratamento oncológico. Habitualmente, essa avaliação é realizada por meio do ecocardiograma transtorácico, devido ao seu baixo custo e fácil acessibilidade (KARANTH *et al*, 2011; PLANA *et al*, 2018).

A medida da FEVE é o parâmetro mais aceito para o diagnóstico de CTX. A redução maior ou igual a 10 pontos percentuais na FEVE para um valor abaixo do limite da normalidade de 50% seria a definição mais atual de CTX (HAJJAR *et al*, 2020; LYON *et al*,

2022). Entretanto, o diagnóstico de CTX baseado apenas na queda da FEVE ocorre de forma tardia, visto que a disfunção ventricular com impacto na FEVE acontecer depois de expressiva injúria ao tecido miocárdico. Desta forma, a mensuração da FEVE tem sido considerada um marcador pouco sensível de CTX (CURIGLIANO *et al*, 2012; NEGISHI *et al*, 2014).

Outra medida ecocardiográfica estudada nos últimos anos é o grau de deformação miocárdica (*strain*) pela técnica *Speckle Tracking* (PLANA *et al*, 2018). O termo *strain* é utilizado para descrever o encurtamento, espessamento e alongamento local do miocárdio como uma medida de função regional do VE (SMISETH *et al*, 2016). Anormalidades no *strain* precedem a queda da FEVE e seriam preditivas de CTX subsequente e eventos cardiovasculares em pacientes com disfunção do VE assintomáticos e sintomáticos (THAVENDIRANATHAN *et al*, 2014).

Dentre os parâmetros da análise da deformidade miocárdica, o que tem se mostrado de melhor utilidade clínica é o SLG (PLANA *et al*, 2018; SANTORO *et al*, 2017; THAVENDIRANATHAN *et al*, 2014). Importantes metanálises avaliando o valor prognóstico do SLG para predição precoce de CTX corroboraram a recomendação feita pela *American Society of Echocardiography* (PLANA *et al*, 2018) e *European Association for Cardiovascular Imaging* (ZAMORANO *et al*, 2016; LYON AR *et al*, 2022) do seu uso rotineiro na monitorização dos pacientes submetidos à terapia para tratamento do câncer (THAVENDIRANATHAN *et al*, 2014; OIKONOMOU *et al*, 2019). Uma redução maior que 15% no SLG, imediatamente após ou durante o tratamento com ANT, seria um preditor de CTX (SMISETH *et al*, 2016; HAJJAR *et al*, 2020). Para a identificação de CTX subclínica, tem sido sugerido ponto de corte mais baixo que 15% na variação do SLG (OIKONOMOU *et al*, 2019). O *SOCCOUR TRIAL*, estudo prospectivo randomizado e controlado, preconizou ponto de corte na variação do SLG maior ou igual a 12% para diagnóstico de CTX subclínica e guia de terapia cardioprotetora (THAVENDIRANATHAN *et al*, 2021). Também tem sido aventado o uso do valor absoluto do SLG para diagnóstico de CTX subclínica, porém ainda com divergência sobre qual seria o ponto de corte ideal (LIU *et al*, 2018; MELO *et al*, 2021).

Um estudo em pacientes com linfoma submetidos a tratamento com ANT no diagnóstico de CTX utilizando o *strain* pelo *speckle tracking*, demonstrou que a queda do SLG ocorreu mais precocemente (a partir do 3^o ciclo de QT) em relação à queda da FEVE (WANG *et al*, 2020). Outra pesquisa em pacientes sobreviventes de linfoma demonstrou que, apesar de apresentarem FEVE normal, alterações da deformação miocárdica foram encontradas mesmo após longa duração da exposição às ANT (KANG *et al*, 2018).

O *strain* pelo *speckle tracking* depende da qualidade da imagem ao ecocardiograma e pode ser afetado por alguns fatores que devem ser levados em consideração durante sua análise, entre eles: pré e pós carga ventricular esquerda, geometria da cavidade do VE, contratilidade não homogênea (ex: áreas de infarto miocárdico) e sincronia da contração miocárdica (VOIGT; CVIJIC, 2019).

A ressonância nuclear magnética cardíaca (RMC) é o método padrão ouro para avaliação da função cardíaca e volumes cavitários, capaz de avaliar estrutura e caracterização tecidual, sendo recomendada em casos com limitação ou resultados duvidosos do ecocardiograma, em situações de doenças infiltrativas, na avaliação do pericárdio e miocárdio e na detecção de massas e tumores (HAJJAR *et al*, 2020; LYON *et al*, 2022). A deformação miocárdica (*strain*) também pode ser avaliada pela RMC (MELO *et al*, 2021). No entanto, comparada com o ecocardiograma, a RMC é um método utilizado menos frequentemente, apesar da sua alta sensibilidade, sobretudo devido ao seu alto custo e à sua disponibilidade reduzida.

2.4 METABOLISMO CARDÍACO E TOMOGRAFIA POR EMISSÃO DE PÓSITRONS ASSOCIADA À TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA (PET/CT)

As células cardíacas adaptam-se a diferentes tipos de estresse com a otimização da utilização de nutrientes e adaptações metabólicas adquiridas. Algumas destas adaptações precedem o remodelamento estrutural (KARLSTAEDT *et al*, 2020). No caso dos pacientes com câncer, o coração ativa mecanismos para resistir ao estresse imposto pelo tumor, que levam a vulnerabilidades metabólicas seletivas. Muitos desses mecanismos adaptativos são vias metabólicas de células cancerígenas, sugerindo que alterações metabólicas durante a progressão tumoral impactam tecidos não cancerígenos. Além disso, alvos quimioterápicos de vulnerabilidade metabólica tumoral frequentemente afetam o coração (AVRAHAM *et al*, 2020; MEIJERS *et al*, 2018).

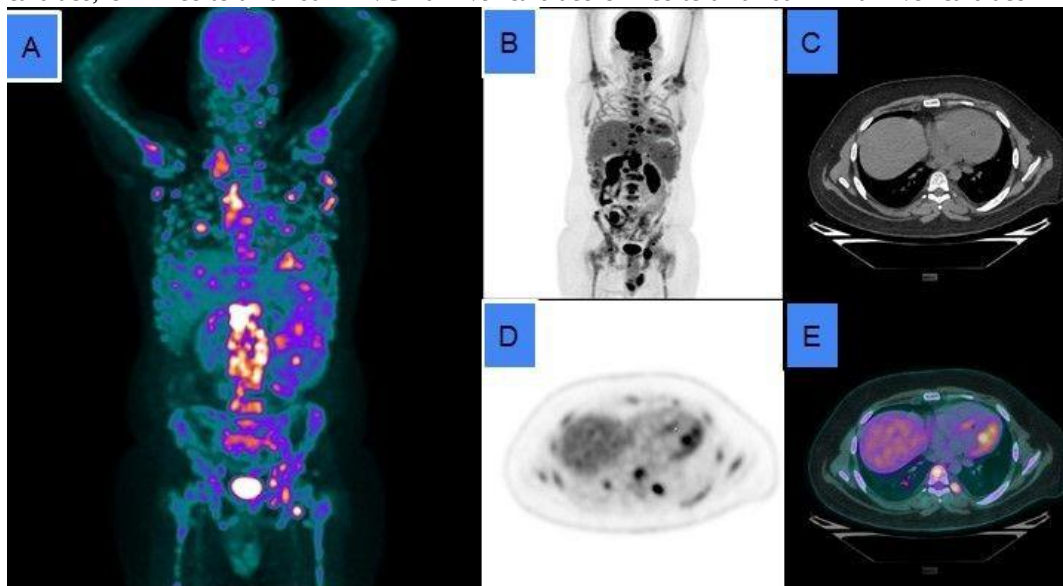
Em humanos, os miócitos expressam duas famílias de transportadores de glicose: proteínas transportadoras de glicose (GLUT) e co-transportadores sódio-glicose (SGLT). No coração adulto, em condições basais, o GLUT-1 é responsável pelo transporte de aproximadamente 40% da glicose. Em resposta a estímulos como isquemia, catecolaminas, exercício e insulina, ocorre um aumento na translocação do GLUT-4 do espaço intracelular para a membrana celular, capaz de aumentar o transporte de glicose em 10 a 20 vezes. O GLUT-4 é o transportador de glicose predominante no coração humano, correspondendo a

70% do total de transportadores de glicose (SZABLEWSKI *et al*, 2017). Alguns estudos têm demonstrado que a lesão mitocondrial cardíaca pode levar a um aumento da glicólise sem correspondente aumento da oxidação da glicose pela via aeróbica. Com a progressão da lesão e IC, o metabolismo glicolítico pode diminuir devido ao desenvolvimento de resistência insulínica secundária a IC, com diminuição da translocação de transportadores de glicose para a membrana celular (RIEHLE e ABEL, 2016; SZABLEWSKI *et al*, 2017).

A PET é uma técnica diagnóstica em medicina nuclear, não invasiva, que provê uma imagem molecular de uma função biológica, ao invés de anatomia. Através de imagens de PET/CT pode-se ter uma correção da atenuação, com extração de informações quantitativas e qualitativas acuradas. O equipamento tridimensionalmente capta a radiação emitida pelos radiofármacos administrados no paciente (BOELLAARD *et al*, 2015). Os emissores de pósitrons têm meia vida curta, o que permite o seu uso mantendo uma baixa dose de radiação para o paciente. Muitos desses isótopos podem ser incorporados ao substrato biológico (como a glicose) e farmacêutico, sem alteração da sua atividade biológica (LIN e ALAVI, 2019).

A FDG é um análogo farmacêutico da glicose transportado para o meio intracelular via proteínas transportadoras de glicose GLUT (SZABLEWSKI *et al*, 2017). A FDG sofre fosforilação pela enzima hexoquinase 2 em FDG-6-Fosfato (FDG-6-P). Contudo, FDG-6-P não é metabolizada pela enzima seguinte na rota metabólica da glicose, a fosfohexose isomerase. A FDG-6-P fica “presa” no interior da célula. Através da PET/CT, uma imagem estática com 40 a 60 minutos após injeção do radiotraçador ^{18}F -FDG reflete a taxa metabólica relativa da glicose (LIN e ALAVI, 2019) (Figura 2). Na PET/CT, a captação quantitativa da ^{18}F -FDG é avaliada através do valor de captação padronizado – *standardized uptake value* (SUV). Os SUV do *pool* sanguíneo da aorta e do fígado são frequentemente utilizados como referência de captação fisiológica deste radiofármaco (CAO *et al*, 2021).

Figura 2 - Exame de tomografia por emissão de pósitrons (PET) associada à tomografia computadorizada (CT) com fluorodesoxiglicose marcada com Flúor-18 (18F-FDG) em paciente com linfoma. Em A e B, imagem tridimensional de corpo inteiro no formato MIP (*maximum intensity projection*). Em C, corte axial da CT a nível cardíaco, em D corte axial da PET/CT à nível cardíaco e E corte axial da PET à nível cardíaco



Fonte: A Autora (2024).

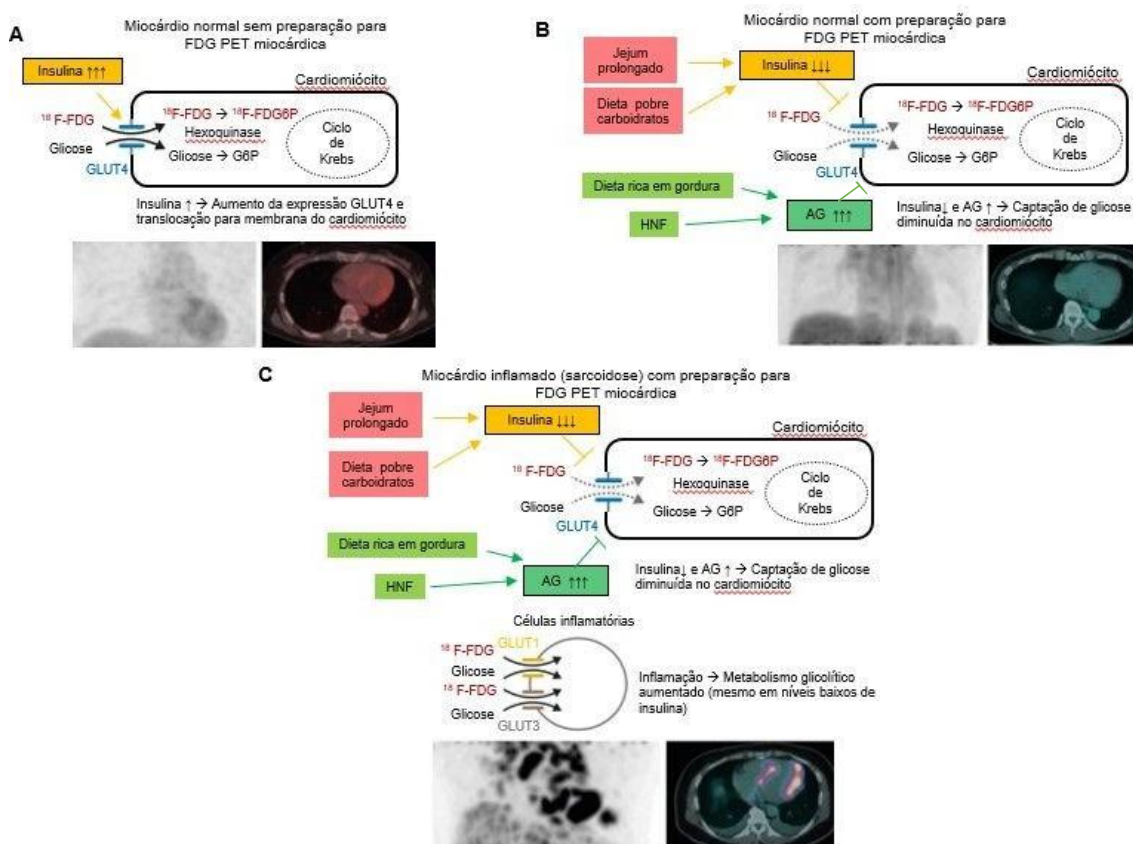
A atividade celular da FDG sofre influência de diversos fatores (LIN; AVALI, 2019; HWANG *et al*, 2020), entre estes:

- a) Expressão de hexoquinase na membrana celular;
- b) Expressão de GLUT na membrana celular, principalmente GLUT-1 (mais encontrado em tecido não cardíaco e com atividade independente da insulina) e GLUT-4 (presente predominantemente nos miócitos e na musculatura esquelética, com translocação para membrana celular dependente de insulina);
- c) Fluxo sanguíneo e perfusão tissular – condições de hipóxia levariam a estabilização da proteína fator indutor de hipóxia 1 (HIF-1), a qual estimula a produção de GLUT-1 e a atividade da hexoquinase II;
- d) Atividade da glicose-6-fosfatase, responsável pela desfosforilação da FDG-6-P na sua forma nativa;
- e) Presença de células inflamatórias, as quais demonstram aumento da expressão de GLUT-1;
- f) Níveis de glicose sanguínea devido a competição pelos GLUT;
- g) Exercício nas 24 horas anteriores ao exame e níveis de insulina (estimulam a translocação do GLUT-4 para a membrana celular);
- h) Dieta e jejum: dieta rica em proteína e gorduras e jejum prolongado reduzem a

atividade glicolítica cardíaca, favorecendo o metabolismo dos ácidos graxos nos miócitos.

Durante o exame PET/CT com a FDG focado no miocárdio, a preparação do paciente torna-se importante. A captação fisiológica através do GLUT-4 é suprimida por jejum prolongado e dieta pobre em carboidratos e rica em gordura 24 horas antes do exame. Enquanto GLUT-1 e GLUT-3 têm a sua expressão aumentada em células do sistema imune e não são influenciadas por jejum ou dieta (Figura 3) (HWANG *et al*, 2020; KIM *et al*, 2019).

Figura 3 - Captação fisiológica miocárdica do FDG e detecção de lesões inflamatórias na FDG PET. (A) Captação fisiológica de glicose em miocárdio normal. (B) Supressão da captação da glicose pela preparação dietética, jejum prolongado e administração de heparina não fracionada. (C) Preparação apropriada para FDG PET miocárdica no miocárdio inflamado



Fonte: Hwang *et al*, 2020 (adaptado)

^{18}F -FDG: fluorodeoxiglicose marcada com Flúor 18, FDG: fluorodeoxiglicose, FDG6P: fluorodeoxiglicose-6-fosfato, AG: ácidos graxos livres, G6P: glicose-6-fosfato, GLUT: transportador de glicose, PET: tomografia por emissão de pósitrons, HNF: heparina não fracionada.

2.5 PAPEL DA TOMOGRAFIA POR EMISSÃO DE POSITRONS ASSOCIADA À TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA (PET/CT) NA AVALIAÇÃO DA CARDIOTOXICIDADE

Apesar dos protocolos e das diretrizes ressaltarem com destaque a importância do ecocardiograma para a avaliação de CTX por meio da queda da FEVE, a imagem cardíaca pelas técnicas da medicina nuclear tem se mostrado promissora para identificar a doença subclínica neste contexto (KAHANDA *et al*, 2019). A PET/CT com ^{18}F -FDG é amplamente utilizada na oncologia, especialmente nos pacientes com linfoma, objetivando o diagnóstico, o estadiamento e o acompanhamento da resposta tumoral após tratamento quimioterápico e radioterápico. O objetivo do exame é avaliar a captação tumoral do radiotraçador ^{18}F -FDG que reflete o grau de metabolismo celular (EL-GALALY *et al*, 2018).

Segundo as recomendações da Classificação de LUGANO, a ^{18}F -FDG PET/CT deve ser incluída para estadiamento de linfomas (Quadro 1) (NCCN *guidelines & clinical resources*, 2022), por ser mais sensível que a tomografia computadorizada e prover um padrão basal que pode ser usado para avaliação de resposta ao tratamento de forma mais acurada com a realização do escore de *Deauville*. Como padronização, a ^{18}F -FDG PET/CT deve ser realizada antes do tratamento, em seu interim (após o 2º ou o 4º ciclo de QT, a depender do esquema terapêutico utilizado) e ao seu término (CHESON *et al*, 2014).

Quadro 1 – Classificação de Lugano

Estádio	Envolvimento Nodal	Envolvimento Extra nodal
Limitada		
I	Em apenas 1 região de linfonodos ou local extranodal único	Acometimento de um sítio extra nodal na ausência de acometimento nodal
II	Acometimento de duas ou mais regiões linfonodais localizadas no mesmo lado do diafragma	Estádio nodal I ou II com envolvimento extranodal contíguo limitado
II Bulky*	Estádio II com presença de grande massa	---
Avançada		
III	Acometimento de regiões linfonodais em ambos os lados do diafragma; nodos acima do diafragma com envolvimento esplênico	---
IV	Acometimento difuso ou disseminado de um ou mais órgãos extranodais, com ou sem acometimento de linfonodo associado; ou acometimento de órgão extra nodal não contíguo em conjunto com doença nodal estágio II ou qualquer acometimento de órgão extra nodal na doença nodal estágio III	---

Fonte: Cheson *et al*. (2014).

* Estadio II *bulky* - doença limitada ou avançada de acordo com histologia do tumor e fatores prognósticos.

O aumento do metabolismo glicolítico foi observado em células cardíacas em estudos experimentais e clínicos em pacientes oncológicos, avaliado através do SUV do ^{18}F -FDG (BORDE *et al*, 2012; BAUCKNEHT *et al*, 2019; SAROCCHI *et al*, 2018; KIM *et al*, 2020; DOURADO *et al*, 2022). Essas pesquisas enfatizaram uma possível contribuição do ^{18}F -FDG para a avaliação de CTX e estão resumidos no Quadro 2.

Borde *et al*. analisaram a captação miocárdica de ^{18}F -FDG em pacientes com linfoma tratados com DOX. Eles relataram que um aumento significativo na captação miocárdica de ^{18}F -FDG foi um marcador precoce de CTX em pacientes que receberam doses superiores a 250 mg/m² (BORDE *et al*, 2012).

Bauckneht *et al*. avaliaram 69 pacientes com linfoma de Hodgkin e demonstraram aumento progressivo da captação cardíaca de ^{18}F -FDG durante o tratamento. Este aumento persistiu no seguimento de seis meses após o término da QT. Curiosamente, eles levantaram a hipótese de que uma baixa captação miocárdica de ^{18}F -FDG antes do tratamento com DOX seria capaz de predizer o desenvolvimento de CTX (BAUCKNEHT *et al*, 2017).

Em 2018, um estudo avaliou pacientes com linfoma de Hodgkin em regime de QT primária contendo DOX. Ele demonstrou que o SUV do ^{18}F -FDG do VE aumentou gradativamente a partir da PET basal em comparação com a PET interim e na comparação desta última com a PET após QT. No subgrupo de pacientes que realizaram ecocardiograma pré e pós-QT, não houve diferença significativa na média da FEVE e no diâmetro diastólico final do VE entre essas duas avaliações. No entanto, quando os pacientes foram categorizados como tendo SUV do VE maior ou menor do que a mediana, a FEVE foi significativamente menor naqueles do grupo com SUV do VE acima da mediana (SAROCCHI *et al*, 2018).

Uma avaliação de 121 pacientes com câncer de mama submetidos a PET/CT oncológica com ^{18}F -FDG e ecocardiografia, nos tempos antes e ao final da QT, mostrou que o grupo que desenvolveu CTX tendeu a apresentar captação aumentada de ^{18}F -FDG no VE, com padrão difuso. A captação permaneceu alta por pelo menos um ano. Este estudo também mostrou uma associação significativa entre a captação de ^{18}F -FDG na parede do ventrículo direito e o desenvolvimento de CTX. Um SUV da parede do ventrículo direito > 1,8 e uma variação no SUV da parede do ventrículo direito de pelo menos 0,4 durante a QT foram associados à CTX (KIM *et al*, 2020).

Takanami *et al*. também avaliaram os padrões de captação miocárdica de ^{18}F -FDG em PET/CT oncológica, demonstrando que o padrão de hiper captação miocárdica focal ou defeito focal na hiper captação miocárdica difusa de ^{18}F -FDG se correlacionou com achados anormais subsequentes de perfusão na cintilografia cardíaca (TAKANAMI *et al*, 2020).

Outro estudo retrospectivo com 302 pacientes submetidos à ^{18}F -FDG PET/CT oncológica e subsequente cintilografia de perfusão miocárdica revelou que o padrão de captação miocárdica focal de ^{18}F -FDG, nesse exame oncológico de rotina, pode prever pacientes com alto risco de complicações cardiovasculares, que se beneficiariam de um acompanhamento cardiológico mais criterioso (HAIDER *et al*, 2020).

Um estudo do nosso grupo de pesquisa avaliou 70 pacientes com linfoma submetidos à ^{18}F -FDG PET/CT e mostrou um aumento no SUV máximo (SUVmax) do VE de $3,5 \pm 1,9$ (basal) para $5,6 \pm 4,0$ (interim), $p = 0,01$ e de $4,0 \pm 2,2$ (basal) a $6,1 \pm 4,2$ (pós-QT), $p < 0,001$. Um aumento percentual $\geq 30\%$ do SUVmax do VE ocorreu em mais da metade da amostra. O aumento do SUV cardíaco foi acompanhado por um aumento nas razões SUVmax do VE/SUVmax da Aorta e SUVmax do VE/SUVmédio do fígado (referências de captação padrão). Esses resultados mostram um claro aumento na captação cardíaca de ^{18}F -FDG em pacientes com linfoma durante e/ou após a QT (DOURADO *et al*, 2022).

A PET é o método padrão-ouro para acessar o metabolismo miocárdico e perfusão devido a sua alta resolução espacial e temporal, com alta sensibilidade e acurácia (AWADALLA *et al*, 2018). Partindo do pressuposto de que a injúria miocárdica pelo tratamento oncológico induz a aumento do metabolismo glicolítico (seja por meio de resposta inflamatória ou metabolismo alterado), esta alteração metabólica pode ser detectada por meio da mensuração da captação cardíaca de ^{18}F -FDG (CADOURE *et al*, 2022). As alterações metabólicas e mitocondriais induzidas pelas ANT nos cardiomiócitos precederiam a disfunção contrátil e seriam consideradas um marcador precoce de CTX (SAROCCHI *et al*, 2018; KIM *et al*, 2019, SIMONI *et al*, 2017). Diante do exposto, o emprego da ^{18}F -FDG PET/CT parece ser promissor, pois, ao mesmo tempo em que auxilia no manejo do câncer, esse exame pode oferecer informações únicas no que concerne aos efeitos das ANT no coração (SAROCCHI *et al*, 2018). Entretanto, não existe na literatura um valor de ponte de corte estabelecido para o aumento da captação miocárdica da FDG associada à CTX.

Quadro 2 - Estudos com tomografia por emissão de pósitrons associada à tomografia computadorizada com fluorodesoxiglicose marcada com Flúor-18 (^{18}F -FDG PET/CT), em pacientes oncológicos

Autor/ano	Amostra	Conclusão
Borde <i>et al.</i> , 2012	18 pacientes com linfoma tratados com DOX	Presença de 3 padrões de alteração da captação miocárdica pós QT com DOX
Bauckneht <i>et al.</i> , 2017	69 pacientes com LNH submetidos a terapia ABVD	SUV VE aumenta com o tratamento com DOX. Este aumento é dose-dependente e é maior em pacientes que demonstram captação baixa no PET/CT basal
Sarocchi <i>et al.</i> , 2018	43 pacientes pós-QT com esquema inicial de tratamento incluindo DOX	QT com DOX leva a um aumento da captação miocárdica do ^{18}F -FDG e este aumento está associado a diminuição da FEVE
Kim <i>et al.</i> , 2020	121 pacientes tratados com antraciclina ou trastuzumabe	Captação do FDG na parede livre do VD e SUV do VD estavam associados a CTX (SUV VD > 1,8 e variação do SUV do VD > 0,4)
Takanami <i>et al.</i> , 2020	83 exames de ^{18}F -FDG associados a testes de perfusão miocárdica	Captação com padrão focal elevado do ^{18}F -FDG ou um defeito focal no padrão difuso altamente correlacionado com perfusão miocárdica anormal.
Haider <i>et al.</i> , 2020	302 pacientes recebendo tratamento para cancer	Padrão de captação focal indica um risco significativamente elevado de anormalidades miocárdicas
Dourado <i>et al.</i> , 2022	70 pacientes com linfoma submetidos ao ^{18}F -FDG PET/CT	Aumento da captação cardíaca do ^{18}F -FDG em pacientes com linfoma durante e/ou após quimioterapia

Fonte: Becker *et al.*, 2023 (adaptado)

DOX – doxorubicina, QT – quimioterapia, LNH – Linfoma não Hodgkin, PET/CT - tomografia por emissão de pósitrons associada à tomografia computadorizada, ^{18}F -FDG - fluorodesoxiglicose marcada com Flúor-18, FEVE - fração de ejeção do ventrículo esquerdo, VD - ventrículo direito.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar alterações no metabolismo glicolítico cardíaco e no SLG em pacientes com linfoma antes, durante e após quimioterapia, e correlacioná-las com dados clínico-funcionais e laboratoriais.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Mensurar o valor de captação padronizado (SUV) médio e máximo do volume total do ventrículo esquerdo, do septo interventricular (SIV), da parede lateral do VE, da parede livre do ventrículo direito (VD), do fígado e da aorta da ^{18}F -FDG PET/CT e compará-los antes, durante e após quimioterapia;
- b) Relacionar as alterações do SLG ao ecocardiograma com a mudança do metabolismo glicolítico cardíaco durante e após quimioterapia;
- c) Relacionar as alterações do SLG ao ecocardiograma com alterações da troponina durante e após quimioterapia;
- d) Determinar se a dose acumulada de antraciclinas se correlaciona com alterações do SLG e/ou do metabolismo glicolítico cardíaco;
- e) Correlacionar características clínicas com alterações metabólicas e funcionais cardíacas antes, durante e após quimioterapia.

4 METODOLOGIA

4.1 TIPO DO ESTUDO

Estudo multicêntrico, longitudinal, prospectivo, observacional e analítico.

4.2 LOCAL DA PESQUISA

O estudo foi multicêntrico desenvolvido em dois hospitais de referência no tratamento oncológico, sendo um na cidade de São Paulo (Instituto do Câncer do Estado de São Paulo – ICESP) e o outro na cidade do Recife (Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco – HC/UFPE), que foram denominados com CENTRO 1 e CENTRO 2, respectivamente.

Em ambos os hospitais, os pacientes foram acompanhados nos ambulatórios de hematologia e cardiologia, serviço de PET/CT, setor de quimioterapia e setor de ecocardiografia.

4.3 AMOSTRA DE PARTICIPANTES

De acordo com três estudos que evidenciaram diferentes taxas de alteração do *strain* durante tratamento quimioterápico (variando de 10% a 33% dos pacientes apresentando alteração do *strain* após QT com ANT) (NEGISHI *et al*, 2014; GRIPP *et al*, 2018; SANTORO *et al*, 2017), estimou-se uma amostra de 38 pacientes para alcançar um poder de 90% para detectar 25% de CTX subclínica pelo *strain* pós-tratamento com o teste de McNemar, com um nível de significância de 5%. Para compensar possíveis perdas, decidiu-se aumentar o tamanho amostral em 25%, ou seja, deveria ser composta por, pelo menos, 48 pacientes. A amostragem foi definida pelo critério de conveniência, técnica não probabilística e não aleatória usada para criar amostras de acordo com a facilidade de acesso.

Os dados do CENTRO 1 foram coletados, prospectivamente, durante o período de junho de 2017 a setembro de 2019 e analisado o banco de dados da pesquisadora responsável, assim como os exames de PET/CT destes pacientes. Os pacientes do CENTRO 2 foram selecionados no período de setembro de 2020 a março de 2023. Em ambas as instituições os dados só foram coletados e analisados após aprovação pelo comitê de ética em pesquisa (ANEXO A, B e C).

4.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

a) Critérios de inclusão:

- a) Pacientes com diagnóstico de linfoma (clínico e anatomopatológico);
- b) Idade superior ou igual a 18 anos;
- c) Tratamento quimioterápico primário com antraciclina;
- d) Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) assinado pelo paciente ou responsável.

b) Critérios de exclusão:

- a) Pacientes que apresentavam cardiopatia prévia (FEVE < 50%, história de revascularização miocárdica percutânea ou cirúrgica, cardiopatia hipertensiva, cardiopatia de etiologia valvar de grau moderado ou importante, doença de Chagas, doença cardíaca de depósito, sinais de hipertrofia ventricular ao ecocardiograma basal ou taquiarritmia permanente como fibrilação atrial ou *Flutter*);
- b) Pacientes sem janela ecocardiográfica adequada à realização do ecocardiograma;
- c) Pacientes gestantes ou em período de amamentação;
- d) Pacientes em terapia renal substitutiva;
- e) Pacientes com tratamento prévio quimioterápico ou radioterápico (irradiação torácica);
- f) Pacientes que não tiveram, ao menos, três avaliações ecocardiográficas com *strain* (primeira antes da QT, a segunda durante o tratamento e a terceira avaliação ao término da QT);
- g) Pacientes cuja análise dos exames de PET/CT foi incompleta ou não tiveram o exame de PET/CT basal ou final (pré-QT e ao término da QT, respectivamente) realizados ou disponíveis.

4.5 RECRUTAMENTO DOS PARTICIPANTES

O paciente com diagnóstico de linfoma passou por consulta com o hematologista, na qual foi indicada quimioterapia contendo ANT no esquema quimioterápico primário.

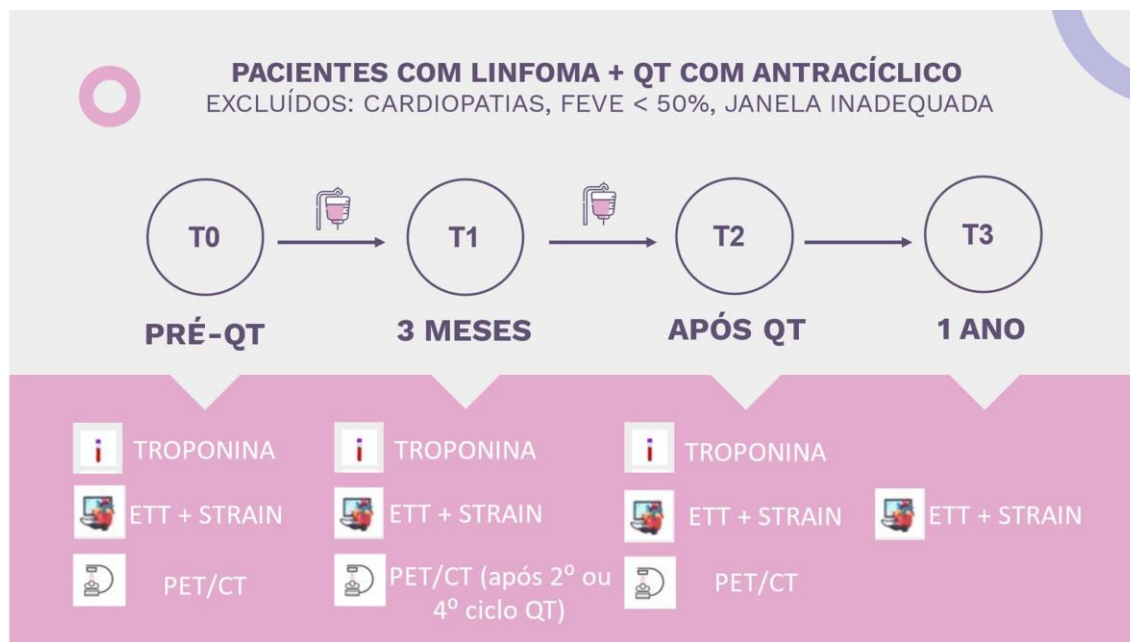
O enfermeiro local do ambulatório de hematologia ou do serviço de PET/CT encaminhou o paciente para o cardiologista responsável pela pesquisa, o qual aplicou o TCLE (APÊNDICE A) e solicitou os exames necessários (exames laboratoriais com dosagem sérica

de troponina e ecocardiograma bidimensional transtorácico com *strain*). Esse profissional foi o responsável pela avaliação e inclusão dos pacientes na pesquisa.

4.6 INSTRUMENTOS E PROCEDIMENTOS PARA COLETA DE DADOS

Os parâmetros em análise desse estudo foram anotados em ficha de coleta específica individual (APÊNDICE B). Os dados foram captados durante a consulta com o cardiologista responsável pela pesquisa no período antes da QT (Tempo T0). Nova coleta de dados (Tempo T1) foi realizada após o terceiro ciclo de QT (CENTRO 1) ou com três meses do início da QT (CENTRO 2), por meio dos laudos dos exames de ^{18}F FDG PET/CT e do ecocardiograma, além de dosagem sérica de troponina. Outra coleta de dados foi realizada ao término do tratamento da QT primária (Tempo T2) e após um ano do início da QT (Tempo T3), mediante laudos ou análise dos exames de ^{18}F FDG PET/CT, ecocardiograma e dosagem sérica de troponina (Figura 4).

Figura 4 - Delineamento da pesquisa



Fonte: A Autora (2024).

ETT: ecocardiograma transtorácico, QT: quimioterapia, FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo, PET/CT: tomografia por emissão de pósitrons associada a tomografia computadorizada.

Biomarcadores: No CENTRO 1 foi realizada dosagem do biomarcador cardíaco

troponina T ultrasensível antes, após o terceiro ciclo e ao término da QT, no período de nadir (entre o 10º e 14º dia). Os níveis de troponina T ultrasensível foram obtidos por meio de imunoensaio (*Elecsys Troponin T STAT, Elecsys 1010/2010 systems, Roche Diagnostics*), com valores de normalidade sendo considerados abaixo de 13 pg/mL (GIANNITSIS *et al*, 2010).

No CENTRO 2, amostras de sangue periférico foram obtidas nos tempos T0, T1 e T2, coincidindo com o mesmo dia da realização do ecocardiograma. Todas as amostras dos pacientes para dosagem sérica de Troponina I ultrasensível foram analisadas no próprio laboratório do CENTRO 2 (*ARCHITECT STAT High sensitive Troponin I - Abbott Laboratórios*), com valores de referência de normalidade abaixo de 27 pg/mL (KRINTUS *et al*, 2015).

Ecocardiograma: No CENTRO 1, o ecocardiograma transtorácico bidimensional com Doppler colorido e *strain* foi realizado em equipamento Vivid E9 (GE Healthcare). Dois profissionais foram responsáveis pela realização dos exames. Cada paciente foi submetido aos exames sempre pelo mesmo operador. Os exames foram realizados antes, após o terceiro ciclo, ao término e após um ano da QT primária.

No CENTRO 2, o ecocardiograma transtorácico bidimensional com Doppler colorido e *strain* foi realizado previamente ao início da QT em um equipamento modelo Vivid I (GE Healthcare) com transdutor de 3 MHz ou no modelo EPIQ CVx (Koninklijke Philips N.V.) com transdutor S5-1 (1-5MHz). O mesmo exame foi repetido com três meses, ao término e após um ano do início da QT primária. Dois profissionais experientes no método foram responsáveis pela realização dos exames. Cada paciente realizou o exame sempre pelo mesmo operador e no mesmo equipamento em todos os momentos da pesquisa.

Para a realização do exame, o paciente foi posicionado em decúbito lateral esquerdo e a ele foram conectados três eletrodos para aquisição de uma derivação eletrocardiográfica simultânea à realização do ecocardiograma. Todas as medidas foram adquiridas com o paciente em repouso. Foram realizadas aquisições de imagens por meio dos planos ecocardiográficos padronizados pela Sociedade Americana de Ecocardiografia e Diretriz Brasileira de Ecocardiografia, com avaliação morfológica e funcional, por meio de imagens bidimensionais e dados fluxométricos pela avaliação com Doppler (LANG *et al*, 2015; CAMAROZANO *et al*, 2009; MITCHELL *et al*, 2018).

Os diâmetros do VE foram medidos pelo modo bidimensional obtido pela incidência paraesternal do eixo longo. Os volumes ventriculares e a FEVE foram calculados pelo método biplanar de Simpson, utilizando-se as janelas apicais quatro câmaras e duas câmaras. Todas

essas medidas, assim como o índice de massa do VE, foram adquiridas conforme recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia e Diretriz Brasileira de Ecocardiografia (MITCHELL *et al*, 2018; CAMAROZANO *et al*, 2009; BARBERATO *et al*, 2019).

O átrio esquerdo foi dimensionado utilizando medidas lineares do diâmetro anteroposterior, obtido pela incidência paraesternal no eixo longitudinal. Calculou-se o volume do átrio esquerdo pela média dos volumes obtidos pelo método de Simpson nos cortes apicais quatro e duas câmaras, considerando-se a área atrial máxima antes da sístole ventricular e da abertura mitral, excluindo-se o apêndice atrial esquerdo e a confluência das veias pulmonares. A função sistólica do VD foi avaliada através da excursão sistólica do plano anular tricúspide (TAPSE) (MITCHELL *et al*, 2018).

Deformidade miocárdica: Para aquisição das imagens bidimensionais para análise por *speckle tracking*, o aparelho ecocardiográfico foi ajustado para gravar três ciclos cardíacos. Ao início do exame, o tempo de evento sistólico foi determinado por meio da marcação dos momentos de pico do QRS e fechamento da valva aórtica. Na janela apical, foram gravadas imagens de vídeo em três cortes: quatro câmaras, três câmaras e duas câmaras.

Os programas utilizados para análise quantitativa pelo *speckle tracking* foram o EchoPAC versão BT10 (GE Healthcare, Milwaukee, EUA) no CENTRO 1, além do EchoPAC versão 2.01 (GE Medical Systems, Horten, Noruega) e o ACMQ (Koninklijke Philips N.V.), ambos no CENTRO 2. Após marcação de pontos na face interna do VE, o equipamento delimitou - de forma semiautomática - a borda endocárdica e o limite epicárdico, definindo, assim, as chamadas “regiões de interesse”. Dentro dessas regiões, padrões pontilhados miocárdicos (*speckles*) foram detectados e acompanhados automaticamente, quadro a quadro, ao longo do ciclo cardíaco. Foram excluídos os pacientes nos quais mais de dois segmentos tenham sido considerados como de qualidade insuficiente pelo sistema de análise.

Pelas imagens apicais, foram obtidos os resultados do valor médio do *strain* longitudinal de cada corte. O SLG foi o resultado da média dos valores encontrados nos três cortes apicais.

PET/CT: Todos os exames de ¹⁸F-FDG PET/CT foram realizados conforme protocolo específico dos serviços de medicina nuclear do HC-UFPE (ANEXO D) e do ICESP (ANEXO E) e os pacientes foram orientados a realizar o protocolo de preparo para imagem cardíaca, com orientação de dieta pobre em carboidratos e rica em gorduras nas 24h antes do exame e

jejum prolongado (acima de 12h). Para os pacientes diabéticos, a orientação foi não fazer uso da insulino-terapia como de rotina na manhã do exame. No dia do exame, foi verificado o peso corpóreo em quilograma (kg), puncionada uma veia periférica para administração do ^{18}F -FDG e medida a glicemia capilar através do hemoglucoteste (HGT). Para realizar o exame, foi necessário que a glicemia estivesse abaixo de 180 mg/mL. Caso o HGT não estivesse neste valor recomendado, era possível sua correção através da aplicação de insulina subcutânea. Porém, estes casos com correção com insulina não foram incluídos no estudo.

Na sala de repouso, o radiofármaco ^{18}F -FDG foi injetado por via intravenosa numa atividade (dose) de 3,7 a 4,8 MBq/Kg, e o paciente orientado a aguardar em repouso (sem conversar e sem se movimentar) durante 60 minutos (correspondente ao tempo de ativação). O paciente foi também orientado a esvaziar a bexiga antes de entrar na sala de exame. Após esse período de repouso, ele foi encaminhado para a sala de exames para ser posicionado, permanecendo na maca do aparelho sem se movimentar.

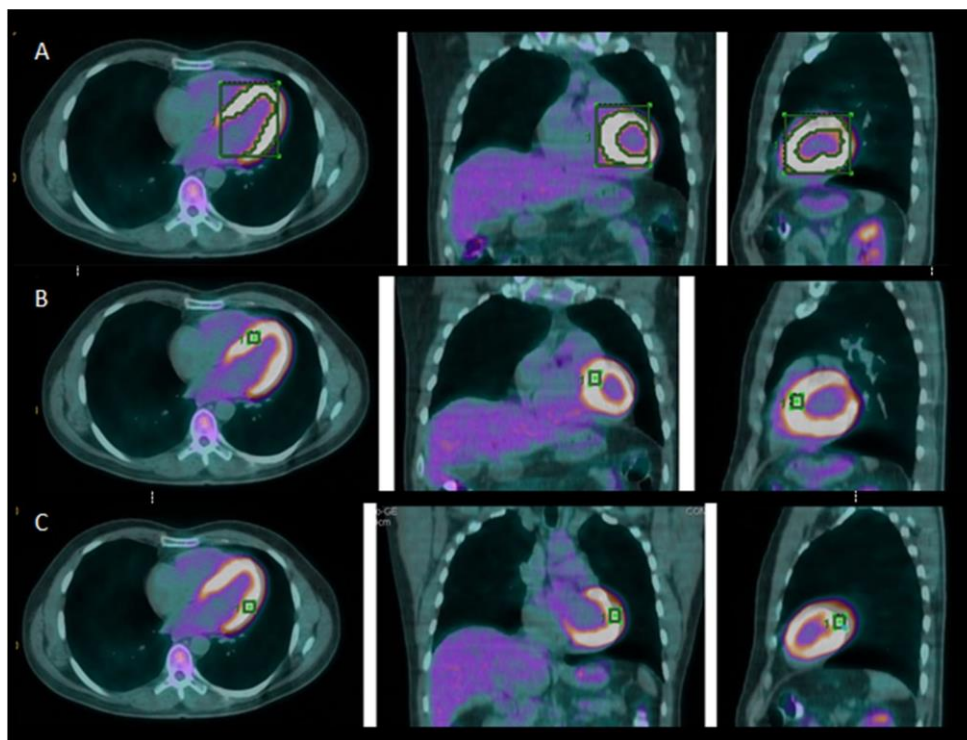
Os exames foram realizados nos equipamentos PET/CT - Discovery 710, GE Healthcare, USA e Discovery 690, GE Healthcare, USA. Imagens foram obtidas por meio da aquisição da PET com a tomografia computadorizada (*computed tomography* - CT) helicoidal multidetector (PET/CT), estendendo-se da base do crânio até o terço médio proximal dos membros inferiores (fêmur), em modo tridimensional, com cerca de três minutos por “bed” (cada posição de segmento do corpo). As imagens obtidas foram processadas por reconstrução interativa (duas interações de oito subconjuntos com filtro Gaussian). Os parâmetros da aquisição da CT incluíram: corte de 5 mm, voltagem de 120kV e sem administração de contraste intravenoso. Além disso, o exame foi complementado por aquisição helicoidal do tórax em inspiração máxima.

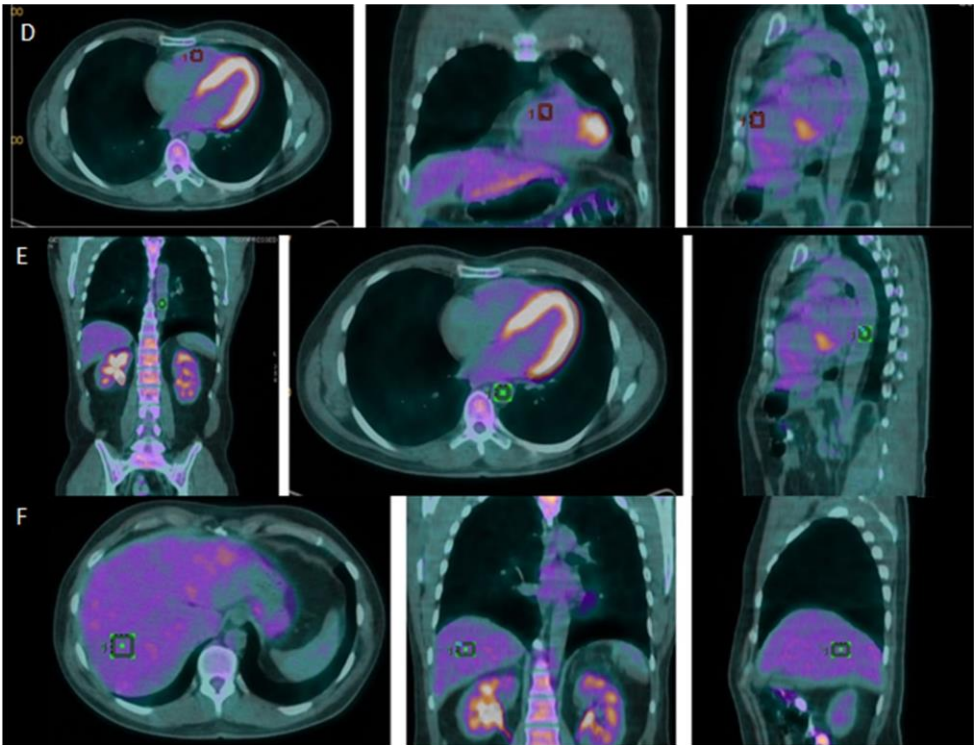
Os laudos dos exames foram dados por médicos capacitados e ficaram arquivados nos próprios setores. Dados relacionados ao PET/CT foram coletados dos registros médicos dos Serviços de PET/CT, como peso, dose injetada do ^{18}F -FDG, tempo de ativação, glicemia capilar através do HGT.

Para análise da captação da ^{18}F -FDG, os valores de captação padronizado (*standardized uptake value* – SUV) máximo e médio foram quantificados. Tanto o SUV máximo como o SUV médio foram medidos em imagens da PET já corrigidas pela CT e determinados de modo semiautomático, com auxílio do programa AW versão 4.3 da GE Healthcare, a partir da demarcação de um volume de interesse (VOI) nos seguintes locais: volume total do ventrículo esquerdo (CO), segmento médio do septo interventricular (SIV), segmento médio da parede lateral do VE e segmento médio da parede livre do VD. O SUV

máximo e o SUV médio do *pool* sanguíneo foram medidos pela demarcação de um VOI na aorta descendente logo após o arco aórtico. Os SUV máximo e médio do fígado foram medidos pela demarcação de um VOI no segmento VI. Os locais das medidas dos SUV estão demonstrados na Figura 5.

Figura 5 - Locais de medidas cardíacas do valor de captação padronizado (*standardized uptake value* – SUV) da fluorodesoxiglicose marcada com Flúor-18 na tomografia por emissão de pósitrons associada à tomografia computadorizada (^{18}F -FDG PET/CT): (A) Volume total do ventrículo esquerdo (CO); (B) septo interventricular (SIV); (C) parede lateral do ventrículo esquerdo (VE); (D) parede livre do ventrículo direito (VD); (E) aorta; (F) segmento VI do fígado





Fonte: banco de dados da tese (2024).

4.7 DEFINIÇÃO DE CARDIOTOXICIDADE

Neste estudo, adotamos a definição de CTX como queda do SLG $\geq 15\%$ em relação ao valor basal pré-QT e/ou queda da FEVE > 10 pontos percentuais a um valor $< 50\%$ (HAJJAR et al., 2020). Após a aplicação do critério acima descrito, os pacientes foram divididos em dois grupos de acordo com a presença ou ausência de CTX, portanto, sendo essa a variável independente do estudo.

4.8 DEFINIÇÃO DAS VARIÁVEIS

Tabela 1 - Variáveis clínicas e laboratoriais do estudo

Variável	Unidade de medida	Definição	Classificação	Continua
				Categorização
Idade	Anos	Anos completos calculados pela data de nascimento no momento da inclusão no estudo	Quantitativa, discreta	Não categorizado

Peso	quilograma(kg)	Aferido em balança antropométrica a cada PET realizada	Quantitativa contínua	Não categorizado
Área de superfície corpórea (ASC)	Metros quadrados(m²)	Calculada pelo método de Du Bois	Quantitativa contínua	Não categorizado
IMC	Quilograma por metro quadrado de ASC (kg/m²)	Calculado pela fórmula: peso/(altura x altura)	Quantitativa contínua	Não categorizado
Dose acumulada de ANT na QT	Miligrama por metro quadrado mg/m²	Dose total acumulada de ANT ao final da QT	Quantitativa contínua e qualitativa (quando categorizada)	Analisa de duas formas: em valor absoluto e categorizada em < 300mg/m² ou ≥ 300 mg/m².
Clearance de creatinina	mL/min/1,73m²	Calculado pela fórmula CKD-EPI 2021	Quantitativa contínua	Não categorizado
Sexo		Definição conforme relatado pelo paciente	Qualitativa nominal	Feminino Masculino
Diagnóstico linfoma		De acordo com laudo de exame anatomo-patológico	Qualitativa nominal	LNH LH
Estadiamento do linfoma		De acordo com a classificação de LUGANO	Qualitativa nominal	Grau I, II, III e IV
Esquema de QT		De acordo com o registro no prontuário	Qualitativa	R-CHOP ABVD DA-EPOCH-R Outros
IECA-BRA		Uso de inibidor da enzima de conversão da angiotensina ou bloqueador do receptor da angiotensina anterior ao tratamento QT	Qualitativa	Não Sim
BBLOQ		Uso de betabloqueador anterior ao tratamento QT	Qualitativa	Não Sim
Hipertensão arterial sistêmica (HAS)		Diagnóstico anterior à QT, conforme declarado pelo paciente e/ou uso de medicação anti-hipertensiva	Qualitativa	Não Sim
Diabetes mellitus (DM)		Diagnóstico anterior à QT, conforme declarado pelo	Qualitativa	Não Sim

		paciente e/ou uso de medicação para DM		
Dislipidemia(DLP)		Diagnóstico anterior à QT, conforme declarado pelo paciente e/ou uso de medicação para DLP	Qualitativa	Não Sim
Tabagismo		Hábito anterior à QT, conforme declarado pelo paciente	Qualitativa	Nunca fumou Tabagista Ex-tabagista
Etilismo		Diagnóstico anterior à QT, conforme declarado pelo paciente	Qualitativa	Nunca Social/esporádico Diário
Vírus da imunodeficiência humana (HIV):		Diagnóstico anterior à QT, conforme declarado pelo paciente e/ou uso de medicação	Qualitativa	Não Sim
Troponina		Dosagem sanguínea de troponina ultrasensível	Qualitativa	Normal ($\leq$ que o valor máximo de referência) Alterada ($>$ que o valor máximo de referência)

Fonte: A Autora (2024).

IMC: índice de massa corpórea, ANT: antraciclina, QT: quimioterapia, LNH: linfoma não Hodgkin, LH Linfoma Hodgkin, RCHOP (rituximabe associado a ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina e prednisona), DA-EPOCH-R (Dose ajustada Etoposide, Prednisolona, Vincristina, Ciclofosfamida, Doxorubicina e Rituximabe), ABVD (Adriamicina, bleomicina, vinblastina e dacarbazina;) e outros (esquemas alternativos), IECA/BRA: inibidor da enzima de conversão da angiotensina ou bloqueador do receptor da angiotensina, BBLOQ: betabloqueador.

Tabela 2 - Variáveis ecocardiográficas do estudo

Continua

Variável	Unidade de medida	Definição	Classificação	Categorização
Diâmetro do átrio esquerdo (DAE)	Milímetros (mm)	Medida linear do diâmetro ântero-posterior do AE na incidência paraesternal, no eixo longo	Quantitativa contínua	Não categorizada
Volume do átrio esquerdo (VAE)	Mililitros (mL)	Calculado pelo método biplanar de Simpson	Quantitativa contínua	Não categorizada
Volume do átrio esquerdo indexado (VAEi)	Mililitros por metro quadrado (mL/m ²)	Calculado pelo método de Simpson e corrigida para área de superfície corpórea	Quantitativa contínua	Não categorizada

Diâmetro diastólico do VE (DDVE)	Milímetros (mm)	Medido no modo bidimensional, incidência paraesternal eixo longo	Quantitativa contínua	Não categorizada
Diâmetro sistólico do VE (DSVE)	Milímetros (mm)	Medido no modo bidimensional, incidência paraesternal eixo longo	Quantitativa contínua	Não categorizada
Massa do VE (MVE)	Gramas (g)	Calculada pela fórmula do cubo: $0,8 \times 1,04 \times [(SIV + DDVE + PP)^3 - DDVE^3] + 0,6 \text{ g}$	Quantitativa contínua	Não categorizada
Massa do VE indexada (MVEi)	Gramas por metro quadrado (g/m ²)	Calculada pela fórmula do cubo e corrigida para a ASC	Quantitativa contínua	Não categorizada
Volume diastólico final do VE (VDF-VE)	Mililitro (mL)	Método biplanar de Simpson	Quantitativa contínua	Não categorizada
Volume sistólico final do VE (VSF-VE)	Mililitro (mL)	Método biplanar de Simpson	Quantitativa contínua	Não categorizada
FEVE	Percentual (%)	Método biplanar de Simpson	Quantitativa contínua	Não categorizada
SLG	Percentual negativo (- %)	Adquirido pela média do strain longitudinal nas incidências apical 4C, 3C e 2C com a técnica <i>speckle tracking</i>	Quantitativa contínua	Não categorizada
TAPSE	Milímetros (mm)	Excursão sistólica do anel lateral tricúspide	Quantitativa contínua	Não categorizada
Variação do SLG	Percentual (%)	Variação do SLG nos tempos T1, T2 e 1 ano em relação ao basal	Qualitativa nominal	Variação relativa < 15% ou ≥ 15%

Fonte: A Autora (2024).

SIV: septo interventricular, PP: parede posterior, ASC: área de superfície corpórea, FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo, SLG: *strain* longitudinal global, TAPSE: excursão sistólica do anel lateral tricúspide, 4C- quatro câmaras, 3C- três câmaras, 2C- duas câmaras, T1: 3 meses, T2: após quimioterapia.

Tabela 3 - Variáveis relacionadas ao exame ^{18}F -FDG PET/CT

continua

Variável	Unidade de medida	Definição	Classificação	Categorização
Dose de FDG	megabecquerel (MBq)	Dose de FDG administrada intravenosa ao paciente no dia do exame de PET/CT	Quantitativa contínua	Não categorizada
Tempo de ativação da FDG	Minutos (min)	Tempo decorrido da infusão intravenosa da FDG até obtenção das imagens	Quantitativa contínua	Não categorizada
Hemoglicoteste (HGT)	Miligrama por decilitro (mg/dL)	Aferição da glicose sanguínea realizada antes do exame PET/CT	Quantitativa contínua	Não categorizada
SUV médio CO		Média da captação da FDG do volume total do VE	Quantitativa contínua	Não categorizada
SUV máximo CO		Medição do ponto de maior captação de FDG do volume total do VE	Quantitativa contínua	Não categorizada
SUV médio do SIV		Média da captação da FDG na porção média do septo interventricular	Quantitativa contínua	Não categorizada
SUV máximo do SIV		Medição do ponto de captação máximo da FDG na porção média do septo interventricular	Quantitativa contínua	Não categorizada
SUV médio VE		Média da captação da FDG na porção média da parede lateral do ventrículo esquerdo	Quantitativa contínua	Não categorizada
SUV máximo VE		Medição do ponto de captação máximo da FDG na porção média da parede lateral do ventrículo esquerdo	Quantitativa contínua	Não categorizada
SUV médio VD		Média da captação da FDG na porção média da parede livre do ventrículo direito	Quantitativa contínua	Não categorizada
SUV máximo VD		Medição do ponto de captação máximo da FDG	Quantitativa contínua	Não categorizada

		na porção média da parede livre do ventrículo direito		
SUV médio AO		Média da captação da FDG na Aorta descendente ao nível do átrio esquerdo	Quantitativa contínua	Não categorizada
SUV máximo AO		Medição do ponto de captação máximo da FDG na Aorta descendente ao nível do átrio esquerdo	Quantitativa contínua	Não categorizada
SUV médio HP		Média da captação da FDG no segmento VI hepático	Quantitativa contínua	Não categorizada
SUV máximo HP		Medição do ponto de captação máximo da FDG no segmento VI hepático	Quantitativa contínua	Não categorizada
Relação SUV médio SIV/SUV médio AO		Calculada pela divisão do SUV médio do SIV pelo SUV médio AO	Quantitativa contínua	Não categorizada

Fonte: A Autora (2024).

FDG: fluorodesoxiglicose, PET/CT: tomografia por emissão de pósitrons associada à tomografia computadorizada, SUV: *standardized uptake value* (valor de captação padronizado).

5 ASPECTOS ÉTICOS

A realização desta pesquisa obedeceu aos preceitos éticos da Resolução 510/16 do Conselho Nacional de Saúde. Os pacientes realizaram a leitura do TCLE com explicação sobre a natureza da pesquisa, objetivos, métodos, benefícios previstos e potenciais riscos que esta poderia acarretar e, após a assinatura do termo, foram incluídos na investigação. O acompanhamento clínico dos participantes da pesquisa foi realizado de forma habitual pelos seus médicos assistentes.

- **Aprovação pelo comitê de ética:** Este estudo foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo Seres Humanos do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (CEP HC/UFPE) e aprovado em 16 de julho de 2020, número CAAE: 29536320.4.0000.8807 (ANEXO A). Teve emenda aprovada em 30 de outubro de 2023, referente ao acréscimo do ICESP como instituição coparticipante (ANEXO C).

Pacientes provenientes do ICESP foram convidados a participar da pesquisa através de contato telefônico e assinatura remota do TCLE através de um formulário Google (APÊNDICE C). Após aceitação e assinatura do TCLE, os dados dos seus exames PET/CT, ecocardiograma e bioquímica foram analisados através do banco de dados da pesquisadora principal do ICESP. Pacientes que tivessem ido à óbito tiveram a assinatura do TCLE dispensada pelo comitê de ética em pesquisa.

- **Armazenamento dos dados coletados:** Os dados coletados nesta pesquisa ficarão armazenados por um período mínimo de cinco anos, em uma planilha de Excel sob a responsabilidade da pesquisadora Mônica de Moraes Chaves Becker, no endereço Rua Astronauta Neil Armstrong, 120. Ap. 502, Parnamirim, Recife-PE. CEP:52060-170.

6 ANÁLISE E PROCESSAMENTO DOS DADOS

Os dados contínuos com distribuição normal foram expressos em média $\pm$ desvio padrão (DP). Os dados de distribuição não normal foram expressos em medianas e percentis 25 e 75 [mediana (P25-P75)]. As variáveis categóricas foram resumidas por meio de suas frequências absolutas (n) e relativas (%). As comparações das variáveis categóricas entre os grupos do estudo foram realizadas pelo teste do *qui* quadrado de Pearson ou, quando não aplicável, pelo teste exato de Fisher. Para as variáveis contínuas foi usado o teste t de *student* para amostras independentes e pareadas para os dados normais; o teste de Mann-Whitney foi utilizado para dados não normais e independentes. Para a comparação entre as avaliações nas variáveis numéricas foi utilizado o teste F (ANOVA) para medidas repetidas ou o teste de Friedman. A escolha dos testes t de *Student* e F (ANOVA) para medidas repetidas ocorreram nas situações em que foi verificada distribuição normal e os testes Mann-Whitney e Friedman quando a normalidade foi rejeitada. No caso de diferença significativa pelo teste F (ANOVA) para medidas repetidas foram usados testes de comparações múltiplas (pareadas) de Bonferroni e pelo teste de Friedman foram utilizadas as comparações do referido teste. O teste de Shapiro-Wilk foi aplicado para definir as variáveis normais.

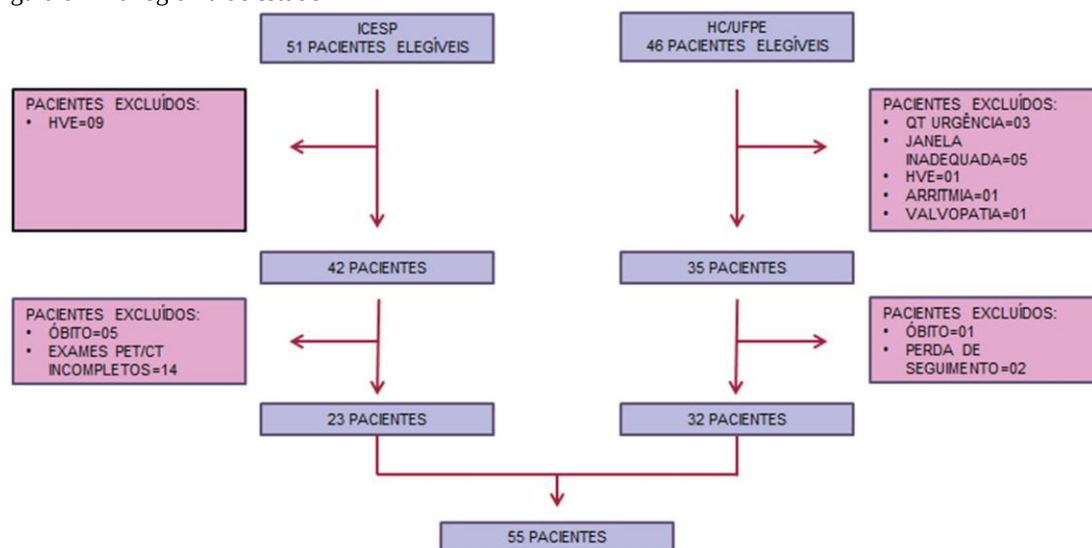
Foram adotados os seguintes parâmetros de força de vontade: alfa = 0,05 e beta = 0,20, indicando a possibilidade de erro tipo 1 (falso positivo) e erro tipo 2 (falso negativo), respectivamente. Os dados foram digitados na planilha EXCEL e os programas utilizados para obtenção dos cálculos estatísticos foram o *IBM SPSS Statistics* versão 25 (IBM corp., Armonk, NY, USA) e o *MedCalc statistical software* na versão 20.104 (MedCalc Software Ltd., Ostend, BE).

7 RESULTADOS

No ICESP, no período de junho de 2017 a setembro de 2019, foram avaliados inicialmente 51 pacientes elegíveis para o estudo, sendo excluídos nove pacientes no primeiro momento por hipertrofia ventricular esquerda (HVE). No seguimento dos pacientes, cinco foram a óbito durante o tratamento quimioterápico e 14 pacientes tiveram exames de PET/CT incompletos (Figura 6). Foram analisados os dados dos 23 pacientes que completaram o esquema de tratamento para linfoma, nos tempos basal, após o terceiro ciclo de QT e após QT.

No HC/UFPE, no período de setembro de 2020 a março de 2023, foram avaliados inicialmente 46 pacientes elegíveis para o estudo, sendo excluídos 11 pacientes por diversos motivos (Figura 6). Dos 35 pacientes incluídos houve perda de seguimento de dois e um paciente foi a óbito durante o tratamento. Foram analisados os dados dos 32 pacientes que completaram o esquema de tratamento do linfoma, nos tempos basal, 3 meses e após QT. Desses 32 pacientes, 23 concluíram o seguimento de 1 ano após QT e tiveram a análise realizada dos seus dados nesse tempo.

Figura 6 – Fluxograma do estudo



Fonte: A Autora (2023).

ICESP – Instituto do Câncer do Estado de São Paulo, HC/UFPE – Hospital das Clínicas/Universidade Federal de Pernambuco, QT – quimioterapia, HVE: hipertrofia do ventrículo esquerdo, PET/CT: Tomografia por emissão de pósitrons associada à tomografia computadorizada.

A mediana da idade foi de 35 anos (IQ 28,00-56,00), sendo 33 (60%) pacientes do sexo feminino. A mediana do *clearance* de creatinina foi de 108,70 mL/min/1,73m² (IQ 92,00-126,90). A mediana da dose total de antracíclico foi de 300 mg/m² (IQ 292,50-300,00). Em relação aos fatores de risco cardiovascular, a prevalência foi: Dez (18,2%) pacientes apresentando HAS, cinco (9,1%), diabetes *mellitus* e seis (10,9%), dislipidemia. Quatro pacientes (7,3%) estavam recebendo betabloqueador, quatro (7,3%), bloqueadores dos receptores da angiotensina 2 (BRA) ou inibidor do receptor de angiotensina (IECA) antes do início da QT. Cinco (9,1%) pacientes apresentavam tabagismo ativo, quatro (7,3%), ex-tabagismo, nove (16,3%), etilismo diário ou social. Três (5,5%) pacientes apresentavam o vírus da imunodeficiência humana (HIV). O diagnóstico oncológico mais frequente foi linfoma Não Hodgkin, acometendo 36 (65,5%) pacientes da pesquisa. Radioterapia (RT) mediastinal após tratamento quimioterápico inicial foi realizada em quatro (9,3%) pacientes, entretanto, em todos a coleta dos dados do tempo final foi realizada anteriormente ao início da RT. As Tabelas 4 e 5 resumem as características demográficas e clínicas da população estudada.

Tabela 4 – Características demográficas e clínicas da população estudada

Variável	Local		Grupo Total n (%)	Valor de p
	CENTRO 1 n (%)	CENTRO 2 n (%)		
TOTAL	23 (100,0)	32 (100,0)	55 (100,0)	
Faixa etária				p ⁽¹⁾ = 0,324
20 a 39	13 (56,5)	16 (50,0)	29 (52,7)	
40 a 59	4 (17,4)	11 (34,4)	15 (27,3)	
60 a 90	6 (26,1)	5 (15,6)	11 (20,0)	
Sexo				p ⁽¹⁾ = 0,655
Masculino	10 (43,5)	12 (37,5)	22 (40,0)	
Feminino	13 (56,5)	20 (62,5)	33 (60,0)	
Diagnóstico				p ⁽¹⁾ = 0,090
LNH	18 (78,3)	18 (56,3)	36 (65,5)	
LH	5 (21,7)	14 (43,8)	19 (34,5)	
Estadiamento				p ⁽¹⁾ = 0,748
I	1 (4,3)	1 (3,1)	2 (3,6)	
II	4 (17,4)	6 (18,8)	10 (18,2)	
III	3 (13,0)	8 (25,0)	11 (20,0)	
IV	15 (65,2)	17 (53,1)	32 (58,2)	
Esquema da QT				p ⁽²⁾ = 0,006*
RCHOP	17 (73,9)	9 (28,1)	26 (47,3)	
R-EPOCH	1 (4,3)	6 (18,8)	7 (12,7)	
ABVD	5 (21,7)	14 (43,8)	19 (34,5)	
Outro	-	3 (9,4)	3 (5,5)	
Dose da QT (mg/m²)				p ⁽¹⁾ = 0,052
Mediana (IQ)	300 (300,00-300,00)	300 (240,00-300,00)	300 (292,50-300,00)	
Dose da QT (mg/m²)				p ⁽¹⁾ = 0,016*
< 300	2 (8,7)	12 (37,5)	14 (25,5)	
≥ 300	21 (91,3)	20 (62,5)	41 (74,5)	
IECA-BRA				p ⁽²⁾ = 1,000
Sim	2 (8,7)	2 (6,3)	4 (7,3)	
Não	21 (91,3)	30 (93,8)	51 (92,7)	

BBLOQ				p ⁽²⁾ = 1,000
Sim	2 (8,7)	2 (6,3)	4 (7,3)	
Não	21 (91,3)	30 (93,8)	51 (92,7)	
HAS				p ⁽²⁾ = 0,726
Sim	5 (21,7)	5 (15,6)	10 (18,2)	
Não	18 (78,3)	27 (84,4)	45 (81,8)	
DM				p ⁽²⁾ = 1,000
Sim	2 (8,7)	3 (9,4)	5 (9,1)	
Não	21 (91,3)	29 (90,6)	50 (90,9)	
DLP				p ⁽²⁾ = 0,383
Sim	1 (4,3)	5 (15,6)	6 (10,9)	
Não	22 (95,7)	27 (84,4)	49 (89,1)	
Hábito do tabagismo				p ⁽²⁾ = 1,000
Tabagista	2 (8,7)	3 (9,4)	5 (9,1)	
Ex-tabagista	2 (8,7)	2 (6,3)	4 (7,3)	
Nunca fumou	19 (82,6)	27 (84,4)	46 (83,6)	
Hábito do etilismo				p ⁽²⁾ = 0,057
Nunca	17 (73,9)	29 (90,6)	46 (83,6)	
Social/esporádico	6 (26,1)	2 (6,3)	8 (14,5)	
Diário	-	1 (3,1)	1 (1,8)	
HIV				p ⁽²⁾ = 0,257
Sim	-	3 (9,4)	3 (5,5)	
Não	23 (100,0)	29 (90,6)	52 (94,5)	
RT				p ⁽²⁾ = 1,000
Sim	2 (8,7)	2 (6,25)	4 (7,3)	
Não	21 (91,3)	30 (93,75)	51 (92,7)	

Fonte: A Autora (2023).

(*) Diferença significativa ao nível de 5,0%

(1) Teste Qui-quadrado de Pearson

(2) Teste Exato de Fisher.

LNH – linfoma não Hodgkin, LH – Linfoma Hodgkin, QT – quimioterapia, ABVD: Adriamicina + Bleomicina +Vimblastina + Dacarbazina. RCHOP: Rituximabe + Ciclofosfamida +Doxorrubicina + Vincristina + Prednisolona. DA-EPOCH-R: Dose ajustada Etoposide + Prednisolona + Vincristina + Ciclofosfamida + Doxorrubicina + Rituximabe, BBLOQ – betabloqueador, IECA – Inibidor da enzima de conversão da angiotensina, BRA – bloqueador do receptor da angiotensina 2, HAS - hipertensão arterial sistêmica, DM – Diabete *mellitus*, DLP – Dislipidemia, HIV – Vírus da imunodeficiência humana, RT – radioterapia.

Tabela 5 – Parâmetros antropométricos e renal da população estudada

Variável	Avaliação	Local		Valor de p	TOTAL Média ± DP Mediana (P25; P75)
		CENTRO 1 Média ± DP Mediana (P25; P75)	CENTRO 2 Média ± DP Mediana (P25; P75)		
Idade (anos)		41,57 ± 17,43 34,00 (27,00; 61,00)	41,72 ± 16,43 38,00 (29,00; 51,25)	p ⁽¹⁾ = 0,936	41,65 ± 16,70 35,00 (28,00; 56,00)
CKD-EPI (mL/min/1,73m ²)		104,33 ± 27,45 108,70 (86,60; 126,10)	110,28 ± 24,52 111,30 (92,58; 127,73)	p ⁽¹⁾ = 0,517	107,79 ± 25,71 108,70 (92,00; 126,90)
Peso (kg)	Basal	69,76 ± 14,35 71,00 (60,50; 73,50)	61,23 ± 11,39 ^(A) 62,00 (53,00; 68,50)	p ⁽²⁾ = 0,027*	64,19 ± 13,01 ^(A) 63,90 (56,20; 71,50)
	3 meses	69,17 ± 13,87 71,00 (58,50; 78,75)	65,22 ± 12,64 ^(A) 63,30 (57,90; 71,73)	p ⁽²⁾ = 0,407	66,61 ± 13,02 ^(A) 64,30 (58,15; 76,50)
	Final	70,53 ± 14,13 69,00 (58,00; 82,00)	65,17 ± 15,70 ^(B) 64,50 (52,00; 76,30)	p ⁽²⁾ = 0,245	67,03 ± 15,24 ^(B) 66,00 (55,50; 79,00)
	Valor de p	p⁽³⁾ = 0,466	p⁽³⁾ = 0,002*		p⁽³⁾ = 0,004*
IMC	Basal	25,51 ± 3,32 26,62 (22,05; 28,41)	22,95 ± 3,37 ^(A) 22,33 (20,88; 24,90)	p ⁽²⁾ = 0,014*	23,84 ± 3,54 ^(A) 23,60 (21,15; 26,76)
	3 meses	25,44 ± 4,01 26,39 (21,32; 29,00)	23,80 ± 3,76 ^(A) 23,73 (20,14; 25,64)	p ⁽²⁾ = 0,245	24,38 ± 3,87 ^(A) 24,17 (21,09; 27,30)

Final	25,94 ± 4,54 26,09 (21,87; 29,73)	24,27 ± 4,46 ^(B) 24,14 (20,61; 26,84)	$p^{(2)} = 0,221$	24,85 ± 4,51 ^(B) 24,75 (21,14; 27,76)
Valor de p	$p^{(3)} = 0,369$	$p^{(3)} = 0,004^*$		$p^{(3)} = 0,004^*$

Fonte: A Autora (2024).

(*) Diferença significativa ao nível de 5,0%

(1) Teste Mann-Whitney

(2) Teste t-Student com variâncias iguais

(3) Teste F(ANOVA) para medidas repetidas entre as avaliações pelas comparações pareadas de Bonferroni.

Obs. Se todas as letras entre parênteses são distintas se comprovam diferenças significativas entre as avaliações correspondentes pelas comparações pareadas do referido teste.

DP – Desvio Padrão, CKD_EPI – Clearance de creatinina, IMC – Índice de Massa Corporal

Em relação aos parâmetros ecocardiográficos, observamos aumento significativo para as médias dos volumes absolutos e indexados do átrio esquerdo (AE) e diâmetro diastólico do VE (DDVE) entre os tempos basal-final (Tabela 6). Ocorreu aumento significativo da média do diâmetro sistólico do VE (DSVE) a partir dos três meses de seguimento. A massa do VE apresentou aumento entre os tempos basal-final, contudo quando indexada, não evidenciou diferença significativa. O volume diastólico final do VE (VDF-VE) sofreu aumento significativo observado apenas ao final da QT. Já o volume sistólico final do VE (VSF-VE) sofreu aumento significativo ao final da QT e com um ano de seguimento (Tabela 6).

A média da FEVE não mostrou alteração significativa antes ($64,28\% \pm 4,78$), com 3 meses ($63,9\% \pm 5,36$) ou após QT ($62,97\% \pm 5,26$). Quarenta e seis pacientes completaram o seguimento de um ano após QT, com a média FEVE de $63,34\% \pm 4,51$, sem diferença estatística em relação a FEVE pré-QT. Variação significativa do SLG foi observada quando comparados os tempos basal-final, com queda na mediana dos seus valores absolutos [Basal: 20,10% (IQ 18,60;21,80) e Final: 20,10% (17,90; 20,90), $p=0,033$]. Contudo, não observamos variação nos valores do SLG quando comparados os tempos basal e um ano. A Tabela 6 resume os achados ecocardiográficos da população estudada.

Tabela 6 – Parâmetros ecocardiográficos nos tempos basal (pré- quimioterapia), 3 meses de quimioterapia (QT), final e após 1 ano de QT

Continua

		Local		Valor de p	TOTAL Média ± DP Mediana (P25; P75)
Variável	Avaliação	CENTRO 1 Média ± DP Mediana (P25; P75)	CENTRO 2 Média ± DP Mediana (P25; P75)		
V-AE (mL)	Basal	38,95 ± 7,47 ^(A, a) 38,00 (32,25; 45,25)	32,52 ± 10,69 32,35 (27,25; 38,75)	$p^{(1)} = 0,023^*$	34,99 ± 10,01 ^(A, a) 33,95 (30,00; 41,75)
	3 meses	45,85 ± 13,60 ^(B, b) 41,50 (37,00; 55,75)	33,06 ± 9,26 32,60 (26,25; 39,00)	$p^{(3)} < 0,001^*$	37,98 ± 12,67 ^(B, b) 37,00 (31,00; 44,75)
	Final	44,95 ± 12,81 ^(B, b)	36,35 ± 11,23	$p^{(1)} = 0,013^*$	39,76 ± 12,50 ^(B, b)

		42,00 (38,50; 49,50)	32,00 (29,18; 41,75)		39,00 (30,00; 47,00)
	Após 1 ano	44,19 ± 12,32 ^(ab) 45,00 (34,50; 50,50)	35,21 ± 11,87 34,00 (28,30; 43,00)	p ⁽¹⁾ = 0,018*	39,50 ± 12,78 ^(b) 38,50 (30,25; 46,75)
	Valor de p	p⁽⁶⁾ = 0,025*	p⁽⁶⁾ = 0,064		p⁽⁶⁾ = 0,005*
	Valor de p	p⁽⁷⁾ = 0,047*	p⁽⁷⁾ = 0,554		p⁽⁷⁾ = 0,047*
V-AEi (mL/m ²)	Basal	23,94 ± 3,86 23,40 (20,80; 26,90)	19,60 ± 5,92 ^(A) 20,25 (15,30; 22,70)	p ⁽³⁾ = 0,002*	21,22 ± 5,62 ^(A) 21,70 (19,40; 23,40)
	3 meses	25,81 ± 5,04 24,90 (23,60; 29,13)	19,83 ± 5,48 ^(AB) 18,35 (16,10; 23,48)	p ⁽¹⁾ < 0,001*	22,13 ± 6,03 ^(AB) 22,60 (17,33; 26,55)
	Final	25,91 ± 5,54 26,05 (21,40; 30,65)	21,59 ± 5,83 ^(B) 20,65 (17,20; 26,23)	p ⁽¹⁾ = 0,011*	23,25 ± 6,05 ^(B) 22,65 (18,33; 26,85)
	Após 1 ano		21,60 ± 7,47 18,70 (17,60; 24,30)	**	22,03 ± 7,60 19,70 (17,78; 27,30)
	Valor de p	p⁽⁶⁾ = 0,565	p⁽⁶⁾ = 0,040*		p⁽⁶⁾ = 0,029*
	Valor de p	**	p⁽⁷⁾ = 0,639		p⁽⁷⁾ = 0,467
DDVE (mm)	Basal	42,91 ± 5,04 43,00 (41,00; 46,00)	43,89 ± 4,27 43,50 (40,25; 48,00)	p ⁽¹⁾ = 0,441	43,48 ± 4,59 ^(A, a) 43,00 (41,00; 47,00)
	3 meses	44,45 ± 3,45 44,50 (41,00; 47,00)	44,64 ± 3,74 45,00 (42,25; 47,75)	p ⁽¹⁾ = 0,856	44,56 ± 3,59 ^(AB, ab) 45,00 (41,75; 47,00)
	Final	44,83 ± 7,20 43,00 (42,00; 46,00)	44,71 ± 4,27 44,50 (41,00; 48,00)	p ⁽³⁾ = 0,668	44,76 ± 5,62 ^(B, b) 44,00 (41,00; 48,00)
	Após 1 ano	44,39 ± 6,51 46,00 (42,00; 48,00)	45,42 ± 3,02 45,00 (44,00; 47,00)	p ⁽³⁾ = 0,926	44,91 ± 5,04 ^(b) 45,00 (43,00; 47,25)
	Valor de p	p⁽⁶⁾ = 0,220	p⁽⁶⁾ = 0,071		p⁽⁶⁾ = 0,026*
	Valor de p	p⁽⁷⁾ = 0,364	p⁽⁷⁾ = 0,075		p⁽⁷⁾ = 0,028*
DSVE (mm)	Basal	30,09 ± 6,51 29,00 (26,00; 32,00)	27,41 ± 4,10 ^(A, a) 27,00 (24,25; 30,00)	p ⁽¹⁾ = 0,143	28,53 ± 5,36 ^(A, a) 28,00 (26,00; 30,00)
	3 meses	28,50 ± 2,60 29,00 (26,00; 30,25)	28,72 ± 4,00 ^(B, b) 29,50 (27,00; 31,00)	p ⁽³⁾ = 0,825	28,63 ± 3,47 ^(B, b) 29,00 (26,75; 31,00)
	Final	30,83 ± 6,35 29,00 (27,00; 31,00)	28,54 ± 4,27 ^(AB, ab) 28,50 (27,00; 31,50)	p ⁽¹⁾ = 0,346	29,50 ± 5,31 ^(B, b) 29,00 (27,00; 31,00)
	Após 1 ano	31,41 ± 6,05 30,00 (27,00; 33,25)	29,62 ± 3,68 ^(b) 30,00 (27,00; 31,00)	p ⁽¹⁾ = 0,425	30,50 ± 5,01 ^(b) 30,00 (27,00; 32,00)
	Valor de p	p⁽⁶⁾ = 0,179	p⁽⁶⁾ = 0,029*		p⁽⁶⁾ = 0,024*
	Valor de p	p⁽⁷⁾ = 0,111	p⁽⁷⁾ = 0,016*		p⁽⁷⁾ = 0,005*
M-VE (g)	Basal	141,31 ± 46,73 ^(A) 142,10 (108,60; 176,00)	108,64 ± 27,94 100,85 (90,08; 120,25)	p ⁽¹⁾ = 0,006*	122,30 ± 40,03 ^(A) 109,80 (93,50; 147,90)
	3 meses	158,84 ± 50,98 ^(B) 149,80 (113,81; 197,23)	113,44 ± 23,93 110,00 (94,05; 128,83)	p ⁽¹⁾ = 0,001*	130,90 ± 42,59 ^(B) 122,30 (100,15; 151,68)
	Final	154,43 ± 54,23 ^(B) 156,60 (113,60; 185,63)	111,52 ± 26,67 108,15 (88,80; 130,40)	p ⁽¹⁾ = 0,002*	129,00 ± 45,10 ^(B) 119,10 (96,23; 155,15)
	Após 1 ano		113,06 ± 20,14	**	112,64 ± 19,76
	Valor de p				

			109,40 (95,70; 123,10)		109,40 (95,30; 122,95)
	Valor de p	p⁽⁶⁾ = 0,037*	p⁽⁶⁾ = 0,414		p⁽⁶⁾ = 0,039*
	Valor de p	**	p⁽⁷⁾ = 0,716		p⁽⁷⁾ = 0,848
M-VEi (g/m ²)	Basal	79,90 ± 17,29 ^(A) 83,25 (62,80; 91,08)	65,52 ± 13,83 65,15 (55,90; 73,88)	p ⁽³⁾ = 0,001*	71,53 ± 16,82 68,70 (58,00; 83,50)
	3 meses	88,83 ± 20,22 ^(AB) 84,90 (72,49; 105,50)	67,73 ± 10,62 66,70 (58,98; 74,90)	p ⁽¹⁾ < 0,001*	75,85 ± 18,12 71,15 (63,85; 82,45)
	Final	90,70 ± 25,17 ^(B) 92,30 (69,50; 103,00)	65,69 ± 14,11 64,90 (55,85; 74,48)	p ⁽¹⁾ < 0,001*	75,01 ± 22,37 71,70 (57,80; 91,30)
	Após 1 ano		66,96 ± 13,51 68,20 (56,60; 72,30)	**	67,39 ± 13,16 68,20 (57,50; 74,50)
	Valor de p	p⁽⁶⁾ = 0,025*	p⁽⁶⁾ = 0,216		p⁽⁶⁾ = 0,052
	Valor de p	**	p⁽⁷⁾ = 0,615		p⁽⁷⁾ = 0,615
VDF-VE (mL)	Basal	77,78 ± 25,47 76,00 (59,00; 84,00)	66,03 ± 21,67 ^(A) 59,00 (49,50; 77,05)	p ⁽¹⁾ = 0,065	71,66 ± 24,05 ^(A) 69,00 (52,53; 80,75)
	3 meses	77,17 ± 23,52 80,00 (61,00; 95,00)	66,10 ± 16,01 ^(A) 66,00 (50,25; 81,50)	p ⁽³⁾ = 0,061	71,41 ± 20,52 ^(A) 71,45 (56,25; 84,95)
	Final	79,61 ± 28,06 74,00 (57,00; 94,00)	70,48 ± 18,34 ^(B) 70,50 (55,55; 80,48)	p ⁽¹⁾ = 0,328	74,94 ± 23,79 ^(B) 71,00 (57,00; 81,00)
	Após 1 ano	83,50 ± 25,89 75,00 (64,50; 99,00)	66,70 ± 20,89 67,00 (52,90; 83,60)	p ⁽¹⁾ = 0,056	75,71 ± 24,91 68,00 (62,00; 87,95)
	Valor de p	p⁽⁶⁾ = 0,338	p⁽⁶⁾ = 0,001*		p⁽⁶⁾ = 0,002*
	Valor de p	p⁽⁷⁾ = 0,061	p⁽⁷⁾ = 0,089		p⁽⁷⁾ = 0,063
VSF-VE (mL)	Basal	29,57 ± 11,18 28,00 (23,00; 35,00)	24,33 ± 9,04 ^(A) 23,00 (17,50; 30,75)	p ⁽¹⁾ = 0,100	26,84 ± 10,35 ^(A, a) 25,00 (18,10; 33,00)
	3 meses	29,52 ± 10,57 28,00 (23,00; 35,00)	23,87 ± 7,55 ^(A) 22,10 (17,80; 30,20)	p ⁽²⁾ = 0,043*	26,58 ± 9,47 ^(A, a) 24,80 (20,25; 31,35)
	Final	32,00 ± 12,39 29,00 (23,00; 36,00)	25,66 ± 8,19 ^(B) 24,50 (18,68; 31,50)	p ⁽¹⁾ = 0,102	28,76 ± 10,83 ^(B, b) 28,00 (21,00; 35,00)
	Após 1 ano	32,18 ± 14,64 28,00 (24,00; 36,00)	28,46 ± 10,75 27,45 (21,93; 35,43)	p ⁽¹⁾ = 0,614	30,51 ± 13,01 ^(ab) 28,00 (23,33; 35,23)
	Valor de p	p⁽⁴⁾ = 0,052	p⁽⁴⁾ = 0,012*		p⁽⁴⁾ = 0,001*
	Valor de p	p⁽⁵⁾ = 0,101	p⁽⁵⁾ = 0,315		p⁽⁵⁾ = 0,026*
FEVE (%)	Basal	63,17 ± 5,30 ^(A, a) 63,00 (60,00; 67,00)	65,08 ± 4,28 65,00 (62,15; 69,00)	p ⁽²⁾ = 0,146	64,28 ± 4,78 64,00 (61,00; 68,20)
	3 meses	62,70 ± 5,47 ^(AB, ab) 63,00 (57,00; 67,00)	64,06 ± 5,20 63,60 (61,55; 67,83)	p ⁽²⁾ = 0,351	63,49 ± 5,31 63,50 (59,00; 67,30)
	Final	60,57 ± 3,22 ^(B, b) 60,00 (58,00; 63,00)	64,71 ± 5,78 63,55 (61,23; 68,40)	p ⁽¹⁾ = 0,003*	62,97 ± 5,26 62,00 (60,00; 66,00)
	Após 1 ano	63,43 ± 4,87 ^(a) 62,00 (60,00; 68,00)	63,24 ± 4,23 63,00 (61,30; 66,60)	p ⁽²⁾ = 0,885	63,34 ± 4,51 62,55 (60,45; 66,70)
	Valor de p	p⁽⁴⁾ = 0,027*	p⁽⁴⁾ = 0,607		p⁽⁴⁾ = 0,096

	Valor de p	p ⁽⁵⁾ = 0,007*	p ⁽⁵⁾ = 0,594		p ⁽⁵⁾ = 0,107
SLG (-%)	Basal	19,68 ± 2,28 20,00 (17,90; 21,10)	20,64 ± 1,88 20,55 (19,13; 22,03)	p ⁽²⁾ = 0,091	20,24 ± 2,09 ^(a) 20,10 (18,60; 21,80)
	3 meses	19,30 ± 2,83 19,50 (18,40; 21,60)	19,67 ± 2,35 19,30 (18,45; 20,93)	p ⁽¹⁾ = 0,829	19,52 ± 2,54 ^(ab) 19,40 (18,40; 21,00)
	Final	18,71 ± 2,60 19,00 (16,00; 20,90)	19,74 ± 2,38 20,25 (18,68; 21,00)	p ⁽¹⁾ = 0,216	19,31 ± 2,50 ^(b) 20,10 (17,90; 20,90)
	Após 1 ano	19,08 ± 3,42 18,80 (17,00; 20,50)	20,11 ± 1,55 20,10 (18,90; 21,30)	p ⁽³⁾ = 0,216	19,62 ± 2,63 ^(ab) 19,40 (18,45; 21,15)
	Valor de p	p ⁽⁴⁾ = 0,150	p ⁽⁴⁾ = 0,315		p ⁽⁴⁾ = 0,070
	Valor de p	p ⁽⁵⁾ = 0,176	p ⁽⁵⁾ = 0,201		p ⁽⁵⁾ = 0,033*
TAPSE (mm)	Basal	20,86 ± 3,85 ^(ac) 20,00 (18,00; 23,50)	22,66 ± 3,50 22,00 (20,00; 25,50)	p ⁽²⁾ = 0,104	21,83 ± 3,74 21,00 (18,95; 24,70)
	3 meses	18,43 ± 2,04 ^(b) 18,00 (17,00; 19,00)	22,34 ± 3,47 22,05 (19,00; 24,35)	p ⁽¹⁾ < 0,001*	20,66 ± 3,51 19,00 (18,00; 23,00)
	Final	18,68 ± 2,72 ^(ab) 18,00 (17,00; 20,00)	22,22 ± 3,36 21,70 (19,50; 24,00)	p ⁽¹⁾ < 0,001*	20,79 ± 3,55 20,00 (18,48; 22,08)
	Após 1 ano	20,55 ± 1,90 ^(c) 20,50 (20,00; 22,00)	22,30 ± 3,63 21,00 (19,33; 25,18)	p ⁽¹⁾ = 0,270	21,42 ± 2,99 21,00 (20,00; 22,78)
	Valor de p	p ⁽⁴⁾ = 0,420	p ⁽⁴⁾ = 0,804		p ⁽⁴⁾ = 0,470
	Valor de p	p ⁽⁵⁾ = 0,009*	p ⁽⁵⁾ = 0,924		p ⁽⁵⁾ = 0,104

Fonte: A Autora (2024).

(*) Diferença significativa ao nível de 5,0%

(**) Não foi possível determinar devido à ocorrência de frequências nulas ou muito baixas

(1) Teste t-Student com variâncias iguais

(2) Teste t-Student com variâncias desiguais

(3) Teste Mann-Whitney

(4) Teste F(ANOVA) para medidas repetidas entre as avaliações: basal até final pelas comparações pareadas de DMS

(5) Teste F(ANOVA) para medidas repetidas entre as avaliações: basal até 1 ano pelas comparações pareadas de Bonferroni

(6) Teste Friedman para medidas repetidas entre as avaliações: basal até final

(7) Teste Friedman para medidas repetidas entre as avaliações: basal até 1 ano

Obs. Se todas as letras maiúsculas entre parênteses são distintas se comprovam diferenças significativas entre as avaliações basal até final pelas comparações pareadas do referido teste.

Obs. Se todas as letras minúsculas entre parênteses são distintas se comprovam diferenças significativas entre as avaliações basal até após 1 ano pelas comparações pareadas do referido teste.

D-AE - Diâmetro do átrio esquerdo, V-AE - Volume do átrio esquerdo, V-AEi-volume do átrio esquerdo indexado, DD-VE- diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo, DS-VE - diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo, M-VE - massa do ventrículo esquerdo, M-VEi - massa do ventrículo esquerdo indexado, VDF-VE - volume diastólico final do ventrículo esquerdo, VSF-VE - volume sistólico final do ventrículo esquerdo, FEVE- fração de ejeção do ventrículo esquerdo, SLG - strain longitudinal global, TAPSE - excursão sistólica do plano anular tricúspide.

Em relação aos níveis séricos de troponina, todos os pacientes tiveram resultados normais da troponina no tempo basal. Dos 55 pacientes, 16 (29,1%) apresentaram valor acima da normalidade da troponina para o método utilizado ao final da QT, sendo esse número expressivamente maior no CENTRO 1 (Troponina T), ocorrendo em sua maioria na dosagem após final da QT (Tabela 7).

Dos 55 pacientes, um total de 13 (23,6%) apresentou critérios de CTX (queda do SLG $\geq 15\%$ em relação ao basal) durante a QT. Dos 46 pacientes que finalizaram o acompanhamento de um ano, dezesseis (36,4%) pacientes apresentaram critérios para CTX (Tabela 7).

Tabela 7 – Avaliação da queda do *strain* e classificação da troponina

Tabela 7 - Avaliação da queda do strain e classificação da troponina				
Variável	Local		Grupo Total n (%)	Valor de p
	CENTRO 1 n (%)	CENTRO 2 n (%)		
Queda do Strain ≥ 15%: T0-T1				p ⁽¹⁾ = 1,000
Sim	3 (13,0)	5 (15,6)	8 (14,5)	
Não	20 (87,0)	27 (84,4)	47 (85,5)	
TOTAL	23 (100,0)	32 (100,0)	55 (100,0)	
Queda do Strain ≥ 15%: T0-T2				p ⁽²⁾ = 0,779
Sim	5 (21,7)	8 (25,0)	13 (23,6)	
Não	18 (78,3)	24 (75,0)	42 (76,4)	
TOTAL	23 (100,0)	32 (100,0)	55 (100,0)	
Queda do Strain ≥ 15%: T0-1ano				p ⁽²⁾ = 1,000
Sim	8 (34,8)	8 (34,8)	16 (34,8)	
Não	15 (65,2)	15 (65,2)	30 (65,2)	
TOTAL	23 (100,0)	23 (100,0)	46 (100,0)	
Troponina T0				**
Alterada	-	-	-	
Normal	23 (100,0)	30 (100,0)	53 (100,0)	
TOTAL	23 (100,0)	30 (100,0)	53 (100,0)	
Troponina T1				p ⁽¹⁾ = 0,418
Alterada	1 (4,3)	-	1 (1,8)	
Normal	22 (95,7)	32 (100,0)	54 (98,2)	
TOTAL	23 (100,0)	32 (100,0)	55 (100,0)	
Troponina T2				p ⁽²⁾ < 0,001*
Alterada	15 (65,2)	1 (3,1)	16 (29,1)	
Normal	8 (34,8)	31 (96,9)	39 (70,9)	
TOTAL	23 (100,0)	32 (100,0)	55 (100,0)	

Fonte: A Autora (2024).

(*) Diferença significativa ao nível de 5,0%

(1) Teste Exato de Fisher

(2) Teste Qui-quadrado de Pearson

T0 – basal, T1 – 3 meses, T2 – ao final da quimioterapia.

As variáveis relacionadas a PET/CT estão resumidas na Tabela 8. Observa-se que houve variação significativa da média da dose de FDG injetada nos tempos basal e final. Não houve variação significativa das medianas do tempo de ativação e dos níveis de glicemia capilar no HGT.

O exame ^{18}F -FDG PET/CT foi efetuado em todos os 55 pacientes nos tempos basal e final e 37 (67,3%) pacientes realizaram PET/CT no tempo interim. A mediana do tempo entre a última QT e a realização da PET final foi de 27 dias (IQ 17,00-50,25). Em relação à captação cardíaca do radiofármaco, houve aumento progressivo e estatisticamente significativo do SUV máximo e médio do CO, do SIV, do VD e do SUV médio da parede lateral do VE durante o tratamento. Quando classificados em relação ao aumento percentual de captação de FDG, 25(45,5%) pacientes apresentaram aumento do $\text{SUV}_{\text{medioCO}} \geq 30\%$ em relação ao basal, 29 (52,7%) do $\text{SUV}_{\text{medioSIV}} \geq 30\%$ em relação ao basal e 28(50,9%) do $\text{SUV}_{\text{medioVE}} \geq 30\%$ em relação ao basal. A relação $\text{SUV}_{\text{medioSIV}}/\text{SUV}_{\text{medioAO}}$ também sofreu aumento progressivo durante o seguimento [Basal: 0,78 (0,72; 0,92), Interim: 1,02 (0,77; 1,33) e Final: 0,88 (0,78; 1,41)], com diferença significativa a partir do PET interim em relação ao basal (p : 0,009). Os Gráficos 1 ao 6 demonstram a captação do ^{18}F -FDG nos tempos basal, interim e final da QT no CO, no SIV, no VE, no VD, na AO e no fígado, respectivamente. Tabela com os dados completos das variáveis relacionadas ao SUV da captação do ^{18}F -FDG nos tempos basal, interim e final da QT encontram-se no APÊNDICE D.

Tabela 8 – Dose de Fluorodesoxiglicose (FDG), tempo de ativação do radiofármaco e Glicemia capilar pelo HGT nos tempos: basal, interim e final

Variável	Avaliação	Local		Valor de p	TOTAL Média ± DP Mediana (P25; P75)
		CENTRO 1 Média ± DP Mediana (P25; P75)	CENTRO 2 Média ± DP Mediana (P25; P75)		
Dose FDG (MBq)	Basal	320,29 ± 78,19 318,20 (251,60; 362,60)	207,37 ± 53,41 ^(A) 206,65 (183,06; 245,22)	p ⁽²⁾ < 0,001*	254,59 ± 85,37 ^(A) 240,50 (199,43; 313,02)
	Interim	329,52 ± 70,97 307,10 (296,00; 347,80)	226,66 ± 48,50 ^(AB) 224,22 (193,33; 255,30)	p ⁽¹⁾ < 0,001*	268,36 ± 77,15 ^(AB) 254,56 (209,98; 306,36)
	Final	331,07 ± 82,23 299,70 (273,80; 384,80)	229,85 ± 66,24 ^(B) 235,32 (179,27; 268,16)	p ⁽²⁾ < 0,001*	272,18 ± 88,39 ^(B) 262,33 (216,00; 325,97)
Valor de p		p ⁽³⁾ = 0,402	p ⁽³⁾ = 0,022*	p ⁽³⁾ = 0,013*	
Tempo de Ativação (min)	Basal	70,74 ± 11,11 65,00 (60,00; 82,00)	66,75 ± 16,82 61,00 (57,25; 74,75)	p ⁽¹⁾ = 0,039*	68,42 ± 14,72 64,00 (59,00; 79,00)
	Interim	71,00 ± 17,44 61,00 (59,00; 88,00)	61,00 ± 7,59 61,50 (55,00; 67,00)	p ⁽¹⁾ = 0,149	65,05 ± 13,29 61,00 (56,50; 67,00)
	Final	66,78 ± 12,66 62,00 (59,00; 70,00)	68,38 ± 19,93 59,50 (55,25; 81,25)	p ⁽¹⁾ = 0,427	67,71 ± 17,15 61,00 (57,00; 72,00)
Valor de p		p ⁽³⁾ = 0,408	p ⁽³⁾ = 0,492	p ⁽³⁾ = 0,829	
HGT (mg/dL)	Basal	78,61 ± 12,95 76,00 (71,00; 87,00)	91,38 ± 18,76 88,50 (77,25; 97,75)	p ⁽¹⁾ = 0,009*	86,04 ± 17,63 82,00 (74,00; 96,00)
	Interim	84,79 ± 27,70 76,00 (69,00; 87,00)	95,14 ± 21,89 90,50 (84,75; 98,00)	p ⁽¹⁾ = 0,023*	91,11 ± 24,46 86,00 (75,25; 94,75)
	Final	82,78 ± 22,53 77,00 (65,00; 95,00)	99,19 ± 19,42 94,00 (90,00; 98,50)	p ⁽¹⁾ < 0,001*	92,33 ± 22,13 91,00 (80,00; 97,00)
Valor de p		p ⁽³⁾ = 0,526	p ⁽³⁾ = 0,277	p ⁽³⁾ = 0,173	

Fonte: A Autora (2024).

(*) Diferença significativa ao nível de 5,0%

(1) Teste Mann-Whitney

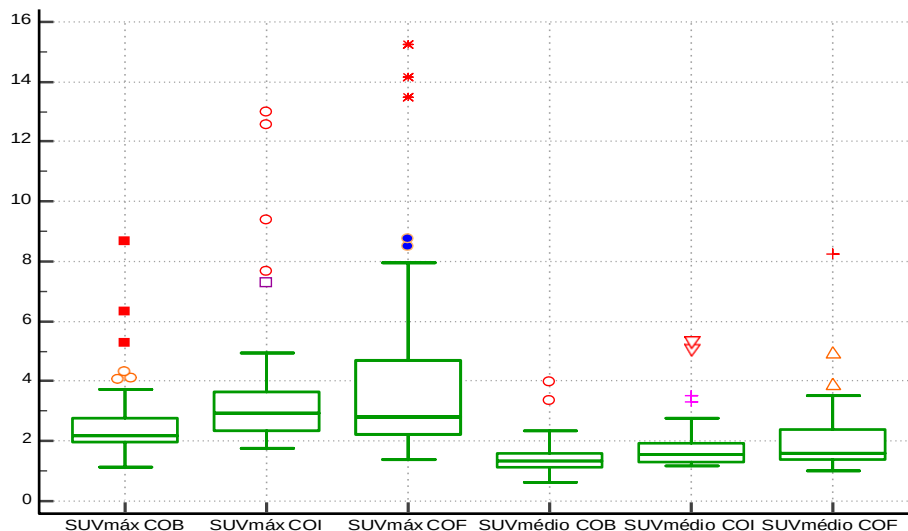
(2) Teste t-Student com variâncias iguais

(3) Teste Friedman para medidas repetidas entre as avaliações

Obs. Se todas as letras entre parênteses são distintas se comprovam diferenças significativas entre as avaliações correspondentes pelas comparações pareadas do referido teste.

DP – desvio padrão, FDG – Fluorodeoxiglicose, HGT – hemoglucoteste, MBq – megabecquerel, min - minutos, mg/dL – miligrama por decilitro

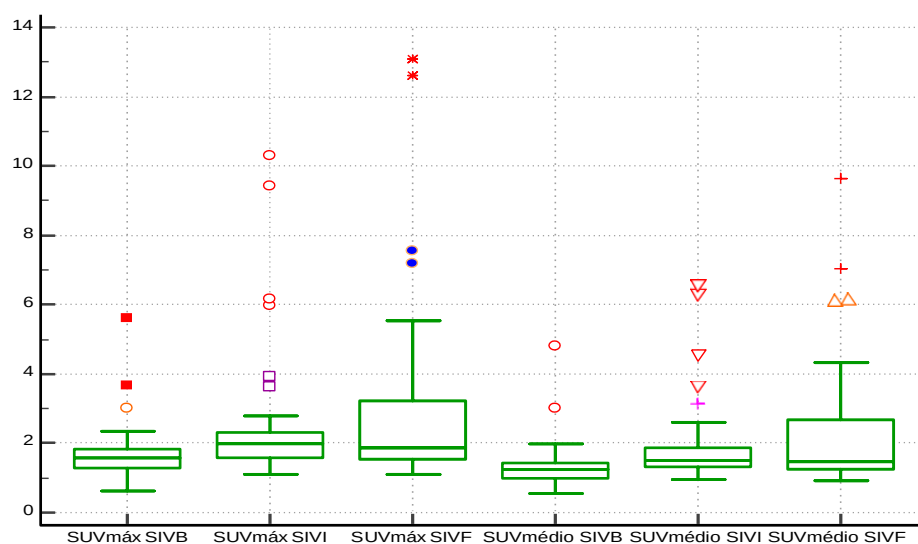
Gráfico 1 - Representação da mediana com interquartil 25-75 do valor de captação padronizado (*Standardized Uptake Value - SUV*) máximo e médio do volume total do ventrículo esquerdo nos tempos basal, interim e final da quimioterapia



Fonte: A Autora (2024).

SUVmáxCOB – SUV máximo do coração basal, SUVmáxCOI – SUV máximo do coração interim, SUVmáxCOF – SUV máximo do coração final, SUVmédioCOB – SUV médio do coração basal, SUVmédioCOI – SUV médio do coração interim, SUVmédioCOF – SUV médio do coração final.

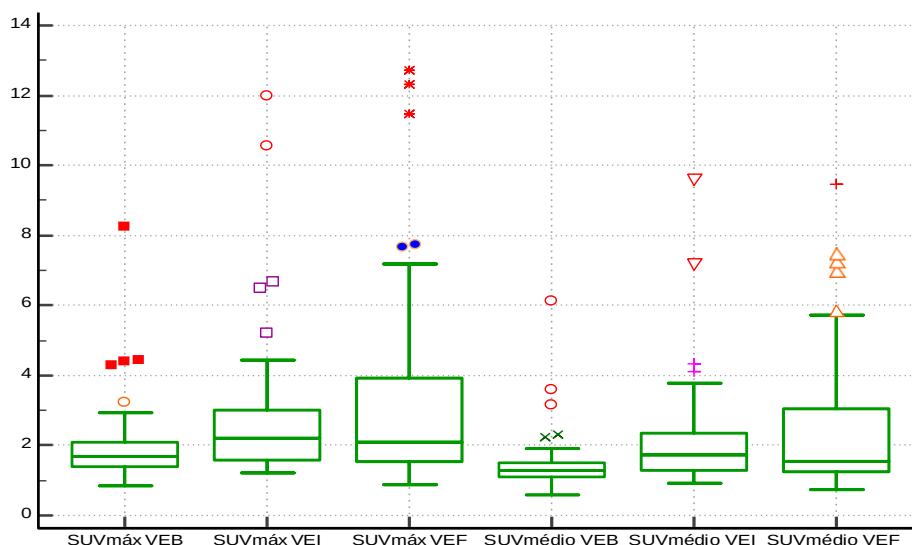
Gráfico 2 - Representação da mediana com interquartil 25-75 do valor de captação padronizado (*Standardized Uptake Value - SUV*) máximo e médio do septo interventricular nos tempos basal, interim e final da quimioterapia



Fonte: A Autora (2024).

SIV – septo interventricular, SUVmáxSIVB – SUV máximo do SIV basal, SUVmáxSIVI – SUV máximo do SIV interim, SUVmáxSIVF – SUV máximo do SIV final, SUVmédioSIVB – SUV médio do SIV basal, SUVmédioSIVI – SUV médio do SIV interim, SUVmédioSIVF – SUV médio do SIV final.

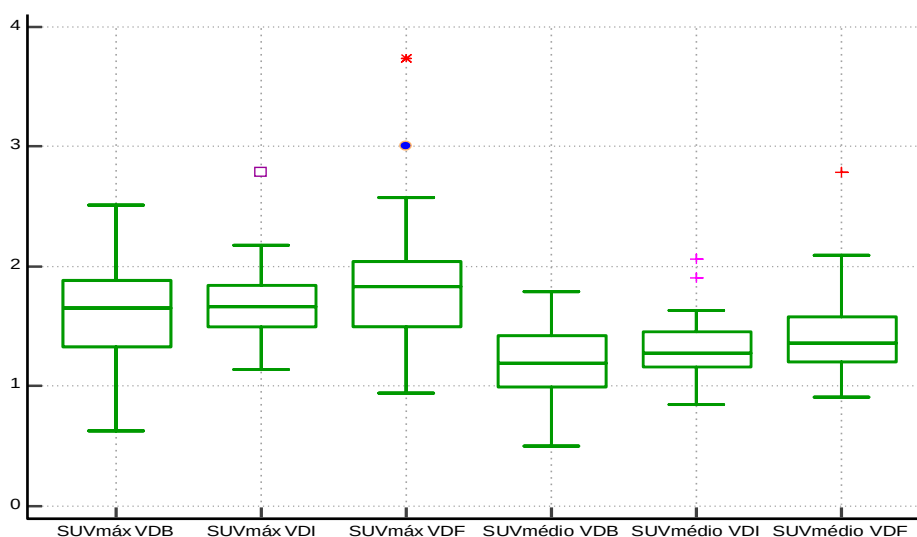
Gráfico 3: Representação da mediana com interquartil 25-75 do valor de captação padronizado (*Standardized Uptake Value - SUV*) máximo e médio da parede lateral do ventrículo esquerdo nos tempos basal, interim e final da quimioterapia.



Fonte: A Autora (2024).

VE – Parede lateral do ventrículo esquerdo, SUVmáxVEB – SUV máximo da VE basal, SUVmáxVEI – SUV máximo da VE interim, SUVmáxVEF – SUV máximo da VE final, SUVmédioVEB – SUV médio da VE basal, SUVmédioVEI – SUV médio da VE interim, SUVmédioVEF – SUV médio da VE final.

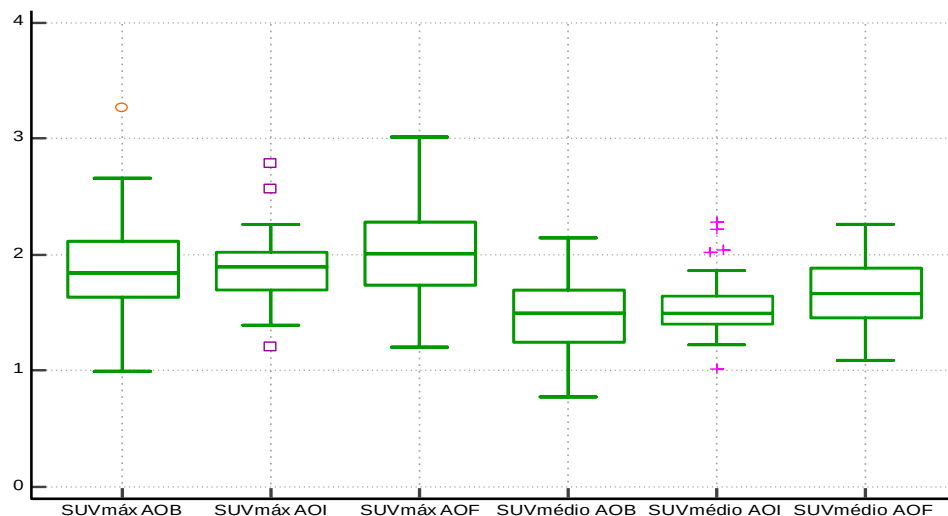
Gráfico 4 - Representação da mediana com interquartil 25-75 do valor de captação padronizado (*Standardized Uptake Value - SUV*) máximo e médio da parede livre do ventrículo direito nos tempos basal, interim e final da quimioterapia



Fonte: A Autora (2024).

VD – Parede livre do ventrículo direito, SUVmáxVDB – SUV máximo da VD basal, SUVmáxVDI – SUV máximo da VD interim, SUVmáxVDF – SUV máximo da VD final, SUVmédioVDB – SUV médio da VD basal, SUVmédioVDI – SUV médio da VD interim, SUVmédioVDF – SUV médio da VD final.

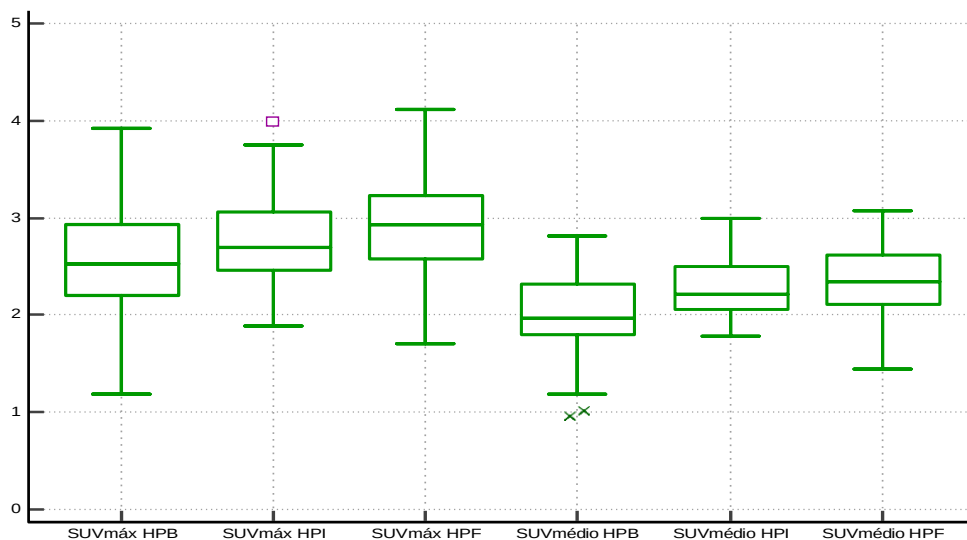
Gráfico 5 - Representação da mediana com interquartil 25-75 do valor de captação padronizado (*Standardized Uptake Value - SUV*) máximo e médio da aorta nos tempos basal, interim e final da quimioterapia



Fonte: A Autora (2024).

AO – aorta, SUVmáxAOB – SUV máximo da AO basal, SUVmáxAOI – SUV máximo da AO interim, SUVmáxAOF – SUV máximo da AO final, SUVmédioAOB – SUV médio da AO basal, SUVmédioAOI – SUV médio da AO interim, SUVmédioAOF – SUV médio da AO final

Gráfico 6 - Representação da mediana com interquartil 25-75 do valor de captação padronizado (*Standardized Uptake Value - SUV*) máximo e médio do fígado nos tempos basal, interim e final da quimioterapia



Fonte: A Autora (2024).

HP – Hepático, SUVmáxHPB – SUV máximo HP basal, SUVmáxHPI – SUV máximo HP interim, SUVmáxHPF – SUV máximo HP final, SUVmédioHPB – SUV médio HP basal, SUVmédioHPI – SUV médio HP interim, SUVmédioHPF – SUV médio HP final.

Após a análise inicial da população geral, os pacientes foram divididos em dois grupos, de acordo com o critério estabelecido para CTX (queda do SLG em relação ao basal $\geq 15\%$) e análise estatística realizada por grupo com e sem CTX. Em relação ao tempo de seguimento, a análise foi realizada ao final da quimioterapia (tempo basal-final) com 55 pacientes, e com um ano do início da QT (Tempo basal - 1 ano) com 46 pacientes.

Ao final da QT, 13 (23,6%) pacientes apresentaram critérios para CTX. Esse número aumentou para 16 (36,4 %) pacientes preenchendo critérios de CTX com 1 ano da QT. Nos dados gerais, não houve diferença significativa entre os grupos com e sem CTX para sexo, tipo de linfoma, estadiamento da doença, esquema de QT ou dose de ANT utilizada. O uso de IECA/BRA ou BBLOQ foi mais prevalente no grupo que apresentou CTX. HAS e DLP também foram mais prevalentes no grupo com CTX (Tabela 9). Apesar de ser uma população jovem, a mediana da idade foi mais elevada no grupo com CTX, sendo de 49 anos (35,50-62,00), e no grupo sem CTX foi de 33 anos (26,00-49,75), com $p=0,029$. No grupo com CTX, o *clearance* de creatinina foi mais baixo, contudo, dentro da normalidade. Houve aumento do peso e do IMC, no decorrer do seguimento, no grupo sem CTX. No entanto, sem variação no tocante a peso e IMC entre os grupos (Tabela 10).

Tabela 9 – Avaliação dos dados gerais segundo a queda do *strain* entre os tempos basal e final da quimioterapia
continua

Variável	Queda do Strain		TOTAL n (%)	Valor de p
	Sim n (%)	Não n (%)		
Grupo Total	13 (23,6)	42 (76,4)	55 (100,0)	
Faixa etária				$p^{(1)} = 0,046^*$
20 a 39	3 (10,3)	26 (89,7)	29 (100,0)	
40 a 59	6 (40,0)	9 (60,0)	15 (100,0)	
60 a 90	4 (36,4)	7 (63,6)	11 (100,0)	
Sexo				$p^{(2)} = 0,604$
Masculino	6 (27,3)	16 (72,7)	22 (100,0)	
Feminino	7 (21,2)	26 (78,8)	33 (100,0)	
Diagnóstico				$p^{(1)} = 0,180$
LNH	11 (30,6)	25 (69,4)	36 (100,0)	
LH	2 (10,5)	17 (89,5)	19 (100,0)	
Estadiamento				$p^{(1)} = 0,092$
I	2 (100,0)	-	2 (100,0)	
II	1 (10,0)	9 (90,0)	10 (100,0)	
III	3 (27,3)	8 (72,7)	11 (100,0)	
IV	7 (21,9)	25 (78,1)	32 (100,0)	
Esquema da QT				$p^{(1)} = 0,132$
RCHOP	7 (26,9)	19 (73,1)	26 (100,0)	
R-EPOCH	2 (28,6)	5 (71,4)	7 (100,0)	
ABVD	2 (10,5)	17 (89,5)	19 (100,0)	
Outro	2 (66,7)	1 (33,3)	3 (100,0)	
Dose da QT (mg/m²)				$p^{(1)} = 0,755$
Mediana (IQ)	300(277,50-300,00)	300(300,00-300,00)	300 (292,50-300,00)	
Dose da QT (mg/m²)				$p^{(1)} = 0,719$
< 300	4 (28,6)	10 (71,4)	14 (100,0)	
≥ 300	9 (22,0)	32 (78,0)	41 (100,0)	
IECA-BRA				$p^{(1)} = 0,037^*$
Sim	3 (75,0)	1 (25,0)	4 (100,0)	

Não	10 (19,6)	41 (80,4)	51 (100,0)	$p^{(1)} = 0,037^*$
BBLOQ				
Sim	3 (75,0)	1 (25,0)	4 (100,0)	$p^{(1)} = 0,045^*$
Não	10 (19,6)	41 (80,4)	51 (100,0)	
HAS				$p^{(1)} = 0,080$
Sim	5 (50,0)	5 (50,0)	10 (100,0)	
Não	8 (17,8)	37 (82,2)	45 (100,0)	$p^{(1)} = 0,023^*$
DM				
Sim	3 (60,0)	2 (40,0)	5 (100,0)	$p^{(1)} = 0,682$
Não	10 (20,0)	40 (80,0)	50 (100,0)	
DLP				$p^{(1)} = 1,000$
Sim	4 (66,7)	2 (33,3)	6 (100,0)	
Não	9 (18,4)	40 (81,6)	49 (100,0)	$p^{(1)} = 0,562$
Hábito do tabagismo				
Tabagista	2 (40,0)	3 (60,0)	5 (100,0)	$p^{(1)} = 0,571$
Ex-tabagista	1 (25,0)	3 (75,0)	4 (100,0)	
Nunca fumou	10 (21,7)	36 (78,3)	46 (100,0)	$p^{(1)} = 0,571$
Hábito do etilismo				
Nunca	11 (23,9)	35 (76,1)	46 (100,0)	$p^{(1)} = 0,571$
Social/esporádico	2 (25,0)	6 (75,0)	8 (100,0)	
Diário	-	1 (100,0)	1 (100,0)	$p^{(1)} = 0,571$
HIV				
Sim	1 (33,3)	2 (66,7)	3 (100,0)	$p^{(1)} = 0,571$
Não	12 (23,1)	40 (76,9)	52 (100,0)	
RT				$p^{(1)} = 0,571$
Sim	2 (50)	2(50)	4 (100)	
Não	11 (29,4)	36 (70,6)	51 (100)	

Fonte: A Autora (2024).

(*) Associação significativa ao nível de 5,0%

(1) Teste Exato de Fisher

(2) Teste Qui-quadrado de Pearson.

LNH – linfoma não Hodgkin, LH – Linfoma Hodgkin, QT – quimioterapia, ABVD: Adriamicina + Bleomicina +Vimblastina + Dacarbazina. RCHOP: Rituximabe + Ciclofosfamida +Doxorrubicina + Vincristina + Prednisolona. DA-EPOCH-R: Dose ajustada Etoposide + Prednisolona + Vincristina + Ciclofosfamida + Doxorrubicina + Rituximabe, BBLOQ – betabloqueador, IECA – Inibidor da enzima de conversão da angiotensina, BRA – bloqueador do receptor da angiotensina 2, HAS - hipertensão arterial sistêmica, DM – Diabete *mellitus*, DLP – Dislipidemia, HIV – Vírus da imunodeficiência humana, RT – radioterapia.

Tabela 10 – Parâmetros antropométricos e renal segundo a queda do *strain* entre os tempos basal e ao final da quimioterapia

Continua

Variável	Avaliação	Queda do Strain		Valor de p	TOTAL Média ± DP Mediana (P25; P75)
		Sim Média ± DP Mediana (P25; P75)	Não Média ± DP Mediana (P25; P75)		
Idade (anos)		48,77 ± 13,80 49,00 (35,50; 62,00)	38,79 ± 16,69 33,00 (26,00; 49,75)	$p^{(1)} = 0,029^*$	41,15 ± 16,49 35,00 (28,00; 55,00)
CKD-EPI (mL/min/1,73m ²)		91,74 ± 24,00 92,00 (71,35; 110,30)	112,75 ± 24,39 119,60 (98,68; 129,03)	$p^{(1)} = 0,008^*$	107,79 ± 25,71 108,70 (92,00; 126,90)
Peso (Kg)	Basal	60,88 ± 12,36 59,00 (50,00; 70,00)	65,15 ± 13,19 ^(A) 66,00 (56,85; 72,00)	$p^{(2)} = 0,343$	64,19 ± 13,01 ^(A) 63,90 (56,20; 71,50)
	3 meses	60,57 ± 10,98 59,00 (49,00; 69,00)	68,18 ± 13,23 ^(B) 67,00 (58,90; 78,00)	$p^{(2)} = 0,172$	66,61 ± 13,02 ^(A) 64,30 (58,15; 76,50)
	Final	60,48 ± 15,42 58,00 (51,00; 66,40)	68,92 ± 14,86 ^(B) 68,05 (59,00; 79,00)	$p^{(2)} = 0,106$	67,03 ± 15,24 ^(B) 66,00 (55,50; 79,00)

	Valor de p	p ⁽³⁾ = 0,522	p ⁽³⁾ = 0,006*		p ⁽³⁾ = 0,004*
IMC (Kg/m ²)	Basal	23,19 ± 3,29 21,78 (20,81; 25,71)	24,03 ± 3,63 ^(A) 23,68 (21,35; 26,99)	p ⁽²⁾ = 0,496	23,84 ± 3,54 ^(A) 23,60 (21,15; 26,76)
	3 meses	23,00 ± 3,89 23,05 (19,38; 27,27)	24,74 ± 3,86 ^(A) 24,23 (21,36; 27,38)	p ⁽²⁾ = 0,298	24,38 ± 3,87 ^(A) 24,17 (21,09; 27,30)
	Final	22,95 ± 4,41 21,38 (20,18; 25,10)	25,40 ± 4,45 ^(B) 25,40 (22,20; 28,13)	p ⁽²⁾ = 0,113	24,85 ± 4,51 ^(B) 24,75 (21,14; 27,76)
	Valor de p	p ⁽³⁾ = 0,545	p ⁽³⁾ = 0,005*		p ⁽³⁾ = 0,004*

Fonte: A Autora (2024).

(*) Diferença significativa ao nível de 5,0%

(1) Teste Mann-Whitney

(2) Teste t-Student com variâncias iguais

(3) Teste F(ANOVA) para medidas repetidas entre as avaliações pelas comparações pareadas de Bonferroni

Obs. Se todas as letras entre parênteses são distintas se comprova diferenças significativas entre as avaliações correspondentes pelas comparações pareadas do referido teste.

DP – Desvio Padrão, CKD_EPI – *Clearance* de creatinina, IMC – Índice de Massa Corporal.

No grupo com CTX, 30,8% dos indivíduos apresentou troponina alterada ao término da QT. No grupo sem CTX, esse número alcançou 28,6% dos indivíduos. Não houve diferença entre os grupos no comportamento da troponina (Tabela 11).

Em relação aos parâmetros ecocardiográficos entre os dois grupos, observamos variação significativa no SLG nos tempos de 3 meses e final em relação ao basal, com mediana menor no grupo CTX no tempo final [16,00% (14,70-19,55) versus 20,3% (18,98-21,13), com p: 0,001]. Também observamos diferença significativa na massa do VE indexada pela ASC com um ano da QT, sendo maior no grupo com CTX (75,86 g/m² ± 16,96 versus 64,09 g/m² ± 10,09, com p=0,042). Não se observou variação significativa da FEVE entre os grupos (Tabela 12). O Gráfico 7 apresenta o comportamento do SLG dos pacientes em cada grupo, durante o acompanhamento no estudo.

Tabela 11 – Avaliação da troponina ao final da quimioterapia segundo a queda do *strain*

Troponina	Queda do Strain		TOTAL n (%)	Valor de p
	Sim n (%)	Não n (%)		
Alterada	4 (25,0)	12 (75,0)	16 (100,0)	p ⁽¹⁾ = 1,000
Normal	9 (23,1)	30 (76,9)	39 (100,0)	
Grupo Total	13 (23,6)	42 (76,4)	55 (100,0)	

Fonte: A Autora (2024).

(1) Teste exato de Fisher

Tabela 12– Parâmetros ecocardiográficos segundo a queda do *strain* entre os tempos basal, 3 meses, ao final da quimioterapia e com 1 ano da quimioterapia

Continua

Variável	Avaliação	Queda do Strain		Valor de p	TOTAL Média ± DP Mediana (P25; P75)
		Sim Média ± DP Mediana (P25; P75)	Não Média ± DP Mediana (P25; P75)		
D-AE (mm)	Basal	33,32 ± 3,92 33,00 (30,00; 37,00)	31,33 ± 4,88 31,45 (28,75; 33,00)	p ⁽¹⁾ = 0,186	31,80 ± 4,71 ^(a) 32,00 (29,00; 35,00)
	3 meses	33,22 ± 4,97 34,00 (28,50; 36,50)	31,87 ± 3,91 32,00 (29,00; 34,00)	p ⁽¹⁾ = 0,315	32,19 ± 4,18 ^(ab) 32,00 (29,00; 35,00)
	Final	33,52 ± 5,29 34,00 (29,50; 38,35)	32,96 ± 3,91 33,00 (30,00; 35,00)	p ⁽¹⁾ = 0,682	33,09 ± 4,24 ^(b) 33,00 (30,00; 36,00)
	Após 1 ano	33,98 ± 4,47 33,00 (30,00; 38,95)	32,36 ± 3,97 32,50 (30,00; 34,25)	p ⁽¹⁾ = 0,245	32,78 ± 4,12 ^(ab) 32,50 (30,00; 35,25)
	Valor de p	p ⁽³⁾ = 0,932	p ⁽³⁾ = 0,067		p ⁽³⁾ = 0,081
	Valor de p	p ⁽⁴⁾ = 0,924	p ⁽⁴⁾ = 0,771		p ⁽⁴⁾ = 0,049*
V-AE (mL)	Basal	34,02 ± 8,08 34,00 (28,50; 41,00)	35,32 ± 10,66 ^(A) 33,90 (30,00; 42,00)	p ⁽¹⁾ = 0,689	34,99 ± 10,01 ^(A, a) 33,95 (30,00; 41,75)
	3 meses	41,82 ± 15,09 41,00 (30,00; 51,50)	36,70 ± 11,69 ^(AB) 35,30 (31,00; 42,00)	p ⁽¹⁾ = 0,210	37,98 ± 12,67 ^(B, b) 37,00 (31,00; 44,75)
	Final	36,47 ± 16,89 33,50 (26,95; 41,25)	40,72 ± 10,98 ^(B) 40,00 (30,85; 48,00)	p ⁽²⁾ = 0,084	39,76 ± 12,50 ^(B, b) 39,00 (30,00; 47,00)
	Após 1 ano	40,67 ± 12,75 41,00 (30,25; 51,75)	39,06 ± 12,97 38,50 (30,50; 44,85)	p ⁽¹⁾ = 0,715	39,50 ± 12,78 ^(b) 38,50 (30,25; 46,75)
	Valor de p	p ⁽⁵⁾ = 0,097	p ⁽⁵⁾ = 0,022*		p ⁽⁵⁾ = 0,005*
	Valor de p	p ⁽⁶⁾ = 0,071	p ⁽⁶⁾ = 0,228		p ⁽⁶⁾ = 0,047*
V-AEi (mL/m ²)	Basal	19,83 ± 3,94 20,50 (18,40; 22,20)	21,60 ± 5,99 22,20 (19,45; 23,48)	p ⁽²⁾ = 0,209	21,22 ± 5,62 ^(A) 21,70 (19,40; 23,40)
	3 meses	24,00 ± 6,65 26,30 (17,50; 29,15)	21,57 ± 5,80 22,30 (17,10; 24,65)	p ⁽¹⁾ = 0,224	22,13 ± 6,03 ^(AB) 22,60 (17,33; 26,55)
	Final	21,30 ± 7,55 20,40 (15,63; 26,25)	23,84 ± 5,50 23,00 (18,85; 27,28)	p ⁽¹⁾ = 0,205	23,25 ± 6,05 ^(B) 22,65 (18,33; 26,85)
	Após 1 ano	23,34 ± 9,43 18,70 (18,30; 29,90)	21,48 ± 6,96 20,70 (16,65; 26,15)	p ⁽¹⁾ = 0,597	22,03 ± 7,60 19,70 (17,78; 27,30)
	Valor de p	p ⁽⁵⁾ = 0,264	p ⁽⁵⁾ = 0,064		p ⁽⁵⁾ = 0,029*
	Valor de p	p ⁽⁶⁾ = 0,319	p ⁽⁶⁾ = 0,664		p ⁽⁶⁾ = 0,467
DD-VE (mm)	Basal	44,62 ± 5,19 43,00 (40,50; 49,00)	43,13 ± 4,39 ^(a) 43,00 (40,75; 46,00)	p ⁽¹⁾ = 0,312	43,48 ± 4,59 ^(A, a) 43,00 (41,00; 47,00)
	3 meses	45,85 ± 3,16 47,00 (43,00; 48,00)	44,16 ± 3,66 ^(ab) 45,00 (41,00; 47,00)	p ⁽¹⁾ = 0,141	44,56 ± 3,59 ^(AB, ab) 45,00 (41,75; 47,00)
	Final	46,54 ± 4,65 46,00 (43,00; 50,00)	44,20 ± 5,83 ^(b) 43,00 (40,75; 46,00)	p ⁽²⁾ = 0,081	44,76 ± 5,62 ^(B, b) 44,00 (41,00; 48,00)
	Após 1 ano	47,25 ± 3,98 47,00 (45,00; 47,75)	44,08 ± 5,17 ^(b) 44,00 (43,00; 47,25)	p ⁽²⁾ = 0,063	44,91 ± 5,04 ^(b) 45,00 (43,00; 47,25)

	Valor de p	p ⁽⁵⁾ = 0,408	p ⁽⁵⁾ = 0,059		p ⁽⁵⁾ = 0,026*
	Valor de p	p ⁽⁶⁾ = 0,716	p ⁽⁶⁾ = 0,039*		p ⁽⁶⁾ = 0,028*
DS-VE (mm)	Basal	30,08 ± 7,03 29,00 (26,50; 30,50)	28,05 ± 4,73 ^(a) 27,00 (25,00; 30,25)	p ⁽²⁾ = 0,327	28,53 ± 28,00 ^(A, a) 5,36 (26,00; 30,00)
	3 meses	30,23 ± 2,09 31,00 (28,00; 32,00)	28,12 ± 3,68 ^(ab) 29,00 (25,50; 30,80)	p ⁽¹⁾ = 0,055	28,63 ± 29,00 ^(B, b) 3,47 (26,75; 31,00)
	Final	30,54 ± 4,22 30,00 (28,00; 33,00)	29,17 ± 5,61 ^(ab) 28,50 (27,00; 31,00)	p ⁽²⁾ = 0,196	29,50 ± 29,00 ^(B, b) 5,31 (27,00; 31,00)
	Após 1 ano	31,42 ± 3,06 31,00 (29,00; 33,50)	30,16 ± 5,55 ^(b) 30,00 (26,50; 32,00)	p ⁽²⁾ = 0,153	30,50 ± 30,00 ^(b) 5,01 (27,00; 32,00)
	Valor de p	p ⁽⁵⁾ = 0,113	p ⁽⁵⁾ = 0,081		p ⁽⁵⁾ = 0,024*
	Valor de p	p ⁽⁶⁾ = 0,189	p ⁽⁶⁾ = 0,025*		p ⁽⁶⁾ = 0,005*
M-VE (g)	Basal	136,95 ± 55,74 120,80 (91,00; 175,90)	117,77 ± 33,35 109,55 (95,63; 141,95)	p ⁽²⁾ = 0,436	122,30 ± 109,80 ^(A) 40,03 (93,50; 147,90)
	3 meses	145,91 ± 60,86 128,00 (99,40; 202,15)	125,90 ± 34,09 122,30 (100,00; 146,80)	p ⁽²⁾ = 0,430	130,90 ± 122,30 ^(B) 42,59 (100,15; 151,68)
	Final	141,45 ± 57,93 127,70 (99,25; 190,75)	125,05 ± 40,27 118,10 (93,50; 153,35)	p ⁽²⁾ = 0,481	129,00 ± 119,10 ^(B) 45,10 (96,23; 155,15)
	Após 1 ano	122,23 ± 13,81 122,80 (122,30; 126,70)	108,92 ± 20,78 104,80 (94,18; 121,18)	p ⁽¹⁾ = 0,133	112,64 ± 109,40 19,76 (95,30; 122,95)
	Valor de p	p ⁽⁵⁾ = 0,269	p ⁽⁵⁾ = 0,087		p ⁽⁵⁾ = 0,039*
	Valor de p	p ⁽⁶⁾ = 0,843	p ⁽⁶⁾ = 0,882		p ⁽⁶⁾ = 0,848
M-VEi (g/m ²)	Basal	77,58 ± 18,93 72,00 (60,95; 92,55)	69,66 ± 15,89 68,65 (57,75; 81,71)	p ⁽¹⁾ = 0,139	71,53 ± 68,70 16,82 (58,00; 83,50)
	3 meses	82,86 ± 20,51 75,30 (67,75; 103,80)	73,51 ± 16,89 69,40 (62,70; 82,00)	p ⁽²⁾ = 0,139	75,85 ± 71,15 18,12 (63,85; 82,45)
	Final	78,78 ± 23,36 73,40 (63,70; 93,58)	73,85 ± 22,24 71,30 (56,30; 89,70)	p ⁽²⁾ = 0,514	75,01 ± 71,70 22,37 (57,80; 91,30)
	Após 1 ano	75,86 ± 16,96 72,30 (68,90; 85,60)	64,09 ± 10,09 65,55 (55,40; 69,60)	p ⁽¹⁾ = 0,042*	67,39 ± 68,20 13,16 (57,50; 74,50)
	Valor de p	p ⁽⁵⁾ = 0,174	p ⁽⁵⁾ = 0,158		p ⁽⁵⁾ = 0,052
	Valor de p	p ⁽⁶⁾ = 0,692	p ⁽⁶⁾ = 0,481		p ⁽⁶⁾ = 0,615
VDF-VE (mL)	Basal	74,93 ± 28,39 75,00 (51,55; 83,00)	70,57 ± 22,78 ^(A) 68,00 (55,45; 80,75)	p ⁽²⁾ = 0,756	71,66 ± 69,00 ^(A) 24,05 (52,53; 80,75)
	3 meses	74,86 ± 18,09 80,00 (55,00; 86,00)	70,38 ± 21,31 ^(A) 68,00 (56,50; 84,90)	p ⁽¹⁾ = 0,530	71,41 ± 71,45 ^(A) 20,52 (56,25; 84,95)
	Final	79,85 ± 30,05 71,00 (63,20; 81,00)	73,44 ± 21,81 ^(B) 71,50 (55,00; 90,75)	p ⁽²⁾ = 0,633	74,94 ± 71,00 ^(B) 23,79 (57,00; 81,00)
	Após 1 ano	77,98 ± 15,48 75,50 (67,15; 93,50)	74,78 ± 28,09 67,70 (61,40; 85,25)	p ⁽²⁾ = 0,338	75,71 ± 68,00 24,91 (62,00; 87,95)
	Valor de p	p ⁽⁵⁾ = 0,412	p ⁽⁵⁾ = 0,004*		p ⁽⁵⁾ = 0,002*

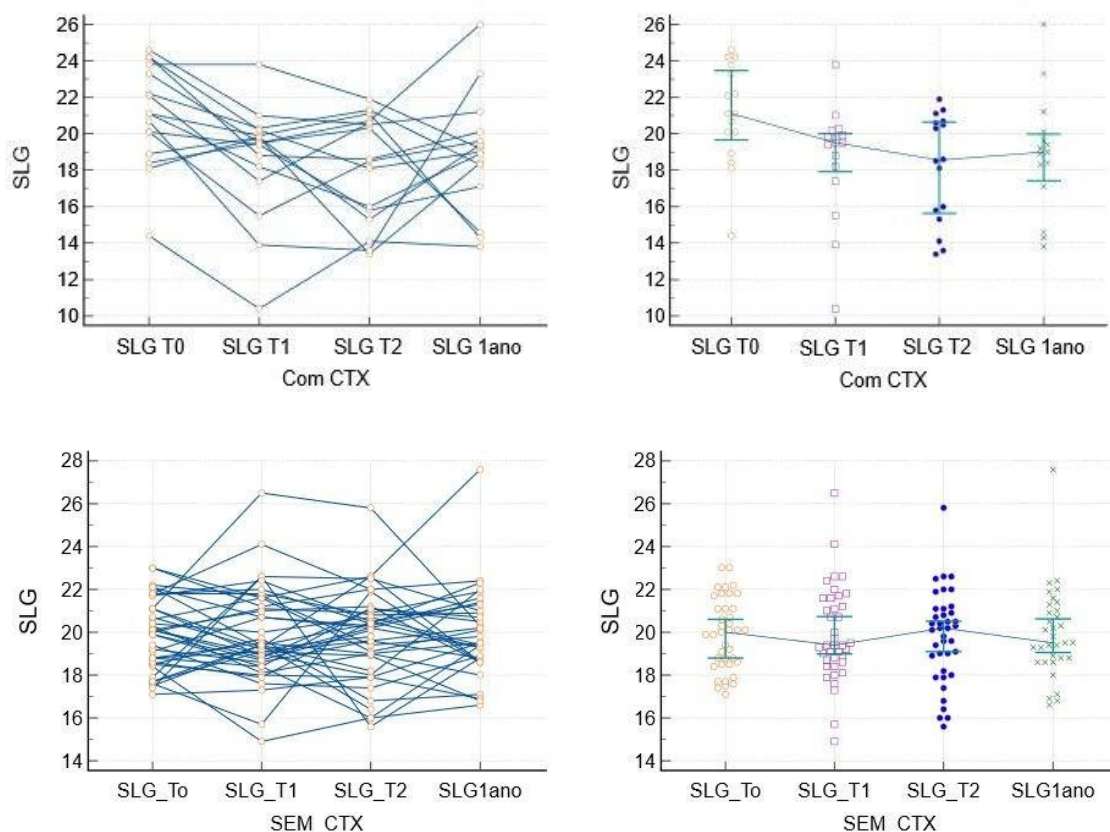
Valor de p		p ⁽⁶⁾ = 0,792	p ⁽⁶⁾ = 0,079		p ⁽⁶⁾ = 0,063
VSF-VE (mL)	Basal	27,93 ± 13,05 25,00 (18,48; 32,50)	26,48 ± 9,48 ^(A, a) 25,30 (18,00; 34,50)	p ⁽²⁾ = 0,967	26,84 ± 10,35 ^(A, a) 25,00 (18,10; 33,00)
	3 meses	31,15 ± 8,69 34,00 (23,00; 38,00)	25,22 ± 9,37 ^(A, a) 24,00 (18,05; 29,00)	p ⁽¹⁾ = 0,068	26,58 ± 9,47 ^(A, a) 24,80 (20,25; 31,35)
	Final	31,72 ± 12,87 28,00 (25,00; 30,00)	27,86 ± 10,16 ^(B, b) 28,00 (19,25; 35,00)	p ⁽²⁾ = 0,408	28,76 ± 10,83 ^(B, b) 28,00 (21,00; 35,00)
	Após 1 ano	31,58 ± 7,54 32,00 (25,80; 38,50)	30,05 ± 14,85 ^(ab) 27,00 (21,78; 35,00)	p ⁽²⁾ = 0,210	30,51 ± 13,01 ^(ab) 28,00 (23,33; 35,23)
Valor de p		p ⁽⁵⁾ = 0,105	p ⁽⁵⁾ = 0,001*		p ⁽⁵⁾ = 0,001*
Valor de p		p ⁽⁶⁾ = 0,454	p ⁽⁶⁾ = 0,037*		p ⁽⁶⁾ = 0,026*
FEVE (%)	Basal	63,96 ± 5,05 64,00 (59,50; 69,00)	64,38 ± 4,75 64,50 (61,00; 68,05)	p ⁽¹⁾ = 0,784	64,28 ± 4,78 64,00 (61,00; 68,20)
	3 meses	61,58 ± 6,22 62,00 (57,60; 63,50)	64,08 ± 4,93 64,30 (60,50; 68,00)	p ⁽¹⁾ = 0,138	63,49 ± 5,31 63,50 (59,00; 67,30)
	Final	60,96 ± 3,80 61,00 (59,50; 63,50)	63,60 ± 5,53 62,65 (59,75; 66,28)	p ⁽²⁾ = 0,247	62,97 ± 5,26 62,00 (60,00; 66,00)
	Após 1 ano	63,23 ± 4,03 62,35 (61,00; 67,38)	63,37 ± 4,73 62,65 (60,00; 66,00)	p ⁽¹⁾ = 0,928	63,34 ± 4,51 62,55 (60,45; 66,70)
Valor de p		p ⁽⁵⁾ = 0,066	p ⁽⁵⁾ = 0,501		p ⁽⁵⁾ = 0,096
Valor de p		p ⁽⁶⁾ = 0,126	p ⁽⁶⁾ = 0,524		p ⁽⁶⁾ = 0,107
SLG (- %)	Basal	20,78 ± 2,95 ^(A, a) 20,70 (18,65; 23,75)	20,07 ± 1,76 20,10 (18,58; 21,73)	p ⁽¹⁾ = 0,421	20,24 ± 2,09 ^(a) 20,10 (18,60; 21,80)
	3 meses	17,60 ± 3,08 ^(B, ab) 18,80 (15,20; 19,80)	20,11 ± 2,05 19,50 (18,78; 21,60)	p ⁽²⁾ = 0,021*	19,52 ± 2,54 ^(ab) 19,40 (18,40; 21,00)
	Final	17,02 ± 2,65 ^(B, b) 16,00 (14,70; 19,55)	20,02 ± 2,00 20,30 (18,98; 21,13)	p ⁽²⁾ = 0,001*	19,31 ± 2,50 ^(b) 20,10 (17,90; 20,90)
	Após 1 ano	19,45 ± 3,14 ^(a) 19,20 (17,43; 20,93)	19,68 ± 2,47 19,45 (18,60; 21,23)	p ⁽¹⁾ = 0,798	19,62 ± 2,63 ^(ab) 19,40 (18,45; 21,15)
Valor de p		p ⁽⁵⁾ = 0,001*	p ⁽⁵⁾ = 0,891		p ⁽⁵⁾ = 0,070
Valor de p		p ⁽⁶⁾ = 0,001*	p ⁽⁶⁾ = 0,711		p ⁽⁶⁾ = 0,033*
TAPSE (mm)	Basal	22,08 ± 3,92 21,50 (18,50; 25,75)	21,75 ± 3,73 21,00 (18,95; 24,15)	p ⁽¹⁾ = 0,792	21,83 ± 3,74 21,00 (18,95; 24,70)
	3 meses	20,73 ± 4,00 19,00 (18,00; 23,00)	20,64 ± 3,41 19,50 (18,00; 22,33)	p ⁽²⁾ = 0,873	20,66 ± 3,51 19,00 (18,00; 23,00)
	Final	20,35 ± 3,11 19,50 (18,50; 22,00)	20,93 ± 3,72 20,00 (18,30; 23,00)	p ⁽²⁾ = 0,575	20,79 ± 3,55 20,00 (18,48; 22,08)
	Após 1 ano	21,33 ± 2,51 20,70 (19,25; 22,75)	21,46 ± 3,22 21,00 (20,00; 22,78)	p ⁽²⁾ = 0,982	21,42 ± 2,99 21,00 (20,00; 22,78)
Valor de p		p ⁽⁵⁾ = 0,909	p ⁽⁵⁾ = 0,397		p ⁽⁵⁾ = 0,470
Valor de p		p ⁽⁶⁾ = 0,598	p ⁽⁶⁾ = 0,201		p ⁽⁶⁾ = 0,104

Fonte: A Autora (2024).

(*) Diferença significativa ao nível de 5 %

- (1) Teste t-Student com variâncias iguais
 - (2) Teste Mann-Whitney
 - (3) Teste F(ANOVA) para medidas repetidas entre as avaliações: basal até final
 - (4) Teste F(ANOVA) para medidas repetidas entre as avaliações: basal até 1 ano pelas comparações pareadas de Bonferroni
 - (5) Teste Friedman para medidas repetidas entre as avaliações: basal até final
 - (6) Teste Friedman para medidas repetidas entre as avaliações: basal até 1 ano
- Obs. Se todas as letras maiúsculas entre parênteses são distintas, se comprovam diferenças significativas entre as avaliações basal até final pelas comparações pareadas do referido teste.
- Obs. Se todas as letras minúsculas entre parênteses são distintas, se comprovam diferenças significativas entre as avaliações basal até após 1 ano pelas comparações pareadas do referido teste.
- D-AE - diâmetro do átrio esquerdo, V-AE – Volume do átrio esquerdo, V-AEi-volume do átrio esquerdo indexado, DD-VE- diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo, DS-VE – diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo, M-VE – massa do ventrículo esquerdo, M-VEi – massa do ventrículo esquerdo indexado, VDF-VE – volume diastólico final do ventrículo esquerdo, VSF-VE – volume sistólico final do ventrículo esquerdo, FEVE- fração de ejeção do ventrículo esquerdo, SLG – strain longitudinal global, TAPSE - excursão sistólica do plano anular tricúspide.

Gráfico 7 - Comportamento do *Strain* Longitudinal Global (SLG) nos tempos basal, 3 meses, final e com um ano após quimioterapia, nos pacientes com cardiotoxicidade e sem cardiotoxicidade



SLG_T0 – *Strain* Longitudinal global basal, SLG_T1 – *Strain* Longitudinal Global com três meses de quimioterapia, SLG_T2 – *Strain* Longitudinal Global ao final da quimioterapia, SLG1ano – *Strain* longitudinal global com um ano da quimioterapia, CTX – cardiotoxicidade.

Em relação aos dados da PET/CT, os pacientes do grupo com CTX apresentaram níveis mais elevados de glicemia capilar no HGT na PET final (Tabela 13). Os dados de captação do radiofármaco, medidos através do SUV máximo e SUV médio do volume total do VE (CO) e região medial do septo interventricular (SIV), da parede lateral do VE (VE) e da parede livre do VD (VD), encontram-se na tabela 14. Observamos que não houve alteração significativa entre os grupos de qualquer das variáveis relacionadas ao metabolismo glicolítico, durante todo o seguimento. A relação $SUV_{medioSIV}/SUV_{medioAO}$ sofre aumento no decorrer do seguimento, contudo sem diferença significativa dessa relação entre os grupos com e sem CTX.

Tabela 13 – Dose de fluorodeoxiglicose (FDG), tempo de ativação e glicemia capilar pelo hemoglucoteste segundo a queda do *strain*, entre os tempos basal e final

Queda do Strain					
Variável	Avaliação	Sim	Não	Valor de p	TOTAL
		Média ± DP	Média ± DP		Média ± DP
		Mediana (P25; P75)	Mediana (P25; P75)		Mediana (P25; P75)
Dose de FDG (MBq)	Basal	263,72 ± 122,33	251,77 ± 72,00 ^(A)	p ⁽¹⁾ = 0,742	254,59 ± 85,37 ^(A)
		229,77 (174,09; 353,35)	245,13 (208,22; 303,86)		240,50 (199,43; 313,02)
	3 meses	277,21 ± 127,09	265,51 ± 55,82 ^(AB)	p ⁽²⁾ = 0,683	268,36 ± 77,15 ^(AB)
		244,20 (177,97; 377,40)	256,41 (224,04; 305,07)		254,56 (209,98; 306,36)
	Final	271,38 ± 132,39	272,43 ± 71,83 ^(B)	p ⁽¹⁾ = 0,979	272,18 ± 88,39 ^(B)
		231,62 (166,87; 401,45)	271,95 (233,10; 314,59)		262,33 (216,00; 325,97)
Valor de p		p ⁽³⁾ = 0,293	p ⁽³⁾ = 0,042*	p ⁽³⁾ = 0,013*	
Tempo de ativação (min)	Basal	66,92 ± 8,10	68,88 ± 16,28	p ⁽²⁾ = 0,765	68,42 ± 14,72
		64,00 (61,00; 74,50)	64,00 (58,00; 80,00)		64,00 (59,00; 79,00)
	3 meses	72,89 ± 16,89	62,54 ± 11,14	p ⁽²⁾ = 0,012*	65,05 ± 13,29
		67,00 (62,00; 79,00)	60,00 (55,25; 65,75)		61,00 (56,50; 67,00)
	Final	73,46 ± 22,24	65,93 ± 15,12	p ⁽²⁾ = 0,384	67,71 ± 17,15
		62,00 (57,50; 89,50)	61,00 (57,00; 70,50)		61,00 (57,00; 72,00)
Valor de p		p ⁽³⁾ = 0,895	p ⁽³⁾ = 0,635	p ⁽³⁾ = 0,829	
HGT (mg/dL)	Basal	85,92 ± 19,11 ^(A)	86,07 ± 17,39	p ⁽²⁾ = 0,856	86,04 ± 17,63
		81,00 (73,50; 93,50)	82,50 (73,75; 96,25)		82,00 (74,00; 96,00)

3 meses	106,89 ± 41,94 ^(B) 90,00 (67,50; 143,50)	85,85 ± 12,22 86,00 (76,00; 92,00)	p ⁽²⁾ = 0,596	91,11 ± 24,46 86,00 (75,25; 94,75)
Final	106,15 ± 32,26 ^(B) 98,00 (88,00; 128,50)	88,05 ± 16,16 90,00 (79,25; 96,25)	p ⁽²⁾ = 0,039*	92,33 ± 22,13 91,00 (80,00; 97,00)
Valor de p	p⁽³⁾ = 0,013*	p⁽³⁾ = 0,768		p⁽³⁾ = 0,173

Fonte: A Autora (2024).

(*) Diferença significativa ao nível de 5 %

(1) Teste t-Student com variâncias desiguais

(2) Teste Mann-Whitney

(3) Teste Friedman para medidas repetidas entre as avaliações

Obs. Se todas as letras entre parênteses são distintas se comprovam diferenças significativas entre as avaliações correspondentes pelas comparações pareadas do referido teste.

DP – Desvio Padrão, FDG – Fluorodeoxiglicose, HGT – Hemogluco teste

Tabela 14 – Variáveis relacionadas ao *Standardized Uptake Value (SUV)* segundo a queda do *strain*, nos tempos basal, interim e final

Continua

Variável	Avaliação	Queda do Strain		Valor de p	TOTAL Média ± DP Mediana (P25; P75)
		Sim Média ± DP Mediana (P25; P75)	Não Média ± DP Mediana (P25; P75)		
SUVmedioCO	Basal	1,36 ± 0,42 1,34 (1,15; 1,57)	1,45 ± 0,61 ^(A) 1,36 (1,10; 1,64)	p ⁽¹⁾ = 0,780	1,43 ± 0,57 ^(A) 1,35 (1,12; 1,62)
	Interim	2,20 ± 1,29 1,83 (1,35; 2,65)	1,82 ± 0,86 ^(AB) 1,51 (1,32; 1,88)	p ⁽¹⁾ = 0,382	1,92 ± 0,98 ^(B) 1,57 (1,32; 2,00)
	Final	1,81 ± 0,81 1,53 (1,30; 2,18)	2,06 ± 1,25 ^(B) 1,61 (1,38; 2,44)	p ⁽¹⁾ = 0,407	2,00 ± 1,16 ^(B) 1,58 (1,37; 2,43)
Valor de p		p⁽³⁾ = 0,247	p⁽³⁾ = 0,038*		p⁽³⁾ = 0,011*
SUVmaxCO	Basal	2,40 ± 0,98 ^(A) 2,17 (1,96; 2,52)	2,64 ± 1,36 2,19 (1,92; 2,80)	p ⁽¹⁾ = 0,692	2,58 ± 1,28 ^(A) 2,17 (1,95; 2,77)
	Interim	4,27 ± 2,55 ^(B) 3,41 (2,58; 6,01)	3,64 ± 2,86 2,62 (2,18; 3,25)	p ⁽¹⁾ = 0,154	3,80 ± 2,77 ^(B) 2,87 (2,32; 3,41)
	Final	3,49 ± 2,25 ^(AB) 2,72 (2,20; 3,99)	4,26 ± 3,37 2,87 (2,30; 4,78)	p ⁽¹⁾ = 0,527	4,08 ± 3,14 ^(B) 2,82 (2,21; 4,72)
Valor de p		p⁽³⁾ = 0,032*	p⁽³⁾ = 0,169		p⁽³⁾ = 0,015*
SUVmedioSIV	Basal	1,14 ± 0,29 1,16 (0,93; 1,34)	1,36 ± 0,69 ^(A) 1,25 (0,99; 1,48)	p ⁽¹⁾ = 0,333	1,31 ± 0,62 ^(A) 1,23 (0,97; 1,43)
	Interim	2,14 ± 1,11 1,69 (1,39; 2,88)	1,93 ± 1,40 ^(AB) 1,46 (1,33; 1,82)	p ⁽¹⁾ = 0,317	1,98 ± 1,33 ^(B) 1,53 (1,33; 1,93)
	Final	2,04 ± 1,51 1,44 (1,22; 2,46)	2,23 ± 1,77 ^(B) 1,48 (1,27; 2,75)	p ⁽¹⁾ = 0,521	2,18 ± 1,70 ^(B) 1,48 (1,25; 2,72)
Valor de p		p⁽³⁾ = 0,124	p⁽³⁾ = 0,009*		p⁽³⁾ = 0,004*

SUVmaxSIV	Basal	1,37 ± 0,33 ^(A) 1,41 (1,15; 1,66)	1,75 ± 0,81 ^(A) 1,63 (1,29; 1,98)	p ⁽¹⁾ = 0,063	1,66 ± 0,74 ^(A) 1,59 (1,27; 1,82)
	Interim	2,75 ± 1,55 ^(B) 1,97 (1,67; 3,77)	2,58 ± 2,28 ^(AB) 1,87 (1,49; 2,28)	p ⁽¹⁾ = 0,335	2,62 ± 2,10 ^(B) 1,92 (1,56; 2,40)
	Final	2,51 ± 1,78 ^(B) 1,70 (1,47; 3,25)	2,93 ± 2,63 ^(B) 1,90 (1,57; 3,38)	p ⁽¹⁾ = 0,407	2,83 ± 2,44 ^(B) 1,87 (1,55; 3,33)
Valor de p		p ⁽³⁾ = 0,003*	p ⁽³⁾ = 0,034*		p ⁽³⁾ = 0,002*
SUVmedioVD	Basal	1,14 ± 0,25 1,09 (0,95; 1,36)	1,22 ± 0,28 ^(A) 1,22 (1,00; 1,45)	p ⁽²⁾ = 0,373	1,20 ± 0,27 ^(A) 1,19 (1,00; 1,43)
	Interim	1,31 ± 0,20 1,37 (1,22; 1,43)	1,35 ± 0,27 ^(AB) 1,25 (1,16; 1,52)	p ⁽²⁾ = 0,673	1,34 ± 0,25 ^(AB) 1,28 (1,18; 1,46)
	Final	1,28 ± 0,21 1,24 (1,14; 1,41)	1,45 ± 0,34 ^(B) 1,41 (1,24; 1,61)	p ⁽¹⁾ = 0,063	1,41 ± 0,32 ^(B) 1,36 (1,20; 1,58)
Valor de p		p ⁽³⁾ = 0,097	p ⁽³⁾ = 0,037*		p ⁽³⁾ = 0,005*
SUVmaxVD	Basal	1,56 ± 0,38 1,48 (1,26; 1,77)	1,63 ± 0,38 1,69 (1,38; 1,91)	p ⁽²⁾ = 0,556	1,61 ± 0,38 ^(A) 1,65 (1,32; 1,89)
	Interim	1,69 ± 0,27 1,69 (1,62; 1,79)	1,72 ± 0,32 1,64 (1,48; 1,94)	p ⁽¹⁾ = 0,781	1,71 ± 0,31 ^(AB) 1,68 (1,52; 1,88)
	Final	1,70 ± 0,40 1,68 (1,42; 2,00)	1,87 ± 0,49 1,86 (1,59; 2,07)	p ⁽¹⁾ = 0,232	1,83 ± 0,47 ^(B) 1,83 (1,47; 2,04)
Valor de p		p ⁽³⁾ = 0,368	p ⁽³⁾ = 0,121		p ⁽³⁾ = 0,046*
SUVmedioVE	Basal	1,35 ± 0,73 1,23 (0,97; 1,45)	1,45 ± 0,89 1,33 (1,04; 1,61)	p ⁽¹⁾ = 0,502	1,43 ± 0,85 ^(A) 1,29 (1,08; 1,52)
	Interim	2,22 ± 1,11 2,07 (1,22; 3,22)	2,34 ± 1,96 1,67 (1,25; 2,28)	p ⁽¹⁾ = 0,673	2,31 ± 1,77 ^(B) 1,74 (1,26; 2,45)
	Final	2,00 ± 1,39 1,47 (1,27; 2,07)	2,54 ± 2,09 1,59 (1,23; 3,16)	p ⁽¹⁾ = 0,628	2,41 ± 1,95 ^(B) 1,53 (1,24; 3,10)
Valor de p		p ⁽³⁾ = 0,121	p ⁽³⁾ = 0,184		p ⁽³⁾ = 0,033*
SUVmaxVE	Basal	1,78 ± 0,88 1,62 (1,27; 2,01)	2,00 ± 1,26 1,70 (1,44; 2,14)	p ⁽¹⁾ = 0,547	1,95 ± 1,17 1,69 (1,39; 2,09)
	Interim	3,03 ± 1,80 2,35 (1,74; 4,31)	3,04 ± 2,64 2,17 (1,53; 2,94)	p ⁽¹⁾ = 0,637	3,04 ± 2,43 2,21 (1,54; 3,15)
	Final	2,50 ± 1,67 2,09 (1,50; 2,46)	3,47 ± 3,04 2,10 (1,62; 4,31)	p ⁽¹⁾ = 0,477	3,24 ± 2,80 2,09 (1,54; 4,09)
Valor de p		p ⁽³⁾ = 0,196	p ⁽³⁾ = 0,236		p ⁽³⁾ = 0,079
SUVmedioAO	Basal	1,51 ± 0,31 1,56 (1,29; 1,68)	1,47 ± 0,33 1,49 (1,23; 1,72)	p ⁽²⁾ = 0,730	1,48 ± 0,33 1,50 (1,24; 1,71)
	Interim	1,66 ± 0,30 1,63 (1,39; 1,86)	1,52 ± 0,25 1,49 (1,42; 1,63)	p ⁽¹⁾ = 0,243	1,56 ± 0,26 1,50 (1,41; 1,66)
	Final	1,67 ± 0,35 1,72 (1,38; 1,93)	1,66 ± 0,30 1,66 (1,49; 1,87)	p ⁽²⁾ = 0,883	1,66 ± 0,31 1,66 (1,46; 1,89)
Valor de p		p ⁽³⁾ = 0,459	p ⁽³⁾ = 0,060		p ⁽³⁾ = 0,061
SUVmaxAO	Basal	1,92 ± 0,45	1,85 ± 0,46 ^(A)	p ⁽²⁾ = 0,588	1,86 ± 0,45 ^(A)

		1,98 (1,65; 2,21)	1,84 (1,61; 2,11)		1,84 (1,63; 2,11)
	Interim	2,06 ± 0,33 2,01 (1,84; 2,21)	1,83 ± 0,29 ^(A) 1,86 (1,69; 1,97)	p ⁽²⁾ = 0,055	1,89 ± 0,31 ^(A) 1,90 (1,69; 2,03)
	Final	2,03 ± 0,47 1,97 (1,72; 2,33)	2,03 ± 0,40 ^(B) 2,04 (1,73; 2,30)	p ⁽²⁾ = 0,983	2,03 ± 0,41 ^(B) 2,01 (1,73; 2,29)
	Valor de p	p⁽⁴⁾ = 0,427	p⁽⁴⁾ = 0,001*		p⁽⁴⁾ = 0,002*
SUVmedioHP	Basal	2,00 ± 0,45 ^(A) 1,97 (1,72; 2,27)	2,03 ± 0,41 ^(A) 1,95 (1,80; 2,37)	p ⁽²⁾ = 0,813	2,02 ± 0,42 ^(A) 1,97 (1,80; 2,34)
	Interim	2,34 ± 0,34 ^(B) 2,45 (2,02; 2,64)	2,27 ± 0,33 ^(B) 2,16 (2,06; 2,42)	p ⁽²⁾ = 0,590	2,29 ± 0,33 ^(A) 2,19 (2,06; 2,55)
	Final	2,28 ± 0,44 ^(B) 2,30 (2,01; 2,67)	2,36 ± 0,36 ^(B) 2,35 (2,13; 2,61)	p ⁽²⁾ = 0,496	2,34 ± 0,37 ^(B) 2,34 (2,10; 2,63)
	Valor de p	p⁽⁴⁾ = 0,015*	p⁽⁴⁾ < 0,001*		p⁽⁴⁾ < 0,001*
SUVmaxHP	Basal	2,54 ± 0,71 2,53 (2,11; 2,97)	2,57 ± 0,54 ^(A) 2,52 (2,27; 2,97)	p ⁽²⁾ = 0,842	2,56 ± 0,58 ^(A) 2,52 (2,20; 2,95)
	Interim	2,77 ± 0,58 2,69 (2,24; 3,34)	2,79 ± 0,46 ^(AB) 2,67 (2,48; 2,95)	p ⁽²⁾ = 0,900	2,78 ± 0,49 ^(AB) 2,68 (2,44; 3,00)
	Final	2,84 ± 0,66 2,86 (2,48; 3,36)	2,90 ± 0,45 ^(B) 2,95 (2,58; 3,20)	p ⁽²⁾ = 0,722	2,88 ± 0,50 ^(B) 2,93 (2,57; 3,24)
	Valor de p	p⁽⁴⁾ = 0,117	p⁽⁴⁾ = 0,002*		p⁽⁴⁾ < 0,001*
SUVmedioSIV/ SUVmedioAO	Basal	0,76 ± 0,15 ^(A) 0,74 (0,66; 0,81)	0,95 ± 0,50 0,79 (0,73; 0,95)	p ⁽¹⁾ = 0,070	0,90 ± 0,45 ^(A) 0,78 (0,72; 0,92)
	Interim	1,38 ± 0,91 ^(B) 0,89 (0,77; 2,07)	1,29 ± 0,95 1,07 (0,77; 1,32)	p ⁽¹⁾ = 0,943	1,31 ± 0,93 ^(B) 1,02 (0,77; 1,33)
	Final	1,25 ± 1,01 ^(B) 0,86 (0,74; 1,41)	1,40 ± 1,29 0,92 (0,78; 1,47)	p ⁽¹⁾ = 0,747	1,36 ± 1,22 ^(B) 0,88 (0,78; 1,41)
	Valor de p	p⁽³⁾ = 0,016*	p⁽³⁾ = 0,163		p⁽³⁾ = 0,009*

Fonte: A Autora (2024).

(*) Diferença significativa ao nível de 5%

(1) Teste Mann-Whitney

(2) Teste t-Student com variâncias iguais

(3) Teste Friedman para medidas repetidas entre as avaliações

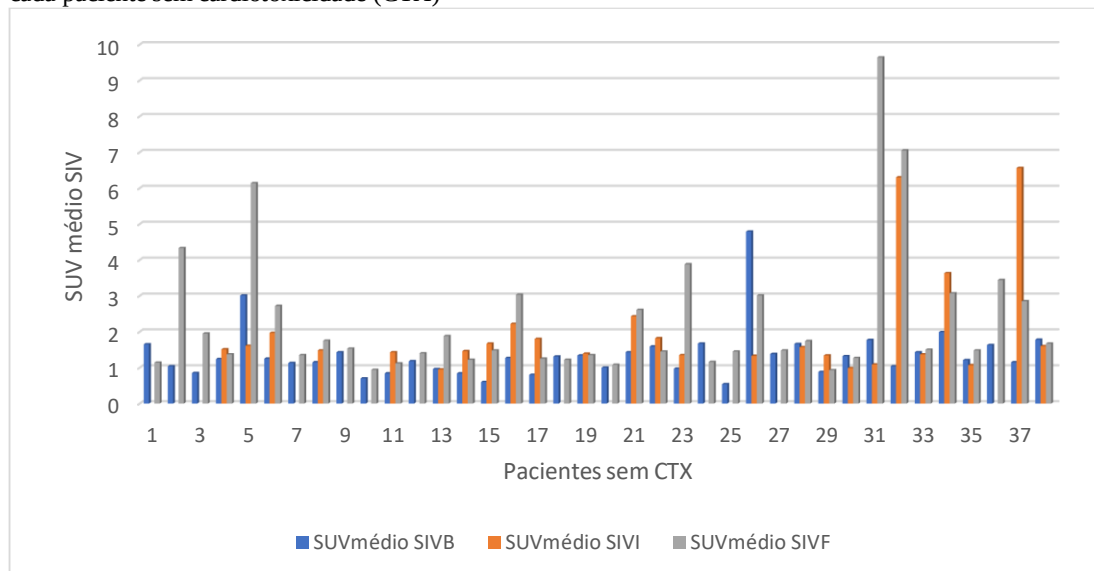
(4) Teste F(ANOVA) para medidas repetidas entre as avaliações pelas comparações pareadas de Bonferroni
Obs. Se todas as letras entre parênteses são distintas se comprova diferenças significativas entre as avaliações correspondentes pelas comparações pareadas do referido teste.

SUV- *Standard uptake value* (valor de captação padronizado), SUVmedioCO- SUV médio da área total do ventrículo esquerdo, SUVmaxCO – SUV máximo da área total do ventrículo esquerdo, SUVmedioSIV – SUV médio do septo interventricular, SUVmaxSIV – SUV máximo do septo interventricular, SUVmedioVE – SUV médio da parede lateral do ventrículo esquerdo, SUVmaxVE – SUV máximo da parede lateral do ventrículo esquerdo, SUVmedioVD – SUV médio da parede livre do ventrículo direito, SUVmaxVD – SUV máximo da parede livre do ventrículo direito, SUVmedioAO – SUV médio da aorta, SUVmaxAO – SUV máximo da aorta, SUVmedioHP – SUV médio hepático, SUVnaxHP – SUV máximo hepático.

Nota-se uma tendência de aumento crescente da captação miocárdica da FDG no grupo sem CTX. Enquanto o grupo com CTX apresentou um comportamento de elevação da captação na PET interim, seguido de um decréscimo ou estabilização na PET final.

O comportamento do SUV_{medioSIV} em cada paciente ao longo do seguimento, no grupo sem CTX e com CTX, está disposto nos gráficos 8 e 9 respectivamente. As médias da variação absoluta e percentual na captação do FDG no coração estão expressas na Tabela 15. Observamos que o grupo sem CTX apresentou variação percentual mais elevada em todos os parâmetros do SUV, contudo sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos.

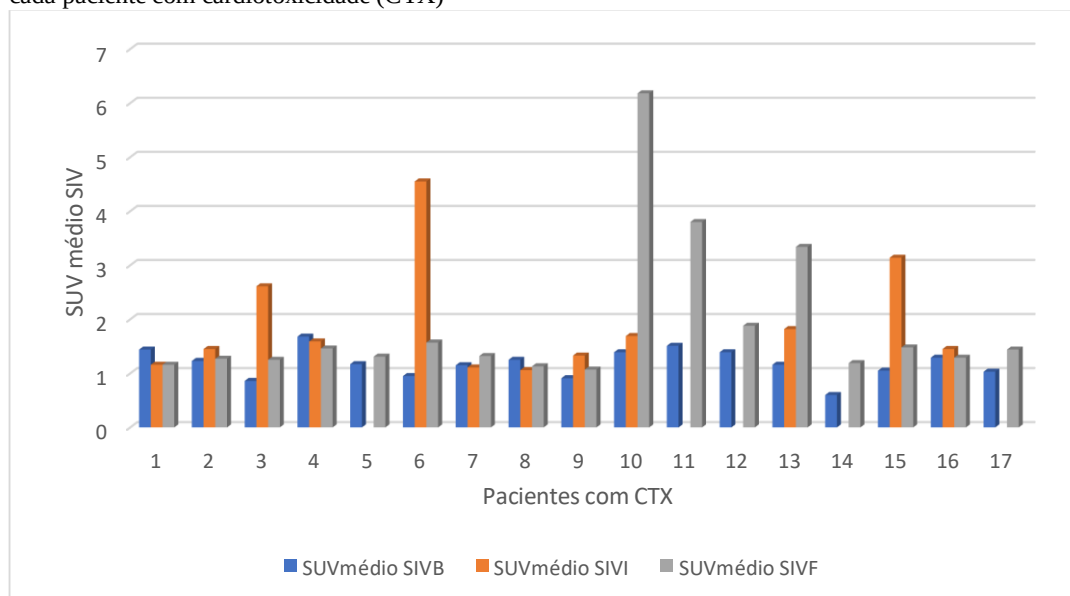
Gráfico 8 - Comportamento do SUV médio do septo interventricular (SIV) nos tempos basal, interim e final para cada paciente sem cardiotoxicidade (CTX)



Fonte: A Autora (2024).

SUV médio SUIVB - basal, SUV médio SIVI - interim, SUV médio SIVF – final.

Gráfico 9 - Comportamento do SUV médio do septo interventricular (SIV) nos tempos basal, interim e final para cada paciente com cardiotoxicidade (CTX)



Fonte: A Autora (2024).

SUV médio SUIVB - basal, SUV médio SIVI - interim, SUV médio SIVF – final.

Tabela 15 – Média das diferenças absolutas e percentuais das variáveis relacionadas ao *Standardized Uptake Value (SUV)* (tempos basal – final) segundo a queda do *strain*

Variável	Diferenças	Queda do Strain		Valor de p	TOTAL
		Sim	Não		
SUVmedioCO	Absoluta	0,45	0,62	$p^{(1)} = 0,872$	0,58
	Percentual	39,82	52,42	$p^{(1)} = 0,914$	49,44
SUVmaxCO	Absoluta	1,09	1,62	$p^{(1)} = 0,795$	1,50
	Percentual	54,53	75,53	$p^{(1)} = 0,792$	70,56
SUVmedioSIV	Absoluta	0,90	0,87	$p^{(1)} = 0,743$	0,88
	Percentual	75,44	75,60	$p^{(1)} = 0,645$	75,56
SUVmaxSIV	Absoluta	1,14	1,18	$p^{(1)} = 0,333$	1,17
	Percentual	79,52	80,75	$p^{(1)} = 0,242$	80,46
SUVmedioVD	Absoluta	0,14	0,23	$p^{(1)} = 0,635$	0,21
	Percentual	14,92	24,34	$p^{(1)} = 0,732$	22,11
SUVmaxVD	Absoluta	0,14	0,24	$p^{(1)} = 0,856$	0,22
	Percentual	11,57	19,23	$p^{(1)} = 0,822$	17,42
SUVmedioVE	Absoluta	0,65	1,08	$p^{(1)} = 0,895$	0,98
	Percentual	62,40	93,82	$p^{(1)} = 0,883$	86,39
SUVmaxVE	Absoluta	0,72	1,47	$p^{(1)} = 0,865$	1,29
	Percentual	53,67	90,84	$p^{(1)} = 0,914$	82,05
SUVmedioAO	Absoluta	0,16	0,19	$p^{(2)} = 0,624$	0,18
	Percentual	13,40	18,33	$p^{(1)} = 0,792$	17,16
SUVmaxAO	Absoluta	0,10	0,18	$p^{(2)} = 0,608$	0,16
	Percentual	8,07	14,39	$p^{(2)} = 0,468$	12,89
SUVmedioHP	Absoluta	0,28	0,33	$p^{(3)} = 0,537$	0,32
	Percentual	15,66	20,42	$p^{(1)} = 0,688$	19,29
SUVmaxHP	Absoluta	0,30	0,32	$p^{(3)} = 0,839$	0,32
	Percentual	14,09	16,33	$p^{(3)} = 0,650$	15,80

Fonte: A Autora (2024).

(1) Teste Mann-Whitney

(2) Teste t-Student com variâncias iguais

(3) Teste t-Student com variâncias desiguais.

SUV- *standard uptake value* (valor de captação padronizado), SUVmedioCO- SUV médio da área total do ventrículo, SUVmaxCO – SUV máximo da área total do ventrículo esquerdo, SUVmedioSIV – SUV médio do septo interventricular, SUVmaxSIV – SUV máximo do septo interventricular, SUVmedioVE – SUV médio da parede lateral do ventrículo esquerdo, SUVmaxVE – SUV máximo da parede lateral do ventrículo esquerdo, SUVmedioVD – SUV médio da parede livre do ventrículo direito, SUVmaxVD – SUV máximo da parede livre do ventrículo direito, SUVmedioAO – SUV médio da aorta, SUVmaxAO – SUV máximo da aorta, SUVmedioHP – SUV médio hepático, SUVmaxHP – SUV máximo hepático.

8 DISCUSSÃO

Alguns fatores de risco têm sido relacionados à CTX, entre eles HAS, DAC, cardiomiopatia, DM, uso de ANT, RT torácica, idade < 15 ou > 65 anos e sexo feminino (HERRMANN *et al*, 2014). Em nosso estudo, tivemos uma prevalência relativamente baixa de potenciais fatores de risco, com aproximadamente 18%, 9% e 10% de frequência para HAS, DM e DLP, respectivamente. Uma das explicações seria a população estudada ser jovem, com mediana de idade de 35 anos (28,00-55,00). Além disso, a própria seleção dos pacientes pode ter contribuído, pois, como critério de exclusão, tivemos a presença de cardiomiopatia ou DAC prévia (relacionadas como fatores de risco para CTX), que poderiam influenciar a análise da deformidade miocárdica. Ao analisarmos os grupos com e sem CTX, observamos prevalência mais elevada de HAS e DLP, além de idade mais elevada, no grupo com CTX.

A incidência de CTX pode variar substancialmente de acordo com a definição e critério diagnóstico utilizado. Recente esforço foi efetuado pela *European Society of Cardiology* em conjunto com sociedades de oncologia, hematologia e a sociedade internacional de cardio-oncologia para uma definição mais abrangente e homogênea de CTX (LYON *et al*, 2022). Nesta recomendação, a CTX é definida de acordo com sintomas e severidade do comprometimento da função sistólica cardíaca. No presente estudo, nenhum paciente apresentou critérios para CTX moderada ou severa (queda da FEVE > 10% a níveis menores que 50% ou 40%, respectivamente), com a FEVE permanecendo estável e dentro da normalidade durante todo o seguimento e sem diferença entre os grupos. Cardinale e colaboradores, ao relatarem incidência geral de CTX pelo critério da FEVE em 9%, realizaram um seguimento prolongado em uma população heterogênea, com prevalência maior de câncer de mama. Quando levado em consideração apenas os pacientes com linfoma, essa incidência foi de 6,5% (CARDINALE *et al*, 2015). Existem diferenças importantes no estudo de Cardinale *et al*, como idade média mais elevada, tempo de seguimento mais prolongado, dose de ANT maior e prevalência maior de fatores de risco para DCV, inclusive com inclusão de pacientes portadores de DAC, que podem ter influenciado na maior incidência de CTX em comparação com o nosso estudo. Outro estudo envolvendo apenas pacientes portadores de linfoma evidenciou uma incidência de IC por provável CTX de 5,4%, porém, apesar de ser uma população apenas de pacientes com linfoma, apresentavam maior prevalência de comorbidades, uma média de idade consideravelmente mais elevada (acima de 60 anos) e um tempo de seguimento maior de quase 4 anos (BAECH *et al*, 2018).

Na CTX leve em pacientes assintomáticos (definida por FEVE $\geq 50\%$, acompanhada por queda relativa do SLG $\geq 15\%$ em relação ao basal e/ou elevação de biomarcadores), tivemos uma incidência cumulativa de 14,5% com 3 meses, de 23,6% ao final da QT e de 36,4% com um ano após QT, utilizando como critério apenas o comportamento do SLG. Em estudo prospectivo envolvendo 51 pacientes com idade jovem, portadores de leucemia e submetidos a tratamento com ANT, os autores evidenciaram CTX leve de 33,3% após o 3^o ciclo de QT, com média da dose de ANT de 270 mg/m² (ZHOU *et al*, 2023). Este estudo teve seguimento de três meses e percebe-se que a dose de ANT nesse período já é elevada por ser uma patologia, habitualmente, de tratamento mais agressivo do que os pacientes com linfoma. Este fato pode explicar por que a incidência de CTX leve foi quase o dobro do nosso estudo no mesmo período de seguimento. No entanto, semelhante à nossa incidência de CTX com um ano de QT, quando dose de ANT torna-se semelhante entre as pesquisas. Outro estudo prospectivo, envolvendo uma população com média de idade 54,7 anos $\pm$ 13,9 e diversos tipos de câncer, encontrou uma incidência de CTX leve de 31,6% ao final do seguimento de 2 anos (LÓPEZ-SEDÓN *et al*, 2020). Todavia, essa última pesquisa apresentava uma população muito heterogênea e utilizou outros parâmetros bioquímicos e ecocardiográficos como critério para CTX leve, além da queda relativa do SLG em relação ao basal. Não se encontra disponível o dado de CTX apenas pelo critério da queda do SLG. Uma metanálise para identificação de fatores de risco associados à CTX, envolvendo mais de 7000 pacientes e que utilizaram ANT, demonstrou alteração do SLG $\geq 15\%$ em relação ao basal de 28,5% (QIU *et al*, 2021). Nesta metanálise, especificamente relativo ao *strain*, foram analisados 521 pacientes com diversos tipos de câncer, faixa etária mais elevada e população com, ao menos, um fator de risco de DVC. Portanto, nossos dados encontram-se em consonância ao que é relatado na literatura de incidência de CTX pelo critério da variação do SLG.

Wang *et al.* avaliaram pacientes portadores de linfoma submetidos a esquema QT com R-CHOP, que realizaram ecocardiograma com três e 10 meses de seguimento, e demonstraram queda significativa e precoce do SLG desde os 3 meses de seguimento (WANG *et al*, 2020). Outra pesquisa envolvendo 351 mulheres com câncer de mama em tratamento com ANT evidenciou queda significativa do SLG, que também teve início precoce, desde o segundo ciclo de quimioterapia (GIANG *et al*, 2023). Nossos dados corroboram dados da literatura científica que utilizaram o SLG como critério de CTX, com início precoce desta alteração quando comparada com a queda da FEVE (THAVENDIRANATHAN *et al*, 2014; NEGISHI *et al*, 2014; CHARBONNEL *et al*, 2017; OIKONOMOU *et al*, 2019; QIU *et al*, 2021).

Metanálises recentes confirmaram o SLG como uma ferramenta valiosa na detecção precoce de CTX associada ao tratamento do câncer (OIKONOMOU *et al*, 2019; COCCO *et al*, 2022). Contudo, apesar da variação do $SLG \geq 15\%$ ter sensibilidade e especificidade elevadas para CTX subclínica, deve ser enfatizado que a alteração na deformidade não indica necessariamente disfunção sistólica do VE (SLAWINSKI *et al*, 2023). Foi observado que, em pacientes com baixo risco para CTX, alterações no SLG poderiam ser reversíveis e não associadas com CTX clinicamente significativa ou decréscimo tardio na FEVE (JORDAN *et al*, 2017). Observamos dados semelhantes em que a nossa população apresentou alterações do SLG no seguimento de 3 meses e ao término da QT, no entanto sem diferença significativa do *strain* na avaliação de um ano em relação ao basal. Assim como, observamos que nenhum dos pacientes que preencheu critérios para CTX subclínica apresentou queda da FEVE com um ano de seguimento. Devido ao SLG ser dependente de pré- e pós-carga, as quais podem sofrer variações expressivas durante o tratamento quimioterápico, sugerimos que os dados do *strain* sejam avaliados em conjunto com outros parâmetros ecocardiográficos que reflitam o *status* hemodinâmico do paciente.

Ao analisarmos o comportamento da troponina durante o tratamento, observamos que 29% dos pacientes apresentaram níveis elevados de troponina durante ou ao final da QT, sem diferença significativa entre os grupos com ou sem CTX. Os nossos resultados podem ter sido influenciados pelo tempo de coleta da troponina após o ciclo de QT. Particularmente, nos pacientes do CENTRO 2, a troponina foi colhida no mesmo dia da realização do ecocardiograma por motivos de logística, pois muitos dos pacientes apresentavam limitação de transporte. Níveis de troponina durante o tratamento com ANT têm sido valorizados como estratificação de risco e detecção precoce de CTX. Recente revisão sobre o uso de biomarcadores cardíacos no paciente com câncer chama atenção que níveis elevados de troponina ultrassensível podem ser secundários a diversos mecanismos de cardiotoxicidade, entre eles: lesão cardíaca direta, isquemia e deformação miocárdica. Além disto, níveis elevados de troponina são encontrados em situações como DCV crônica, doença renal crônica, anemia, DM e acidente vascular cerebral (BRACUN *et al*, 2020). Zhang *et al.*, seguindo pacientes com linfoma e em tratamento com ANT, demonstraram aumento significativo de troponina T durante o tratamento, com valores mais proeminentes nos pacientes que desenvolveram CTX (ZHANG *et al*, 2017). Estudo prospectivo com pequeno número de mulheres com câncer de mama demonstrou valores normais de troponina durante o tratamento quimioterápico, mesmo nas pacientes que desenvolveram CTX (BHAGAT *et al*, 2023). Em outra análise retrospectiva com 118 pacientes com câncer de mama e CTX leve, o

critério de elevação da troponina não foi preditor de declínio da função sistólica pela redução do SLG ou queda da FEVE (MECINAJ *et al*, 2024). Recomendação da *American Heart Association* salienta que, apesar de estudos terem demonstrado associação de troponina elevada e disfunção sistólica, os dados são heterogêneos e existe diferença na sensibilidade do método quando utilizada a troponina T ou I (ZAHA *et al*, 2021).

O estudo PROACT multicêntrico e prospectivo, com participação de 111 indivíduos, traz um dado interessante sobre qual tipo de troponina deve ser utilizado (AUSTIN *et al*, 2024). Nesta pesquisa, 81% da amostra teve injúria miocárdica pelo critério da troponina T, enquanto 46% atingiu o critério pela troponina I. Na nossa amostra, 15 pacientes (65,2% no CENTRO 1) apresentaram alteração na troponina T, enquanto que apenas 01 paciente (3,1% no CENTRO 2) na troponina I. Portanto, corroborando a hipótese que troponina T e troponina I não fornecem resultados equivalentes. Entretanto, estudos utilizando a troponina como marcador de CTX devem ser realizados para esclarecimento do real valor deste exame neste contexto.

Foram excluídos do nosso estudo os pacientes com cardiopatia prévia e apenas quatro pacientes realizaram RT após o esquema de QT inicial, traduzindo uma população com menor prevalência de comorbidades e fatores de risco para DCV. Isso pode ter influenciado uma baixa ocorrência de CTX moderada ou severa (com queda da FEVE < 50%). Portanto, fortalecendo os achados de estudos que demonstram que fatores de risco para DCV estão associados a maior risco de desenvolvimento CTX por ANT (CURIGLIANO *et al*, 2016; QIU *et al*, 2021).

Apesar do nosso estudo não ter sido desenhado para avaliar a eficácia de medicação cardioprotetora na CTX induzida por ANT, em 50% dos pacientes que apresentaram critérios para CTX leve a terapia cardioprotetora com betabloqueador beta-1 seletivo foi introduzida a partir do diagnóstico. Os estudos sobre o uso de betabloqueador e prevenção de queda da FEVE são conflitantes (MA *et al*, 2019; ZHAN *et al*, 2020; CASPANI *et al*, 2021), porém acreditamos que seu uso possa ter influenciado em uma não progressão da CTX para estágios mais avançados, pois a introdução do betabloqueador foi precoce, com menos de 30 dias da alteração no *strain*. Nos pacientes que usavam betabloqueador não seletivo (atenolol) antes da inclusão no estudo foi realizada a troca para carvedilol, a partir do momento do diagnóstico de CTX. A natureza prospectiva da nossa pesquisa e ter sido conduzida em dois centros de referência, com equipe de cardio-oncologia, permitiu o diagnóstico precoce de CTX e a rápida introdução de medidas cardioprotetoras, fortalecendo a importância de uma equipe multidisciplinar especializada no acompanhamento destes pacientes.

O seguimento durante o tratamento oncológico com outros parâmetros ecocardiográficos além da FEVE é recomendado por sociedades nacionais e internacionais (ČELUTKIENĖ *et al*, 2020; MELO *et al*, 2021). Wang e colaboradores, avaliando CTX em pacientes com linfoma, demonstraram que a FEVE permaneceu estável até o *follow-up* de 10 meses e o SLG sofreu alteração precoce a partir do terceiro ciclo de QT. No entanto, não houve diferença significativa entre os grupos com e sem CTX para nenhuma das demais variáveis ecocardiográficas analisadas. Este estudo relatou que a variação do SLG $\geq 13,8\%$ foi o único parâmetro ecocardiográfico preditor de CTX (WANG, 2020). Alterações no VDF-VE e VSF-VE também têm sido relacionadas a remodelamento cardíaco (ČELUTKIENĖ *et al*, 2020). Estudo prospectivo publicado em 2020 com 95 pacientes com câncer de mama, linfoma e sarcoma, demonstrou que alterações no VDF-VE ou VSF-VE estariam associados a desenvolvimento futuro de queda da FEVE com 2 anos (SUERKEN *et al*, 2020). Este estudo avaliou os pacientes em um intervalo de tempo mais prolongado (antes, com 3 meses e com 24 meses após QT). Devido a essa diferença no tempo de seguimento, não podemos afirmar que as alterações encontradas no VDF e VSF poderiam já ser encontradas e associadas a CTX com um ano ou menos. Pesquisa com pacientes com linfoma avaliou parâmetros no ecocardiograma e na RNM cardíaca e revelou aumento do VSF-VE indexado no ecocardiograma e na RMC, contudo sem variação da massa do VE na RNM (COSTA, 2022). Os nossos resultados mostraram que ocorre aumento significativo do volume do AE, DDVE, DSVE, VDF, VSF e do SLG em pacientes submetidos à QT com ANT. Diferença significativa entre os grupos com e sem CTX foi observada apenas para o SLG e MVEi, todavia 38% dos pacientes tiveram perda deste último dado específico no ecocardiograma de um ano, tornando-o menos confiável. Quando analisado apenas o comportamento da MVE (sem a indexação), não foi observada variação entre os grupos. Anormalidades nos parâmetros volumétricos da ecocardiografia em pacientes em tratamento do câncer podem ser secundárias a alterações de pré-carga produzidas por efeitos colaterais da QT (vômito, diarreia e náusea), ao invés de alterações reais do desempenho miocárdico. Portanto, o uso desses parâmetros para suspeição ou diagnóstico de CTX permanece questionável, principalmente quando analisados de forma isolada.

A ^{18}F -FDG PET tem sido utilizada como marcador de consumo de glicose pelas células miocárdicas e por células inflamatórias ativadas. Na inflamação tem-se a expressão de níveis elevados de transportadores de glicose (sobretudo GLUT-1) pela ativação de leucócitos inflamatórios, como macrófagos e linfócitos. Quando a concentração de infiltrado celular inflamatório é alta o suficiente, o acúmulo de ^{18}F -FDG gera um sinal na PET que pode ser

detectado (KERSTING *et al*, 2023). A ^{18}F -FDG tem sido estabelecida como um método sensível e de utilidade no diagnóstico de processos inflamatórios primários cardíacos (sarcoidose e endocardite infecciosa) e, mais recentemente, em pacientes com suspeita de miocardite secundária ao uso de inibidores de *checkpoint* imunológicos (KIRCHER; LAPA, 2017; MIKAIL *et al*, 2023).

Diversos fatores podem interferir na captação miocárdica do FDG, como sexo, idade, obesidade, resistência à insulina, medicações e, principalmente, dieta e jejum (MINAMIMOTO, 2021; GUPTA *et al*, 2020). Estudos têm demonstrado que a adição de uma dieta rica em gordura à dieta pobre em carboidratos, associada a jejum prolongado antes da realização do exame de PET/CT com FDG, reduz significativamente a captação fisiológica pelo miocárdio (MINAMIMOTO, 2021; HWANG *et al*, 2020). As ANT podem levar a distúrbios na oxidação dos ácidos graxos na mitocôndria cardíaca e elevação no consumo de glicose como substrato pelo miocárdio. Do nosso conhecimento, o nosso estudo é o primeiro a avaliar a captação miocárdica da ^{18}F -FDG em pacientes submetidos a tratamento quimioterápico com ANT de forma prospectiva. Todos os pacientes incluídos foram orientados a realizar uma dieta pobre em carboidratos, rica em gordura, e jejum prolongado (acima de 12 horas), visando diminuir a captação fisiológica cardíaca de glicose.

Estudos experimentais e clínicos retrospectivos documentaram o aumento miocárdico de captação da ^{18}F -FDG em pacientes submetidos à QT com ANT (BAUCKNEHT *et al*, 2017; BAUCKNEHT *et al*, 2019). Borde e colaboradores avaliaram 18 pacientes com linfoma tratados com DOX, com 44,4% deles (oito pacientes) apresentando variação do SUV médio miocárdico acima de 20% quando comparados os tempos basal e após QT. No entanto, esses autores também descrevem que, em um grupo menor de seis pacientes, não houve modificação da captação e, em quatro pacientes, a captação diminuiu. Esta foi uma pesquisa com pequeno número de pacientes e o comportamento do metabolismo cardíaco variou consideravelmente de acordo com a dose acumulada de DOX, com média de ANT quase 50% menor no grupo sem variação da captação no seguimento. Além disso, o ponto de corte utilizado como significativo (aumento $\geq 20\%$ em relação ao basal) encontra-se ainda dentro do intervalo de variabilidade do exame. Não houve análise de correlação desses dados com alterações da FEVE (BORDE *et al*, 2012). Estudo de Bauckneht *et al.*, com 69 pacientes com linfoma Hodgkin, demonstrou aumento progressivo e persistente da captação miocárdica do FDG. Desse total de pacientes, 36 (52,2%) foram submetidos a eletrocardiograma e ecocardiograma. Dentre estes, 11 (31%) pacientes apresentaram anormalidades cardíacas. Foi relatada a captação miocárdica baixa de ^{18}F -FDG pré-quimioterapia como um preditor de

desenvolvimento de alterações cardíacas e a FEVE foi significativamente menor no grupo que apresentou alterações cardíacas, apesar de manter-se dentro dos valores de normalidade. Nota-se que, nesse estudo, foram incluídas anormalidades cardíacas diversas (como dispneia associada à queda da FEVE, alterações eletrocardiográficas, fibrilação atrial e disfunção diastólica), não avaliou deformidade miocárdica com SLG e apenas dois pacientes apresentaram sinais de disfunção sistólica do VE (BAUCKNEHT *et al*, 2017). Outra pesquisa deste mesmo autor, com 36 pacientes com LH, demonstrou a utilidade do FDG PET/CT na predição de CTX apenas quando o escore foi transformado em dicotômico (baixo ou alto), de acordo com a pontuação obtida no escore da análise qualitativa (BAUCKNEHT *et al*, 2017).

Outro grupo de pesquisadores avaliou população jovem com linfoma Hodgkin e sem doença cardiovascular aparente e demonstrou aumento gradual do SUV do VE entre a PET basal, PET interim e PET final. Apenas quando os pacientes foram categorizados de acordo com a mediana do SUV (abaixo ou acima da mediana), houve uma correlação inversa com a FEVE no grupo com SUV acima da mediana (SAROCCHI *et al*, 2018). No entanto, por ter sido um estudo retrospectivo, o cálculo da FEVE foi realizado pela fórmula de Teicholz, a qual tem acurácia menor em relação à fórmula biplanar de Simpson, não sendo mais recomendada para o seguimento de pacientes oncológicos. Além disso, não houve uma padronização do local de mensuração do SUV, o que pode interferir na reprodutibilidade do método. A média de tempo da realização do ecocardiograma neste estudo foi de 22 meses após a QT. Na nossa pesquisa, realizamos ecocardiograma de seguimento a partir do 3^o mês até um ano após QT, assim como padronizamos o local de mensuração do SUV, diminuindo a variabilidade do exame. Apesar dos relatos na literatura de que a maioria dos casos de CTX por ANT ocorrerem no primeiro ano da QT, o tempo de seguimento cardíaco mais estendido possa ser interessante para estes pacientes, independente de realizarem RT torácica, pois CTX pode ocorrer a longo prazo.

Kim *et al* avaliaram 121 pacientes com CA de mama com achado de desenvolvimento de CTX pela queda da FEVE em 15 (12%) deles. Este grupo com CTX demonstrou maior SUV do VD e maior variação do SUV do VD do que o grupo sem CTX. Foi o primeiro estudo a especificar os locais de mensuração do SUV na parede livre do VD e parede lateral do VE, assim como a demonstrar associação de CTX com captação da parede livre do VD (KIM, 2020). Nossos resultados não reproduziram achados semelhantes. Temos que considerar a possível influência da dieta, pois no estudo de Kim *et al* não foi realizado protocolo específico cardíaco para a PET/CT. No nosso protocolo, preconizamos uma padronização na mensuração do SUV demonstrado na Figura 5, a qual pode servir como

orientação e uniformização para futuros estudos com mensuração do SUV cardíaco.

Estudo prévio realizado pelo nosso grupo, envolvendo 70 pacientes com linfoma, demonstrou aumento do SUV máximo do VE $\geq 30\%$ em mais da metade dos pacientes da amostra (DOURADO *et al.*, 2021). Achados semelhantes observamos no nosso estudo atual, em que ocorreu o aumento da captação miocárdica de FDG nos pacientes durante o tratamento quimioterápico com ANT, com um pouco mais da metade dos pacientes apresentando variação $\geq 30\%$ do SUV médioSIV e SUV médioVE após QT. Porém, ao compararmos os dados dos SUV, encontramos valores bem menores no estudo atual, por provável interferência do preparo anterior ao exame.

Estudo publicado em 2022 com pequeno número de pacientes (24 pacientes com LH e LNH) relatou um aumento da captação da ^{18}F -FDG na PET/CT interim comparada com a basal, que depois decai na PET/CT final, assim como que a alteração metabólica ocorria predominantemente na região septal (SEIFFERT *et al.*, 2022). Observamos comportamento semelhante a este apenas no grupo com CTX, onde houve aumento inicial da captação da ^{18}F -FDG na PET interim e depois uma queda ou estabilização da captação na PET final. Enquanto no grupo sem CTX, ocorreu um aumento gradual e progressivo na captação da ^{18}F -FDG quando comparado todos os tempos. O pequeno número da nossa amostra pode ter interferido no poder estatístico de discriminação deste dado como significativo entre os grupos. Estudos adicionais são necessários para confirmar esse efeito da QT na captação miocárdica de FDG.

Limitação apresentada em todos os estudos discutidos acima é a análise retrospectiva dos pacientes, com utilização da PET/CT oncológica realizada rotineiramente, sem orientação de dieta específica e com tempo de jejum de 4 a 6 horas. Entretanto, não levaram em consideração a interferência do preparo do exame e outros fatores no metabolismo glicolítico cardíaco. Quando comparamos o valor do SUV informado em alguns estudos anteriores com os nossos resultados, observamos que nossos valores de SUV foram menores. Portanto, a dieta pode ter uma participação importante na captação de FDG pelo miocárdio nas PET/CT sem preparo cardíaco.

Sabe-se que a desregulação oncometabólica (com excessiva produção de D-2-hidroxioglutarato e argininosuccinato) pode contribuir no remodelamento estrutural no coração durante o câncer, pois estes oncometabólitos são sinalizadores de estresse, hipóxia e inflamação (KARLSTAEDT *et al.*, 2020). O coração submetido ao estresse de qualquer natureza, em uma fase inicial, retorna a um padrão fetal com predomínio da utilização da glicose como substrato energético em detrimento da oxidação dos ácidos graxos (SZABLEWSKI *et al.*, 2017). Portanto, diferentes características fisiopatológicas podem ser

visualizadas pela PET com o acúmulo da FDG sendo uma via inicial, não específica, do processo de adaptação do miocárdio ao estresse.

Existem diferentes vias de ação das ANT que podem culminar em aumento do metabolismo glicolítico cardíaco. Uma delas seria a indução de um estado pró-inflamatório. Sabe-se que as células inflamatórias têm uma expressão aumentada de transportadores de glicose GLUT-1 e GLUT-3, os quais não sofrem influência do jejum e dieta. Estudo com RNM cardíaca em pacientes com câncer de mama submetidos a tratamento com ANT demonstrou que edema, inflamação e expansão celular ocorrem antes da disfunção miocárdica (TAHIR *et al*, 2022). Estudos experimentais demonstraram migração de células da medula óssea e do baço como fonte de regeneração em cardiomiopatia induzida por DOX (TOMITA *et al*, 2004) e cardiopatia isquêmica (SWIRSKI *et al*, 2009; LEUSCHNER *et al*, 2010). Provavelmente, a resposta inflamatória individual de cada paciente ao tratamento quimioterápico interfere na evolução da CTX. Outro dado associado que deve ser considerado no contexto de CTX é a predisposição genética, onde variantes truncantes do gene TTN (“titin” - proteína titina) foram mais prevalentes em pacientes com cardiomiopatia relacionada ao tratamento do câncer (GARCIA-PAIVA *et al*, 2019, BOEN *et al.*, 2024).

Em resumo, nossos resultados demonstraram que em pacientes com linfoma submetidos a tratamento com ANT: a) O SLG alterou em 36,4% dos pacientes, com metade dos pacientes apresentando queda do SLG $\geq 15\%$ a partir dos três meses de seguimento; b) Ocorreu aumento de troponina T ou I durante a QT em aproximadamente 1/3 dos pacientes, o qual não esteve associado à disfunção sistólica. c) A alteração da deformidade miocárdica durante e após QT não se traduziu em queda da FEVE, durante o seguimento de um ano. d) Do nosso conhecimento, este é o primeiro estudo prospectivo avaliando captação miocárdica de FDG seriada sob preparo cardíaco. Assim, o aumento da captação miocárdica de FDG é algo real que acontece em cerca de 50% dos pacientes submetidos à QT com ANT. Porém, esse aumento não é traduzido em disfunção ventricular, pois não houve diferença entre os grupos com e sem CTX subclínica, no tocante a todas as variáveis analisadas do metabolismo cardíaco com ^{18}F -FDG.

Algumas limitações da nossa pesquisa devem ser pontuadas. Primeiramente, o número limitado de pacientes, a inclusão de pacientes apenas com linfoma e a seleção por conveniência pode levar a potenciais *bias* de seleção e limitação na generalização dos resultados. A análise estatística multivariada não foi realizada devido ao pequeno número de pacientes no grupo CTX. Em consequência, não foi possível inferir possíveis associações com CTX. Outra limitação foi o tempo de seguimento, pois uma população jovem e sem

prevalência elevada de comorbidades talvez demande um tempo de seguimento mais estendido para avaliação de CTX com queda de FEVE futura. O nosso foco neste estudo foi a detecção de cardiotoxicidade precoce. Outro fator foi a natureza observacional do nosso estudo, em que a introdução de medidas cardioprotetoras ficou a cargo do médico assistente. A metade dos pacientes que desenvolveu CTX subclínica recebeu medicações cardioprotetoras a partir do diagnóstico e isto pode ter interferido na evolução do quadro. Por último, a ^{18}F -FDG se mostrou um traçador inicial, não específico, do aumento do metabolismo cardíaco secundário a injúria sofrida pelo coração. O desenvolvimento de estudos com radiofármacos específicos de vias fisiopatológicas envolvidas na CTX poderá ajudar na identificação de qual mecanismo tem participação preponderante na toxicidade por ANT. Além disto, futuros estudos devem ser desenvolvidos para apurar a capacidade da ^{18}F -FDG pela PET/CT em predizer eventos cardiovasculares e prognóstico a longo prazo, e também na sua comparação com métodos mais sensíveis de avaliação da FEVE como o ecocardiograma tridimensional e a RNM cardíaca.

9 CONCLUSÕES

Em pacientes com linfoma submetidos a tratamento com ANT observamos:

- Aumento da captação miocárdica de FDG em cerca de 50% dos pacientes durante e após QT; Aumento de medidas volumétricas cardíacas (VAEi, VDF-VE, VSF-VE) e da M-VE durante e após QT; Alteração da troponina após a QT em cerca de 30% da amostra; A FEVE manteve-se estável até um ano após QT e ocorreu queda do SLG $\geq 15\%$ em relação ao basal em cerca de 30% da amostra um ano após QT.

Em relação aos grupos com e sem CTX subclínica observamos:

- Maior prevalência de HAS, DLP e idade mais avançada no grupo que apresentou CTX subclínica; A dose acumulada de antraciclinas não se correlacionou com alterações do SLG e/ou do metabolismo glicolítico cardíaco; Não houve diferença na prevalência de troponina alterada, nas medidas volumétricas cardíacas e da FEVE entre os grupos com e sem CTX; O aumento da captação miocárdica de FDG não apresentou correlação com CTX subclínica no período de seguimento de um ano.

10 PUBLICAÇÕES

Dentro do período de realização deste estudo, houve a publicação de um artigo de revisão referente ao tema na revista CARDIO-ONCOLOGY ISSN:2057-3804, com fator de impactor 3.3, sob o título: Anthracycline cardiotoxicity: current methods of diagnosis and possible role of ^{18}F -FDG PET/CT as a new biomarker (BECKER *et al*, 2023) – ANEXO VI.

REFERÊNCIAS

- ARMENIAN, S.H. *et al.* Cardiovascular disease in survivors of childhood cancer: insights into epidemiology, pathophysiology, and prevention. **J Clin Oncol** 2018; 36:2135-2144.
- ARMSTRONG, G.T. *et al.* Late Cardiotoxicity in Aging Adult Survivors of Childhood Cancer. **Prog Pediatr Cardiol.** 2014;36(1-2): 19-26.
- ARMSTRONG, G.T. *et al.* Modifiable risk factors and major cardiac events among adult survivors of childhood cancer. **J Clin Oncol.** 2013;31(29):3673-80.
- AUSTIN, D. *et al.* PROACT: do ACE inhibitors help prevent cardiotoxicity in patients treated for breast câncer or lymphoma? Disponível em: <https://www.acc.org/Latest-in-Cardiology/Articles/2024/04/02/17/02/mon-830am-proact-acc-2024>. Acesso em: 15 abr 2024.
- AVRAHAM, S. *et al.* Early cardiac remodeling promotes tumor growth and metastasis. **Circulation** 2020; 142:670-683.
- AWADALLA, M. *et al.* Advanced imaging modalities to detect cardiotoxicity. **Curr Probl Cancer.** 2018; 42(4):386–396.
- BAECH, J. *et al.* Cumulative anthracycline exposure and risk of cardiotoxicity; a Danish nationwide cohort study of 2440 lymphoma patients treated with or without anthracyclines. British Journal of Haematology. **British Journal of Haematology** 2018, 183:717–726.
- BARBERATO, S.H. *et al.* Posicionamento sobre indicações da ecocardiografia em adultos – 2019. **Arq Bras Cardiol.** 2019; 113(1): 135-181.
- BATTISTI, N.M.L. *et al.* Prevalence of cardiovascular disease in patients with potentially curable malignancies. **J Am Coll Cardiol CardioOnc** 2022; 4:238-253.
- BAUCKNEHT, M. *et al.* Doxorubicina effect on myocardial metabolism as a prerequisite for subsequent development of cardiac toxicity: A translational 18F-FDG PET/CT observation. **J Nucl Med** 2017;58(10):1638-1645.
- BAUCKNEHT, M. *et al.* A scored-based approach to 18F-FDG PET images as a tool to describe metabolic predictors of myocardial Doxo susceptibility. **Diagnostics.** 2017;7(4):57-65.
- BAUCKNEHT, M. *et al.* Increased myocardial 18F-FDG uptake as a marker of doxorubicin-induced oxidative stress. **J Nucl Cardiol.** 2019;27(6):2183-2194.
- BECKER, M. M. C. *et al.* Anthracycline cardiotoxicity: current methods of diagnosis and possible role of 18F-FDG PET/CT as a new biomarker. **Cardio-Oncology.** 2023; 9(1):17.
- BHAGAT, A.A. *et al.* Biomarkers and strain echocardiography for the detection of subclinical cardiotoxicity in breast cancer patients receiving anthracyclines. **J Pers Med.** 2023; 13:1710-1725.

BOELLARD, R. *et al.* FDG PET/CT: EANM procedure guidelines for tumor Imaging: version 2.0. **Eur J Nucl Med Mol Imaging** 2015;42(2): 328-354.

BOEN H.M. *et al.* Variants in structural cardiac genes in patients with cancer therapy-related cardiac dysfunction after anthracycline chemotherapy: a case control study. **Cardiooncology** 2024;10(1):26.

BORDE, C. *et al.* Enhanced myocardial fluorodeoxyglucose uptake following Adriamycin-based therapy: Evidence of early chemotherapeutic cardiotoxicity? **World J Radiol.**2012;4(5): 220-223.

BRACUN, V. *et al.* Cardiac biomarkers in patients with câncer: considerations, clinical implications, and future avenues. **Current Oncology Reports.** 2020; 22:67-77.

BUZDAR, A.; MARCUS, C.; SMITH, Y. Early and delayed clinical cardiotoxicity of doxorubicin. **Cancer** 1985; 55:2761–2765.

CADOUR, F. *et al.* New insights in early detection of anticancer drug-related cardiotoxicity using perfusion and metabolic Imaging. **Front Cardiovasc Med.** 2022; 9:813883. Doi:10.3389/fcvm.2022.813883

CAO, Y. *et al.* Age-related changes of standardized uptake values in the blood pool and liver: A decade-long retrospective study of the outcome of 2,526 subjects. **Quant Imaging Med Surg.** 2021;11(1):95-106.

CAMAROZANO, A. *et al.* Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretrizes das indicações da ecocardiografia. **Arq Bras Cardiol.**2009;93(6 supl.3):e265-e302

CARDINALE, D. *et al.* Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. **Circulation.** 2015; 131:1981-1988.

CARDINALE, D. *et al.* Prevention and treatment of cardiomyopathy and heart failure in patients receiving cancer chemotherapy. **Curr Treat Options Cardiovasc Med.** 2008;10(6):486-95.

CARDINALE, D. *et al.* Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high dose chemotherapy. **Circulation.** 2004;109(22):2749-54.

CASPANI, F. *et al.* Prevention of anthracycline-induced cardiotoxicity: a systematic review and meta-analysis. **Intern Emerg Med.** 2021; 16:477-486.

ČELUTKIENĖ, J. *et al.* Role of cardiovascular imaging in cancer patients receiving cardiotoxic therapies: a position statement on behalf of the Heart Failure Association (HFA), the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the Cardio-Oncology Council of the European Society of Cardiology (ESC). **Eur J Heart Fail.** 2020;22: 1504-1524.

CHANG, H-M. *et al.* Cardiovascular complications of cancer therapy – Best practice in diagnosis, prevention, and management: part 1. **J Am Coll Cardiol.** 2017; 70:2536-51.

CHARBONNEL, C. *et al.* Assessment of global longitudinal strain at low-dose anthracycline-based chemotherapy for the prediction of subsequent cardiotoxicity. **Eur Heart J Cardiovasc Imaging**. 2017; 18:392–401

CHESON, B.D. *et al.* Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin lymphoma: The LUGANO classification. **J Clin Oncol**. 2014; 32:3059-3067.

COCCO, L. D. *et al.* Global longitudinal strain for the early detection of chemotherapy-induced cardiotoxicity: a systematic review and meta-analysis. **Clinical Oncology** 2022;34:514-525.

COSTA, Isabela Bispo Santo da Silva. **O impacto do mapa T1 e do strain miocárdico pela ressonância magnética cardíaca na detecção precoce de cardiotoxicidade por antraciclinas em pacientes portadores de linfoma**. 2022. 111f. Tese (Doutorado em Cardiologia) – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2022.

CURIGLIANO, G. *et al.* Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, target agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. **Annals of Oncology**. 2012; 23(7):155-166.

CURIGLIANO, G. *et al.* Cardiotoxicity of anticancer treatments: epidemiology, detection, and management. **CA Cancer J Clin** 2016; 66:309-325.

CURIGLIANO, G. *et al.* Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations. **Ann Oncol** 2020;31(2):171-180.

DOURADO, M. L. C. *et al.* Chemotherapy-induced cardiac 18F-FDG uptake in patients with lymphoma: Na early metabolic index of cardiotoxicity? **Arq Bras Cardiol**. 2022;118(6): 1049-1058.

EL-GALALY, T.C. *et al.* FDG-PET/CT in the management of lymphomas: current status and future directions. **J Intern Med**. 2018; 284:358-75.

GARCIA-PAIVA P. *et al.* Genetic variants associated with cancer therapy-induced cardiomyopathy. **Circulation** 2019;140(1): 31-41.

GIANG, M.N. *et al.* Superiority of left heart deformation in early anthracycline-related cardiac dysfunction detection. **Open Heart**. 2023;10(2): e002493.

GIANNITSIS, E. *et al.* Analytical validation of a high-sensitivity cardiac troponin T assay. **Clin Chem**. 2010;56(2):254-61.

GIZA, D.E. *et al.* Cancer as a Risk Factor for Cardiovascular Disease. **Curr Oncol Rep** 2017;19: 1-8.

GRIPP, E. A. *et al.* Acurácia do strain longitudinal global na predição de cardiotoxicidade em uma coorte de pacientes com câncer de mama em tratamento com antracíclicos e/ou trastuzumab. **Arq Bras Cardiol**. 2018;110(2):140-150.

GUPTA, K. *et al.* Cardiac uptake patterns in routine 18F-FDG PET-CT scans: a pictorial review. **J Nucl Cardiol.** 2020; 27: 1296-1305.

HAIDER, A. *et al.* Myocardial 18F-FDG uptake pattern for cardiovascular risk stratification in patients undergoing oncologic PET/CT. **J Clin Med** 2020;9(7):2279.

HAIJAR, L. A. *et al.* Diretriz Brasileira de Cardio-oncologia – 2020. **Arq Bras Cardiol.** 2020;115(5):1006-1043.

HERRMANN, J. *et al.* Evaluation and management of patients with heart disease and cancer: cardio-oncology. **Mayo Clin Proc.** 2014; 89:1287-1306.

HWANG, I.C. *et al.* Myocardial positron emission tomography for evaluation of cardiac sarcoidosis: specialized protocols for better diagnosis. **J Cardiovasc Imaging.** 2020;28(2):79-93.

HOPPE, R. T. *et al.* NCCN Guidelines Insights. Hodgkin's Lymphoma. **J Natl Compr Canc Netw** 2022;20(4):322–334

HORWITZ, S.M. *et al.* NCCN Guidelines Insights. Non-Hodgkin's Lymphoma. **J Natl Compr Canc Netw.** 2016;14(9):1067-1079.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. **Estimativa 2023:** incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2022. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/estimativa-2023.pdf>. Acesso em: 13 jan. 2024.

JORDAN, J.H. *et al.* Early myocardial strain changes during potentially cardiotoxic chemotherapy may occur as a result of reductions in left ventricular end-diastolic volume: the need to interpret left ventricular strain with volumes. **Circulation** 2017; 135:2575-2577.

KAHANDA, M.G. Nuclear cardio-oncology: From its foundation to its future. **J Nucl Cardiol.** 2019. DOI:10.1007/s12350-019-01655-6.

KANG, Y. *et al.* Subclinical Anthracycline-induced cardiotoxicity in long-term follow-up of lymphoma survivors: A multi-layer speckle tracking analysis. **Arq Bras Cardiol.** 2018;110(3):219-228

KARANTH, N.V. *et al.* Utility of prechemotherapy echocardiographical assessment of cardiac abnormalities. **Support Care Cancer.** 2011;19(12):2021-6.

KARLSTAEDT, A. *et al.* Glucose-6-phosphate accumulates via phosphoglucose isomerase inhibition in heart muscle. **Circ Res** 2020; 126:60-74.

KARLSTAEDT, A. *et al.* CARDIO-ONCOLOGY – Understanding the intersections between cardiac metabolism and cancer biology. **Basic to Translational Science.** 2021;6(8):705-18.

KARLSTAEDT, A., MOSLEHI, J., de BOER, R.A. Cardio-onco-metabolism: metabolic remodelling in cardiovascular disease and cancer. **Nature Reviews Cardiology.** 2022 Jun;19(6):414-25.

KERSTING, D. *et al.* Molecular Imaging biomarkers in cardiooncology: A view on established Technologies and future perspectives. **J Nucl Med.** 2023; 64:29S-38S.

KIM J. *et al.* Association between FDG uptake in the right ventricular myocardium and cancer therapy-induced cardiotoxicity. **J Nucl Cardiol.** 2020; 27:2154-2163.

KIM M.J. *et al.* Glucose-6-phosphatase expression-Mediated [¹⁸F]FDG efflux in murine inflammation and cancer models. **Mol Imaging Biol.** 2019; 21:917-925.

KIRCHER, M. e LAPA, C. Novel noninvasive nuclear medicine Imaging techniques for cardiac inflammation. **Curr Cardiovasc Imaging Rep.** 2017; 10:6-18.

KRINTUS, M. *et al.* Architect stat high sensitive troponin I Familiarization Study (FAM) in the Department of Laboratory Medicine, Collegium Medicum, Nicolaus Copernicus University in Bydgoszcz, Poland. **Folia Medica Copernicana** 2015; 3 (3): 107–112

LANG, R.M. *et al.* Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. **European Heart Journal-Cardiovascular Imaging** 2015; 16(3): 233-271.

LEUSCHNER, F. *et al.* ACE inhibition prevents the release of monocytes from their splenic reservoir in mice with myocardial infarction. **Circ Res.** 2010;107(11): 1364-1373.

LIN, E. C., AVALI, A. **PET and PET/CT: a clinical guide.** Third edition. New York: Thieme, 2019.

LIU, J. *et al.* Contemporary Role of Echocardiography for Clinical Decision Making in Patients During and After Cancer Therapy. **JACC Cardiovasc Imaging.** 2018;11(8):1122-31.

LÓPEZ-SÉDON J. *et al.* Classification, prevalence, and outcomes of anticancer therapy-induced cardiotoxicity: the CARDIOTOX registry. **Eur Heart J.** 2020; 41:1720-1729.

LOTRIONTE M. *et al.* Review and meta-analysis of incidence and clinical predictors of anthracycline cardiotoxicity. **Am J Cardiol.** 2013;112(12):1980-4.

LUMINARI S.; MONTANINI A.; FEDERICO M. Anthracyclines: A cornerstone in the management of non-Hodgkin's lymphoma. **Hematol Rep.** 2011;3(3s):e4.

LYON A.R. *et al.* 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** 2022;43(41):4229–4361.

MA Y. *et al.* Beta-blockers for the primary prevention of anthracycline-induced cardiotoxicity: a meta-analysis of randomized controlled trials. **BMC pharmacol toxicol.** 2019;20:18.

MANSUR, A.P.; FAVARATO D. Taxas de mortalidade por doenças cardiovasculares e câncer na população brasileira com idade entre 35 a 74 anos, 1996-2017. **Arq Bras Cardiol.** 2021; 117(2): 329-340

MECINAJ A. *et al.* Impacto f the ESC Cardio-oncology guidelines biomarker criteria on incidence of câncer therapy-related cardiac dysfunction. **J Am Coll Cardiol CardioOnc.** 2024; 6(1): 83–95.

MEIJERS W.C. *et al.* Heart failure stimulates tumor growth by circulating factors. **Circulation** 2018; 138:678-691.

MELO M.D.T. *et al.* Brazilian position statement on the use of multimodality Imaging in cardio-oncology – 2021. **Arq Bras Cardiol.** 2021;117(4):845-909.

MENSAH G.A. *et al.* Global Burden of Cardiovascular Disease and Risks, 1990-2022. **J Am Coll Cardiol.** 2023 Dec, 82 (25) 2350–2473.

MICHEL L. *et al.* Biomarkers for the detection of apparent and subclinical câncer therapy-related cardiotoxicity. **J Thorac Dis.** 2018;10(35):4282-95.

MICHEL L. *et al.* Troponins and brain natriuretic peptides for the prediction of cardiotoxicity in câncer patients: a meta-analysis. **Eur J Heart Fail.** 2020;22(2):350-361.

MIKAIL N. *et al.* Tales from the future-nuclear cárdio-oncology, from prediction to diagnosis and monitoring. **European Heart Journal-Cardiovascular Imaging.** 2023;24(9):1129-45.

MINAMIMOTO R. Series of myocardial FDG uptake requiring considerations of myocardial abnormalities in FDG-PET/CT. **Japanese Journal of Radiology.** 2021; 39:540-557.

MITCHELL C. *et al.* Guidelines for performing a comprehensive transthoracic echocardiographic examination in adults: Recommendations from de American Society of Echocardiography. **J Am Soc Echocardiogr.** 2018; 1:1-64.

NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK. NCCN guidelines & clinical resources. Hodgkin lymphoma guideline, 2022a. Disponível em: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hodgkins.pdf. Acesso em: 14 jan. 2024.

NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK. NCCN guidelines & clinical resources. T cell lymphoma, 2022b. Disponível em: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/t-cell.pdf. Acesso em: 14 jan. 2023.

NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK. NCCN guidelines & clinical resources. B cell lymphomas guideline, 2022c. Disponível em: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf. Acesso em: 14 jan. 2024.

NEGISHI K. *et al.* Use of speckle strain to assess left ventricular responses to cardiotoxic chemotherapy and cardioprotection. **Eur Heart J Cardiovasc Imaging** 2014; 15:324-31.

OIKONOMOU E.K. *et al.* Assessment of prognostic value of left ventricular global longitudinal strain for early prediction of chemotherapy-induced cardiotoxicity – A systematic review and meta-analysis. **JAMA Cardiol.** 2019;4(10):1007-1018.

PLANA J.C. *et al.* Multi-modality imaging in the assessment of cardiovascular toxicity in the cancer patient. **JACC Cardiovasc Imaging.** 2018;11(8):1173-86.

QIU S. *et al.* Risk factor for anthracycline-induced cardiotoxicity. **Front Cardiovasc Med.** 2021; 8:736854.

RAJ S. *et al.* Anthracycline-induced Cardiotoxicity: A review of pathophysiology, diagnosis, and treatment. **Curr Treat Options Cardio Med.** 2014; 16:315.

REAGAN W.J. Troponin as a biomarker of cardiac toxicity: past, presente, and future. **Toxicol Pathol.** 2010;38(7):1134-7.

RIDDELL E. *et al.* The role of cardiac biomarkers in cardio-oncology. **Curr Probl Cancer.** 2018;42(4):375-85.

RIEHLE C.; ABEL E.D. Insulin signaling and heart failure. **Circ Res.** 2016; 118:1151-1169.

SANTORO C. *et al.* 2D and 3D strain for detection of subclinical anthracycline cardiotoxicity in breast cancer patients: a balance with feasibility. **Eur Heart J Cardiovasc Imaging.** 2017; 18:930-36.

SAROCCHI M. *et al.* A increase in myocardial 18-fluorodeoxyglucose uptake is associated with left ventricular ejection fraction decline in Hodgkin lymphoma patients treated with anthracycline. **J Transl Med.** 2018; 16:295-302.

SEIFFERT A.P. *et al.* Na image processing tool for the detection of anthracycline-induced cardiotoxicity by evaluating the myocardial metabolic activity in 18F-FDG PET/CT. **International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery.** 2022; 1:1-11.

SIMONI L.J.C. *et al.* New Imaging methods for detection of drug-induced cardiotoxicity in cancer patients. **Curr Cardiovasc Imaging Rep.** 2017;10(6):1-11.

SLAWINSKI G. *et al.* Global longitudinal strain in cardio-oncology: a review. **Cancers** 2023; 15:986.

SMISETH A.O. *et al.* Myocardial strain imaging: how useful is it in clinical decision making? **Eur Heart J.** 2016; 37:1196-207.

SUERKEN C.K. *et al.* Simultaneous left ventricular volume and strain changes during chemotherapy associate with 2-year postchemotherapy measures of left ventricular ejection fraction. **J Am Heart Association.** 2020;9(2): e015400.

SUH E. *et al.* Late mortality and chronic health conditions in long-term survivors of adolescent and early young adult cancers: a retrospective cohort analysis from the Childhood Cancer Survivor Study. **Lancet Oncol.** 2020;21(3):421-435.

SUNG H. *et al.* Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA Cancer J Clin** 2021; 71:209-249.

SWIRSKI F.K. *et al.* Identification of splenic reservoir monocytes and their deployment to inflammatory sites. **Science**. 2009; 325:612-616.

SZABLEWSKI L. Glucose transporters in healthy heart and in cardiac disease. **Int J Cardiol**. 2017; 230:70-75.

TAKANAMI K. *et al.* Clinical implication of myocardial FDG uptake pattern in oncologic PET: retrospective comparison study with stress myocardial perfusion Imaging as the reference standard. **Ann Nucl Med**. 2020;34(4):233-243.

TAHIR, E. *et al.* Myocardial injury detected by T1 and T2 mapping on CMR predicts subsequent cancer therapy-related cardiac dysfunction in patients with breast cancer treated by epirubicin-based chemotherapy or left-sided RT. **European Radiology** 2022; 1:1-3.

THAVENDIRANATHAN P. *et al.* Use of myocardial strain imaging by echocardiography for the early detection of cardiotoxicity in patients during and after cancer chemotherapy – A systematic review. **J Am Coll Cardiol**. 2014; 63:2751-68.

THAVENDIRANATHAN P. *et al.* Strain-Guided management of potentially cardiotoxic cancer therapy. **J Am Coll Cardiol** 2021;77(4):392-401.

TOMITA S. *et al.* Bone marrow is a source of regenerated cardiomyocytes in doxorubicin-induced cardiomyopathy and granulocyte colony-stimulating factor enhances migration of bone marrow cells and attenuates cardiotoxicity of doxorubicin under electron microscopy. **The Journal of heart and lung transplantation**. 2004;23(5):577-584.

VEJPONGSA P. *et al.* Prevention of Anthracycline-Induced Cardiotoxicity: Challenges and Opportunities. **J Am Coll Cardiol**. 2014;64(9):938-45.

VOIGT J; CVIJIC M. 2- and 3-Dimensional Myocardial Strain in Cardiac Health and Disease. **J Am Coll Cardiol Img**. 2019, 12 (9) 1849–1863.

WANG B. *et al.* Speckle tracking echocardiography in the early detection and prediction of anthracycline cardiotoxicity in diffuse large B-cell lymphoma treated with ®-CHOP regimen. **Echocardiography**. 2020; 00:1-8.

WOUTERS K.A. *et al.* Protecting against anthracycline-induced myocardial damage: a review of the most promising strategies. **Br J Haematol**. 2005;131(5):561-78.

ZAMORANO J.L. *et al.* 2016 ESC Position paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for practice guidelines. **Eur Heart J**. 2016; 37:2768-2801.

ZAHA V.G. *et al.* Future perspectives of cardiovascular biomarker utilization in cancer survivors: a scientific statement from the American Heart Association. **Circulation**. 2021;144(25): e551-63.

ZHAN T. *et al.* Preventive use of carvedilol for anthracycline -induced cardiotoxicity: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **Herz**.2020;45:1-14.

ZHANG C.J. *et al.* Early anthracycline-induced cardiotoxicity monitored by echocardiographic Doppler parameters combined with sérum hs-cTnT. **Echocardiography**. 2017; 34:1593-1600.

ZHOU X. *et al.* Influencing factorsof anthracycline-induced subclinical cardiotoxicity in acute leucemia patients. **BMC cancer**.2023;23(1):976-984.

APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (PARA MAIORES DE 18 ANOS OU EMANCIPADOS)

Convidamos o (a) Sr. (a) para participar como voluntário (a) da pesquisa **AVALIAÇÃO DO METABOLISMO GLICOLÍTICO CARDÍACO E DA DEFORMIDADE MIOCÁRDICA ANTES E APÓS QUIMIOTERAPIA COM ANTRACÍCLICOS EM PACIENTES PORTADORES LINFOMA**, que está sob a responsabilidade do (a) pesquisador (a) Mônica de Moraes Chaves Becker (Endereço profissional: Avenida Professor Moraes Rego, S/N, Cidade Universitária, Recife-PE, CEP: 50670-420, Serviço de cardiologia- ramal 3847; Telefone para contato- 081-997188578; e-mail: monicabecker1@gmail.com).

Todas as suas dúvidas podem ser esclarecidas com o responsável por esta pesquisa. Apenas quando todos os esclarecimentos forem dados e você concorde com a realização do estudo, pedimos que rubriche as folhas e assine ao final deste documento, que está em duas vias. Uma via lhe será entregue e a outra ficará com o pesquisador responsável.

Você estará livre para decidir participar ou recusar-se. Caso não aceite participar, não haverá nenhum problema, desistir é um direito seu, bem como será possível retirar o consentimento em qualquer fase da pesquisa, também sem nenhuma penalidade.

INFORMAÇÕES SOBRE A PESQUISA:

Caso decida participar desta pesquisa, solicitamos que permita acessar os resultados dos exames de ecocardiografia, PET-CT e dos exames de dosagem no seu sangue de troponina e BNP.

A pesquisa tem o objetivo de identificar alterações cardíacas precoces em paciente submetidos a tratamento quimioterápico com antraciclina (medicações utilizadas na quimioterapia). Caso isso ocorra, o seu médico assistente será prontamente notificado para que medidas de proteção possam ser tomadas.

O ecocardiograma é uma ultrassonografia do coração, que não é invasivo e nem oferece riscos substanciais à sua saúde ou integridade física. A pressão exercida pelo transdutor do ecocardiograma pode causar leve desconforto torácico. O paciente também pode se sentir constrangido por ter que se despir da cintura para cima. Para minimizar esses incômodos, os pacientes serão previamente instruídos sobre o procedimento. Será aplicado o mínimo de força no transdutor necessária à visualização cardíaca e será ofertada vestimenta adequada para o procedimento. O ecocardiograma traz informações importantes a respeito do funcionamento do seu coração, podendo detectar doenças cardíacas não previamente detectadas por exames mais simples. O exame é realizado em cerca de 30 minutos e não precisa de nenhum tipo de preparo em especial. O ecocardiograma será realizado antes da quimioterapia e após 3 e 6 meses do tratamento.

Para a coleta de sangue para dosagem de troponina e BNP, a mesma será realizada por pessoal treinado e dentro do procedimento necessário para análise sanguínea após a quimioterapia, através de uma punção de veia do braço. Quando a equipe da quimioterapia realizar a coleta de sangue necessária para realização dos ciclos de quimioterapia, 20 ml de sangue serão retirados para análise da troponina. Em alguns casos, talvez seja necessária nova punção venosa, além da que já está programado pela quimioterapia. Serão realizadas análise de troponina em três momentos: antes da quimioterapia, após o 3º ciclo de quimioterapia e após o 6º mês de quimioterapia.

O exame de PET-CT será realizado no setor de medicina nuclear do Hospital das Clínicas e faz parte dos exames de rotina para o estadiamento e seguimento do tratamento do linfoma. Oferece mínimo risco por envolver pequena quantidade de radiação. Contudo, não serão necessários novos procedimentos de PET-CT além dos já programados dentro do próprio tratamento do linfoma. A realização da PET-CT está programada para ser realizada em três momentos: antes da quimioterapia, após o 2º ou 3º ciclo de quimioterapia e ao final do tratamento.

Todas as informações desta pesquisa serão confidenciais e serão divulgadas apenas em eventos ou publicações científicas, não havendo identificação dos voluntários, a não ser entre os responsáveis pelo estudo, sendo assegurado o sigilo sobre a sua participação. Os dados coletados nesta pesquisa (laudos de exames, imagens e vídeos dos exames) ficarão armazenados em computador pessoal sob a responsabilidade do pesquisador, no endereço acima informado, pelo período de mínimo 5 anos.

O Sr./Sra. poderá solicitar, se assim quiser, o relatório final da pesquisa que fez parte. Também, cópias de todos os resultados dos exames complementares realizados nesta pesquisa poderão ser solicitadas ao pesquisador.

Nada lhe será pago e nem será cobrado para participar desta pesquisa, pois a aceitação é voluntária, mas fica também garantida a indenização em casos de danos, comprovadamente decorrentes da participação na pesquisa, conforme decisão judicial ou extra-judicial. Se houver necessidade, as despesas para a sua participação serão assumidas pelos pesquisadores (ressarcimento de transporte e alimentação).

Em caso de dúvidas relacionadas aos aspectos éticos deste estudo, você poderá consultar o Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da UFPE no endereço: **(Avenida Prof. Moraes Rego s/n – 3º Andar- Cidade Universitária, Recife-PE, Brasil CEP: 50670-420, Tel.: (81) 2126.3743 – e-mail: cephufpe@gmail.com).**

Dra. Mônica de Moraes Chaves Becker

CONSENTIMENTO DA PARTICIPAÇÃO DA PESSOA COMO VOLUNTÁRIO (A)

Eu, _____, CPF _____, abaixo assinado, após a leitura (ou a escuta da leitura) deste documento e de ter tido a oportunidade de conversar e ter esclarecido as minhas dúvidas com o pesquisador responsável, concordo em participar do estudo AVALIAÇÃO DO METABOLISMO GLICOLÍTICO CARDÍACO E DA DEFORMIDADE MIOCÁRDICA ANTES E APÓS QUIMIOTERAPIA COM ANTRACÍCLICOS EM PACIENTES PORTADORES LINFOMA como voluntário (a). Fui devidamente informado(a) e esclarecido(a) pelo(a) pesquisador(a) sobre a pesquisa, os procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes de minha participação. Foi-me garantido que posso retirar o meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer penalidade (ou interrupção de meu acompanhamento/ assistência/tratamento).

Local e data _____

Assinatura do participante: _____

Impressão
digital
(opcional)

Presenciamos a solicitação de consentimento, esclarecimentos sobre a pesquisa e o aceite do voluntário em participar. (02 testemunhas não ligadas à equipe de pesquisadores):

Nome:	Nome:
Assinatura:	Assinatura:

APÊNDICE B – FICHA DE COLETA DE DADOS

FICHA DE COLETA DE DADOS

NOME: _____

REGISTRO: _____

DATA DE NASCIMENTO: _____ IDADE: _____ SEXO: _____

ENDEREÇO: _____

TELEFONE: _____

#DATA DA CONSULTA:

INICIAL – ANTES DA QT: ____ / ____ / ____

COM 3 MESES DO INÍCIO DA QT: ____ / ____ / ____

COM 6 MESES DO INÍCIO DA QT: ____ / ____ / ____

#ANTECEDENTES/COMORBIDADES:

HAS () DM () DLP ()

TABAGISMO: ATIVO () EX-TABAGISTA () NUNCA ()

ETILISMO () ARRITMIA () _____

VALVOPATIA () _____

MARCAPASSO CARDÍACO ()

DRC () CREATININA: _____ CLEARANCE DE CREATININA: _____

DAC () IAM () ANGINA ESTÁVEL () ANGINA INSTÁVEL ()

TTO PARA DAC: ATC () STENT () CRM ()

MEDICAÇÃO EM USO: _____

#QUIMIOTERAPIA:

NEOPLASIA DIAGNOSTICADA: _____

DATA DO DIAGNÓSTICO: _____

DATA DO INÍCIO DA QT: _____

DROGA UTILIZADA: _____

DOSE DA MEDICAÇÃO/NÚMERO DE APLICAÇÕES: _____

RADIOTERAPIA MEDIASTINAL: SIM () NÃO ()

SESSÕES/DATA/DOSES DA RT: _____

HÁ PREVISÃO DE RADIOTERAPIA: SIM () NÃO ()

CIRURGIA: SIM () NÃO ()

#ECOCARDIOGRAMA PRÉ-QT:

FEVE POR SIMPSON: _____

GLS:_____

#ECOCARDIOGRAMA 3 MESES:

FEVE POR SIMPSON:_____

GLS:_____

#ECOCARDIOGRAMA TÉRMINO TRATAMENTO:

FEVE POR SIMPSON:_____

GLS:_____

#ECOCARDIOGRAMA TÉRMINO TRATAMENTO:

FEVE POR SIMPSON:_____

GLS:_____

#BIOMARCADORES:

Pré-QT: TROPONINA:_____DATA:_____

3 meses: TROPONINA:_____DATA:_____

Término: TROPONINA:_____DATA:_____

#PET-CT:

AVALIAÇÃO PRÉ-QT: HGT: Tempo Ativ.: Dose:

	VOI	SUV máximo	SUV médio
Coração			
Parede lateral VE			
SIV			
VD			
Aorta			
Fígado			

AVALIAÇÃO INTERIM: HGT: Tempo Ativ.: Dose:

	VOI	SUV máximo	SUV médio
Coração			
Parede lateral VE			
SIV			
VD			
Aorta			
Fígado			

AVALIAÇÃO FINAL: HGT:

Tempo Ativ.:

Dose:

	VOI	SUV máximo	SUV médio
Coração			
Parede lateral VE			
SIV			
VD			
Aorta			
Fígado			

APÊNDICE C - TCLE REMOTO (FORMULÁRIO GOOGLE)

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (PARA MAIORES DE 18 ANOS OU EMANCIPADOS)

Convidamos o (a) Sr. (a) para participar como voluntário (a) da pesquisa AVALIAÇÃO DO METABOLISMO GLICOLÍTICO CARDÍACO E DA DEFORMIDADE MIOCÁRDICA ANTES E APÓS QUIMIOTERAPIA EM PACIENTES PORTADORES LINFOMA, que está sob a responsabilidade do (a) pesquisador (a) Mônica de Moraes Chaves Becker (Endereço profissional: Avenida Professor Moraes Rego, S/N, Cidade Universitária, Recife-PE, CEP: 50670-420, Serviço de cardiologia- ramal 3847; Telefone para contato- 081-997188578; e-mail: monicabecker1@gmail.com) e da Prof. Dra. Simone Cristina Soares Brandão ((Endereço profissional: Avenida Professor Moraes Rego, S/N, Cidade Universitária, Recife-PE, CEP: 50670-420, Serviço de PET/CT; Telefone para contato: 081-988762314; e-mail: sbrandaonuclearufpe@gmail.com).

Você estará livre para decidir participar ou recusar-se. Caso não aceite participar, não haverá nenhum problema, desistir é um direito seu, bem como será possível retirar o consentimento em qualquer fase da pesquisa, também sem nenhuma penalidade.

INFORMAÇÕES SOBRE A PESQUISA:

Caso decida participar desta pesquisa, solicitamos que permita acesso aos resultados dos exames de ecocardiografia, PET-CT e dos exames de dosagem no seu sangue de troponina, os quais foram coletados quando o senhor(a) participou da pesquisa "Avaliação da ressonância magnética cardíaca com strain como método de detecção de cardiotoxicidade em pacientes portadores de linfoma submetidos à quimioterapia com antraciclinas" da responsabilidade da dra. Isabela Bispo Santos da Silva Costa, realizada no ICESP, entre junho de 2017 a setembro de 2019.

Esta pesquisa tem o objetivo de identificar alterações cardíacas precoces em paciente submetidos a tratamento quimioterápico com antraciclinas (medicações utilizadas na quimioterapia), avaliando variáveis dos seguintes exames: ecocardiograma, PET-CT e Troponina. Não será necessário coleta ou realização de novos exames além dos que já foram coletados quando o senhor(a) participou da pesquisa intitulada "Avaliação da ressonância magnética cardíaca com strain como método de detecção de cardiotoxicidade em pacientes portadores de linfoma submetidos à quimioterapia com antraciclinas".

Todas as informações desta pesquisa serão confidenciais e serão divulgadas apenas em eventos ou publicações científicas, não havendo identificação dos voluntários, a não ser entre os responsáveis pelo estudo, sendo assegurado o sigilo sobre a sua participação. Os dados coletados nesta pesquisa (laudos de exames, imagens e vídeos dos exames) ficarão armazenados em computador pessoal sob a responsabilidade do pesquisador, no endereço acima informado, pelo período de no mínimo 5 anos.

O Sr./Sra. poderá solicitar, se assim quiser, o relatório final da pesquisa de que fez parte. Também, cópias de todos os resultados dos exames complementares realizados nesta pesquisa poderão ser solicitadas ao pesquisador.

Nada lhe será pago e nem será cobrado para participar desta pesquisa, pois a aceitação é voluntária, mas fica também garantida a indenização em casos de danos, comprovadamente decorrentes da participação na

pesquisa, conforme decisão judicial ou extra-judicial. Se houver necessidade, as despesas para a sua participação serão assumidas pelos pesquisadores (ressarcimento de transporte e alimentação).

Em caso de dúvidas relacionadas aos aspectos éticos deste estudo, você poderá consultar o Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da UFPE no endereço: (**Avenida Prof. Moraes Rego 1235 – 3º Andar- Cidade Universitária, Recife-PE, Brasil CEP: 50670-901, Tel.: (81) 2126.3743 – e-mail: cepsh.hc-ufpe@ebserh.gov.br**)

CONSENTIMENTO DA PARTICIPAÇÃO DA PESSOA COMO VOLUNTÁRIO (A)

Após a leitura (ou a escuta da leitura) deste documento, e de ter tido a oportunidade de conversar e ter esclarecido as minhas dúvidas com o pesquisador responsável, concordo em participar do estudo **AValiação DO METABOLISMO GLICOLÍTICO CARDÍACO E DA DEFORMIDADE MIOCÁRDICA ANTES E APÓS QUIMIOTERAPIA COM ANTRACÍCLICOS EM PACIENTES PORTADORES LINFOMA** como voluntário(a). Fui devidamente informado(a) e esclarecido(a) pelo(a) pesquisador(a) sobre a pesquisa, os procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes de minha participação. Foi-me garantido que posso retirar o meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer penalidade (ou interrupção de meu acompanhamento/ assistência/tratamento).

Caso concorde em participar desta pesquisa, solicito que assine o formulário na resposta SIM abaixo. Caso não concorde na participação, assinalar a resposta NÃO.

Atenciosamente,

Mônica de Moraes Chaves Becker

CRM:12003

monicabecker1@gmail.com [Alternar conta](#)

*** Indica uma pergunta obrigatória**

Enviar por e-mail*

Registrar **monicabecker1@gmail.com** como o e-mail a ser incluído na minha resposta

Nome: *

Sua resposta

VOCÊ ACEITA PARTICIPAR DA PESQUISA “AValiação DO METABOLISMO GLICOLÍTICO CARDÍACO E DA DEFORMIDADE MIOCÁRDICA ANTES E APÓS QUIMIOTERAPIA EM PACIENTES PORTADORES LINFOMA”, DE ACORDO COM TCLE DESCRITO ACIMA? *

SIM

NÃO

APÊNDICE D - VARIÁVEIS RELACIONADAS AO VALOR DE CAPTAÇÃO PADRONIZADO

Tabela - Variáveis relacionadas ao valor de captação padronizado (*Standardized Uptake Value - SUV*) nos tempos basal, Interim e ao final da quimioterapia

Variável	Avaliação	Local		Valor de p	TOTAL Média ± DP Mediana (P25; P75)
		CENTRO 1 Média ± DP Mediana (P25; P75)	CENTRO 2 Média ± DP Mediana (P25; P75)		
SUVmedioCO	Basal	1,44 ± 0,58 1,24 (1,07; 1,77)	1,42 ± 0,56 1,39 (1,23; 1,59)	p ⁽¹⁾ = 0,573	1,43 ± 0,57 ^(A) 1,35 (1,12; 1,62)
	Interim	1,83 ± 1,06 1,47 (1,39; 1,75)	1,97 ± 0,95 1,73 (1,30; 2,18)	p ⁽¹⁾ = 0,537	1,92 ± 0,98 ^(B) 1,57 (1,32; 2,00)
	Final	1,94 ± 1,44 1,52 (1,37; 1,95)	2,05 ± 0,93 1,66 (1,31; 2,62)	p ⁽¹⁾ = 0,469	2,00 ± 1,16 ^(B) 1,58 (1,37; 2,43)
	Valor de p	p ⁽⁴⁾ = 0,071	p ⁽⁴⁾ = 0,131		p ⁽⁴⁾ = 0,011*
SUVmaxCO	Basal	2,70 ± 1,19 2,17 (1,99; 3,17)	2,50 ± 1,35 2,19 (1,91; 2,76)	p ⁽¹⁾ = 0,534	2,58 ± 1,28 ^(A) 2,17 (1,95; 2,77)
	Interim	3,34 ± 1,83 2,93 (2,46; 3,40)	4,08 ± 3,24 2,75 (2,13; 4,51)	p ⁽¹⁾ = 0,804	3,80 ± 2,77 ^(B) 2,87 (2,32; 3,41)
	Final	3,58 ± 2,83 2,73 (2,33; 3,11)	4,44 ± 3,34 2,95 (2,11; 6,65)	p ⁽¹⁾ = 0,725	4,08 ± 3,14 ^(B) 2,82 (2,21; 4,72)
	Valor de p	P ⁽⁴⁾ = 0,168	P ⁽⁴⁾ = 0,062		p ⁽⁴⁾ = 0,015*
SUVmedioSIV	Basal	1,20 ± 0,48 1,15 (0,86; 1,25)	1,38 ± 0,71 ^(A) 1,32 (1,03; 1,57)	p ⁽¹⁾ = 0,099	1,31 ± 0,62 ^(A) 1,23 (0,97; 1,43)
	Interim	1,72 ± 0,92 1,47 (1,15; 1,75)	2,15 ± 1,53 ^(B) 1,59 (1,34; 2,27)	p ⁽¹⁾ = 0,537	1,98 ± 1,33 ^(B) 1,53 (1,33; 1,93)
	Final	1,77 ± 1,18 1,37 (1,22; 1,75)	2,48 ± 1,95 ^(B) 1,49 (1,28; 3,06)	p ⁽¹⁾ = 0,133	2,18 ± 1,70 ^(B) 1,48 (1,25; 2,72)
	Valor de p	p ⁽⁴⁾ = 0,238	p ⁽⁴⁾ = 0,014*		p ⁽⁴⁾ = 0,004*
SUVmaxSIV	Basal	1,64 ± 0,55 ^(A) 1,60 (1,28; 1,88)	1,68 ± 0,87 1,57 (1,18; 1,81)	p ⁽¹⁾ = 0,757	1,66 ± 0,74 ^(A) 1,59 (1,27; 1,82)
	Interim	2,34 ± 1,24 ^(B) 2,01 (1,64; 2,34)	2,80 ± 2,52 1,87 (1,50; 2,53)	p ⁽¹⁾ = 0,569	2,62 ± 2,10 ^(B) 1,92 (1,56; 2,40)
	Final	2,33 ± 1,45 ^(C) 1,87 (1,60; 2,32)	3,20 ± 2,93 1,85 (1,54; 4,12)	p ⁽¹⁾ = 0,922	2,83 ± 2,44 ^(B) 1,87 (1,55; 3,33)
	Valor de p	p ⁽⁴⁾ = 0,011*	p ⁽⁴⁾ = 0,094		p ⁽⁴⁾ = 0,002*
SUVmedioVD	Basal	1,14 ± 0,22 1,11 (1,00; 1,28)	1,25 ± 0,30 1,31 (0,98; 1,47)	p ⁽²⁾ = 0,156	1,20 ± 0,27 ^(A) 1,19 (1,00; 1,43)
	Interim	1,24 ± 0,20 1,23 (1,15; 1,38)	1,40 ± 0,26 1,39 (1,22; 1,54)	p ⁽²⁾ = 0,064	1,34 ± 0,25 ^(AB) 1,28 (1,18; 1,46)
	Final	1,38 ± 0,26 1,39 (1,24; 1,49)	1,43 ± 0,36 1,35 (1,18; 1,64)	p ⁽¹⁾ = 0,796	1,41 ± 0,32 ^(B) 1,36 (1,20; 1,58)

	Valor de p	p ⁽⁴⁾ = 0,069	p ⁽⁴⁾ = 0,063		p ⁽⁴⁾ = 0,005*
SUVmaxVD	Basal	1,66 ± 0,38 1,63 (1,38; 1,90)	1,58 ± 0,38 1,69 (1,30; 1,89)	p ⁽²⁾ = 0,497	1,61 ± 0,38 ^(A) 1,65 (1,32; 1,89)
	Interim	1,71 ± 0,27 1,69 (1,56; 1,91)	1,71 ± 0,34 1,67 (1,47; 1,86)	p ⁽¹⁾ = 0,719	1,71 ± 0,31 ^(AB) 1,68 (1,52; 1,88)
	Final	1,90 ± 0,41 1,84 (1,68; 2,12)	1,78 ± 0,50 1,74 (1,45; 2,02)	p ⁽¹⁾ = 0,250	1,83 ± 0,47 ^(B) 1,83 (1,47; 2,04)
	Valor de p	p ⁽⁴⁾ = 0,607	p ⁽⁴⁾ = 0,055		p ⁽⁴⁾ = 0,046*
SUVmedioVE	Basal	1,39 ± 0,74 1,21 (0,86; 1,56)	1,46 ± 0,93 1,34 (1,10; 1,51)	p ⁽¹⁾ = 0,453	1,43 ± 0,85 ^(A) 1,29 (1,08; 1,52)
	Interim	1,83 ± 0,85 1,67 (1,16; 2,24)	2,62 ± 2,13 1,92 (1,27; 3,52)	p ⁽¹⁾ = 0,299	2,31 ± 1,77 ^(B) 1,74 (1,26; 2,45)
	Final	2,02 ± 1,92 1,37 (1,22; 1,81)	2,69 ± 1,95 1,87 (1,25; 3,74)	p ⁽¹⁾ = 0,149	2,41 ± 1,95 ^(B) 1,53 (1,24; 3,10)
	Valor de p	p ⁽⁴⁾ = 0,257	p ⁽⁴⁾ = 0,125		p ⁽⁴⁾ = 0,033*
SUVmaxVE	Basal	1,91 ± 0,94 1,61 (1,33; 2,19)	1,98 ± 1,33 1,70 (1,47; 2,01)	p ⁽¹⁾ = 0,823	1,95 ± 1,17 1,69 (1,39; 2,09)
	Interim	2,51 ± 1,37 2,18 (1,63; 3,01)	3,38 ± 2,90 2,32 (1,53; 4,25)	p ⁽¹⁾ = 0,591	3,04 ± 2,43 2,21 (1,54; 3,15)
	Final	2,67 ± 2,33 1,95 (1,65; 2,42)	3,65 ± 3,06 2,23 (1,47; 5,36)	p ⁽¹⁾ = 0,453	3,24 ± 2,80 2,09 (1,54; 4,09)
	Valor de p	p ⁽⁴⁾ = 0,256	p ⁽⁴⁾ = 0,293		p ⁽⁴⁾ = 0,079
SUVmedioAO	Basal	1,45 ± 0,29 ^(A) 1,39 (1,24; 1,61)	1,50 ± 0,35 1,57 (1,27; 1,74)	p ⁽²⁾ = 0,621	1,48 ± 0,33 1,50 (1,24; 1,71)
	Interim	1,55 ± 0,27 ^(AB) 1,46 (1,37; 1,63)	1,56 ± 0,27 1,52 (1,42; 1,66)	p ⁽¹⁾ = 0,548	1,56 ± 0,26 1,50 (1,41; 1,66)
	Final	1,70 ± 0,27 ^(B) 1,66 (1,49; 1,89)	1,63 ± 0,33 1,60 (1,35; 1,89)	p ⁽²⁾ = 0,370	1,66 ± 0,31 1,66 (1,46; 1,89)
	Valor de p	p ⁽⁴⁾ = 0,017*	p ⁽⁴⁾ = 0,733		p ⁽⁴⁾ = 0,061
SUVmaxAO	Basal	1,98 ± 0,47 ^(A) 1,84 (1,63; 2,30)	1,78 ± 0,43 1,84 (1,47; 2,06)	p ⁽²⁾ = 0,112	1,86 ± 0,45 ^(A) 1,84 (1,63; 2,11)
	Interim	2,01 ± 0,27 ^(AB) 1,92 (1,84; 2,14)	1,81 ± 0,32 1,85 (1,62; 2,02)	p ⁽²⁾ = 0,058	1,89 ± 0,31 ^(A) 1,90 (1,69; 2,03)
	Final	2,25 ± 0,39 ^(B) 2,22 (1,97; 2,50)	1,86 ± 0,35 1,80 (1,65; 2,10)	p ⁽²⁾ < 0,001*	2,03 ± 0,41 ^(B) 2,01 (1,73; 2,29)
	Valor de p	p ⁽⁵⁾ = 0,008*	p ⁽⁵⁾ = 0,135		p ⁽⁵⁾ = 0,002*
SUVmedioHP	Basal	2,03 ± 0,35 ^(A) 1,94 (1,80; 2,34)	2,02 ± 0,46 ^(A) 2,01 (1,80; 2,41)	p ⁽²⁾ = 0,891	2,02 ± 0,42 ^(A) 1,97 (1,80; 2,34)
	Interim	2,35 ± 0,34 ^(B) 2,26 (2,11; 2,63)	2,25 ± 0,32 ^(AB) 2,14 (2,04; 2,50)	p ⁽²⁾ = 0,362	2,29 ± 0,33 ^(A) 2,19 (2,06; 2,55)
	Final	2,37 ± 0,30 ^(B) 2,35 (2,13; 2,49)	2,33 ± 0,43 ^(B) 2,30 (1,98; 2,71)	p ⁽³⁾ = 0,686	2,34 ± 0,37 ^(B) 2,34 (2,10; 2,63)
	Valor de p	p ⁽⁵⁾ = 0,003*	p ⁽⁵⁾ = 0,002*		p ⁽⁵⁾ < 0,001*

SUVmaxHP	Basal	2,73 ± 0,55 ^(A) 2,64 (2,29; 3,11)	2,44 ± 0,57 ^(A) 2,47 (2,14; 2,80)	p ⁽²⁾ = 0,063	2,56 ± 0,58 ^(A) 2,52 (2,20; 2,95)
	Interim	3,00 ± 0,50 ^(AB) 2,86 (2,63; 3,40)	2,65 ± 0,43 ^(AB) 2,62 (2,40; 2,93)	p ⁽²⁾ = 0,031*	2,78 ± 0,49 ^(AB) 2,68 (2,44; 3,00)
	Final	3,06 ± 0,43 ^(B) 3,09 (2,74; 3,32)	2,76 ± 0,52 ^(B) 2,73 (2,38; 3,17)	p ⁽²⁾ = 0,024*	2,88 ± 0,50 ^(B) 2,93 (2,57; 3,24)
Valor de p		p⁽⁵⁾ = 0,018*	p⁽⁵⁾ = 0,012*		p⁽⁵⁾ < 0,001*
Relação					
SUVmedioSIV Basal /SUVmedioAO		0,85 ± 0,39 0,77 (0,65; 0,88)	0,94 ± 0,49 ^(A) 0,79 (0,73; 0,94)	p ⁽¹⁾ = 0,224	0,90 ± 0,45 ^(A) 0,78 (0,72; 0,92)
3 meses		1,15 ± 0,71 0,96 (0,72; 1,22)	1,41 ± 1,05 ^(B) 1,05 (0,82; 1,45)	p ⁽¹⁾ = 0,360	1,31 ± 0,93 ^(B) 1,02 (0,77; 1,33)
Final		1,07 ± 0,77 0,82 (0,75; 0,91)	1,58 ± 1,44 ^(B) 1,00 (0,82; 1,72)	p ⁽¹⁾ = 0,009*	1,36 ± 1,22 ^(B) 0,88 (0,78; 1,41)
Valor de p		p⁽⁴⁾ = 0,223	p⁽⁴⁾ = 0,015*		p⁽⁴⁾ = 0,009*

Fonte: A Autora (2024).

(*) Diferença significativa ao nível de 5%

(1) Teste Mann-Whitney

(2) Teste t-Student com variâncias iguais

(3) Teste t-Student com variâncias desiguais

(4) Teste Friedman para medidas repetidas entre as avaliações

(5) Teste F(ANOVA) para medidas repetidas entre as avaliações pelas comparações pareadas de Bonferroni

Obs. Se todas as letras entre parênteses são distintas se comprovam diferenças significativas entre as avaliações correspondentes pelas comparações pareadas do referido teste.

SUV- *standardized uptake value* (valor de captação padronizado), SUV-MED-CO- SUV médio área total do ventrículo esquerdo, SUV-MAX-CO – SUV máximo área total do ventrículo esquerdo, SUV-MED-SIV – SUV médio do septo interventricular, SUV-MAX-SIV – SUV máximo do septo interventricular, SUV-MED-VE – SUV médio da parede lateral do ventrículo esquerdo, SUV-MAX-VE – SUV máximo da parede lateral do ventrículo esquerdo, SUV-MED-VD – SUV médio da parede livre do ventrículo direito, SUV-MAX-VD – SUV máximo da parede livre do ventrículo direito, SUV-MED-AO – SUV médio da aorta, SUV-MAX-AO – SUV máximo da aorta, SUV-MED-HP – SUV médio hepático, SUV-MAX-HP – SUV máximo hepático.

ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP – HC/UFPE

UFPE - HOSPITAL DAS
CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DE PERNAMBUCO -
HC/UFPE



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DO METABOLISMO GLICOLÍTICO CARDÍACO E DA DEFORMIDADE MIOCÁRDICA ANTES E APÓS QUIMIOTERAPIA EM PACIENTES COM LINFOMA

Pesquisador: MONICA DE MORAES CHAVES BECKER

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 29536320.4.0000.8807

Instituição Proponente: Hospital das Clínicas

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.158.309

Apresentação do Projeto:

Estudo de coorte longitudinal, observacional com caráter analítico que corresponderá à tese de Doutorado da Dra. Mônica Chaves Becker sob orientação da Profa. Dra. Simone Brandão que versará sobre a correlação dos achados do Strain ecocardiográfico (técnica de imagem não invasiva e sem submeter o paciente a estímulos) e da Pet Scan na detecção precoce de cardiotoxicidade desencadeada por antracíclicos no tratamento de pacientes com linfoma. A amostra será composta por 62 pacientes que serão recrutados nos ambulatórios de hematologia e oncologia do HC-UFPE.

Objetivo da Pesquisa:

Geral: Avaliar alterações no metabolismo glicolítico cardíaco e no SLG (Strain longitudinal Global no ecoardiograma) em pacientes com linfoma antes, durante e após quimioterapia e correlacioná-las com dados clínicos e laboratoriais.

Específicos:

- 1 - Descrever o perfil epidemiológico de pacientes com linfoma sob tratamento quimioterápico.
- 2 - Mensurar o Standard Uptake Value (SUV) médio e máximo do coração, do fígado e da aorta da 18F-FDG PET/CT e compará-los antes, durante e após quimioterapia;
- 3 - Relacionar as alterações do SLG ao ecocardiograma com a mudança do metabolismo glicolítico

Endereço: Av. Professor Moraes Rego, S/N, 3º andar do prédio principal (enfermarias)

Bairro: Cidade Universitária

CEP: 50.670-901

UF: PE

Município: RECIFE

Telefone: (81)2126-3743

E-mail: cep@ufpe@gmail.com

UFPE - HOSPITAL DAS
CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DE PERNAMBUCO -
HC/UFPE



Continuação do Parecer: 4.158.309

cardíaco nos tempos antes e após quimioterapia.

4 - Relacionar alterações dos biomarcadores séricos (troponina e BNP) com alterações do SLG ao ecocardiograma e com mudança do metabolismo glicolítico cardíaco à 18F-FDG PET/CT após quimioterapia.

5 - Determinar se a dose acumulada de antraciclinas se correlaciona com alterações do SLG, do metabolismo glicolítico cardíaco e com aumento dos marcadores séricos de troponina e BNP.

6 - Identificar preditores clínicos e fatores de risco cardiovasculares possivelmente relacionados a alterações obtidas dos dados da 18FDG PET/CT, da deformidade miocárdica ao ecocardiograma e dos biomarcadores após quimioterapia;

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

•Riscos: Não estão previstos danos diretos aos pacientes que serão avaliados através de seus exames complementares, após assinatura do TCLE. Os riscos inerentes à punção venosa periférica são de incômodo local e possível formação de pequeno hematoma local, contudo não são acrescentados devido ao estudo, visto que os pacientes já realizam coleta para exames laboratoriais antes de cada ciclo de quimioterapia. O ecocardiograma, por ser um exame de ultrassonografia, não oferece riscos significativos aos pacientes, a não ser por um leve desconforto local durante a realização do mesmo, além da exposição física, pois é necessário despir-se da cintura para cima. A ambos os sexos será oferecido uma bata para minimizar essa exposição a área de interesse necessária a realização do exame. A 18F-FDG PET/CT já é um exame realizado rotineiramente em pacientes com linfoma. Durante este exame não é necessário o uso de contraste. A quantidade de radiação ionizante para a realização da PET/CT é mínima. Não há relato de reações alérgicas durante a infusão da glicose marcada com Fluor. Existe o risco de uma punção periférica semelhante ao descrito anteriormente. No caso de extravasamento do conteúdo injetado (glicose marcada com Flúor), existe o risco de incômodo no local. Não teria acréscimo de risco por conta do estudo, assim como não acarretará custos ou sobrecarga do setor de medicina nuclear do HC. Esses exames são realizados de rotina em pacientes portadores de linfoma.

Benefícios: Os participantes serão beneficiados de uma identificação precoce de possíveis

Endereço: Av. Professor Moraes Rego, S/N, 3º andar do prédio principal (enfermarias)

Bairro: Cidade Universitária

CEP: 50.670-901

UF: PE

Município: RECIFE

Telefone: (81)2126-3743

E-mail: cephcupe@gmail.com

UFPE - HOSPITAL DAS
CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DE PERNAMBUCO -
HC/UFPE



Continuação do Parecer: 4.158.309

alterações relacionadas à CTX e assim, implementação de medidas protetivas para que não ocorra um quadro de IC clinicamente manifesta.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de uma estudo inédito, dentro da linha de pesquisa atual da Profa. Dra. Simone Brandão. A cardiotoxicidade desencadeada pelo uso de antracíclicos vem se tornando um problema frequente de morbimortalidade nos sobreviventes de Linfoma pós quimioterapia com essa classe de drogas. A chance de combatê-la visa estratégias de detecção precoce da complicação. Estudos como esse dirigido para este fim poderão resultar em estratégias terapêuticas precoces, antes que os pacientes apresentem insuficiência cardíaca manifesta, melhorando a sobrevida dos mesmos.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Estão todos de conformidade com as normas deste comitê.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

As pendências como reorganização do cronograma, inclusão dos currículos dos pesquisadores, carta de anuência do Real Hospital Português e a citação do mesmo como entidade co-participante do estudo, bem como carta de anuência do serviço de hematologia do Hospital das Clínicas foram sanadas. Foi também feita a correção da ortografia do projeto.

OBS. ESTA PESQUISA FOI LIBERADA APENAS PARA OS HOSPITAIS CUJA ADMINISTRAÇÃO PERMITA A COLETA DE DADOS NO PERÍODO RESTRITIVO DA PANDEMIA, E SÓ PODERÁ SER INICIADA NO HOSPITAL DAS CLÍNICAS APÓS AUTORIZAÇÃO EXPRESSA DA SUPERINTENDÊNCIA OU REPRESENTANTE COMPETENTE, QUAL SEJA, O NÚCLEO DE APOIO A PESQUISA (NAP), ATRAVÉS DA CARTA DE ENCAMINHAMENTO OU DOCUMENTO EQUIVALENTE.

Considerações Finais a critério do CEP:

OBS. ESTA PESQUISA FOI LIBERADA APENAS PARA OS HOSPITAIS CUJA ADMINISTRAÇÃO PERMITA A COLETA DE DADOS NO PERÍODO RESTRITIVO DA PANDEMIA, E SÓ PODERÁ SER INICIADA NO HOSPITAL DAS CLÍNICAS APÓS AUTORIZAÇÃO EXPRESSA DA SUPERINTENDÊNCIA OU REPRESENTANTE COMPETENTE, QUAL SEJA, O NÚCLEO DE APOIO A PESQUISA (NAP), ATRAVÉS DA CARTA DE ENCAMINHAMENTO OU DOCUMENTO EQUIVALENTE.

Endereço: Av. Professor Moraes Rego, S/N, 3º andar do prédio principal (enfermarias)

Bairro: Cidade Universitária

CEP: 50.670-901

UF: PE

Município: RECIFE

Telefone: (81)2126-3743

E-mail: cephcupe@gmail.com

UFPE - HOSPITAL DAS
CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DE PERNAMBUCO -
HC/UFPE



Continuação do Parecer: 4.158.309

PROJETO APROVADO APÓS A ANÁLISE DE PENDÊNCIAS PELOS RELATORES

O Protocolo foi avaliado e está APROVADO. Para iniciar a coleta de dados, Solicitamos o comparecimento ao NAP para solicitar a Carta de Encaminhamento, caso a pesquisa seja realizada no âmbito do Hospital das Clínicas. Informamos que a APROVAÇÃO DEFINITIVA do projeto só será dada após o envio da Notificação com o Relatório Final da pesquisa. O pesquisador deverá fazer o download do modelo de Relatório Final para enviá-lo via "Notificação", pela Plataforma Brasil. Siga as instruções do link "Para enviar Relatório Final", disponível no site do CEP HC/UFPE. Após apreciação desse relatório, o CEP emitirá novo Parecer Consubstanciado definitivo pelo sistema Plataforma Brasil. Informamos, ainda, que o (a) pesquisador (a) deve desenvolver a pesquisa conforme delineada neste protocolo aprovado, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao voluntário participante (item V.3., da Resolução CNS/MS Nº 466/12). Eventuais modificações nesta pesquisa devem ser solicitadas através de EMENDA ao projeto, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Para projetos com mais de um ano de execução, é obrigatório que o pesquisador responsável pelo Protocolo de Pesquisa apresente a este Comitê de Ética, relatórios parciais das atividades desenvolvidas no período de 12 meses a contar da data de sua aprovação (item X.1.3.b., da Resolução CNS/MS Nº 466/12). O CEP HC/UFPE deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (item V.5., da Resolução CNS/MS Nº 466/12). É papel do/a pesquisador/a assegurar todas as medidas imediatas e adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e ainda, enviar notificação à ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária, junto com seu posicionamento.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1464511.pdf	18/06/2020 15:03:56		Aceito
Outros	CVSimone.pdf	11/06/2020 22:59:54	MONICA DE MORAES CHAVES BECKER	Aceito
Outros	CVMonica.pdf	11/06/2020 22:59:28	MONICA DE MORAES CHAVES BECKER	Aceito
Outros	CVPaulo.pdf	11/06/2020	MONICA DE	Aceito

Endereço: Av. Professor Moraes Rego, S/N, 3º andar do prédio principal (enfermarias)
Bairro: Cidade Universitária CEP: 50.670-901
UF: PE Município: RECIFE
Telefone: (81)2126-3743 E-mail: cepufpe@gmail.com

UFPE - HOSPITAL DAS
CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DE PERNAMBUCO -
HC/UFPE



Continuação do Parecer: 4.158.309

Outros	CVPaulo.pdf	22:58:58	MORAES CHAVES BECKER	Aceito
Outros	carta_resposta_pendencias.docx	11/06/2020 22:53:04	MONICA DE MORAES CHAVES BECKER	Aceito
Outros	Carta_RHP.pdf	11/06/2020 22:52:19	MONICA DE MORAES CHAVES BECKER	Aceito
Outros	Carta_hemato.pdf	11/06/2020 22:45:22	MONICA DE MORAES CHAVES BECKER	Aceito
Cronograma	cronograma_atualizado.docx	11/06/2020 22:40:33	MONICA DE MORAES CHAVES BECKER	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_CEP_HC.docx	11/06/2020 22:40:03	MONICA DE MORAES CHAVES BECKER	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_CEP.docx	11/06/2020 22:39:21	MONICA DE MORAES CHAVES BECKER	Aceito
Declaração de concordância	carta_quimioterapia.pdf	28/02/2020 16:01:57	MONICA DE MORAES CHAVES BECKER	Aceito
Declaração de Pesquisadores	termo_de_compromisso.pdf	28/02/2020 16:01:27	MONICA DE MORAES CHAVES BECKER	Aceito
Declaração de Pesquisadores	termo_compromissopesquisador.pdf	28/02/2020 16:00:40	MONICA DE MORAES CHAVES BECKER	Aceito
Folha de Rosto	folhaderosto2.pdf	28/02/2020 15:58:41	MONICA DE MORAES CHAVES BECKER	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Av. Professor Moraes Rego, S/N, 3º andar do prédio principal (enfermarias)

Bairro: Cidade Universitária

CEP: 50.670-901

UF: PE

Município: RECIFE

Telefone: (81)2126-3743

E-mail: cepcufpe@gmail.com

UFPE - HOSPITAL DAS
CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DE PERNAMBUCO -
HC/UFPE



Continuação do Parecer: 4.158.309

RECIFE, 16 de Julho de 2020

Assinado por:
José Ângelo Rizzo
(Coordenador(a))

Endereço: Av. Professor Moraes Rego, S/N, 3º andar do prédio principal (enfermarias)
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 50.670-901
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81)2126-3743 **E-mail:** cephcupe@gmail.com

ANEXO B – PARECER CONSUBSTANCIADO CEP ICESP

USP - FACULDADE DE
MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO - FMUSP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Avaliação da ressonância magnética cardíaca com strain como método de detecção de cardiotoxicidade em pacientes portadores de linfoma submetidos à quimioterapia com antraciclina

Pesquisador: isabela bispo santos da silva costa

Área Temática:

Versão: 4

CAAE: 70796517.5.0000.0065

Instituição Proponente: FUNDACAO FACULDADE DE MEDICINA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.135.781

Apresentação do Projeto:

Sub-estudo piloto, prospectivo, observacional, para análise dos achados da ressonância magnética cardíaca com strain para detecção de cardiotoxicidade por antraciclina em pacientes portadores de linfoma. Serão estudados 40 pacientes portadores de linfoma submetidos a quimioterapia com antraciclina. Os pacientes serão submetidos ressonância magnética cardíaca com strain, ecocardiograma com strain, eletrocardiograma e biomarcadores antes, na metade e no término da quimioterapia. Nesta emenda, os autores solicitam a realização de ressonância magnética cardíaca em 10 voluntários normais (sem contraste), as quais não estavam previstos nos projetos originais.

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar a ressonância magnética cardíaca com strain realizada de forma sequencial como método de detecção precoce de cardiotoxicidade por antraciclina em pacientes portadores de linfoma.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Segundo os investigadores não há risco para os pacientes e voluntários.

Benefícios:

Será testada uma tecnologia nova (software que avalia strain pela ressonância magnética cardíaca)

Endereço: DOUTOR ARNALDO 251 21º andar sala 36

Bairro: PACAEMBU

CEP: 01.246-903

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)3893-4401

E-mail: cep.fm@usp.br

**USP - FACULDADE DE
MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO - FMUSP**



Continuação do Parecer: 3.135.781

que permitiria o diagnóstico precoce de cardiotoxicidade por antraciclina.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

sem comentários

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Adequados

Recomendações:

sem recomendações

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

aprovado

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1200410_E1.pdf	23/01/2019 15:04:11		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Termo.pdf	23/01/2019 15:03:15	isabela bispo santos da silva costa	Aceito
Outros	Questionario2.pdf	14/08/2018 13:03:00	Ludhmila Abrahão Hajjar	Aceito
Outros	Questionario1.pdf	14/08/2018 13:02:26	Ludhmila Abrahão Hajjar	Aceito
Outros	Emenda.pdf	14/08/2018 12:44:39	Ludhmila Abrahão Hajjar	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_atualizado.docx	28/07/2017 10:51:49	Ludhmila Abrahão Hajjar	Aceito
Outros	Anexo_II.pdf	27/06/2017 13:29:42	Ludhmila Abrahão Hajjar	Aceito
Outros	Aprovacao_ICESP.pdf	14/06/2017 17:04:20	Ludhmila Abrahão Hajjar	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto.pdf	30/05/2017 11:57:05	Ludhmila Abrahão Hajjar	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projetoRMCcomstrain20042017.docx	20/04/2017 15:27:04	isabela bispo santos da silva costa	Aceito
Outros	cartaandrea.pdf	19/04/2017 17:48:31	isabela bispo santos da silva	Aceito

Endereço: DOUTOR ARNALDO 251 21º andar sala 36

Bairro: PACAEMBU

CEP: 01.246-903

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)3893-4401

E-mail: cep.fm@usp.br

USP - FACULDADE DE
MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO - FMUSP



Continuação do Parecer: 3.135.781

Outros	cartaandrea.pdf	19/04/2017 17:48:31	costa	Aceito
Outros	Cartadrrचितte.pdf	19/04/2017 17:47:54	isabela bispo santos da silva costa	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 07 de Fevereiro de 2019

Assinado por:

Maria Aparecida Azevedo Koike Folgueira
(Coordenador(a))

Endereço: DOUTOR ARNALDO 251 21º andar sala 36

Bairro: PACAEMBU

CEP: 01.246-903

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)3893-4401

E-mail: cep.fm@usp.br

ANEXO C – PARECER CONSUBSTANCIADO HC-UFPE + ICESP



HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DE
PERNAMBUCO - HC/UFPE



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DO METABOLISMO GLICOLÍTICO CARDÍACO E DA DEFORMIDADE MIOCÁRDICA ANTES E APÓS QUIMIOTERAPIA EM PACIENTES COM LINFOMA

Pesquisador: Simone Cristina Soares Brandão

Área Temática: Genética Humana:

(Haverá envio para o exterior de material genético ou qualquer material biológico humano para obtenção de material genético, salvo nos casos em que houver cooperação com o Governo Brasileiro);

Versão: 3

CAAE: 29536320.4.0000.8807

Instituição Proponente: Hospital das Clínicas

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 6.074.902

Apresentação do Projeto:

Projeto de pesquisa "AVALIAÇÃO DO METABOLISMO GLICOLÍTICO E DA DEFORMIDADE MIOCÁRDICA ANTES E APÓS QUIMIOTERAPIA EM PACIENTES COM LINFOMA" já aprovado neste CEP (HC-UFPE) CAAE: 29536320.4.0000.880, com coleta de dados no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco e no Real Hospital Português de Pernambuco. Os pesquisadores envolvidos trazem uma emenda ao projeto, através da inclusão dos dados da pesquisa "Avaliação da ressonância magnética cardíaca com strain como método de detecção de cardiotoxicidade em pacientes portadores de linfoma submetidos a quimioterapia com antraciclinas". É solicitado o acréscimo do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP) como Instituição coparticipante. Esta pesquisa foi desenvolvida no ICESP de forma prospectiva, do período de junho de 2017 a setembro de 2019, com pacientes com diagnóstico de linfoma, submetidos a tratamento com antraciclinas, seguidos por um período de até 1 ano, com avaliação periódica de ecocardiograma, biomarcadores e PET-CT. Afirma-se que há muita semelhança no desenho e desenvolvimento entre estas duas pesquisas visto que é semelhante em população alvo, seguimento temporal e exames complementares. Ressaltam que a agregação dos dados do ICESP trará mais robustez científica à pesquisa. O estudo do ICESP foi aprovado pela Comissão Científica

Endereço: Av. Professor Moraes Rego, 1235, Bloco C, 3º andar do prédio principal, Ala Norte, 1ª sala à esquerda do
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 50.670-901
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81)2126-3743 **E-mail:** cep@h.hc-ufpe@ufpe.br



HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DE
PERNAMBUCO - HC/UFPE



Continuação do Parecer: 6.074.902

(NP819/15 e NP1132/17) e pelo Comitê de Ética em Pesquisa do ICESP (CAAE: 70796517.5.0000.0065, disposto no Apêndice III) na data de 7 de fevereiro de 2019. Todos os pacientes que participaram da pesquisa do ICESP assinaram o TCLE da pesquisa original. Contudo, como trata-se de nova avaliação não prevista no estudo original, os dados destes pacientes só serão analisados após consentimento remoto (através de contato telefônico e/ou pelo aplicativo whatsapp, com envio de formulário do google forms). Será enviado, como arquivo em PDF, o TCLE do projeto para o participante. E solicita-se dispensa de consentimento do TCLE para os pacientes que já foram a óbito.

Objetivo da Pesquisa:

A Emenda da pesquisa tem o objetivo de identificar alterações cardíacas precoces em paciente submetidos a tratamento quimioterápico com antracilinas (medicações utilizadas na quimioterapia).

A pesquisa de forma geral tem como objetivo avaliar alterações no metabolismo glicolítico cardíaco e no SLG em pacientes com linfoma antes, durante e após quimioterapia e correlacioná-las com dados clínicos e laboratoriais.

3.2 Específicos:

3.2.1 - Descrever o perfil epidemiológico de pacientes com linfoma sob tratamento quimioterápico.

3.2.2 - Mensurar o Standard Uptake Value (SUV) médio e máximo do coração, do fígado e da aorta da 18F-FDG PET/CT e compará-los antes, durante e após quimioterapia;

3.2.3 - Relacionar as alterações do SLG ao ecocardiograma com a mudança do metabolismo glicolítico cardíaco nos tempos antes e após quimioterapia;

3.2.4 - Relacionar alterações dos biomarcadores séricos (troponina e BNP) com alterações do SLG ao ecocardiograma e com mudança do metabolismo glicolítico cardíaco a 18F-FDG PET/CT após quimioterapia;

3.2.5 - Determinar se a dose acumulada de antracilinas se correlaciona com alterações do SLG, do metabolismo glicolítico cardíaco e com aumento dos marcadores séricos de troponina e BNP;

3.2.6 - Identificar preditores clínicos e fatores de risco cardiovasculares possivelmente relacionados a alterações obtidas dos dados da 18FDG PET/CT, da deformidade miocárdica ao ecocardiograma e dos biomarcadores após quimioterapia.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Como trata-se de uma emenda que visa acessar os resultados dos exames de ecocardiografia,

Endereço: Av. Professor Moraes Rego, 1235, Bloco C, 3º andar do prédio principal, Ala Norte, 1ª sala à esquerda do
Bairro: Cidade Universitária CEP: 50.670-001
UF: PE Município: RECIFE
Telefone: (81)2126-3743 E-mail: cep@h.hc-ufpe@ufpe.br



HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DE
PERNAMBUCO - HC/UFPE



Continuação do Parecer: 6.074.902

Outros	DISPENSA_DE_TCLE_assinado.pdf	18:34:56	Soares Brandão	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_CEP_HC_atualizado.docx	19/01/2023 18:33:50	Simone Cristina Soares Brandão	Aceito
Outros	PB_PARECER_CONSUBSTANCIADO_cep_3135781.pdf	05/12/2022 20:30:14	Simone Cristina Soares Brandão	Aceito
Outros	Carta_anuenda_Carlos_Buchpiguei.pdf	05/12/2022 20:28:52	Simone Cristina Soares Brandão	Aceito
Outros	Carta_anuenda_Prof_Ludmila.pdf	04/12/2022 17:42:44	Simone Cristina Soares Brandão	Aceito
Outros	carta_anuenda_Isabela.pdf	04/12/2022 17:39:37	Simone Cristina Soares Brandão	Aceito
Outros	CVSimone.pdf	11/06/2020 22:59:54	MONICA DE MORAES CHAVES BECKER	Aceito
Outros	CVMonica.pdf	11/06/2020 22:59:28	MONICA DE MORAES CHAVES BECKER	Aceito
Outros	CVPaulo.pdf	11/06/2020 22:58:58	MONICA DE MORAES CHAVES BECKER	Aceito
Outros	carta_resposta_pendencias.docx	11/06/2020 22:53:04	MONICA DE MORAES CHAVES BECKER	Aceito
Outros	Carta_RHP.pdf	11/06/2020 22:52:19	MONICA DE MORAES CHAVES BECKER	Aceito
Outros	Carta_hemato.pdf	11/06/2020 22:45:22	MONICA DE MORAES CHAVES BECKER	Aceito
TCLÉ / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLÉ_CEP.docx	11/06/2020 22:39:21	MONICA DE MORAES CHAVES BECKER	Aceito
Declaração de concordância	carta_quimioterapia.pdf	28/02/2020 16:01:57	MONICA DE MORAES CHAVES BECKER	Aceito
Declaração de Pesquisadores	termo_de_compromisso.pdf	28/02/2020 16:01:27	MONICA DE MORAES CHAVES BECKER	Aceito
Declaração de Pesquisadores	termo_compromissopesquisador.pdf	28/02/2020 16:00:40	MONICA DE MORAES CHAVES BECKER	Aceito
Folha de Rosto	foihaderosto2.pdf	28/02/2020 15:58:41	MONICA DE MORAES CHAVES BECKER	Aceito

Endereço: Av. Professor Moraes Rego, 1235, Bloco C, 3º andar do prédio principal, Ala Norte, 1ª sala à esquerda do
Bairro: Cidade Universitária CEP: 50.670-901
UF: PE Município: RECIFE
Telefone: (81)2126-3743 E-mail: cep@hc-ufpe@ufpe.br



HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DE
PERNAMBUCO - HC/UFPE



Continuação do Parecer: 6.074.902

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Sim

RECIFE, 23 de Maio de 2023

Assinado por:

Ana Castano
(Coordenador(a))

Endereço: Av. Professor Moraes Rego, 1235, Bloco C, 3º andar do prédio principal, Ala Norte, 1ª sala à esquerda do
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 50.670-901
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81)2126-3743 **E-mail:** cep@h.hc-ufpe@ufpe.br

ANEXO D - PREPARO PET-CT PARA EXAME CARDIOLÓGICO HC-UFPE

SERVIÇO DE MEDICINA NUCLEAR – PET SCAN

EBSERH
HOSPITAIS UNIVERSITÁRIOS FEDERAIS**Preparo Para o Pet-Ct Cardiológico****1. Dieta**

- 1.1 No dia anterior ao exame **NÃO INGERIR CARBOIDRATOS** (açúcar, doces, bolos, tortas, massas, refrigerantes, pães, biscoitos, feijão, arroz, batata, cenoura, beterraba, tapioca, raízes, cuscuz, água de coco, café, farinha, aveia, macarrão);
- 1.2 **PODE SE ALIMENTAR COM PROTEÍNAS E GORDURAS**: carne vermelha, peixe, frango, ovos, verduras, legumes, leite e derivados (queijos), suco de frutas sem açúcar, sopa de legumes, abacate, vitamina de abacate sem açúcar;
- 1.3 O paciente **PODE E DEVE INGERIR ÁGUA** sem restrição (**EXCETO PACIENTES RENAI COM RESTRIÇÃO HÍDRICA, SOB ORIENTAÇÃO MÉDICA**);
- 1.4 O Paciente deverá seguir a dieta e **NÃO SE ALIMENTAR APÓS AS 18h DO DIA ANTERIOR AO EXAME**;
- 1.5 **VIR EM JEJUM** para o Hospital, **NO DIA DO EXAME**.

2. Orientações para Diabéticos

- 2.1 Em uso de **metformina**: **SUSPENDER** a medicação 48h antes do exame;
- 2.2 Em uso de **insulina**: **NÃO UTILIZAR NO DIA DO EXAME** (poderá utilizar até a noite anterior ao procedimento);

3. Orientações Gerais:

- 3.1 Evitar atividade física;
- 3.2 Ter uma boa noite de sono;
- 3.3 Trazer resultados de exames anteriores (tomografia, ressonância cardíaca, cintilografia, ecocardiograma transtorácico ou transesofágico do miocárdio).
- 3.4 **NÃO SUSPENDER** a medicação em uso.

ATENÇÃO

Caso não possa comparecer na data agendada, entrar em contato com o máximo de antecedência possível, por meio dos telefones: 81 2126-3978 e 2126-3979.

ANEXO E – PREPARO PARA PET-CT ONCOLÓGICO ICESP

Exame de PET CT

ORIENTAÇÕES:

- Se estiver grávida ou amamentando: avise a recepção e NÃO marque ou inicie o exame sem antes conversar com o médico;
- Caso faça uso de traqueostomia, favor sinalizar a recepção.
- Se disponíveis, trazer todos os exames que tenha feito para investigar a sua doença (radiografia, ultras-som, tomografia, ressonância, exames de sangue e biópsia);
- Mantenha-se bem agasalhado.

DESCRIÇÃO E DURAÇÃO DO EXAME (ESTUDO)

- A duração mínima do exame é de 3 horas (pode chegar a 6 horas dependendo do caso em estudo);
- No dia do exame será injetada uma pequena quantidade de material radioativo na veia (FDG-18F). Esta injeção não costuma causar reações ou alergia;
- As imagens são feitas cerca de 1 hora após a injeção, em um equipamento que detecta a radiação;
- O paciente permanece deitado na maca durante aproximadamente 30 minutos a 1 hora;
- Em algumas situações poderão ser necessárias imagens mais tardias, bem como o uso de diuréticos ou a ingestão de contrastes por via oral;
 - Em algumas situações, é necessária a injeção na veia de contraste com iodo, utilizada na tomografia computadorizada. Neste caso será importante avisar à enfermeira e aos médicos antecedentes de:
 - Reação alérgica a medicamentos, alimentos ou mesmo ao próprio contraste se já tiver utilizado;
 - Problema renal;
 - Se tomar remédio para diabetes, em especial Metformina.

CANCELAMENTO:

- Para cancelamento ou re-agendamento do exame deve-se comunicar o setor de Medicina Nuclear 24h antes para que haja tempo hábil para o cancelamento da dose;
- Para exames agendados na 2ª feira o cancelamento deverá ocorrer até as 10h de 6ª feira;
Telefone: 3893-4550.

PREPARO

- Não realizar exercícios físicos 1 (um) dia antes do exame;
- Medicações: pode tomar seus remédios pela manhã, com água;
- Outros exames: o estudo não deve ser realizado na semana seguinte a radiografia com bário (enema opaco, EED - esôfago estômago e duodeno, trânsito intestinal);

ALIMENTAÇÃO:

- Jejum: Mínimo de 6 horas antes do exame;



Água: Beber livremente;

- ✓ Lista de alimentos que **NÃO PODEM** ser ingeridos 1 (um) dia antes do exame:
 - Açúcar, açúcar mascavo, mel, balas, doces em geral;
 - Beterraba, cenoura;
 - Arroz e arroz integral;
 - Batatas, batata doce, mandioca e inhame;
 - Todos os tipos de grão: feijão, lentilha, ervilha, grão de bico e soja;
 - Farinhas: bolachas, biscoitos, pães e bolos;
 - Cereais matinais (musli, granola, avela, sucrilhos e similares);
 - Molhos prontos para saladas;
 - Frutas;
 - Chocolates, sorvetes;
 - Bebidas: bebidas alcoólicas, refrigerantes, sucos com açúcar;
 - Macarrão
- ✓ Lista de alimentos que **PODEM SER** ingeridos 1 (um) dia antes do exame:
 - Ovo, queijo, carne, linguiça, presunto, peixe e frango (cozido, frito ou grelhado);
 - Verduras e legumes: alface, pepino, tomate, chuchu, abobrinha, couve-flor, couve manteiga, brócolis, agrião, escarola (chicória), almeirão, rúcula, catalônia, salsão, jiló;
 - Temperos: sal, alho, óleo, azeite, margarina, salsinha e cebolinha, cebola, coentro, pimenta;
 - Líquidos SEM AÇÚCAR: água, leite, café, chá, adoçante e gelatina diet.
- ✓ Pacientes **DIABÉTICOS**:
 - Seguir o preparo/alimentação acima;
 - Não usar insulina na manhã do exame.
 - Interromper 48 horas após o exame os seguintes medicamentos, caso seja necessário à injeção do contraste iodado que será orientado pela enfermagem após o exame:
 - Nome genérico metformina - Cloridrato de metformina; embonato de metformina (pamoato de metformina); paracloro-fenoxiacetato de metformina; dimetibiguanida e dimetilguanil-guanidina
 - Nomes comerciais: Glucoformin (Biobrás), metformina (neoquímica), dimefor (eli lilly) e glifrage (merck)

OUVIDORIA

Atendimento de 2ª a 6ª feira das 7h00 as 18h00.

Local: Térreo

Contato: www.iceps.org.br/falecomicesp/ouvidoria

ANEXO F - PUBLICAÇÃO ARTIGO DE REVISÃO

Becker et al. *Cardio-Oncology* (2023) 9:17
<https://doi.org/10.1186/s40959-023-00161-6>

Cardio-Oncology

REVIEW

Open Access



Anthracycline cardiotoxicity: current methods of diagnosis and possible role of ^{18}F -FDG PET/CT as a new biomarker

Mônica M. C. Becker¹, Gustavo F. A. Arruda², Diego R. F. Berenguer³, Roberto O. Buril¹, Daniela Cardinale⁴ and Simone C. S. Brandão^{1,2,5*}

Abstract

Despite advances in chemotherapy, the drugs used in cancer treatment remain rather harmful to the cardiovascular system, causing structural and functional cardiotoxic changes. Positron-emission tomography associated with computed tomography (PET/CT) has emerged like a promising technique in the early diagnosis of these adverse drug effects as the myocardial tissue uptake of fluorodeoxyglucose labeled with fluorine-18 (^{18}F -FDG), a glucose analog, is increased after their use. Among these drugs, anthracyclines are the most frequently associated with cardiotoxicity because they promote heart damage through DNA breaks, and induction of an oxidative, proinflammatory, and toxic environment. This review aimed to present the scientific evidence available so far regarding the use of ^{18}F -FDG PET/CT as an early biomarker of anthracycline-related cardiotoxicity. Thus, it discusses the physiological basis for its uptake, hypotheses to justify its increase in the myocardium affected by anthracyclines, importance of ^{18}F -FDG PET/CT findings for cardio-oncology, and primary challenges of incorporating this technique in standard clinical oncology practice.

Highlights

- CTX related to chemotherapy is an important cause of heart failure in surviving cancer patients;
- Cardiomyocytes may increase their glycolytic metabolism under significant stress. This phenomenon has been observed in both experimental and clinical studies;
- PET/CT is a powerful noninvasive diagnostic technique that provides both anatomical and metabolic information;
- ^{18}F -FDG is a glucose analog that is the most commonly used radiopharmaceutical in oncological PET/CT exams;
- The degree of myocardial ^{18}F -FDG uptake may be a promising marker of the cardiomyocyte changes that precede cardiac dysfunction in the CTX cascade.

Keywords Cardiotoxicity, ^{18}F -FDG PET/CT, Anthracyclines, Nuclear medicine, Early diagnosis, Cardio-oncology

*Correspondence:
Simone C. S. Brandão
simone.brandao@ufpe.br
Full list of author information is available at the end of the article



© The Author(s) 2023. **Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated in a credit line to the data.