



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

MAYARA LAÍS COELHO DOURADO

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

Recife
2019

MAYARA LAÍS COELHO DOURADO

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

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Área de concentração: Etiopatogenia, Diagnóstico e Tratamento de Doenças

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

Coorientador: Prof. Dr. Glauber Moreira Leitão

Recife

2019

D739a Dourado, Mayara Laís Coêlho
Avaliação do metabolismo glicolítico cardíaco antes e após
quimioterapia em pacientes com linfoma/ Mayara Laís Coêlho
Dourado. – 2019.
141 f.; il.

Orientadora: Simone Cristina Soares Brandão.
Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco,
Centro de Ciências da Saúde. Programa de pós-graduação em
Ciências da Saúde. Recife, 2019.
Inclui referências, apêndices e anexos.

1. Cardiotoxicidade. 2. Tratamento Farmacológico. 3. PET/CT
18FDG. I. Brandão, Simone Cristina Soares (orientadora). II. Título.

610 CDD (23.ed.) UFPE (CCS 2019 - 211)

MAYARA LAÍS COELHO DOURADO

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

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Aprovada em: 30 / 08 / 2019

BANCA EXAMINADORA

Prof^a. Dr^a. Simone Cristina Soares Brandão (Orientador)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof. Dr. Brivaldo Markman Filho (Examinador Interno)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof. Dr. Marcelo Dantas Tavares de Melo (Examinador Externo)
Universidade Federal da Paraíba

Prof. Dr. Felipe Alves Mourato (Examinador Externo)
Real Hospital Português

A Deus

Aos pacientes

A meus pais Mário e Silveta

A meus irmãos Mário Dourado Filho e Marclébio Dourado

A meus amigos e colegas de mestrado e de profissão

AGRADECIMENTOS

Agradeço, em primeiro lugar, a Deus, por me permitir trilhar minha carreira como médica geriatra e mestranda, e por me permitir compartilhar a vida e a medicina com pessoas tão queridas, competentes e especiais.

À minha orientadora Prof. Dra. Simone Brandão, pela competência, interesse e estímulo à elaboração e conclusão do meu projeto, depois de tantas dificuldades e frustrações.

Ao meu coorientador, Prof. Dr. Glauber Leitão, pela disponibilidade e ajuda, já desde minha residência de Geriatria em que foi meu preceptor.

Aos meus pais, por todo apoio e dedicação ao longo da minha jornada, sempre me incentivando e me mostrando os melhores caminhos a seguir.

Aos meus irmãos, exemplos de médicos e seres humanos, minha fonte de inspiração em todos os aspectos.

Aos preceptores de Clínica Médica e Geriatria, em quem tento me espelhar para cuidar dos pacientes.

Aos colegas de turma do mestrado 2017-2018 da PPG-CCS da UFPE, especialmente Nathália Alecrim e Christyanne Rodrigues, companheiras de aulas, trabalhos, conversas e desabafos.

A Dr. Antonio Carlos, pela disponibilidade em realizar os exames complementares (Ecocardiograma) em sua clínica particular, durante o meu projeto inicial.

A Dr. Paulo Almeida, Dr. Felipe Mourato e Dra. Renata Galvão por me receberem e me ajudarem com a coleta de dados no setor de Medicina Nuclear do Real Hospital Português.

RESUMO

O progresso do tratamento quimioterápico tem desencadeado um aumento da exposição de pacientes com câncer aos efeitos adversos da terapia oncológica, especialmente à cardiotoxicidade (CTX). Em virtude de suas complicações clínicas e de seu prognóstico, é recomendado o acompanhamento rigoroso dos pacientes sob quimioterapia, através de exame de imagem, para rastreio e diagnóstico de CTX. O exame padronizado atualmente é o ecocardiograma, entretanto ele baseia-se na queda da fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE), evento que geralmente ocorre de forma tardia, após extenso dano miocárdico. Estudos mais recentes têm ressaltado o papel do PET/CT ^{18}F FDG como uma ferramenta útil para o diagnóstico precoce de disfunção cardíaca, visto que ele avalia alterações metabólicas do miocárdio que podem refletir toxicidade induzida por quimioterapia. O objetivo deste estudo foi investigar alterações do metabolismo glicolítico cardíaco em pacientes com linfoma avaliados através de PET/CT ^{18}F FDG antes, durante e/ou após quimioterapia. Foram avaliados, retrospectivamente, 70 pacientes com linfoma que realizaram exame PET/CT ^{18}F FDG basal (antes da quimioterapia) e exame controle (após o seu início). Do total da amostra, 30 foram submetidos a exame basal e interim (durante a quimioterapia), e 66, a basal e final (logo após o término da quimioterapia). Foram medidos o SUV do coração (ventrículo esquerdo - VE), do fígado e da aorta em todos os exames. Verificou-se um aumento do SUV máximo de VE de $3,5 \pm 1,9$ para $5,6 \pm 4,0$ ($p < 0,05$) entre o exame basal e interim, e um aumento do SUV máximo de VE de $4,0 \pm 2,2$ para $6,1 \pm 4,2$ ($p < 0,001$) entre o exame basal e o final. Um aumento percentual do SUV máximo de VE $\geq 30\%$ ocorreu em mais da metade da amostra (57,6%). A elevação do SUV cardíaco durante e após quimioterapia foi acompanhada por um aumento dos valores das relações SUV Máximo de VE / SUV Máximo de Aorta e SUV Médio de VE / SUV Médio de Fígado. Em conclusão, o presente estudo mostrou um aumento do metabolismo glicolítico cardíaco em pacientes com linfoma, verificado através de PET/CT ^{18}F FDG durante e/ou após quimioterapia. A relevância deste estudo reside no fato de que essa alteração da captação miocárdica de ^{18}F FDG pode ser um indício precoce de CTX e, desta forma, estar relacionada a desfechos e prognóstico desfavoráveis.

Palavras-chave: Cardiotoxicidade. PET/CT ^{18}F FDG. Tratamento Farmacológico.

ABSTRACT

The progress of chemotherapeutic treatment has triggered an increase in the exposure of cancer patients to the adverse effects of cancer therapy, especially to cardiotoxicity (CTX). Due to its clinical complications and its prognosis, it is recommended the rigorous follow-up of patients undergoing chemotherapy, through imaging, for CTX screening and diagnosis. The standardized test is the echocardiogram, but it is based on the decrease of the left ventricular ejection fraction (LVEF), an event that usually occurs late after extensive myocardial damage. More recent studies have highlighted the role of ^{18}F FDG PET/CT as a useful tool for the early diagnosis of cardiac dysfunction, since it evaluates myocardial metabolic changes that may reflect chemotherapy-induced toxicity. The aim of this study was to investigate changes in cardiac glycolytic metabolism in patients with lymphoma evaluated through ^{18}F FDG PET/CT before, during and/or after chemotherapy. Seventy patients with lymphoma who underwent baseline ^{18}F FDG PET/CT (before chemotherapy) and control (after its onset) were evaluated retrospectively. Of the total of the sample, 30 underwent basal and interim examination (during chemotherapy), and 66, baseline and final (shortly after the end of chemotherapy). The SUV of the heart (left ventricle - LV), liver and aorta were measured in all exams. There was an increase in the maximum LV SUV of 3.5 ± 1.9 to 5.6 ± 4.0 ($p < 0.05$) between the baseline and interim examination and an increase in the maximum LV SUV of 4.0 ± 2.2 to 6.1 ± 4.2 ($p < 0.001$) between baseline and final examination. A percentage increase of LV $\geq 30\%$ maximum SUV occurred in more than half of the sample (57.6%). The raise of cardiac SUV during and after chemotherapy was accompanied by an increase in the values of the following rates: LV Maximum SUV / Aorta Maximum SUV and LV Mean SUV / Liver Mean SUV. In conclusion, the present study showed an increase in cardiac glycolytic metabolism in patients with lymphoma, verified by ^{18}F FDG PET/CT during and/or after chemotherapy. The relevance of this study lies in the fact that this change in myocardial uptake of ^{18}F FDG may be an early indication of CTX and, therefore, be related to unfavorable outcomes and prognosis.

Keywords: Cardiotoxicity. ^{18}F FDG PET/CT. Pharmacological Treatment.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Modelo Teórico-Explicativo do estudo	19
Figura 2 – Metabolismo Celular	36
Figura 3 – Estimulação da Glicólise pela Insulina e Isquemia	38
Figura 4 – Captação de ^{18}F -FDG pela célula tumoral	41
Figura 5 – Delineamento do estudo	49
Figura 6 – Fluxograma da seleção dos pacientes do estudo	52
Figura 7 – Classificação dos exames PET/CT ^{18}F FDG de acordo com a quimioterapia	53
Figura 8 – Caracterização da amostra quanto aos exames PET/CT ^{18}F FDG	53
Figura 9 – Local de captação do SUV em aorta descendente	62
Figura 10 – Local de captação do SUV em fígado	62
Figura 11 – Local de captação do SUV em coração	62
Figura 12 – SUV máximo de VE em PET Basal (2,52), PET Interim (2,73 – aumento percentual de 8,3% em relação ao basal) e PET Final (2,33 – redução percentual de 7,5% em relação ao basal)	84
Figura 13 – SUV máximo de VE em PET Basal (5,86), PET Interim (8,95 – aumento percentual de 52,73% em relação ao basal) e PET Final (9,67 – aumento percentual de 65,02% em relação ao basal)	85
Figura 14 – SUV máximo de VE em PET Basal (1,47), PET Interim (11,96 – aumento percentual de 713,6% em relação ao basal) e PET Final (4,43 – aumento percentual de 201,36% em relação ao basal)	86

LISTA DE GRÁFICOS

- Gráfico 1** – Comparação do SUV Máximo de VE, da relação SUV Máximo de VE / SUV Máximo de Aorta e da relação SUV Médio de VE / SUV Médio de Fígado, entre os exames Basal e Interim 70
- Gráfico 2** – Distribuição dos pacientes entre os Grupos de acordo com a variação de média do SUV Máximo de VE entre o PET Basal e Interim (Grupos $\geq 30\%$ e $< 30\%$) 72
- Gráfico 3** – Comparação da Relação SUV Máximo de VE / SUV Máximo de Aorta e da Relação SUV Médio de VE / SUV Médio de Fígado entre o PET Basal e o Interim no Grupo com aumento de SUV máximo de VE $\geq 30\%$ 75
- Gráfico 4** – Comparação da Relação SUV Máximo de VE / SUV Máximo de Aorta e da Relação SUV Médio de VE / SUV Médio de Fígado entre o PET Basal e o Interim no Grupo com aumento de SUV máximo de VE $< 30\%$ 76
- Gráfico 5** – Comparação da Relação SUV Máximo de VE / SUV Máximo de Aorta e da Relação SUV Médio de VE / SUV Médio de Fígado entre o PET Basal e o Final 78
- Gráfico 6** – Distribuição dos pacientes entre os Grupos de acordo com a variação da média do SUV máximo de VE entre o PET Basal e Final (Grupos $\geq 30\%$ e $< 30\%$) 79
- Gráfico 7** – Comparação da Relação SUV Máximo de VE / SUV Máximo de Aorta e da Relação SUV Médio de VE / SUV Médio de Fígado entre o PET Basal e o Final no Grupo com aumento de SUV máximo de VE $\geq 30\%$ 82
- Gráfico 8** – Comparação da Relação SUV Máximo de VE / SUV Máximo de Aorta e da Relação SUV Médio de VE / SUV Médio de Fígado entre o PET Basal e o Final no Grupo com aumento de SUV máximo de VE $< 30\%$ 83
- Gráfico 9** – Alteração de SUV máximo de VE durante e após quimioterapia - Correspondente à Figura 12 87
- Gráfico 10** – Alteração de SUV máximo de VE durante e após quimioterapia - Correspondente à Figura 13 88
- Gráfico 11** – Alteração de SUV máximo de VE durante e após quimioterapia - Correspondente à Figura 14 88

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Caracterização dos parâmetros relacionados aos exames PET/CT ¹⁸ FDG	129
Tabela 2 – Critérios PERCIST 2009	55
Tabela 3 – Características clínicas e sobre o tratamento dos pacientes do estudo	66
Tabela 4 – Comparação de médias de Peso, HGT, Dose, TA, SUV Máximo de VE entre PET Basal e PET Interim	69
Tabela 5 – Características descritivas da planilha Basal e Interim	70
Tabela 6 – Estatísticas descritivas das variáveis categóricas da planilha Basal e Interim	133
Tabela 7 – Comparação de características clínicas categóricas entre os grupos	73
Tabela 8 – Comparação de características clínicas numéricas entre os grupos	74
Tabela 9 – Comparação de características clínicas numéricas no Grupo $\geq 30\%$	74
Tabela 10 – Comparação de características clínicas numéricas no Grupo $< 30\%$...	75
Tabela 11 – Características descritivas das variáveis categóricas da Planilha Basal e Final	135
Tabela 12 – Comparação de médias de Peso, HGT, Dose, TA entre PET Basal e PET Final	77
Tabela 13 – Comparação de médias de SUV Máximo de VE e das Relações entre PET Basal e PET Final	78
Tabela 14 – Associação entre variáveis clínicas e grupos ($\geq 30\%$ / $< 30\%$)	80
Tabela 15 – Comparação de características clínicas numéricas entre os grupos ...	81
Tabela 16 – Comparação de características clínicas numéricas no Grupo $\geq 30\%$...	81
Tabela 17 – Comparação de características clínicas numéricas no Grupo $< 30\%$...	82

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABVD	Adriamicina (ou doxorubicina), bleomicina, vinblastina, dacarbazina
ACC/AHA	<i>American College of Cardiology/American Heart Association</i>
AMPK	Quinase ativada por adenosina monofosfato
ASCO	Sociedade Americana de Oncologia Clínica
ATP	Adenosina trifosfato
BEACOPP	Bleomicina, etoposide, adriamicina (ou doxorubicina), ciclofosfamida, oncovin (ou vincristina), procarbazina, prednisona
BNP	<i>Brain Natriuretic Peptide</i>
BRA	Bloqueador de Receptor da Angiotensina
CA	Câncer
CCS	Centro de Ciências da Saúde
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CMP	Cardiomiopatia
CoA	Coenzima A
CO ₂	Dióxido de Carbono
CT	<i>Computed Tomography</i>
CTX	Cardiotoxicidade
CTLA4	Antígeno 4 associado ao linfócito T citotóxico
DAC	Doença Arterial Coronariana
DA-EPOCH-R	Etoposide, prednisona, oncovin (ou vincristina), ciclofosfamida, doxorubicina, rituximabe (dose ajustada)
DCV	Doença Cardiovascular
DLP	Dislipidemia
DM	Diabetes <i>mellitus</i>
DNA	Ácido desoxirribonucléico
ECG	Eletrocardiograma
ERO	Espécie Reativa de Oxigênio
ESMO	Sociedade Européia de Oncologia
<i>et al.</i>	E outro

EUA	Estados Unidos da América
ECO2D	Ecocardiograma bidimensional
ECO3D	Ecocardiograma tridimensional
FATP	Proteína Transportadora de Ácidos Graxos
FDG	Fluordesoxiglicose
FEVE	Fração de Ejeção de Ventrículo Esquerdo
g	Gramas
GA	Glicólise aeróbica
GLUT	Transportador de Glicose
Gy	<i>Gray</i>
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HC	Hospital das Clínicas
HER-2	<i>Human Epidermal Growth Factor Receptor-type 2</i>
HGT	Hemogluoteste
H ₂ O	Monóxido de Di-hidrogênio
H6PD	Hexose-6-fosfato-desidrogenase
IAHF	<i>Index admission for heart failure</i>
IAM	Infarto Agudo do Miocárdio
IC	Insuficiência Cardíaca
IECA	Inibidor da Enzima de Conversão da Angiotensina
IGF	Fator de Crescimento semelhante a Insulina
¹²³ I-mIBG	¹²³ I-Metaiodobenzilguanidina
Kg	Quilogramas
kV	Quilovolts
LH	Linfoma de <i>Hodgkin</i>
m	Metros
MBq	Megabecquerel
mg	Miligrama
min.	Minutos
ml	Mililitro
m ²	Metro quadrado
MUGA	Angiografia Multigateada com Radionuclídeos
N	Número

nmol	Nanomol
NIAHF	<i>No index admission for heart failure</i>
NRG/erB	Neuregulina
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
PACS	<i>Picture Archiving and Communication System</i>
PDL1	Ligante de morte programada 1
PET/CT	Tomografia por Emissão de Pósitrons associada à Tomografia Computadorizada
PKB	Proteína quinase B
RCHOP	Rituximabe, ciclofosfamida, doxorrubicina, oncovin (ou vincristina), prednisona
RCOP	Rituximabe, ciclofosfamida, oncovin (ou vincristina), prednisona
RECIST	<i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>
RHP	Real Hospital Português
RMC	Ressonância Magnética Cardíaca
RNA	Ácido ribonucleico
RNM	Ressonância Nuclear Magnética
ROI	<i>Region of interest</i>
RT	Radioterapia
SUV	<i>Standard Uptake Value</i>
TA	Tempo de ativação
TCC	Tomografia Computadorizada Cardíaca
TKI	Inibidor de Tirosina-Kinase
TMGII	Taxa metabólica de glicose
Top2	Topoisomerase II
UFPE	Universidade Federal de Pernambuco
USA	<i>United States of America</i>
v.	Volume
VD	Ventrículo direito
VE	Ventrículo esquerdo
vs	<i>versus</i>

LISTA DE SÍMBOLOS

α	Alpha
β	Beta
%	Porcentagem

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	17
1.1	OBJETIVOS	20
1.1.1	Objetivo Geral	20
1.1.2	Objetivos Específicos	20
2	REFERENCIAL TEÓRICO	21
2.1	CÂNCER E DOENÇA CARDIOVASCULAR: FOCO DA CARDIO-ONCOLOGIA	21
2.2	CARDIOTOXICIDADE POR QUIMIOTERAPIA	23
2.3	FATORES DE RISCO PARA CARDIOTOXICIDADE	25
2.4	DEFINIÇÃO E CLASSIFICAÇÃO DE CARDIOTOXICIDADE	26
2.5	MONITORAMENTO E MÉTODOS DE IMAGEM	31
2.6	METABOLISMO CELULAR	36
2.7	PET/CT ¹⁸ FDG	40
2.8	CAPTAÇÃO MIOCÁRDICA DE ¹⁸ FDG	43
2.9	PET/CT ¹⁸ FDG E CARDIOTOXICIDADE	44
2.10	RELEVÂNCIA DO DIAGNÓSTICO PRECOCE DE CARDIOTOXICIDADE.....	46
3	MÉTODOS	49
3.1	DELINEAMENTO DO ESTUDO	49
3.2	LOCAL DE REALIZAÇÃO DO ESTUDO	50
3.3	POPULAÇÃO DO ESTUDO	50
3.3.1	Critérios de Inclusão	51
3.3.2	Critérios de Exclusão	51
3.4	DEFINIÇÃO DO TAMANHO AMOSTRAL	55
3.5	DEFINIÇÃO E CATEGORIZAÇÃO DE VARIÁVEIS	56
3.6	COLETA E AVALIAÇÃO DE DADOS	63
3.7	PROTOCOLO DE REALIZAÇÃO DO PET/CT ¹⁸ FDG.....	63
3.8	ANÁLISE ESTATÍSTICA	64
3.9	ASPECTOS ÉTICOS	65
4	RESULTADOS	66

5	DISCUSSÃO	89
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS	98
7	ARTIGO – CHEMOTHERAPY INCREASES MYOCARDIAL GLYCOLYTIC METABOLISM: EARLY SIGN OF CARDIOTOXICITY?	100
8	CONCLUSÃO	115
	REFERÊNCIAS	116
	APÊNDICE A – TABELA 1	129
	APÊNDICE B – FICHA DE COLETA DE DADOS	131
	APÊNDICE C - TABELA 6	133
	APÊNDICE D – TABELA 11	135
	ANEXO A - CARTA DE ANUÊNCIA	137
	ANEXO B – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP	138

1 INTRODUÇÃO

O cuidado oferecido aos pacientes com câncer tem evoluído progressivamente ao longo das últimas décadas. A combinação do diagnóstico precoce do câncer com o aumento do uso de tratamentos quimioterápicos efetivos tem diminuído a mortalidade relacionada ao câncer. Entretanto, esta terapêutica pode resultar em comorbidades a curto e longo prazo, particularmente complicações cardiovasculares, que podem impactar em qualidade de vida e sobrevida. É neste contexto que surge a Cardio-Oncologia, destinada à prevenção, ao diagnóstico e ao manejo de doenças cardiovasculares no paciente oncológico de uma forma multidisciplinar (HERRMANN, 2014; KAHANDA, 2019).

A cardiotoxicidade (CTX) induzida por quimioterapia e radioterapia abrange diversas formas de injúria ao sistema cardiovascular, principalmente ao miocárdio. E, desta maneira, pode manifestar-se através de inúmeras apresentações clínicas (FILHO, 2011; HERRMANN, 2016; JAIN, 2017; AWADALLA, 2018).

Recomenda-se que o rastreio e o diagnóstico de CTX sejam através de anamnese, exame clínico e exames de imagem. Embora o foco principal da pesquisa de toxicidade cardíaca relacionada à quimioterapia seja através da monitorização da fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE), o tratamento oncológico pode desencadear diversas outras formas de lesões cardiovasculares e não apenas a redução do desempenho ventricular esquerdo. Daí a importância do acompanhamento rigoroso e cauteloso dos pacientes com câncer durante e após tratamento oncológico (FILHO, 2011; KAHANDA, 2019).

Atualmente, é preconizada a realização de exame de imagem de forma periódica para avaliar e quantificar a função ventricular, a fim de detectar alteração ao longo do tratamento oncológico. O ecocardiograma transtorácico tem sido o exame mais recomendado em virtude da sua ampla disponibilidade nos serviços de saúde, do seu baixo custo e do seu caráter não invasivo (FILHO, 2011).

Entretanto, o diagnóstico de CTX baseado apenas na queda da FEVE ocorre de forma tardia, visto que a disfunção ventricular com impacto na FEVE só ocorre depois de expressiva injúria ao tecido miocárdico. Desta forma, a mensuração da FEVE tem sido considerada um marcador pouco sensível de CTX (CURIGLIANO, 2012; NEGISHI, 2017).

Como a insuficiência cardíaca (IC) causada pela exposição a quimioterápicos está associada a um dos piores prognósticos dentre as causas de cardiomiopatia (CMP), faz-se necessária a implementação de um exame de imagem mais sensível e confiável na detecção de CTX para ser aplicado na prática clínica (FELKER, 2000; BARROS-GOMES, 2016).

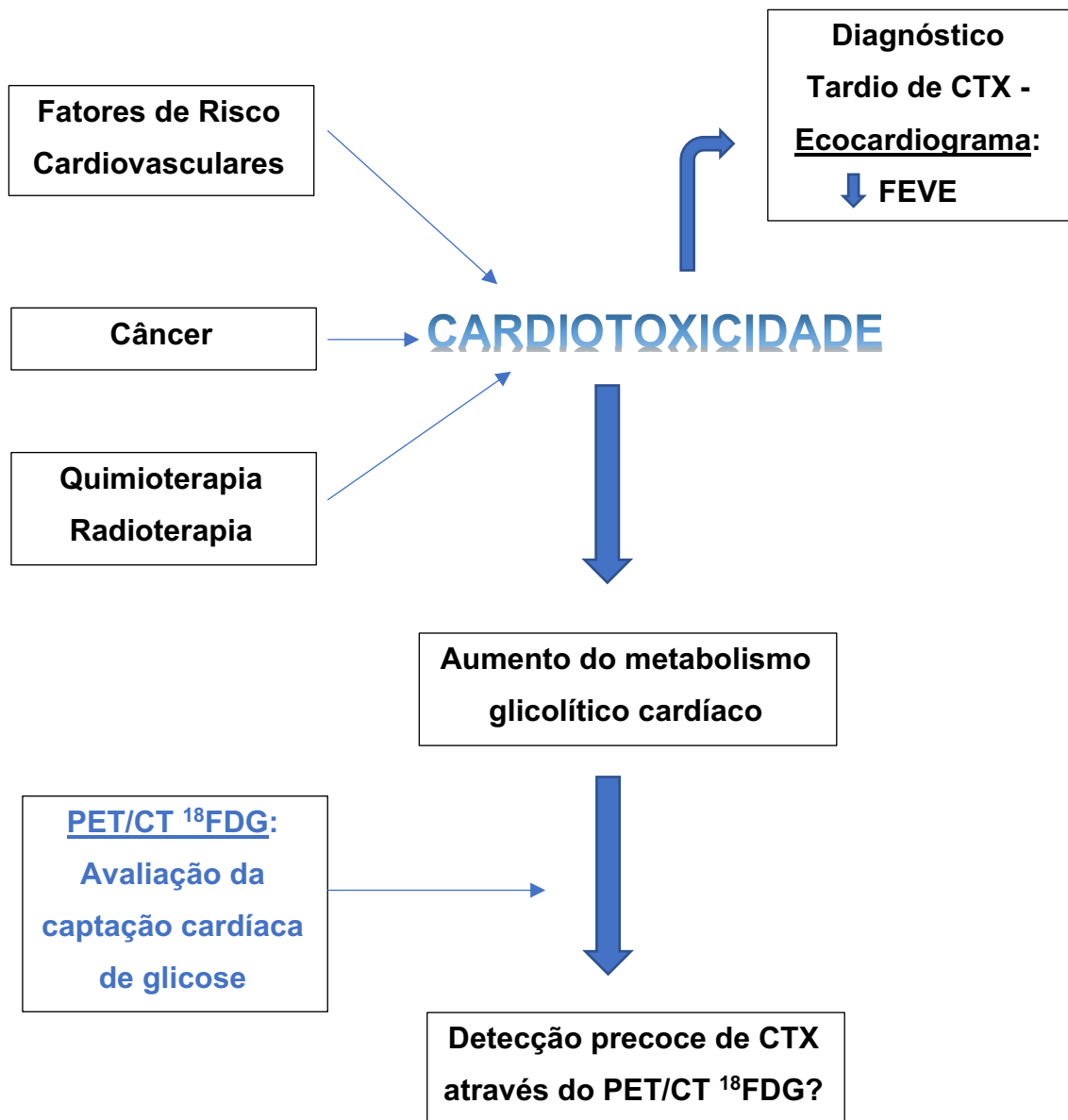
Apesar dos protocolos e diretrizes ressaltarem com destaque a importância do ecocardiograma para avaliação de CTX através da queda da FEVE, a imagem cardíaca pelas técnicas da medicina nuclear tem se mostrado promissora para identificar a doença subclínica neste contexto de CTX oncológica (KAHANDA, 2019).

A Tomografia por Emissão de Pósitrons associada à Tomografia Computadorizada (PET/CT) com a Fluordesoxiglicose marcada com Flúor-18 (^{18}F -FDG) tem sido 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 (SAROCCHI, 2018).

Entretanto, alguns estudos recentes têm ressaltado o potencial papel da PET/CT ^{18}F FDG na detecção precoce de lesão miocárdica por quimioterapia e radioterapia. Partindo do pressuposto de que a injúria miocárdica pelo tratamento oncológico induz aumento do metabolismo glicolítico, esta alteração metabólica pode ser detectada através da mensuração da captação cardíaca de ^{18}F FDG e, desta forma, ser considerada um marcador precoce de CTX (Figura 1) (AWADALLA, 2018; SAROCCHI, 2018; KIM, 2019).

Diante disso, o emprego da PET/CT ^{18}F FDG parece ser promissor, pois, ao mesmo tempo em que auxilia no manejo do câncer, também poderá ser utilizado para diagnóstico precoce de CTX.

Figura 1 – Modelo Teórico-Explicativo do estudo.



FONTE: O próprio autor.

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 Objetivo Geral

- Avaliar alteração do metabolismo glicolítico cardíaco em pacientes com linfoma, através de PET/CT ^{18}F FDG realizado antes, durante e/ou após quimioterapia.

1.1.2 Objetivos Específicos

- Descrever as características clínicas de pacientes com linfoma submetidos a exame PET/CT ^{18}F FDG antes, durante e/ou após quimioterapia;
- Mensurar o SUV médio e máximo do coração, do fígado e da aorta;
- Comparar o SUV máximo de ventrículo esquerdo (VE) entre o PET/CT ^{18}F FDG Basal e o Controle (Interim e/ou Final);
- Identificar preditores clínicos e fatores de risco cardiovasculares possivelmente relacionados à alteração do SUV máximo cardíaco após quimioterapia;
- Calcular as relações SUV Máximo de VE / SUV Máximo de Aorta e SUV Médio de VE / SUV Médio de Fígado;
- Comparar os valores das relações SUV Máximo de VE / SUV Máximo de Aorta e SUV Médio de VE / SUV Médio de Fígado entre o exame Basal e o Controle (Interim e/ou Final);
- Identificar os parâmetros do protocolo de realização de cada exame PET/CT ^{18}F FDG: peso, hemoglicoteste, tempo de ativação, dose administrada do ^{18}F FDG;
- Comparar os protocolos de realização do exame Basal e do exame Controle (Interim e/ou Final).

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 CÂNCER E DOENÇA CARDIOVASCULAR: FOCO DA CARDIO-ONCOLOGIA

A doença cardiovascular (DCV) e o câncer constituem as duas principais causas de morte no mundo. O câncer representa a maior taxa de mortalidade em adultos até 74 anos de idade, enquanto a DCV assume a posição de maior causa de mortes nos indivíduos acima desta idade (MOZAFFARIAN, 2015; KOUNIS, 2016).

As taxas de mortalidade por câncer encontram-se em declínio progressivo ao longo dos últimos 30 anos, em virtude de estratégias de detecção precoce, melhoria da abordagem cirúrgica terapêutica e avanços no tratamento quimioterápico (CURIGLIANO, 2016). Estes recentes avanços tecnológicos no diagnóstico e no tratamento do câncer têm resultado no aumento progressivo de sobreviventes de câncer (AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY, 2015; ARMENIAN, 2017).

Estatísticas norte-americanas evidenciam que avanços tecnológicos para diagnóstico e tratamento de câncer têm resultado no aumento de cura e sobrevida destes pacientes. Em 2014, o número de sobreviventes com câncer nos Estados Unidos da América (EUA) chegou a 14,5 milhões, valor que está estimado para alcançar 19 milhões ao longo dos próximos 10 anos (JAIN, 2017).

Este progresso do tratamento quimioterápico, ao mesmo tempo em que proporciona aumento de sobrevida, resulta em maior exposição a diversos outros fatores de risco cardiovasculares, bem como a quimioterápicos com potencial de CTX (FILHO, 2011).

A DCV representa, atualmente, a segunda maior causa de morbidade e mortalidade a longo prazo entre sobreviventes com câncer (CURIGLIANO, 2016). Muitos pacientes com câncer podem ter doença cardíaca clínica ou subclínica na época do diagnóstico da neoplasia, situação esta que pode progredir mais rapidamente durante e após o tratamento (GIZA, 2017).

Portanto, tem sido verificada uma sobreposição na prevalência de DCV e neoplasias. Pacientes com DCV preexistentes são submetidos a tratamento cardiotóxico, adicionando um maior nível de complexidade, bem como pacientes sem doenças prévias cardíacas que passam por este tipo de terapêutica, estão sob risco de desenvolver toxicidade cardiovascular (HERRMANN, 2014).

Em um estudo de revisão com mulheres sobreviventes de câncer de mama nos EUA, verificou-se que estas pacientes estiveram sob risco aumentado de morte por DCV, excedendo o risco de morte causado pelo câncer inicial ou recorrente (CURIGLIANO, 2016).

Além do tratamento quimioterápico, o câncer, por si só, pode ser considerado como fator de risco para DCV. Acredita-se que a associação entre DCV e câncer resulta de fatores de risco cardiovasculares compartilhados, tais como avanço de idade, tabagismo, obesidade, hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes *mellitus* (DM), dislipidemia e falta de atividade física. Estes fatores de risco e comorbidades cardíacas podem aumentar a mortalidade cardíaca tanto a curto como a longo prazo (GIZA, 2017).

Além dos fatores de risco comuns, um estado inflamatório aumentado é indispensável para a patogênese e progressão do câncer e da DCV. As células cancerosas podem produzir várias citocinas e quimiocinas pro-inflamatórias, que promovem o dano endotelial e aumentam a permeabilidade microvascular e a dispersão de fatores procoagulantes para o espaço extravascular. Este processo inflamatório é acompanhado por elevada taxa de invasão de partículas de colesterol lipoproteína de baixa densidade na íntima vascular, formando placas. Isto configura um efeito proaterosclerótico, o qual, em adição ao estado protrombótico do câncer, aumenta o risco de doença arterial coronariana (DAC) em pacientes com câncer (GIZA, 2017).

Diante desta complexa interação entre o câncer e o sistema cardiovascular do paciente oncológico, faz-se necessário um planejamento cuidadoso do tratamento quimioterápico destes pacientes, através do monitoramento, da detecção precoce, da prevenção e do tratamento de CTX (JAIN, 2017).

O acompanhamento cardiovascular de pacientes com câncer tem surgido como uma nova disciplina na medicina clínica, tendo em vista os recentes avanços no tratamento do câncer, bem como as complicações cardiovasculares em decorrência dele. O reconhecimento precoce destes efeitos adversos é essencial para a continuidade do tratamento antineoplásico (KY, 2013).

A importância clínica do desenvolvimento da CTX associada ao uso de quimioterápicos tem levado ao desenvolvimento da Cardio-Oncologia, uma abordagem interdisciplinar que objetiva uma melhor atuação na detecção, no

tratamento e na prevenção de efeitos cardiovasculares indesejados nos pacientes submetidos a este tipo de tratamento (KOUNIS, 2016).

2.2 CARDIOTOXICIDADE POR QUIMIOTERAPIA

A CTX relacionada à terapia oncológica é um termo amplo que inclui qualquer dano cardíaco estrutural ou funcional decorrente do câncer, da quimioterapia e da radioterapia. A injúria cardíaca envolve, mais comumente, o miocárdio, desencadeando a insuficiência cardíaca (IC), porém também acomete pericárdio, valvas, artérias coronárias, progredindo para doença pericárdica, valvopatia e DAC (AWADALLA, 2018).

O câncer pode afetar o sistema cardiovascular de múltiplas formas. Seja de forma mecânica, através dos raros casos de tumores primários do coração e dos tumores metastáticos que invadem e comprimem o coração, o pericárdio e os grandes vasos; seja de forma imunológica, através do depósito de imunoglobulinas, ou hematológica, através da alteração da cascata de coagulação com hipercoagulabilidade e eventos tromboembólicos, seja através da toxicidade cardiovascular direta pelo tratamento antineoplásico (JAIN, 2017).

A toxicidade vascular, diretamente relacionada à terapia oncológica, pode manifestar-se através de HAS, hipertensão pulmonar, dor torácica típica e atípica, síndrome coronariana, síndrome do balonamento apical (*Takotsubo*), claudicação e isquemia de membros, bem como eventos cerebrovasculares (HERRMANN, 2016).

A IC, que se apresenta durante ou após o tratamento quimioterápico, é uma das principais complicações que impactam em sobrevida e qualidade de vida. A IC é descrita como uma síndrome clínica progressiva, que se inicia com os fatores de risco já bem estabelecidos (estágio A) e que se perpetua após alterações estruturais do coração. A manifestação inicial pode ser disfunção cardíaca assintomática (estágio B), que precede os sinais e sintomas clínicos (estágios C e D) (YANCY, 2013; ARMENIAN, 2017).

Embora as modalidades de tratamento para o câncer estejam se tornando cada vez mais eficientes e sofisticadas ao longo do tempo, a CTX continua sendo uma complicação decorrente de vários tratamentos quimioterápicos (KAHANDA, 2019).

Diversos agentes quimioterápicos, tais como antraciclinas (doxorrubicina, daunorrubicina, epirrubicina, idarrubicina), trastuzumabe, ciclofosfamida, agentes antimetabólitos (capecitabina, fluorouracil), agentes antimicrotúbulos (paclitaxel, docetaxel), inibidores de tirosina-quinase (TKI) (sorafenibe, erlotinibe, sunitinibe), anticorpos monoclonais (bevacizumabe), alcaloides da vinca (vincristina, vinorelbina) e inibidores de angiogênese estão associados a um aumento no risco de mortalidade e morbidade cardiovascular (FILHO, 2011; GIZA, 2017; JAIN, 2017). Mesmo as mais novas medicações antineoplásicas, como interferon e TKI, também estão implicadas no desenvolvimento de efeitos cardiovasculares, apesar de menos frequentes quando comparados com às antraciclinas, por exemplo (HERRMANN, 2014).

Levando em consideração o espectro dos efeitos cardiovasculares, a distinção pode ser feita entre aqueles agentes que afetam primariamente a função cardíaca (como antraciclinas e trastuzumabe), a função vascular (como capecitabina e fluorouracil) ou ambos (como sunitinibe e bevacizumabe). Além da quimioterapia, a radioterapia também leva a injúrias no miocárdio, no sistema valvular, no pericárdio e nos vasos coronarianos (HERRMANN, 2014).

Nos últimos anos, as células B do sistema imunológico têm sido associadas ao processo de aterogênese, embora a presença destas seja escassa no interior das placas ateroscleróticas. Suas principais funções são a formação de anticorpos, a apresentação de antígeno, a estimulação de células T, bem como a produção de citocinas. Estas células são subdivididas em B1 (consideradas ateroprotetoras) e B2, cuja depleção está vinculada a uma redução do processo aterosclerótico. Estratégias depletoras de células B têm sido amplamente utilizadas para o tratamento de câncer e da autoimunidade, como o rituximabe, e, portanto, podem estar vinculadas ao surgimento e à progressão de DCV (PORSCH, 2019).

Alguns tipos celulares, incluindo células apresentadores de antígenos e células tumorais, expressam os ligantes inibidores de células T, que são utilizados como alvo de terapias mais recentes contra o câncer. As terapias imunológicas aprovadas neste contexto oncológico têm como alvo o PDL1 (ligante de morte programada 1) - nivolumabe, pembrolizumabe, atezolizumabe, durvalumabe, avelumabe - e o CTLA4 (Antígeno 4 associado ao linfócito T citotóxico) - ipilimumabe. Já tem sido descritos efeitos adversos cardiovasculares com estas medicações, principalmente efeitos proateroscleróticos via células T e, indiretamente, via células B (PORSCH, 2019).

2.3 FATORES DE RISCO PARA CARDIOTOXICIDADE

A incidência de CTX varia amplamente de acordo com a classe de quimioterápicos e a intensidade do tratamento. Outros fatores que contribuem para o desenvolvimento de CTX são a dose da droga administrada durante cada sessão, a dose cumulativa, a via de administração, a combinação de drogas aplicadas e o intervalo de administração. Além disso, a idade do paciente, fatores de risco cardiovasculares e DCVs preexistentes também podem predispor o indivíduo à CTX (GIZA, 2017).

Estudos retrospectivos sugerem que fatores de risco cardiovasculares, tais como história de HAS, DM ou DAC conhecida, também aumentam o risco de desenvolvimento de CTX por antraciclinas (ACCORDINO, 2014).

Além da dose administrada, das comorbidades cardiovasculares, do sexo feminino, da associação com radioterapia, outros fatores são suspeitos em aumentar o risco de CTX tais como suplementação de ferro, mutações genéticas do metabolismo do ferro e sobrecarga de ferro decorrente de múltiplas transfusões (JAIN, 2017).

Diretriz publicada pela Sociedade Americana de Oncologia Clínica (ASCO), em 2017, lista os principais fatores de risco para desenvolvimento de disfunção cardíaca. Tratamento que inclui alta dose de antraciclina (doxorubicina ≥ 250 mg/m², epirubicina ≥ 600 mg/m²) ou alta dose de radioterapia (≥ 30 Gy) sobre a área cardíaca ou uso de baixa dose de antraciclina (doxorubicina < 250 mg/m², epirubicina < 600 mg/m²) em combinação com radioterapia (< 30 Gy) constituem fatores de risco. Também está sob risco de disfunção cardíaca aquele paciente em tratamento com baixa dose de antraciclina ou trastuzumabe associado a um dos seguintes itens: múltiplos fatores de risco cardiovasculares - dois ou mais destes: tabagismo, HAS, DM, dislipidemia e obesidade - (durante ou após quimioterapia), idade ≥ 60 anos, função cardíaca comprometida (alteração de fração de ejeção ventricular esquerda - FEVE), história de infarto agudo do miocárdio (IAM), doença valvular moderada a grave. A terapia sequencial de antraciclina em dose baixa com trastuzumabe também é considerada fator de risco (ARMENIAN, 2017).

Além da quimioterapia, a radioterapia torácica também tem sido relacionada à CTX, que pode se manifestar de diversas formas, como: pericardite, cardiomiopatia

(CMP), DAC e distúrbio de condução cardíaca. Estes danos cardíacos podem ocorrer durante e logo após a radioterapia ou de forma mais tardia após a exposição (SCHULTZ-HECTOR, 2007; GIZA, 2017).

Com o uso da radioterapia como um dos pilares do tratamento do câncer, sequela cardíaca decorrente do seu uso tem se tornado importante e, portanto, deve fazer parte do acompanhamento oncológico. O risco de doença cardíaca parece ter relação linear com a dose da radiação utilizada (LO, 2017).

A principal forma de manifestação de toxicidade cardíaca pela radioterapia é a DAC, cuja fisiopatologia está relacionada a dano do endotélio das artérias coronárias (GIZA, 2017). O risco e a gravidade da CTX estão relacionados à dose de radioterapia administrada, à idade mais jovem durante a irradiação e à presença de fatores de risco cardiovasculares preexistentes (DARBY, 2010; GIZA, 2017).

2.4 DEFINIÇÃO E CLASSIFICAÇÃO DE CARDIOTOXICIDADE

A CTX por quimioterápicos pode se apresentar de forma aguda, subaguda ou crônica. A forma aguda ou subaguda geralmente é observada desde o início da quimioterapia até 14 dias após o seu término, incluindo as seguintes manifestações: alterações na repolarização ventricular, alterações no intervalo Q-T, arritmias supraventriculares e ventriculares, síndromes coronarianas, pericardite e miocardite. A forma crônica pode ocorrer dentro de um ano após o término da quimioterapia ou até mesmo depois. A manifestação mais típica desta fase é a disfunção ventricular sistólica ou diastólica, que pode comprometer a evolução do paciente em tratamento, levando desde a IC até a morte cardiovascular (FILHO, 2011).

Nas últimas duas décadas, as definições de CTX dos ensaios clínicos de oncologia são baseadas nas medidas da FEVE. Uma das mais acuradas definições de CTX é a formulada pelo Comitê de Revisão e Avaliação dos Estudos Clínicos de Trastuzumabe: redução na FEVE, em comparação com o basal, de pelo menos 5% até menos de 55%, com sinais ou sintomas de IC concomitantes, ou redução na FEVE na faixa de pelo menos 10% até menos de 55%, sem sinais ou sintomas concomitantes (FILHO, 2011). Recentes definições para CTX tem variado e incluem uma maior alteração na FEVE para um valor abaixo do limite inferior da normalidade ou $FEVE < 53\%$ (CURIGLIANO, 2012; THAVENDIRANATHAN, 2014). Outro ponto de

corte também bastante utilizado em estudos é a redução da FEVE em mais de 10% para abaixo de 53% (PLANA, 2014).

A CTX pode ser classificada de acordo com o tipo de alteração histopatológica e com a evolução clínica dos pacientes acometidos (FILHO, 2011).

Cardiotoxicidade tipo I, geralmente desencadeada pelo uso das antraciclinas (doxorubicina, daunorrubicina, epirubicina, idarrubicina, mitoxantrona) e da ciclofosfamida, caracteriza-se por dano permanente miocárdico devido a apoptose dos miócitos e fibrose. Este tipo de disfunção ocorre em 5 a 25% dos casos, já se inicia nas primeiras doses da quimioterapia, está relacionada à dose cumulativa e geralmente é irreversível (FILHO, 2011).

A incidência de IC por antraciclina tem relação com a dose cumulativa prescrita, e tem sido estimada em 2% com dose de 200mg/m², 5% com 400mg/m², 16% com 500mg/m² e 26% com 550mg/m² (REDDY, 2017). Há relatos prévios de risco de CTX de 65% numa dose de 550mg/m² (SHAN, 1996; KAHANDA, 2019).

As antraciclinas são consideradas o tratamento de primeira linha para diversas neoplasias, incluindo câncer de mama, câncer hematológico e sarcoma. Elas são utilizadas em mais de 50% dos regimes terapêuticos para estas neoplasias e são as drogas quimioterápicas mais comumente associadas à CTX dose-dependente irreversível (REDDY, 2017).

A CTX antraciclina-mediada tem sido amplamente estudada e foi primeiramente descrita em 1971 com 67 pacientes tratados com adriamicina (ou doxorubicina) para uma variedade de tumores (MIDDLEMAN, 1971; GROARKE, 2015). O efeito cardiotóxico desta classe envolve prejuízo dos mecanismos de reparo e de homeostase após exposição a drogas quimioterápicas. Dentre as vias implicadas neste processo, produção de espécies reativas de oxigênio (ERO) e formação de complexos de ferro estão envolvidas, resultando em dano intracelular (GIZA, 2017).

O alvo celular da doxorubicina é a topoisomerase II (Top2). Existem duas enzimas Top2: Top2 α , marcador de proliferação celular, e Top2 β (ZHANG, 2012). A topoisomerase 2 β (Top2 β) é necessária para que a antraciclina induza quebra da dupla hélice do DNA e alterações no transcriptoma, levando a disfunção mitocondrial e produção de ERO (GIZA, 2017). A doxorubicina se liga tanto ao DNA como à Top2 formando o complexo de clivagem Top2-doxorubicina-DNA, o qual será responsável pela morte celular (ZHANG, 2012).

As antraciclinas inibem a síntese de DNA e RNA intercalando os pares de bases e inibindo a atividade da topoisomerase II, a qual previne o reparo do DNA. Lesão oxidativa pelos radicais livres, peroxidação dos lipídeos da membrana, alteração do transporte do cálcio pelo retículo sarcoplasmático e prejuízo à síntese proteica também contribuem para a CTX induzida por antraciclinas (JAIN, 2017).

Desta forma, as antraciclinas resultam em dano miocelular cumulativo, perda de miócitos devido à apoptose e à necrose, remodelamento, dilatação de ventrículo esquerdo (VE), alteração de contratilidade e IC (JAIN, 2017).

A ocorrência de CMP induzida pela doxorrubicina já foi previamente confirmada através de análise histológica e de dosagem de fator natriurético atrial, bem como correlacionada com a dose cumulativa do quimioterápico (BENNINK, 2004).

A CTX por antraciclinas é categorizada como aguda e crônica. Cardiotoxicidade aguda ocorre durante ou logo após o início da quimioterapia. Geralmente é transitória e autolimitada, caracterizando-se por miopericardite, alterações de repolarização inespecíficas visualizadas ao eletrocardiograma (ECG), arritmias, elevação de troponinas e disfunção transitória de VE. Habitualmente, estas alterações revertem espontaneamente apenas com terapia de suporte (JAIN, 2017).

A CTX crônica é a mais comum e mais relevante forma de lesão por antraciclinas. Compreende disfunção sistólica de VE, a qual é insidiosa e assintomática inicialmente, podendo progredir para CMP dilatada e consequente IC, geralmente irreversível. Este tipo de CTX pode se desenvolver no primeiro ano após o término da quimioterapia (início precoce), sendo mais comum, ou após este período (início tardio). A dose total cumulativa é o mais importante determinante de CTX por antraciclinas (JAIN, 2017).

Cardinale *et al.* descreveram uma incidência de 9% de CTX entre 2625 pacientes tratados com antraciclinas, avaliada pela queda de FEVE durante um período de acompanhamento de 5,2 anos. A CTX, definida neste estudo como redução de FEVE em >10% para um valor final <50%, ocorreu predominantemente no primeiro ano após a quimioterapia (98% dos casos). Recuperação parcial da FEVE ocorreu em 71% dos casos e recuperação completa, em 11% dos casos, após terapia isolada de enalapril ou combinada de enalapril com β -bloqueador (CARDINALE, 2015; GROARKE, 2015).

Disfunção subclínica e assintomática de VE geralmente precede o quadro de IC. A interrupção do tratamento com antraciclinas no início da fase de disfunção

miocárdica assintomática pode prevenir sua progressão para IC. É baseado nisto que atuam as estratégias de prevenção de IC, almejando a detecção precoce de CTX (JAIN, 2017).

Estudo de coorte prospectivo objetivou analisar causas de mortalidade em pacientes sob uso de antraciclinas, de 2009 a 2014. Foram acompanhados 1204 pacientes, com média de idade de 58 anos, durante 32 meses em média. CTX acometeu 10,2% da amostra (n=123), sendo de maior incidência no primeiro ano após início da quimioterapia, e hospitalização por IC foi necessária em 19 pacientes (15,4% dos pacientes acometidos por CTX). A taxa de mortalidade foi maior no grupo com CTX (49% vs 37%, com significância estatística). Além disso, apenas 16,3% dos pacientes recuperaram totalmente a FEVE pós término de quimioterapia; e 54,4% não recuperaram (KHAN, 2017).

As antraciclinas são o ponto chave para o tratamento de diversas neoplasias. O Linfoma de *Hodgkin* (LH) é um dos protótipos de câncer curável após esquemas terapêuticos baseados em antraciclinas, com taxas de sobrevida em 10 anos ultrapassando 80%. Desta forma, o número de sobreviventes a longo prazo cresce a cada ano (VAN NIMWEGAN, 2015; SAROCCHI, 2018).

Cardiotoxicidade tipo II é marcada pela escassez de anormalidades estruturais e pela sua potencial reversibilidade após suspensão da terapia, resultando em melhor prognóstico. Sua ocorrência está associada ao uso do trastuzumabe, o qual pode causar disfunção ventricular em até 28% dos casos (FILHO, 2011).

Trastuzumabe é um anticorpo monoclonal humano direcionado contra o domínio extracelular do receptor HER-2, o qual está relacionado a proliferação celular e angiogênese (SERRANO, 2012; GUPTA, 2014). O mecanismo fisiopatológico chave de CTX tipo II é a interferência com as vias sinalizadoras reguladas pelo HER-2/ErbB2 dos cardiomiócitos (HERRMANN, 2014). O bloqueio do HER-2 nos cardiomiócitos pode levar à superprodução de ERO e, ao longo do tempo, o acúmulo progressivo destes radicais causa dano celular e apoptose, levando ao desenvolvimento de disfunção cardíaca. Como resultado da redução de cardiomiócitos, pode ocorrer redução da FEVE e, conseqüentemente, IC congestiva (TANG, 2017). Isto explica porque a incidência de CTX é mais elevada quando o trastuzumabe é administrado com uma relação temporal próxima das antraciclinas (HERRMANN, 2014).

Estudo retrospectivo sobre CTX induzida por antraciclinas e/ou trastuzumabe avaliou 216 pacientes pela medição da FEVE. Redução significativa da FEVE foi

verificada em 27 pacientes (12,5% da amostra), após uma média de 202 dias, e esteve relacionada à presença de HAS, dislipidemia ou DAC, e ao uso concomitante de antraciclina e trastuzumabe. Recuperação da FEVE ocorreu em menos da metade dos pacientes: 12 dos 27 pacientes (44%), sendo, em cinco deles, recuperação completa e sete deles, parcial (HAMIRANI, 2016).

O acometimento por IC foi estudado por Clark, *et al.* em 15987 pacientes que utilizaram quimioterapia para câncer de mama ou hematológico. Admissão hospitalar por IC foi diagnosticada em 1062 pacientes (6,6%), sendo 47% dos casos no primeiro ano após o diagnóstico do câncer e 70%, nos primeiros três anos. O grupo de pacientes com IC apresentava uma idade média mais elevada que o grupo não-IC (67 vs 54 anos) e uma maior proporção de homens e de portadores de neoplasia hematológica. Além disso, os pacientes com IC apresentaram risco de mortalidade mais elevado que o grupo não-IC (CLARK, 2016).

Esta mesma amostra de pacientes foi avaliada quanto às características dos pacientes que faleceram por IC após diagnóstico de câncer e tratamento quimioterápico. Dos 4894 pacientes que faleceram (30,6% da coorte), 734 morreram por causas relacionadas a IC (15%) e, destes, 279 (38%) já tinham apresentado uma admissão prévia por IC (grupo IAHF). A taxa de mortalidade relacionada a IC não foi diferente entre o grupo IAHF e o grupo NIAHF (sem admissão prévia por IC). Porém, a mortalidade do grupo IAHF ocorreu no primeiro ano logo após a admissão índice por IC (71% dos casos) (VERSACE, 2016).

A IC relacionada ao uso de antraciclina ou trastuzumabe está associada a piores desfechos quando comparado ao prognóstico decorrente do acometimento por diversos tipos de câncer (FELKER, 2000; ALVAREZ, 2017).

Estratégias têm sido sugeridas para prevenção da CTX, em virtude de seu prognóstico e de suas complicações. Algumas destas medidas preventivas incluem: limitar a dose administrada das antraciclina, embora não haja evidência de dose terapêutica segura, aumentar o tempo de infusão intravenosa das antraciclina, bem como utilizar alguns dos seus análogos menos cardiotoxicos. Outras formas de prevenção incluem a administração de N-acetilcisteína, L-carnitina ou dexrazoxane, sendo esta última medicação uma das mais promissoras (KREMER, 2015).

2.5 MONITORAMENTO E MÉTODOS DE IMAGEM

A avaliação adequada das complicações do sistema cardiovascular relacionadas ao tratamento do câncer requer exames de imagem para seu correto diagnóstico e monitoramento (MAHABADI, 2018).

O rastreio e diagnóstico de CTX vem evoluindo ao longo do tempo. Inicialmente, após a descoberta das antraciclinas em 1960, a detecção de CTX baseava-se na presença de sintomas de IC, ou seja, de forma muito tardia. Após a década de 80, seu diagnóstico passou a ser baseado na medição da FEVE por exame de imagem, associado a presença de sintomas. Após três décadas utilizando este protocolo, diversos grupos científicos passaram a questionar suas limitações, em virtude de sua baixa sensibilidade para detecção precoce de CTX (NEGISHI, 2017).

A relevância do diagnóstico precoce de CTX baseia-se em duas premissas importantes: há disponibilidade de várias formas efetivas de tratamento para CTX quando diagnosticada precocemente e a implementação tardia destas medidas protetoras pode não favorecer bons resultados (CARDINALE, 2010; KALAM, 2013).

Todo paciente oncológico que será submetido à quimioterapia cardiotóxica deve ser avaliado antes do início do tratamento objetivando diagnosticar comprometimento cardíaco para evitar piora na qualidade de vida e aumento do risco de mortalidade cardiovascular. Além de anamnese e exame físico em busca de sinais e sintomas de disfunção cardíaca, é indicado realização de ECG e avaliação e quantificação da função ventricular por métodos de imagem (FILHO, 2011).

Diversos estudos ressaltam a importância de imagens cardíacas seriadas para avaliar CTX em pacientes sob uso de quimioterapia (KAHANDA, 2019). Existem dois agentes particularmente envolvidos com CTX e para os quais recomenda-se o monitoramento da função ventricular esquerda: antraciclinas e trastuzumabe (ALVAREZ, 2017).

Portanto, é necessário um monitoramento cardiológico destes pacientes sob uso de quimioterápicos cardiotóxicos, a fim de que seja identificada qualquer lesão funcional global incipiente do coração. Diversas diretrizes internacionais recomendam a avaliação da FEVE em diferentes momentos do tratamento: antes do início da terapia, depois da administração de metade da dose total cumulativa ou após doses específicas de antraciclinas ou equivalentes, bem como após cada ciclo subsequente de quimioterapia (FILHO, 2011). Suspensão do tratamento pode ser indicada quando

há redução da FEVE maior que 10% e/ou redução para valores absolutos menores que 50%. A desvantagem desta estratégia é que o diagnóstico de CTX se estabelece apenas quando a lesão já está estabelecida, sendo, na sua maior parte, irreversível (FILHO, 2011). A redução da FEVE é frequentemente um fenômeno tardio, podendo não haver recuperação da função sistólica em até 58% dos pacientes a despeito de intervenção (THAVENDIRANATHAN, 2014).

Tendo em vista a problemática acerca da CTX por quimioterápicos, serão descritos, a seguir, os métodos de imagem para rastreamento desta entidade e a recomendação atual pelos protocolos em vigência.

O ecocardiograma possibilita a medição da FEVE e tem sido a opção mais recomendada em virtude do fácil acesso, do seu baixo custo e do seu caráter não invasivo (FILHO, 2011). Além de ser amplamente disponível, não utiliza radiação ionizante (ALVAREZ, 2017).

Porém, a medição da FEVE é uma ferramenta relativamente insensível para detectar CTX em um estágio precoce. Isto acontece porque nenhuma alteração considerável na FEVE é detectada até que uma quantidade expressiva de dano miocárdico já tenha ocorrido, tornando-se perceptível após esgotamento dos mecanismos compensatórios. Além disso, a avaliação da FEVE apresenta algumas dificuldades relacionadas à qualidade da imagem, à geometria do VE e à capacitação do avaliador (CURIGLIANO, 2012).

A qualidade da imagem do ecocardiograma é dependente da obtenção de uma janela acústica adequada. A variabilidade da FEVE medida pelo ecocardiograma bidimensional (ECO2D) varia de 5 a 10%, o que poderia afetar a detecção da queda da FEVE em exames consecutivos. Consenso da Sociedade Americana de Ecocardiografia e Associação Europeia de Imagem Cardiovascular preconizam o emprego rotineiro do ecocardiograma bidimensional para acompanhamento da FEVE (ALVAREZ, 2017).

A FEVE tem sido considerada um marcador pouco sensível para CTX em virtude de três razões: a existência de habilidade contrátil miocárdica para compensar insultos sofridos sem alterar seu desempenho, a variabilidade inerente da FEVE e a dependência de fatores externos como pré-carga e pós-carga (NEGISHI, 2017).

Apesar do ECO2D ser, historicamente, a ferramenta mais utilizada para diagnosticar CTX, tal método não é capaz de prever falência cardíaca futura nem é considerado ideal para a detecção precoce de CTX (TANG, 2017).

Diversos biomarcadores têm sido propostos para detecção precoce de CTX, destacando-se a troponina, resultante do dano miocárdico, e o *Brain Natriuretic Peptide* (BNP), reflexo do aumento da pressão em VE e do estresse sobre a parede. A troponina, sabidamente, é uma ferramenta preditora de toxicidade cardíaca precoce e tardia (PLANA, 2018). Por isso, a Sociedade Europeia de Oncologia (ESMO) incorporou a medição da troponina como uma ferramenta viável no acompanhamento e rastreio de CTX (ALVAREZ, 2017).

Existem evidências, como a dosagem destes biomarcadores (troponina e BNP), de que a agressão miocárdica com os diferentes quimioterápicos ocorre precocemente e com maior frequência do que aquela reportada pela análise de FEVE reduzida, sinalizando que a ocorrência de CTX deve estar subestimada quando se analisa apenas a queda da FEVE, sendo necessária uma forma de diagnóstico mais precoce (FILHO, 2011).

Outros métodos vem sendo utilizados no acompanhamento destes pacientes sob tratamento quimioterápico, a fim de diagnosticar, de forma mais precoce e mais precisa, a CTX, tais como: *strain* e ecocardiograma *speckle tracking*, ecocardiograma tridimensional (ECO3D), ressonância magnética cardíaca (RMC), radiotraçadores moleculares e técnicas de imagem nuclear. Técnicas de imagem com radiotraçadores incluem a angiografia multigateada com radionuclídeos (MUGA) e a cintilografia cardíaca com ^{123}I -metaiodobenzilguanidina (^{123}I -mIBG) (TANG, 2017).

Os estudos iniciais avaliando CTX por quimioterapia utilizaram cintilografia para avaliar a função ventricular. Publicação em 1987 utilizou a MUGA para monitorar pacientes tratados com doxorrubicina buscando pequenas alterações na função cardíaca a fim de prevenir CMP. Os autores lançaram um protocolo combinando a FEVE basal, a alteração do valor da FEVE e a dose total cumulativa de doxorrubicina para guiar a terapêutica. Este protocolo conseguiu reduzir a incidência de IC de 28% (tratamento padrão) para 2,8% (tratamento sob protocolo) (SCHWARTZ, 1987; KAHANDA, 2019).

Dada a reversibilidade da CTX induzida pelo trastuzumabe, outro protocolo baseado nesta entidade também empregou o uso do MUGA a intervalos regulares, de acordo com a FEVE basal e com as alterações do valor durante o tratamento (PANJRATH, 2007; KAHANDA, 2019).

Tem havido um aumento no interesse por medidas ecocardiográficas de *strain* do VE, o qual tem se mostrado um método robusto para medir deformação miocárdica.

Estudos incipientes avaliando o *Doppler* tecidual e o *strain rate* tem se mostrado promissores em detectar precocemente alterações subclínicas na *performance* cardíaca que antecipam uma diminuição na FEVE convencional (CURIGLIANO, 2012).

A RMC apresenta alta sensibilidade para avaliar o volume, a massa e a função do VE. Além disso, pode avaliar possíveis mecanismos de disfunção miocárdica como isquemia e miocardite (FILHO, 2011; CURIGLIANO, 2012). Ela é capaz de detectar pequenas alterações da FEVE que parecem ser acompanhadas paralelamente por alterações do *strain* miocárdico (DRAFTS, 2013; PLANA, 2018).

O seu uso na detecção e no monitoramento da injúria miocárdica desencadeada pela quimioterapia tem sido foco de diversos estudos, os quais tem mostrado boa correlação com achados de ecocardiograma e de outros testes. Neste contexto, alguns dos parâmetros avaliados através da RMC são a função sistólica através da FEVE, o volume ventricular esquerdo, a presença de fibrose e de edema miocárdico (SIMONI, 2017). O índice de massa ventricular esquerda pela RMC se mostrou, em estudo de 2012, preditor de eventos cardiovasculares adversos e teve relação com a dose de quimioterapia administrada (NEILAN, 2012).

A RMC é um método de imagem reconhecido pelo *American College of Cardiology/American Heart Association* (ACC/AHA) como método de rastreamento de CTX. Tem as vantagens de acurácia e reprodutibilidade da medição da FEVE e fornece avaliação de alterações estruturais (ALVAREZ, 2017). Pode mostrar-se útil em situações em que não há indicação ou disponibilidade de ecocardiograma ou MUGA, ou em situações que necessitem de uma medição mais acurada da FEVE para definição sobre descontinuação da quimioterapia, por exemplo (PLANA, 2018). Porém, tem elevado custo, não está amplamente disponível na prática clínica e pode ser de difícil aceitação pelo paciente para realização, bem como pode ser contraindicada em pacientes com marcapasso e implante metálico (ALVAREZ, 2017).

Embora a Tomografia Computadorizada Cardíaca (TCC) tenha a capacidade de fornecer medidas de volume de VE e da FEVE, ela apresenta o risco de exposição à radiação e necessita do uso de contraste iodado. Esta modalidade de exame não tem aplicação rotineira na avaliação de CTX oncológica (PLANA, 2018).

Com relação ao uso destas modalidades de exames de imagem, foi realizado um estudo objetivando avaliar a implementação de MUGA, ecocardiograma e RMC para rastreio de CTX. Verificou-se que, de 2011 a 2014, houve uma diminuição do uso

de MUGA (30,4% para 16,7%), além de aumento do uso de ecocardiograma (68,7% para 80,4%) e de RMC (0,9% para 2,9%). É possível que esta tendência esteja associada à preocupação com o risco de exposição à radiação e com a necessidade de detecção precoce de CTX (KOLLA, 2017).

As técnicas cintilográficas da medicina nuclear envolvem radiação ionizante, porém os radiotraçadores são utilizados em concentrações pico ou nanomolares, não afetando os alvos sob estudo, como enzimas, receptores e vias metabólicas. A grande vantagem da imagem nuclear é a alta sensibilidade, enquanto que um dos grandes inconvenientes é a limitada resolução espacial. *Scanners* de Tomografia por Emissão de Pósitrons (PET) são geralmente combinados com a CT (*Computed Tomography*), permitindo o registro simultâneo do sinal molecular com as informações anatômicas. Existem gerações mais recentes de *scanners* na medicina nuclear que utilizam a PET combinada à ressonância. Como a maioria dos radiotraçadores apresentam um curto tempo de meia vida, a dose de radiação ao paciente é aceitável e tem até diminuído com a inovação tecnológica das câmaras (MAHABADI, 2018).

O papel da PET cardíaca tem se desenvolvido ao longo da última década. Embora a PET *scan* seja amplamente utilizada pelos oncologistas com o objetivo de monitorar o câncer, ela também pode ter potenciais benefícios para avaliação da CTX induzida por quimioterapia (KAHANDA, 2019).

Através da PET/CT é possível avaliar as artérias coronárias epicárdicas e a microvasculatura, bem como estudar o metabolismo cardíaco. Neste contexto, a imagem nuclear molecular, através de sua variedade de radiotraçadores, tem se mostrado uma modalidade ideal para avaliar atividade metabólica e estudar patologia neoplásica em nível celular (KAHANDA, 2019).

Embora o ecocardiograma transtorácico esteja consolidado e padronizado para a avaliação inicial de pacientes com sintomatologia de doenças cardiovasculares, técnicas específicas de imagem nuclear estão disponíveis para caracterizar e detalhar o processo fisiopatológico subjacente, melhorando, desta forma, o manejo do paciente. Assim, as técnicas de medicina nuclear se mostram adequadas para a identificação de alterações precoces do miocárdio relacionadas ao tratamento do câncer (MAHABADI, 2018).

O melhor método para detecção de CTX ainda permanece incerto (PLANA, 2018). Enquanto a mesma modalidade de imagem deve ser usada para o rastreamento durante o tratamento do câncer e a troca entre modalidades de imagem não é

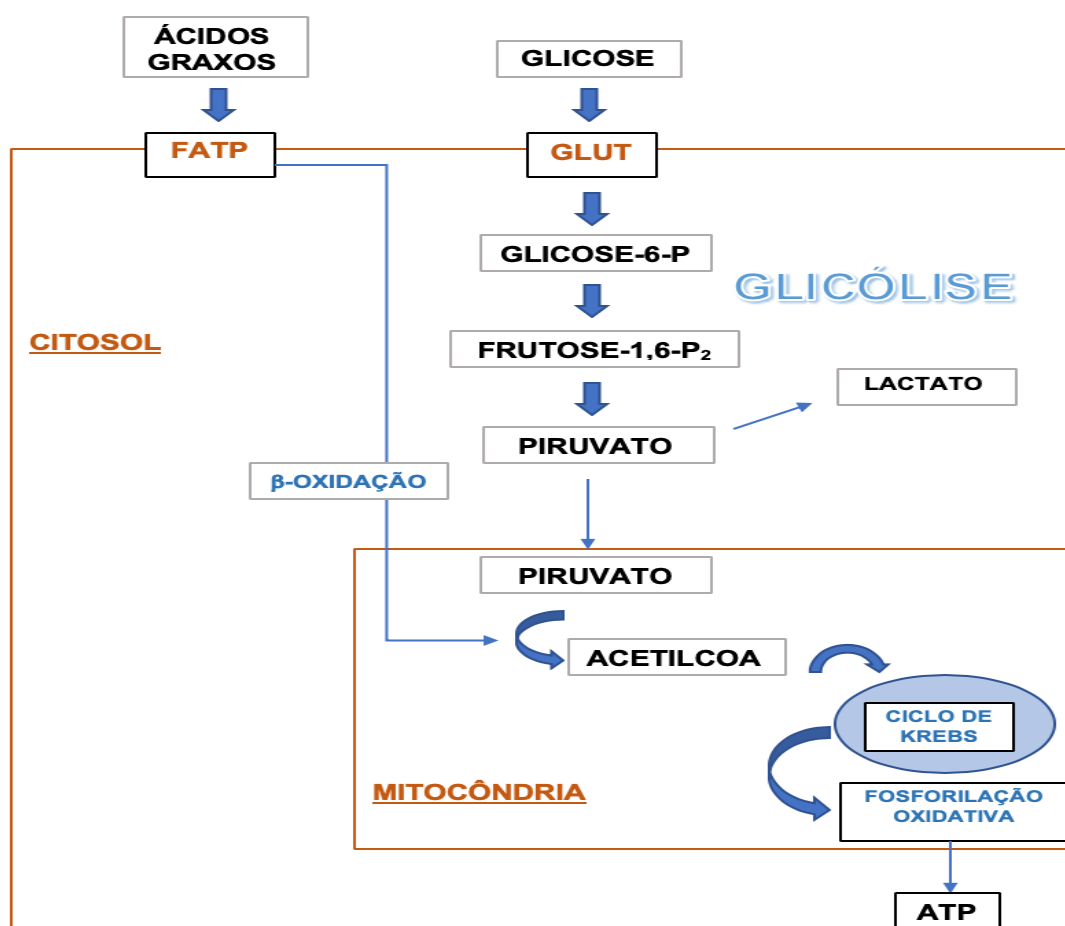
recomendada, a escolha do método adequado tem impacto relevante sobre o manejo do paciente (MAHABADI, 2018).

Sabendo-se destes aspectos relacionados aos métodos de imagem e à importância do diagnóstico precoce da CTX, será enfatizado, a seguir, o papel do PET/CT com ^{18}F FDG (18-fluordesoxiglicose) neste contexto.

2.6 METABOLISMO CELULAR

Para entender o funcionamento do PET/CT ^{18}F FDG e o seu emprego no diagnóstico de câncer e CTX, é necessário inicialmente entender o processo metabólico das células do organismo, Figura 2.

Figura 2 – Metabolismo celular.



FONTE: CROTEAU, 2016. ACETILCOA: Acetil-coenzima A, ATP: Adenosina Trifosfato, FATP: Proteína Transportadora de Ácidos Graxos, FRUTOSE-1,6-P₂: Frutose-1,6-Bifosfato, GLICOSE-6-P: Glicose-6-Fostato, GLUT: Transportador de Glicose.

O metabolismo energético da célula cancerosa se mostra diferente do metabolismo das células normais, fato que pode resultar em alteração do consumo de substrato energético. A alteração mais bem estabelecida do metabolismo das células neoplásicas é o aumento da glicólise (CROTEAU, 2016).

As células normais utilizam diversas fontes para produção de energia: ácidos graxos, glicose, corpos cetônicos, lactato, piruvato e aminoácidos. Sua energia resulta da beta-oxidação de ácidos graxos, da glicólise e, a partir então, da fosforilação oxidativa para produzir adenosina trifosfato (ATP), isto é, energia (CROTEAU, 2016).

Nas células não neoplásicas, através da glicólise, a glicose é convertida em glicose-6-fosfato e, posteriormente, em piruvato no citosol plasmático. Em seguida, ocorre a conversão do piruvato em acetil-CoA e sua oxidação na mitocôndria, através do ciclo de Krebs, sob condições aeróbicas, para fornecer energia (PLATHOW, 2008; CROTEAU, 2016).

Portanto, enquanto as células normais favorecem a oxidação da glicose, as células tumorais favorecem a produção de ácido láctico a partir do piruvato, sob condições aeróbicas ou anaeróbicas (CROTEAU, 2016). A produção de energia nas células não cancerosas resulta principalmente da fosforilação oxidativa. Já as células tumorais utilizam, predominantemente, a glicólise para produção de energia, independentemente dos níveis de oxigênio, resultando na formação de ácido láctico. A glicólise aeróbica (GA) se refere ao uso da glicose excedente à quantidade necessária para a fosforilação oxidativa, apesar da quantidade suficiente de oxigênio para metabolizar glicose em água e dióxido de carbono (CO_2). A GA, também chamada *Efeito Warburg*, está relacionada à síntese de glicogênio, proteínas, lipídeos e ácidos nucleicos, e, portanto, à biossíntese necessária à proliferação da célula tumoral (CHALLAPALLI, 2016).

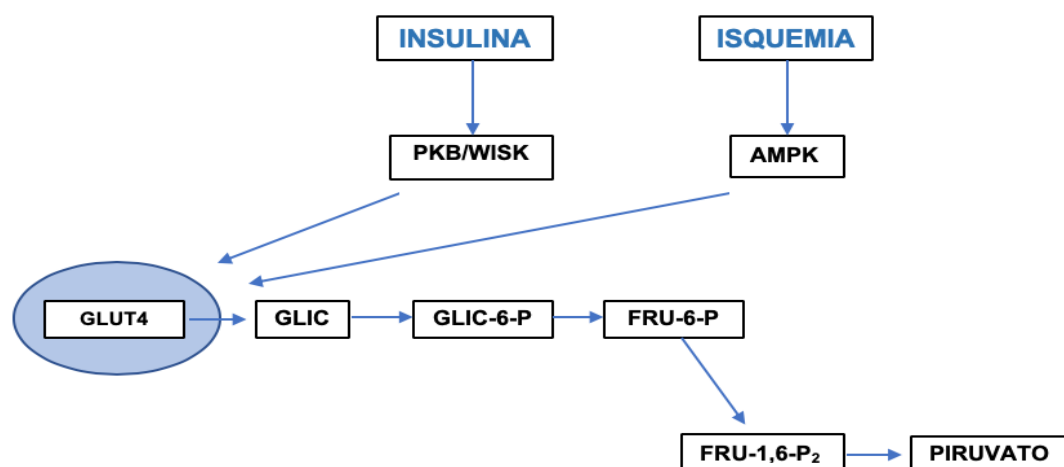
O aumento do fluxo glicolítico é uma estratégia metabólica das células tumorais para garantir sobrevivência e crescimento em ambientes com baixa concentração de oxigênio. Esse mecanismo de adaptação implica em consequências negativas, pois acarreta em alteração do pH extracelular resultando em um ambiente ácido pelo excesso de lactato e propício à necrose e à apoptose de células normais (PLATHOW, 2008).

As células cancerosas consomem glicose em um nível mais elevado do que as células não neoplásicas. Acredita-se que o elevado consumo de glicose pelas células

tumorais tem como objetivo gerar energia na forma de ATP, fornecer moléculas para o processo de proliferação celular, bem como proteger contra o estresse oxidativo. Diversos fatores podem regular esta via glicolítica e, conseqüentemente, influenciar o consumo de glicose, dentre eles: insulina, glucagon e fator de crescimento semelhante à insulina (IGF) (CROTEAU, 2016).

Assim como as células tumorais, os cardiomiócitos também apresentam este mecanismo de adaptação do seu consumo de substratos de acordo com a demanda do organismo. Desta forma, o coração adapta seu consumo de energia de acordo com a disponibilidade de substratos e hormônios. Por exemplo, há preferência por ácidos graxos e por outros substratos oxidáveis ao invés de glicose. A regulação cardíaca ocorre principalmente pela presença de catecolaminas, as quais aumentam o trabalho cardíaco e reduzem a inibição da glicólise favorecendo a oxidação de todos os substratos disponíveis, e de insulina, a qual inibe a oxidação de ácidos graxos aumentando o consumo de glicose. Portanto, o miocárdio apresenta adaptabilidade tanto do ponto de vista funcional como metabólico. A insulina, ao se ligar ao seu receptor na membrana celular, inicia uma cascata de sinalização que estimula a glicólise e aumenta a captação de glicose através do recrutamento dos transportadores de membrana plasmática. A isquemia cardíaca, que pressupõe um ambiente com baixa oxigenação, e a presença de insulina são fatores que sabidamente estimulam a glicólise, Figura 3 (HUE, 2002).

Figura 3 – Estimulação da glicólise pela Insulina e Isquemia.



FONTE: HUE, 2002. AMPK: Quinase ativada por adenosina monofosfato, GLIC: Glicose, GLIC-6-P: Glicose-6-Fosfato, GLUT4: Transportador de Glicose 4, FRU-1,6-P₂: Frutose-1,6-Bifosfato, FRU-6-P: Frutose-6-Fosfato, PKB: Proteína quinase B.

A concentração de glicose livre dentro dos cardiomiócitos é mais baixa do que no sangue, favorecendo um gradiente de entrada de glicose na célula. Quando é estimulado o transporte de glicose pela insulina, ocorre o acúmulo de glicose livre dentro da célula. Os transportadores específicos de glicose no coração pertencem à família GLUT (Transportadores de Glicose), se apresentam na forma de proteínas transmembrana e são codificados por diversos genes. O tipo predominante na superfície das células do miocárdio é o tipo GLUT4, que também é encontrado no músculo esquelético e no tecido adiposo (DEPRÉ, 1998). Além disso, também são encontrados os transportadores GLUT1 e GLUT3, porém em menor quantidade (DEPRÉ, 1999). O estímulo da captação de glicose se dá com o recrutamento de transportadores do estoque intracelular para a membrana plasmática, resultando em aumento da velocidade de captação e transporte de glicose para dentro da célula (DEPRÉ, 1999). Além de aumentar a exocitose de vesículas contendo o GLUT4, a insulina também reduz a taxa de internalização destes transportadores (SALTIEL, 2001).

O coração tem também a capacidade de utilizar diversas classes de substratos energéticos, incluindo carboidratos, lipídeos, aminoácidos e corpos cetônicos, objetivando a produção de ATP na mitocôndria. A mitocôndria ocupa um terço do volume celular no cardiomiócito (JR, 2013).

É bem estabelecido que os ácidos graxos são o substrato energético predominantemente utilizado no miocárdio adulto. Entretanto, as vias metabólicas no coração são altamente flexíveis em utilizar outras fontes de energia disponíveis em quantidade abundante. Essa flexibilidade confere ao cardiomiócito a vantagem de manutenção do fornecimento adequado de energia, mesmo sob condições fisiopatológicas. Este remodelamento metabólico ocorre em diversos níveis do complexo regulatório, incluindo regulação transcricional e modificação de proteínas chave (JR, 2013).

O metabolismo miocárdico de glicose é altamente complexo e regulado, podendo variar de acordo com os nutrientes e com os níveis de oxigênio. Sob condições fisiológicas, o coração utiliza preferencialmente oxidação de ácidos graxos como combustível, porém pode priorizar a glicólise como fonte de energia em situações de estresse, de aumento de glicose e insulina circulante ou de diminuição do oxigênio. Nestas situações, há aumento de síntese e translocação para a membrana plasmática do transportador GLUT4 (HUE, 2002; SOURDON, 2017).

2.7 PET/ CT ^{18}F FDG

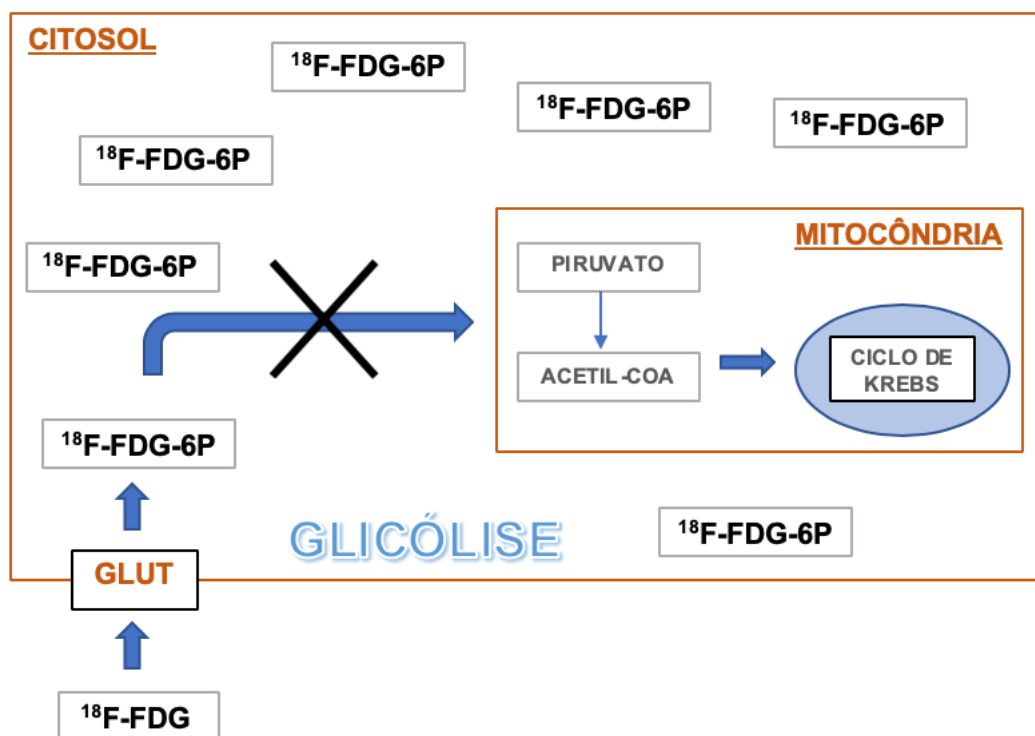
Diferentemente da RMC e da TC, a PET necessita da injeção intravenosa de um radiotraçador: um átomo radioativo que se liga a uma via metabólica específica no organismo. Durante seu decaimento, o radioisótopo libera fótons que são detectados pela câmara PET e, após reconstrução tomográfica, são geradas imagens PET quantitativas. Essas imagens PET são moleculares e, portanto, fornecem pouca informação acerca da anatomia. Por isso, que a PET/CT (equipamento híbrido) é o padrão utilizado, pois avalia características de perfusão e metabolismo e associa aos detalhes anatômicos. A RNM também pode ser utilizada para localizar o radioisótopo no corpo (CROTEAU, 2016).

Diversos radioisótopos podem ser utilizados para avaliar perfusão e metabolismo, tais como: flúor-18, carbono-11, nitrogênio-13, oxigênio-15 e rubídio-82 (CROTEAU, 2016).

Para avaliar metabolismo glicolítico, os radiofármacos análogos de glicose mais utilizados na PET são o ^{18}F -FDG (18-fluordesoxiglicose) e o ^{11}C -glicose. O ^{18}F -FDG, mais comumente empregado, é captado pelas células tumorais e permanece internalizado nelas após transformações metabólicas enzimáticas, visto que não consegue ser totalmente metabolizado (CROTEAU, 2016).

Após injeção intravenosa, o ^{18}F -FDG atravessa a membrana celular pela mesma via da glicose, ou seja, através dos transportadores de glicose sódio-independentes (GLUTS). Esses transportadores permitem o transporte de glicose independente de energia, de acordo com o gradiente de concentração (PLATHOW, 2008). A glicose é fosforilada pela hexoquinase em glicose-6-fosfato; o ^{18}F -FDG, por sua vez, é metabolizado e fosforilado em ^{18}F -FDG-6-fosfato e, a partir de então, não consegue ser metabolizado, permanecendo dentro da célula. Portanto, o ^{18}F -FDG reflete a captação celular de glicose pela célula, e esse processo depende não apenas da atividade dos transportadores de glicose e atividade enzimática, como também da atividade das moléculas envolvidas nesta via, Figura 4 (PLATHOW, 2008; LEWIS, 2015; CROTEAU, 2016).

Figura 4 – Captação de ^{18}F -FDG pela célula tumoral.



FONTE: CROTEAU, 2016. ^{18}F -FDG: 18-Fluordesoxiglicose, ^{18}F -FDG-6P: 18-Fluordesoxiglicose-6-Fosfato, ACETIL-COA: Acetil-coenzima A.

Se o ^{18}F -FDG é injetado com preparo prévio, o acúmulo fisiológico do radiotraçador no coração é minimizado, aumentando o contraste com a área patologicamente alterada. Alguns protocolos sugerem jejum prolongado (acima de 12 horas), dieta rica em gordura e pobre em carboidrato e pré-injeção de heparina não fracionada (esta última estimula várias lipases, o que aumenta os níveis de ácidos graxos livres no sangue, favorecendo o consumo miocárdico de ácido graxo em relação a glicose) (MAHABADI, 2018).

Dentre outras vantagens do ^{18}F -FDG, destaca-se sua elevada retenção dentro das células durante o período de aquisição de imagem, sua meia vida de 110 minutos e sua rápida eliminação do organismo (dentro de um dia). Com esse tempo de meia vida de cerca de duas horas, o período ideal para aquisição de imagens do exame é de uma a três horas após injeção. Suas desvantagens para exames na pesquisa de neoplasias são: a possibilidade de falso-positivo, por exemplo, quando se verifica captação aumentada em processos inflamatórios e infecciosos, bem como após radioterapia devido ao processo inflamatório actínico; e de falso-negativo, nos casos

de baixa captação verificada em tumores com reduzida taxa metabólica (CROTEAU, 2016).

A avaliação da captação do radiotraçador se dá através de uma medição semiquantitativa: o *Standard Uptake Value* (SUV), que varia com o peso do indivíduo e com a atividade do traçador. O SUV será gerado pela análise das imagens em um determinado tempo entre a injeção do radiotraçador e sua biodistribuição ideal (CROTEAU, 2016). Seu valor é definido como a concentração tissular do radiofármaco (kilobecquerel/mL) medida pela PET dividida pela relação entre atividade injetada e peso corporal (kilobecquerel/g) (ZASADNY, 1993; BAUCKNEHT, 2017).

A avaliação do SUV requer a seleção da área representativa sobre o tumor ou outra área de interesse – ROI (*region of interest*) (SATTARIVAND, 2013). Além do SUV médio, o SUV máximo é um dos parâmetros mais utilizados na prática clínica, o qual reflete o valor máximo de *pixel* na área em estudo (MANABE, 2017). Deste modo, é possível utilizar o valor de captação de ^{18}F -FDG através do índice SUV para interpretar as imagens a respeito do tumor, incluindo seu diagnóstico e seu tratamento (CROTEAU, 2016).

Baseado nisto, é que os marcadores de metabolismo utilizados na PET podem auxiliar na detecção de câncer, na avaliação de envolvimento linfonodal e de presença de metástases, bem como na avaliação de resposta ao tratamento, reestadiamento e remissão. A PET tem sido amplamente empregada em uma variedade de neoplasias, tais como câncer de pulmão, cabeça e pescoço, ovário, mama, melanoma, esôfago, colorretal, e, principalmente, linfoma (PLATHOW, 2008; CROTEAU, 2016).

Uma das limitações da avaliação do metabolismo glicolítico baseado no SUV, é que ele pode ser influenciado por outros fatores não relacionados ao órgão e à doença em si, tais como concentração plasmática de glicose, tempo de ativação, coeficiente de recuperação, bem como a sensibilidade do equipamento. A margem de erro pode chegar a 50% (KEYES, 1995; BAUCKNEHT, 2017). Portanto, para se reduzir esta margem de erro e para que exames do mesmo paciente possam ser comparados sem a interferência destes fatores, a padronização do preparo do exame em relação ao jejum e à dieta, à atividade injetada do radiofármaco e ao tempo de entrada na máquina de PET/CT após administração do radiofármaco são parâmetros importantes que precisam ser seguidos rigorosamente no serviço de medicina nuclear.

A captação miocárdica de ^{18}F FDG varia de acordo com o estado de jejum, dieta, níveis de glicemia e insulinemia. Em ratos e humanos, a captação de ^{18}F FDG é maior

em condições sem jejum do que com jejum; por isso, estudos oncológicos são realizados sob jejum objetivando minimizar a captação muscular e miocárdica e melhorar a detecção do tumor (VITALE, 2001; KREISSL, 2011; SOURDON, 2017).

A composição corporal é uma fonte de variabilidade. O SUV para muitos tecidos demonstra correlação com o peso, visto que, por exemplo, o tecido gorduroso apresenta uma captação mais baixa de ^{18}F FDG (KEYES, 1995).

O tempo entre a injeção do traçador e a realização do exame (tempo de captação ou de ativação) tem efeito muito importante sobre o SUV. Por exemplo, em um tumor de pulmão, o SUV pode variar de 5,5 para 7,7 de acordo com o tempo pós injeção (30 e 60 minutos, respectivamente). O nível de glicose plasmática também tem implicação no valor do SUV. Um estado hiperglicêmico pode ser responsável pela redução da captação de FDG, resultando em diminuição do SUV. Outros fatores de influência são o coeficiente de recuperação e o volume parcial (KEYES, 1995).

2.8 CAPTAÇÃO MIOCÁRDICA DE ^{18}F FDG

A supressão da captação miocárdica fisiológica de ^{18}F -FDG pode ajudar na interpretação do exame PET, por aumentar a clareza e a confiabilidade. Diversos protocolos podem ser utilizados para minimizar esta captação e a maioria deles envolve jejum e restrição de carboidratos. Foi publicada uma revisão sistemática em 2018 tentando avaliar a melhor recomendação dietética a ser seguida antes da realização do exame. A conclusão da revisão foi de que as dietas efetivas em suprimir a captação fisiológica de ^{18}F -FDG variam significativamente entre os estudos, portanto a restrição ideal de carboidratos e composição específica da dieta não são claras. Inclusive, dois estudos nesta revisão citam a possível interferência da presença de gordura e proteína na composição da dieta, e não apenas de carboidratos. Daí a preocupação em seguir corretamente o protocolo para realização do exame, visto a influência do tempo de jejum e da presença de carboidratos na alimentação sobre a captação cardíaca de ^{18}F -FDG (ATTERTON-EVANS, 2018).

Outros fatores associados ao paciente podem estar vinculados à alteração da captação de FDG. Indivíduos saudáveis podem demonstrar variabilidade de captação miocárdica. Estudo publicado em 2007 mostrou uma captação mais baixa em pacientes diabéticos e pacientes em uso de bezafibrato ou levotiroxina, bem como

captação mais elevada em homens, em pacientes mais jovens que 30 anos, com duração de jejum abaixo de 5 horas, com IC e em uso de benzodiazepínicos (ISRAEL, 2007).

Tendo em vista que a captação cardíaca de ^{18}F FDG varia amplamente de acordo com a concentração plasmática de glicose e com a insulinemia, os exames PET oncológicos são realizados em pacientes e animais sob jejum para reduzir a captação cardíaca do marcador e para melhor estudo da captação tumoral (SOURDON, 2017).

2.9 PET/CT ^{18}F FDG E CARDIOTOXICIDADE

Sabe-se que os agentes quimioterápicos utilizam diversos alvos nas células tumorais para seu mecanismo de ação, tais como inibição de replicação de DNA, inibição do sistema de transcrição e inibição de divisão celular. Estes mecanismos também estão implicados nos seus efeitos colaterais, principalmente na CTX. Por exemplo, as antraciclinas (doxorubicina) e os agentes alquilantes (ciclofosfamida, ifosfamida), de modo semelhante, causam danos à membrana mitocondrial e prejudicam a fosforilação oxidativa pelo estresse oxidativo no tecido cardíaco, gerando maiores níveis de ERO (CROTEAU, 2016).

A inibição da oxidação de ácidos graxos e o aumento da captação de glicose são postulados como a causa deste remodelamento energético induzido por quimioterápicos. A oxidação da glutatona, enzima antioxidante, acelera o fluxo glicolítico via pentose fosfato e a doxorubicina, ao induzir peroxidação lipídica no miocárdio, pode contribuir para o aumento da captação de glicose. O aumento da captação miocárdica de ^{18}F FDG pode resultar do dano mitocondrial induzido pela doxorubicina e de uma outra via metabólica, através da utilização da glicose, como uma resposta adaptativa à ativação da via NRG/erbB (Neuregulina) (GHIGO, 2016; GOYAL, 2016; YARANA, 2018; KIM, 2019). A neuregulina tem sido associada ao aumento da captação de glicose e à translocação de GLUT para membrana plasmática (GORLA, 2016). A via de sinalização da NRG/erbB também está envolvida na regulação cardiovascular, estando associada a disfunção ventricular e CMP (LOPES-CONCEIÇÃO, 2011).

O aumento da captação de glicose pode refletir a capacidade da doxorubicina em diminuir a oxidação de ácidos graxos e a função mitocondrial, aumentando a

captação de glicose via fosforilação pela adenosina monofosfato proteína quinase (AMPK) (BAUCKNEHT, 2017a). Estudo em ratos demonstra a susceptibilidade do sistema quinase e do AMPK à doxorrubicina e seu potencial envolvimento na CTX (TOKARSKA-SCHLATTNER, 2005).

Evidências recentes sugerem que a captação de ^{18}F FDG pelas células cancerosas parece ser independente do consumo de glicose e que ela está vinculada a uma via no retículo endoplasmático a qual envolve o metabolismo de glicose pela hexose-6-fosfato-desidrogenase. Este modelo está de acordo com a hipótese de envolvimento também do retículo endoplasmático na CTX por doxorrubicina. Portanto, é possível que este mecanismo esteja envolvido na captação de glicose e também de ^{18}F FDG pelos cardiomiócitos na CTX (WANG, 2012; MARINI, 2016; BAUCKNEHT, 2017a).

A PET/CT ^{18}F FDG é recomendada para diagnóstico, estadiamento e acompanhamento do linfoma. O objetivo do exame neste contexto é avaliar a captação do radiotraçador no sistema hematopoiético, porém tem sido verificado que ele pode oferecer informações importantes acerca da captação cardíaca do ^{18}F FDG que possam inferir os efeitos do tratamento quimioterápico sabidamente cardiotoxico. O prejuízo do metabolismo mitocondrial oxidativo com aumento do fluxo glicolítico é o marco da CTX por antraciclinas. Partindo do pressuposto de que esse mecanismo é responsável pela fosforilação e retenção intracelular de ^{18}F FDG, é possível que ocorra um aumento de captação cardíaca de ^{18}F FDG em resposta às antraciclinas (SAROCCHI, 2018).

Portanto, é possível que, no miocárdio lesado pela quimioterapia, haja aumento do metabolismo de glicose com finalidade de proteger a célula contra o estresse oxidativo e, assim, haja aumento de captação miocárdica de ^{18}F -FDG identificada no PET/CT.

O entendimento das alterações da captação de ^{18}F FDG pelo miocárdio durante e após tratamento com medicações cardiotoxicas pode representar uma potencial ferramenta de avaliação e detecção de CTX durante e após tratamento antineoplásico (KIM, 2019).

Quantificar o dano miocárdico causado pela quimioterapia em nível celular através de imagem nuclear parece ser ideal. Neste contexto, alguns marcadores do metabolismo já têm sido investigados, tais como ^{18}F -FDG e ^{11}C -acetato. Porém, existem poucos estudos demonstrando as alterações na captação miocárdica de

¹⁸FDG entre o exame basal e o exame pós-quimioterapia realizado rotineiramente para acompanhamento oncológico (NONY, 2000; JIJI, 2012; MCCLUSKEY, 2019).

A PET é considerada padrão ouro para analisar metabolismo e perfusão miocárdica, em virtude de sua alta resolução espacial e temporal, bem como de sua alta sensibilidade diagnóstica e acurácia. O uso da PET/CT ¹⁸FDG é particularmente interessante neste contexto clínico porque pode, simultaneamente, diagnosticar e estadiar o câncer, bem como auxiliar no estudo do metabolismo cardíaco e, portanto, na detecção de CTX (AWADALLA, 2018).

2.10 RELEVÂNCIA DO DIAGNÓSTICO PRECOCE DE CARDIOTOXICIDADE

Embora seja difícil conhecer a incidência e a prevalência de CTX induzida por quimioterapia (devido a limitações na definição, ausência de dados reportáveis relacionados à CTX, presença de vieses na inclusão das populações nos estudos), sabe-se através de estudos com pacientes submetidos à biópsia endomiocárdica, que a CMP induzida pela quimioterapia acarreta em um dos piores prognósticos entre todos os tipos de CMPs (BARROS-GOMES, 2016). Em um estudo com 1230 portadores de CMPs, com uma média de idade de 48 anos, seguidos por um período de 4,4 anos e classificados conforme a etiologia da CMP, a morte ocorreu em 417 pacientes e o transplante cardíaco foi feito em 57 indivíduos. A média de sobrevida foi significativamente menor no grupo de CMP relacionada ao uso da doxorubicina, quando comparado com o grupo de CMP idiopática (FELKER, 2000; BARROS-GOMES, 2016).

Tem-se tornado cada vez mais evidente a importância da detecção precoce de disfunção miocárdica para imediata instituição de terapia cardiovascular protetora e melhora dos desfechos clínicos. Estudo de Cardinale *et al.* mostrou que o fator mais importante para recuperação da FEVE, após início de terapia cardioprotetora, foi o tempo para diagnóstico de CTX e início da medicação. Um aumento de duas vezes no tempo para o diagnóstico de CTX e início da terapia para IC mostrou uma redução em quatro vezes da chance de recuperação completa. Este estudo ressalta o benefício do diagnóstico precoce de injúria cardíaca oncológica (CARDINALE, 2010; AWADALLA, 2018).

A importância de se fazer um acompanhamento rigoroso para detecção e tratamento de CTX induzida por quimioterapia, especialmente nos pacientes com linfoma, reside no risco cardiovascular a curto e longo prazo nos pacientes que sobrevivem ao câncer. As complicações cardíacas tardias consequentes ao tratamento quimioterápico e radioterápico sabidamente causam aumento de morbidade e até mortalidade a longo prazo. Estudos demonstram que pacientes curados de LH estão em risco significativamente aumentado de morte de origem cardíaca quando comparado com a população normal. O risco relativo estimado de mortalidade cardíaca varia de 2,2 a 12,7 e, além disso, o risco elevado persiste mesmo após 20-30 anos após o tratamento inicial (NG, 2011).

Um dos primeiros estudos com pacientes diagnosticados com LH e avaliados por um longo período de *follow-up* foi publicado em 2003. Sua população de estudo envolveu 1261 pacientes tratados para LH numa idade abaixo de 41 anos. A taxa de sobrevida em 10 anos foi de 75% e, neste período inicial de acompanhamento, a mortalidade esteve relacionada à neoplasia, porém após estes 10 anos, outras causas, que não o câncer, estiveram mais associadas à mortalidade, incluindo DCV (ALEMAN, 2003).

Estudo de coorte retrospectivo com 2524 pacientes diagnosticados com LH e tratados com antraciclinas e radioterapia mediastinal numa idade abaixo de 51 anos, tentou avaliar a ocorrência de eventos cardiovasculares (IC, DAC e doença valvular cardíaca) a longo prazo, comparando com a população geral. Após uma média de *follow-up* de 20 anos, foram identificados 1713 eventos cardiovasculares em 797 pacientes, sendo que 410 pacientes (51,4%) desenvolveram dois ou mais eventos. Risco relativo mais elevado foi verificado em pacientes tratados com idade abaixo de 25 anos e, especialmente, naqueles com idade mais elevada nesta amostra. Mesmo após 35 anos ou mais, pacientes ainda apresentavam um aumento do risco de incidência de DAC ou IC em quatro a seis vezes, quando comparado com a população geral. A incidência cumulativa de qualquer tipo de DCV chegou a quase 50% em 40 anos após o diagnóstico do LH. Pacientes que receberam radioterapia também apresentaram aumento do risco de DAC, IC e doença valvular. O risco cardiovascular se mostrou maior nos pacientes com idade abaixo de 25 anos e acima de 40 anos no tempo do tratamento antineoplásico (VAN NIMWEGAN, 2015).

Estudo publicado em 2016 tentou analisar custos com cuidados em saúde relacionados à DCV por pacientes de um serviço privado do sul do Brasil após

diagnóstico de câncer. A análise dos custos de 2012 a 2015 mostrou que 73% deles foram destinados a usuários do sexo feminino, com idade média de 62 anos e portadores, na sua maioria, de câncer de mama (37%). Com relação ao acompanhamento cardiovascular, este foi composto por consultas (44%), exames complementares (44%), atendimentos emergenciais (10%) e hospitalizações (2%). Apesar da pequena porcentagem, os custos com hospitalizações foram os mais elevados, correspondendo a mais da metade do orçamento aplicado (51%). Daí a necessidade de investir em prevenção (consultas e exames complementares) para reduzir custos e melhorar o sistema de saúde (COSTA, 2016).

O impacto da CTX por quimioterápicos na população reflete em morbidade, descompensações agudas, interrupção do tratamento quimioterápico, bem como em evolução e prognóstico dos pacientes oncológicos (FILHO, 2011). Com a perspectiva de avanço das terapias contra o câncer, espera-se um aumento de prevalência de CTX oncológica com um amplo espectro de mecanismos fisiopatológicos e de complicações cardiovasculares. Desta forma, os métodos não invasivos de imagem cardiovascular devem acompanhar esta evolução, estabelecendo e aperfeiçoando seu papel no contexto de CTX e do seu diagnóstico precoce (KAHANDA, 2019).

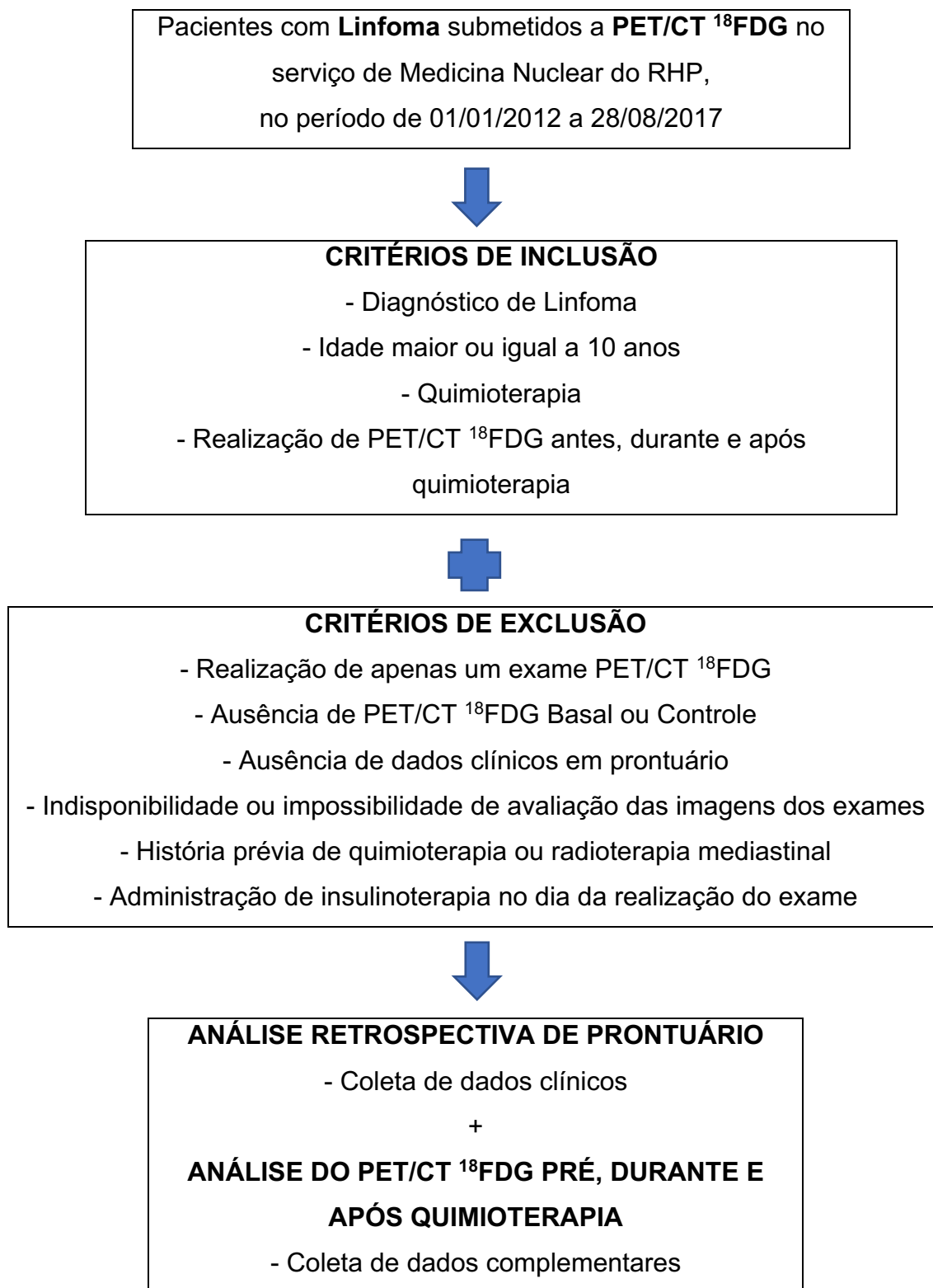
A CTX, atualmente, é rotineiramente monitorada por ecocardiograma para medição e detecção de queda do valor da FEVE. Entretanto, esta perda de função contrátil, tipicamente, indica lesão miocárdica irreversível, situação em que as possibilidades de intervenção e mudança de tratamento são escassas (KONGBUNDANSUK, 2014; BLOOM, 2016; MCCLUSKEY, 2019).

A avaliação do metabolismo glicolítico cardíaco através da PET/CT ^{18}F FDG pode ser uma ferramenta útil na detecção de toxicidade miocárdica subclínica e na predição de CTX, além de ser um exame viável de ser implementado na prática clínica de pacientes oncológicos, especialmente pacientes com linfoma, que já realizam o exame de forma rotineira.

3 MÉTODOS

3.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Figura 5 – Delineamento do estudo.



FONTE: O próprio autor.

3.2 LOCAL DE REALIZAÇÃO DO ESTUDO

O projeto de pesquisa foi elaborado no Programa de Pós-Graduação do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco e realizado no Serviço de Medicina Nuclear do Real Hospital Português (RHP).

O setor de Medicina Nuclear do RHP é centro de referência para realização de exames cintilográficos na região metropolitana, principalmente de PET/CT ^{18}FDG . Esse exame é amplamente solicitado como protocolo de estadiamento e controle durante e após tratamento quimioterápico em pacientes com linfoma.

3.3 POPULAÇÃO DO ESTUDO

A população do estudo foi definida como todos os pacientes com linfoma submetidos à quimioterapia e que realizaram, no mínimo, dois exames PET/CT ^{18}FDG , no período de 01 de Janeiro de 2012 a 28 de Agosto de 2017. Foi estabelecido previamente que um exame deveria ser antes do início da quimioterapia, para ser considerado como o basal, e o outro exame, durante o tratamento quimioterápico ou logo após o seu término.

Para avaliar os exames PET/CT ^{18}FDG , foi utilizado o Programa PACS (*Picture Archiving and Communication System*), o qual é padronizado para armazenamento de exames de pacientes do serviço, permitindo acesso aos exames complementares. Foi colocado o termo “linfoproliferativa” no prontuário eletrônico do serviço, para buscar todos os pacientes submetidos à PET/CT ^{18}FDG e cadastrados como doença linfoproliferativa. Além disso, foi definido o tempo de realização do exame como sendo de 01 de Janeiro de 2012 a 28 de Agosto de 2017. Inicialmente, foi obtida uma lista com 868 pacientes.

Em seguida, após essa listagem inicial, foram excluídos todos os pacientes com doença linfoproliferativa e que só tinham registro de apenas um exame PET/CT ^{18}FDG no sistema (exclusão de 575 pacientes), resultando em 293 pacientes.

Posteriormente, foi averiguado o prontuário eletrônico de cada um destes pacientes submetidos a dois ou mais exames, a fim de confirmar apenas os pacientes com PET/CT ^{18}FDG antes e após o início da quimioterapia, excluindo-se todos

aqueles em que os exames eram apenas antes do início ou apenas após o início da quimioterapia. Após exclusão de 119, restaram 174 pacientes.

Desta nova lista de 174 pacientes, prosseguiu-se para coleta de dados clínicos registrados em prontuário e coleta de dados referentes aos exames de imagem. Nesta etapa, foram excluídos mais 104 pacientes respeitando aos seguintes motivos: 91 não apresentavam registro de variáveis referentes aos exames PET/CT ^{18}FDG , 11 porque apresentavam relato de quimioterapia ou radioterapia mediastinal prévia e 2 porque necessitaram do uso de insulino terapia no dia de realização do exame.

Portanto, 70 prontuários de pacientes participaram efetivamente do estudo e da análise estatística, Figuras 5 e 6.

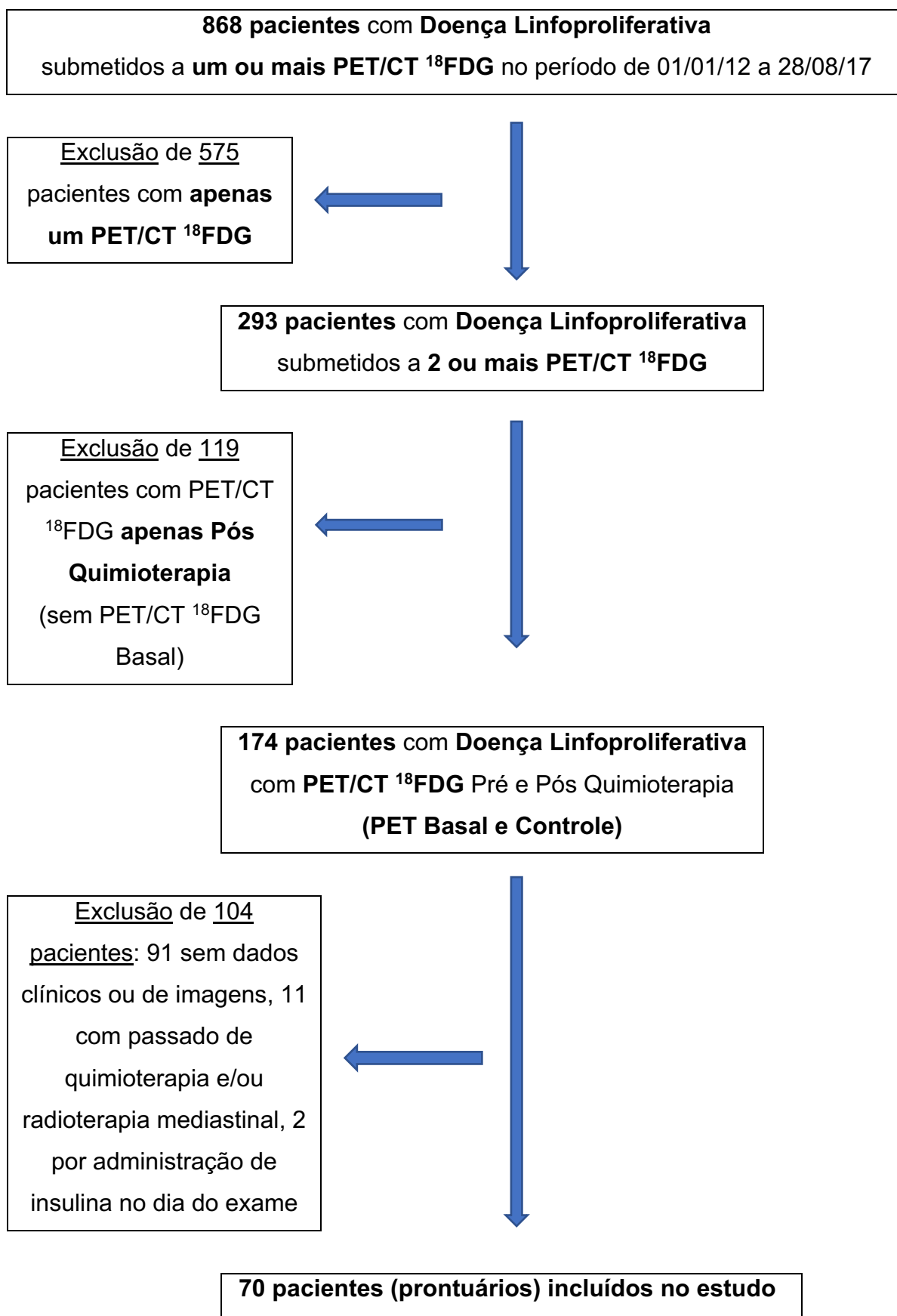
3.3.1 Critérios de Inclusão:

- 3.3.1.1 Diagnóstico de Doença Linfoproliferativa (Linfoma);
- 3.3.1.2 Idade maior ou igual a 10 anos;
- 3.3.1.3 Submetidos a tratamento quimioterápico;
- 3.3.1.4. Realização de, no mínimo, dois exames de PET/CT ^{18}FDG , sendo, necessariamente, um antes do início da quimioterapia (chamado PET basal) e o outro, após o início da administração (chamado PET controle), podendo ser este durante a quimioterapia - chamado PET interim - ou logo após o seu término - chamado PET final.

3.3.2 Critérios de Exclusão:

- 3.3.2.1 Realização de apenas um exame PET/CT ^{18}FDG ;
- 3.3.2.2 Ausência do exame PET/ ^{18}FDG basal (antes do início da quimioterapia) ou do exame controle após o início da quimioterapia (interim ou final);
- 3.3.2.3 Ausência de registro de dados clínicos no prontuário eletrônico;
- 3.3.2.4 Impossibilidade técnica de avaliação das imagens do exame ou indisponibilidade das imagens no sistema;
- 3.3.2.5 História prévia de quimioterapia ou radioterapia mediastinal;
- 3.3.2.6 Administração de insulino terapia no dia da realização do exame.

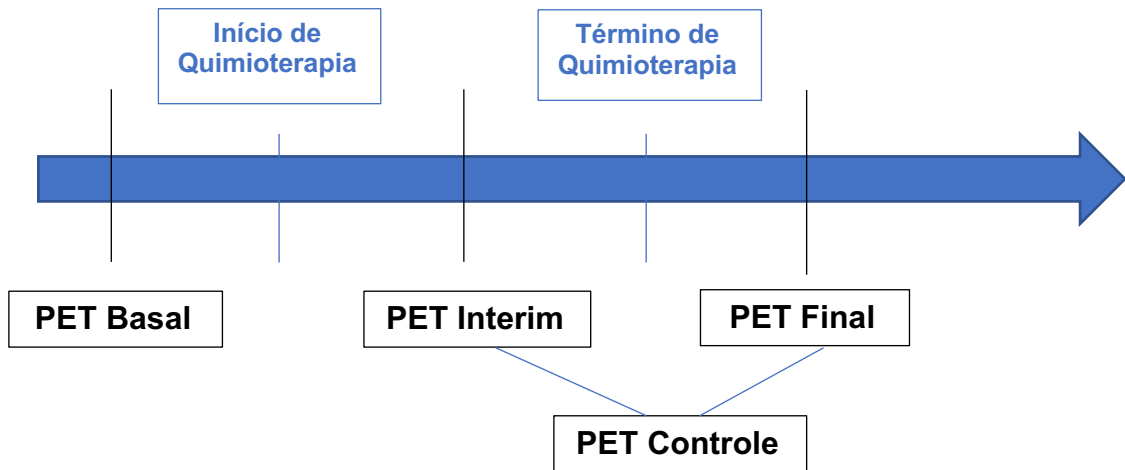
Figura 6 – Fluxograma da seleção dos pacientes do estudo.



FONTE: O próprio autor.

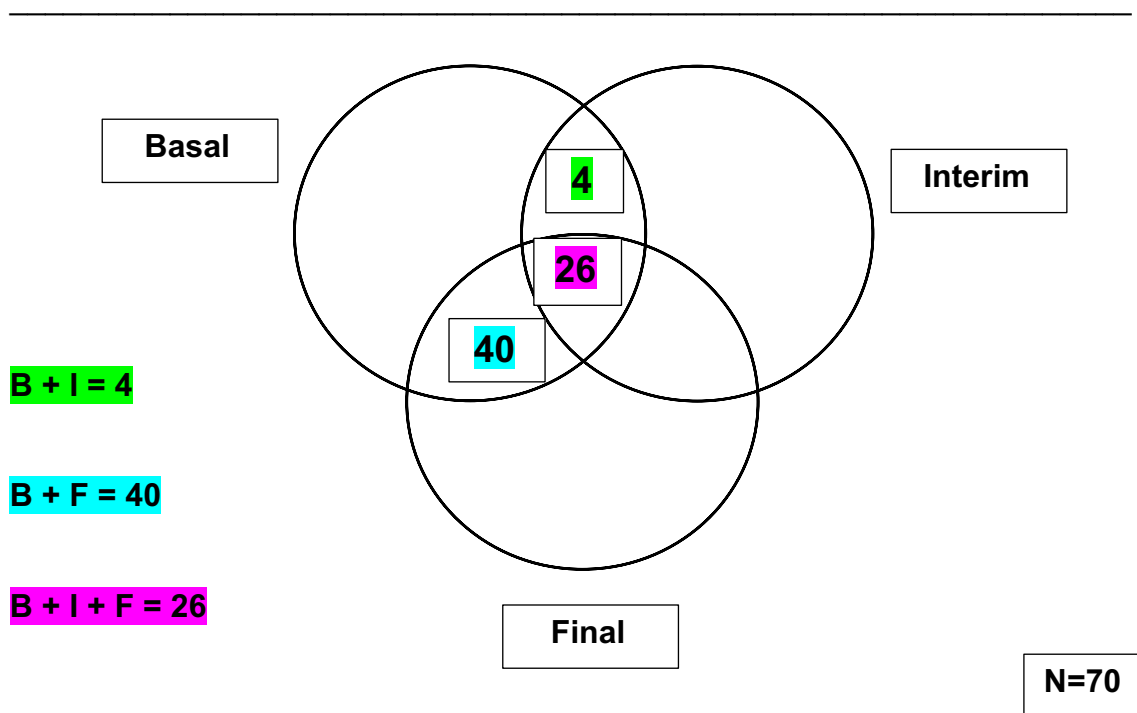
Todos (N=70) realizaram um exame PET/CT ^{18}F FDG basal (PET B) antes do tratamento quimioterápico e um exame controle que poderia ser interim (PET I) – durante o tratamento – ou final (PET F) – logo após o seu término, Figura 7.

Figura 7 – Classificação dos exames PET/CT ^{18}F FDG de acordo com a quimioterapia.



Do total de 70 pacientes, 26 deles apresentavam ao menos três exames PET/CT ^{18}F FDG: basal, interim e final (n=26). Os outros 44 pacientes apresentavam dois exames: 40, exame basal e final (n=40), e 4, exame basal e interim (n=4), conforme mostrado na figura a seguir, Figura 8.

Figura 8 – Caracterização da amostra quanto aos exames PET/CT ^{18}F FDG.



No grupo de pacientes com exames basal, interim e final, alguns deles apresentavam registro de até seis exames PET/CT ^{18}F FDG no total (sendo um basal, um interim e um ou mais, após o término da quimioterapia).

Foram registradas todas as variáveis de interesse ao estudo (descritas a seguir) de todos estes exames, Tabela 1 (Apêndice A).

Porém, para uniformizar a análise estatística posterior, foram incluídos efetivamente para o estudo e análise estatística apenas os exames basal, interim e o exame final realizado imediatamente após o término da quimioterapia.

Para melhor avaliação da alteração do metabolismo glicolítico após o início da quimioterapia, os dados dos pacientes foram subdivididos em planilhas. Num primeiro subgrupo, foram analisados todos os pacientes que apresentavam, ao menos, o exame basal e o exame interim (Planilha Basal e Interim: $n=30$); e num segundo subgrupo, foram analisados os pacientes com exame basal e final (Planilha Basal e Final: $n=66$). Portanto, alguns pacientes participaram das duas subanálises, a fim de comparar a captação cardíaca antes e após o início da quimioterapia (durante ou após seu término).

Os pacientes da planilha Basal e Interim ($N=30$) foram divididos em dois grupos conforme o percentual de variação do SUV máximo de VE entre o PET basal e o PET interim: um grupo com aumento percentual maior ou igual a 30% (Grupo $\geq 30\%$), e um grupo com variação menor que 30% (Grupo $<30\%$).

A escolha do ponto de corte de 30% foi baseada no PERCIST (*PET Response Criteria in Solid Tumors*), que são um conjunto de critérios aplicados para avaliar resposta do tumor ao tratamento quimioterápico e radioterápico, através de alterações metabólicas verificadas ao PET/CT ^{18}F FDG. Estes critérios definem quatro categorias de resposta tumoral: RMC (Resposta metabólica completa), RMP (Resposta metabólica parcial), DME (Doença metabólica estável) e DMP (Doença metabólica progressiva), Tabela 2 (PINKER, 2017). O PERCIST utiliza a variação do SUV máximo do tumor corrigido pela massa corporal magra, baseado num ponto de corte de 30%.

Apesar destes critérios não abordarem especificamente a captação miocárdica de ^{18}F FDG, optamos por utilizar o valor do seu ponto de corte (30%) por eles serem uns dos mais utilizados pela Medicina Nuclear no que se refere ao PET/CT ^{18}F FDG oncológico. Além disso, ainda não existe um ponto de corte padronizado para o PET cardíaco neste contexto de toxicidade por quimioterapia.

Tabela 2 – Critérios PERCIST 2009.

Categoria	Definição
DMP	- Aumento do SUV em pelo menos 30% OU - Desenvolvimento de uma lesão nova OU - Aumento do tamanho da lesão em 30% OU - Progressão das lesões não alvo
DME	- Aumento ou diminuição do SUV em menos de 30%
RMP	- Diminuição do SUV em $\geq 30\%$
RMC	- Não distinção da lesão alvo em relação ao tecido ao redor

FONTE: Adaptado de PINKER, 2017.

O subgrupo Basal e Final (N=66) também foi dividido conforme a variação percentual do valor do SUV máximo de VE entre o PET Basal e o Final. Um grupo com aumento no valor maior ou igual 30% (Grupo $\geq 30\%$) e um grupo, com variação menor que 30% (Grupo $<30\%$).

3.4 DEFINIÇÃO DO TAMANHO AMOSTRAL

O tamanho da amostra foi definido por conveniência de acordo com os dados levantados retrospectivamente através do sistema PACS do RHP, Figuras 5 e 6.

3.5 DEFINIÇÃO E CATEGORIZAÇÃO DE VARIÁVEIS

A) Variáveis clínicas (já registradas em prontuários):

Variável	Tipo	Definição	Categorização
Sexo	Categórica (ou qualitativa) nominal.	Definição de sexo conforme registrado em prontuário.	(1) Masculino (2) Feminino
Idade (anos)	Numérica (ou quantitativa) discreta.	Calculada com base no número de anos completos, de acordo com a data de nascimento registrada em prontuário (cálculo automático pelo sistema eletrônico de prontuário do RHP)	Não categorizado. Avaliado como variável numérica.
Peso (Kg)	Numérica (ou quantitativa) contínua.	Calculado em quilogramas. Verificado no dia de cada exame realizado e registrado em prontuário.	Não categorizado. Avaliado como variável numérica.
Altura (m)	Numérica (ou quantitativa) contínua.	Calculada em metros e registrada em prontuário.	Não categorizado. Avaliado como variável numérica.

B) Antecedentes Pessoais (já registrados em prontuários):

Variável	Classificação	Definição	Categorização
Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS)	Categórica (ou qualitativa).	Presença de HAS registrada em prontuário e/ou uso medicação anti-hipertensiva.	(1) Sim (2) Não
Diabetes <i>mellitus</i> (DM)	Categórica (ou qualitativa).	Presença de DM registrada em prontuário e/ou uso medicação hipoglicemiante e/ou insulinoaterapia.	(1) Sim (2) Não
Dislipidemia (DLP)	Categórica (ou qualitativa).	Presença de DLP registrada em prontuário e/ou uso medicação hipolipemiante.	(1) Sim (2) Não
Tabagismo	Categórica (ou qualitativa).	Conforme registrado em prontuário.	(1) Não (2) Ex-tabagismo (3) Tabagismo ativo
Etilismo	Categórica (ou qualitativa).	Conforme registrado em prontuário. Não houve diferenciação entre etilismo social ou alcoolismo.	(1) Não (2) Ex-etilismo (3) Etilismo ativo

Doença Arterial Coronariana (DAC)	Categórica (ou qualitativa).	Considerado positivo quando registro de história prévia de Angina Estável ou Instável, Infarto Agudo do Miocárdio, de colocação de <i>stent</i> cardíaco ou de Cirurgia de Revascularização Miocárdica;	(1) Sim (2) Não
Doença Renal Crônica (DRC)	Categórica (ou qualitativa).	Conforme registrado em prontuário. Levada também em consideração a realização de Diálise.	(1) Sim (2) Não
Medicações em uso	Categórica (ou qualitativa).	Foram consideradas medicações cardioprotetoras: os betabloqueadores, os IECA (Inibidor da Enzima de Conversão da Angiotensina) e os BRA (Bloqueador de Receptor da Angiotensina).	(1) Não (2) Uso de medicação não cardioprotetora (3) Uso de medicação cardioprotetora

Quimioterapia prévia	Categórica (ou qualitativa).	Conforme registrado em prontuário.	(1) Sim (2) Não
Radioterapia mediastinal prévia	Categórica (ou qualitativa).	Conforme registrado em prontuário.	(1) Sim (2) Não
Classificação da neoplasia (Linfoma)	Categórica (ou qualitativa).	Conforme registrado em prontuário.	(1) Linfoma de <i>Hodgkin</i> (2) Linfoma não- <i>Hodgkin</i>
Data do início da quimioterapia	Numérica (ou quantitativa).	Data em que foi administrada a quimioterapia intravenosa pela primeira vez.	Não categorizado.
Data do término da quimioterapia	Numérica (ou quantitativa).	Data em que foi administrada a quimioterapia intravenosa pela última vez.	Não categorizado.
Quimioterapia	Categórica (ou qualitativa).	Tipo de esquema combinado utilizado. Também foram registrados dose e número de ciclos/sessões.	(1) RCHOP (2) RCHOP + alternativa (3) ABVD (4) ABVD + alternativa (5) DA-EPOCH-R (6) BEACOPP (7) RCOP

C) Variáveis do exame PET/CT ^{18}F FDG (já registradas em prontuários):

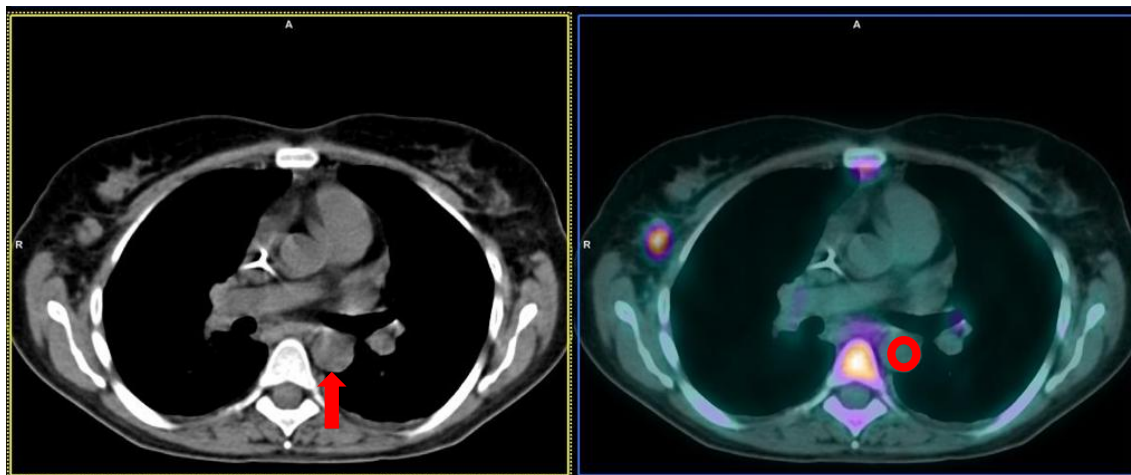
Variável	Classificação	Definição	Categorização
Data do exame	Numérica (ou quantitativa).	Data em que foi realizado o exame PET/CT ^{18}F FDG.	Não categorizado.
Peso (Kg)	Numérica (ou quantitativa) contínua.	Calculado em quilogramas. Verificado no dia de cada exame realizado e registrado em prontuário.	Não categorizado. Avaliado como variável numérica.
HGT (Hemoglicoteste)	Numérica (ou quantitativa) discreta.	Aferição da glicose sanguínea realizada antes do exame.	Não categorizado. Avaliado como variável numérica.
Dose injetada de ^{18}F FDG (MBq/Kg)	Numérica (ou quantitativa) contínua.	Dose do radiofármaco injetado no dia do exame via intravenosa.	Não categorizado. Avaliado como variável numérica.
Tempo de ativação (minutos)	Numérica (ou quantitativa) discreta.	Calculado como a diferença entre a hora de injeção intravenosa do ^{18}F FDG e a hora de realização do exame.	Não categorizado. Avaliado como variável numérica.

D) Variáveis do exame PET/CT ^{18}F FDG (calculadas durante a realização deste estudo):

Variável	Classificação	Definição	Categorização
SUV médio de aorta	Numérica (ou quantitativa) contínua.	Medido sobre a aorta descendente, logo após a crossa da aorta.	Não categorizado. Avaliado como variável numérica.
SUV máximo de aorta	Numérica (ou quantitativa) contínua.	Medido sobre a aorta descendente, logo após a crossa da aorta.	Não categorizado. Avaliado como variável numérica.
SUV médio de fígado	Numérica (ou quantitativa) contínua.	Medido sobre o lobo hepático direito, segmento VI.	Não categorizado. Avaliado como variável numérica.
SUV máximo de fígado	Numérica (ou quantitativa) contínua.	Medido sobre o lobo hepático direito, segmento VI.	Não categorizado. Avaliado como variável numérica.
SUV médio de VE	Numérica (ou quantitativa) contínua.	Medido sobre o maior diâmetro de VE.	Não categorizado. Avaliado como variável numérica.
SUV máximo de VE	Numérica (ou quantitativa) contínua.	Medido sobre o maior diâmetro de VE.	Não categorizado. Avaliado como variável numérica.

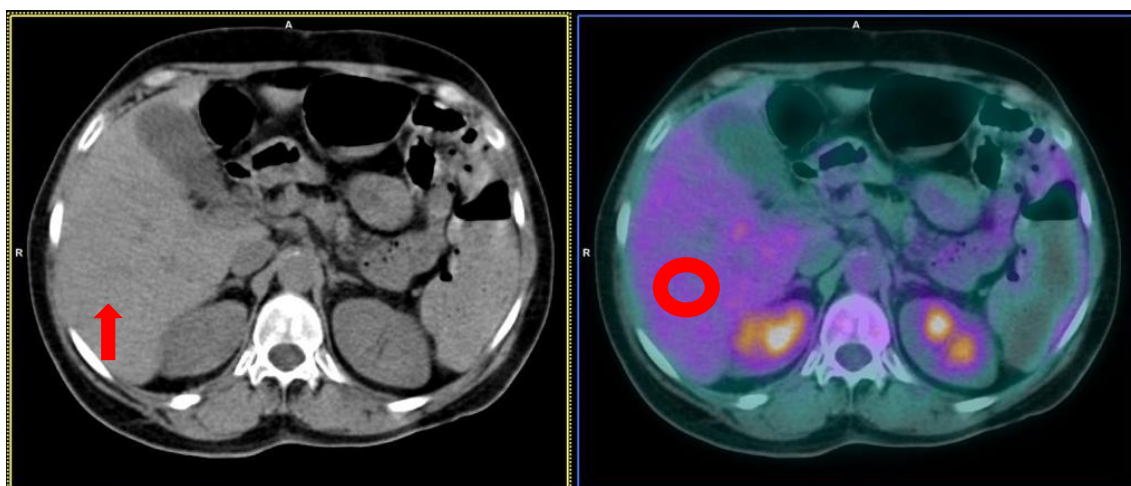
A seguir, estão demonstrados os locais de captação do SUV em aorta descendente (Figura 9), fígado (Figura 10) e coração (Figura 11):

Figura 9 – Local de captação do SUV em aorta descendente.



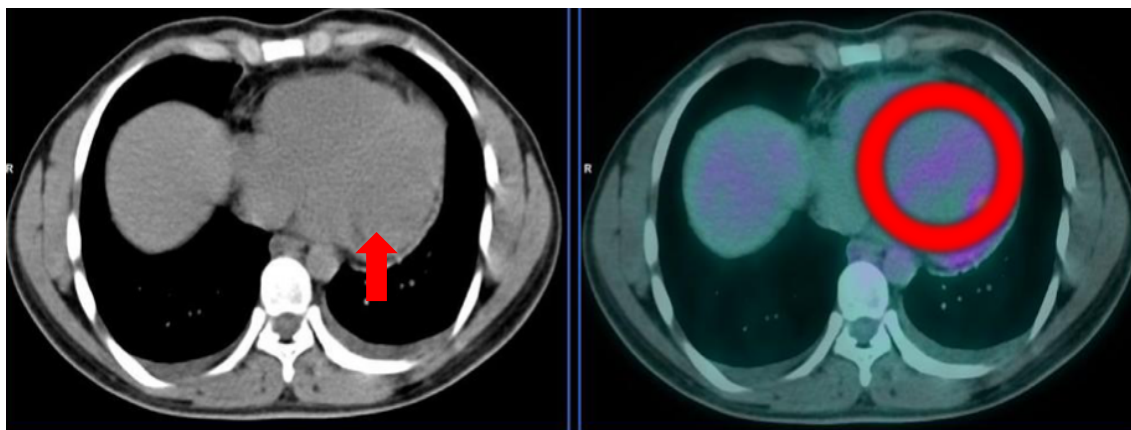
FONTE: Imagem PET/CT 18 FDG.

Figura 10 – Local de captação do SUV em fígado.



FONTE: Imagem PET/CT 18 FDG.

Figura 11 – Local de captação do SUV em coração.



FONTE: Imagem PET/CT 18 FDG.

3.6 COLETA E AVALIAÇÃO DE DADOS

Foi realizado um estudo retrospectivo com pacientes com doença linfoproliferativa submetidos à quimioterapia e que realizaram PET/CT ^{18}F FDG antes e após o início da quimioterapia, no período de 01 de Janeiro de 2012 a 28 de Agosto de 2017.

Após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão descritos previamente, permaneceram 70 pacientes para participação efetiva no estudo através da análise de prontuários e dos exames de imagem.

Para cada paciente do estudo, foram registradas as variáveis clínicas, os antecedentes pessoais e as variáveis relativas aos exames PET/CT ^{18}F FDG (basal e controle) já previamente notificadas em prontuários. Estas informações foram registradas nas respectivas fichas de dados para posteriormente serem complementadas com os outros dados dos exames verificados manualmente.

Todas as imagens destes exames foram avaliadas pelo médico residente do terceiro ano em Medicina Nuclear do serviço do RHP. Para todos os exames, o acúmulo do ^{18}F FDG foi quantificado pela medição do SUV médio e máximo em 3 locais: fígado (lobo direito, segmento VI), coração (câmara do ventrículo esquerdo) e aorta descendente (após crossa da aorta).

Todas as variáveis de interesse foram registradas em fichas específicas para posterior estudo e análise estatística (Apêndice B – Ficha de Coleta de Dados)

3.7 PROTOCOLO DE REALIZAÇÃO DO PET/CT ^{18}F FDG

Todos os exames de PET/CT ^{18}F FDG foram realizados conforme protocolo específico do serviço. As orientações preconizadas aos pacientes foram as seguintes: realizar jejum de 6 horas antes do exame, não suspender nenhuma medicação e não realizar exercício nas 24 horas antes do exame. Para os pacientes diabéticos, a orientação foi tomar café da manhã, fazer uso do remédio para diabetes ou da insulino terapia como de rotina, e começar o jejum de 6 horas a partir deste momento.

No dia do exame, foi verificado o peso corpóreo (Kg), foi puncionada uma veia para administração do ^{18}F FDG e foi medida a glicemia capilar (HGT). Para realizar o exame, foi necessário que a glicemia estivesse abaixo de 180mg/ml. Caso o HGT não

estivesse neste valor recomendado, foi possível sua correção através da aplicação de insulina subcutânea. Porém, estes casos com correção de insulina foram excluídos do estudo.

Na sala de repouso, o radiofármaco ^{18}F FDG foi injetado por via intravenosa numa atividade (dose) de 3,7 a 4,8MBq/Kg, e o paciente foi 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 este período de repouso, foi encaminhado para a sala de exames para ser posicionado, permanecendo na maca do aparelho sem se movimentar.

Todos os exames foram realizados no mesmo equipamento PET/CT (*Biograph 16, Siemens Healthcare, USA*). Imagens foram obtidas através da aquisição de tomografia por emissão de pósitrons em conjunto com tomografia computadorizada helicoidal *multidetector* (PET/CT), se estendendo da base do crânio até o terço médio proximal dos membros inferiores (fêmur), em modo tridimensional, com 3 minutos por “*bed*” (cada posição de segmento do corpo). As imagens obtidas foram processadas por reconstrução interativa (2 interações de 8 subconjuntos com filtro *Gaussian*). Os parâmetros da aquisição da tomografia computadorizada (TC) incluíam: corte de 5mm, voltagem de 120kV e não administração de contraste intravenoso. Além disso, o exame foi complementado por aquisição helicoidal do tórax em inspiração máxima.

3.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados das variáveis contínuas foram expressos em média $\pm$ DP (DP: desvio padrão) ou mediana (intervalo interquartil); as variáveis categóricas foram resumidas através de frequência e porcentagem.

As comparações de porcentagens entre dois grupos independentes foram realizadas com o teste quiquadrado de *Pearson* ou, quando este não era aplicável, com o teste exato de *Fisher*.

O teste t de *Student* foi utilizado para a comparação de duas médias, tanto para amostras independentes quanto para amostras pareadas.

Para comparação das diferenças entre RELVEMAXAOMAX (entre basal e controle) e RELVEMEDFIGMED (entre basal e controle) nas duas planilhas, a

comparação com uma distribuição normal foi avaliada pelo teste de *Shapiro-Wilk*. Embora a hipótese de compatibilidade com uma distribuição normal tenha sido rejeitada em ambos os casos, o teste t de *Student* foi aplicado juntamente com outros dois testes não-paramétricos (que não exigem a suposição de normalidade): o teste de permutação de *Fisher-Pitman* e o teste de postos sinalizados de *Wilcoxon*. As conclusões dos três testes foram concordantes em todas as análises realizadas. Optou-se, portanto, pelo emprego do teste t de *Student* para os testes de médias realizados neste trabalho.

Em todos os testes, foi adotado o nível de significância de 5% para a rejeição da hipótese nula.

3.9 ASPECTOS ÉTICOS

Esse estudo foi inicialmente aprovado pelo Instituto de Ética e Pesquisa do Real Hospital Português, para obtenção da Carta de Anuência (ANEXO A) e, em seguida, foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo Seres Humanos do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco (CCS/UFPE/HC), sob CAAE 10188319.7.0000.5208 e número de Parecer 3.314.864, de acordo com a Resolução nº466/12 do Conselho Nacional de Saúde (ANEXO B – Parecer Consubstanciado do CEP).

4 RESULTADOS

Participaram, deste estudo, 70 pacientes com linfoma. Desta amostra total (N=70), foram obtidas as características descritivas das variáveis categóricas, conforme Tabela 3. A média de idade, em anos, foi de $50,36 \pm 20,12$ (16,00 – 88,00 anos). Metade da amostra era do sexo feminino. Vinte pacientes (28,6%) eram hipertensos e dez pacientes (14,3%), diabéticos.

Com relação ao câncer, mais da metade dos pacientes tinha o diagnóstico de Linfoma não-*Hodgkin* (67,1%) e o restante, linfoma de *Hodgkin*. Além disso, apenas três pacientes (4,3%) foram submetidos à radioterapia mediastinal entre o término da quimioterapia e o PET/CT ^{18}F FDG controle. Foi possível definir o esquema quimioterápico em 33 pacientes (47,1%) e todos eles incluíam medicação sabidamente cardiotoxica.

Tabela 3 – Características clínicas e sobre o tratamento dos pacientes do estudo.

Variáveis categóricas	
Variável	N (%)
Sexo (N = 70)	
Masculino	35 (50,0)
Feminino	35 (50,0)
HAS (N = 70)	
Sim	20 (28,6)
Não	50 (71,4)
DM (N = 70)	
Sim	10 (14,3)
Não	60 (85,7)
DLP (N=70)	
Sim	14 (20,0)
Não	56 (80,0)

Tabela 3 – Continuação.

Variáveis categóricas	
Variável	N (%)
Tabagismo (N = 70)	
Não	49 (70,0)
Ex-tabagista	20 (28,6)
Tabagista ativo	1 (1,4)
Etilismo (N = 70)	
Não	70 (100,0)
DAC (N = 70)	
Sim	5 (7,1)
Não	65 (92,9)
Hemodiálise (N = 70)	
Sim	1 (1,4)
Não	69 (98,6)
Medicação (N = 70)	
Não usa nenhuma medicação	10 (14,3)
Usa medicação não cardioprotetora	40 (57,1)
Usa medicação cardioprotetora	20 (28,6)
CA (N = 70)	
Linfoma de Hodgkin	23 (32,9)
Linfoma Não-Hodgkin	47 (67,1)
QUIMIOTERAPIA (N = 33)	
RCHOP	11 (33,3)
RCHOP + QT alternativa	6 (18,2)
ABVD	11 (33,3)
ABVD + QT alternativa	2 (6,1)
DA-EPOCH-R	1 (3,0)
BEACOPP	1 (3,0)
RCOP	1 (3,0)

Tabela 3 – Continuação.

Variáveis categóricas	
Variável	N (%)
RT MEDIASTINAL APÓS PET B (N = 70)	
Sim	3 (4,3)
Não	67 (95,7)

ABVD: Adriamicina ou Doxorrubicina + Bleomicina + Vinblastina + Dacarbazina, BEACOPP: Bleomicina + Etoposide + Doxorrubicina + Ciclofosfamida + Vincristina + Procarbazina + Prednisona, CA: Câncer, DAC: Doença Arterial Coronariana, DA-EPOCH-R: Etoposide + Prednisona + Vincristina + Ciclofosfamida + Doxorrubicina + Rituximabe Dose ajustada, DLP: Dislipidemia, DM: Diabetes *mellitus*, HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica, PET B: PET Basal, RCHOP: Rituximabe + Ciclofosfamida + Doxorrubicina + Vincristina ou Oncovin + Prednisona, RCOP: Rituximabe + Ciclofosfamida + Vincristina + Prednisona, QT: Quimioterapia, RT: Radioterapia.

Comparação dos dados entre os momentos Basal e Interim de avaliação pela PET/CT ^{18}F FDG

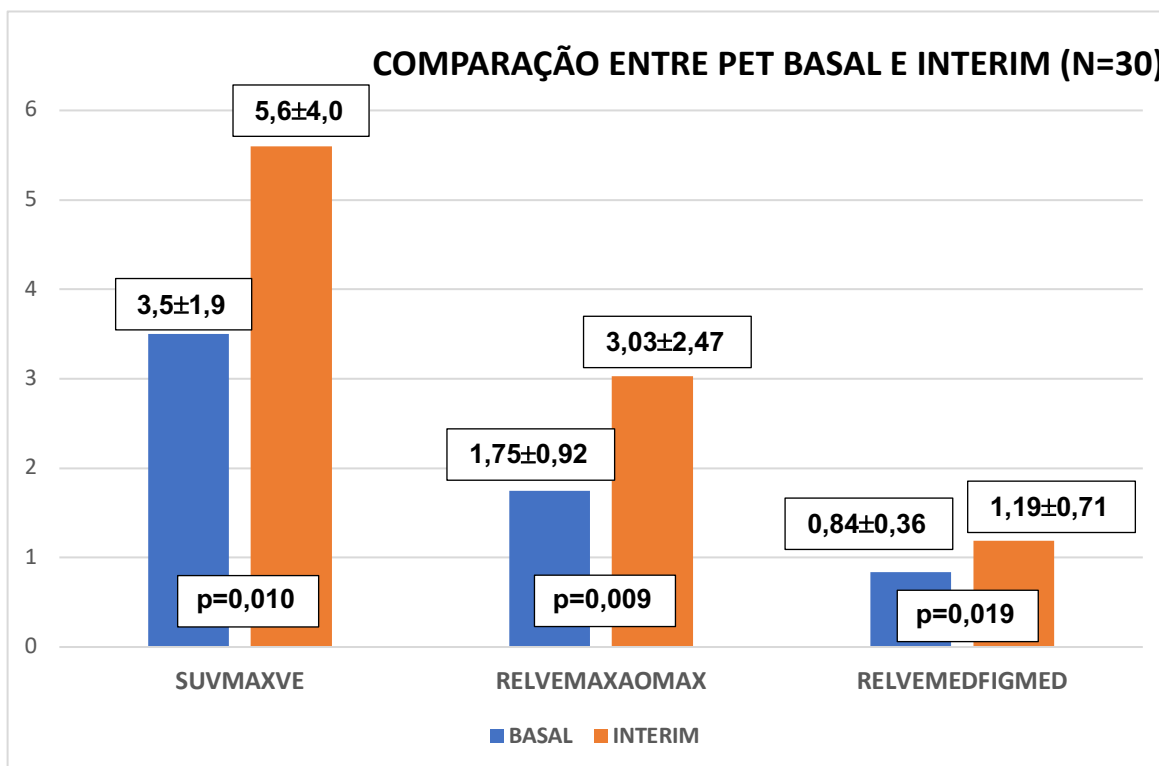
Observamos que houve padronização em relação ao preparo e ao protocolo da PET/CT ^{18}F FDG entre os momentos Basal e Interim, Tabela 4, visto que não houve diferença entre as variáveis: dose injetada de ^{18}F FDG, glicemia prévia ao exame (HGT) e tempo de ativação. A média do peso dos pacientes não variou de forma significativa, o que possibilita a comparação dos dados relativos à captação de ^{18}F FDG nos órgãos-alvo. Entretanto, a captação de ^{18}F FDG cardíaca aumentou significativamente ($p=0,010$) no momento Interim em relação ao Basal (Tabela 4 e Gráfico 1). Da mesma forma, houve aumento significativo das relações SUV Máximo de VE / SUV Máximo de Aorta e SUV Médio de VE / SUV Médio de Fígado entre o exame basal e o exame interim ($p=0,009$ e $p=0,019$, respectivamente) (Tabela 4 e Gráfico 1).

Tabela 4 – Comparação de médias de Peso, HGT, Dose, TA, SUV Máximo de VE e Relações entre PET Basal e PET Interim.

Variável	PET BASAL	PET INTERIM	P*
	Média $\pm$ DP	Média $\pm$ DP	
Peso (N = 30)	75,3 $\pm$ 14,3	74,7 $\pm$ 13,5	0,551
HGT (N = 30)	92,6 $\pm$ 19,5	93,4 $\pm$ 19,9	0,816
Dose (N = 30)	9,1 $\pm$ 2,7	9,1 $\pm$ 2,0	0,971
TA (N = 30)	68,8 $\pm$ 10,0	65,9 $\pm$ 9,9	0,308
SUVMAXVE (N=30)	3,5 $\pm$ 1,9	5,6 $\pm$ 4,0	0,010
RELVEMAXAOMAX (N=30)	1,75 $\pm$ 0,92	3,03 $\pm$ 2,47	0,009
RELVEMEDFIGMED (N=30)	0,84 $\pm$ 0,36	1,19 $\pm$ 0,71	0,019

*Teste t de *Student* para amostras pareadas. HGT: Hemoglicoteste, SUVMAXVE: SUV Máximo de VE, TA: Tempo de ativação.

Gráfico 1 – Comparação do SUV Máximo de VE, da relação SUV Máximo de VE / SUV Máximo de Aorta e da relação SUV Médio de VE / SUV Médio de Fígado, entre os exames Basal e Interim.



(RELVEMAXAOMAX: Relação SUV Máximo de VE / SUV Máximo de Aorta, RELVEMEDFIGMED: Relação SUV Médio de VE / SUV Médio de Fígado, SUVMAXVE: SUV Máximo de VE).

As características descritivas dos exames PET/CT ^{18}F FDG estão descritos na Tabela 5 - a seguir - e na Tabela 6 (Apêndice C).

Tabela 5 – Características descritivas da planilha Basal e Interim.

Variáveis numéricas	
Variável	Média ± DP (Mínimo – Máximo)
IDADE (N = 30)	44,97 ± 18,69 (16,00 – 79,00)
PESOB (N = 30)	75,32 ± 14,33 (51,90 – 106,00)
HGTB (N = 30)	92,60 ± 19,52 (64,00 – 151,00)
DOSEB (N = 30)	9,15 ± 2,66 (5,00 – 16,80)
TAB (N = 30)	68,80 ± 9,95 (55,00 – 98,00)

Tabela 5 – Continuação.

Variável	Média ± DP (Mínimo – Máximo)
SUVMEDIOVEB (N=30)	1,81 ± 0,71 (0,95 – 3,38)
SUVMAXVEB (N=30)	3,45 ± 1,86 (1,47 – 10,02)
SUVMEDIOFIGB (N=30)	2,19 ± 0,44 (1,35 – 3,33)
SUVMAXFIGB (N=30)	2,92 ± 0,58 (1,96 – 4,34)
SUVMEDIOAORTAB (N=30)	1,49 ± 0,27 (1,02 – 1,97)
SUVMAXIMO AORTAB (N=30)	1,99 ± 0,34 (1,39 – 2,60)
RELVEMAXAOMAXB (N=30)	1,75 ± 0,92 (0,80 – 4,91)
RELVEMEDFIGMEDB (N=30)	0,84 ± 0,36 (0,43 – 1,90)
PESOI (N = 30)	74,74 ± 13,53 (53,00 – 106,00)
HGTI (N = 30)	93,40 ± 19,87 (71,00 – 154,00)
DOSEI (N = 30)	9,13 ± 2,03 (5,00 – 13,50)
TAI (N=30)	65,93 ± 9,92 (53,00 – 90,00)
SUVMEDIOVEI (N=30)	2,77 ± 1,53 (1,01 – 7,91)
SUVMAXVEI (N=30)	5,56 ± 4,01 (1,49 – 22,69)
SUVMEDIOFIGI (N = 30)	2,38 ± 0,33 (1,62 – 2,91)
SUVMAXFIGI (N = 30)	3,19 ± 0,46 (2,31 – 4,30)
SUVMEDIOAORTAI (N = 30)	1,48 ± 0,21 (1,15 – 1,85)
SUVMAXAORTAI (N = 30)	1,91 ± 0,24 (1,51 – 2,35)
RELVEMAXAOMAXI (N = 30)	3,03 ± 2,47 (0,94 – 13,67)
RELVEMEDFIGMEDI (N = 30)	1,19 ± 0,71 (0,50 – 3,42)
VARIAÇÃO SUVMAXVE (N = 30)	2,11 ± 4,22 (-2,10 – 19,67)
PERCENTUAL VARIAÇÃO SUVMAXVE (N = 30)	93,5 ± 178,3 (-42,9 – 713,6)

B: Basal, HGT: Hemogluco teste, I: Interim, RELVEMAXAOMAX: Relação SUV Máximo de VE / SUV Máximo de Aorta, RELVEMEDFIGMED: Relação SUV Médio de VE / SUV Médio de Fígado, TA: Tempo de ativação, VE: Ventrículo esquerdo.

Comparação entre os grupos conforme aumento $\geq 30\%$ na captação de ^{18}F FDG cardíaca entre as PETs Basal e Interim

Dos 30 pacientes que realizaram PET/CT ^{18}F FDG basal e interim, 16 (53,3%) apresentaram aumento percentual maior ou igual a 30% (Grupo $\geq 30\%$) na captação de FDG cardíaca, Gráfico 2. Em relação às variáveis clínicas, como fatores de risco cardiovascular e medicações em uso, não houve diferenças entre os grupos, Tabela 7.

Gráfico 2 – Distribuição dos pacientes entre os Grupos de acordo com a variação da média do SUV Máximo de VE entre o PET Basal e Interim (Grupos $\geq 30\%$ e $<30\%$).

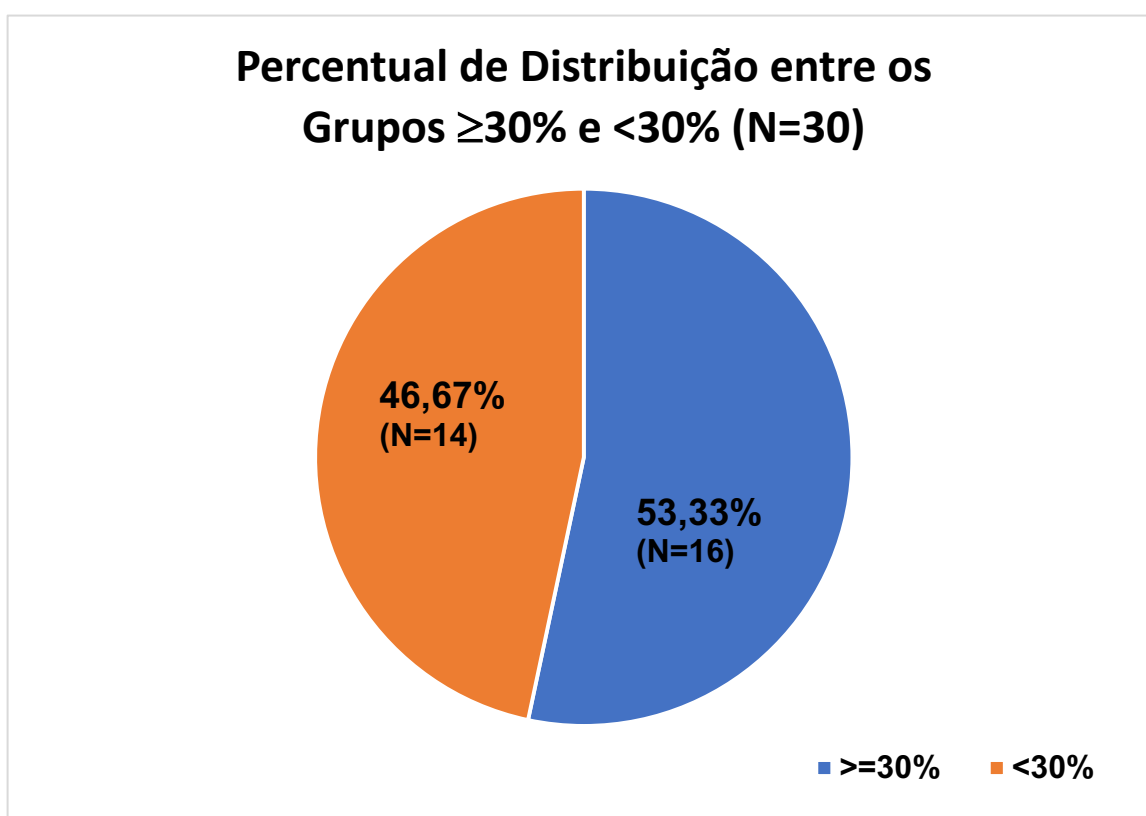


Tabela 7 – Comparação de características clínicas categóricas entre os grupos.

Características	Grupos		P*
	≥ 30%	< 30%	
HAS (N = 30)			0,67
Sim	3 (18,8)	4 (28,6)	
Não	13 (81,3)	10 (71,4)	
DM (N = 30)			> 0,99
Sim	2 (12,5)	1 (7,1)	
Não	14 (87,5)	13 (92,9)	
DLP (N = 30)			> 0,99
Sim	2 (12,5)	2 (14,3)	
Não	14 (87,5)	12 (85,7)	
Tabagismo (N = 30)			0,40
Não	11 (68,8)	12 (85,7)	
Ex-tabagista	5 (31,3)	2 (14,3)	
Etilismo (N = 30)			
Não	16 (100,0)	14 (100,0)	
DAC (N = 30)			
Não	16 (100,0)	14 (100,0)	
Hemodiálise (N = 30)			>0,99
Sim	1 (6,3)	0 (0,0)	
Não	15 (93,8)	14 (100,0)	
Medicação (N = 30)			0,24
Não usa nenhuma medicação	1 (6,3)	2 (14,3)	
Usa medicação não cardioprotetora	13 (81,3)	7 (50,0)	
Usa medicação cardioprotetora	2 (12,5)	5 (35,7)	

*Teste exato de Fisher. DAC: Doença Arterial Coronariana, DLP: Dislipidemia, DM: Diabetes *mellitus*, HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica.

A relação de captação entre VE/Aorta (SUV máximo) e VE/Fígado (SUV médio) não foi diferente entre os grupos no momento Basal. Porém, no momento Interim, as relações se mostraram significativamente diferentes entre os grupos, apresentando valores maiores no grupo $\geq 30\%$, Tabela 8.

Tabela 8 – Comparação de características clínicas numéricas entre os grupos.

Grupos					
		$\geq 30\%$			
Características	N	Média $\pm$ DP	N	Média $\pm$ DP	P*
RELVEMAXAOMAXB	16	1,5 $\pm$ 0,7	14	2,1 $\pm$ 1,0	0,09
RELVEMAXAOMAXI	16	3,9 $\pm$ 3,0	14	2,1 $\pm$ 1,2	0,04
RELVEMEDFIGMEDB	16	0,8 $\pm$ 0,3	14	0,9 $\pm$ 0,4	0,14
RELVEMEDFIGMEDI	16	1,5 $\pm$ 0,8	14	0,9 $\pm$ 0,3	0,01

RELVEMAXAOMAXB: Relação SUV Máximo de VE / SUV Máximo de Aorta no PET Basal, RELVEMAXAOMAXI: Relação SUV Máximo de VE / SUV Máximo de Aorta no PET Interim, RELVEMEDFIGMEDB: Relação SUV Médio de VE / SUV Médio de Fígado no PET Basal, RELVEMEDFIGMEDI: Relação SUV Médio de VE / SUV Médio de Fígado no PET Interim.

Os valores das relações SUV Máximo de VE / SUV Máximo de Aorta e SUV Médio de VE / SUV Médio de Fígado aumentaram significativamente no momento interim em relação ao momento basal no grupo $\geq 30\%$ ($p=0,006$ e $p=0,004$, respectivamente), Tabela 9 e Gráfico 3. Já no grupo $< 30\%$, não houve aumento estatisticamente significativo das relações, Tabela 10 e Gráfico 4.

Tabela 9 – Comparação de características clínicas numéricas no Grupo $\geq 30\%$.

Grupo $\geq 30\%$			
PET BASAL		PET INTERIM	
Características	Média $\pm$ DP	Média $\pm$ DP	P*
RELVEMAXAOMAX	1,5 $\pm$ 0,7	3,9 $\pm$ 3,0	0,006
RELVEMEDFIGMED	0,8 $\pm$ 0,3	1,5 $\pm$ 0,8	0,004

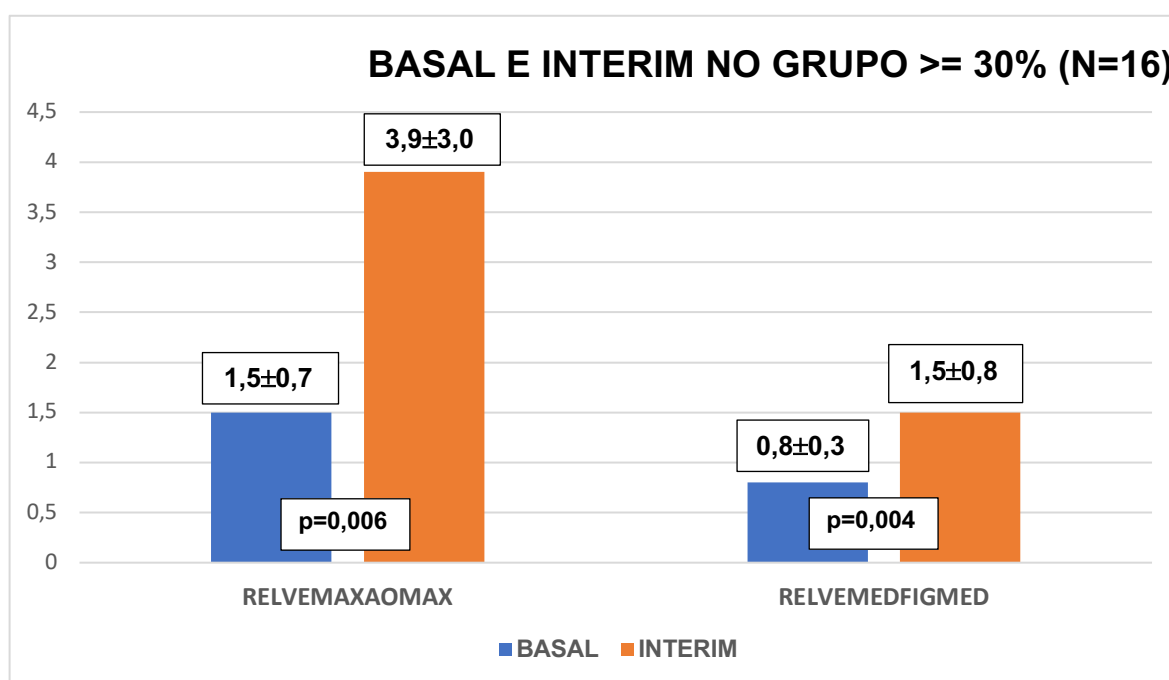
RELVEMAXAOMAX: Relação SUV Máximo de VE / SUV Máximo de Aorta, RELVEMEDFIGMED: Relação SUV Médio de VE / SUV Médio de Fígado.

Tabela 10 – Comparação de características clínicas numéricas no Grupo <30%.

Grupo < 30%			
	PET BASAL	PET INTERIM	
Características	Média ± DP	Média ± DP	P*
RELVEMAXAOMAX	2,1 ± 1,0	2,1 ± 1,2	0,979
RELVEMEDFIGMED	0,9 ± 0,4	0,9 ± 0,3	0,183

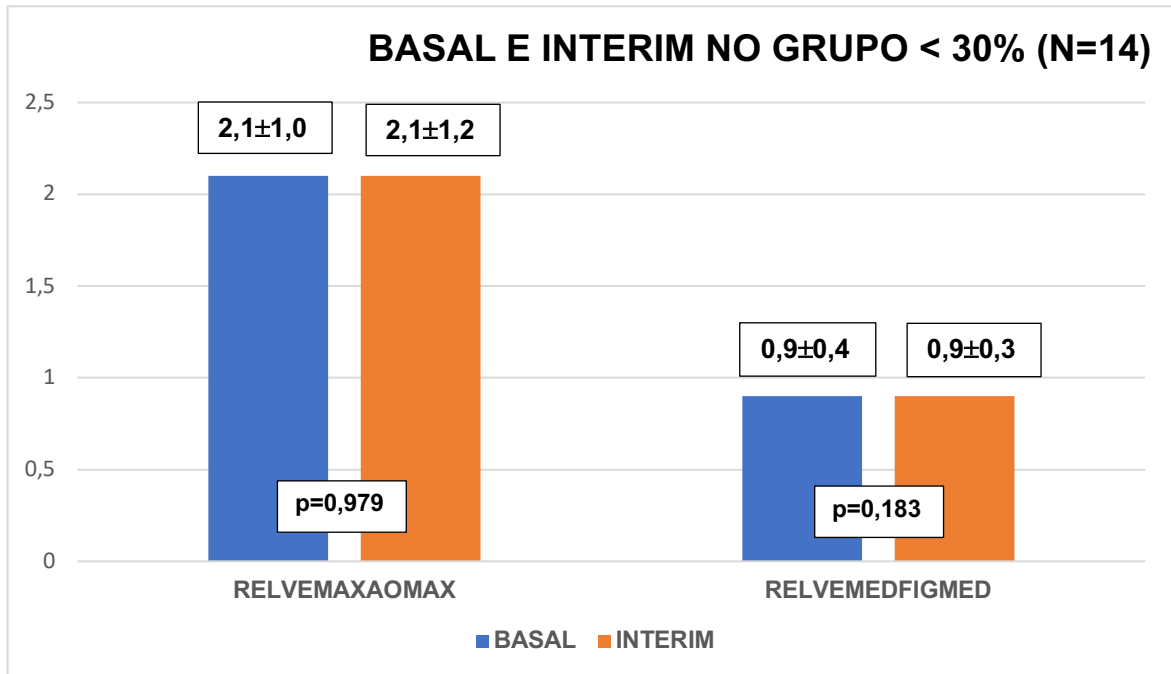
RELVEMAXAOMAX: Relação SUV Máximo de VE / SUV Máximo de Aorta, RELVEMEDFIGMED: Relação SUV Médio de VE / SUV Médio de Fígado.

Gráfico 3 – Comparação da Relação SUV Máximo de VE / SUV Máximo de Aorta e da Relação SUV Médio de VE / SUV Médio de Fígado entre o PET Basal e o Interim no Grupo com aumento de SUV máximo de VE $\geq 30\%$.



RELVEMAXAOMAX: Relação SUV Máximo de VE / SUV Máximo de Aorta, RELVEMEDFIGMED: Relação SUV Médio de VE / SUV Médio de Fígado.

Gráfico 4 – Comparação da Relação SUV Máximo de VE / SUV Máximo de Aorta e da Relação SUV Médio de VE / SUV Médio de Fígado entre o PET Basal e o Interim no Grupo com aumento de SUV máximo de VE < 30%.



RELVEMAXAOMAX: Relação SUV Máximo de VE / SUV Máximo de Aorta, RELVEMEDFIGMED: Relação SUV Médio de VE / SUV Médio de Fígado.

Comparação dos dados entre os momentos Basal e Final de avaliação pela PET/CT ^{18}F FDG

Sessenta e seis pacientes realizaram PET/CT ^{18}F FDG nos momentos Basal e Final. As características descritivas estão na Tabela 11 (Apêndice D).

Em relação às variáveis HGT, Dose e TA, as diferenças de médias entre PETB e PETF não foram estatisticamente significantes, Tabela 12. A média de peso dos pacientes na avaliação final mostrou-se discretamente maior ($p = 0,014$).

Tabela 12 – Comparação de médias de Peso, HGT, Dose, TA entre PET Basal e PET Final.

Variável	PET BASAL	PET FINAL	P*
	Média $\pm$ DP	Média $\pm$ DP	
Peso (N = 66)	72,7 $\pm$ 14,8	75,2 $\pm$ 15,2	0,014
HGT (N = 66)	91,6 $\pm$ 15,6	91,6 $\pm$ 16,7	> 0,99
Dose (N = 66)	9,2 $\pm$ 2,3	9,5 $\pm$ 2,2	0,308
TA (N = 66)	68,6 $\pm$ 9,1	70,4 $\pm$ 25,8	0,606

*Teste t de *Student* para amostras pareadas. HGT: Hemogluco teste, TA: Tempo de ativação.

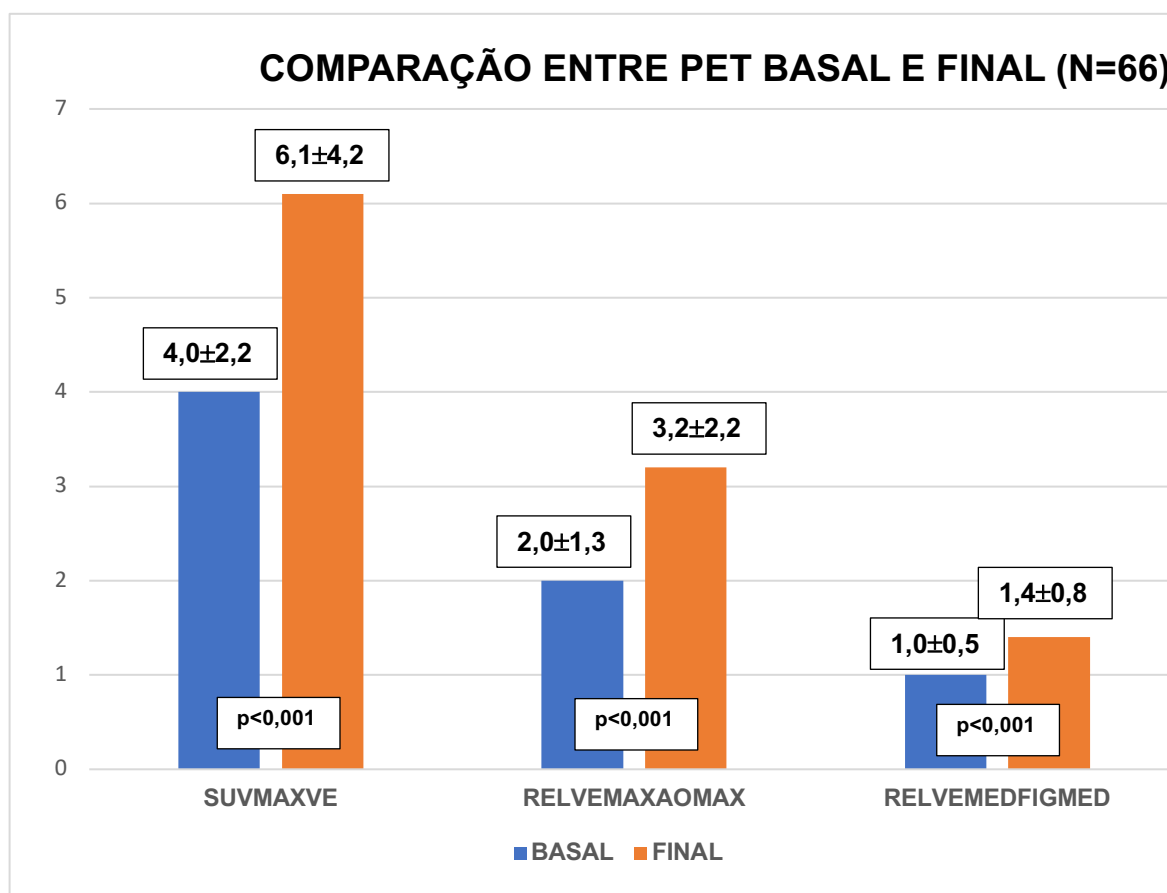
Quanto ao SUV máximo de VE, a média de seu valor foi significativamente maior no PET final, $p < 0,001$. Observamos um aumento absoluto no valor de captação cardíaca de ^{18}F FDG de 2,1 (IC95%: 1,3 a 3,0), o que representa um incremento percentual de 66,5% (IC95%: 43,3% a 89,7%) após tratamento, em relação ao exame basal. Os valores da Relação SUV Máximo de VE / SUV Máximo de Aorta no PET Basal e Final sofreram também um aumento significativo de 2,0 para 3,2 ($p < 0,001$). Os valores da Relação SUV Médio de VE / SUV Médio de Fígado no PET Basal e Final estão descritos na Tabela 13 e Gráfico 5. Verificou-se um valor médio de relação no PET Basal de 1,0 e um valor médio no PET Final de 1,4, e a diferença entre eles foi significativa ($p < 0,001$), Tabela 13 e Gráfico 5.

Tabela 13 – Comparação de médias de SUV Máximo de VE e das Relações entre PET Basal e PET Final.

Variável	PET Basal	PET Final	P*
	Média ± DP	Média ± DP	
SUVMAXVE (N = 66)	4,0 ± 2,2	6,1 ± 4,2	<0,001
RELVEMAXAOMAX (N=66)	2,0 ± 1,3	3,2 ± 2,2	<0,001
RELVEMEDFIGMED (N=66)	1,0 ± 0,5	1,4 ± 0,8	<0,001

*Teste t de *Student* para amostras pareadas. RELVEMAXAOMAX: Relação SUV Máximo de VE / SUV Máximo de Aorta, RELVEMEDFIGMED: Relação SUV Médio de VE / SUV Médio de Fígado, SUVMAXVE: SUV Máximo de VE.

Gráfico 5 – Comparação da Relação SUV Máximo de VE / SUV Máximo de Aorta e da Relação SUV Médio de VE / SUV Médio de Fígado entre o PET Basal e o Final.

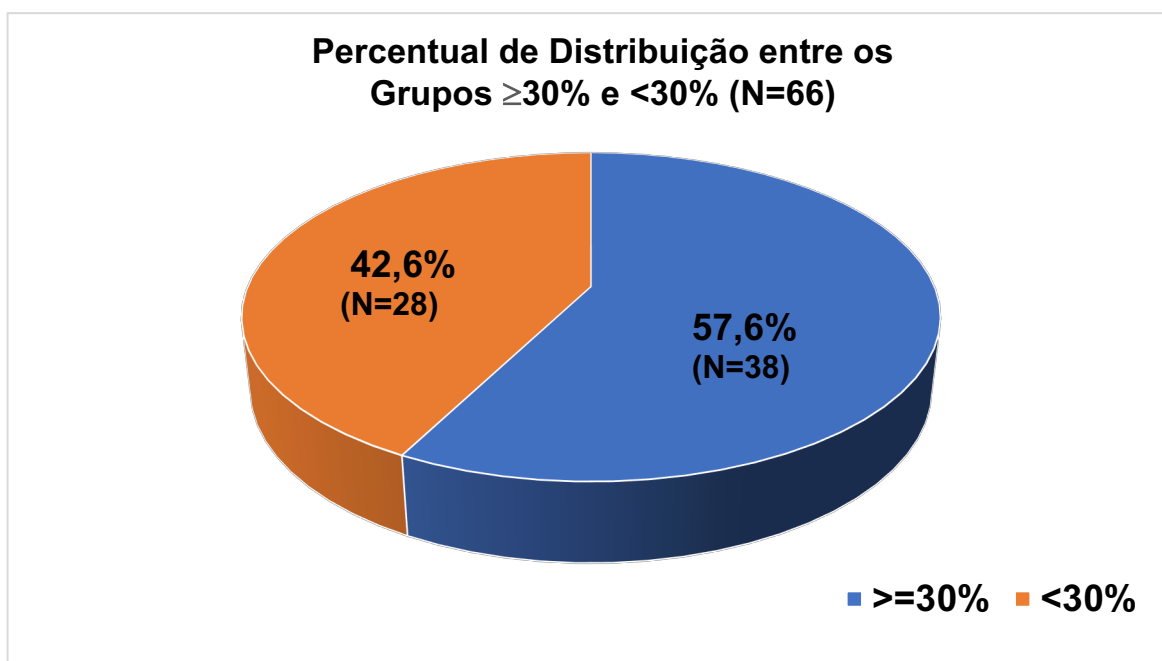


RELVEMAXAOMAX: Relação SUV Máximo de VE / SUV Máximo de Aorta, RELVEMEDFIGMED: Relação SUV Médio de VE / SUV Médio de Fígado.

Comparação entre os grupos conforme aumento $\geq 30\%$ na captação de ^{18}F FDG cardíaca entre as PETs Basal e Final

Do total de 66 pacientes, 38 (57,6%) apresentaram um aumento $\geq 30\%$ na captação de ^{18}F FDG, avaliado através do SUV Máximo, Gráfico 6.

Gráfico 6 – Distribuição dos pacientes entre os Grupos de acordo com a variação da média do SUV Máximo de VE entre o PET Basal e Final (Grupos $\geq 30\%$ e $< 30\%$).



Em relação às características clínicas, não houve diferença entre os grupos, Tabela 14.

Tabela 14 – Associação entre variáveis clínicas e grupos ($\geq 30\%$ / $< 30\%$).

Variáveis	Grupo		P*
	$\geq 30\%$	$< 30\%$	
HAS			0,904
Sim	10 (58,8)	7 (41,2)	
Não	28 (57,1)	21 (42,9)	
DM			0,866
Sim	6 (60,0)	4 (40,0)	
Não	32 (57,1)	24 (42,9)	
DLP			0,352
Sim	6 (46,2)	7 (53,8)	
Não	32 (60,4)	21 (39,6)	
TABAGISMO			0,102
Não	24 (52,2)	22 (47,8)	
Ex-tabagista	14 (73,7)	5 (26,3)	
Tabagista ativo	0 (0,0)	1 (100,0)	
ETILISMO			-
Não	38 (57,6)	28 (42,4)	
DAC			0,385
Sim	4 (80,0)	1 (20,0)	
Não	34 (55,7)	27 (44,3)	
HEMODIÁLISE			0,240
Sim	0 (0,0)	1 (100,0)	
Não	38 (58,5)	27 (41,5)	
MEDICAÇÃO			0,747
Não usa nenhuma medicação	6 (60,0)	4 (40,0)	
Usa medicação não cardioprotetora	23 (60,5)	15 (39,5)	
Usa medicação cardioprotetora	9 (50,0)	9 (50,0)	

*Teste quiquadrado de *Pearson*, com exceção de Tabagismo, DAC e Hemodiálise. Para estas variáveis, a associação de cada uma delas com grupo foi testada usando o teste exato de *Fisher*. DAC: Doença Arterial Coronariana, DLP: Dislipidemia, DM: Diabetes *mellitus*, HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica.

A relação de captação entre VE/Aorta (SUV máximo) e VE/Fígado (SUV médio) não foi diferente entre os grupos no momento Basal. Entretanto, no momento Final, as relações se mostraram significativamente diferentes entre os grupos, com maiores valores no grupo $\geq 30\%$, Tabela 15.

Tabela 15 – Comparação de características clínicas numéricas entre os grupos.

Características	Grupos				P
	≥ 30%		< 30%		
	N	Média ± DP	N	Média ± DP	
RELVEAMAXAOMAXB	38	1,9 ± 1,1	28	2,2 ± 1,4	0,28
RELVEAMAXAOMAXF	38	4,1 ± 2,3	28	1,9 ± 1,3	<0,001
RELVEMEDFIGMEDB	38	0,9 ± 0,4	28	1,1 ± 0,6	0,20
RELVEMEDFIGMEDF	38	1,7 ± 0,8	28	0,9 ± 0,4	<0,001

RELVEAMAXAOMAXB: Relação SUV Máximo de VE / SUV Máximo de Aorta no PET Basal, RELVEAMAXAOMAXF Relação SUV Máximo de VE / SUV Máximo de Aorta no PET Final, RELVEMEDFIGMEDB: Relação SUV Médio de VE / SUV Médio de Fígado no PET Basal, RELVEMEDFIGMEDF: Relação SUV Médio de VE / SUV Médio de Fígado no PET Final.

Os valores das relações SUV Máximo de VE / SUV Máximo de Aorta e SUV Médio de VE / SUV Médio de Fígado aumentaram significativamente no momento final em relação ao momento basal no grupo $\geq 30\%$ ($p < 0,001$ e $p < 0,001$, respectivamente), Tabela 16 e Gráfico 7. Já no grupo < 30%, não houve aumento estatisticamente significativo das relações, Tabela 17 e Gráfico 8.

Tabela 16 – Comparação de características clínicas numéricas no Grupo $\geq 30\%$.

Características	Grupo $\geq 30\%$		
	PET BASAL	PET FINAL	P*
	Média $\pm$ DP	Média $\pm$ DP	
RELVEAMAXAOMAX	1,9 $\pm$ 1,1	4,1 $\pm$ 2,3	<0,001
RELVEMEDFIGMED	0,9 $\pm$ 0,4	1,7 $\pm$ 0,8	<0,001

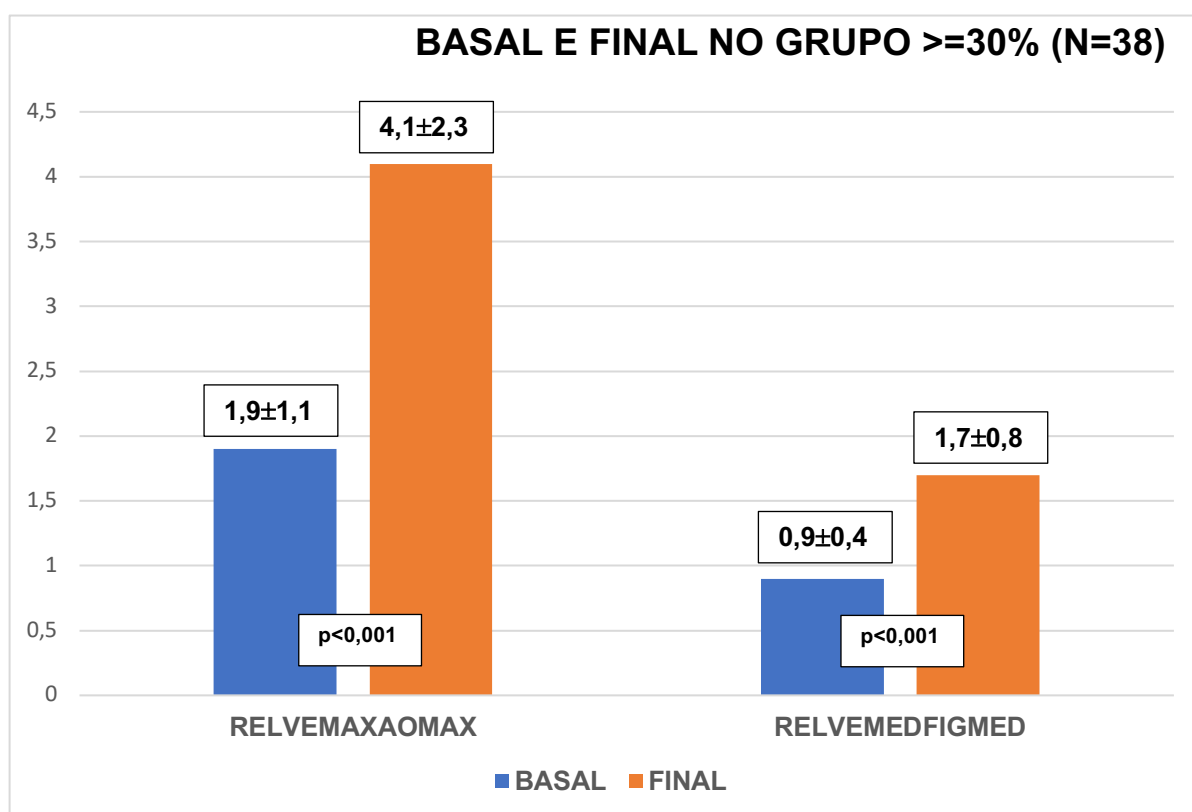
RELVEAMAXAOMAX: Relação SUV Máximo de VE / SUV Máximo de Aorta, RELVEMEDFIGMED: Relação SUV Médio de VE / SUV Médio de Fígado.

Tabela 17 – Comparação de características clínicas numéricas no Grupo <30%.

Grupo < 30%			
	PET BASAL	PET FINAL	
Características	Média ± DP	Média ± DP	P*
RELVEMAXAOMAX	2,2 ± 1,4	1,9 ± 1,3	0,183
RELVEMEDFIGMED	1,1 ± 0,6	0,9 ± 0,4	0,147

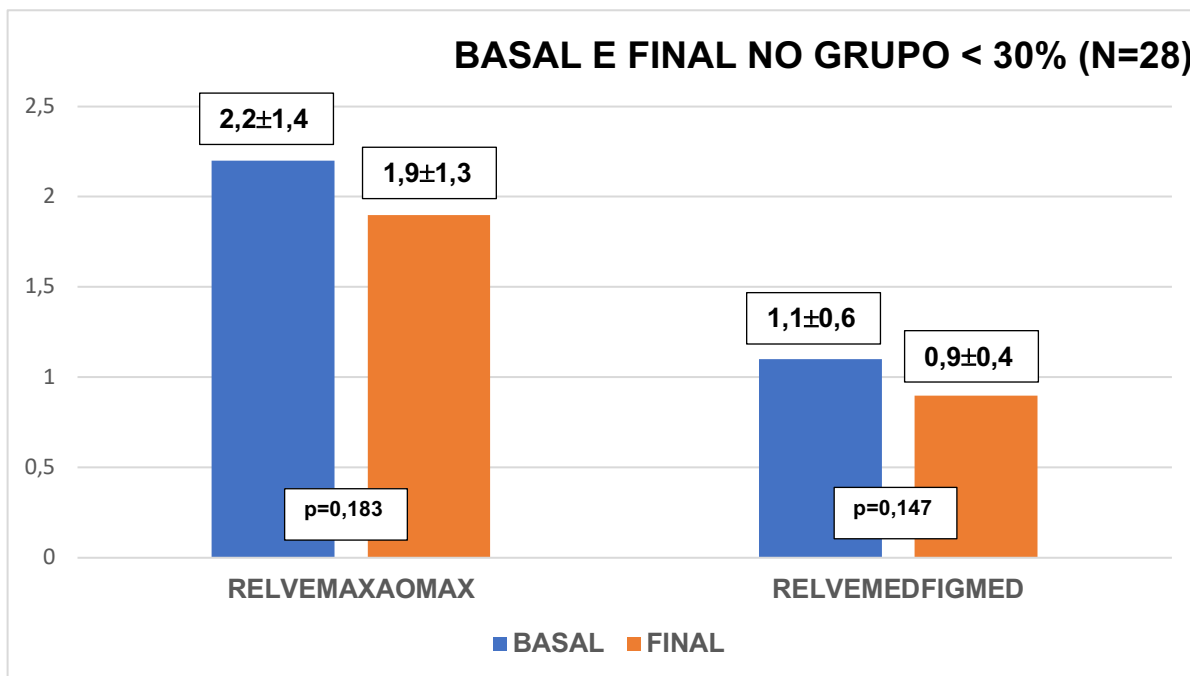
RELVEMAXAOMAX: Relação SUV Máximo de VE / SUV Máximo de Aorta, RELVEMEDFIGMED: Relação SUV Médio de VE / SUV Médio de Fígado.

Gráfico 7 – Comparação da Relação SUV Máximo de VE / SUV Máximo de Aorta e da Relação SUV Médio de VE / SUV Médio de Fígado entre o PET Basal e o Final no Grupo com aumento de SUV máximo de VE $\geq 30\%$.



RELVEMAXAOMAX: Relação SUV Máximo de VE / SUV Máximo de Aorta, RELVEMEDFIGMED: Relação SUV Médio de VE / SUV Médio de Fígado.

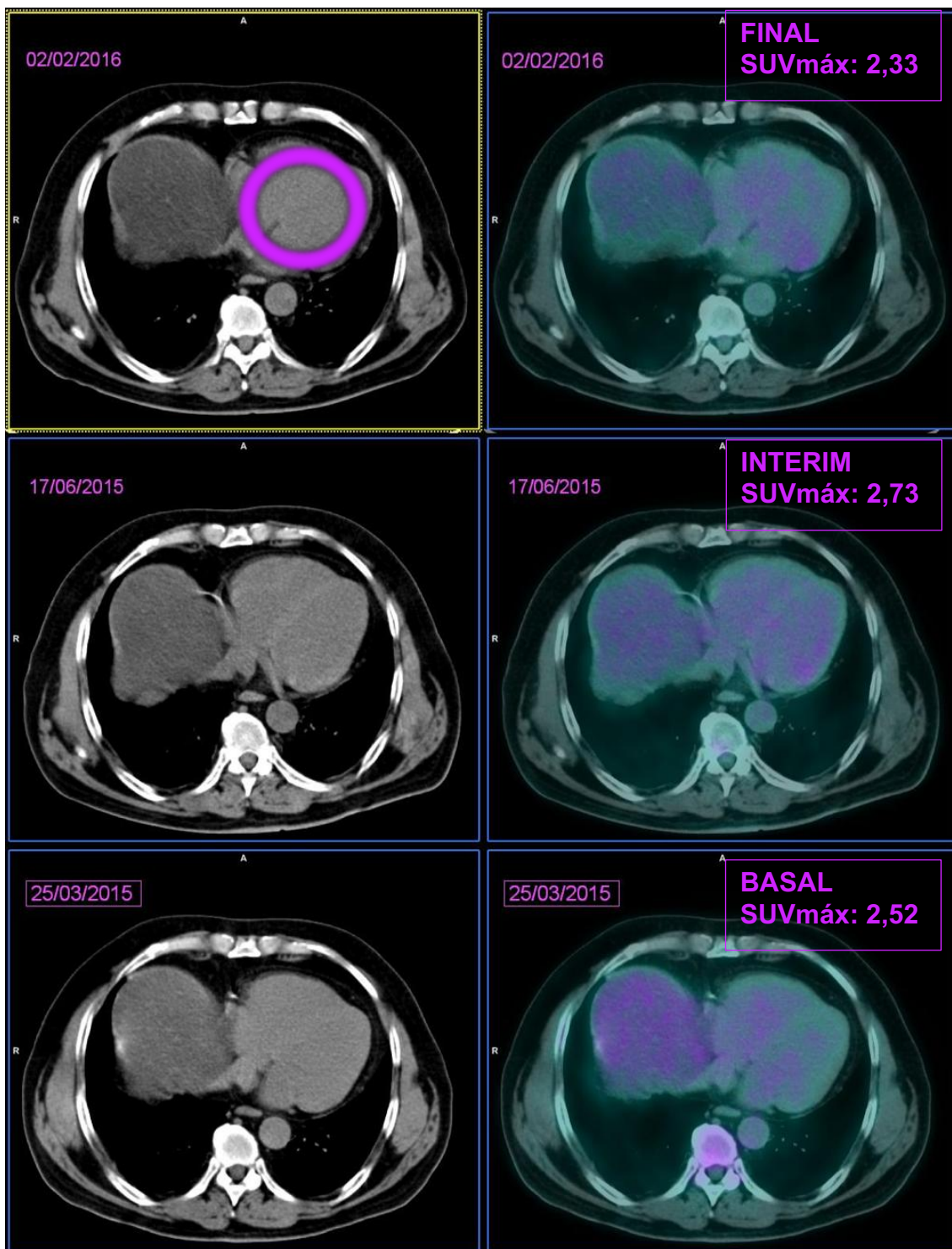
Gráfico 8 – Comparação da Relação SUV Máximo de VE / SUV Máximo de Aorta e da Relação SUV Médio de VE / SUV Médio de Fígado entre o PET Basal e o Final no Grupo com aumento de SUV máximo de VE < 30%.



RELVEMAXAOMAX: Relação SUV Máximo de VE / SUV Máximo de Aorta, RELVEMEDFIGMED: Relação SUV Médio de VE / SUV Médio de Fígado.

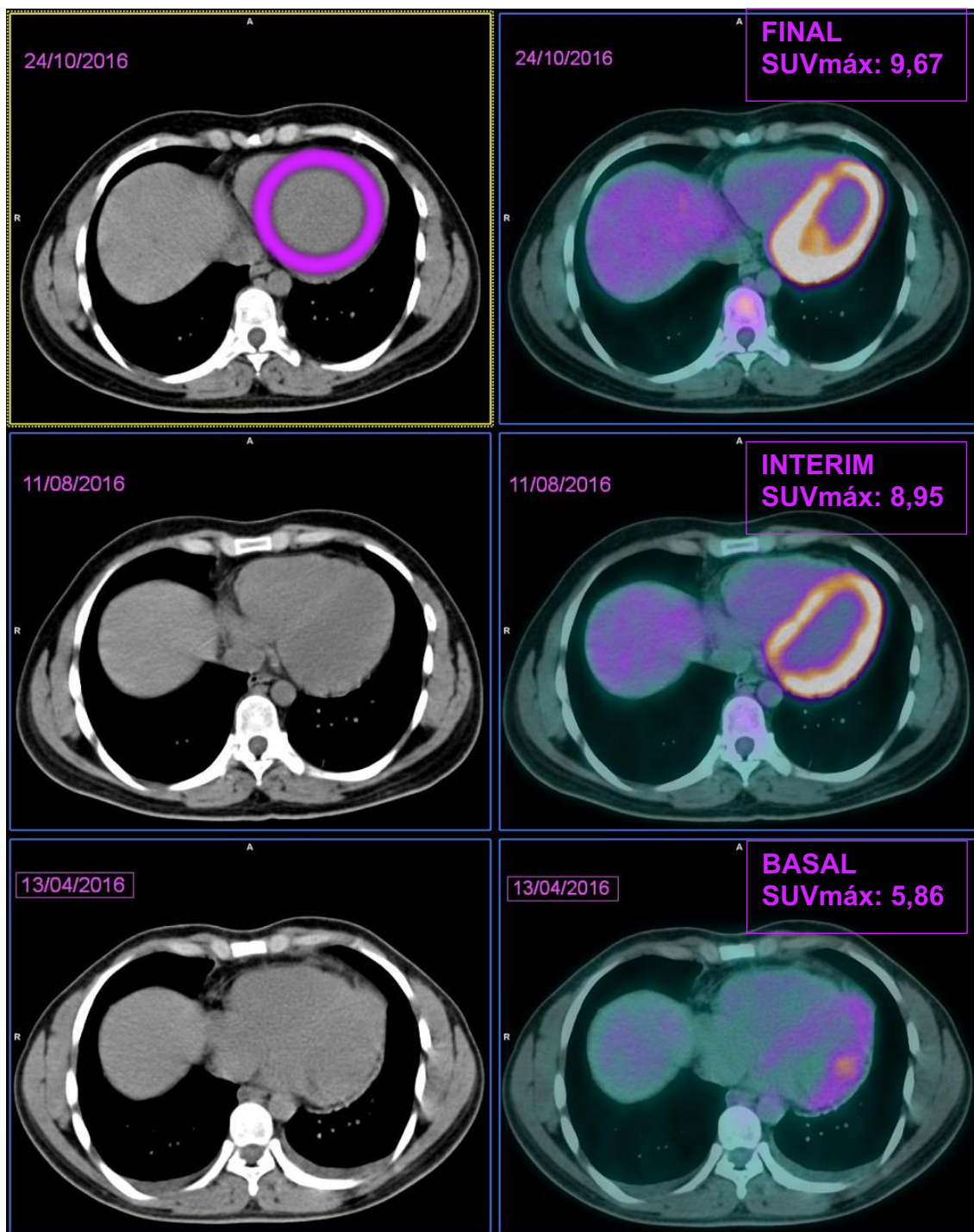
A seguir, as figuras ilustram três exemplos de evolução do SUV Máximo de VE ao longo da quimioterapia: Figura 12 (SUV estável nos exames controles em relação ao basal), Figura 13 (SUV ascendente ao longo dos exames durante e após quimioterapia) e Figura 14 (aumento do SUV no PET interim e redução no PET controle, para um valor ainda acima do exame basal).

Figura 12 – SUV Máximo de VE em PET Basal (2,52), PET Interim (2,73 – aumento percentual de 8,3% em relação ao basal) e PET Final (2,33 – redução percentual de 7,5% em relação ao basal).



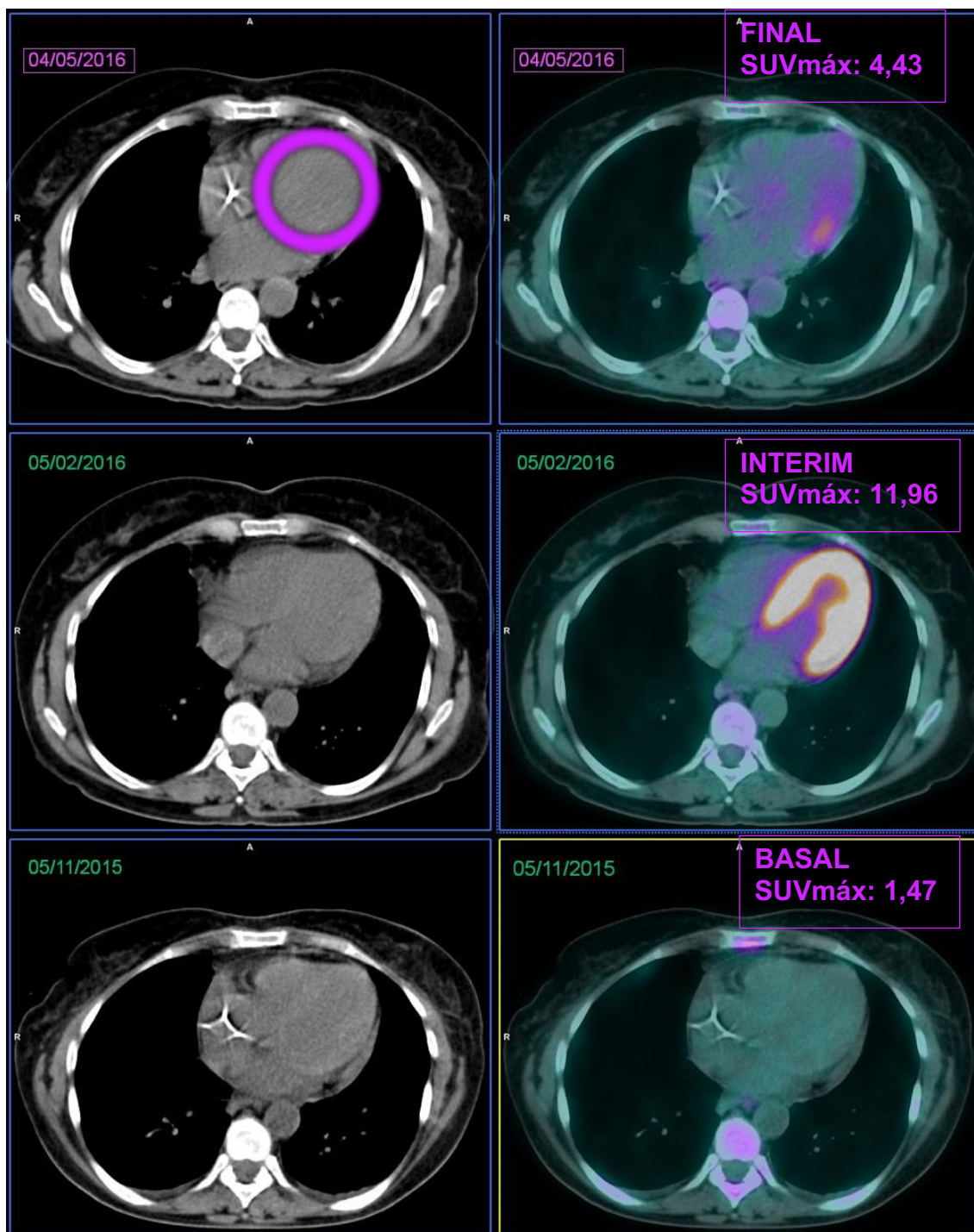
FONTE: Imagem PET/CT ^{18}F FDG.

Figura 13 – SUV Máximo de VE em PET Basal (5,86), PET Interim (8,95 – aumento percentual de 52,73% em relação ao basal) e PET Final (9,67 – aumento percentual de 65,02% em relação ao basal).



FONTE: Imagem PET/CT ^{18}F FDG.

Figura 14 – SUV Máximo de VE em PET Basal (1,47), PET Interim (11,96 – aumento percentual de 713,6% em relação ao basal) e PET Final (4,43 – aumento percentual de 201,36% em relação ao basal).



FONTE: Imagem PET/CT ^{18}F FDG.

Abaixo, os gráficos representando o comportamento do SUV máximo de VE ao longo da quimioterapia, dos três exemplos acima: Gráfico 9 (corresponde à Figura 12), Gráfico 10 (corresponde à Figura 13) e Gráfico 11 (corresponde à Figura 14).

Gráfico 9 – Alteração de SUV Máximo de VE durante e após quimioterapia -
Correspondente à Figura 12.

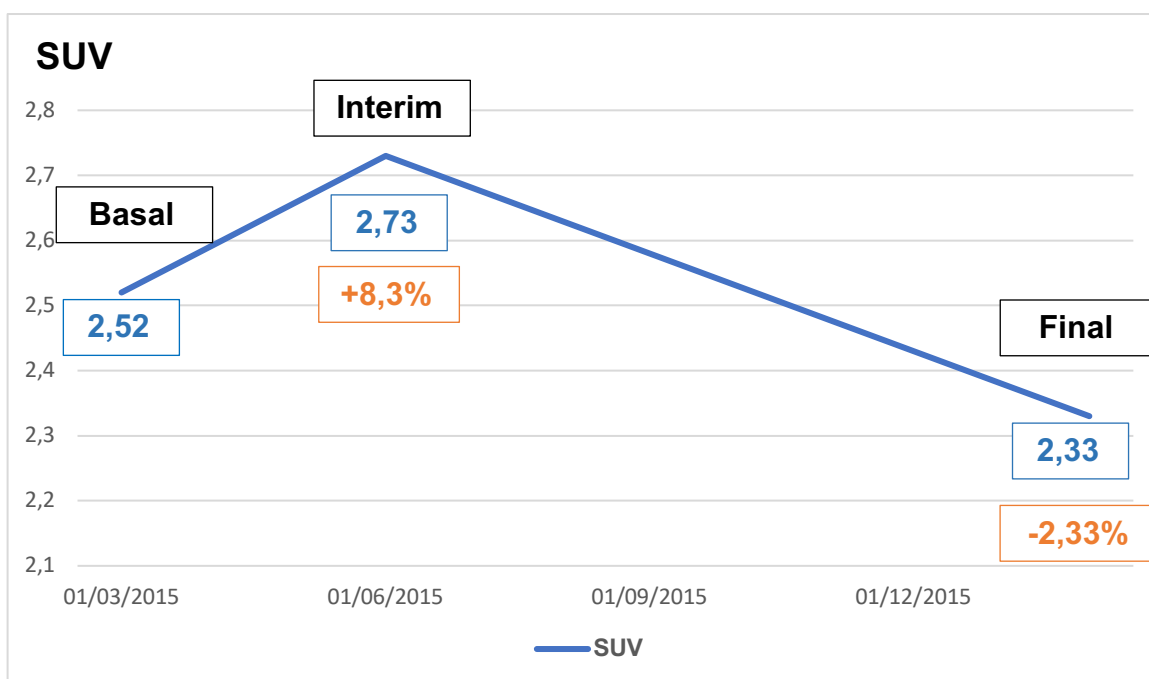


Gráfico 10 – Alteração de SUV Máximo de VE durante e após quimioterapia -
Correspondente à Figura 13.

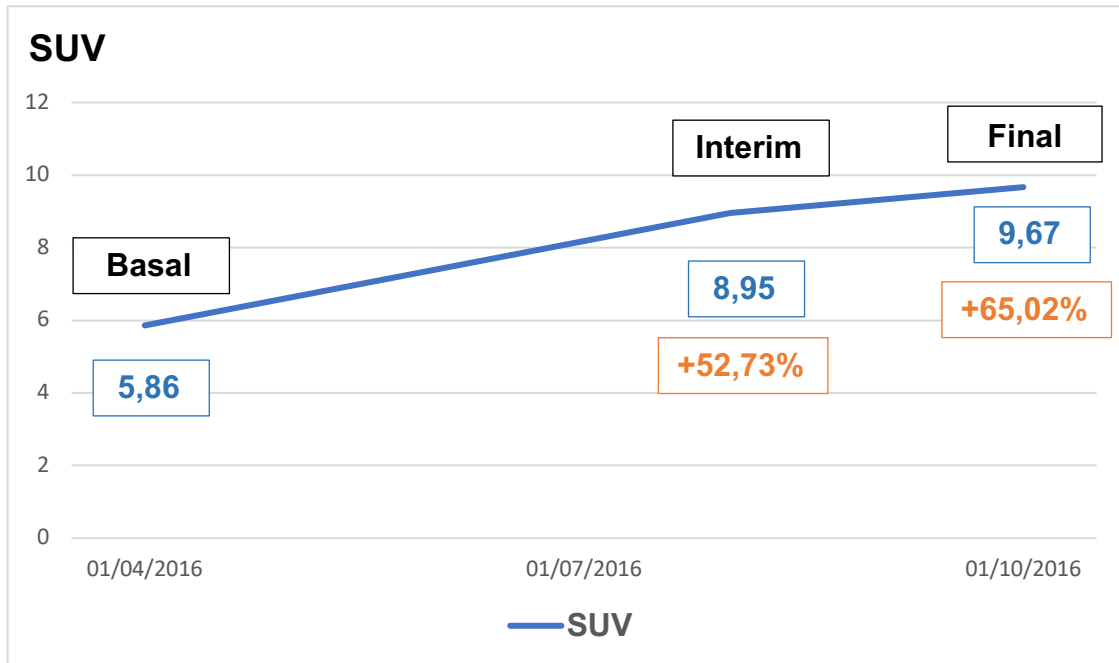
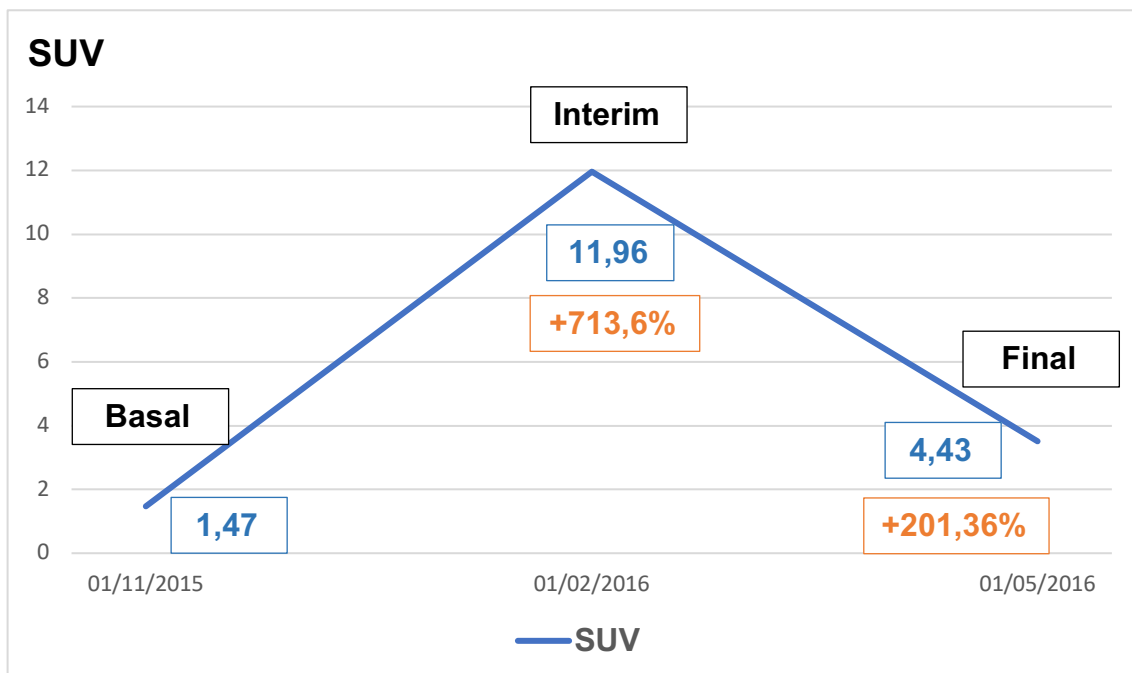


Gráfico 11 – Alteração de SUV Máximo de VE durante e após quimioterapia -
Correspondente à Figura 14.



5 DISCUSSÃO

O presente estudo mostra que a administração de quimioterapia em pacientes com linfoma causa aumento do metabolismo glicolítico cardíaco, evidenciado pela elevação da captação miocárdica de ^{18}FDG . Este aumento da utilização de glicose, verificado em mais de 50% dos pacientes, ocorreu durante o tratamento quimioterápico (PET interim) e após o término da sua administração (PET final).

Pressupõe-se que esta alteração do metabolismo glicolítico esteve associada apenas à administração da quimioterapia, visto que não houve diferença no protocolo para realização do exame, e as variáveis referentes à sua realização (peso, dose administrada, tempo de ativação e glicemia capilar) foram semelhantes entre o exame basal e o exame controle. Apenas na subanálise Basal e Final, houve variação estatisticamente significativa de peso entre os exames, porém, este aumento de peso não justificaria o aumento do SUV de VE visto que a dose injetada do radiotraçador é corrigida pelo peso. É possível que o aumento do peso corpóreo dos pacientes ao PET final esteja associado ao uso de corticoterapia ao longo do esquema quimioterápico. Portanto, possivelmente, não foi verificado este aumento do peso no PET interim porque este exame é realizado após os primeiros ciclos de quimioterapia, não havendo tempo suficiente para o ganho de peso desencadeado pela corticoterapia.

O paciente que realizou o PET basal também realizou o seu exame controle (interim ou final) sob as mesmas condições. Não foram identificados, através dos prontuários, relato de intercorrências ou de alteração de medicação ou de eventos cardiovasculares entre o exame inicial e o exame controle. Também, não havia o registro em prontuário de uso de medicação cardioprotetora como dexrazoxane. Portanto, o único evento ocorrido entre a realização dos exames foi a administração da quimioterapia. Em virtude disto, atribui-se o aumento do metabolismo glicolítico cardíaco apenas à administração de quimioterapia.

Foi possível identificar o esquema de quimioterapia em quase metade dos pacientes (N=33). Todos os esquemas terapêuticos incluíam ao menos uma medicação sabidamente cardiotóxica: ABVD (adriamicina ou doxorubicina, bleomicina, vinblastina, dacarbazina), RCHOP (rituximabe, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina ou oncovin, prednisona), RCOP (rituximabe, ciclofosfamida, vincristina, prednisona), BEACOPP (bleomicina, etoposide, doxorubicina,

ciclofosfamida, vincristina, procarbazina, prednisona) e DA-EPOCH-R (etoposide, prednisona, vincristina, ciclofosfamida, doxorubicina, rituximabe). Portanto, possivelmente, o uso destas medicações cardiotóxicas esteve associada ao aumento do metabolismo glicolítico entre o exame basal e controle.

Além da avaliação do SUV máximo de VE como marcador de metabolismo cardíaco, foram também analisados dois índices para servirem como controle: a Relação VEMAXAOMAX (SUV Máximo de VE / SUV Máximo de Aorta) e a Relação VEMEDFIGMED (SUV Médio de VE / SUV Médio de Fígado). Verificou-se um aumento estatisticamente significativo dos valores destas relações entre o PET Basal e o PET Controle, o que corrobora o aumento da captação cardíaca de glicose induzida pela quimioterapia. Tendo em vista que o SUV de aorta e de fígado servem como controle, não apresentando alteração significativa dos seus valores em virtude do mesmo protocolo e dos mesmos parâmetros para realização dos exames basal e controle (dose administrada e corrigida pelo peso, tempo de ativação e glicemia capilar), o aumento verificado nos valores das relações decorreu, preferencialmente, do aumento do SUV de VE.

Sabe-se que a medição do SUV apresenta limitações e fontes de variabilidade que podem afetar a confiabilidade no seu valor como marcador de consumo de glicose. Por isso, já tem sido empregado, em estudos recentes, a utilização de índices contendo o SUV tumoral corrigido pelo SUV sanguíneo. Já está comprovado que a determinação do SUV arterial no lúmen da aorta é suficientemente reproduzível entre diferentes observadores, apresentando baixa variabilidade e comprovando o valor prognóstico da medição do SUV baseado no sangue arterial (HOFHEINZ, 2019). Daí a importância da mensuração da relação SUV Máximo de VE / SUV Máximo de aorta utilizada neste estudo, servindo como parâmetro de controle. Portanto, infere-se que a elevação da relação SUV Máximo de VE / SUV Máximo de aorta esteve vinculada apenas ao aumento do SUV máximo cardíaco desencadeado pela quimioterapia.

A captação hepática de ^{18}F FDG também foi considerada como controle partindo do pressuposto de que não houve alteração do parênquima hepático ao longo da quimioterapia. Uma das formas de hepatotoxicidade por quimioterapia é a esteatose hepática, que pode resultar em alteração da captação hepática de ^{18}F FDG. Entretanto, sua ocorrência está predominantemente associada ao uso de 5-fluorouracil (associado ou não à oxaliplatina e ao irinotecano), quimioterápico mais utilizado para os casos de câncer colorretal (PEPPERCORN, 1998; AMACHER, 2014).

Considerando os 33 pacientes com esquema terapêutico registrado neste estudo, nenhum deles fazia uso destas medicações sabidamente hepatotóxicas. Portanto, pressupõe-se que o aumento da relação SUV Médio de VE / SUV Médio de fígado foi desencadeado apenas pela elevação do SUV cardíaco, corroborando o aumento do metabolismo cardíaco verificado pelo SUV máximo de VE.

Por estas razões, foram utilizados, no presente estudo, os valores do SUV cardíaco corrigidos pelo SUV de aorta e de fígado, objetivando confirmar as conclusões verificadas através do aumento do SUV máximo de VE.

Sabe-se que o tratamento quimioterápico cardiotóxico pode interferir no metabolismo do miocárdio por diversas vias fisiopatológicas (GHIGO, 2016; GOYAL, 2016; MARINI, 2016; YARANA, 2018; KIM, 2019). É possível que, a toxicidade cardíaca induzida pela quimioterapia resulte em um aumento do metabolismo cardíaco e que esta elevação seja detectada através do PET/CT ^{18}F FDG como um aumento de captação de glicose. Esta alteração metabólica já pode ocorrer durante os primeiros ciclos da quimioterapia (momento interim), conforme verificado no presente estudo.

Nos últimos anos, já tem sido publicados alguns estudos ressaltando o papel da PET/CT ^{18}F FDG na detecção precoce de disfunção cardíaca induzida por quimioterapia, sob a premissa de que o aumento do metabolismo glicolítico cardíaco pode refletir um sinal precoce de CTX (BORDE, 2012; GORLA, 2016; BAUCKNEHT, 2017a; O'FARRELL, 2017; SOURDON, 2017; SAROCCHI, 2018; BAUCKNEHT, 2019; KIM, 2019).

Um dos primeiros estudos ressaltando a modificação do metabolismo glicolítico cardíaco na PET/CT ^{18}F FDG após quimioterapia foi publicado por Borge, *et al.* em 2012. Foram avaliados, de forma retrospectiva, 18 pacientes com linfoma submetidos à quimioterapia com doxorubicina e a exames PET/CT ^{18}F FDG antes e após a medicação. Observou-se uma significativa alteração no valor do SUV médio em 12 pacientes. Entre os pacientes que modificaram a captação cardíaca (N=12), foi verificado aumento de SUV médio em oito (44,4%), definido como uma variação maior ou igual a 20%, entre o valor pré- e pós-quimioterapia, e redução em quatro pacientes (22,2%). A média de dose cumulativa (em mg/m^2) de adriamicina foi de 256,25 no grupo em que houve aumento, 250 no grupo em que não houve alteração e 137,5 no grupo em que houve redução da captação cardíaca de glicose (BORDE, 2012).

No estudo descrito acima, foi utilizado um ponto de corte de variação de 20% do SUV médio. O presente estudo utilizou o valor de 30% do SUV máximo baseado no PERCIST. É possível que, utilizando um ponto de corte mais baixo como Borde, *et al.*, fosse encontrada um aumento da captação de glicose numa parcela ainda maior de pacientes. Possivelmente, nossos pacientes têm um perfil clínico diferente do de Borde *et al.* e, assim, o esquema quimioterápico utilizado pode ter sido mais cardiotoxico.

Da mesma forma, se fosse utilizado um ponto de corte maior (50%, por exemplo), poderia ser encontrada uma alteração de captação miocárdica de ^{18}F FDG em um menor percentual da amostra, e não em 50% (53,33% no Interim e 57,6% no final) conforme verificado no presente estudo. Neste caso, poderia ser encontrado um percentual mais próximo ao que é descrito como incidência de CTX. Vale a pena salientar que geralmente os estudos com CTX são baseados na redução da FEVE – evento tardio –, e a alteração da captação miocárdica de ^{18}F FDG pode representar uma forma de disfunção cardíaca precoce que não necessariamente resultará em declínio do desempenho ventricular esquerdo. Portanto, seria de se esperar uma incidência maior de alteração metabólica cardíaca (verificada através da captação de ^{18}F FDG na PET/CT) quando comparado à incidência de CTX baseada apenas na queda da FEVE.

Além disso, no estudo de Borde *et al.*, o aumento do SUV médio cardíaco esteve associado a doses maiores de quimioterapia. Entretanto, no presente estudo, não foi possível fazer esta correlação entre dose de quimioterápicos e SUV cardíaco.

Relato de caso publicado em 2016 retratou um paciente de 30 anos submetido à quimioterapia com quatro ciclos de ABVD. O exame PET/CT ^{18}F FDG evidenciou aumento significativo de captação cardíaca do radiofármaco no exame pós quimioterapia, ao passo que o ecocardiograma detectou hipocinesia com dilatação de câmaras ventriculares e queda de FEVE de 58% para 38%. Além disso, estas alterações foram acompanhadas de surgimento de sinais e sintomas clínicos de IC (NYHA grau III). Este caso clínico sugeriu que o aumento da captação de ^{18}F FDG pode ser um potencial marcador para detecção precoce de CTX induzida por doxorubicina (GORLA, 2016). A relevância deste relato é demonstrar a associação entre alteração de metabolismo cardíaco acompanhada por alterações ecocardiográficas e a presença de sinais clínicos de CTX.

O'Farrell *et al.* descreveram um aumento do metabolismo glicolítico em roedores tratados com sunitinibe. A administração de sunitinibe em ratos, durante quatro semanas, desencadeou o aumento da pressão arterial e a redução da FEVE após o tratamento. Estas alterações foram acompanhadas por aumento de captação de glicose na PET/CT ^{18}FDG , redução de perfusão miocárdica e acúmulo de lipídeo no miocárdio sob microscopia eletrônica. Análise proteômica verificou alteração do metabolismo oxidativo (fosforilação), da β -oxidação de ácidos graxos e disfunção mitocondrial. Portanto, o estudo sugere que a PET/CT ^{18}FDG cardíaca poderia ser utilizada para monitorar de forma não invasiva o remodelamento cardíaco induzido pelo sunitinibe (O'FARRELL, 2017). O aumento da captação de glicose pelo coração, neste estudo, foi detectado logo nas 48-72 horas após o início do tratamento (O'FARRELL, 2017; MAHABADI, 2018).

Apesar do estudo acima ter utilizado os roedores como população de estudo e uma medicação não administrada no presente estudo, é importante ressaltar sua importância visto que conseguiu relacionar a captação cardíaca de ^{18}FDG com o desempenho ventricular esquerdo e com as vias metabólicas do cardiomiócito.

Em 2017, Sourdon *et al.* também utilizaram a PET/CT ^{18}FDG para estudar o metabolismo cardíaco após tratamento com sunitinibe durante cinco dias em ratos. O exame foi realizado antes do início e dois dias após o término do tratamento em ratos após 12 horas de jejum. No grupo do tratamento com sunitinibe, verificou-se um aumento do SUV médio na PET/CT ^{18}FDG pós-quimioterapia e uma redução do débito cardíaco no ecocardiograma. Já no grupo controle, não foi detectada esta alteração de captação cardíaca. Além disso, análise proteômica mostrou que a quimioterapia induziu disfunção mitocondrial com aumento do metabolismo glicolítico anaeróbico e redução de fosforilação oxidativa (SOURDON, 2017).

Este estudo acima também sinaliza a alteração metabólica miocárdica induzida por quimioterapia, utilizando o SUV médio como parâmetro de avaliação e relacionando-o às alterações metabólicas cardíacas intrínsecas.

Pesquisa translacional publicada em 2017 também documentou que a doxorrubicina pode influenciar o consumo miocárdico de glicose. Foram estudados 15 ratos divididos em três grupos: um grupo tratado com salina endovenosa (N=5), outro com doxorrubicina 5mg/kg (N=5) e outro com doxorrubicina 7,5mg/kg (N=5). Eles foram avaliados com PET/CT ^{18}FDG antes e seis dias após a injeção para estimar a taxa metabólica de glicose (TMGLi) de VE. A média de captação basal foi de 17,9nmol

$\text{x min}^{-1} \times \text{g}^{-1}$ nos três grupos. Este valor aumentou para $27,9 \text{ nmol} \times \text{min}^{-1} \times \text{g}^{-1}$ no subgrupo com dose padrão e para $37,2 \text{ nmol} \times \text{min}^{-1} \times \text{g}^{-1}$ no subgrupo com maior dose de doxorubicina. Além disso, foram avaliados, retrospectivamente, 69 pacientes com LH submetidos à quimioterapia com ABVD e a quatro exames PET/CT ^{18}F FDG consecutivos para quantificar o SUV médio de VE. Subsequentemente, estes pacientes foram contactados por telefone (média de seguimento de 30 meses) para entrevista e, 36 deles, realizaram eletrocardiograma e ecocardiograma. Verificou-se um aumento progressivo da captação cardíaca de ^{18}F FDG após a quimioterapia, que persistiu durante o seguimento. Esta alteração metabólica esteve relacionada a anormalidades cardíacas (dispnéia com redução da FEVE, fibrilação atrial, onda T negativa) que surgiram em 11 dos 36 pacientes (31%). Estes resultados sugerem que a doxorubicina influencia o consumo miocárdico de glicose e este aumento de captação é dose-dependente (BAUCKNEHT, 2017a). Além disso, verificou-se que este espectro de CTX esteve associado a valores marcadamente mais baixos de SUV médio pré-quimioterapia. Neste contexto, foi concluído que um SUV médio mais baixo antes da quimioterapia estaria associado a um risco mais alto de CTX posteriormente (BAUCKNEHT, 2017b).

Estudo publicado em 2018 avaliou 43 pacientes com LH com idade maior ou igual a 18 anos, sem diabetes e sem doença cardiovascular submetidos a quimioterapia incluindo doxorubicina, e acompanhados com PET/CT ^{18}F FDG e ecocardiograma após término do tratamento. Nesta amostra de pacientes, apenas três pacientes apresentaram queda do valor da FEVE abaixo do limite superior de 53%. Entretanto, a FEVE se mostrou significativamente mais baixa naqueles pacientes com SUV de VE após tratamento acima do valor médio verificado no PET/CT ^{18}F FDG inicial, quando categorizado pelo SUV de VE médio. Concluiu-se, portanto, que a quimioterapia contendo doxorubicina pôde causar um aumento da captação cardíaca de ^{18}F FDG e que este desfecho esteve associado a um declínio da FEVE (SAROCCHI, 2018).

Bauckneht *et al.*, em estudo recente, comprovaram o aumento da captação de ^{18}F -FDG como marcador de lesão miocárdica por doxorubicina. Ratos tratados com doxorubicina, doxorubicina lipossomal e salina foram submetidos à PET antes e sete dias após a medicação. Verificou-se um aumento da captação cardíaca através da medição do SUV miocárdico no grupo Doxorubicina, e esta elevação demonstrou relação direta com o aumento de marcadores de estresse oxidativo e da enzima H6PD

(hexose-6-fosfato-desidrogenase) cuja função antioxidante está associada à progressão da disfunção contrátil (BAUCKNEHT, 2019).

Kim, *et al.*, em estudo publicado em 2019, tentaram avaliar parâmetros da PET/CT ^{18}F FDG na ocorrência de CTX. Pacientes (N=121) expostos a quimioterapia com antraciclinas ou trastuzumabe para câncer de mama foram avaliados através de ecocardiograma e PET/CT ^{18}F FDG cerca de uma semana antes e uma semana após o término do tratamento. Desta amostra, 46 pacientes também foram tratados com radioterapia torácica esquerda. A CTX, definida como queda de FEVE >20% do basal ou um valor final absoluto <50%, ocorreu em 15 pacientes (12%). O valor do SUV da parede de VD (ventrículo direito) acima de 1,8 no exame pós quimioterapia e a variação do SUV da parede de VD acima de 0,4 entre o exame basal e o exame final estiveram associados à ocorrência de CTX. Como VD e VE estão anatomicamente interligados e compartilham o mecanismo de força para contração muscular, a contração de VE contribui diretamente para a função sistólica de VD. Desta forma, o estudo mostrou ser possível utilizar parâmetros de VD no PET/CT ^{18}F FDG rotineiro para avaliar CTX induzida por quimioterapia (KIM, 2019).

Os estudos citados acima, em sua maioria, utilizaram os animais como população alvo. Estudos com seres humanos utilizando a PET/CT ^{18}F FDG no contexto de CTX ainda são escassos e, aqueles já publicados, utilizaram amostras menores ou semelhantes ao presente estudo. O estudo publicado com uma maior população (N=121) incluiu apenas pacientes com de câncer de mama, e não pacientes com linfoma (KIM, 2019). Daí a importância do presente estudo: pesquisa incluindo seres humanos com linfoma e com uma maior amostra até então (70 pacientes).

O presente estudo não objetivou avaliar a alteração de captação cardíaca após radioterapia, porém estudos utilizando PET/CT ^{18}F FDG já sinalizam a utilidade do exame neste contexto de CTX induzida por radioterapia.

Assim como a CTX por quimioterapia, alterações metabólicas miocárdicas relacionadas à radiação têm sido descritas em estudos pré-clínicos em cachorros. Animais submetidos à radioterapia localizada sobre o miocárdio anterior realizaram PET/CT ^{18}F FDG antes e após três meses da radiação, sendo então verificado aumento de captação de ^{18}F FDG no campo irradiado (YAN, 2015).

Da mesma forma, em um estudo clínico retrospectivo, um aumento da captação cardíaca de ^{18}F FDG foi detectado após radiação de tumores pulmonares próximos ao coração. Este aumento do metabolismo glicolítico mostrou correlação com a dose de

radiação, possivelmente indicando dano miocárdico induzido por radiação (EVANS, 2013).

A PET/CT ^{18}F FDG já foi utilizada em um estudo de pacientes com câncer de cabeça e pescoço submetidos à quimioterapia com cisplatina e radioterapia, sob a premissa de que o ^{18}F -FDG pode ser considerado um marcador de inflamação vascular ao ser captado pelos macrófagos da placa vascular inflamatória. Em um grupo de 17 pacientes, o exame realizado antes e após um mês de início de tratamento, detectou um aumento global da captação de ^{18}F -FDG sobre as artérias carótidas bilaterais e sobre outras estruturas vasculares adjacentes (WANG, 2013). Este estudo demonstra a utilidade da PET/CT na detecção de toxicidade por quimioterapia em todo o sistema cardiovascular.

A PET/CT, em estudo publicado recentemente, foi utilizada para detecção precoce de CTX induzida por doxorubicina, porém com um marcador diferente: um radiotraçador catiônico lipofílico chamado ^{18}F -*Mitophos*. Concluiu-se que este exame de imagem mostrou potencial papel para avaliação de CTX mitocondrial (MCCLUSKEY, 2019). Este estudo ressalta a implementação cada vez mais frequente da PET/CT no contexto de CTX.

A avaliação de captação miocárdica de ^{18}F FDG é dificultada pela sua ampla variedade. Estudo publicado em 2007 mostrou que o estudo com ^{18}F -FDG indica uma grande heterogeneidade espacial e temporal do padrão metabólico miocárdico sob condições de jejum em pacientes com câncer e sem nenhuma doença cardíaca. A captação de glicose varia entre diferentes regiões no mesmo tempo, e em diferentes tempos na mesma região, mesmo na presença de uma média de consumo estável em todo o miocárdio. Conclui-se que o metabolismo miocárdico é influenciado não apenas por variáveis sistêmicas (metabólicas, hormonais) mas também por variáveis específicas às células miocárdicas (INGLESE, 2007).

Para tentar reduzir os efeitos desta possível variabilidade da captação de ^{18}F FDG, o SUV, no presente estudo, foi medido sempre no mesmo local (VE no seu diâmetro maior, fígado em seu segmento VI e aorta descendente logo após término da crossa da aorta) e pelo mesmo profissional médico com experiência em Medicina Nuclear. Além disso, os protocolos de realização dos exames foram semelhantes nos momentos basal e controle, reduzindo a chance de variabilidade de captação de ^{18}F FDG entre os exames decorrente de outros fatores que não a quimioterapia.

Os fatores de risco para CTX – já bem estabelecidos na literatura - não estiveram associados ao aumento do SUV Máximo de VE (grupo $\geq 30\%$) neste estudo. É possível que isto decorra da inclusão de uma amostra mais jovem neste estudo e, portanto, com menor risco de CTX e com menor prevalência de fatores de risco cardiovasculares (população com idade < 60 anos: 61,43%, N=43 / população com idade ≥ 60 anos: 38,57%, N=27).

Todos os estudos acima ressaltam a importância da PET/CT ^{18}F FDG no estudo do metabolismo cardíaco e de suas possíveis alterações consequentes à quimioterapia e à radioterapia. São estudos ainda iniciais, utilizando, na sua maioria, animais como população de estudo, e que pouco enfatizam a associação das alterações da PET/CT induzidas por quimioterapia a outros exames complementares e a desfechos clínicos como o desenvolvimento de IC. Além disso, não são estudos que conseguem padronizar valores ou pontos de corte que identifiquem alteração de SUV comprovadamente associada à queda de FEVE e a outros desfechos e prognóstico.

A importância do presente estudo reside no fato de que não foi utilizado apenas o SUV Máximo de VE para atestar o aumento de captação de ^{18}F FDG miocárdica induzido pela quimioterapia, mas também as relações SUV Máximo de VE / SUV Máximo de aorta e SUV Médio de VE / SUV Médio de fígado, corrigindo assim possíveis variabilidades de captação entre os exames.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Existem algumas limitações relacionadas ao presente trabalho. A natureza retrospectiva dificulta a avaliação dos mecanismos subjacentes ao consumo acelerado de glicose e aumenta o risco de vieses, não permitindo comprovar a relação de causa e efeito entre quimioterapia e aumento do metabolismo cardíaco. Entretanto, estas dificuldades foram minimizadas pois os pacientes realizaram os exames sob o mesmo protocolo, no mesmo serviço, com pequeno intervalo de tempo e as imagens foram avaliadas pelo mesmo profissional médico. Além disto, não foi identificado nenhum fator cardiotóxico adicional entre o exame basal e o exame controle a não ser a administração da quimioterapia.

Outra limitação é que não foi possível correlacionar o aumento da captação cardíaca de glicose com a classe e a dose da quimioterapia, nem com alterações de outros exames de imagem como eletrocardiograma, ecocardiograma (FEVE, *strain* miocárdico) ou RMC.

O presente trabalho mostrou um aumento da captação miocárdica de glicose em pacientes com linfoma através de PET/CT ^{18}FDG realizado antes, durante e/ou após quimioterapia. Portanto, esta modificação na captação miocárdica de ^{18}FDG após quimioterapia pode ser um indício precoce de CTX, uma vez que sinaliza alteração metabólica na atividade energética celular.

As recomendações dos protocolos e diretrizes para detecção e acompanhamento de CTX enfatizam o papel do ecocardiograma com possibilidade de avaliação de *strain* miocárdico. Entretanto, sabe-se que ainda não existe exame ideal para este contexto, visto que nenhum exame está consolidado para o diagnóstico precoce de CTX (FILHO, 2011; ARMENIAN, 2017). Daí a importância da PET/CT ^{18}FDG : exame realizado rotineiramente em pacientes com linfoma e que pode apresentar precocemente indícios de toxicidade miocárdica – antes do declínio da FEVE - conforme mostrado no presente estudo e em outros citados acima (BORDE, 2012; GORLA, 2016; BAUCKNEHT, 2017a; O'FARRELL, 2017; SOURDON, 2017; SAROCCHI, 2018; KIM, 2019).

O verdadeiro impacto do resultado do nosso estudo e sua correta aplicação na prática clínica requer mais pesquisas, de natureza prospectiva e em larga escala, que possam avaliar melhor as alterações do metabolismo cardíaco, comparar com outros

exames e, principalmente, associar com o desenvolvimento de sinais e sintomas clínicos de CTX.

A partir disto, será possível entender melhor o processo fisiopatológico envolvido, comprovar que o aumento do metabolismo glicolítico cardíaco pode ser um indício precoce de CTX e, conseqüentemente, implementar medidas cardioprotetoras que interfiram no prognóstico cardiovascular (suspensão ou redução de dose de quimioterapia e/ou radioterapia, bem como administração de medicação cardioprotetora).

7 ARTIGO - CHEMOTHERAPY INCREASES MYOCARDIAL GLYCOLYTIC METABOLISM: EARLY SIGN OF CARDIOTOXICITY?

INTRODUCTION

Chemotherapy and radiotherapy-induced cardiotoxicity (CTX) encompasses various forms of injury to the cardiovascular system, particularly myocardial damage (1-4). For screening and diagnosis of CTX, periodic imaging is recommended in order to assess and quantify ventricular function so as to detect changes during cancer treatment. The most recommended method has been transthoracic echocardiography (1-5).

However, diagnosing CTX based only on a reduction in the left ventricular ejection fraction (LVEF) occurs late, since ventricular dysfunction, causing an impact on the LVEF, happens only after significant injury has already occurred to the myocardial tissue. Thus, LVEF measurement is considered a poor sensitive marker of CTX (6,7). It is therefore necessary to perform a more sensitive and reliable imaging test to detect earlier CTX (8,9).

Cardiac nuclear medicine imaging techniques have proved extremely useful for identifying subclinical disease in the context of CTX induced by cancer therapies (5). Positron emission tomography associated with computed tomography scans (PET/CT) with Fluoro-18-labeled Fluorodeoxyglucose (^{18}F -FDG) has been widely used in oncology, especially in lymphoma patients, for diagnosing, staging and following-up tumor response to chemotherapy and radiotherapy. The aim is to assess the ^{18}F FDG tumor uptake that reflects the degree of cellular metabolism (10).

However, some recent studies have highlighted the potential role of ^{18}F FDG PET/CT scans in the early detection of myocardial injury from chemotherapy and radiotherapy by measuring the cardiac standardized uptake value (SUV). Assuming that myocardial damage due to cancer treatment induces an increase in the glycolytic metabolism to the detriment of lipid consumption. This metabolic change may be detected by measuring the cardiac uptake of ^{18}F FDG with a ^{18}F FDG PET/CT scan, and may thus be considered an early CTX marker (Figure 1) (4,10,11).

Therefore, this study aimed to investigate changes in the cardiac glycolytic metabolism in patients with lymphoma, assessed by ^{18}F FDG PET/CT before, during and/or after chemotherapy.

METHODS

STUDY POPULATION

A retrospective study was conducted with 70 patients diagnosed with lymphoma, who underwent ^{18}F FDG PET/CT scans before initiating chemotherapy (baseline) and after initiating chemotherapy (control), between January 1, 2012 and August 28, 2017, at a private nuclear medicine service in Recife, Pernambuco, Brazil. The control scan was considered as that performed during chemotherapy (interim scan) or immediately after its completion (post-therapy scan).

We included patients with a diagnosis of lymphoma, aged 10 years or older, who had been submitted to chemotherapy, and who underwent ^{18}F FDG PET/CT scans before, during and/or after chemotherapy. The following exclusion criteria were applied: 1) only one ^{18}F FDG PET/CT scan; 2) no baseline or control exam; 3) a previous history of chemotherapy or mediastinal radiotherapy; 4) unavailability and/or inability to assess clinical data and imaging tests; 5) insulin therapy on the day of scan.

Initially, a list was obtained of 868 lymphoma patients who had undergone ^{18}F FDG PET/CT scans during the above-mentioned period. After applying the exclusion criteria, 798 patients were excluded, thereby effectively leaving 70 patients in the study for statistical analysis, as in Figure 2.

For each patient in the study, we recorded the clinical variables, personal history and the variables related to the ^{18}F FDG PET/CT scans (baseline and control) previously reported in the medical records, including weight, injected dose of ^{18}F FDG, fasting blood sugar (FBS) and post-injection time (PT). For all imaging exams, ^{18}F FDG uptake was quantified by measuring the Mean (SUVmean) and Maximum SUV (SUVmax) at 3 sites: liver (right lobe, segment VI), heart (LV chamber - left ventricle), and descending aorta (after aortic arch) (Figure 3). In addition, the cardiac SUV values corrected for the aortic (blood pool) and liver SUVs were calculated through the LV SUVmax/Aorta SUVmax and LV SUVmean/Liver SUVmean to serve as a control parameter.

The patients were subdivided according to the PET control. In a first subgroup, we analyzed patients with baseline and interim scans (N = 30); and in a second

subgroup, patients with baseline and post-therapy scans (N = 66). Thus, some patients participated in both subanalysis.

The patients in these two subanalysis were divided into two groups according to the level of variation in the LV SUVmax between the baseline PET and the control PET: one group with a percentage increase greater than or equal to 30% (Group $\geq$ 30%), and one group with an uptake ^{18}F FDG variation less than 30% (Group $<30\%$).

The choice of a 30% cutoff was based on PERCIST (PET Response Criteria in Solid Tumors), which is a set of criteria applied in order to assess tumor response to chemotherapy and radiotherapy, through metabolic changes verified by ^{18}F FDG PET/CT scans. These criteria use a 30% change in SUV to identify cases with an appropriate therapeutic response (12). Although these criteria do not specifically address ^{18}F FDG myocardial uptake, we decided to use their cutoff value (30%) as they are one of the most commonly used criteria to evaluate therapy response by ^{18}F FDG PET/CT scans in oncology. Moreover, as yet, there is no standardized cut-off point for changes in cardiac SUV for ^{18}F FDG PET/CT in the context of chemotherapy toxicity.

PERFORMING THE ^{18}F FDG PET/CT PROTOCOL

The guidelines for performing the ^{18}F FDG PET/CT scans were: a fasting period of 6 hours before the scan, maintaining all medications and no exercise for 24 hours before the scan. Patients with diabetes were instructed to have breakfast, take their routine medication, and begin the 6-hour fasting period as of that moment.

On the day of the scan, body weight (kg) was checked, venous puncture was used to administer ^{18}F FDG and fasting FBS was measured. To perform the exam, blood sugar levels were required to be below 180mg/mL. If FBS was not at the recommended level, it could be corrected by subcutaneous insulin. However, cases with insulin correction were excluded from the study.

In the rest room, the ^{18}F FDG was administered by intravenous injection at an activity (dose) of 3.7 to 4.8MBq/kg. Before imaging, the patient was then instructed to remain at rest for 60 minutes post-injection, and immediately before acquisition, empty the bladder.

All studies were performed on the same PET/CT equipment (Biograph 16, Siemens Healthcare, USA). Images were obtained by acquiring PET/CT extending from the base of the skull to the proximal middle third of the lower limbs (femur) with 3 minutes per bed position for PET images. The images obtained were processed by

interactive reconstruction (2 interactions, 8 subsets with Gaussian filter). The acquisition parameters of the CT scan included: 5mm slices, 120kV voltage, and no intravenous contrast administration. In addition, the exam was complemented by maximal inspiration helical chest acquisition.

STATISTICAL ANALYSIS

Data were analyzed with Stata 12.1 statistical software.

Data for continuous variables were expressed as mean $\pm$ SD (SD: standard deviation); categorical variables were summarized by frequency and percentage. Percentage comparisons between two independent groups were performed using the Pearson's chi-square test or, when it was not applicable, the Fisher's exact test.

The Student's t-test was used to compare two mean values for both independent and paired samples.

In all tests, a significance level of 5% was adopted for rejecting the null hypothesis.

STATEMENT OF ETHICS

Our study was submitted to the Ethics Committee for Research Involving Humans of the Department of Health Sciences at the Federal University of Pernambuco and approved (CAAE: 10188319.7.0000.5208). Because our study was retrospective, a waiver of written consent was also authorized by the Ethics Committee.

RESULTS

Seventy patients with lymphoma participated in this study. The mean age was 50.36 ± 20.12 years (16.00-88.00 years). Half of the sample was female. Twenty patients (28.6%) were hypertensive and ten patients (14.3%) presented with diabetes.

Regarding to cancer, more than half of the patients had been diagnosed with non-Hodgkin's lymphoma (67.1%) and the remainder with Hodgkin's lymphoma. In addition, only three patients (4.3%) underwent mediastinal radiotherapy between the end of chemotherapy and the control ^{18}F FDG PET/CT scan. It was possible to define the chemotherapy regimen in 33 patients (47.1%) and all regimens included known cardiotoxic drug (Table 1).

Comparison of data between baseline and interim moments of assessment by ^{18}F FDG PET/CT

Standardization was observed regarding the preparation and protocol of the ^{18}F FDG PET/CT between the baseline and interim moments, as presented in Table 2, since there was no difference between the variables: the injected dose of ^{18}F FDG, pre-scan FBS and PT. The mean weight of patients did not change significantly, which makes it possible to compare data on ^{18}F FDG uptake in the target organs.

However, ^{18}F FDG cardiac uptake increased significantly ($p = 0.010$) at the interim scan in comparison to the baseline. Similarly, there was a significant increase in the LV SUVmax/Aorta SUVmax and LV SUVmean/Liver SUVmean ratios between the baseline and interim scans ($p = 0.009$ and $p = 0.019$, respectively)(Figure 4).

The mean time between baseline and interim exam was 95.40 ± 32.23 days.

Comparison between groups according to $\geq 30\%$ increase in ^{18}F FDG cardiac uptake between baseline and interim PET scans

Of the 30 patients who underwent baseline and interim ^{18}F FDG PET/CT scans, 16 (53.3%) presented an increase greater than or equal to 30% (Group $\geq 30\%$) in ^{18}F FDG cardiac uptake. In relation to clinical variables, such as cardiovascular risk factors and medications in use, no differences were observed between the groups.

The values of the LV SUVmax/Aorta SUVmax and LV SUVmean/Liver SUVmean ratios increased significantly at the interim evaluation in relation to the baseline in the group $\geq 30\%$ ($p = 0.006$ and $p = 0.004$, respectively)(Figure 5). In the group $<30\%$, there was no statistically significant increase in the ratios(Figure 6).

Comparison of data between baseline and post-therapy ^{18}F FDG PET/CT scans

Sixty-six patients underwent baseline and post-therapy ^{18}F FDG PET/CT scans. With regard to the variables FBS, dose and PT, the mean differences between the baseline PET and post-therapy PET were not statistically significant, Table 3. The mean weight of patients in the post-therapy evaluation was slightly higher ($p = 0.014$).

The mean value of the LV SUVmax was significantly higher in the post-therapy PET, $p < 0.001$. We observed an absolute increase in the ^{18}F FDG cardiac uptake value

of 2.1 (95%CI:1.3 to 3.0), which represents a percentage increase of 66.5% (95%CI:43.3% to 89.7%) over the baseline scan.

The values of the LV SUVmax/Aorta SUVmax ratios in the baseline and post-therapy PET also increased significantly from 2.0 to 3.2 ($p < 0.001$). There was a mean value of the LV SUVmean/Liver SUVmean ratio in the baseline PET of 1.0 and a mean value in the post-therapy PET of 1.4, and the difference between them was significant ($p < 0.001$), Figure 7.

The mean time between baseline and post-therapy exam was 231.8 ± 125.7 days.

Comparison between groups according to $\geq 30\%$ increase in ^{18}F FDG cardiac uptake between baseline and post-therapy PETs

Of the 66 patients, 38 (57.6%) presented $\geq 30\%$ increase in ^{18}F FDG cardiac uptake, assessed by the LV SUVmax. With regard to clinical variables, such as cardiovascular risk factors and medications in use, there were no differences between the groups.

The values of the LV SUVmax/Aorta SUVmax and LV SUVmean/Liver SUVmean ratios increased significantly at the post-therapy evaluation in relation to the baseline in the $\geq 30\%$ group ($p < 0.001$ and $p < 0.001$, respectively), Figure 8. In the $< 30\%$ group, there was no statistically significant increase in the ratios, Figure 9.

The following figure illustrates an example of the evolution of the LV SUVmax during chemotherapy, Figure 10.

DISCUSSION

The present study has demonstrated that chemotherapy in patients with lymphoma causes an increase in cardiac glycolytic metabolism, evidenced by higher ^{18}F FDG myocardial uptake. This increase in myocardial glucose use, observed in more than 50% of patients, occurred during chemotherapy (interim PET) and when the treatment was over (post-therapy PET).

It is assumed that this change in glycolytic metabolism was associated only with the chemotherapy, since there was no significant difference in that variables related to ^{18}F FDG PET/CT protocol between the different evaluation's moments (especially, in

dose administered, FBS, and PT), between the baseline and control exams. There was a statistically significant change in body weight between the scans only in the baseline and post-therapy subanalysis, although this body weight increase would not justify the increase of LV SUV, since the injected dose of the radiotracer is corrected by body weight. It is possible that this increase in body weight of patients on the post-therapy PET/CT is associated with the use of corticosteroids throughout the chemotherapy regimen.

No cardiovascular events or medication changes were identified between baseline and control, other than the chemotherapy. It was possible to identify chemotherapy regimens in almost half of the patients, and all included at least one known cardiotoxic drug. Therefore, it is possible that the use of these cardiotoxic drugs was associated with the increased glycolytic metabolism between baseline and control.

In addition to assessing the LV SUVmax as a marker of cardiac metabolism, two indices were also analyzed: the LV SUVmax/Aorta SUVmax ratio and the LV SUVmean/Liver SUVmean ratio. There was a statistically significant increase in the values of these ratios between the baseline PET and the control PET, which corroborates the increase in chemotherapy-induced cardiac glucose uptake evidenced by the LV SUVmax. Considering that the aortic (blood pool) and liver SUVs serve as a control, and did not present significant changes in the values, due to the same protocol and the same parameters for performing the baseline and control exams, the increase observed in the ratio values was mainly due to the LV SUV increase.

Measuring the SUV is known to have limitations and sources of variability that may affect the reliability of its value as a marker for glucose consumption. Therefore, in recent studies, the use of indices containing the tumor SUV corrected by the blood pool SUV has been employed. It has been established that determining the arterial SUV in the aortic lumen is sufficiently reproducible between different observers, presenting low variability and corroborating the prognostic value of arterial blood-based SUV measurement (13); hence the importance of measuring the LV SUVmax/Aorta SUVmax ratios used in this study, serving as a control parameter. Therefore, it is suggesting that the control rise LV SUVmax/Aorta SUVmax ratio was linked only to an increase in cardiac SUV triggered by chemotherapy.

Hepatic uptake of ^{18}F FDG was also considered as a control based on the assumption that there was no change in the liver parenchyma during chemotherapy. We know that hepatic steatosis could be associated to chemotherapy hepatotoxicity,

which may result in impaired hepatic uptake of ^{18}F FDG. However, its occurrence is predominantly associated with the use of 5-fluorouracil, the most widely used chemotherapy drug for cases of colorectal cancer and, therefore, not administered to patients in this study (14,15). Thus, it is assumed that the increase in the LV SUVmean/Liver SUVmean ratio was triggered only by the increase in the cardiac SUV, corroborating the increase in the cardiac metabolism.

Cardiotoxic chemotherapeutic treatment is known to interfere with myocardial metabolism through several pathophysiological pathways (11, 16-19). It is possible that chemotherapy-induced cardiac toxicity results in an increase in cardiac metabolism, which is detected by ^{18}F FDG PET/CT as an increase in glucose uptake. This metabolic change may already occur during the first cycles of chemotherapy (interim moment), as verified in the present study.

Over recent years, a number of studies have been published highlighting the role of ^{18}F FDG PET/CT in the early detection of chemotherapy-induced myocardial injury, on the premise that increased cardiac glycolytic metabolism may reflect an early sign of CTX (Figure 11) (10,11, 20-26).

One of the first studies to highlight the change in cardiac glycolytic metabolism in ^{18}F FDG PET/CT after chemotherapy was published by Borde et al. in 2012. Eighteen patients with lymphoma who underwent doxorubicin chemotherapy and ^{18}F FDG PET/CT scans before and after therapy were assessed, with a SUVmean increase of 44.4% in the sample between pre- and post-chemotherapy (20). Although our cutoff point was higher to consider an increase in uptake ($\geq 30\%$) when compared to Borde et al. (they used a 20% of cutoff point), their analysis was based on the cardiac SUVmean and not the SUVmax, as in the present study. This may have provided a lower prevalence of increased cardiac uptake of ^{18}F FDG. We decided to choose a 30% value of the SUVmax based on the PERCIST, which is already a defined cutoff so as to consider the improvement or worsening of tumor metabolism after treatment (12). Similarly, if a higher cutoff point (50%, for example) was used, an ^{18}F FDG change in myocardial uptake would be detected in a smaller portion of the sample, rather than about 55% (53.33% in the interim and 57.6% in the post-therapy), as observed in the present study. Thus, perhaps this number was more in line with the reported incidence of CTX. It is noteworthy that CTX studies are generally based on reduced LVEF - late event - and changes in ^{18}F FDG myocardial uptake may represent a pathway of early, and only metabolic, cardiac dysfunction, which will not necessarily result in a decline

in the left ventricular performance. Therefore, since it is a metabolic disorder, a higher incidence is expected when compared to the incidence of CTX based on a reduction in the LVEF.

O'Farrell et al. described an increase in cardiac glycolytic metabolism in sunitinib-treated rodents. Blood pressure increased and the LVEF decreased after treatment, and these changes were accompanied by increased glucose uptake in ^{18}F FDG PET/CT, a change in the oxidative metabolism, fatty acid β -oxidation, and mitochondrial dysfunction (23).

In 2017, Sourdon et al. also used ^{18}F FDG PET/CT to study cardiac metabolism following sunitinib treatment in rats. In the sunitinib treatment group, there was an increase in the SUVmean with ^{18}F FDG PET/CT after chemotherapy and a reduction in cardiac output with echocardiography, unlike the control group. Moreover, proteomic analysis demonstrated chemotherapy induced mitochondrial dysfunction with increased anaerobic glycolytic metabolism and reduced oxidative phosphorylation (24).

Translational research published in 2017 also documented that doxorubicin may influence myocardial glucose consumption. Doxorubicin-treated rats were assessed with ^{18}F FDG PET/CT, which demonstrated an increase in cardiac glucose uptake, which was related to the dose of doxorubicin. Another study assessed patients only with Hodgkin's Lymphoma (HL) undergoing doxorubicin chemotherapy and consecutive ^{18}F FDG PET/CT scans, with a progressive increase in ^{18}F FDG cardiac uptake following chemotherapy that was related to clinical, electrocardiographic and echocardiographic abnormalities (22). In addition, a lower SUVmean before chemotherapy was found to be associated with a higher risk of CTX afterwards (26).

A study published in 2018 assessed 43 patients with HL, aged 18 years or older, with no diabetes and no cardiovascular disease, undergoing chemotherapy. It was concluded that doxorubicin-containing chemotherapy could cause an increase in cardiac uptake of ^{18}F FDG and that this outcome was associated with a decline in the LVEF (10).

Bauckneht et al., in a recent study, reported increased ^{18}F -FDG uptake as a marker of myocardial doxorubicin injury in rats, since the medication had triggered an increase in myocardial SUV directly related to increased oxidative stress markers (25).

In a study published in 2019, Kim et al. attempted to assess ^{18}F FDG PET/CT parameters in the occurrence of CTX in breast cancer patients. One hundred and

twenty-one patients exposed to anthracycline or trastuzumab chemotherapy underwent echocardiography and ^{18}F FDG PET/CT. CTX occurred in 12% of the sample and the right ventricular (RV) wall SUV value of over 1.8 on the post-chemotherapy examination and the change of the RV wall SUV of over 0.4 between the baseline and post-therapy scans were associated with the occurrence of CTX. Since the RV and LV are anatomically interconnected and share the force mechanism for muscle contraction, LV contraction directly contributes to the RV systolic function. Thus, the study demonstrated that it is possible to use RV parameters in routine ^{18}F FDG PET/CT to assess chemotherapy-induced CTX (11).

In the present study, risk factors for CTX - already well established in the literature - were not associated with an increased LV SUVmax (group $\geq 30\%$). This may be due to the inclusion of a younger sample (61.43% of the patients in this study were <60 years old) and a lower prevalence of cardiovascular risk factors; therefore, with a lower risk of CTX with reduced LVEF.

All the above studies highlight the importance of ^{18}F FDG PET/CT in the study of cardiac metabolism and its possible consequent changes to chemotherapy and radiotherapy. These are still initial studies, mostly using animals as the study population, and they have placed little emphasis on the association of changes in chemotherapy-induced ^{18}F FDG PET/CT with other imaging methods and clinical outcomes, such as developing heart failure. Moreover, these studies have not managed to standardize values or cutoffs, which identify SUV changes proven to be associated with a drop in the LVEF, and other outcomes and prognosis.

The recommendations of CTX detection and follow-up protocols and guidelines emphasize the role of echocardiography, particularly with the assessment of myocardial strain. However, it is known that there is no ideal tool for this context, since no exam has been established for the early diagnosis of CTX (1, 27). Hence the importance of ^{18}F FDG PET/CT: an exam routinely performed in patients with lymphoma, and which may present early signs of myocardial toxicity as shown in the present study and others mentioned above (10, 11, 20-24).

The present study demonstrated an increase in chemotherapy-induced myocardial glucose uptake in patients with lymphoma, assessed with ^{18}F FDG PET/CT before, during and/or after chemotherapy. This metabolic change was confirmed not only by an increase in the LV SUVmax, but also by an increase in the LV

SUVmax/Aorta SUVmax and the LV SUVmean/Liver SUVmean ratios, thus corroborating the increase in cardiac uptake of ^{18}F FDG as a result of chemotherapy.

Therefore, this change in the myocardial uptake of ^{18}F FDG following chemotherapy may be an early indication of CTX, since it signals a metabolic change in cellular energy activity.

STUDY LIMITATIONS

There are some limitations related to the present study. The retrospective nature makes it difficult to assess the mechanisms underlying the accelerated glucose consumption and increases the risk of bias, by not enabling to prove the cause and effect relationship between chemotherapy and increased cardiac metabolism. However, these difficulties were minimized because the patients were submitted to the same protocol, at the same healthcare service, with a short time interval, and the images were assessed by the same medical professional. In addition, no additional cardiotoxic factors were identified between baseline and control, other than chemotherapy.

Another limitation is that it was not possible to correlate increased cardiac glucose uptake with the class and dose of chemotherapy, either with troponin and BNP (Brain Natriuretic Peptide) dosing, or with changes in other imaging tests such as electrocardiogram, echocardiography (LVEF, myocardial strain) or CMR (Cardiac Magnetic Resonance). Moreover, metabolic changes could not be compared to clinical changes compatible with CTX.

CONCLUSION

In conclusion, the present study showed an unequivocal increase in cardiac glycolytic metabolism in patients with lymphoma, verified by ^{18}F FDG PET/CT during and/or after chemotherapy. The relevance of this study lies on the fact that this change in myocardial uptake of ^{18}F FDG may be an early sign of CTX and, therefore, be related to unfavorable outcomes and prognosis.

CLINICAL PERSPECTIVES (CLINICAL IMPLICATIONS AND TRANSLATIONAL OUTLOOK)

The changes in myocardial uptake of ^{18}F FDG due to chemotherapy may be an early sign of cardiotoxicity and, therefore, be related to short- and long- term cardiovascular complications. We know that more studies are necessary to prove this hypothesis, especially correlating this cardiac ^{18}F FDG increase with myocardial performance index, like strain echo, and long term bad clinical outcomes. However, we think that our results provide unequivocal evidence of metabolic cardiomyocyte derangement associated to chemotherapy identified by a simple ^{18}F FDG index at PET/CT exam. This way we could implement cardioprotective measures very early in that patients who presented after chemotherapy glycolytic hypermetabolism, preventing left ventricular performance reduction and, maybe, reducing mortality caused by chemotherapy.

ACKNOWLEDGMENTS

We are pleased to acknowledge the support provided by all technicians and nuclear physician of the *Real Nuclear* at the *Real Hospital Português* in hosting our study.

REFERENCES

1. Filho RK, Hajjar LA, Bacal F, et al. I Diretriz Brasileira de Cardio-Oncologia da Sociedade Brasileira de Cardiologia. Arq Bras Cardiol 2011;96:1-52.
2. Herrmann J, Yang EH, Iliescu CA, et al. Vascular Toxicities of Cancer Therapies: The Old and the New – An Evolving Avenue. Circulation 2016;133(13):1272-89.
3. Jain D, Ahmad T, Cairo M, Aronow W. Cardiotoxicity of cancer chemotherapy: identification, prevention and treatment. Annals of Translational Medicine 2017;5(17):348.
4. Awadalla M, Hassan MZO, Alvi RM, Neilan TG. Advanced imaging modalities to detect cardiotoxicity. Curr Probl Cancer 2018;42(4):386-396.

5. Kahanda MG, Hanson CA, Patterson B, Bourque JM. Nuclear cardio-oncology: From its foundation to its future. *Journal of Nuclear Cardiology* 2019 Feb 20 [E-pub ahead of print], doi: 10.1007/s12350-019-01655-6.
6. Curigliano G, Cardinale D, Suter T, et al. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, target agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2012;23(7):155-166.
7. Negishi T, Negishi K. Echocardiographic evaluation of cardiac function after cancer chemotherapy. *Journal of Echocardiography* 2017;16(1):20-27.
8. Felker GM, Thompson RE, Hare JM, et al. Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. *The New England Journal of Medicine* 2000;342(15):1077-1084.
9. Barros-Gomes S, Herrmann J, Mulvagh SL, Lerman A, Lin G, Villarraga HR. Rationale for setting up a cardio-oncology unit: our experience at Mayo Clinic. *Cardio-Oncology* 2016;2(1):5.
10. Sarocchi M, Bauckneht M, Arboscello E, et al. An 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.
11. Kim J, Cho S, Kang S, et al. Association between FDG uptake in the right ventricular myocardium and cancer therapy-induced cardiotoxicity. *Journal of Nuclear Cardiology* 2019 Feb 4 [E-pub ahead of print], doi: 10.1007/s12350-019-01617-y.
12. Pinker K, Riedl C, Weber WA. Evaluation tumor response with FDG PET: updates on PERCIST, comparison with EORTC criteria and clues to future developments. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017;44(1):55-66.
13. Hofheinz F, Maus J, Zschaek S, et al. Interobserver variability of image-derived arterial blood SUV in whole-body FDG PET. *EJNMMI Research* 2019;9(1):23.
14. Peppercorn PD, Reznick RH, Wilson P, Slevin ML, Gupta RK. Demonstration of hepatic steatosis by computerized tomography in patients receiving 5-fluorouracil-based therapy for advanced colorectal cancer. *Br J Cancer* 1998;77(11):2008-2011.
15. Amacher DE, Chalasani N. Drug-Induced Hepatic Steatosis. *Semin Liver Dis* 2014;34(2):205-214.

16. Ghigo A, Li M, Hirsch E. New signal transduction paradigms in anthracycline-induced cardiotoxicity. *Biochim Biophys Acta* 2016;1863(7 Pt B):1916-1925.
17. Goyal SN, Mahajan UB, Chandrayan G, et al. Protective effect of oleanolic acid on oxidative injury and cellular abnormalities in doxorubicin induced cardiac toxicity in rats. *Am J Transl Res* 2016;8(1):60-69.
18. Marini C, Ravera S, Buschiazzo A, et al. Discovery of a novel glucose metabolism in cancer: The role of endoplasmic reticulum beyond glycolysis and pentose phosphate shunt. *Scientific Reports* 2016;6(25092).
19. Yarana C, Carroll D, Chein J, et al. Extracellular vesicles released by cardiomyocytes in a doxorubicin-induced cardiac injury mouse model contain protein biomarkers of early cardiac injury. *Clin Cancer Res* 2018;24(7):1644-1653.
20. Borde C, Kand P, Basu S. Enhanced myocardial fluorodeoxyglucose uptake following Adriamycin-based therapy: Evidence of early chemotherapeutic cardiotoxicity? *World J Radiol* 2012;4(5):220-223.
21. Gorla AK, Sood A, Prakash G, Parmar M, Mittal BR. Substantial Increase in Myocardial FDG Uptake on Interim PET/CT May Be an Early Sign of Adriamycin-Induced Cardiotoxicity. *Clin Nucl Med* 2016;41(6):462-463.
22. Bauckneht M, Ferrarazzo G, Fiz F, et al. Doxorubicin Effect on Myocardial Metabolism as a Prerequisite for Subsequent Development of Cardiac Toxicity: A Translational ¹⁸F-FDG PET/CT Observation. *The Journal of Nuclear Medicine* 2017;58(10):1638-1645.
23. O'Farrell AC, Evans R, Silvola JMU, et al. A Novel Positron Emission Tomography (PET) Approach to Monitor Cardiac Metabolic Pathway Remodeling in Response to Sunitinib Malate. *PLOS ONE* 2017;12(1).
24. Sourdon J, Lager F, Viel T, et al. Cardiac Metabolic Deregulation Induced by the Tyrosine Kinase Receptor Inhibitor Sunitinib is rescued by Endothelin Receptor Antagonism. *Theranostics* 2017;7(11):2757-2774.
25. Bauckneht M, Pastorino F, Castellani P, et al. Increased myocardial ¹⁸F-FDG uptake as a marker of Doxorubicin-induced oxidative stress. *J Nucl Cardiol* 2019 Feb 8 [E-pub ahead of print], doi: 10.1007/s12350-019-01618-x.
26. Bauckneht M, Morbelli S, Fiz F, et al. A Score-Based Approach to ¹⁸F-FDG PET Images as a Tool to Describe Metabolic Predictors of Myocardial Doxorubicin Susceptibility. *Diagnostics* 2017;7(4):57.

27. Armenian SH, Lacchetti C, Barac A, et al. Prevention and Monitoring of Cardiac Dysfunction in Survivors of Adult Cancers: American Society of Clinical Oncology Practice Guideline. *Journal of Clinical Oncology* 2017;35(8):893-911.

8 CONCLUSÃO

- Foi realizado um estudo retrospectivo com inclusão de 70 pacientes com linfoma submetidos ao exame PET/CT ^{18}FDG antes, durante e/ou após quimioterapia. Estes pacientes apresentavam uma média de idade de 50 anos. Metade da amostra era do sexo feminino e a minoria era hipertensa e diabética. Mais da metade dos pacientes tinha o diagnóstico de Linfoma do tipo não-*Hodgkin*.

- Nestes pacientes com linfoma, o presente estudo mostrou um aumento do metabolismo glicolítico cardíaco ao exame de PET/CT com ^{18}FDG , durante e após tratamento quimioterápico, comparando a mensuração do SUV máximo de VE entre os exames basal, interim e final.

- Este hipermetabolismo cardíaco induzido pela quimioterapia foi também demonstrado por um aumento nos índices SUV Máximo de VE / SUV Máximo de Aorta e SUV Médio de VE / SUV Médio de Fígado, calculados nos exames basal, interim e final, confirmando os achados da medida do SUV máximo de VE.

- Estas alterações do metabolismo glicolítico cardíaco foram verificadas através da mensuração do SUV médio e máximo do coração, do fígado e da aorta nos exames basal, interim e/ou final.

- Foram identificados os parâmetros dos protocolos de realização dos exames PET/CT ^{18}FDG - peso, HGT, dose do radiofármaco, tempo de ativação – para comparação entre o exame basal e o controle. Os protocolos mostraram-se semelhantes entre os momentos basal, interim e final, permitindo, desta forma, a comparação entre eles.

- Não foi possível identificar preditores clínicos e fatores de risco cardiovasculares possivelmente associados a este aumento no metabolismo glicolítico cardíaco durante e após quimioterapia.

REFERÊNCIAS

ACCORDINO M. K., NEUGUT A. I., HERSHMAN D. L. Cardiac effects of anticancer therapy in the elderly. **Journal of Clinical Oncology**, v. 32, n. 24, p. 2654-2661, 2014.

ALEMAN B. M. P., VAN DEN BELT-DUSEBOUT A. W., KLOKMAN W. J., VAN'T VEER M. B., BARTELINK H., VAN LEEUWEN F. E. Long-Term Cause-Specific Mortality of Patients Treated for Hodgkin's Disease. **Journal of Clinical Oncology**, v. 21, n. 18, p. 3431-3439, 2003.

ALVAREZ J. A., RUSSELL R. R. Cardio-oncology: the Nuclear Option. **Curr Cardiol Rep**, v. 19, n. 31, 2017.

AMACHER D. E., CHALASANI N. Drug-Induced Hepatic Steatosis. **Seminars in Liver Disease**, v. 34, n. 2, p. 205-214, 2014.

American Society of Clinical Oncology: The state of cancer care in America, 2015: A report by the American Society of Clinical Oncology. **Journal of Oncology Practice**, v. 11, n. 2, p. 79-113, 2015.

ARMENIAN S. H., LACCHETTI C., BARAC A., CARVER J., CONSTINE L. S., *et al.* Prevention and Monitoring of Cardiac Dysfunction in Survivors of Adult Cancers: American Society of Clinical Oncology Practice Guideline. **Journal of Clinical Oncology**, v. 35, n. 8, 2017.

ATTERTON-EVANS V., TURNER J., VIVANTI A., ROBERTSON T. Variances of dietary preparation for suppression of physiological ¹⁸F-FDG myocardial uptake in the presence of cardiac sarcoidosis: A systematic review. **Journal of Nuclear Cardiology**, 2018.

AWADALLA M., HASSAN M. Z. O., ALVI R. M., NEILAN T. G. Advanced imaging modalities to detect cardiotoxicity. **Curr Probl Cancer**, v. 3, n. 59, p. 1-11, 2018.

BARROS-GOMES S., HERRMANN J., MULVAGH S. L., LERMAN A., LIN G., VILLARRAGA H. R. Rationale for setting up a cardio-oncology unit: our experience at Mayo Clinic. **Cardio-Oncology**, v. 2, n. 1, 2016.

BAUCKNEHT M., FERRARAZZO G., FIZ F., MORBELLI S., SAROCCHI M., *et al.* Doxorubicin Effect on Myocardial Metabolism as a Prerequisite for Subsequent Development of Cardiac Toxicity: A Translational ^{18}F -FDG PET/CT Observation. **The Journal of Nuclear Medicine**, v. 58, n. 10, p. 1638-1645, 2017a.

BAUCKNEHT M., MORBELLI S., FIZ F., FERRARAZZO G., PIVA R., *et al.* A Score-Based Approach to ^{18}F -FDG PET Images as a Tool to Describe Metabolic Predictors of Myocardial Doxorubicin Susceptibility. **Diagnostics**, v. 7, n. 57, 2017b.

BAUCKNEHT M., PASTORINO F., CASTELLANI P., COSSU V., ORENGO A. M., *et al.* Increased myocardial ^{18}F -FDG uptake as a marker of Doxorubicin-induced oxidative stress. **Journal of Nuclear Cardiology**, 2019.

BENNINK R. J., HOFF M. J. V. D., HEMERT F. J. V., BRUIN K. M. D.M SPIJKERBOER A. L., *et al.* Annexin V Imaging of Acute Doxorubicin Cardiotoxicity (Apoptosis) in Rats. **The Journal of Nuclear Medicine**, v. 45, n. 5, p. 842-848, 2004.

BLOOM M. W., HAMO C. E., CARDINALE D., KY B., NOHRIA A., *et al.* Cancer Therapy-Related Cardiac Dysfunction and Heart Failure Part 1: Definitions, Pathophysiology, Risk Factors, and Imaging. **Circ Heart Fail**, v. 9, n. 1, 2016.

BORDE C., KAND P., BASU S. Enhanced myocardial fluorodeoxyglucose uptake following Adriamycin-based therapy: Evidence of early chemotherapeutic cardiotoxicity? **World Journal of Radiology**, v. 4, n. 5, p 220-223, 2012.

CARDINALE D., COLOMBO A., BACCHIANI G., TEDESCHI I., MERONI C. A., *et al.* Early Detection of Anthracycline Cardiotoxicity and Improvement With Heart Failure Therapy. **Circulation**, v. 131, n. 22, p. 1981- 1988, 2015.

CARDINALE D., COLOMBO A., LAMANTIA G., COLOMBO N., CIVELLI M., *et al.* Anthracycline-induced cardiomyopathy: clinical relevance and response to pharmacologic therapy. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 55, n. 3, p. 213-220, 2010.

CHALLAPALLI A., ABOAGYE E. O. Positron Emission Tomography Imaging of Tumor Cell Metabolism and Application to Therapy Response Monitoring. **Front. Oncol.**, v. 6, n. 44, 2016.

CLARK R. A., BERRY N. M., CHOWDHURY M. H., MCCARTHY A. L., ULLAH S. Heart failure following cancer treatment: characteristics, survival and mortality of a linked health data analysis. **Internal Medicine Journal**, v. 46, n. 11, p. 1297-1306, 2016.

COSTA E. S., HYEDA A. Analysis of the costs and quality of cardiovascular care in oncological monitoring. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 62, n. 8, p. 748-754, 2016.

CROTEAU E., RENAUD J. M., RICHARD M. A., RUDDY T. D., BÉNARD F., DEKEMP R. A. PET Metabolic Biomarkers for Cancer. **Biomarkers in Cancer**, v.8(S2), p. 61-69, 2016.

CURIGLIANO G., CARDINALE D., DENT S., CRISCITIELLO C., ASEYEV O., *et al.* Cardiotoxicity of Anticancer Treatments: Epidemiology, Detection, and Management. **CA Cancer J Clin**, v. 66, n. 4, p. 309-325, 2016.

CURIGLIANO G., CARDINALE D., SUTER T., PLATANIOTIS G., AZAMBUJA E., *et al.* Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, target agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. **Annals of Oncology**, v. 23, n. 7, p. 155-166, 2012.

DARBY S. C., CUTTER D. J. BOERMA M., CONSTINE L. S., FAJARDO L. F., *et al.* Radiation-related heart disease: current knowledge and future prospects. **Int J Radiat Oncol Biol Phys**, v. 76, n. 3, p. 656-665, 2010.

DEPRÉ C., RIDER M. H., HUE L. Mechanisms of control of heart glycolysis. **Eur. J. Biochem.**, v. 258, p. 277-290, 1998.

DEPRÉ C., VANOVERSCHELDE J. J., TAEGTMEYER. Glucose for the Heart. **Circulation**, v. 99, p. 578-588, 1999.

DRAFTS B. C., TWOMLEY K. M., D'AGOSTINO R. JR., LAWRENCE J., AVIS N. Low to moderate dose anthracycline-based chemotherapy is associated with early noninvasive imaging evidence of subclinical cardiovascular disease. **JACC Cardiovasc imaging**, v. 6, n. 8, p. 877-885, 2013.

EVANS J. D., GOMEZ D. R., CHANG J. Y., GLADISH G. W., ERASMUS J. J., *et al.* Cardiac ¹⁸F-fluorodeoxyglucose uptake on positron emission tomography after thoracic stereotactic body radiation therapy. **Radiotherapy and Oncology**, v. 109, p. 82-88, 2013.

FELKER G. M., THOMPSON R. E., HARE J. M., HRUBAN R. H., CLEMETSON D. E., *et al.* Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. **The New England Journal of Medicine**, v. 342, n. 15, p. 1077-1084, 2000.

FILHO R. K., HAJJAR L. A., BACAL F., HOLF P. M. G., DIZ M. D. P. E., *et al.* I Diretriz Brasileira de Cardio-Oncologia da Sociedade Brasileira de Cardiologia. **Arq Bras Cardiol**, v. 96, p. 1-52, 2011.

GHIGO A., LI M., HIRSCH E. New signal transduction paradigms in anthracycline-induced cardiotoxicity. **Biochimica et Biophysica Acta**, v. 1863, p. 1916-1925, 2016.

GIZA D. E., ILIESCU G., HASSAN S., MARMAGKIOLIS K., ILIESCU C. Cancer as a Risk Factor for Cardiovascular Disease. **Cur Oncol Rep**, v. 19, n.39, 2017.

GORLA A. K. R., SOOD A., PRAKASH G., PARMAR M., MITTAL B. R. Substantial Increase in Myocardial FDG Uptake on Interim PET/CT May Be an Early Sign of

Adriamycin-Induced Cardiotoxicity. **Clinical Nuclear Medicine**, v. 41, n. 6, p. 462-463, 2016.

GOYAL S. N., MAHAJAN U. B., CHANDRAYAN G., KUMAWAT V. S., KAMBLE S., *et al.* Protective effect of oleanolic acid on oxidative injury and cellular abnormalities in doxorubicin induced cardiac toxicity in rats. **Am J Transl Res**, v. 8, n. 1, p. 60-69, 2016.

GROARKE J. D., NOHRIA A. Anthracycline Cardiotoxicity: A New Paradigm for an Old Classic. **Circulation**, v. 131, p. 1946-1949, 2015.

GUPTA D, YADAV N., EVANS F., STEINGART R. M. Chemotherapy-induced cardiomyopathy in the elderly. **Current Cardiovascular Risk Reports**, v. 8, n. 12, p. 414, 2014.

HAMIRANI Y., FANOUS I., KRAMER C. M., WON A., SALERNO M. Anthracycline- and trastuzumab-induced cardiotoxicity: a retrospective study. **Medical Oncology**, v. 33, n. 7, p. 82, 2016.

HERRMANN J., LERMAN A., SANDHU N. P., VILLARRAGA H. R., MULVAGH S. L., *et al.* Evaluation and Management of Patients With Heart Disease and Cancer: Cardio-Oncology. **Mayo Clin Proc**, v. 89, n. 9, p. 1287-1306, 2014.

HERRMANN J., YANG E. H., ILIESCU C. A., CILINGIROGLU M., CHARITAKIS K., *et al.* Vascular Toxicities of Cancer Therapies: The Old and the New – An Evolving Avenue. **Circulation**, v. 133, p. 1272-1289, 2016.

HOFHEINZ F., MAUS J., ZSCHAECK S., ROGASCH J., SCHRAMM G., *et al.* Interobserver variability of image-derived arterial blood SUV in whole-body FDG PET. **EJNMMI Research**, v. 9, n. 23, 2019.

HUE L., BEAULOYE C., MARSIN A., BERTRAND L., HORMAN S., RIDER M. H. Insulin and Ischemia Stimulate Glycolysis by Acting on the Same Targets Through

Different and Opposing Signaling Pathways. **J Mol Cell Cardiol**, v. 34, p. 1091-1097, 2002.

INGLESE E., LEVA L., MATHEOUD R., SACCHETTI G., SECCO C., *et al.* Spatial and Temporal Heterogeneity of Regional Myocardial Uptake in Patients Without Heart Disease Under Fasting Conditions on Repeated Whole-Body ^{18}F -FDG PET/CT. **The Journal of Nuclear Medicine**, v. 48, n. 10, p. 1662-1669, 2007.

ISRAEL O., WEILER-SAGIE M., RISPLER S., BAR-SHALOM R., FRENKEL A. PET/CT Quantification of the Effect of Patient-Related Factors on Cardiac ^{18}F -FDG Uptake. **The Journal of Nuclear Medicine**, v. 48, n. 2, p. 234-239, 2007.

JAIN D., AHMAD T., CAIRO M., ARONOW W. Cardiotoxicity of cancer chemotherapy: identification, prevention and treatment. **Annals of Translational Medicine**, v. 17, p. 348, 2017.

JIJ I. R. S., KRAMER C. M., SALERNO M. Non-invasive imaging and monitoring cardiotoxicity of cancer therapeutic drugs. **J Nucl Cardiol**, v. 19, n. 2, p. 377-388, 2012.

JR S. C. K., PUROHIT S., TIAN R. Cardiac Metabolism and Its interactions with Contraction, Growth, and Survival of the Cardiomyocyte. **Circ Res**, v. 113, n. 5, 2013.

KAHANDA M. G., HANSON C. A., PATTERSON B., BOURQUE J. M. Nuclear cardio-oncology: From its foundation to its future. **Journal of Nuclear Cardiology**, 2019.

KALAM K., MARWICK T. H. Role of cardioprotective therapy for prevention of cardiotoxicity with chemotherapy: a systematic review and meta-analysis. **European Journal of Cancer**, v. 49, n. 13, p. 2900-2909, 2013.

KEYES J. W. SUV: Standard Uptake or Silly Useless Value? **The Journal of Nuclear Medicine**, v. 36, n. 10, p. 1836-1839, 1995.

KHAN A. A., ASHRAF A., SINGH R., RAHIM A., ROSTOM W., *et al.* Incidence, time of occurrence and response to heart failure therapy in patients with anthracycline cardiotoxicity. **Internal Medicine Journal**, v. 47, n. 1, p. 104-109, 2017.

KIM, J., CHO S., KANG S., YOO S., KWON S. Y., *et al.* Association between FDG uptake in the right ventricular myocardium and cancer therapy-induced cardiotoxicity. **Journal of Nuclear Cardiology**, 2019.

KOLLA B. C., ROY S. S., DUVAL S., WEISDORF D., VALETI U., BLAES A. Cardiac imaging methods for chemotherapy-related cardiotoxicity screening and related radiation exposure: current practice and trends. **Anticancer Research**, v. 37, n.5, p. 2445-2449, 2017.

KONGBUNDANSUK S., HUNDLEY G. Noninvasive Imaging of Cardiovascular Injury Related to the Treatment of Cancer. **JACC Cardiovasc Imaging**, v. 7, n. 8, p. 824-838, 2014.

KOUNIS N. G., KONIARI J., HAHALIS G. Cardio-oncology, Immuno-oncology, Oncocardiology and Onco-immunology. **International Journal of Cardiology**, v. 223, p. 254-257, 2016.

KREISSL M. C., STOUT D. B., WONG K. P., WU H. M., CAGLAYAN E., *et al.* Influences of dietary state and insulin on myocardial skeletal muscle and brain (F)-fluorodeoxyglucose kinetics in mice. **EJNMMI Res**, v. 1, p. 8, 2011.

KREMER L. C. M., VAN DALEN E. C. Dexrazoxane in Children With Cancer: From Evidence to Practice. **Journal of Clinical Oncology**, v. 33, n. 24, p. 2594-2596, 2015.

KY B., VEJPONGSA P., YEH E. T. H., FORCE T., MOSLEHI J. Emerging Paradigms in Cardiomyopathies Associated with Cancer Therapies. **Circ Res**, v. 113, n. 6, p. 754-764, 2013.

LEWIS D. Y., SOLOVIEV D., BRINDLE K. M. Imaging Tumor Metabolism Using Positron Emission Tomography. **Cancer J**, v. 21, n.2, p.129-136, 2015.

LO Q., HEE L., BATUMALAI V., ALLMAN C., MACDONALD P., *et al.* Strain imaging detects dose-dependent segmental cardiac dysfunction in the acute phase breast irradiation. **International Journal of Radiation Oncology**, v. 99, n. 1, p. 182-190, 2017.

LOPES-CONCEIÇÃO L., DIAS-NETO M., FONTES-SOUSA A. P., MENDES-FERREIRA P., MAIA-ROCHA C., *et al.* Sistema Neuregulina 1/ERBB: Importância no Controle da Função Cardíaca. **Acta Med Port**, v. 24 (S4), p. 1009-1020, 2011.

MAHABADI A. A., RISCHPLER C. Cardiovascular imaging in cardio-oncology. **Journal of Thoracic Disease**, v. 10, n. 35, p. 4351-4366, 2018.

MANABE O., KROENKE M., AIKAWA T., MURAYAMA A., NAYA M. Volume-based glucose metabolic analysis of FDG PET/CT: The optimum threshold and conditions to suppress physiological myocardial uptake. **Journal of Nuclear Cardiology**, v. 26, n. 3, p. 909-918, 2017.

MARINI C., RAVERA S., BUSCHIAZZO A., BIANCHI G., ORENGO A. M., *et al.* Discovery of a novel glucose metabolism in cancer: The role of endoplasmic reticulum beyond glycolysis and pentose phosphate shunt. **Scientific Reports**, v. 6, n. 25092, 2016.

MCCLUSKEY S. P., HASLOP A., COELLO C., GUNN R. N., TATE E. W., *et al.* Imaging chemotherapy induced acute cardiotoxicity with ¹⁸F-labelled lipophilic cations. **Journal of Nuclear Medicine**, 2019.

MIDDLEMAN E., LUCE J., FREI E. Clinical Trials With Adriamycin. **Cancer**, v. 28, p. 844-850, 1971.

MOZAFFARIAN D., BENJAMIN E. J., GO A. S., ARNETT D. K., BLAHA M. J., *et al.* Heart Disease and Stroke Statistics – 2016 Update: A Report From the American Heart Association. **Circulation**, v. 133, p. e38-e360, 2015.

NEGISHI T., NEGISHI K. Echocardiographic evaluation of cardiac function after cancer chemotherapy. **Journal of Echocardiography**, v. 16, n. 1, 2017.

NEILAN T. G., COELHO-FILHO O. R., PENA-HERRERA D., SHAH R. V., JEROSCH-HEROLD M., *et al.* Left ventricular mass in patients with a cardiomyopathy after treatment with anthracyclines. **American Journal of Cardiology**, v. 110, n. 11, p. 1679-1686, 2012.

NG A. K. Review of the cardiac long-term effects of therapy for Hodgkin lymphoma. **British Journal of Haematology**, v. 154, p. 23-31, 2011.

NONY P., GUASTALLA J., REBATTU P., LANDAIS P., LIEVRE M., *et al.* In vivo measurement of myocardial oxidative metabolism and blood flow does not show changes in cancer patients undergoing doxorubicin therapy. **Cancer Chemother Pharmacol**, v. 45, p. 375-380, 2000.

O'FARRELL A. C., EVANS R., SILVOIS J. M. U., MILLER I. S., CONROY E., *et al.* A Novel Positron Emission Tomography (PET) Approach to Monitor Cardiac Metabolic Pathway Remodeling in Response to Sunitinib Malate. **PLOS ONE**, v. 12, n. 1, 2017.

PANJRATH G. S., JAIN D. Trastuzumab-induced cardiac dysfunction. **Nucl Med Commun**, v. 28, n. 2, p. 69-73, 2007.

PEPPERCORN P. D., REZNEK R. H., WILSON P., SLEVIN M. L., GUPTA R. K. Demonstration of hepatic steatosis by computerized tomography in patients receiving 5-fluorouracil-based therapy for advanced colorectal cancer. **British Journal of Cancer**, v. 77, n. 11, p. 2008-2011, 1998.

PINKER K., RIEDL C., WEBER W. A. Evaluation tumor response with FDG PET: updates on PERCIST, comparison with EORTC criteria and clues to future developments. **Eur J Nucl Med Mol Imaging**, v. 44, n. 1, p. 55-66, 2017.

PLANA J. C., GALDERISI M., BARAC A., EWER M. S., KY B., *et al.* Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy:

a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. **Journal of the American Society of Echocardiography**, v. 27, n. 9, p. 911-939, 2014.

PLANA J. C., THAVENDIRANATHAN P., BUCCIARELLI-DUCCI C., LANCELLOTTI P. Multi-Modality Imaging in the Assessment of Cardiovascular Toxicity in the Cancer Patient. **JACC: Cardiovascular Imaging**, v. 11, n. 8, p.1173-1186, 2018.

PLATHOW C., WEBER W. A. Tumor Cell Metabolism Imaging. **The Journal of Nuclear Medicine**, v. 49, n. 6, p. 43S-63S, 2008.

PORSCH F., BINDER C. J. Impact of B-Cell-Targeted Therapies on Cardiovascular Disease. **Arterioscler Thromb Vasc Biol**, v. 39, 2019.

REDDY P., SHENOY C., BLAES A. H. Cardio-oncology in the older adult. **Journal of Geriatric Oncology**, v. 8, n. 4, p. 308-314, 2017.

SALTIEL A. R., KAHN C. R. Insulin signaling and the regulation of glucose and lipid metabolism. **Nature**, v. 414, n. 6865, p. 799-806, 2001.

SAROCCHI M., BAUCKNEHT M., ARBOSCELLO E., CAPITANIO S., MARINI C., *et al*. An increase in myocardial 18-fluorodeoxyglucose uptake is associated with left ventricular ejection fraction decline in Hodgkin lymphoma patients treated with anthracycline. **Journal of Translational Medicine**, v. 16, n. 295, 2018.

SATTARIVAND M., CALDWELL C., POON I., SOLIMAN H., MAH K. Effects of ROI placement on PET-based assessment of tumor response to therapy. **International Journal of Molecular Imaging**, v. 2013, 2013.

SCHULTZ-HECTOR S., TROTT K. Radiation-induced cardiovascular diseases: is the epidemiologic evidence compatible with the radiobiologic data? **Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.**, v. 67, n. 1, p. 10-18, 2007.

SCHWARTZ R. G., MCKENZIE W. B., ALEXANDER J., SAGER P., D'SOUZA A., *et al.* Congestive Heart Failure and left ventricular dysfunction complicating doxorubicin therapy. **Am J Med**, v. 82, p. 1109-1118, 1987.

SERRANO C., CORTÉS J., MATTOS-ARRUDA L., BELLET M., GÓMEZ P., *et al.* Trastuzumab-related cardiotoxicity in the elderly: a role for cardiovascular risk factors. **Annals of Oncology**, v. 23, n. 4, p. 897-902, 2012.

SHAN K., LINCOFF A. M., YOUNG J. B. Anthracycline-induced cardiotoxicity. **Ann Intern Med**, v. 125, p. 47-58, 1996.

SIMONI L. J. C., BRANDÃO S. C. S. New imaging methods for detection of drug-induced cardiotoxicity in cancer patients. **Curr Cardiovasc Imaging Rep**, v. 10, p. 18, 2017.

SOURDON J., LAGER F., VIEL T., BALVAY D., MOORHOUSE R. Cardiac Metabolic Deregulation Induced by the Tyrosine Kinase Receptor Inhibitor Sunitinib is rescued by Endothelin Receptor Antagonism. **Theranostics**, v. 7, n. 11, p. 2757-2774, 2017.

TANG G. H., ACUNA S. A., SEVICK L., YAN A. T., BREZDEN-MASLEY C. Incidence and identification of risk factors for trastuzumab-induced cardiotoxicity in breast cancer patients: an audit of a single “real-world” setting. **Medical Oncology**, v. 34, n. 9, p. 154, 2017.

THAVENDIRANATHAN P., POULIN F., LIM K., PLANA J. C., WOO A., *et al.* Use of Myocardial Strain Imaging by Echocardiography in patients during and after cancer chemotherapy. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 63, n. 25, p. 2751-2768, 2014.

TOKARSKA-SCHLATTNER M., ZAUGG M., SILVA R. D., LUCCHINETTI E., SCHAUB M. C., *et al.* Acute toxicity of doxorubicin on isolated perfused heart: response of kinases regulating energy supply. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, v. 289, n. 1, p. H37-H47, 2005.

VAN NIMWEGAN F. A., SCHAAPVELD M., JANUS C. P. M., KROL A. D. G., PETERSON E. J., *et al.* Cardiovascular Disease After Hodgkin Lymphoma Treatment: 40-Year Disease Risk. **JAMA Inter Med**, v. 175, n. 6, p. 1107-1117, 2015.

VERSACE V. L., BERRY N. M., CHOWDHURY M. H., ULLAH S., MCCARTHY A. L., *et al.* Characteristics of patients with haematological and breast cancer (1996-2009) who died of heart failure-related causes after cancer therapy. **ESC Heart Failure**, v. 3, n. 4, p. 253-260, 2016.

VITALE G. D., DEKEMP R. A., RUDDY T. D., WILLIAMS K., BEANLANDS R. S. Myocardial glucose utilization and optimization of (18)F-FDG PET imaging in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus, coronary artery disease, and left ventricular dysfunction. **J Nucl Med**, v. 42, n. 12, p. 1730-1736, 2001.

WANG X., YANG C., ZHENG D., MO L., LAN A., *et al.* Hydrogen sulfide protects H9c2 cells against doxorubicin-induced cardiotoxicity through inhibition of endoplasmic reticulum stress. **Mol Cell Biochem**, v. 363, p. 419-426, 2012.

WANG Y., HSIEH T., CHEN S., YEN K., KAO C., CHANG K. Concurrent Chemo-Radiotherapy Potentiates Vascular Inflammation. **JACC: Cardiovascular Imaging**, v. 6, n. 4, p. 512-514, 2013.

YAN R., SONG J., WU Z., GUO M., LIU J., *et al.* Detection of Myocardial Metabolic Abnormalities by 18F-FDG PET/CT and Corresponding Pathological Changes in Beagles with Local Heart Irradiation. **Korean J Radiol**, v. 16, n. 4, p. 919-928, 2015.

YANCY C. W., JESSUP M., BOZKURT B., BUTLER J., CASEYJR D. E., *et al.* 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: A report of the American College of Cardiology Foundation / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. **Circulation**, v. 128, p. e240-e327, 2013.

YARANA C., CARROLL D., CHEN J., CHAISWING L., ZHAO Y. Extracellular vesicles released by cardiomyocytes in a doxorubicin-induced cardiac injury mouse model

contain protein biomarkers of early cardiac injury. **Clin Cancer Res**, v. 24, n. 7, p. 1644-1653, 2018.

ZASADNY K. R., WAHL R. L. Standardized Uptake Values of Normal Tissues at PET with 2-(Fluorine-18)-Fluoro-2-deoxy-D-glucose: Variations with Body Weight and a Method for Correction. **Radiology**, v. 189, n. 3, p. 847-850, 1993.

ZHANG S., LIU X., BAWA-KHALFE T., LU L., LYU Y. L., LIU L. F., YEH E. T. Identification of the molecular basis of doxorubicin-induced cardiotoxicity. **Nature Medicine**, v. 18, n. 11, p. 1639-1642, 2012.

APÊNDICE A – TABELA 1

Tabela 1 – Caracterização dos parâmetros relacionados aos exames PET/CT ^{18}F FDG.

Variáveis	Média $\pm$ DP (mínimo – máximo)
PESO1 (N = 70)	72,84 $\pm$ 14,98 (42,00 – 112,90)
SUVMAXIMOFIGADO1 (N = 70)	2,95 $\pm$ 0,74 (1,54 – 6,88)
SUVMEDIOAORTA1 (N = 70)	1,48 $\pm$ 0,30 (0,81 – 2,26)
SUVMAXIMOAORTA1 (N = 70)	2,03 $\pm$ 0,42 (1,39 – 3,40)
RELVEMAXAOMAX1 (N = 70)	2,04 $\pm$ 1,24 (0,61 – 6,27)
RELVEMEDFIGMED1 (N = 70)	0,98 $\pm$ 0,49 (0,43 – 3,22)
PESO2 (N = 70)	73,64 $\pm$ 14,44 (42,00 – 111,80)
HGT2 (N = 70)	93,17 $\pm$ 16,06 (70,00 – 154,00)
DOSE2 (N = 70)	9,20 $\pm$ 2,03 (5,00 – 13,50)
TA2 (N = 70)	67,83 $\pm$ 15,44 (51,00 – 164,00)
SUVMEDIOVE2 (N = 70)	3,11 $\pm$ 2,13 (0,52 – 12,49)
SUVMAXIMOVE2 (N = 70)	6,05 $\pm$ 4,45 (1,01 – 22,69)
SUVMEDIOFIGADO2 (N = 70)	2,33 $\pm$ 0,41 (0,89 – 3,48)
SUVMAXFIGADO2 (N = 70)	3,20 $\pm$ 0,67 (1,63 – 6,64)
SUVMEDIOAORTA2 (N = 70)	1,52 $\pm$ 0,28 (0,67 – 2,35)
SUVMAXIMOAORTA2 (N = 70)	1,98 $\pm$ 0,34 (0,90 – 2,97)
RELVEMAXAOMAX2 (N = 70)	3,11 $\pm$ 2,30 (0,94 – 13,67)
RELVEMEDFIGMED2 (N = 70)	1,32 $\pm$ 0,81 (0,48 – 4,43)
PESO3 (N = 48)	79,68 $\pm$ 16,09 (42,80 – 126,00)
HGT3 (N = 48)	89,54 $\pm$ 17,95 (60,00 – 166,00)
DOSE3 (N = 48)	9,47 $\pm$ 2,22 (5,00 – 17,40)
TA3 (N = 48)	67,92 $\pm$ 11,44 (47,00 – 107,00)
SUVMEDIOVE3 (N = 48)	2,37 $\pm$ 1,19 (1,06 – 6,31)
SUVMAXIMOVE3 (N = 48)	4,63 $\pm$ 2,54 (1,70 – 12,42)
SUVMEDIOFIGADO3 (N = 48)	2,27 $\pm$ 0,39 (1,58 – 3,36)
SUVMAXIMOFIGADO3 (N = 48)	3,11 $\pm$ 0,71 (2,20 – 5,65)
SUVMEDIOAORTA3 (N = 48)	1,49 $\pm$ 0,28 (0,91 – 2,45)

SUVMAXIMOAORTA3 (N = 48)	1,93 ± 0,36 (1,26 – 2,89)
PESO4 (N = 26)	76,89 ± 20,24 (42,00 – 130,00)
HGT4 (N = 26)	91,50 ± 18,61 (66,00 – 162,00)
DOSE4 (N = 26)	9,31 ± 2,64 (5,00 – 14,70)
TA4 (N = 26)	77,23 ± 34,05 (46,00 – 231,00)
SUVMEDIOVE4 (N = 26)	2,65 ± 1,80 (0,90 – 7,78)
SUVMAXIMOVE4 (N = 26)	5,28 ± 3,96 (1,47 – 14,86)
SUVMEDIOFIGADO4 (N = 26)	2,29 ± 0,40 (1,44 – 3,21)
SUVMAXIMOFIGADO4 (N = 26)	3,22 ± 1,02 (2,04 – 7,25)
SUVMEDIOAORTA4 (N = 26)	1,48 ± 0,27 (1,02 – 2,08)
SUVMAXIMOAORTA4 (N = 26)	1,95 ± 0,38 (1,13 – 2,93)
PESO5 (N = 11)	76,90 ± 17,07 (54,30 – 104,30)
HGT5 (N = 11)	93,73 ± 22,80 (70,00 – 145,00)
DOSE5 (N = 11)	9,30 ± 2,42 (4,20 – 12,30)
TA5 (N = 11)	72,36 ± 19,69 (50,00 – 118,00)
SUVMEDIOVE5 (N = 11)	2,70 ± 1,61 (1,33 – 6,30)
SUVMAXIMOVE5 (N = 11)	5,15 ± 3,63 (2,33 – 13,16)
SUVMEDIOFIGADO5 (N = 11)	2,30 ± 0,46 (1,72 – 3,14)
SUVMAXFIGADO5 (N = 11)	2,98 ± 0,57 (2,31 – 3,86)
SUVMEDIOAORTA5 (N = 11)	1,55 ± 0,29 (1,14 – 1,93)
SUVMAXAORTA5 (N = 11)	1,95 ± 0,36 (1,49 – 2,63)
HGT6 (N = 3)	75,00 ± 8,66 (65,00 – 80,00)
TA6 (N = 3)	64,33 ± 4,04 (60,00 – 68,00)
SUVMEDIOVE6 (N = 3)	2,04 ± 1,11 (1,31 – 3,31)
SUVMAXIMOVE6 (N = 3)	3,64 ± 2,25 (2,23 – 6,23)
SUVMEDIOFIGADO6 (N = 3)	2,46 ± 0,23 (2,26 – 2,71)
SUVMAXFIGADO6 (N = 3)	3,05 ± 0,28 (2,83 – 3,37)
SUVMEDIOAORTA6 (N = 3)	1,60 ± 0,22 (1,43 – 1,85)
SUVMAXIMOAORTA6 (N = 3)	2,01 ± 0,41 (1,58 – 2,40)

HGT: Hemoglutoteste, RELVEMAXAOMAX: Relação SUV Máximo de VE / SUV Máximo de Aorta, RELVEMEDFIGMED: Relação SUV Médio de VE / SUV Médio de Fígado, TA: Tempo de ativação, VE: ventrículo esquerdo.

APÊNDICE B – FICHA DE COLETA DE DADOS**FICHA DE DADOS**

NOME: _____

REGISTRO: _____

DATA DE NASCIMENTO: _____ IDADE: _____ SEXO: _____

ENDEREÇO: _____

ANTECEDENTES/COMORBIDADES:

HAS () DM () DLP () TABAGISMO () _____ ETILISMO () _____

DAC () _____ DRC () _____

MEDIC. EM USO: _____

QT PRÉVIA: SIM () NÃO () / RT MEDIASTINAL PRÉVIA: SIM () NÃO ()

ALTURA: _____

QUIMIOTERAPIA:

NEOPLASIA: _____

DATA DO INÍCIO DA QUIMIOTERAPIA: _____

DATA TÉRMINO DA QUIMIOTERAPIA: _____

QUIMIOTERAPIA (CLASSE/ESQUEMA/DOSE): _____

PET/CT ¹⁸FDG:**PET - BASAL:**

DATA: _____

PESO: _____

HGT: _____

DOSE: _____

HORA DE INJEÇÃO: _____

HORA DO EXAME: _____

TEMPO DE ATIVAÇÃO: _____

SUV MÉDIO VE: _____ SUV MÁXIMO VE: _____

SUV MÉDIO FÍGADO: _____ SUV MÁXIMO FÍGADO: _____

SUV MÉDIO AORTA: _____ SUV MÁXIMO AORTA: _____

PET - INTERIM:

DATA: _____

PESO: _____

HGT: _____

DOSE: _____

HORA DE INJEÇÃO: _____

HORA DO EXAME: _____

TEMPO DE ATIVAÇÃO: _____

SUV MÉDIO VE: _____ SUV MÁXIMO VE: _____

SUV MÉDIO FÍGADO: _____ SUV MÁXIMO FÍGADO: _____

SUV MÉDIO AORTA: _____ SUV MÁXIMO AORTA: _____

PET - FINAL:

DATA: _____

PESO: _____

HGT: _____

DOSE: _____

HORA DE INJEÇÃO: _____

HORA DO EXAME: _____

TEMPO DE ATIVAÇÃO: _____

SUV MÉDIO VE: _____ SUV MÁXIMO VE: _____

SUV MÉDIO FÍGADO: _____ SUV MÁXIMO FÍGADO: _____

SUV MÉDIO AORTA: _____ SUV MÁXIMO AORTA: _____

PET - SEGUIMENTO:

DATA: _____

PESO: _____

HGT: _____

DOSE: _____

HORA DE INJEÇÃO: _____

HORA DO EXAME: _____

TEMPO DE ATIVAÇÃO: _____

SUV MÉDIO VE: _____ SUV MÁXIMO VE: _____

SUV MÉDIO FÍGADO: _____ SUV MÁXIMO FÍGADO: _____

SUV MÉDIO AORTA: _____ SUV MÁXIMO AORTA: _____

APÊNDICE C – TABELA 6

Tabela 6 – Estatísticas descritivas das variáveis categóricas da planilha Basal e Interim.

Variáveis categóricas	
Variável	N (%)
Sexo (N = 30)	
Masculino	17 (56,7)
Feminino	13 (43,3)
HAS (N = 30)	
Sim	7 (23,3)
Não	23 (76,7)
DM (N = 30)	
Sim	3 (10,0)
Não	27 (90,0)
DLP (N = 30)	
Sim	4 (13,3)
Não	26 (86,7)
Tabagismo (N = 30)	
Não	23 (76,7)
Ex-tabagista	7 (23,3)
Etilismo (N = 30)	
Não	30 (100,0)
DAC (N = 30)	
Não	30 (100,0)
Hemodiálise (N = 30)	
Sim	1 (3,3)
Não	29 (96,7)
Medicação (N = 30)	
Não usa nenhuma medicação	3 (10,0)
Usa medicação não cardioprotetora	20 (66,7)
Usa medicação cardioprotetora	7 (23,3)

CA (N = 30)

Linfoma de Hodgkin	12 (40,0)
Linfoma Não-Hodgkin	18 (60,0)

CA: Câncer, DAC: Doença Arterial Coronariana, DLP: Dislipidemia, DM: Diabetes *mellitus*, HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica.

APÊNDICE D – TABELA 11

Tabela 11 – Características descritivas das variáveis categóricas da Planilha Basal e Final.

Variáveis categóricas	
Variável	N (%)
SEXO (N = 66)	
Masculino	33 (50,0)
Feminino	33 (50,0)
HAS (N = 66)	
Sim	17 (25,8)
Não	49 (74,2)
DM (N = 66)	
Sim	10 (15,2)
Não	56 (84,8)
DLP (N = 66)	
Sim	13 (19,7)
Não	53 (80,3)
TABAGISMO (N = 66)	
Não	46 (69,7)
Ex-tabagista	19 (28,8)
Tabagista ativo	1 (1,5)
ETILISMO (N = 66)	
Não	66 (100,0)
DAC (N = 66)	
Sim	5 (7,6)
Não	61 (92,4)
HEMODIÁLISE (N = 66)	
Sim	1 (1,5)
Não	65 (98,5)
MEDICAÇÃO (N = 66)	
Não usa nenhuma medicação	10 (15,2)

Usa medicação não cardioprotetora	38 (57,6)
Usa medicação cardioprotetora	18 (27,3)
CA (N = 66)	
Linfoma de Hodgkin	21 (31,8)
Linfoma Não-Hodgkin	45 (68,2)
QUIMIO (N = 30)	
RCHOP	10 (33,3)
RCHOP + QT alternativa	5 (16,7)
ABVD	10 (33,3)
ABVD + QT alternativa	2 (6,7)
DA-EPOCH-R	1 (3,3)
BEACOP	1 (3,3)
RCOP	1 (3,3)
RTMEDIASTINALAPOSPETB (N = 66)	
Sim	3 (4,5)
Não	63 (95,5)
IDADE (N = 66)	
Média $\pm$ DP	50,4 $\pm$ 20,5
Mediana (Q1 – Q3)	53 (64 – 65)
TEMPOQTPETFINAL (DIAS) (N=56)	
Média $\pm$ DP	58,9 $\pm$ 81,8
Mediana (Q1 – Q3)	29 (15 – 56,5)

ABVD: Adriamicina ou Doxorrubicina + Bleomicina + Vinblastina + Dacarbazina, BEACOPP: Bleomicina + Etoposide + Doxorrubicina + Ciclofosfamida + Vincristina + Procarbazina + Prednisona, CA: Câncer, DAC: Doença Arterial Coronariana, DA-EPOCH-R: Etoposide + Prednisona + Vincristina + Ciclofosfamida + Doxorrubicina + Rituximabe Dose ajustada, DLP: Dislipidemia, DM: Diabetes *mellitus*, HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica, PET B: PET Basal, RCHOP: Rituximabe + Ciclofosfamida + Doxorrubicina + Vincristina ou Oncovin + Prednisona, RCOP: Rituximabe + Ciclofosfamida + Vincristina + Prednisona, QUIMIO/QT: Quimioterapia, RT: Radioterapia.

ANEXO A – CARTA DE ANUÊNCIA



CARTA DE ANUÊNCIA

Declaramos para os devidos fins que aceitamos a pesquisadora Mayara Laís Coêlho Dourado, a desenvolver o projeto de pesquisa intitulado "Avaliação do Metabolismo Glicólico Cardíaco Antes e Após Quimioterapia em Pacientes Com Doenças Linfoproliferativa". Cujo objetivo é avaliar frequência de alteração do metabolismo glicólico cardíaco através do PET em pacientes submetidos a tratamento quimioterápico.

Esta autorização está condicionada ao cumprimento do pesquisador aos requisitos da Resolução 466/12 e suas complementares, e as diretrizes do Instituto de Ensino e Pesquisa Alberto Ferreira Costa, comprometendo-se o mesmo a utilizar os dados pessoais dos sujeitos da pesquisa, exclusivamente para os fins científicos, mantendo o sigilo e garantindo a não utilização das informações em prejuízo das pessoas e/ou das comunidades.

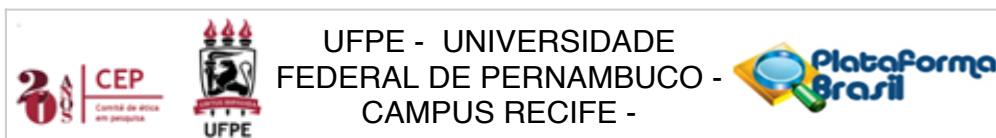
Antes de iniciar a coleta de dados o pesquisador deverá apresentar a esta Instituição o parecer Consubstanciado devidamente aprovado, emitido por Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos, Credenciado ao Sistema CEP/CONEP.

Recife, 20 de março de 2019

Dr. Cristiano Hecksher
Diretor Médico Técnico / RHP

REAL HOSPITAL PORTUGUÊS DE BENEFICÊNCIA EM PE
Av. Agamenon Magalhães, Nº 4760 Paissandu - Recife / PE
CEP: 52.010.902 CGC: 10.892.164/0001-24 Fone: (81) 3416-1122

ANEXO B – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DO METABOLISMO GLICOLÍTICO CARDÍACO ANTES E APÓS QUIMIOTERAPIA EM PACIENTES COM DOENÇA LINFOPROLIFERATIVA

Pesquisador: Mayara Laís Coêlho Dourado

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 10188319.7.0000.5208

Instituição Proponente: Universidade Federal de Pernambuco - UFPE

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.314.864

Apresentação do Projeto:

Projeto de pesquisa da mestranda Mayara Laís Coêlho Dourado, do CCS da UFPE, sob a orientação da Dra. Simone Cristina Soares Brandão e co- orientação do Dr. Glauber Moreira Leitão, cujo objetivo é o de avaliar se ocorre alteração do metabolismo glicolítico cardíaco em pacientes com doença linfoproliferativa submetidos a quimioterapia. A avaliação do metabolismo glicolítico cardíaco através do radiofármaco PET/18FDG (fluorodeoxyglicose) parece ser útil na detecção de disfunção miocárdica subclínica e na predição de Cardiotoxicidade (CTX), representando ferramenta confiável e viável de ser implementada na prática médica.

Trata-se de um estudo de desenho longitudinal, retrospectivo, cujo objetivo é analisar a cardiotoxicidade em pacientes com doença linfoproliferativa submetidos a tratamento quimioterápico e que realizaram o PET/18FDG antes e após a quimioterapia. Tal exame já se encontra incorporado à rotina pacientes submetidos a quimioterapia.

A coleta dos dados será feita através da avaliação das imagens do PET/18 FDG para análise da captação cardíaca e das fichas clínicas desses pacientes no período de 01 de janeiro de 2012 a 28 de agosto de 2017, sendo estimada a inclusão de 100 pacientes maiores de 10 anos. O estudo será realizado no serviço de Medicina Nuclear do Real Hospital Português.

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do Centro de Ciências da Saúde
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 50.740-600
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81)2126-8588 **E-mail:** cepccs@ufpe.br



Continuação do Parecer: 3.314.864

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo principal

Avaliar frequência de alteração do metabolismo glicolítico cardíaco através do PET em pacientes submetidos a tratamento quimioterápico.

Objetivos secundários:

Avaliar frequência de aumento de captação cardíaca de 18FDG através do PET em pacientes submetidos a tratamento quimioterápico.

Verificar se há correlação entre variáveis clínicas e essas possíveis alterações miocárdicas detectadas por esse exame de imagem.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos

Quebra do sigilo ou extravio de documentos.

Benefícios

Promover um aprimoramento na detecção precoce da cardiotoxicidade em pacientes submetidos a quimioterapia e estimular o interesse científico na realização de pesquisas acerca da cardiotoxicidade induzida por tratamentos quimioterápicos.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de um estudo cujos resultados poderão acrescentar informações sobre a importância da cardiotoxicidade induzida por quimioterapia.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Folha de rosto redigida de forma adequada;

Cronograma: coleta de dados programada para o período de 01/06/19 a 30/06/19;

TCLE não se aplica por ser estudo retrospectivo mediante consulta em documentos de arquivo;

Orçamento estimado em R\$ 490,00 referente a aquisição de material de escritório;

Cartas de anuência do Real Hospital Português e autorização para acesso aos dados de arquivo anexadas;

Termo de confidencialidade anexado;

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do Centro de Ciências da Saúde

Bairro: Cidade Universitária

CEP: 50.740-600

UF: PE

Município: RECIFE

Telefone: (81)2126-8588

E-mail: cepccs@ufpe.br



Continuação do Parecer: 3.314.864

Curriculum vitae dos pesquisadores anexados.

Recomendações:

Fazer referência quanto a finalidade do estudo.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sem pendências

Considerações Finais a critério do CEP:

O Protocolo foi avaliado na reunião do CEP e está APROVADO para iniciar a coleta de dados. 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/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/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
----------------	---------	----------	-------	----------

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do Centro de Ciências da Saúde
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 50.740-600
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81)2126-8588 **E-mail:** cepccs@ufpe.br



Continuação do Parecer: 3.314.864

Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1315926.pdf	25/03/2019 10:22:24		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETOMESTRADOCEP.docx	25/03/2019 10:22:03	Mayara Laís Coêlho Dourado	Aceito
Folha de Rosto	FOLHADEROSTOPDF.pdf	24/03/2019 21:19:10	Mayara Laís Coêlho Dourado	Aceito
Declaração de Pesquisadores	AUTORIZACAOUSEDEDADOS.pdf	23/03/2019 09:37:30	Mayara Laís Coêlho Dourado	Aceito
Declaração de Pesquisadores	HISTORICOESCOLARMESTRADO.jpg	18/03/2019 21:52:30	Mayara Laís Coêlho Dourado	Aceito
Declaração de Pesquisadores	TERMOCOMPROMISSOCONFIDENCIALIDADE.jpg	18/03/2019 21:52:09	Mayara Laís Coêlho Dourado	Aceito
Declaração de Pesquisadores	CARTAANUENCIAPET.jpg	18/03/2019 21:51:29	Mayara Laís Coêlho Dourado	Aceito
Declaração de Pesquisadores	LATTESGLAUBER.pdf	17/03/2019 11:19:42	Mayara Laís Coêlho Dourado	Aceito
Declaração de Pesquisadores	LATTESSIMONE.pdf	17/03/2019 11:19:26	Mayara Laís Coêlho Dourado	Aceito
Declaração de Pesquisadores	LATTESMAYARA.pdf	17/03/2019 11:19:10	Mayara Laís Coêlho Dourado	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RECIFE, 09 de Maio de 2019

Assinado por:
LUCIANO TAVARES MONTENEGRO
(Coordenador(a))

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do Centro de Ciências da Saúde
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 50.740-600
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81)2126-8588 **E-mail:** cepccs@ufpe.br