



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

ROBERTO DE OLIVEIRA BURIL

ASSOCIAÇÃO ENTRE VOLUME E DISTRIBUIÇÃO DA GORDURA CORPORAL
COM CARDIOTOXICIDADE SUBCLÍNICA EM PACIENTES COM LINFOMA
ANTES E APÓS A QUIMIOTERAPIA

RECIFE
2023

ROBERTO DE OLIVEIRA BURIL

**ASSOCIAÇÃO ENTRE VOLUME E DISTRIBUIÇÃO DA GORDURA CORPORAL
COM CARDIOTOXICIDADE SUBCLÍNICA EM PACIENTES COM LINFOMA
ANTES E APÓS A QUIMIOTERAPIA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Cirurgia da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para obtenção do título de mestre em Cirurgia.

Área de concentração: Cirurgia Clínica e Experimental

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

RECIFE

2023

Catálogo na fonte:
Elaine Freitas- CRB4:1790

B958a	Buril, Roberto de Oliveira Associação entre volume e distribuição da gordura corporal com cardiotoxicidade subclínica em pacientes com linfoma antes e após a quimioterapia / Roberto de Oliveira Buril. – 2023. 69 p. Orientadora: Simone Cristina Soares Brandão. Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco. Centro de Ciências Médicas. Programa de Pós-Graduação em Cirurgia. Recife, 2023. Inclui referências, apêndice e anexo. 1. Cardiotoxicidade. 2. Linfoma. 3. Antraciclina. 4. Gordura epicárdica. 5. Gordura visceral. 6. Tecido subcutâneo. 7. Strain longitudinal global. I. Brandão, Simone Cristina Soares (orientadora). II. Título. 617.91 CDD (23.ed.) UFPE (CCS 2023 -177)
-------	--

ROBERTO DE OLIVEIRA BURIL

**“ASSOCIAÇÃO ENTRE VOLUME E DISTRIBUIÇÃO DA
GORDURA CORPORAL COM CARDIOTOXIDADE
SUBCLÍNICA EM PACIENTES COM LINFOMA ANTES E
APÓS A QUIMIOTERAPIA”**

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

Aprovada em: 28/02/2023

BANCA EXAMINADORA

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

Profa. Dr. FERNANDO RIBEIRO DE MORAES NETO
(Examinador Interno)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof. Dr. BRIVALDO MARKMAN FILHO (Examinador Externo)
Universidade Federal de Pernambuco

*A minha esposa e filhos, pelo apoio,
risadas e carinho durante todo o
percurso. Vocês encheram de amor e paz
toda esta caminhada.*

AGRADECIMENTOS

À Deus, pela graça da vida e do amor. Por trilhar os meus caminhos até aqui. Sem ele nada seria possível

À Professora Simone Cristina Soares Brandão, pela oportunidade que me concedeu, pelos ensinamentos durante todo o percurso e por acreditar neste trabalho.

Aos Professores do Departamento de Pós-Graduação em Cirurgia, por terem me engrandecido com seus conhecimentos, já extensamente utilizados neste estudo e nas aulas que ministro à graduação.

Ao Professor Felipe Alves Mourato, pelos seus conhecimentos em estatística e o espírito cientista que me ajudaram a definir os temas e a linha da pesquisa.

À Professora Maria Cristina Sampaio, pelo trabalho árduo na revisão da dissertação, correção gramatical e semântica.

À minha esposa Letícia Buril, pela compreensão nos momentos de ausência e pelo suporte e cuidado com os meus bens mais preciosos, meus filhos.

Aos meus pais Tadeu Buril e Miriam Buril, por terem sido minha inspiração em fazer medicina e pelo exemplo de ética e profissionalismo.

À minhas irmãs Gabriela Buril e Juliana Buril, pelas ajudas nos momentos difíceis.

Às minhas colegas de trabalho, Monica Becker e Eveline Calado, pelo suporte, ajuda e ideias no estudo.

RESUMO

Na clínica médica atual observa-se estreita relação entre a gordura corporal e o acometimento do câncer e da doença cardiovascular, ambas responsáveis pela principal causa *mortis* no mundo. Não obstante a relevância do tema, há carência de estudos que abordem o comportamento da gordura durante e após o tratamento quimioterápico em pacientes com linfoma. Nessa perspectiva, o presente estudo, de natureza prospectiva, observacional e analítica foi conduzido com uma amostra de 28 pacientes, nos quais foram avaliadas gorduras epicárdicas, abdominal visceral, subcutânea abdominal em imagens tomográficas de pacientes com linfoma que se submeteram a exame de 18F-FDG PET/CT, antes, durante e após o tratamento quimioterápico. Os resultados obtidos foram então comparados com a queda da função ventricular pelo *strain* longitudinal global (SLG). Observou-se, ao final do tratamento, que: a) os pacientes apresentaram, em mediana, o seguinte ganho de gorduras: epicárdica, em 17,9 mL (IC 95% 10,3 a 29,1 p = 0,001); visceral, em 336mL (IC95% 111,5 a 565,6 p = 0,005); e, subcutânea, em 598,8 mL (IC 95% 207 a 1041,9 p = 0,005); b) que dos 28 pacientes avaliados, 7 (25%) apresentaram queda do SLG com critério de CTX; c) que os pacientes com CTX apresentaram, em mediana, relativamente maior ganho de gordura epicárdica que tecido subcutâneo enquanto os pacientes sem CTX apresentaram o inverso 1,17 (IQ 25-75: 1,11 a 1,39) *versus* 0,93 (IQ 25-75: 0,64 a 1,08) p = 0,006, respectivamente. Este achado levanta a hipótese que a interação entre as gorduras, em especial a gordura epicárdica, pode estar relacionada ao desenvolvimento de CTX.

Palavras-chave: cardiotoxicidade; linfoma; antraciclina; gordura epicárdica; gordura visceral; tecido subcutâneo; *strain* longitudinal global

ABSTRACT

In current medical practice, there is a close relationship between body fat and the involvement of cancer and cardiovascular disease, both responsible for the main cause of death in the world. Despite the relevance of the topic, there is a lack of studies that address the behavior of fat during and after chemotherapy treatment in patients with lymphoma. From this perspective, the present prospective, observational and analytical nature, was conducted with a sample of 28 patients, in which epicardial, visceral abdominal, and subcutaneous abdominal fat were evaluated in tomographic images of patients with lymphoma who underwent 18F- FDG PET/CT before, during and after chemotherapy treatment. The results obtained were then compared with the drop in ventricular function by global longitudinal strain (GLS). At the end of the treatment, it was observed that: a) the patients showed, on average, the following fat gain: epicardial, 17.9 mL (95% CI 10.3 to 29.1 $p = 0.001$); visceral, in 336mL (95%CI 111.5 to 565.6 $p = 0.005$); and, subcutaneously, in 598.8 mL (95% CI 207 to 1041.9 $p = 0.005$); b) that of the 28 patients evaluated, 7 (25%) presented a decrease in the SLG with CTX criteria; c) that patients with CTX had, on median, relatively greater gain in epicardial fat than subcutaneous tissue, while patients without CTX had the opposite 1.17 (IQ 25-75: 1.11 to 1.39) versus 0.93 (IQ 25-75: 0.64 to 1.08) $p = 0.006$, respectively. This finding raises the hypothesis that the interaction between fats, especially epicardial fat, may be related to the development of CTX.

Keywords: cardiotoxicity; lymphoma; anthracycline; epicardial fat; visceral fat; subcutaneous tissue; global longitudinal strain

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Ilustração 1 - Classificação de Lugano	17
Ilustração 2 - Escore de Deauville	18
Ilustração 3 - Terapias antineoplásicas e toxicidade cardiovascular	19
Ilustração 4 - Fatores de risco para o câncer.....	22
Ilustração 5 - Alterações do tecido adiposo doente	23
Ilustração 6 - Localização da gordura, suas funções e interações	25
Ilustração 7 - Interação doença cardiovascular, câncer e gordura	27
Ilustração 8 - Exame de 18F-FDG PET/CT de um paciente com linfoma de Hodgkin	29
Ilustração 9 - Disposição das fibras musculares cardíacas e sentido das deformações avaliadas no strain.....	30
Ilustração 10 - Representação da técnica de speckle tracking.....	31
Ilustração 11 - Exemplo de medição de gordura abdominal visceral e tecido subcutâneo.....	34
Ilustração 12 - Exemplo medição gordura epicárdica.....	35
Ilustração 13 - Critérios de inclusão e exclusão da amostra e avaliação dos pacientes.....	37
Ilustração 14 - Evolução do volume das gorduras epicárdica e subcutânea abdominal em paciente de linfoma tratado com antraciclinas.....	44
Ilustração 15 - Gráficos de mediana do volume e atenuação das gorduras nos três tempos avaliados no estudo	44
Ilustração 16 - Correlação entre a relação das variações da gordura epicárdica e subcutânea com o SLG ao final do tratamento quimioterápico	48
Ilustração 17 - Curvas ROC para predição do evento CTX.....	49

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Parâmetros clínicos, ecocardiográficos e de gordura dos pacientes antes do início do tratamento quimioterápico.....	40
Tabela 2 - Distribuição das variáveis de acordo com o sexo.	41
Tabela 3 - Comparação pareada dos parâmetros avaliados nos tempos T0 e T1.	42
Tabela 4 - Comparação pareada dos parâmetros avaliados entre os tempos T0 e T2.	43
Tabela 5 - Comparação entre os grupos sem e com CTX, antes da quimioterapia.	45
Tabela 6 - Comparação entre os grupos sem e com CTX, durante a quimioterapia.	46
Tabela 7 - Comparação entre os grupos sem e com CTX, após o fim do tratamento quimioterápico.	47

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

DP	Desvio padrão
DCV	Doença cardiovascular
et al.	e outros
ECG	Eletrocardiograma
TNF- α	Fator de necrose tumoral alfa
^{18}F -FDG	Fluorodeoxiglicose
FE	Fração de ejeção
FEVE	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo
	Hospital das Clínicas da Universidade Federal de
HC-UFPE	Pernambuco
HU	Hounsfield <i>units</i>
IMC	Índice de massa corporal
PAI-1	Inibidor 1 do ativador do plasminogênio
IC	Insuficiência cardíaca
IC 95%	Intervalo de confiança 95%
IL-1 β	Interleucina 1 beta
IL-6	Interleucina 6
ICFEp	Insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada
kg	Quilogramas
m ²	Metros quadrados
mL	Mililitros
OMS	Organização Mundial de Saúde
PACS	<i>Picture Archiving and Communication System</i>
UCP-2	Proteína desacopladora 2
	Receptor ativado por proliferadores de peroxissoma
PPAR- γ	gama
RNM	Ressonância nuclear magnética
SLG	<i>Strain</i> longitudinal global
TC	Tomografia computadorizada
PET/CT	Tomografia por emissão de pósitrons

^{18}F -FDG PET/CT	Tomografia por emissão de pósitrons com fluorodeoxiglicose
VE	Ventrículo esquerdo
Vol.G.	Volume da gordura
vs	<i>Versus</i>

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	14
2	REVISÃO DA LITERATURA	16
2.1	CÂNCER E LINFOMA	16
2.2	CARDIOTOXICIDADE E CARDIO-ONCOLOGIA.....	18
2.3	FATORES DE RISCO PARA CÂNCER E TECIDO ADIPOSEO	22
2.4	GORDURA E DOENÇA CARDIOVASCULAR	24
2.5	TOMOGRAFIA POR EMISSÃO DE PÓSITRONS	28
2.6	DEFORMAÇÃO MIOCÁRDICA	29
3	OBJETIVOS	32
3.1	OBJETIVO GERAL.....	32
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	32
4	CASUÍSTICA E MÉTODOS	33
4.1	LOCAL DE ESTUDO	33
4.2	TIPO DO ESTUDO	33
4.3	PERÍODO DO ESTUDO.....	33
4.4	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	33
4.5	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO.....	33
4.6	PROCEDIMENTOS TÉCNICOS	34
4.6.1	<i>¹⁸F-FDG PET/CT.....</i>	<i>34</i>
4.6.2	<i>Avaliação da gordura abdominal visceral e tecido adiposo subcutâneo</i>	<i>34</i>
4.6.3	<i>Avaliação da gordura epicárdica.....</i>	<i>35</i>
4.6.4	<i>Ecocardiograma.....</i>	<i>35</i>
4.7	DEFINIÇÃO DE CARDIOTOXICIDADE	36
4.8	CARACTERIZAÇÃO E AVALIAÇÃO DA AMOSTRA	36
4.9	DEFINIÇÃO DAS VARIÁVEIS.....	37
4.10	TESTES ESTATÍSTICOS.....	38
4.11	PROCEDIMENTOS ÉTICOS.....	39
4.11.1	<i>Aprovação pelo comitê de ética</i>	<i>39</i>
5	RESULTADOS.....	40
6	DISCUSSÃO	50
7	CONCLUSÃO	53

REFERÊNCIAS.....	54
APENDICE A - FICHA DE COLETA DE DADOS.....	64
ANEXO A – PARECECER CONSUBSTANCIADO DO CEP	66

1 INTRODUÇÃO

A incidência do câncer, na atualidade, vem crescendo no mundo todo e há previsão de um aumento de 47%, na população mundial, nas duas próximas décadas (SUNG *et al.*, 2021). Em contrapartida, com a evolução do manejo das doenças neoplásicas, incluindo detecção precoce, associação de drogas e terapias, a expectativa de sobrevida, de pacientes em tratamento, também tem aumentado significativamente nas últimas décadas (SIEGEL *et al.*, 2012).

Neste contexto, a doença cardiovascular (DCV) é a segunda principal causa de morbimortalidade em pacientes com câncer, com uma incidência entre 30 e 50% de casos, cuja estatística perde apenas para a própria neoplasia (ALEMAN *et al.*, 2014; CURIGLIANO *et al.*, 2016). Os percentuais acima podem ser explicados tanto por fatores de risco, compartilhados entre as duas patologias, como pelo próprio câncer e seu tratamento, como fatores de risco para o desenvolvimento de DCV (GIZA *et al.*, 2017).

Em relação à DCV, acima referida, a gordura é um grande órgão endócrino responsável pela secreção de vários hormônios, citocinas, fatores de crescimento e reguladores da expressão dos receptores mais diversos em todo o corpo. A localização dessa gordura é associada a diferentes funções do organismo, afetando o seu metabolismo de forma distinta (GRUZDEVA *et al.*, 2018). Segundo dados referidos na literatura sobre o tema, a disfunção da gordura parece estar estreitamente relacionada à resistência à insulina, obesidade, *diabetes mellitus* tipo II, inflamação crônica, doença ateromatosa, insuficiência cardíaca (IC) e câncer (KIM; SCHERER, 2021; MATSUZAWA, 2008; PANDEY *et al.*, 2018). Não obstante o conhecimento já existente, as modificações que ocorrem, na gordura corporal, bem como suas relações com o desenvolvimento de DCV, durante o tratamento antineoplásico, ainda permanecem pouco estudadas.

Nesta perspectiva, o presente estudo tem, como objetivo, medir o volume das gorduras epicárdica, visceral abdominal e do tecido subcutâneo abdominal, antes, durante e após o tratamento quimioterápico de pacientes com linfoma, comparando os resultados obtidos com a função do ventrículo esquerdo (VE). A avaliação da relação entre as gorduras epicárdica e subcutânea abdominal foi proposta, neste estudo, pelo fato de as gorduras, em diferentes localizações, apresentarem

propriedades diferentes. Quanto as gorduras ectópicas (sobretudo a epicárdica), estas apresentam perfil mais inflamatório que a gordura subcutânea (FAN *et al.*, 2023)

Espera-se que os resultados alcançados possam contribuir para um melhor conhecimento nas modificações das gorduras durante o tratamento quimioterápico. Desta forma permitindo que os pacientes sejam mais bem acompanhados na prática clínica.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 CÂNCER E LINFOMA

A incidência de câncer, no mundo, vem aumentando a cada ano. Somente no ano de 2020 estima-se que houve 19 milhões de novos casos e 10 milhões de mortes por câncer no mundo todo (SUNG *et al.*, 2021). A projeção de novos casos de incidência de câncer, nos Estados Unidos (EUA), em 2022, foi de 1,9 milhão de pessoas e de 600 mil mortes (SIEGEL *et al.*, 2022). Até o ano de 2040 espera-se um aumento de 47% de novos casos, em relação a 2020, totalizando cerca de 28,4 milhões de casos anuais (SUNG *et al.*, 2021).

Do mesmo modo, no Brasil, em 2020, ocorreram 522.212 novos casos de neoplasia maligna, com aproximadamente 260 mil mortes. Esse número assemelha-se à estimativa feita para os anos anteriores de 2018 e 2019 cuja soma totalizou 600 mil casos, indicando um aumento significativo no número de novos casos (SANTOS, 2018; SUNG *et al.*, 2021). Já entre os anos de 2015 e 2020 estimou-se que 1,5 milhão de brasileiros viviam com câncer (SUNG *et al.*, 2021). Em contrapartida, estudos conduzidos nesse campo, nas últimas décadas, têm demonstrado que as estratégias de detecção precoce de lesões malignas, juntamente com a combinação de terapias (cirurgia, quimioterapia, radioterapia e imunoterapia), e a associação de várias drogas, nos esquemas de quimioterápicos, tem aumentado a sobrevida de pacientes (SIEGEL, *et al.*, 2012).

Os linfomas são um tipo heterogêneo de neoplasia maligna dos linfócitos. Eles podem acometer o tecido linfático, a medula óssea e os sítios extranodais. A Organização Mundial de Saúde (OMS) descreve mais de 90 diferentes subtipos os quais estão classicamente discriminados em linfoma de Hodgkin ou não Hodgkin (LEWIS; LILLY; JONES, 2020). Em 2020, o linfoma foi a nona maior causa de câncer no mundo todo, correspondendo a 627.439 casos (3,3%) e 283.169 mortes (2,8%) (SUNG *et al.*, 2021). Estudos têm demonstrado que a incidência de linfoma é maior em países desenvolvidos sendo que só em 2022, nos EUA, ele foi responsável por 4,6% dos casos de neoplasia maligna e 3,5% das mortes (SIEGEL *et al.*, 2022). Em contrapartida, nos casos de linfoma, as chances de sobrevida, em cinco anos, é, em média, de 75%, sendo maior para o linfoma de Hodgkin que pode chegar a 89,1% (NIH, 2023; SWERDLOW *et al.*, 2016).

Além disso, o prognóstico de sobrevida, em cinco anos, pode variar de acordo com o subtipo da doença e o seu estágio, no momento do diagnóstico. Atualmente o estadiamento dos linfomas é feito por meio da classificação de Lugano (ilustração 1). A tomografia computadorizada (TC) é utilizada, associada a tomografia por emissão de pósitrons com fluorodeoxiglicose (^{18}F -FDG PET/CT) para os subtipos de linfoma ávidos pelo radiofármaco. Os demais subtipos são estadiados de acordo com sintomas clínicos. Adiciona-se, ao linfoma Hodgkin, duas classificações baseadas em sintomas: a) ausência de sintomas; b) presença de febre, perda de peso e sudorese noturna (CHESON, Bruce D. *et al.*, 2014).

Ilustração 1 - Classificação de Lugano

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

*: Estadio II *bulky* pode ser considerado como doença limitada ou avançada de acordo com histologia do tumor e fatores prognósticos.

Fonte: (CHESON *et al.*, 2014)

A terapia oncológica do linfoma baseia-se em vários esquemas quimioterápicos que, em sua maioria, incluem uma antraciclina associada a outras drogas, podendo ou não incluir também a radioterapia (NCCN guidelines & clinical resources, 2022a; NCCN guidelines & clinical resources, 2022b; NCCN guidelines & clinical resources, 2022c). A resposta terapêutica deve ser acompanhada com a realização de ^{18}F -FDG PET/CT interim com a realização do escore de Deauville (ilustração 2). Um escore acima de 4 pontos é considerado positivo e indica

escalonamento da terapia. Ao término da terapia, a resposta deve ser documentada com novo exame de ^{18}F -FDG PET/CT e tomografia por emissão de pósitrons (PET/CT) (NCCN guidelines & clinical resources, 2022a; NCCN guidelines & clinical resources, 2022b; NCCN guidelines & clinical resources, 2022c).

Ilustração 2 - Escore de Deauville

Resultado	Escore	Descrição
Negativo	1	Sem captação de FDG
	2	Captação de FDG menor ou igual ao mediastino
	3	Captação de FDG maior que o mediastino e menor ou igual à hepática
Positivo	4	Captação de FDG maior que a hepática
	5	Captação de FDG maior que a hepática e novos sítios de captação
	X	Aumento de FDG que provavelmente não estão relacionadas à neoplasia

Fonte: (BARRINGTON *et al.*, 2014)

2.2 CARDIOTOXICIDADE E CARDIO-ONCOLOGIA

A DCV e o câncer são as duas principais causas de morte no mundo, correspondendo aproximadamente a 70% dos óbitos não violentos (BRAY *et al.*, 2021). A DCV lidera o número de óbitos em 70 países (incluindo o Brasil), e o câncer, em 57 países. Estas duas afecções só não estão entre as três primeiras causas de morte em apenas seis países do globo (BRAY *et al.*, 2021).

A DCV é a segunda maior causa de morbidade e mortalidade em pacientes oncológicos, acometendo cerca de 30% a 50% dos pacientes (ALEMAN *et al.*, 2014; CURIGLIANO *et al.*, 2016). Este fato deve-se tanto ao compartilhamento de fatores de risco, como idade, tabagismo, obesidade, hipertensão, diabetes mellitus, como também pelo efeito deletério do tratamento oncológico ao sistema cardiovascular (GIZA *et al.*, 2017). O primeiro relato de CTX foi em 1967 e estava associado às antraciclinas (TAN *et al.*, 1967). Posteriormente outros estudos demonstraram incidência de 2,2 a 5,1% de IC em pacientes tratados com antracíclicos (PAYNE; NOHRIA, 2017). Atualmente, além das antraciclinas, outros quimioterápicos e imunoterápicos e sua toxicidade ao sistema cardiovascular vem sendo estudados. O ilustração 3, a seguir, resume as principais toxicidades de acordo com a terapia utilizada.

Ilustração 3 - Terapias antineoplásicas e toxicidade cardiovascular

Terapia antineoplásica	Toxicidade cardiovascular
Radioterapia	Isquemia e infarto do miocárdio Doença pericárdica Doença valvar Miocardite Arritmia cardíaca
Antraciclinas (doxorubicina, epirubicina, daunorubicina, idarrubicina, mitoxantrona)	Insuficiência cardíaca Disfunção ventricular assintomática Miocardite Pericardite Arritmias atriais e ventriculares
Agentes alquilantes (ciclofosfamida, ifosfamida, melfalan)	Arritmias Disfunção ventricular Doença arterial coronariana
Platina (cisplatina, carboplatina, oxaliplatina)	Trombose coronária Isquemia miocárdica Hipertensão arterial
Antimetabólitos (5-fluorouracil, capecitabina)	Isquemia miocárdica Vasoespasma coronário Arritmias atriais e ventriculares
Terapias-alvo anti-HER2 (trastuzumabe, pertuzumabe, T-DM1, lapatinibe, neratinibe)	Insuficiência cardíaca Disfunção ventricular assintomática Hipertensão arterial
Inibidores de sinalização VEGF: • Inibidores de tirosina quinase (sunitinibe, pazopanibe, sorafenibe, axitinibe, tivozanibe, cabozantinibe, regorafenibe, lenvatinibe, vandetinibe) • Anticorpos monoclonais (bevacizumabe, ramucirumabe)	Hipertensão arterial Insuficiência cardíaca Disfunção ventricular assintomática Isquemia e infarto do miocárdio Prolongamento do QTc
• Inibidores de tirosina quinase multi-alvo: • Inibidores de tirosina quinase de segunda e terceira geração BCR-ABL (ponatinibe, nilotinibe, dasatinibe, bosutinibe)	Trombose arterial (infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral e doença vascular periférica oclusiva*) Tromboembolismo venoso Hipertensão arterial Insuficiência cardíaca Disfunção ventricular assintomática Aterosclerose** Prolongamento do QTc** Hipertensão pulmonar***
Outros inibidores de tirosina quinase multi-alvo: • Inibidores de ALK (crizotinibe, ceritinibe) • Inibidores de PI3-AKT-mTor (everolimus, sirolimus) • Inibidores de tirosina quinase de Bruton (ibrutinibe) • Inibidor de tirosina quinase EGFR (osimertinibe)	Bradicardia, prolongamento do QTc Hiperglicemia, dislipidemia Fibrilação atrial Insuficiência cardíaca, fibrilação atrial, prolongamento do QTc Fibrilação atrial, insuficiência cardíaca
Terapia do mieloma múltiplo: • Inibidores de proteassoma (carfilzomibe, bortezomibe, ixazomibe) • Imunomoduladores (lenalidomide, talidomida, pomalidomide)	Insuficiência cardíaca**** Disfunção ventricular assintomática**** Isquemia e infarto do miocárdio Arritmias atriais e ventriculares Tromboembolismo venoso Trombose arterial Hipertensão arterial
Inibidores BRAF e MEK:	Insuficiência cardíaca Disfunção ventricular assintomática

(dabrafenibe + trametinibe, vemurafenibe + cobimetinibe, encorafenibe + binimetinibe)	Hipertensão arterial Prolongamento QTc*****
Terapias antiandrogênicas: • Agonistas GnRH (goserelina, leuprolide) • Antagonistas GnRH (degarelix) • Antiandrogênicos (abiraterone)	Aterosclerose Isquemia e infarto do miocárdio Diabetes mellitus Hipertensão arterial
Inibidores de checkpoint imunológicos: (nivolumabe, ipilimumabe, durvalumabe, pembrolizumabe, atezolizumabe, avelumabe)	Miocardite Insuficiência cardíaca Arritmias atriais e ventriculares Isquemia miocárdica

*Associado com ponatinibe, **Associado com ponatinibe e nilotinibe, ***Associado com dasatinibe, ****Associado com carfilzomibe, *****Associado com vemurafenibe e cobimetinibe. EGFR: receptor do fator de crescimento epidérmico; GnRH: hormônio liberador de gonadotrofina; HER2: receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano; QTc: QT corrigido; T-DM1: ado-trastuzumabe entansina; VEGF: fator de crescimento endotelial vascular.

Fonte: (HAJJAR *et al.*, 2020)

A queda da função ventricular é uma das complicações mais graves ao sistema cardiovascular e a sua forma mais amplamente estudada é causada pelas antraciclina. Recentemente, uma revisão de três ensaios demonstrou a incidência de IC em pacientes que fizeram uso de doxorubicina de 5%, com dose acumulada de 400mg/m², de 16% com 500mg/m² e 26% com 550mg/m². Não obstante, foi observada a ocorrência de CTX subclínica em 30% dos pacientes, mesmo com doses acumuladas entre 180 e 240mg/m², após 13 anos do tratamento (VANDECRUYS *et al.*, 2012). Esses achados demonstram que não há dose segura de antraciclina (CHANG *et al.*, 2017). Além disso, pacientes com CTX parecem apresentar quadros de IC mais grave que pacientes que apresentam queda de função ventricular por outras causas. A sobrevida, em cinco anos, daqueles pacientes que desenvolveram IC, relacionada às antraciclina, foi de 50%, tendo mortalidade 3,5 vezes maior que a cardiomiopatia dilatada idiopática (FELKER *et al.*, 2000).

No âmbito da pesquisa clínica, diversas estratégias para prevenção primária têm sido propostas, especialmente para CTX induzida por antraciclina. Tais estratégias incluem a encapsulação lipossomal das antraciclina, uso de agentes cardioprotetores como a dexrazoxano e uso de drogas antracíclicas menos cardiotoxícas (epirrubicina ou idarrubicina). O uso de agentes cardioprotetores, como betabloqueadores, inibidores da enzima conversora de angiotensina ou bloqueadores do receptor de angiotensina e estatinas, foram estudados e são recomendados como prevenção primária em pacientes de alto risco ou muito alto risco de CTX (HERRMANN *et al.*, 2014; LYON *et al.*, 2022; VEJPONGSA; YEH, 2014). Outros

estudos também já demonstraram o benefício no uso precoce de inibidor da enzima conversora de angiotensina e de betabloqueadores na diminuição da disfunção subclínica e em pacientes de alto risco de disfunção miocárdica (ARMENIAN *et al.*, 2017).

Devido ao crescimento do número de sobreviventes ao câncer, da prevalência das doenças cardiovasculares e da toxicidade ao sistema cardiovascular das múltiplas terapias oncológicas, foi criada a subespecialidade chamada cardio-oncologia. Esta subespecialidade deve acompanhar o paciente oncológico a partir do diagnóstico, durante o tratamento e após a cura com o intuito de avaliação de risco cardiovascular, detecção precoce e manejo de DCV (HAJJAR *et al.*, 2020). Recentemente este assunto tem despertado crescente interesse no Brasil (HAJJAR *et al.*, 2020) e no mundo (CURIGLIANO *et al.*, 2020; LYON *et al.*, 2022) com publicações acerca de diretrizes e recomendações atualizadas sobre o tema.

Atualmente é recomendado o acompanhamento de pacientes em quimioterapia por equipe multidisciplinar especializada em cardio-oncologia e a realização de exames periódicos a fim de detectar os efeitos tóxicos ao sistema cardiovascular de forma precoce e subclínica. A periodicidade do acompanhamento e dos exames a serem realizados dependem da terapia antineoplásica escolhida e do risco de desenvolvimento de CTX. Em geral os pacientes devem realizar consulta clínica com anamnese completa, realização de eletrocardiograma (ECG), ecocardiograma transtorácico e troponina. Naqueles casos em que o ecocardiograma não for acessível ou os achados forem duvidosos, uma ressonância nuclear magnética (RNM) cardíaca deve ser realizada (CURIGLIANO *et al.*, 2020; HAJJAR *et al.*, 2020; LYON *et al.*, 2022).

O ECG é um exame de alta disponibilidade, baixo custo, indicado para todos os pacientes que serão submetidos a terapia com potencial cardiotóxico. No entanto, apresentam papel limitado na detecção de CTX, limitando-se ao cálculo do intervalo QT corrigido e detecção de arritmias (HAJJAR *et al.*, 2020). A troponina I ou T é um exame de alta disponibilidade, baixo custo e alta sensibilidade para detecção precoce de lesão miocárdica. Níveis elevados estão associados a desenvolvimento de CTX (HAJJAR *et al.*, 2020). Recente estudo demonstrou queda da função ventricular do ventrículo esquerdo (FEVE) relacionada ao aumento dos níveis de troponina T (DOVGANYCH *et al.*, 2022). O ecocardiograma 2D também é um exame de baixo custo e boa disponibilidade, sendo indicado para todos os pacientes submetidos a

terapia com potencial cardiotóxico. A incorporação de avaliação da deformação miocárdica, pela técnica de *speckle tracking*, pode prever queda da fração de ejeção do FEVE, embora apresente menor disponibilidade. Neste contexto, a ecocardiografia 3D, apesar de apresentar melhor acurácia nos resultados (semelhante a RNM), possui baixa disponibilidade e custo elevado. Quanto aos exames ecocardiográficos, estes, em geral, apresentam limitação de acordo com a janela acústica do paciente. A RNM cardíaca é, hoje, considerada o método padrão ouro para avaliar a FEVE. Além disso, permite a caracterização do tecido, através de sequências com mapeamento de T1/T2, a mensuração do volume extracelular, possibilitando o diagnóstico diferencial com outras miocardiopatias. Adicionalmente, possibilita a detecção da presença de fibrose. Como limitações a RNM tem custo elevado e baixa disponibilidade (HAJJAR *et al.*, 2020; PLANA *et al.*, 2018).

2.3 FATORES DE RISCO PARA CÂNCER E TECIDO ADIPOSEO

Os diversos fatores de risco que concorrem para o desenvolvimento de neoplasia maligna já foram estudados por pesquisadores e encontram-se resumidos no ilustração 4.

Ilustração 4 - Fatores de risco para o câncer

Fatores físicos	Radiação ionizante Radiação ultravioleta Campo magnético de baixa frequência
Fatores químicos	Tabaco Álcool Poluentes Lixo industrial Pesticidas
Fatores Biológicos	Dieta Atividade física Infecções Doenças e inflamações crônicas

Fonte: (LEWANDOWSKA *et al.*, 2019)

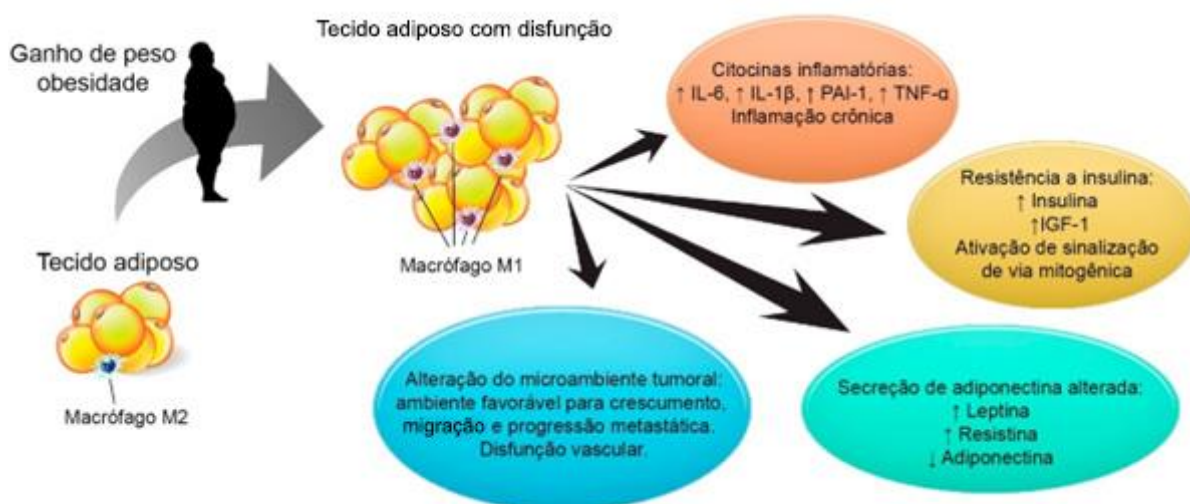
Como pode-se observar, no quadro anterior, um dos fatores biológicos descritos, para o risco de câncer, é a dieta. De fato, tem-se observado, especialmente na última década, o crescente interesse pelos estudos dos fatores ligados não apenas à dieta, mas à obesidade, à síndrome metabólica e à gordura (ESPOSITO *et al.*, 2012). Com relação a isso, observou-se que a ingesta rica em calorias, gorduras, carne vermelha e nitrosaminas está associada a um maior risco de vários tipos de

câncer (LEWANDOWSKA *et al.*, 2019). Em contrapartida, dietas com baixa ingesta calórica, de sal e com alta ingesta de frutas, verduras, grãos integrais e nozes, revelaram proteger o organismo de pacientes com história familiar de câncer de mama, por exemplo (FUNG *et al.*, 2011).

Em relação à obesidade, estudos recentes, fundamentados em metanálise, evidenciaram significativo aumento de peso em mulheres submetidas a tratamento quimioterápico para câncer de mama (BERG *et al.*, 2017). Além da constatação de que a obesidade e o ganho de peso, após tratamento quimioterápico, constituem fatores de risco aumentado para o câncer, ambos também vem sendo estudados como elementos determinantes para uma pior resposta à terapia antineoplásica, além de aumentar o risco de síndrome metabólica e doenças cardiovasculares (ACEVEDO *et al.*, 2022; GADÉA *et al.*, 2012). Aventa-se que a disfunção e a inflamação do tecido adiposo alteram a produção e a secreção de adipocinas, com polarização de macrófagos em M1, aumento de citocinas inflamatórias, resistência à insulina, distúrbios hormonais, alterações de microambiente do tumor e ativação de vias de sinalização mitogênica (FORTNER *et al.*, 2016; KIM; SCHERER, 2021; PARK *et al.*, 2014).

Na ilustração 5, abaixo, encontram-se resumidas as alterações que ocorrem no tecido adiposo.

Ilustração 5 - Alterações do tecido adiposo doente



IL-6: interleucina 6; IL-1β: interleucina 1 beta; PAI-1: inibidor do ativador do plasminogênio tipo 1, TNF-α: fator de necrose tumoral alfa; IGF-1 fator de crescimento semelhante a insulina 1.

Fonte: ilustração do autor.

Na literatura atual, o ganho de peso, em decorrência da terapia antineoplásica, ainda não teve seus mecanismos completamente elucidados. Acredita-se que ausência de balanceamento entre os gastos energéticos e o aporte calórico, redução da atividade física, redução da massa muscular ou sua função, podem estar ligados a este aumento (GADÉA *et al.*, 2012). Adicionalmente, o uso de glicocorticoide pode estar relacionado ao aumento no índice de massa corporal (IMC) (ARPE *et al.*, 2015).

A distribuição da gordura corporal, além da medida do peso, pode trazer informações adicionais aos pacientes. Um paciente mesmo apresentando IMC normal, poderá ser considerado com obesidade abdominal quando se avalia o diâmetro da cintura. A distribuição de gordura, por meio de bioimpedância e avaliação da gordura visceral pela TC, já foi estudada e apresentou correlação com aumento de incidência de neoplasias, piora na resposta ao tratamento oncológico e toxicidade quimioterápica (FREUER *et al.*, 2021; KIM; CHOI; LEE, 2019; MONTI *et al.*, 2021; SILVEIRA *et al.*, 2021). Outro sítio importante para se avaliar o volume de gordura é o epicárdio. O volume de gordura epicárdica tem estreita relação com o aporte calórico ao miocárdio, exerce função local e sistêmica e também parece alterar-se durante o tratamento antineoplásico, podendo ter relação com o desenvolvimento de CTX (LI *et al.*, 2022; MONTI *et al.*, 2021; WANG *et al.*, 2022).

2.4 GORDURA E DOENÇA CARDIOVASCULAR

Há décadas a obesidade vem sendo associada a doença coronariana, IC, fibrilação atrial e morte súbita (ALPERT; HASHIMI, 1993). Posteriormente, o estudo da topologia de distribuição da gordura correlacionou o aumento da gordura visceral abdominal com a resistência à insulina, *diabetes mellitus* tipo II e DCV (MATSUZAWA, 2008; ST-PIERRE *et al.*, 2002). Em 2018 um estudo populacional associou o aumento da gordura visceral a um maior risco de desenvolvimento de IC incidental de 1,29 [intervalo de confiança 95% (IC 95%): 1,09-1,52] (PANDEY *et al.*, 2018).

Com relação à gordura visceral, vários métodos de mensuração. Entre eles destacam-se a avaliação de circunferência abdominal (método clínico), bioimpedância, métodos de imagem, como ultrassonografia, medição da área e volume por cortes tomográficos ou imagens de RNM. Já foi comprovado que a avaliação tomográfica tem alta repetibilidade na aferição da gordura visceral intra e Inter observador (LEE *et al.*, 2017; MAUAD *et al.*, 2017). A medida da área de gordura

visceral, na altura da segunda a quinta vértebra lombar, tem boa correlação com a medida volumétrica da gordura abdominal realizada em reconstrução tridimensional, esta última sendo considerada o padrão ouro atualmente (FANG *et al.*, 2018).

As várias localizações dos depósitos de gordura e suas relações com a DCV (protetoras ou deletérias) encontram-se representadas na ilustração 6.

Ilustração 6 - Localização da gordura, suas funções e interações

Substâncias produzidas	Tecido celular subcutâneo	Gordura visceral abdominal	Gordura epicárdica
Localização	Entre a derme e a fáscia muscular	Gordura visceral em volta dos órgãos abdominais	Gordura visceral entre o miocárdio e o pericárdio visceral
PPAR-γ	++	+	
UCP-2	+	++	+
Lipoproteína Lipase	+	+	
Ácidos graxos livres	+	++	++
PAI-1	++	+	+
Leptina	+	++	+
Resistina			-
Angiotensinogênio	++	+	-
Adiponectina	++	+	-
TNF-α	+	+	+
Interleucina-6	++	+	+
Interleucina-1β	+	+	+
Efeitos relatados na literatura	Produção protetiva de adiponectina	- Gliconeogenese - Resistência à insulina - Dislipidemia - Inflamação sistêmica	- Protege os cardiomiócitos de hipertermia - Sintetiza adiponectina e adrenomedulina - Absorção de excesso de ácido graxos livres - Síntese de marcadores de inflamação - Associado com hipertrofia miocárdica - Fibrose miocárdica e apoptose de cardiomiócitos

PPAR-γ: Receptor ativado por proliferadores de peroxissoma gama; UCP-2 proteína desacopladora 2; PAI-1: inibidor 1 do ativador do plasminogênio; TNF-α: fator de necrose tumoral alfa
 Fonte: (GRUZDEVA *et al.*, 2018)

Quanto ao receptor ativado por proliferadores de peroxissoma gama (PPAR-γ), sabe-se que ele possui um vasto espectro de funções biológicas. Atua diminuindo a inflamação e o stress oxidativo, melhora a função endotelial, inibe a apoptose e atua como regulador imune. Os agonistas do PPAR-γ (como a pioglitazona) vem sendo utilizados no tratamento do *diabetes mellitus* tipo II, tendo outros efeitos pleiotrópicos estudados em ratos diabéticos obesos, como redução da pressão arterial e melhora do perfil lipídico (YOSHIMOTO *et al.*, 1997). Porém, mais recentemente, em estudos

pré-clínico, verificou-se efeitos benéficos como a diminuição da hipertrofia, da disfunção ventricular e atenuação da fibrose, porém efeitos maléficos como indução da apoptose também foram vistos, sendo então necessária realização de mais estudos para definição do seu papel nas DCV (WEI *et al.*, 2017; ZHONG *et al.*, 2018).

Como pode se observar no quadro 4, a proteína desacopladora 2 (UCP-2) tem maior expressão nas gorduras visceral e subcutânea. Esta, pertence ao grupo de proteínas carreadoras de ânions mitocondriais. A diminuição da expressão da UCP-2 ocasiona o acúmulo de espécies reativas de oxigênio, disfunção endotelial, estando associada à hipertensão, diabetes, acidente vascular encefálico e IC (PIERELLI *et al.*, 2017; STANZIONE *et al.*, 2022; TIAN *et al.*, 2018). Em modelos animais de cardiomiopatia induzida por doxorrubicina, foi encontrado diminuição da expressão da UCP-2 (HAO *et al.*, 2015). Também já foi demonstrado *in vitro* que macrófagos M1 diminuem a expressão da UCP-2 em outras células (SIMONE *et al.*, 2015).

Soma-se a isto, a lipoproteína lipase, que é uma enzima responsável pela hidrólise de triglicerídeos das lipoproteínas ricas em triglicerídeos: quilomícrons e lipoproteínas de muito baixa densidade. A sua deficiência ou baixa expressão está associada à estado pró-aterosclerótico em modelos animais (KOBAYASHI; MABUCHI, 2015).

Do mesmo modo, o inibidor 1 do ativador do plasminogênio (PAI-1) é secretado principalmente por tecido adiposo, fígado e endotélio. É responsável por vários processos fisiológicos e patológicos, incluindo fibrinólise, inflamação, câncer e DCV (CESARI; PAHOR; INCALZI, 2010; WANG *et al.*, 2021). Um estudo também mostrou que elevação de PAI-1 estava casualmente relacionado a DCV incidental, mostrando que possivelmente a elevação deste inibidor possa ter um papel no desenvolvimento de aterosclerose (SONG *et al.*, 2017).

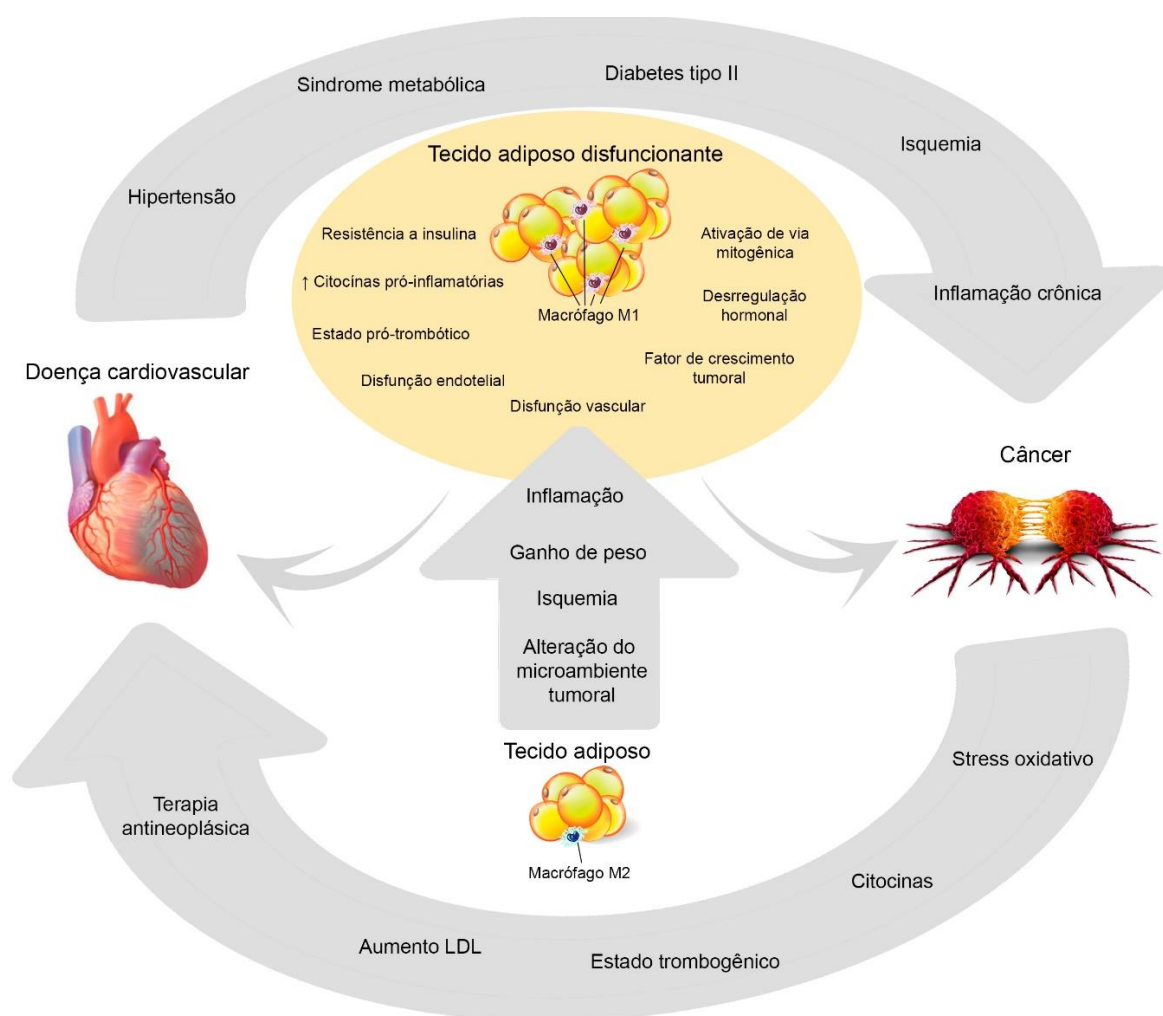
De acordo com estudos anteriores, em pacientes obesos, observou-se o aumento circulante de leptina e citocinas pró-inflamatórias: resistina, interleucina 6 (IL-6), interleucina 1 beta (IL-1 β), fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e uma diminuição nos níveis de adiponectina. A elevação da leptina está ligada a aumento de níveis pressóricos associado a via da aldosterona (FAULKNER; BELIN DE CHANTEMÈLE, 2019). O aumento da resistina tem forte associação com DCV e recentemente foi associado também a morte cardiovascular com uma razão de risco de 2,14 (CRISTO RODRÍGUEZ PÉREZ *et al.*, 2022). A resistina também pode estar associada ao desenvolvimento de CTX. Estudo pré-clínico com anticorpo anti-resistina mostrou-se

capaz de reduzir a toxicidade cardíaca induzida por doxorrubicina em camundongos, além de diminuir a diferenciação de macrófagos em M1 (HU *et al.*, 2022).

Em contraste às outras enzimas e citocinas citadas, a adiponectina age no metabolismo da glicose e da gordura, aumentando a sensibilidade à insulina, a captação de glicose pelo cardiomiócito, diminuindo a gliconeogênese e atuando na diferenciação de adipócitos com aumento da expressão do PPAR- γ (HAN *et al.*, 2022). Adicionalmente a adiponectina demonstrou efeito anti-inflamatório e anti-apoptótico, e pode agir diminuindo a hipertensão arterial, estabilizando o endotélio e auxiliando a produção de óxido nítrico (OHASHI *et al.*, 2006; WU *et al.*, 2017).

Em síntese, a gordura atua no metabolismo e saúde de todo o organismo, a sua disfunção é fator de risco para as DCV e o câncer e a interação entre os três estão resumidos na ilustração 7, abaixo.

Ilustração 7 - Interação doença cardiovascular, câncer e gordura



LDL: lipoproteína de baixa densidade.

Fonte: ilustração do autor

Na verdade, a gordura epicárdica é um depósito ectópico de gordura com efeito local e sistêmico. Possui uma concentração de proteínas maior que a gordura visceral abdominal, menor produção de adiponectina e maior produção de citocinas em relação ao tecido subcutâneo (GRUZDEVA *et al.*, 2018). O balanço entre efeitos protetivos e deletérios da gordura epicárdica é muito tênue. Aumento do seu volume foi associado a DCV, IC com fração de ejeção (FE) preservada (ICFEp) e fibrilação atrial (ELSANHOURY *et al.*, 2021; GAETA *et al.*, 2017; VILLASANTE FRICKE; IACOBELLIS, 2019; WANG *et al.*, 2022). Porém, só recentemente um grande estudo de coorte populacional, o *The Rotterdam Study*, que avaliou a gordura pericárdica em 2103 participantes por meio da TC, conseguiu demonstrar relação entre o aumento do volume da gordura epicárdica com queda da função ventricular e IC incidental (ARSHI *et al.*, 2023). O aumento de 1 desvio padrão (DP) no volume da gordura epicárdica foi associado à uma razão de risco de 1,34 (IC 95%: 1,07 a 1,68) no desenvolvimento de nova IC (ARSHI *et al.*, 2023). Volume elevado de gordura epicárdica também foi associado a pior prognóstico em pacientes com ICFEp ou IC com FE levemente reduzida, mantendo-se estatisticamente significativo mesmo após ajustes para idade, IMC, classe funcional e nível de peptídeo natriurético tipo B (WOERDEN *et al.*, 2022).

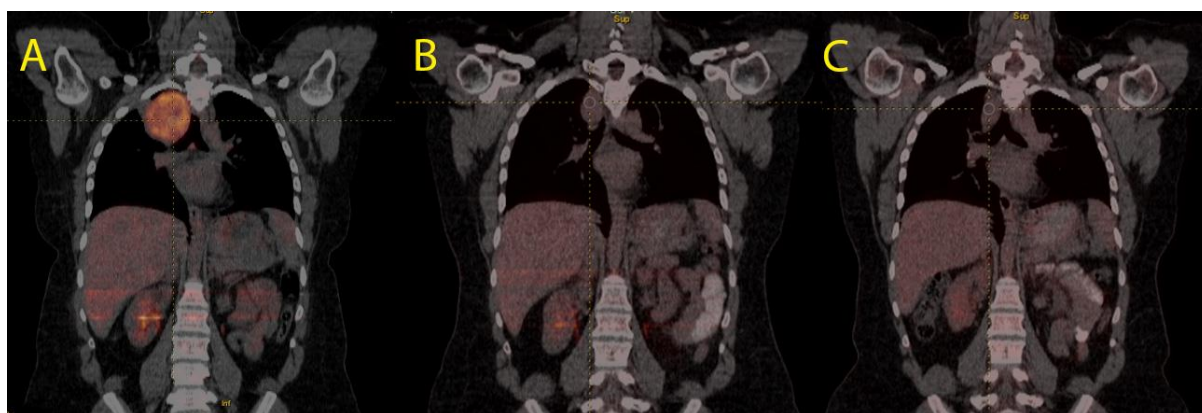
2.5 TOMOGRAFIA POR EMISSÃO DE PÓSITRONS

A PET/CT é um exame tomográfico híbrido que avalia o comportamento de um dado radiofármaco no corpo do paciente (SAHA, 2010). A fluorodeoxiglicose marcada com flúor-18 (^{18}F -FDG) é o radiofármaco mais utilizado na prática clínica em todo o mundo (WADSAK; MITTERHAUSER, 2010). Ele é um análogo da glicose e, após a sua administração intravenosa, ele é absorvido pelas células através de transportadores de glicose e incorporado pela via glicolítica celular. A concentração de glicose nos tecidos é proporcional ao seu consumo e o acréscimo nesse consumo. A ^{18}F -FDG PET/CT é útil no diagnóstico, estadiamento, acompanhamento terapêutico e re-estadiamento de várias neoplasias malignas, na avaliação de endocardite infecciosa (ABIKHZER *et al.*, 2022), diagnóstico de miocardite (HANNEMAN *et al.*, 2017), avaliação de sarcoidose (AITKEN *et al.*, 2022), infecção e inflamação de outros tecidos moles (ARNON-SHELEG; ISRAEL; KEIDAR, 2020). E, mais recentemente,

vem sendo estudado no acompanhamento de vasculite (TATEISHI; TSUCHIYA; YOKOYAMA, 2021) e detecção precoce de CTX (DOURADO *et al.*, 2022; GÜNDOĞAN *et al.*, 2022; KIM *et al.*, 2020; SAROCCHI *et al.*, 2018; SEIFFERT *et al.*, 2022; SUTHAR; SINGH; GUPTA, K., 2021).

Por conseguinte, a PET/CT, por se tratar de uma técnica híbrida de corpo inteiro (imagens no geral são adquiridas até a raiz da coxa), além das informações fisiológicas advindas da PET, que avaliam o comportamento do radiofármaco nas lesões e nos órgãos, temos ainda as informações morfológicas advindas da CT (do inglês, *computed tomography*). Assim, através deste exame temos informações fisiológicas e morfológicas da doença do paciente. Estas informações podem ser usadas também para avaliar as modificações ocorridas no corpo do paciente durante o tratamento do câncer, uma vez que ele é feito no estado basal, antes do início do tratamento, com o intuito de estadiar a neoplasia durante e após o término do tratamento com o objetivo de avaliar resposta, conforme ilustrado na ilustração 8.

Ilustração 8 - Exame de 18F-FDG PET/CT de um paciente com linfoma de Hodgkin



A: Exame realizado prévio ao tratamento quimioterápico; B: Exame intermédio, 3 meses após o início do tratamento; C: Exame após o final do tratamento confirmando a redução do conglomerado linfonodal no mediastino superior à direita.

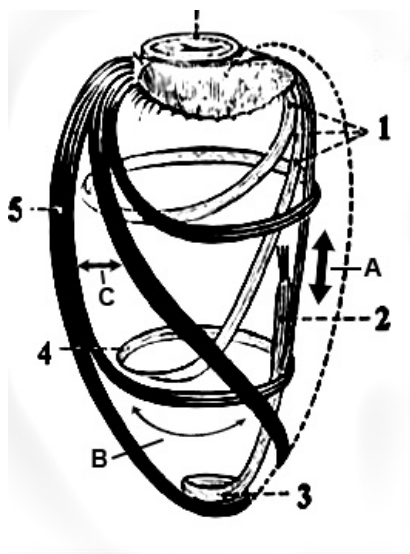
Fonte: Paciente do estudo

2.6 DEFORMAÇÃO MIOCÁRDICA

Na avaliação de CTX, o *strain* longitudinal global (SLG) vem sendo recomendado no acompanhamento dos pacientes que realizam terapia antineoplásica com potencial cardiotoxico, em diversas diretrizes médicas (ALEXANDRE *et al.*, 2020; CURIGLIANO *et al.*, 2020; HAJJAR *et al.*, 2020; LYON *et al.*, 2022).

O coração é formado por uma rede de fibras musculares dispostas em diferentes camadas. A avaliação da deformação miocárdica foi desenvolvida para avaliar os diferentes componentes de contratilidade do VE conforme observado abaixo (ilustração 9).

Ilustração 9 - Disposição das fibras musculares cardíacas e sentido das deformações avaliadas no strain



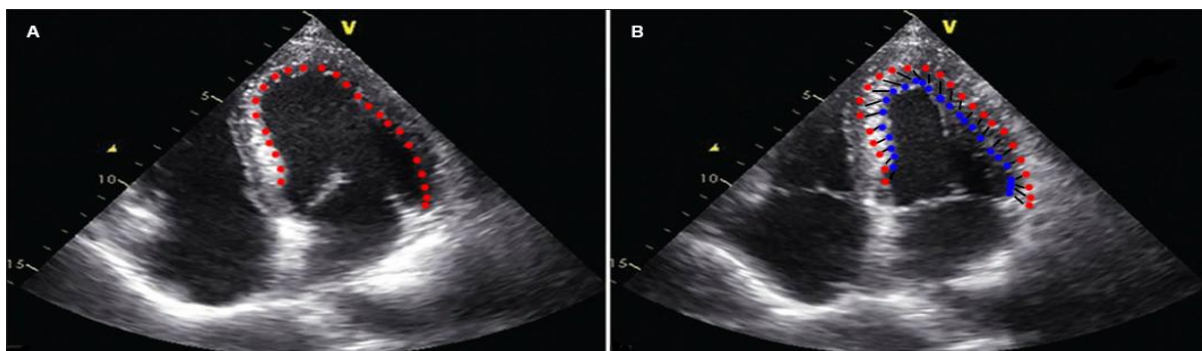
1: fibras subendocárdicas; 2: músculo papilar; 3: ápice do ventrículo esquerdo; 4: fibras circunferenciais; 5: fibras subepicárdicas; A: deformação longitudinal; B: deformação circular; C: deformação radial

Fonte: adaptado de (SENGUPTA *et al.*, 2007)

Atualmente o método mais difundido na prática clínica é a medida do SLG pela técnica de *speckle tracking* (BLESSBERGER; BINDER, 2010). A técnica de *speckle tracking* baseia-se no princípio da formação de pontos luminosos (*speckles*) pela reflexão do ultrassom no tecido cardíaco. Esses pontos formam uma impressão única do tecido que pode ser seguido em diferentes direções para avaliar a deformação miocárdica como ilustrado na ilustração 10, a seguir.

O SLG vem sendo utilizado em diversas patologias cardiovasculares para avaliação de função ventricular previamente a queda da FEVE, apresentando poder preditivo no desenvolvimento de IC (HAJI *et al.*, 2022; YANG *et al.*, 2022).

Ilustração 10 - Representação da técnica de speckle tracking



A: Diástole; B: Sístole. Pontos em azul representam a nova localização dos pontos iniciais vermelhos seguidos durante a sístole.

Fonte: ilustração do autor sobreposta a imagem ecocardiográfica.

Devido à escassez de estudos que avaliem as modificações nas medidas de gordura em pacientes submetidos a terapia antineoplásica e suas possíveis implicações no sistema cardiovascular, este estudo foi desenhado utilizando-se de imagens tomográficas extraídas do ^{18}F -FDG PET/CT que já seriam realizadas no acompanhamento de pacientes com linfoma para a realização de medidas de gordura.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar a medida das gorduras epicárdica, tecido subcutâneo abdominal e visceral abdominal, em imagens tomográficas do exame de ^{18}F -FDG PET/CT dos pacientes com linfoma, antes, durante e após o tratamento com antracíclicos e correlacioná-las com a CTX subclínica.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Quantificar o volume e a atenuação da gordura epicárdica, do tecido subcutâneo abdominal e da gordura abdominal visceral, antes, durante e após o uso de antraciclina nas imagens de CT da PET/CT.
- Quantificar a função ventricular pelo SLG e pela FEVE do ecocardiograma 2D, antes, durante e após o uso de antraciclina.
- Comparar as medidas de gordura e função ventricular, antes do tratamento quimioterápico entre os sexos.
- Correlacionar as medidas de gordura epicárdica, visceral abdominal e subcutânea abdominal com o diagnóstico de CTX subclínica em pacientes de linfoma, antes, durante e após o uso de antraciclina.

4 CASUÍSTICA E MÉTODOS

4.1 LOCAL DE ESTUDO

4.2 TIPO DO ESTUDO

Estudo prospectivo, observacional, analítico.

4.3 PERÍODO DO ESTUDO

Os pacientes do estudo foram selecionados de forma prospectiva de agosto de 2020 a julho de 2022. As imagens tomográficas do ^{18}F -FDG PET/CT foram avaliadas entre novembro de 2023 e janeiro de 2023.

4.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- Pacientes com diagnóstico recente de linfoma, de idade superior ou igual a 18 anos que realizaram ^{18}F -FDG PET/CT e ecocardiograma antes do início do tratamento quimioterápico (T0) e no mínimo em um dos dois tempos pré-definidos: T1, durante o tratamento quimioterápico (em torno de três meses); e T2, ao final do tratamento quimioterápico. Esses pacientes estão sendo acompanhados no projeto de pesquisa de doutorado intitulado: “Avaliação do metabolismo glicolítico cardíaco e da deformidade miocárdica antes e após quimioterapia em pacientes com linfoma”, de Dra. Mônica de Moraes Chaves Becker, regularmente matriculada na pós-graduação em cirurgia da UFPE.

4.5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Pacientes com queda da função ventricular em T0 (FEVE < 50%).
- História de revascularização miocárdica percutânea ou cirúrgica.
- Cardiopatia valvar moderada ou importante.
- Taquiarritmia permanente como: fibrilação atrial, flutter ou taquicardias ventriculares sustentadas.
- Pacientes sem janela ecocardiográfica adequada a realização do ecocardiograma.
- Pacientes gestantes ou em período de amamentação.

- Pacientes em hemodiálise.
- Recusa a participar do estudo.
- Imagens corrompidas ou incompletas no banco de dados.
- Tratamento prévio quimioterápico ou radioterápico ao primeiro exame de PET/CT.

4.6 PROCEDIMENTOS TÉCNICOS

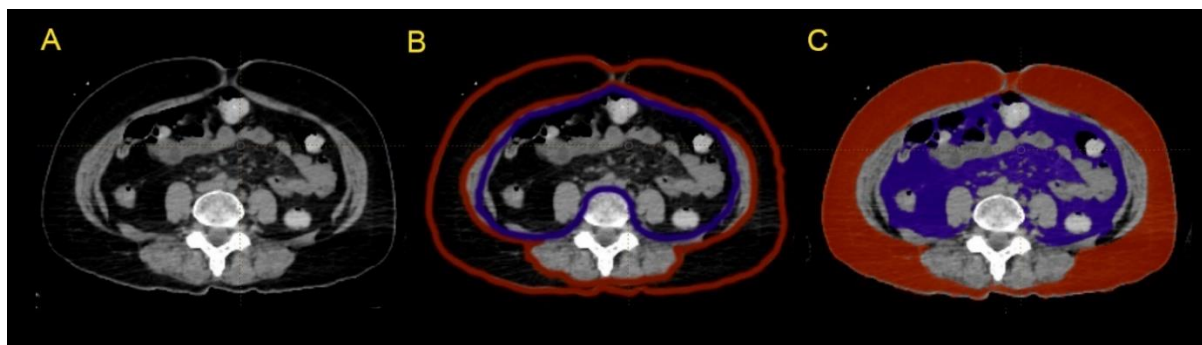
4.6.1 ^{18}F -FDG PET/CT

Os exames foram realizados em três tempos: antes do início do tratamento quimioterápico (T0), durante o tratamento (T1) e ao fim do tratamento (T2); de acordo com protocolo específico do serviço de origem, com necessidade de realização de jejum de 6 horas antes do exame. Para realizar o exame é necessária uma glicemia menor que 180mg/mL. Foi administrado o radiofármaco na dose de 3,7 a 4,8 MBq/Kg. Os equipamentos de PET/CT foram: Discovery 710, GE Healthcare, USA e Horizon Flow 16, Siemens, DEU em conjunto com TC helicoidal multidetector estendendo-se da base do crânio até o terço médio proximal dos membros inferiores (fêmur), em modo tridimensional, com cerca de 3 minutos por *bed* (cada posição de segmento do corpo). As imagens obtidas foram processadas por reconstrução interativa (2 iterações de 8 subconjuntos com filtro *Gaussian*). Os parâmetros da aquisição da TC incluíram: corte de 5mm e voltagem de 120kV. Os exames de ^{18}F -FDG PET/CT foram realizados de acordo com a indicação e a solicitação dos médicos assistentes.

4.6.2 Avaliação da gordura abdominal visceral e tecido adiposo subcutâneo

A avaliação da gordura abdominal foi realizada por meio do software LIFEx 7.2.0 nos cortes tomográficos na altura das vértebras L1 a L5, utiliza-se os pontos de corte de: Hounsfield *units* (HU) – 195 a – 45 (FOX *et al.*, 2007) para definição de gordura. Procedeu-se o cálculo do volume e da atenuação da gordura. Foram realizadas três medidas por vértebra (total de 15 medidas), com a demarcação da região intra-abdominal e do tecido adiposo subcutâneo (entre a derme e a fáscia muscular) com interpolação no restante dos cortes tomográficos (ilustração 11).

Ilustração 11 - Exemplo de medição de gordura abdominal visceral e tecido subcutâneo



A: imagem tomográfica do PET/CT; B: delimitação do espaço intra-abdominal em azul e do tecido subcutâneo em vermelho; C: aplicação do ponto de corte para gordura abdominal HU -195 a -45. Fonte: Paciente do estudo.

4.6.3 Avaliação da gordura epicárdica

A avaliação da gordura epicárdica foi realizada por meio do software LIFEx 7.2.0 nos cortes tomográficos definindo-se, o limite superior logo abaixo da bifurcação da artéria pulmonar, e, o limite inferior, o último existente no coração. A área dentro do pericárdio foi demarcada a cada 10 cortes tomográficos, com a interpolação dos cortes restantes (ilustração 12). Cabe ressaltar que o ponto de corte, para avaliação de gordura epicárdica, ainda não foi bem definido na literatura sobre o tema. Quanto ao limite inferior, este apresenta uma variação comumente entre -200 e -190 HU, enquanto o limite superior varia comumente entre -50 e -30 HU. No presente estudo fizemos a opção pelo valor entre -200 e -30 HU, já utilizado em vários outros estudos prévios (BERTASO *et al.*, 2013; DUNET *et al.*, 2016; LEMANOWICZ *et al.*, 2018; PARK, M. J. *et al.*, 2010; YONG *et al.*, 2010).

Ilustração 12 - Exemplo medição gordura epicárdica



A: imagem tomográfica do PET/CT; B: delimitação do saco pericárdico; C: aplicação do ponto de corte para gordura epicárdica HU -200 a -30. Fonte: Paciente do estudo.

4.6.4 Ecocardiograma

Os exames foram realizados em três tempos: antes do início do tratamento quimioterápico (T0), cerca de 12 semanas após o início do tratamento (T1) e ao fim

do tratamento, cerca de 24 semanas após o início (T2). Os equipamentos utilizados foram: Vivid I e Vivid T8 (GE Healthcare) ambos equipados com transdutor de 3 MHz e Philips EPIQ CVx com transdutor S5-1 (1-5MHz). A FEVE foi avaliada pelo método de Simpson e a deformação miocárdica pelo SLG de forma semiautomática em software proprietário licenciado para cada plataforma.

4.7 DEFINIÇÃO DE CARDIOTOXICIDADE

Na literatura atual pudemos constatar que a definição de CTX é bastante variável, como sugerem estudos recentes (ALEXANDRE *et al.*, 2020; HAJJAR *et al.*, 2020; LYON, Alexander *et al.*, 2022; MELO *et al.*, 2021). No presente estudo optamos pela definição atualmente encontrada nas diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) e Sociedade Europeia de Cardiologia (ESC) que definem CTX da seguinte forma: queda do SLG relativo em $\geq 15\%$ em relação ao valor inicial (HAJJAR *et al.*, 2020; LYON *et al.*, 2022; MELO *et al.*, 2021). Após a aplicação do critério acima descrito, os pacientes serão divididos em dois grupos de acordo com a presença ou ausência de CTX.

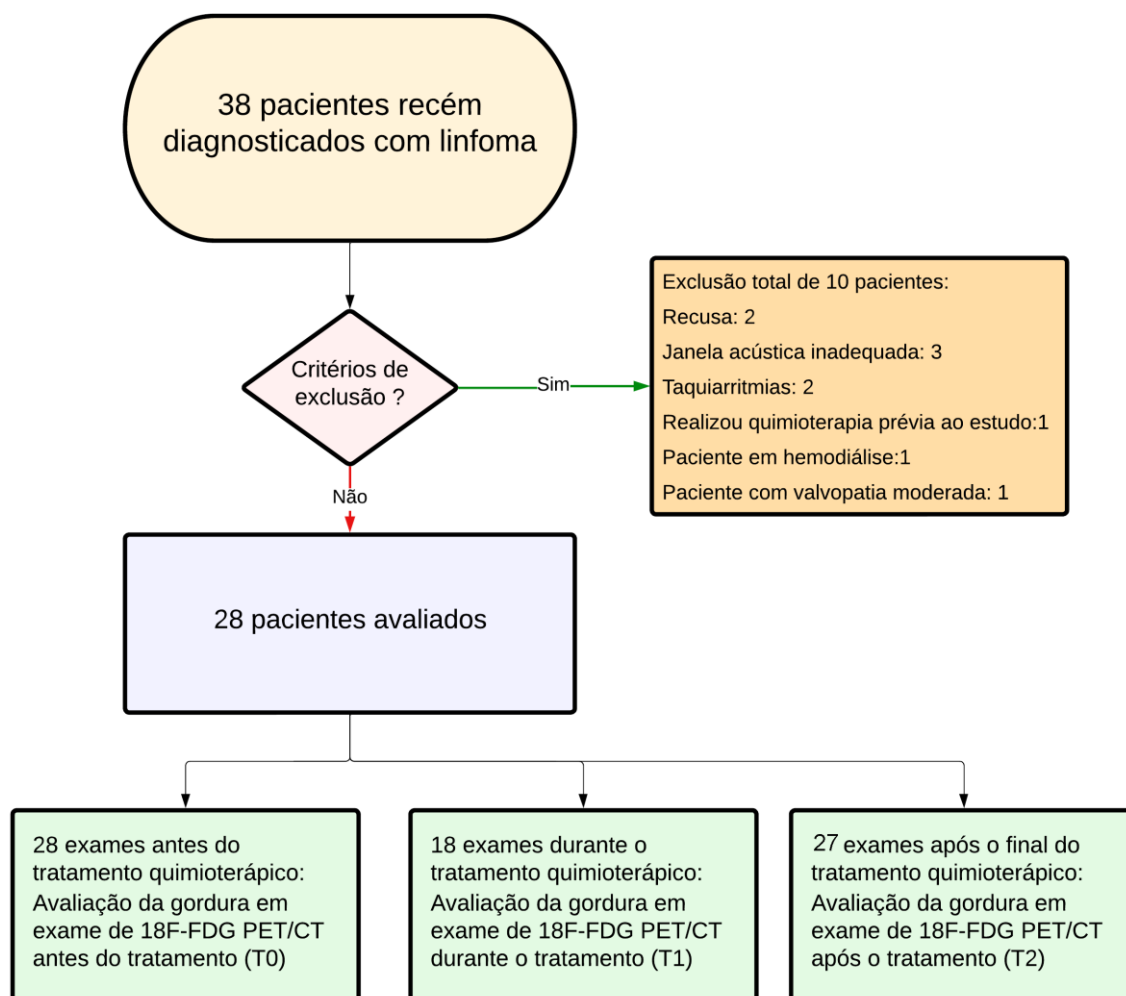
4.8 CARACTERIZAÇÃO E AVALIAÇÃO DA AMOSTRA

A amostra inicial, de 38 pacientes, teve, como critério de inclusão, o diagnóstico recente de linfoma. Todos os dados estavam disponíveis no banco de imagem *Picture Archiving and Communication System* (PACS), do serviço de medicina nuclear do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC-UFPE) e nos prontuários dos pacientes. A amostragem foi definida pelo critério de conveniência, técnica não probabilística e não aleatória usada para criar amostras de acordo com a facilidade de acesso. O tamanho final da amostra foi de 28 pacientes, após aplicados os critérios de exclusão. O estudo não pressupôs contato pessoal ou quaisquer exames realizados em pacientes. Uma ficha de coleta foi formulada e utilizada para a coleta de dados do prontuário e exames realizados pelos pacientes. Esta ficha pode ser visualizada no apêndice A.

A gordura corporal, dos pacientes da amostra, foi avaliada em três intervalos de tempo: 1) antes do tratamento quimioterápico; 2) durante o tratamento quimioterápico e 3) após o final do tratamento quimioterápico.

As informações sobre tamanho da amostra, os critérios de inclusão e exclusão bem como a distribuição temporal da avaliação da gordura corporal dos pacientes encontram-se resumidas na ilustração 13, a seguir.

Ilustração 13 - Critérios de inclusão e exclusão da amostra e avaliação dos pacientes



Fonte: ilustração do autor.

4.9 DEFINIÇÃO DAS VARIÁVEIS

As variáveis quantitativas, avaliadas no estudo, foram: peso (kg), IMC (kg/m²), SC (método de Du Bois em m²), volume da gordura epicárdica (mL), volume da gordura visceral abdominal (mL), volume da gordura do tecido subcutâneo abdominal (mL), atenuação da gordura epicárdica (HU), atenuação da gordura visceral

abdominal (HU), atenuação da gordura do tecido subcutâneo abdominal (HU), FEVE (%), SLG (-%) e clearance de creatinina (Cl.Cr.) (ml/min).

A modificação das variáveis, de acordo com os tempos do estudo, foi estudada de forma relativa e absoluta. As variações do SLG, FEVE, valores absolutos de atenuação e volume de gordura foram avaliados de forma relativa. A variação no índice de gordura foi avaliada de forma absoluta.

O índice das gorduras foi calculado através da relação do volume da gordura pela SC (mL/m²). Além disso foram realizadas a avaliação da relação dos volumes da gordura epicárdica e da gordura subcutânea e a relação das variações da gordura epicárdica e da gordura subcutânea.

As variáveis qualitativas avaliadas no estudo foram: sexo e CTX. Os pacientes serão divididos em dois grupos de acordo com o sexo: feminino e masculino. Estes grupos serão avaliados com as variáveis no tempo T0.

Já para a variável CTX, após a aplicação dos critérios anteriormente definidos, os pacientes serão divididos em dois grupos: aqueles que preencheram critérios para CTX e os sem CTX. As variáveis serão comparadas entre os dois grupos nos três tempos do estudo.

4.10 TESTES ESTATÍSTICOS

Os dados contínuos normais foram representados em média $\pm$ DP, os não normais em mediana e (interquartis 25 a 75) e os categóricos em número absoluto e percentual. Os dados categóricos foram representados em número absoluto (percentual).

Para os dados de distribuição normal, com variáveis contínuas, foi utilizado o teste t de *student*, tanto para amostras dependentes como independentes.

Já para os dados de distribuição não normal foi utilizado o teste U de Mann-Whitney, para as amostras independentes, e o teste de Wilcoxon, para as amostras pareadas.

O método de Hodges-Lehmann foi utilizado para o cálculo das diferenças entre medianas de variáveis com distribuição não normais (pareadas ou independentes), com o IC 95%.

O teste de Shapiro-Wilk foi utilizado para definir as variáveis normais. A curva ROC (*receiver operating curve*) foi realizada pelo método de DeLong et al. As

possíveis correlações foram avaliadas pelo índice de Spearman. Os valores de p foram bicaudais e a significância estatística fixada em 0,05. Todos os cálculos estatísticos foram realizados utilizando-se o software MedCalc 20.104.

4.11 PROCEDIMENTOS ÉTICOS

Como já referido no tópico 4.8, a presente pesquisa foi realizada com amostragem obtida em um banco de imagem do serviço de medicina nuclear do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC-UFPE) e em prontuários de pacientes, pressupondo-se ausência de contato interpessoal e de realização de exames. Em razão da natureza desta pesquisa, o Comitê de Ética autorizou a isenção do termo de consentimento livre e esclarecido (anexo A).

Os dados referentes à pesquisa permanecerão em arquivo pessoal do pesquisador pelo prazo mínimo de cinco anos. Todos os dados referentes à pesquisa foram mantidos em sigilo e anonimizados, não sendo permitida a divulgação com a identificação dos pacientes, garantindo a privacidade dos indivíduos envolvidos. O acompanhamento clínico dos pacientes participantes da pesquisa foi realizado de forma habitual pelos seus médicos assistentes.

4.11.1 Aprovação pelo comitê de ética

Este estudo faz parte da pesquisa aprovada pelo comitê de ética do HC-UFPE sob parecer n. 5.771.050, CAAE: 63825822.7.0000.8807 (Anexo A), identificada com o nome de Biomarcadores radiômicos e metabólicos de cardiotoxicidade por antracíclicos.

5 RESULTADOS

No presente estudo foram avaliados 28 pacientes, dos quais 19 (67,9%) tiveram o diagnóstico de linfoma não Hodgkin e 9 (32,1%) o diagnóstico de linfoma de Hodgkin. Já em relação ao sexo, 17 (60,7%) dos pacientes foram do sexo feminino. Os parâmetros clínicos, tratamentos quimioterápicos realizados e variáveis, que caracterizam a amostra, estão alistados na tabela 1.

Tabela 1 – Parâmetros clínicos, ecocardiográficos e de gordura dos pacientes antes do início do tratamento quimioterápico.

Parâmetro	valor
Idade (anos)	35 (29 a 56) ^a
Peso (kg)	62,75 (54 a 69,5) ^a
Altura (cm)	164,25 ± 9,19 ^b
Sexo feminino	17 (60,7%) ^c
IMC (kg/m ²)	22,46 (20,95 a 24,59) ^a
Superfície corporal (kg/m ²)	1,7 ± 0,24 ^b
Clearance de creatinina (mg/dL)	106,34 ± 25,89 ^b
Hipertensão	3 (10,7%) ^c
<i>Diabetes mellitus</i>	2 (7,1%) ^c
Dislipidemia	4 (14,2%) ^c
Tabagismo	4 (14,2%) ^c
Linfoma de Hodgkin	9 (32,1%) ^c
Linfoma não Hodgkin	19 (67,9%) ^c
Terapia antineoplásica proposta:	
Dose total do antracíclico (mg/m ²)	300 (240 a 300) ^a
Quimioterapia com esquema ABVD	11 (39,3%) ^c
Quimioterapia com esquema R-CHOP	10 (35,7%) ^c
Quimioterapia com esquema DA-EPOCH-R	5 (17,9%) ^c
Quimioterapia com esquema CHOP	1 (3,6%) ^c
Quimioterapia com esquema R-DHAP	1 (3,6%) ^c
Parâmetros ecocardiográficos	
Fração de Ejeção do ventrículo esquerdo (%)	64,33 ± 4,96 ^b
SLG (-%)	20,39 ± 2,01 ^b
Parâmetros das gorduras	
Volume da gordura epicárdica (mL)	42,695 (29,04 a 73,77) ^a
Volume da Gordura visceral (mL)	894,5 (514,35 a 1524,50) ^a
Volume Tecido Adiposo (mL)	2030 (693,10 a ,514,50) ^a
Atenuação da gordura epicárdica (HU)	-67,4 ± 1,46 ^b
Atenuação da gordura visceral (HU)	-85,45 (-88,00 a -78,90) ^a
Atenuação do Tecido subcutâneo (HU)	-98,85 (-105,35 a -83,55) ^a

Índice de gordura epicárdica (mL/m ²)	25,87 (18,24 a 43,35) ^a
Índice de gordura visceral abdominal (mL/m ²)	510,89 (290,34 a 845,81) ^a
Índice de gordura do TSC abdominal (mL/m ²)	1372,13 (426,52 a 1972,60) ^a

IMC: Índice de massa corporal; SLG: *strain* longitudinal global; ABVD: adriamicina, bleomicina, vinblastina e dacarbazina; CHOP: ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina e prednisona; R-CHOP: rituximabe associado ao CHOP; DA-EPOCH-R: etoposídeo, doxorubicina e ciclofosfamida com vincristina, prednisona e rituximabe. ^a: mediana (interquartis 25 a 75); ^b média ± desvio padrão; ^c: número absoluto (percentual).

Fonte: dados do estudo.

Foi realizado a divisão em dois grupos por sexo e analisados as variáveis no tempo T0, conforme a tabela 2.

Tabela 2 - Distribuição das variáveis de acordo com o sexo.

Variáveis	Feminino (17)	Masculino (11)	p
Idade (anos)	40,0 (32,0 a 62,0)	32,0 (25,2 a 47,5)	0,144 ^a
Altura (m)	1,61 ± 0,07	1,70 ± 0,07	0,006 ^b
Peso (kg)	62,5 (50 a 67,8)	64 (57 a 70,5)	0,480 ^a
IMC (kg/m ²) T0	23,67 (21,27 a 24,84)	22,3 (20,2 a 22,6)	0,301 ^a
Clearance de Creatinina (mL/min)	94,95 ± 22,27	123,93 ± 21,35	0,002 ^b
Dose Antracíclico (mg/m ²)	300 (230 a 300)	300 (245 a 300)	0,376 ^a
FEVE (%) T0	65,04 ± 4,68	63,25 ± 5,38	0,360 ^b
SLG (-%) T0	20,89 ± 1,80	19,60 ± 2,16	0,097 ^a
SC (m ²) T0	1,64 (1,49 a 1,77)	1,76 (1,61 a 1,86)	0,120 ^a
Vol.G. epicárdica (mL) T0	44,5 (35,4 a 78,8)	32,3 (23,0 a 59,9)	0,269 ^a
Vol.G. visceral (mL) T0	1075,0 (560,3 a 1660,3)	745,9 (332,7 a 1283,6)	0,466 ^a
Vol.G. subcutânea abdominal (mL) T0	2355,0 (1941,0 a 3591,5)	694,8 (452,8 a 2259,5)	0,086 ^a
Atenuação da gordura epicárdica (HU) T0	-67,22 ± 7,14	-67,67 ± 8,9	0,884 ^b
Atenuação da gordura visceral (HU) T0	-86,5 (-91,7 a -85,2)	-83,5 (-85,1 a -71,7)	0,012 ^a
Atenuação da gordura subcutânea abdominal (HU)T0	-103,0 (-107,3 a -96,3)	-85,60 (-95,6 a -80,5)	0,041 ^a

IMC: índice de massa corporal; T0: antes do início da terapia antineoplásica; FE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; SLG: *strain* longitudinal global; Vol.G.: volume da gordura; ^a teste U de Mann Whitney; ^b: teste t de *student*; p significativo < 0,05

Fonte: dados do estudo

Conforme pode-se observar, a análise dos pacientes da amostra, sob a variável sexo, não revelou diferença estatística significativa na maior parte das variáveis de interesse, observadas entre homens e mulheres. Apesar desta constatação, as mulheres apresentaram menor atenuação da gordura visceral [-86,50 *versus* (vs) -83,50 p=0,012] e do tecido subcutâneo abdominal (-103 vs -86,50 p=0,041). Ainda observamos menor clearance de creatinina (Cl.Cr.) e altura no grupo das mulheres.

Em relação a quantidade de exames ecocardiográficos e de PET/CT, realizados pelos pacientes em cada tempo do estudo, todos realizaram o exame de ecocardiograma nos três tempos. Dos 28 pacientes, todos realizaram o ^{18}F -FDG PET/CT inicial: 18 (64,3%) no tempo T1 e 27 (96,4%) no tempo T2. O exame em T1 do PET/CT foi realizado após uma mediana de 10,7 semanas (8,3 a 13,9 semanas) e o exame no tempo T2 em média $28 \pm 13,7$ semanas. Estes exames foram realizados de acordo com a indicação e a solicitação dos médicos assistentes.

Desta forma, a comparação das variáveis foi realizada entre os tempos T0 e T1. Os resultados estão dispostos na tabela 3.

Tabela 3 - Comparação pareada dos parâmetros avaliados nos tempos T0 e T1.

Parâmetros	T0	T1	p
N= 28			
FEVE (%)	64,3 $\pm$ 5,0	63,95 $\pm$ 5,3	0,616 ^a
SLG (-%)	20,39 $\pm$ 2,01	19,65 $\pm$ 2,36	0,065 ^a
N = 18			
Peso (kg)	66,53 $\pm$ 15,68	67,01 $\pm$ 15,26	0,589 ^a
IMC (kg/m ²)	23,98 $\pm$ 4,39	24,15 $\pm$ 4,34	0,589 ^a
Vol.G epicárdica (mL)	42,7 (34,0 a 66,4)	57,3 (41,7 a 80,9)	0,001^b
Vol.G. visceral abdominal (mL)	920 (566 a 1456)	1021 (892 a 1649)	0,011^b
Vol.G. subcutânea abdominal (mL)	2355 (1626 a 3839)	2877 (1889 a 3968)	0,027^b
Atenuação da gordura epicárdica (HU)	-66,6 $\pm$ 6,4	-69,5 $\pm$ 4,7	0,001^a
Atenuação da gordura visceral abdominal (HU)	-85,1 (-87,6 a -78,4)	-88,9 (-92,7 a -82,8)	0,015^b
Atenuação da gordura subcutânea abdominal (HU)	-98,7 (-104,7 a -84,7)	-102,8 (-106,1 a -94,0)	0,006^b
Índice de gordura epicárdica (mL/m ²)	27,66 (19,01 a 40,64)	34,84 (25,58 a 43,35)	0,001^b
Índice de gordura visceral abdominal (mL/m ²)	511,1 (339,1 a 831,1)	628,9 (497,3 a 928,7)	0,009^b
Índice de gordura do TSC. Abdominal (mL/m ²)	1411,6 (990,3 a 2370,1)	1568,4 (1166,8 a 2302,4)	0,040^b
Relação entre gordura epicárdica e subcutânea	0,053 (0,039 a 0,085)	0,027 (0,019 a 0,037)	0,001^b

T1: durante a quimioterapia; T0: antes da quimioterapia; N: número total de dados; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; SLG: *strain* longitudinal global; Vol.G.: volume da gordura HU: Hounsfield units; IMC: índice de massa corporal; ^a teste U de Mann Whitney; ^b: teste t de student: p significativo < 0,05.

Fonte: dados do estudo.

De acordo com os dados acima, durante o tratamento quimioterápico não foi observado aumento no peso dos pacientes. Entretanto, neste estudo, verificou-se aumento significativo do volume de todas as gorduras analisadas e diminuição de

suas atenuações tomográficas. Neste momento ainda não tínhamos observado alteração na função ventricular pela FEVE. Porém, já se observava uma tendência a piora no SLG, $p=0,065$.

Em seguida foram analisadas as variações entre os tempos T0 e T2 as quais estão representadas na tabela 4.

Tabela 4 - Comparação pareada dos parâmetros avaliados entre os tempos T0 e T2.

Parâmetros	T0	T2	p
N = 28			
FEVE (%)	64,33 ± 4,95	64,61 ± 5,23	0,814 ^b
SLG (%)	-20,39 ± 2,01	-19,31 ± 2,69	0,086 ^b
N = 27			
IMC (kg/m ²)	23,79 ± 5,46	24,45 ± 4,99	0,231 ^b
Volume da gordura epicárdica (mL)	42,4 (28,08 a 73,84)	68,0 (50,30 a 103,59)	<0,001^a
Volume da gordura visceral abdominal (mL)	920,3 (521,0 a 1592,3)	1387 (900,9 a 1806,8)	0,005^a
Volume do tecido adiposo subcutâneo abdominal (mL)	2053 (692,3 a 3533,8)	2507 (1707,8 a 4028,5)	0,005^a
Atenuação da gordura epicárdica (HU)	-67,12 ± 7,72	-70,71 ± 5,64	0,002^b
Atenuação da gordura visceral abdominal (HU)	-85,4 (-88,2 a -78,7)	-90,8 (-94,1 a -84,4)	0,045^a
Atenuação do tecido adiposo subcutâneo abdominal (HU)	-99,0 (-105,4 a -82,7)	-103,0 (-106,5 a -96,7)	0,043^a
Índice de gordura epicárdica (mL/m ²)	25,56 (18,12 a 43,40)	38,01 (29,28 a 70,93)	<0,001^a
Índice de gordura visceral abdominal (mL/m ²)	511,06 (315,26 a 860,50)	873,93 (590,34 a 1018,76)	0,001^a
Índice de gordura do tecido subcutâneo abdominal (mL/m ²)	1411,6 (410,2 a 2005,9)	1579,6 (1113,7 a 2359,5)	0,003^a
Relação entre gordura epicárdica e subcutânea	0,053 (0,040 a 0,081)	0,027 (0,018 a 0,061)	<0,001^a

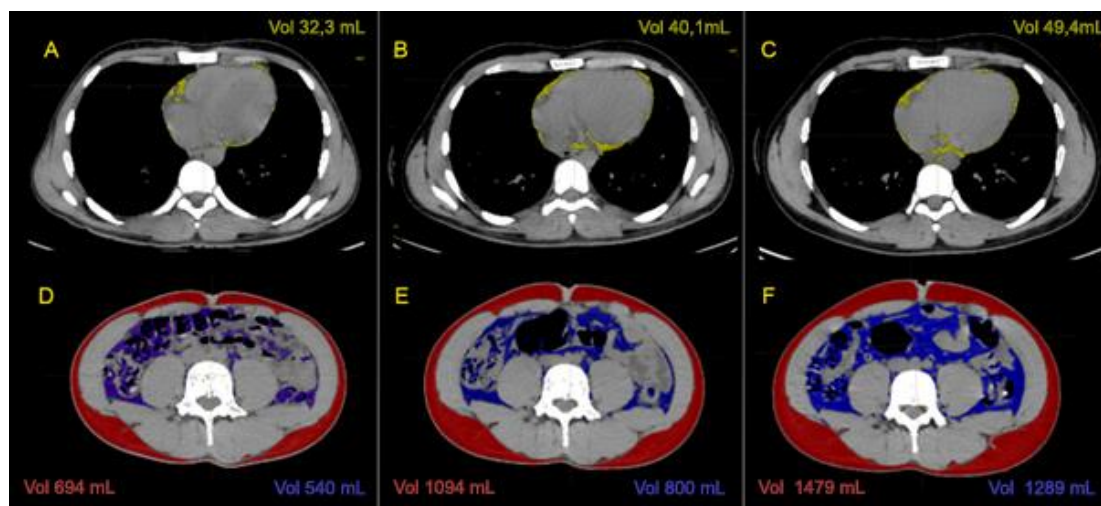
T0: antes do início da quimioterapia; T2: após o final da quimioterapia; SLG: *strain* longitudinal global; IMC: índice de massa corporal; ^a teste U de Mann Whitney; ^b teste t de *student*; p significativo < 0,05.

Fonte: dados do estudo.

Dos 28 pacientes analisados no final do tratamento, 24 (85,71%) apresentaram aumento da gordura epicárdica, com um aumento relativo em mediana de 39,38% (IC 95%: 23,35 a 65,89 $p=0,001$). A gordura visceral abdominal aumentou em 35,13% (IC 95%: 12,21 a 61,29 $p=0,005$) e o tecido subcutâneo abdominal em 27,87% (IC 95%: 8,47 a 50,16 $p=0,005$). A significância estatística intensificou-se quando comparados os índices das gorduras, especialmente da epicárdica, que apresentou um aumento mediano de 11,02 mL/m² (IC 95% 6,08 a 17,23 $p = 0,0003$). Os ganhos de gordura

nos pacientes durante o acompanhamento no estudo estão representados nas ilustrações 14 e 15.

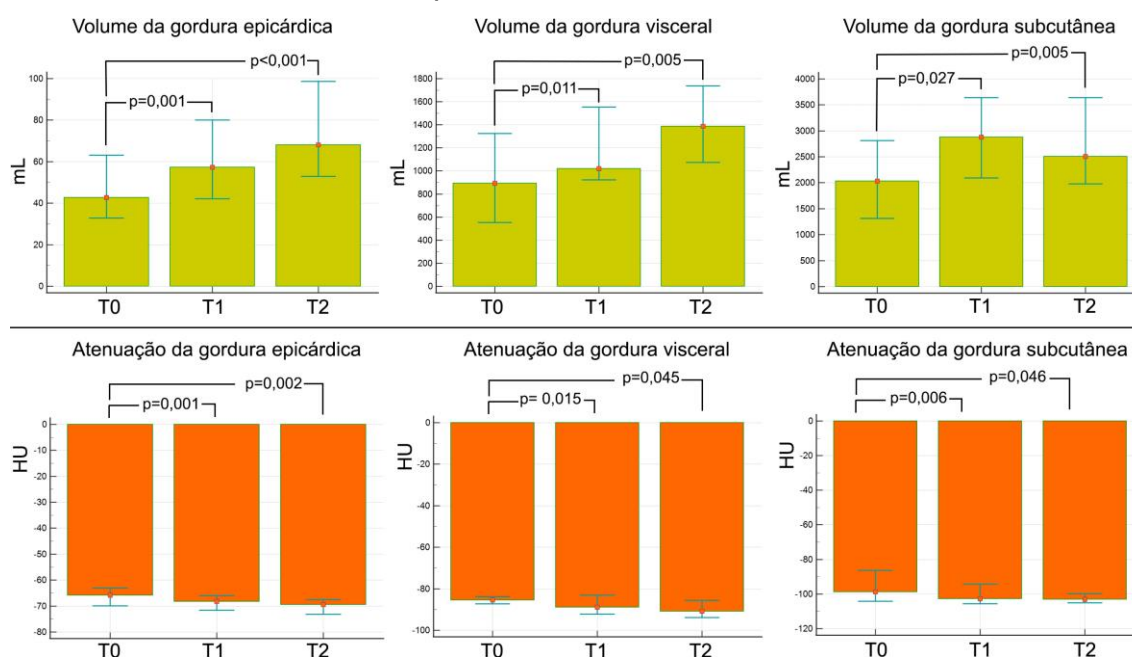
Ilustração 14 - Evolução do volume das gorduras epicárdica e subcutânea abdominal em paciente de linfoma tratado com antraciclina



Em amarelo a gordura epicárdica, em azul a gordura visceral e em vermelho a gordura subcutânea. A e D: Antes do tratamento quimioterápico; B e E: durante o tratamento quimioterápico; C e F: após o tratamento quimioterápico.

Fonte: imagem de pacientes do estudo.

Ilustração 15 - Gráficos de mediana do volume e atenuação das gorduras nos três tempos avaliados no estudo



mL: mililitros; HU: Hounsfield units; T0: antes do tratamento quimioterápico; T1: durante o tratamento quimioterápico; T2: após o final do tratamento quimioterápico; p significativo < 0,05. Teste pareado de Wilcoxon

Fonte: dados do estudo

Ao avaliarmos o comportamento da relação entre a gordura epicárdica e o tecido subcutâneo, observamos que a relação diminuiu após os pacientes iniciarem o tratamento quimioterápico (tabela 3), com comportamento semelhante ao final do tratamento (tabela 4), ambos apresentando a mesma mediana.

A tabela 5, a seguir, descreve a comparação entre as variáveis nos grupos pela presença e ausência de CTX no tempo T0.

Tabela 5 – Comparação entre os grupos sem e com CTX, antes da quimioterapia.

Variável	Sem CTX	Com CTX	P
	N=21	N=7	
Idade (anos)	33 (26 a 49,8)	49 (41 a 62)	0,089 ^a
Peso (kg)	65 (55 a 70,3)	59 (51,8 a 63,8)	0,410 ^a
Dose do antracíclico	300 (240 a 300)	300 (172,5 a 300)	0,781
IMC (kg/m ²)	22,7 (20,9 a 24,5)	21,8 (21,0 a 24,5)	0,596 ^a
Cl.Cr.(ml/min)	111,5 ± 25,3	90,7 ± 22,4	0,813 ^b
FEVE (%)	65 ± 5	62,2 ± 4,5	0,882 ^b
SGL (%)	-20,0 ± 1,8	-21,6 ± 2,3	0,071 ^b
SC (m ²)	1,72 ± 0,26	1,62 ± 0,15	0,341 ^b
Vol. G. Epicárdica (mL)	43,0 (30,0 a 73,7)	39,3 (26,1 a 109,2)	0,979 ^a
At. G. Epicárdica (HU)	-66,9 (-74,2 a -63,2)	-62,1 (-70,5 a -58,3)	0,194 ^a
Vol. G. Visceral (mL)	920,3 (461,7 a 1456,8)	808,8 (592,6 a 1671,3)	0,853 ^a
At. G. Visceral (HU)	-85,5 (-87,8 a -82,5)	-85,1 (-91,7 a -74)	0,853 ^a
Vol. G. Subcutânea (mL)	2053 (1109,6 a 3723,3)	2007 (499,7 a 3195,8)	0,614 ^a
At. G. Subcutânea (HU)	-99,6 (-105,3 a -87,0)	-86,7 (-93,3 a -75,9)	0,036^a
Índice de G. Epicárdica (ml/m ²)	26,2 (18,3 a 41,3)	27,8 (17,4 a 69,3)	0,811 ^a
Índice de G. Visceral (mL/m ²)	510,7 (256,1 a 831,1)	511,1 (348,8 a 1048,3)	0,811 ^a
Índice de G. Subcutânea (mL/m ²)	1411,6 (665,5 a 2157,0)	1264,6 (297,2 a 1830,9)	0,652 ^a
Relação gordura epicárdica e subcutânea	0,054 (0,038 a 0,085)	0,050 (0,040 a 0,080)	0,979 ^a

CTX: cardiotoxicidade; Cl.Cr.: clearance de creatinina; IMC: índice de massa corporal; SGL: strain longitudinal global; SC: superfície corporal; Vol.: volume; G.: gordura; At.: atenuação; HU: Hounsfield units; ^a teste U de Mann Whitney; ^b teste t de *student*; p significativo < 0,05.

Fonte: dados do estudo.

Como pode ser observado, na tabela acima, sete dos 28 pacientes (25%) preencheram critérios para CTX com queda relativa do SLG $\geq 15\%$ durante o acompanhamento do estudo. Não foram observadas diferenças estatísticas significativas nos grupos antes do início da quimioterapia, exceto pela maior densidade na gordura subcutânea no grupo que desenvolveu CTX.

A tabela 6, a seguir, descreve as variáveis no tempo T1 e as suas variações entre os tempos T0 e T1.

Tabela 6 - Comparação entre os grupos sem e com CTX, durante a quimioterapia.

Variável	Sem CTX n = 13	Com CTX n = 5	
Peso (kg)	70 (60,5 a 78,6)	59 (54,8 a 64,5)	0,126 ^a
IMC (kg/m ²)	27,8 ± 4,7	22,5 ± 3,2	0,473 ^b
SGL (-%)	20,1 ± 2,2	18,3 ± 2,4	0,091 ^b
FEVE (%)	64,9 ± 4,7	61,2 ± 6,6	0,117 ^b
Vol. G. Epicárdica (mL)	47 (42,4 a 79,1)	39,3 (26 a 109,2)	0,311 ^a
At. G. Epicárdica (HU)	-68,5 (-73,8 a -66)	-66,9 (-70,1 a -65,7)	0,430 ^a
Vol. G. Visceral (mL)	1026,5 (853,6 a 1744,0)	972,8 (892,1 a 1474,5)	0,799 ^a
At. G. Visceral (HU)	-89,1 (-93,3 a -82,9)	-86,6 (-93 a -80,3)	0,712 ^a
Vol. G. Subcutânea (mL)	2973 (2232 a 5126,5)	2124 (940,7 a 2537,3)	0,104 ^a
At. G. Subcutânea (HU)	-104 (-106,6 a -94,5)	-100,7 (-104,6 a -85,7)	0,292 ^a
Índice de G. Epicárdica (mL/m ²)	28,7 (26,1 a 43,2)	42,6 (21,9 a 76,4)	0,849 ^a
Índice de G. Visceral (mL/m ²)	631,4 (483,2 a 975)	628,9 (543,3 a 927,4)	0,879 ^a
Índice de G. Subcutânea (mL/m ²)	1739,1 (1269,4 a 2726,2)	1384,9 (535,9 a 1642,9)	0,195 ^a
Relação gordura epicárdica e subcutânea	0,023 (0,015 a 0,030)	0,046 (0,030 a 0,056)	0,014^a
Variações entre o tempo T0 e T1			
Variação do IMC (%)	+1,5 (-3,7 a +5,1)	+0,1 (-3,7 a +5,7)	0,956 ^b
Variação FEVE (%)	0,0 ± 9	-2 ± 7	0,626 ^b
Variação SLG (%)	-2,7 (-6,4 a +4,0)	-15,8 (-17,2 a -14,0)	0,004^a
Variação G. Epicárdica (%)	+15,5 (+5,2 a +29,7)	+36,8 (+29,5 a +60,4)	0,026^a
Variação G. Visceral (%)	+22,7 (+2,2 a +46,9)	21,6 (+16,6 a +29,3)	1,000 ^a
Variação G. Subcutânea (%)	+11,9 (+1,8 a +50,4)	+9,5 (-5,5 a +22,4)	0,506 ^a
Variação índice G. Epicárdica (mL/m ²)	4,43 (1,83 a 7,93)	17,80 (4,80 a 24,35)	0,059 ^a
Variação índice G. Visceral (mL/m ²)	106,59 (-11,51 a 170,00)	117,86 (89,24 a 146,50)	0,799 ^a
Variação índice G. Subcutânea (mL/m ²)	171,93 (46,16 a 470,53)	27,28 (-110,81 a 146,83)	0,195 ^a
Variação At. Epicárdica (%)	+4,0 (-0,3 a +6,4)	+5,7 (+3,4 a +13,1)	0,289 ^a
Variação At. Visceral (%)	+4,0 (-0,3 a +6,4)	+21,6 (+16,6 a +29,3)	0,003^a
Variação At. Subcutânea (%)	+1,7 (+0,2 a +7,5)	+12,5 (+8,9 a +26,3)	0,049^a
Relação da variação da gordura epicárdica e subcutânea	0,97 (0,817 a 1,057)	1,37 (1,06 a 1,61)	0,037^a

IMC: índice de massa corporal; SLG: strain longitudinal global; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; Vol.: volume; G.: gordura; At.: Atenuação; T0: antes do início da quimioterapia; T1: durante a quimioterapia; ^a teste U de Mann Whitney; ^b teste t de *student*; p significativo < 0,05.

Fonte: dados do estudo.

As variáveis acima, quando analisadas durante o tratamento quimioterápico, mostraram que os pacientes, com CTX, apresentaram maior relação dos volumes da

gordura epicárdica e subcutânea do que os pacientes sem CTX. Esta diferença não foi observada antes do tratamento quimioterápico (tabela 6). A relação da variação das gorduras epicárdica e subcutânea, nos pacientes com CTX, foi de 1,37 (1,06 a 1,61), mostrando, em mediana, ganho maior em 37% da gordura epicárdica do que a subcutânea; nos pacientes sem CTX, de 0,97 (0,82 a 1,06), mostrando, em mediana, um ganho de gordura epicárdica 3% menor do que a subcutânea ($p=0,037$).

A análise das variáveis no tempo T2 e a variação entre os tempos T0 e T2 estão descritas na tabela 7.

Tabela 7 - Comparação entre os grupos sem e com CTX, após o fim do tratamento quimioterápico.

Variável	Sem CTX n = 20	Com CTX n = 7	p
Peso (kg)	68,8 (56,5 a 82,5)	58 (52,4 a 63)	0,060 ^a
IMC (kg/m ²)	24,95 (21,68 a 27,88)	21,38 (19,63 a 23,39)	0,048^a
SGL (-%)	20,3 (-21,1 a -18,9)	16,0 (-18,6 a -13,7)	0,005^a
FEVE (%)	65,6 (62,0 a 68,5)	61,1 (58,0 a 65,3)	0,038^a
Vol. G. Epicárdica (mL)	67,5 (50,4 a 102,4)	85,0 (51,3 a 134,4)	0,725 ^a
At. G. Epicárdica (HU)	-70,9 ± 5,7	-70,1 ± 6,0	0,762 ^b
Vol. G. Visceral (mL)	1505,5 (984,9 a 1804,5)	1289,0 (842,7 a 1789,8)	0,646 ^a
At. G. Visceral (HU)	-91,6 (-94,0 a -84,8)	-86,7 (-93,3 a -75,9)	0,422 ^a
Vol. G. Subcutânea (mL)	3308,0 (1892,5 a 5123,0)	2269,0 (936,4 a 2909,0)	0,104 ^a
At. G. Subcutânea (HU)	-103,5 (-106,8 a -101,2)	-96,6 (-103,4 a -80,0)	0,109 ^a
Índice de G. Epicárdica (mL/m ²)	38,0 (29,3 a 65,5)	57,9 (30,8 a 86,0)	0,464 ^a
Índice de G. Visceral (mL/m ²)	900,3 (600,9 a 1015,5)	730,6 (518,2 a 1122,8)	0,570 ^a
Índice de G. Subcutânea (mL/m ²)	1848,5 (1282,0 a 2450,5)	1546,7 (608,5 a 1646,3)	0,130 ^a
Relação gordura epicárdica e subcutânea	0,024 (0,015 a 0,044)	0,039 (0,031 a 0,080)	0,019^a
Variações entre o tempo T0 e T2			
Variação do IMC (%)	+3,0 (-5,1 a +18,1)	-4,2 (-7,9 a +1,5)	0,075 ^a
Variação FEVE (%)	0,0 (-6,1 a +10,7)	-4,7 (-5,7 a +1,3)	0,353 ^a
Variação SLG (%)	+0,5 (-4,6 a +5,4)	-24,2 (-32,2 a -16,3)	<0,001^a
Variação G. Epicárdica (%)	+26,1 (+9,1 a +55,7)	+44,9 (+23,8 a +86,4)	0,180 ^a
Variação G. Visceral (%)	+39,8 (+1,1 a +166,4)	+25,0 (+0,9 a +111,2)	0,808 ^a
Variação G. Subcutânea (%)	+29,0 (-5,0 a +185,8)	+24,9 (-2,3 a 85,3)	0,685 ^a
Variação índice G. Epicárdica (mL/m ²)	7,63 (3,10 a 15,88)	14,71 (11,33 a 19,63)	0,063 ^a
Variação índice G. Visceral (mL/m ²)	137,84 (5,36 a 564,0)	127,7 (9,5 a 334,6)	0,685 ^a
Variação índice G. Subcutânea (mL/m ²)	439,75 (-98,18 a +1022,17)	100,16 (-32,84 a +303,01)	0,314 ^a
Variação At. Epicárdica (%)	+3,7 (-0,8 a +9,9)	+8,9 (+1,4 a +16,5)	0,240 ^a
Variação At. Visceral (%)	+2,5 (-9,8 a +9,5)	+1,9 (+0,4 a +3,7)	0,850 ^a

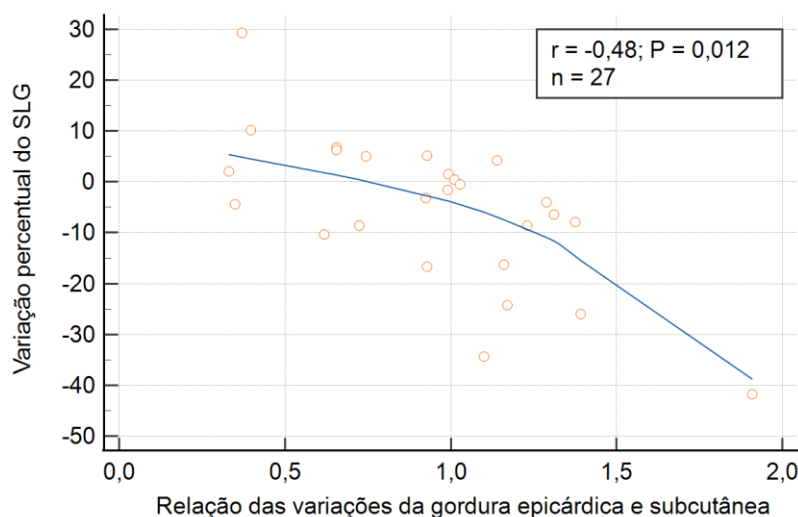
Varição At. Subcutânea (%)	+3,4 (-1,2 a +13,3)	+14,9 (+5,1 a +17,9)	0,198 ^a
Relação da variação da gordura epicárdica e subcutânea	0,93 (0,64 a 1,08)	1,17 (1,12 a 1,39)	0,006^a

IMC: índice de massa corporal; SLG: strain longitudinal global; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; Vol.: volume; G.: gordura; At.: Atenuação; T0: antes do início da quimioterapia; T1: durante a quimioterapia; ^a teste U de Mann Whitney; ^b teste t de *student*; p significativo < 0,05.

Fonte: dados do estudo.

A análise dos referidos grupos, ao final do tratamento quimioterápico, revelou que os pacientes com CTX apresentaram, em mediana, menor IMC (21,38 vs 24,95 kg/m² p = 0,048) do que os pacientes sem CTX. Entretanto, mesmo apresentando uma tendência de diminuição do peso, estes pacientes com CTX tenderam a um maior ganho na gordura epicárdica do que os pacientes sem CTX 14,71mL/m² (11,33 a 19,63) vs 7,63mL (3,10 a 15,88) p=0,063. Neste estudo, a relação das gorduras epicárdica e subcutânea, no tempo T2, continuou mostrando diferença estatística entre os grupos. A relação das variações destas gorduras apresentou a maior significância estatística (0,93 vs 1,17 p=0,006) entre os grupos sem e com CTX, neste estudo.

Ilustração 16 - Correlação entre a relação das variações da gordura epicárdica e subcutânea com o SLG ao final do tratamento quimioterápico



r calculado pelo índice de correlação de Spearman; SLG: *strain* longitudinal global. p significativo < 0,05.

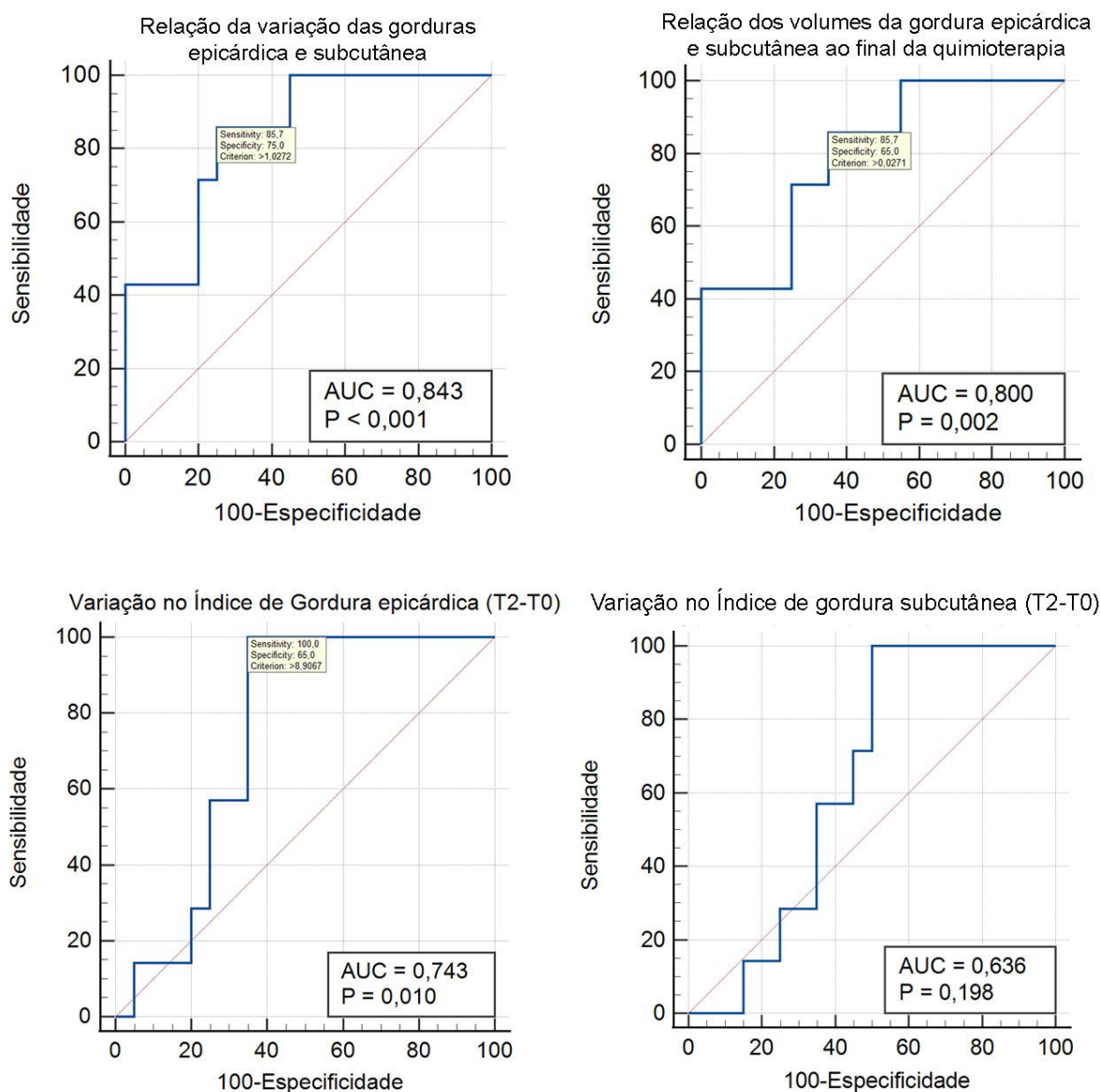
Fonte: dados do estudo

Em seguida, a análise da relação das variações das gorduras epicárdicas e subcutânea mostrou uma correlação negativa quando comparada com a variação

percentual do SLG, avaliada no tempo T2, ($R=-0,48$ P 0,012). O resultado pode ser visualizado na ilustração 16, acima.

Posteriormente realizou-se a análise, em curva ROC, das variáveis de maior interesse para a predição de CTX. Esta análise mostrou que a melhor variável para prever este evento, neste estudo, foi a relação das variações das gorduras epicárdica e subcutânea, com uma $AUC = 0,843$, $p < 0,001$. A curva sugere ainda que um ganho proporcional da gordura epicárdica, em relação a subcutânea maior do que 2,7%, tem uma sensibilidade de 85,7% e uma especificidade de 75% para a predição de CTX, como pode ser visto na ilustração 17.

Ilustração 17 - Curvas ROC para predição do evento CTX



AUC: área abaixo da curva; T2: ao final do tratamento quimioterápico; T0: antes do início do tratamento quimioterápico; método: De Long et al.; p significativo < 0,05.

Fonte: dados do estudo

6 DISCUSSÃO

No presente estudo, observou-se que os pacientes com linfoma submetidos a quimioterapia por antraciclinas apresentaram aumento significativo do volume das gorduras e diminuição da atenuação delas, embora não tenham apresentado ganho significativo de peso. Adicionalmente, observou-se que os pacientes que apresentaram critério ecocardiográfico de CTX pelo SLG apresentaram proporcionalmente maior ganho de gordura epicárdica que subcutânea.

Como estudos consagrados na literatura tem demonstrado, o linfoma é uma neoplasia maligna do tecido linfático que apresenta uma discreta maior incidência em homens do que em mulheres (SIEGEL *et al.*, 2022; SUNG *et al.*, 2021). No entanto, apesar desta constatação, no presente estudo pudemos observar um discreto aumento de casos no sexo feminino.

Já no que diz respeito ao impacto do peso e do IMC, no tratamento e sobrevida de pacientes com linfoma, a relevância de tais fatores continua controversa (DALLY *et al.*, 2022; HONG *et al.*, 2014).

Chihara *et al.*, em recente estudo, ao avaliar 4009 pacientes de linfoma, incluídos no *SPORE Molecular Epidemiology Resource*, entre 2002–2015, constatarem uma sobrevida significativamente menor em pacientes com linfoma folicular e IMC > 30 kg/m², anterior ao diagnóstico da neoplasia (razão de risco 3,02 IC 95%: 1,43 a 6,41, p = 0,004) e também naqueles que apresentaram aumento do IMC ≥ 5%, em relação ao inicial, em acompanhamento de até três anos (razão de risco: 3,53, IC 95%: 1,22 a 10,2, p = 0,020) (CHIHARA *et al.*, 2021). No presente estudo, quatro pacientes apresentavam IMC > 30 kg/m², embora a mediana do IMC tenha sido de 22,46 kg/m² (20,95 a 24,59) e não tenha variado significativamente durante o tempo de acompanhamento do estudo. Não obstante tais dados, foi observado significativo aumento no volume das gorduras avaliadas.

Estudos com a avaliação de gordura em pacientes de linfoma são escassos na literatura. Coorte retrospectivo com veteranos americanos, com linfoma B de células difusas, demonstrou um aumento na área da gordura do tecido subcutâneo em 6,5% (IC 95%: 2,6% a 10,5%) durante o tratamento e de 21,4% (IC 95%: 15,7% a 27,2%), após 24 meses do tratamento. O mesmo estudo demonstrou semelhante ganho na área de gordura visceral: 4,5% (IC 95%: -0,9% a 9,9%) durante o tratamento e de 21,6% (IC 95%: 14,8% a 28,4%), após 24 meses do tratamento (XIAO *et al.*, 2016).

No presente estudo observou-se maiores ganhos de gordura visceral e tecido subcutâneo visceral bem como da gordura epicárdica. Esta diferença pode ser justificada pelo diferente perfil de pacientes incluídos no estudo americano, constituído, em sua maioria, por homens (96,8%), com idade média superior daquela encontrada em nosso estudo (63,4 vs 35 anos). Além disso, o trabalho americano utilizou como método a medição da gordura pela área, enquanto o presente estudo utilizou o método volumétrico.

Na literatura não observamos estudos anteriores avaliando a gordura epicárdica em pacientes com linfoma. Porém, quatro pesquisas, referentes a câncer de mama, foram publicadas recentemente, avaliando a gordura epicárdica. Três delas avaliaram a possível relação com CTX (KWON *et al.*, 2022; LI *et al.*, 2022; MONTI *et al.*, 2021; WANG *et al.*, 2022). Similarmente ao nosso estudo, Li *et al.*, observaram, em pacientes com câncer de mama, tratadas com trastuzumabe, um aumento maior do volume da gordura epicárdica em pacientes com CTX do que aqueles que não apresentaram CTX ($21,2 \pm 6,3$ vs $11,7 \pm 10,5$ mL, $p < 0,001$) (LI *et al.*, 2022). Além disso, este estudo apresentou uma correlação negativa entre o ganho de volume da gordura epicárdica com a variação percentual da FEVE ($r = -0,70$ $p < 0,001$) e uma curva ROC do ganho de gordura epicárdica para prever CTX com $AUC = 0,79$ $p < 0,001$ (LI *et al.*, 2022). No presente estudo, ao avaliarmos o ganho no índice de gordura epicárdica entre os tempos T0 e T2, observamos uma curva ROC semelhante com $AUC = 0,743$ $p = 0,010$ para predição de CTX. No entanto, o presente estudo não conseguiu observar correlação entre a variação da gordura epicárdica e a queda da função pelo SLG. Tais diferenças podem ser explicadas devido ao menor número de pacientes avaliados no nosso estudo ($n = 28$ vs $n = 185$ no estudo de LI *et al.*, 2022).

Entretanto, Kwon *et al.*, em trabalho apresentado no congresso da Sociedade Europeia de Cardiologia (ESC) em 2022, observaram um aumento mais significativo do índice de gordura epicárdica em pacientes que usaram antraciclinas, quando comparado com o grupo que não fez uso. Diferentemente do presente estudo, Kwon *et al.*, observaram um ganho discretamente maior no índice de gordura epicárdica dos pacientes que não apresentaram CTX em análise multivariada com $p = 0,044$ (KWON *et al.*, 2022). Além disso observou-se também uma diminuição na atenuação das gorduras após o tratamento quimioterápico. No entanto, esses dados não tiveram correlação com a queda da função ventricular.

Vandercruys *et al.*, em estudo no qual acompanhou pacientes tratados por antracíclicos, com dose < 250mg/m², por uma mediana de 13,3 anos, pareados por grupo controle, observaram alterações cardíacas subclínicas em 30% dos pacientes (VANDECRUYS *et al.*, 2012). Oikonomou *et al.*, em recente metanálise, observaram que a incidência de CTX variou de 9,3% a 43,8% (incidência agrupada de 21%) entre diferentes estudos, com diferentes pontos de corte para a mudança relativa do SLG. Esta metanálise permitiu observar que os diversos estudos avaliaram o melhor ponto de corte para definição de CTX em curva ROC que variou numa queda de 2,3% a 15,9% (mediana 13,7%) (OIKONOMOU *et al.*, 2019). A incidência de CTX subclínica, no presente estudo, foi de 7 pacientes (25%) e está de acordo com a incidência reportada na literatura.

Em nosso estudo observamos ainda um ganho percentual maior da gordura epicárdica, em relação ao tecido subcutâneo abdominal, naqueles pacientes que apresentaram CTX, com boa significância estatística. Esta relação apresentou correlação negativa com a variação do SLG e boa AUC em curva ROC para predizer CTX. Com estes achados levanta-se a hipótese que a interação entre as gorduras corporais pode estar estreitamente relacionada ao desenvolvimento de CTX.

Em relação aos dados obtidos neste estudo, temos a clareza de que eles precisam ser interpretados de forma cautelosa, levando-se em consideração o número relativamente reduzido de pacientes incluídos. Outra limitação do estudo foi a não comparação com grupo controle. Mesmo assim, as avaliações de mudança das gorduras, entre os tempos T0 e T2, possibilitaram comparações dos parâmetros em 96,4% dos pacientes, diminuindo, desta forma, possíveis fatores de confundimento. Contudo, é importante que sejam realizados novos estudos para que as hipóteses, aqui levantadas, possam ser avaliadas em um universo maior.

7 CONCLUSÃO

Em pacientes com linfoma, este estudo observou aumento significativo no volume das gorduras epicárdica, visceral abdominal e subcutânea, durante e após o final do tratamento quimioterápico. Paralelamente, houve uma diminuição na atenuação das gorduras durante e após final da quimioterapia. Quanto ao grupo de pacientes do sexo feminino, este apresentou menor atenuação das gorduras visceral e subcutânea. Ao final do tratamento quimioterápico, os pacientes classificados com CTX subclínica, apresentaram maiores relações dos volumes das gorduras epicárdica e subcutânea, e das variações das gorduras epicárdica e subcutânea, bem como tendência a um maior aumento no índice de gordura epicárdica.

REFERÊNCIAS

ABIKHZER, G. *et al.* [18F]FDG-PET CT for the evaluation of native valve endocarditis. **Journal of nuclear cardiology : official publication of the American Society of Nuclear Cardiology**, 1 fev. 2022. v. 29, n. 1, p. 158–165. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32180137/>>. Acesso em: 3 jan. 2023.

ACEVEDO, F. *et al.* Obesity is associated with early recurrence on breast cancer patients that achieved pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy. **Scientific Reports**, 1 dez. 2022. v. 12, n. 1.

AITKEN, M. *et al.* Diagnostic Accuracy of Cardiac MRI versus FDG PET for Cardiac Sarcoidosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Radiology**, 1 set. 2022. v. 304, n. 3, p. 566–579. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35579526/>>. Acesso em: 3 jan. 2023.

ALEMAN, B. M. P. *et al.* Cardiovascular disease after cancer therapy. **European Journal of Cancer Supplements**, jun. 2014. v. 12, n. 1, p. 18–28.

ALEXANDRE, J. *et al.* Cardiovascular toxicity related to cancer treatment: A pragmatic approach to the american and european cardio-oncology guidelines. **Journal of the American Heart Association**, 2020. v. 9, n. 18.

ALPERT, M. A.; HASHIMI, M. W. Obesity and the Heart. **The American Journal of the Medical Sciences**, ago. 1993. v. 306, n. 2, p. 117–123.

ARMENIAN, S. H. *et al.* Prevention and Monitoring of Cardiac Dysfunction in Survivors of Adult Cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. **Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology**, 10 mar. 2017. v. 35, n. 8, p. 893–911. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27918725/>>. Acesso em: 3 jan. 2023.

ARNON-SHELEG, E.; ISRAEL, O.; KEIDAR, Z. PET/CT Imaging in Soft Tissue Infection and Inflammation-An Update. **Seminars in nuclear medicine**, 1 jan. 2020. v. 50, n. 1, p. 35–49. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31843060/>>. Acesso em: 3 jan. 2023.

ARPE, M.-L. H. *et al.* The association between glucocorticoid therapy and BMI z-score changes in children with acute lymphoblastic leukemia. **Supportive Care in Cancer**, 17 dez. 2015. v. 23, n. 12, p. 3573–3580.

ARSHI, B. *et al.* Epicardial Fat Volume, Cardiac Function, and Incident Heart Failure: The Rotterdam Study. **Journal of the American Heart Association**, 3 jan. 2023. v. 12, n. 1, p. e026197. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36565186>>. Acesso em: 3 jan. 2023.

BARRINGTON, S. F. *et al.* Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. **Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology**, 20 set. 2014. v. 32, n. 27, p. 3048–3058.

Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25113771/>>. Acesso em: 3 jan. 2023.

BERG, M. M. G. A. VAN DEN *et al.* Weight change during chemotherapy in breast cancer patients: a meta-analysis. **BMC Cancer**, 12 dez. 2017. v. 17, n. 1, p. 259. Disponível em: <<http://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12885-017-3242-4>>.

BERTASO, A. G. *et al.* Epicardial Fat: Definition, Measurements and Systematic Review of Main Outcomes. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, 2013. Disponível em: <<http://www.gnresearch.org/doi/10.5935/abc.20130138>>. Acesso em: 16 jan. 2023.

BLESSBERGER, H.; BINDER, T. Two dimensional speckle tracking echocardiography: clinical applications. **Heart (British Cardiac Society)**, dez. 2010. v. 96, n. 24, p. 2032–2040. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21088126/>>. Acesso em: 9 jan. 2023.

BRAY, F. *et al.* The ever-increasing importance of cancer as a leading cause of premature death worldwide. **Cancer**, 15 ago. 2021. v. 127, n. 16, p. 3029–3030. . Acesso em: 3 jan. 2023.

CESARI, M.; PAHOR, M.; INCALZI, R. A. REVIEW: Plasminogen Activator Inhibitor-1 (PAI-1): A Key Factor Linking Fibrinolysis and Age-Related Subclinical and Clinical Conditions. **Cardiovascular Therapeutics**, out. 2010. v. 28, n. 5, p. e72–e91.

CHANG, H. M. *et al.* Cardiovascular Complications of Cancer Therapy: Best Practices in Diagnosis, Prevention, and Management: Part 1. **Journal of the American College of Cardiology**, 14 nov. 2017. v. 70, n. 20, p. 2536–2551. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29145954/>>. Acesso em: 3 jan. 2023.

CHESON, Bruce D. *et al.* Recommendations for Initial Evaluation, Staging, and Response Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma: The Lugano Classification. **Journal of Clinical Oncology**, 20 set. 2014. v. 32, n. 27, p. 3059–3067.

CHIHARA, D. *et al.* Body mass index and survival of patients with lymphoma. **Leukemia & lymphoma**, 2021. v. 62, n. 11, p. 2671. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34142371/>>. Acesso em: 17 jan. 2023.

CRISTO RODRÍGUEZ PÉREZ, M. DEL *et al.* Resistin as a risk factor for all-cause (and cardiovascular) death in the general population. **Scientific Reports**, 15 nov. 2022. v. 12, n. 1, p. 19627.

CURIGLIANO, G. *et al.* Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations. **Annals of Oncology**, 1 fev. 2020. v. 31, n. 2, p. 171–190.

CURIGLIANO, Giuseppe *et al.* Cardiotoxicity of anticancer treatments: Epidemiology, detection, and management. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, jul. 2016. v. 66, n. 4, p. 309–325.

DALLY, N. *et al.* The Impact of BMI on the Outcome of Lymphoma Treatment. **Blood**, 15 nov. 2022. v. 140, n. Supplement 1, p. 12042–12042. Disponível em: <https://ashpublications.org/blood/article/140/Supplement_1/12042/489499/The-Impact-of-BMI-on-the-Outcome-of-Lymphoma>. Acesso em: 17 jan. 2023.

DOURADO, M. L. C. *et al.* Chemotherapy-induced Cardiac¹⁸F-FDG Uptake in Patients with Lymphoma: An Early Metabolic Index of Cardiotoxicity? **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, 2022. v. 118, n. 6, p. 1049–1058. . Acesso em: 3 jan. 2023.

DOVGANYCH, N. V. *et al.* CARDIOTOXICITY IN BREAST CANCER PATIENTS: RELATIONSHIP OF HS-TROPONIN T CHANGES AND HEART FUNCTION IN CANCER TREATMENT. **Problemy radiatsiinoi medytsyny ta radiobiologii**, 1 dez. 2022. v. 27, p. 440–454. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36582108/>>. Acesso em: 3 jan. 2023.

DUNET, V. *et al.* Thoracic fat volume is independently associated with coronary vasomotion. **European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging**, 1 fev. 2016. v. 43, n. 2, p. 280–287. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007/s00259-015-3160-0>>. Acesso em: 16 jan. 2023.

ELSANHOURY, A. *et al.* Epicardial Fat Expansion in Diabetic and Obese Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction-A Specific HFpEF Phenotype. **Frontiers in cardiovascular medicine**, 17 set. 2021. v. 8. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34604353/>>. Acesso em: 5 jan. 2023.

ESPOSITO, K. *et al.* Metabolic syndrome and risk of cancer: A systematic review and meta-analysis. **Diabetes Care**, nov. 2012. v. 35, n. 11, p. 2402–2411.

FAN, W. *et al.* Human epicardial adipose tissue inflammation correlates with coronary artery disease. **Cytokine**, fev. 2023. v. 162, p. 156119.

FANG, H. *et al.* How to best assess abdominal obesity. **Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care**, set. 2018. v. 21, n. 5, p. 360–365.

FAULKNER, J. L.; BELIN DE CHANTEMÈLE, E. J. Leptin and Aldosterone. [S.l.]: [s.n.], 2019, p. 265–284.

FELKER, G. M. *et al.* Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. **The New England journal of medicine**, 13 abr. 2000. v. 342, n. 15, p. 1077–1084. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10760308/>>. Acesso em: 3 jan. 2023.

FORTNER, R. T. *et al.* Obesity and Breast Cancer. **Recent Results in Cancer Research**. [S.l.]: Springer New York LLC, 2016, V. 208, p. 43–65.

FOX, C. S. *et al.* Abdominal Visceral and Subcutaneous Adipose Tissue Compartments. **Circulation**, 3 jul. 2007. v. 116, n. 1, p. 39–48. Disponível em: <<https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.675355>>. Acesso em: 16 jan. 2023.

FREUER, D. *et al.* Body Fat Distribution and Risk of Breast, Endometrial, and Ovarian Cancer: A Two-Sample Mendelian Randomization Study. **Cancers**, 9 out. 2021. v. 13, n. 20, p. 5053.

FUNG, T. T. *et al.* Low-Carbohydrate Diets, Dietary Approaches to Stop Hypertension-Style Diets, and the Risk of Postmenopausal Breast Cancer. **American Journal of Epidemiology**, 15 set. 2011. v. 174, n. 6, p. 652–660.

GADÉA, E. *et al.* Importance of metabolic changes induced by chemotherapy on prognosis of early-stage breast cancer patients: a review of potential mechanisms. **Obesity Reviews**, abr. 2012. v. 13, n. 4, p. 368–380. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1467-789X.2011.00957.x>>.

GAETA, M. *et al.* Is epicardial fat depot associated with atrial fibrillation? A systematic review and meta-analysis. **Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology: journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology**, 1 maio. 2017. v. 19, n. 5, p. 747–752. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28087595/>>. Acesso em: 5 jan. 2023.

GIZA, D. E. *et al.* Cancer as a Risk Factor for Cardiovascular Disease. **Current Oncology Reports**, 18 jun. 2017. v. 19, n. 6, p. 39. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/s11912-017-0601-x>>.

GRUZDEVA, O. *et al.* Localization of fat depots and cardiovascular risk. **Lipids in Health and Disease**, 15 set. 2018. v. 17, n. 1. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30313891/>>. Acesso em: 5 jan. 2023.

GÜNDOĞAN, C. *et al.* Findings of congestive heart failure associated with sunitinib cardiotoxicity in 18F-FDG PET/CT. **Revista española de medicina nuclear e imagen molecular**, maio. 2022. v. 41, n. 3, p. 197–198. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35577497>>. Acesso em: 3 jan. 2023.

HAJI, K. *et al.* Incremental Value of Global Longitudinal Strain in the Long-Term Prediction of Heart Failure among Patients with Coronary Artery Disease. **Journal of the American Society of Echocardiography**, fev. 2022. v. 35, n. 2, p. 187–195.

HAJJAR, L. A. *et al.* Brazilian cardio-oncology guideline-2020. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, 1 nov. 2020. v. 115, n. 5, p. 1006–1043.

HAN, W. *et al.* Role of Adiponectin in Cardiovascular Diseases Related to Glucose and Lipid Metabolism Disorders. 2022. Disponível em: <<https://doi.org/10.3390/ijms232415627>>. Acesso em: 9 jan. 2023.

HANNEMAN, K. *et al.* Initial Experience With Simultaneous 18F-FDG PET/MRI in the Evaluation of Cardiac Sarcoidosis and Myocarditis. **Clinical nuclear medicine**, 2017. v. 42, n. 7, p. e328–e334. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28418949/>>. Acesso em: 3 jan. 2023.

HAO, E. *et al.* Cannabidiol protects against doxorubicin-induced cardiomyopathy by modulating mitochondrial function and biogenesis. **Molecular Medicine**, 6 jan. 2015. v. 21, p. 38–45.

HERRMANN, Joerg *et al.* Evaluation and management of patients with heart disease and cancer: cardio-oncology. **Mayo Clinic proceedings**, 2014. v. 89, n. 9, p. 1287–1306. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25192616/>>. Acesso em: 3 jan. 2023.

HONG, F. *et al.* The role of body mass index in survival outcome for lymphoma patients: US intergroup experience. **Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology**, mar. 2014. v. 25, n. 3, p. 669–674. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24567515/>>. Acesso em: 17 jan. 2023.

HU, Yewen *et al.* Antiresistin Neutralizing Antibody Alleviates Doxorubicin-Induced Cardiac Injury in Mice. **Disease Markers**, 13 dez. 2022. v. 2022, p. 1–8.

KIM, D.-S.; SCHERER, P. E. Obesity, Diabetes, and Increased Cancer Progression. **Diabetes & Metabolism Journal**, 30 nov. 2021. v. 45, n. 6, p. 799–812. Disponível em: <<http://e-dmj.org/journal/view.php?doi=10.4093/dmj.2021.0077>>.

KIM, J. *et al.* Association between FDG uptake in the right ventricular myocardium and cancer therapy-induced cardiotoxicity. **Journal of Nuclear Cardiology**, 4 dez. 2020. v. 27, n. 6, p. 2154–2163.

KIM, M. S.; CHOI, Y.-J.; LEE, Y. H. Visceral fat measured by computed tomography and the risk of breast cancer. **Translational Cancer Research**, set. 2019. v. 8, n. 5, p. 1939–1949. Disponível em: <<http://tcr.amegroups.com/article/view/31892/22644>>.

KOBAYASHI, J.; MABUCHI, H. Lipoprotein lipase and atherosclerosis. **Annals of Clinical Biochemistry: International Journal of Laboratory Medicine**, 20 nov. 2015. v. 52, n. 6, p. 632–637.

KWON, S. S. *et al.* Increased EAT volume after anthracycline chemotherapy is associated with a low risk of cardiotoxicity in breast cancer. **Breast Cancer Research and Treatment**, 31 nov. 2022. v. 196, n. 1, p. 111–119.

LEE, Y.-H. *et al.* Reproducibility and Repeatability of Computer Tomography-based Measurement of Abdominal Subcutaneous and Visceral Adipose Tissues. **Scientific Reports**, 10 jan. 2017. v. 7, n. 1, p. 40389.

LEMANOWICZ, A. *et al.* Chest adipose tissue distribution in patients with morbid obesity. **Polish Journal of Radiology**, 2018. v. 83, p. 68–75. Disponível em: <<http://www.polradiol.com>>. Acesso em: 16 jan. 2023.

LEWANDOWSKA, A. *et al.* Environmental risk factors for cancer – review paper. **Annals of Agricultural and Environmental Medicine**, 22 mar. 2019. v. 26, n. 1, p. 1–7. Disponível em: <<http://www.journalssystem.com/aaem/Environmental-risk-factors-for-cancer-review-paper,94299,0,2.html>>.

LEWIS, W. D.; LILLY, S.; JONES, K. L. Lymphoma: Diagnosis and Treatment. **American family physician**, 1 jan. 2020. v. 101, n. 1, p. 34–41.

LI, W. *et al.* Changes in epicardial adipose tissue among women treated with trastuzumab for breast cancer. **International Journal of Cardiology**, 1 fev. 2022. v. 348, p. 163–168. . Acesso em: 10 dez. 2022.

LYON, Alexander R. *et al.* 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). **European heart journal**, 1 nov. 2022. v. 43, n. 41, p. 4229–4361.

MATSUZAWA, Y. The role of fat topology in the risk of disease. **International Journal of Obesity**, 12 dez. 2008. v. 32, n. S7, p. S83–S92.

MAUAD, F. M. *et al.* Reproducibility of abdominal fat assessment by ultrasound and computed tomography. **Radiologia Brasileira**, jun. 2017. v. 50, n. 3, p. 141–147.

MELO, Marcelo Dantas Tavares De *et al.* Posicionamento Brasileiro sobre o Uso da Multimodalidade de Imagens na Cardio-Oncologia – 2021. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, 27 set. 2021.

MONTI, C. B. *et al.* Potential role of epicardial adipose tissue as a biomarker of anthracycline cardiotoxicity. **Insights into imaging**, 6 nov. 2021. v. 12, n. 1, p. 161. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34741673>>. Acesso em: 10 dez. 2022.

National Comprehensive Cancer Network. NCCN guidelines & clinical resources. **Hodgkin lymphoma guideline**, 2022a. Disponível em: <https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hodgkins.pdf>. Acesso em: 3 jan. 2023.

National Comprehensive Cancer Network. NCCN guidelines & clinical resources. **T-cell lymphoma**, 2022b. Disponível em: <https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/t-cell.pdf>. Acesso em: 3 jan. 2023.

National Comprehensive Cancer Network. NCCN guidelines & clinical resources. **B-cell lymphomas guideline**, 2022c. Disponível em: <https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf>. Acesso em: 3 jan. 2023.

NIH. National Institutes of Health, National Cancer Institute. Surveillance, epidemiology, and end results program. **Cancer Facts**, 3 jan. 2023. Disponível em: <<https://seer.cancer.gov/statfacts/>>. Acesso em: 2 jan. 2023.

OHASHI, K. *et al.* Adiponectin replenishment ameliorates obesity-related hypertension. **Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)**, jun. 2006. v. 47, n. 6, p. 1108–1116. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16651465/>>. Acesso em: 9 jan. 2023.

OIKONOMOU, E. K. *et al.* Assessment of Prognostic Value of Left Ventricular Global Longitudinal Strain for Early Prediction of Chemotherapy-Induced Cardiotoxicity. **JAMA Cardiology**, 1 out. 2019. v. 4, n. 10, p. 1007.

PANDEY, A. *et al.* Association Between Regional Adipose Tissue Distribution and Risk of Heart Failure Among Blacks. **Circulation. Heart failure**, 1 nov. 2018. v. 11, n. 11, p. e005629. Disponível em: <<https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.118.005629>>. Acesso em: 8 jan. 2023.

PARK, J. *et al.* Obesity and cancer—mechanisms underlying tumour progression and recurrence. **Nature Reviews Endocrinology**, 17 ago. 2014. v. 10, n. 8, p. 455–465. Disponível em: <<http://www.nature.com/articles/nrendo.2014.94>>.

PARK, M. J. *et al.* Assessment of Epicardial Fat Volume With Threshold-Based 3-Dimensional Segmentation in CT: Comparison With the 2-Dimensional Short Axis-Based Method. **Korean Circulation Journal**, 26 jul. 2010. v. 40, n. 7, p. 328–333. Disponível em: <<https://synapse.koreamed.org/articles/1016574>>. Acesso em: 16 jan. 2023.

PAYNE, D. L.; NOHRIA, A. Prevention of Chemotherapy Induced Cardiomyopathy. **Current heart failure reports**, 1 out. 2017. v. 14, n. 5, p. 398–403. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28779279/>>. Acesso em: 3 jan. 2023.

PIERELLI, G. *et al.* Uncoupling Protein 2: A Key Player and a Potential Therapeutic Target in Vascular Diseases. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, 2017. v. 2017, p. 1–11. Disponível em: <<https://www.hindawi.com/journals/omcl/2017/7348372/>>.

PLANA, J. C. *et al.* Multi-Modality Imaging in the Assessment of Cardiovascular Toxicity in the Cancer Patient. **JACC: Cardiovascular Imaging**, 1 ago. 2018. v. 11, n. 8, p. 1173–1186. Disponível em: <<https://research-information.bris.ac.uk/en/publications/multi-modality-imaging-in-the-assessment-of-cardiovascular-toxici>>. Acesso em: 3 jan. 2023.

SAHA, G. B. **Basics of PET imaging: physics, chemistry, and regulations**. New York: Springer Science & Business Media, 2010.

SANTOS, M. De O. Estimativa 2018: Incidência de Câncer no Brasil. **Revista Brasileira de Cancerologia**, 30 mar. 2018. v. 64, n. 1, p. 119–120.

SAROCCHI, M. *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**, 25 out. 2018. v. 16, n. 1, p. 295. Disponível em: <[pmc/articles/PMC6202821/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/302821/)>. Acesso em: 19 jan. 2023.

SEIFFERT, A. P. *et al.* An image processing tool for the detection of anthracycline-induced cardiotoxicity by evaluating the myocardial metabolic activity in [18F]FDG PET/CT. **International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery**, 1 fev. 2022. v. 17, n. 2, p. 373–383. . Acesso em: 3 jan. 2023.

SENGUPTA, P. P. *et al.* Left Ventricular Form and Function Revisited: Applied Translational Science to Cardiovascular Ultrasound Imaging. **Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography**, maio. 2007. v. 20, n. 5, p. 539. Disponível em: <[pmc/articles/PMC1951787/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1787/)>. Acesso em: 9 jan. 2023.

SIEGEL, R. *et al.* Cancer treatment and survivorship statistics, 2012. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, 1 jul. 2012. v. 62, n. 4, p. 220–241. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.3322/caac.21149>>. Acesso em: 12 jan. 2023.

SIEGEL, R. L. *et al.* Cancer statistics, 2022. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, 12 jan. 2022. v. 72, n. 1, p. 7–33. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/caac.21708>>.

SILVEIRA, E. A. *et al.* Visceral obesity and incident cancer and cardiovascular disease: An integrative review of the epidemiological evidence. **Obesity Reviews**, 21 jan. 2021. v. 22, n. 1.

SIMONE, R. DE *et al.* The mitochondrial uncoupling protein-2 is a master regulator of both M1 and M2 microglial responses. **Journal of Neurochemistry**, 1 out. 2015. v. 135, n. 1, p. 147–156. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jnc.13244>>. Acesso em: 5 jan. 2023.

SONG, C. *et al.* Causal Effect of Plasminogen Activator Inhibitor Type 1 on Coronary Heart Disease. **Journal of the American Heart Association**, 6 nov. 2017. v. 6, n. 6.

STANZIONE, R. *et al.* Uncoupling Protein 2 as a Pathogenic Determinant and Therapeutic Target in Cardiovascular and Metabolic Diseases. **Current neuropharmacology**, 3 maio. 2022. v. 20, n. 4, p. 662–674. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33882809/>>. Acesso em: 5 jan. 2023.

ST-PIERRE, J. *et al.* Contribution of abdominal obesity and hypertriglyceridemia to impaired fasting glucose and coronary artery disease. **American Journal of Cardiology**, 1 jul. 2002. v. 90, n. 1, p. 15–18. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12088772/>>. Acesso em: 5 jan. 2023.

SUNG, H. *et al.* Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, 4 maio. 2021. v. 71, n. 3, p. 209–249.

SUTHAR, P. P.; SINGH, J. S.; GUPTA, K. 18F-FDG PET/CT Imaging Features of Cardiac Arrhythmia in a Patient Treated with Panitumumab. **Journal of nuclear medicine technology**, 1 dez. 2021. v. 49, n. 4, p. 360–361. . Acesso em: 3 jan. 2023.

SWERDLOW, S. H. *et al.* The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. **Blood**, 19 maio. 2016. v. 127, n. 20, p. 2375–2390. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26980727/>>. Acesso em: 2 jan. 2023.

TAN, C. *et al.* Daunomycin, an antitumor antibiotic, in the treatment of neoplastic disease. Clinical evaluation with special reference to childhood leukemia. **Cancer**, 1967. v. 20, n. 3, p. 333–353.

TATEISHI, U.; TSUCHIYA, J.; YOKOYAMA, K. Large vessel vasculitis: imaging standards of 18F-FDG PET/CT. **Japanese journal of radiology**, 1 mar. 2021. v. 39, n. 3, p. 225–232. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33106969/>>. Acesso em: 3 jan. 2023.

TIAN, X. Y. *et al.* Uncoupling Protein 2 in Cardiovascular Health and Disease. **Frontiers in Physiology**, 2 ago. 2018. v. 9, n. AUG, p. 1060. Disponível em: </pmc/articles/PMC6082951/>. Acesso em: 5 jan. 2023.

VANDECRUYS, E. *et al.* Late cardiotoxicity after low dose of anthracycline therapy for acute lymphoblastic leukemia in childhood. **Journal of Cancer Survivorship**, mar. 2012. v. 6, n. 1, p. 95. Disponível em: </pmc/articles/PMC3279635/>. Acesso em: 18 jan. 2023.

VEJPONGSA, P.; YEH, E. T. H. Prevention of anthracycline-induced cardiotoxicity: challenges and opportunities. **Journal of the American College of Cardiology**, 2 set. 2014. v. 64, n. 9, p. 938–945. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25169180/>. Acesso em: 3 jan. 2023.

VILLASANTE FRICKE, A. C.; IACOBELLIS, G. Epicardial Adipose Tissue: Clinical Biomarker of Cardio-Metabolic Risk. **International Journal of Molecular Sciences**, 28 nov. 2019. v. 20, n. 23, p. 5989. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/20/23/5989>.

WADSAK, W.; MITTERHAUSER, M. Basics and principles of radiopharmaceuticals for PET/CT. **European Journal of Radiology**, mar. 2010. v. 73, n. 3, p. 461–469. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0720048X09006913>.

WANG, Jiaxi *et al.* PAI-1 Polymorphisms Have Significant Associations With Cancer Risk, Especially Feminine Cancer. **Technology in Cancer Research & Treatment**, 1 jan. 2021. v. 20, p. 153303382110378.

WANG, Xiaowen *et al.* Risk of Heart Failure between Different Metabolic States of Health and Weight: A Meta-Analysis of Cohort Studies. **Nutrients**, 1 dez. 2022. v. 14, n. 24.

WANG, Xiaoxia *et al.* Chemotherapy-associated steatohepatitis was concomitant with epicardial adipose tissue volume increasing in breast cancer patients who received neoadjuvant chemotherapy. **European radiology**, 1 jul. 2022. v. 32, n. 7, p. 4898–4908. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35394181/>. Acesso em: 18 jan. 2023.

WEI, W. Y. *et al.* Pioglitazone Alleviates Cardiac Fibrosis and Inhibits Endothelial to Mesenchymal Transition Induced by Pressure Overload. **Cellular Physiology and Biochemistry: International Journal of Experimental Cellular Physiology, Biochemistry, and Pharmacology**, 22 dez. 2017. v. 45, n. 1, p. 26–36. Disponível em: <https://europepmc.org/article/MED/29310116>. Acesso em: 5 jan. 2023.

WOERDEN, G. VAN *et al.* Epicardial Adipose Tissue and Outcome in Heart Failure with Mid-Range and Preserved Ejection Fraction. **Circulation: Heart Failure**, 1 mar. 2022. v. 15, n. 3, p. E009238. . Acesso em: 9 jan. 2023.

WU, J. *et al.* The association of two polymorphisms in adiponectin-encoding gene with hypertension risk and the changes of circulating adiponectin and blood pressure: A meta-analysis. **Oncotarget**, 2 fev. 2017. v. 8, n. 9, p. 14636. Disponível em: </pmc/articles/PMC5362431/>. Acesso em: 9 jan. 2023.

XIAO, D. Y. *et al.* Longitudinal Body Composition Changes in Diffuse Large B-cell Lymphoma Survivors: A Retrospective Cohort Study of United States Veterans. **Journal of the National Cancer Institute**, 5 nov. 2016. v. 108, n. 11, p. djw145.

YANG, Y. *et al.* Prognostic value of global longitudinal strain in hypertrophic cardiomyopathy: A systematic review and meta-analysis. **Clinical Cardiology**, 30 dez. 2022. v. 45, n. 12, p. 1184–1191.

YONG, H. S. *et al.* Pericardial fat is more abundant in patients with coronary atherosclerosis and even in the non-obese patients: evaluation with cardiac CT angiography. **The International Journal of Cardiovascular Imaging**, 24 fev. 2010. v. 26, n. S1, p. 53–62.

YOSHIMOTO, T. *et al.* Antihypertensive and vasculo- and renoprotective effects of pioglitazone in genetically obese diabetic rats. **The American journal of physiology**, 1997. v. 272, n. 6 Pt 1. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9227442/>>. Acesso em: 5 jan. 2023.

ZHONG, W. *et al.* Pioglitazone Induces Cardiomyocyte Apoptosis and Inhibits Cardiomyocyte Hypertrophy Via VEGFR-2 Signaling Pathway. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, 2 jul. 2018. v. 111, n. 2, p. 162–169. Disponível em: <<http://www.scielo.br/j/abc/a/HDvTrPsbBvgQsBskzfqm3DR/?lang=en>>. Acesso em: 5 jan. 2023.

APENDICE A - FICHA DE COLETA DE DADOS

Ficha de coleta de dados do estudo: Biomarcadores Metabólicos de Cardiotoxicidade por Antraciclinas.

Identificação e dados antropométricos

Nome: _____

Registro: _____

Sexo: _____ Idade: _____ Peso: _____ Altura: _____

IMC: _____ SC: _____ (método Du Bois)

Comorbidades:

HAS: ☐ DM: ☐ DLP: ☐ Tabagismo: ☐

Diagnóstico:

Data: ____/____/____ Tipo do linfoma: _____

Esquema quimioterápico escolhido: _____

Sigla do esquema: _____

Tempo T0 – Antes do início da quimioterapia.

Data do ecocardiograma: ____/____/____ FEVE: _____ SLG: _____

Data do PET/CT: ____/____/____

Volume G. Epicárdica: _____ Atenuação G. Epicárdica: _____

Volume G. Visceral: _____ Atenuação G. Visceral: _____

Volume G. Subcutânea: _____ Atenuação G. Subcutânea: _____

Tempo T1 – Durante o tratamento quimioterápico.

Data do ecocardiograma: ____/____/____ FEVE: _____ SLG: _____

Data do PET/CT: ____/____/____ Peso: _____

Volume G. Epicárdica: _____ Atenuação G. Epicárdica: _____

Volume G. Visceral: _____ Atenuação G. Visceral: _____

Volume G. Subcutânea: _____ Atenuação G. Subcutânea: _____

Tempo T2 – Após o final do tratamento quimioterápico.

Dose total de antraciclina: _____ Dose total de antraciclina por SC: _____

Data do ecocardiograma: __/__/____ FEVE: _____ SLG: _____

Data do PET/CT: __/__/____ Peso: _____

Volume G. Epicárdica: _____ Atenuação G. Epicárdica: _____

Volume G. Visceral: _____ Atenuação G. Visceral: _____

Volume G. Subcutânea: _____ Atenuação G. Subcutânea: _____

ANEXO A – PARECECER CONSUBSTANCIADO DO CEP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: BIOMARCADORES RADIOMICOS E METABÓLICOS DE CARDIOTOXICIDADE POR ANTRACÍCLICOS

Pesquisador: ROBERTO DE OLIVEIRA BURIL

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 63825822.7.0000.8807

Instituição Proponente: EMPRESA BRASILEIRA DE SERVICOS HOSPITALARES - EBSEH

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.771.050

Apresentação do Projeto:

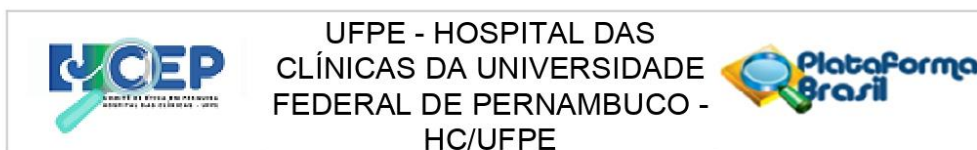
Trata-se de um projeto de pesquisa do mestrando Roberto de Oliveira Buril sob orientação da Profª Drª Simone Cristina Brandão e co-orientação do Prof. Dr. Felipe Alves Mourato do Programa de Pós-graduação em Cirurgia – nível mestrado do Centro de Ciências Médicas da Universidade Federal de Pernambuco. Será realizado um estudo analítico observacional tipo coorte retrospectivo. A coleta de dados será realizada através de prontuários e bancos de imagem do servidor PACS do serviço de medicina nuclear do HC-UFPE. O projeto se propõe a comparar os fenótipos radiômicos do miocárdio antes, durante e após o tratamento com antracíclicos com a queda de função ventricular medida pelo ecocardiograma com strain longitudinal global e, tem como finalidade a identificação de preditores de cardiotoxicidade bem como, detectar alterações precoces após o início da terapia com quimioterápicos que indiquem a evolução para disfunção ventricular ou o aumento do risco cardiovascular nesta população.

Objetivo da Pesquisa:

Primário:

Avaliar os fenótipos radiômicos do miocárdio, medida da gordura pericárdica, abdominal, escore de cálcio aórtico abdominal, em imagens de PET/CT com FDG, antes, durante e após o tratamento com antracíclicos e comparar com a queda de função ventricular.

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



Continuação do Parecer: 5.771.050

Secundários:

- Identificar os fatores de risco individuais para desenvolvimento de cardiotoxicidade (dose de antraciclina, idade, hipertensão e diabetes melitus);
- Identificar os fenótipos radiômicos do miocárdio de imagem tomográfica pré, durante e após o uso de antraciclina.
- Identificar os fenótipos radiômicos das imagens de PET do miocárdio (parede septal, paredes livre do VE e VD e todo o miocárdio) pré, durante e após o uso de antraciclina.
- Quantificar gordura epicárdica e abdominal, pré, durante e após o uso de antraciclina, volume total e atenuação.
- Identificar escore de cálcio da aorta abdominal dos pacientes antes durante e após a quimioterapia.
- Identificar os pacientes que tiveram queda na função ventricular durante ou após o uso de antraciclina pela medida da fração de ejeção e pelo strain longitudinal global.
- Analisar modificações fenotípicas radiômicas antes e após o uso de antraciclina.
- Comparar fenótipos basais e modificações fenotípicas com a queda da função ventricular

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

O pesquisador relata que o estudo apresenta riscos de divulgação de dados médicos confidenciais (quebra do anonimato), podendo acarretar danos psicológicos aos pacientes. Para minimizar estes riscos, o estudo descreve que a identidade dos pacientes será de conhecimento exclusivo do pesquisador principal, e os dados colhidos serão anonimizados para análise. O pesquisador também descreve o risco de segurança dos prontuários, e para sua minimização, o pesquisador se compromete a tratar de forma organizada e cuidadosa todos os prontuários acessados por meio de autorização prévia do CDC (antigo SAME) do HC-UFPE. O projeto relata que todos os dados coletados na pesquisa, ficarão armazenados no notebook e em disco rígido externo dedicado a pesquisa sob responsabilidade do pesquisador principal por um período mínimo de 5 anos.

O projeto relata que a identificação de parâmetros de imagens que já foram coletadas no paciente (para diagnóstico, estadiamento e acompanhamento do tratamento oncológico) pode auxiliar na estratificação de risco e no acompanhamento do sistema cardiovascular e metabólico dos pacientes em tratamento quimioterápico, sem a necessidade de exames adicionais.

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



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



Continuação do Parecer: 5.771.050

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de um estudo analítico observacional tipo coorte retrospectivo que se propõe descrever a identificar preditores de cardiotoxicidade ou detectar alterações cardíacas precoces após o início da terapia com quimioterápicos. Por ser um tema com relevância clínica importante e ser pouco estudado pela literatura atual conforme descrito no projeto, este estudo pode facilitar a adoção de medidas de prevenção precoce de CTX advindas pelo uso de quimioterápicos trazendo benefícios aos usuários.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Vide "conclusões ou pendências e lista de inadequações".

Recomendações:

- Descrever a sigla PACS
- Inserir no Item 7 do Projeto de Pesquisa referente e a Viabilidade o título da tabela de Orçamento.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

- APROVADO.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_2004393.pdf	29/09/2022 16:11:34		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Proj_Pesquisa_Detalhado2909.pdf	29/09/2022 16:11:06	ROBERTO DE OLIVEIRA BURIL	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Proj_Pesquisa_Detalhado2909.docx	29/09/2022 16:10:50	ROBERTO DE OLIVEIRA BURIL	Aceito
Outros	Carta_anuencia_GEP_RedEbserh.pdf	26/09/2022 19:57:32	ROBERTO DE OLIVEIRA BURIL	Aceito
Outros	Curriculo_Lattes_Roberto_Buril.pdf	25/09/2022	ROBERTO DE	Aceito

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



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



Continuação do Parecer: 5.771.050

Outros	Curriculo_Lattes_Roberto_Buril.pdf	12:44:40	OLIVEIRA BURIL	Aceito
Outros	Cartaanuencia2109.pdf	25/09/2022 12:28:38	ROBERTO DE OLIVEIRA BURIL	Aceito
Outros	Carta_de_Anuencia_CDC_assinado.pdf	25/09/2022 12:28:11	ROBERTO DE OLIVEIRA BURIL	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Solicitacao_Isencao_TCLE.docx	25/09/2022 12:27:47	ROBERTO DE OLIVEIRA BURIL	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	isencaoTCLE2109.pdf	25/09/2022 12:27:31	ROBERTO DE OLIVEIRA BURIL	Aceito
Outros	Termocompromisso2109.pdf	25/09/2022 12:26:46	ROBERTO DE OLIVEIRA BURIL	Aceito
Folha de Rosto	Folhaderosto2109.pdf	25/09/2022 12:16:38	ROBERTO DE OLIVEIRA BURIL	Aceito
Outros	historico_20203005723.pdf	31/08/2022 10:50:46	ROBERTO DE OLIVEIRA BURIL	Aceito
Outros	declaracao_20203005723.pdf	31/08/2022 10:50:27	ROBERTO DE OLIVEIRA BURIL	Aceito
Outros	CurriculoFelipeMourato.pdf	31/08/2022 10:48:38	ROBERTO DE OLIVEIRA BURIL	Aceito
Outros	CurriculoSimoneBrandao.pdf	31/08/2022 10:47:11	ROBERTO DE OLIVEIRA BURIL	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RECIFE, 22 de Novembro de 2022

Assinado por:
Ana Caetano
(Coordenador(a))

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