

MINISTÉRIO DA SAÚDE



**COORDENAÇÃO DE ENSINO
MEDICINA NUCLEAR**

Valdir Antônio Garcia Junior

PROJETO DE PESQUISA:

Estudo Prospectivo para Avaliar a Cintilografia com MIBG e o Ecocardiograma com “Strain” para Detecção Precoce de Cardiotoxicidade no Tratamento de Linfomas com o uso de Antraciclinas

Orientadora: Dr^a. Renata Christian Martins Felix

Rio de Janeiro

2018

Valdir Antônio Garcia Junior

PROJETO DE PESQUISA:

Estudo Prospectivo para Avaliar a Cintilografia com MIBG e o Ecocardiograma com “Strain” para Detecção Precoce de Cardiotoxicidade no Tratamento de Linfomas com o uso de Antraciclinas

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva como requisito parcial para conclusão do(a) curso de residência médica do programa de Medicina Nuclear

Orientadora: Dr^a. Renata Christian Martins Felix

Rio de Janeiro

2018

Valdir Antônio Garcia Junior

PROJETO DE PESQUISA:

Estudo Prospectivo para Avaliar a Cintilografia com MIBG e o Ecocardiograma com “Strain” para Detecção Precoce de Cardiotoxicidade no Tratamento de Linfomas com o uso de Antraciclinas

Avaliado e Aprovado por:

Orientadora: Dr^a. Renata Christian Martins Felix

Ass. _____

Avaliadora: Dr^a. Renata Christian Martins Felix

Ass. _____

Data: __/__/____

Rio de Janeiro

2018

RESUMO

Este projeto tem como objetivos avaliar se a cintilografia cardíaca com MIBG, ecocardiograma “Strain”, variabilidade da frequência cardíaca e marcadores cardíacos (Troponina e BNP) podem ser considerados exames preditores precoces de cardiotoxicidade nos pacientes diagnosticados com linfoma e tratados com antraciclinas.

O protocolo do estudo contará com a realização de exames de imagens (ventriculografia radioisotópica, MIBG, ecocardiograma “Strain”), laboratoriais (BNP e Troponina) e testes fisioterapêuticos (VFC) trimestrais, no decorrer do primeiro ano de tratamento quimioterápico, e posteriormente anuais até se completar 5 anos de seguimento.

Palavras-chave: MIBG, cardiotoxicidade, ecocardiografia.

Sumário

1. Introdução.....	7
1.1. Toxicidade por quimioterápicos	7
1.2. Tratamento antineoplásico e complicações cardiovasculares.....	9
1.3. Monitorização de cardiotoxicidade	10
1.3.1. Metaiodobenzilguanidina (MIBG).....	11
1.3.2. Variabilidade da frequência cardíaca (VFC).....	13
1.3.3. Ecocardiografia com Strain.....	14
1.3.4. Biomarcadores	16
1.4. Tratamento farmacológico da cardiotoxicidade.....	17
1.5. Tratamento não farmacológico.....	18
1.6. Considerações Finais	19
2. Objetivos.....	19
2.1. Objetivo Primário	19
2.2. Objetivos secundários.....	19
3. Justificativa	20
4. Materiais e Métodos.....	20
4.1. Critérios de Elegibilidade	20
4.1.1. Critérios de Inclusão	21
4.1.2. Critérios de Exclusão	21
4.2. Plano do estudo	22
4.3. Cintilografia com [¹²³I]MIBG	26
4.4. Ventriculocintilografia Radioisotópica (VR/MUGA)	27
4.5. Exame Ecocardiográfico	28
4.5.1. Uni e Bidimensional:	29
4.5.2. Quantificação Dopplerfluxométrica:.....	30
4.6. Variabilidade da Frequência Cardíaca (VFC).....	30
4.6.1. Aquisição de intervalos RR	30
4.6.2. Processamento da VFC.....	31
4.7. Avaliação funcional	32
4.8. Quimioterapia.....	32
4.9. Radioterapia Mediastinal (RTM).....	33
4.10. Desfechos Clínicos.....	33
4.11. Critérios de Descontinuação.....	34

4.12. Tamanho Amostral e Análise de Dados	34
4.13. Variáveis coletadas:	34
5. Aspectos Éticos	35
5.1. Declaração de Helsinque.....	35
5.2. Responsabilidades do Investigador.....	38
5.3. Uso das informações e publicação	38
5.4. Identificação do paciente	39
5.5. Formulário clínico	39
5.6. Arquivo de dados.....	40
6. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).....	40
6.1. Modificação do protocolo.....	40
7. Financiamento.....	41
8. Cronograma:.....	42
9. Referências.....	43

1. Introdução

Nos dias atuais existe uma preocupação crescente, tanto por parte dos oncologistas quanto dos cardiologistas, com relação à cardiotoxicidade induzida por quimioterápicos. Principalmente porque levam, em curto prazo, à interrupção do tratamento quimioterápico e, em longo prazo, a alterações cardíacas irreversíveis. A intenção é sempre de adequar o melhor esquema de tratamento que leve a menor toxicidade cardíaca possível. Temos hoje uma gama de ferramentas diagnósticas que nos permitem acompanhar e diagnosticar o desenvolvimento da toxicidade cardíaca¹, porém não dispomos de nenhum método plenamente estabelecido que seja capaz de detectar injúria precoce do miocárdio sem alterações estruturais e clínicas plenamente instaladas.

1.1. Toxicidade por quimioterápicos

Inúmeras definições têm sido propostas para cardiotoxicidade. A ausência de um consenso nos trabalhos científicos dificulta a avaliação da real incidência desse evento.

A toxicidade cardiovascular pode ser verificada em eventos pré-clínicos e clínicos. A cardiotoxicidade pré-clínica pode ser detectada por técnicas bioquímicas (dosagem de troponina ou de BNP) ou histopatológicas (biópsia endomiocárdica). Já a cardiotoxicidade clínica pode se manifestar de diversas formas.

Uma das mais acuradas definições de cardiotoxicidade é a formulada pelo Comitê de Revisão e Avaliação dos Estudos Clínicos de Trastuzumabe^{2,3}. De acordo com essa classificação, a cardiotoxicidade associada a quimioterápicos pode se apresentar como uma das seguintes formas clínicas: 1) miocardiopatia com redução da fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE), quer seja global, quer segmentar, acometendo mais gravemente o septo interventricular; 2) sintomas associados à IC; 3) sinais associados à IC, tais como B3, taquicardia ou ambos; 4) redução na FEVE em comparação com a basal, de pelo menos 5% até menos de 55%, com sinais ou sintomas de IC concomitantes, ou redução na FEVE na faixa de pelo menos 10% até menos de 55%, sem sinais ou sintomas concomitantes. Qualquer um dos quatro critérios é suficiente para confirmar o diagnóstico de cardiotoxicidade.

Os eventos podem ainda ser classificados de acordo com a classificação da *New York Heart Association* (NYHA). Essa definição não inclui dano cardiovascular subclínico que pode ocorrer precocemente em resposta a alguns agentes quimioterápicos. Portanto, não temos até hoje ainda uma classificação ideal.

A cardiotoxicidade é definida pelo Instituto Nacional de Saúde (NIH) americano de acordo com a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE), em diferentes graus, que são: Grau I: redução assintomática da FEVE entre 10% e 20%, em comparação com nível basal; Grau II: redução da FEVE maior que 20%, em comparação com nível basal, e/ou abaixo do valor de normalidade; Grau III: insuficiência cardíaca sintomática^{1,4}.

A cardiotoxicidade pode depender da dose cumulativa da droga administrada ou ocorrer de forma independente à mesma. Além disso, o seu aparecimento pode ocorrer mesmo após 20 anos do tratamento. Sendo assim, há três tipos distintos de cardiotoxicidade descritos: aguda, subaguda ou crônica.

A cardiotoxicidade aguda e subaguda são formas raras que ocorrem imediatamente após uma dose única do antracíclico, ou com as manifestações clínicas ocorrendo em até duas semanas de tratamento. São definidas por alterações súbitas na repolarização ventricular, alterações no intervalo Q-T, arritmias supraventriculares e ventriculares, síndromes coronarianas agudas, pericardite e miocardite^{1,4}.

A cardiotoxicidade crônica, pode ser de dois tipos, sendo que o primeiro tipo ocorre dentro do primeiro ano após o término da quimioterapia, já o segundo após um ano da quimioterapia. A manifestação mais típica de cardiotoxicidade crônica é a disfunção ventricular sistólica ou diastólica podendo levar de insuficiência cardíaca congestiva até a morte^{4,5}.

Uma outra classificação proposta por Ewe e Lippman é baseada no padrão de cardiotoxicidade induzida pelo tipo de antineoplásico^{6,7}.

A cardiotoxicidade induzida por quimioterápicos tipo I tem a classe dos antracíclicos como sendo o protótipo dessa categoria^{8,9}. E essa será classe quimioterápica o foco principal neste estudo.

A cardiotoxicidade tipo II é marcada pela ausência de alteração estrutural,

além de não ser dose dependente. O trastuzumab (Herceptin®) e o bevacizumab são as drogas características desse grupo¹⁰. Dessa forma, a cardiotoxicidade pode ser classificada por seu mecanismo ou relação com a dose, conforme Quadro1 abaixo.

Quadro1 - Definição de Cardiotoxicidade Baseada no Mecanismo e Dose Relacionada

	Tipo I (Antracíclicos)	Tipo II (Trastuzumab)
Mecanismo celular	Morte celular	Disfunção celular
Dose relacionada	Cumulativo	Não Cumulativo

1.2. Tratamento antineoplásico e complicações cardiovasculares

A ocorrência da toxicidade cardíaca varia nas séries clínicas dentre 5% e 30%, sendo mais frequente em pacientes com os clássicos fatores de risco como: extremos de idade, disfunção ventricular prévia, hipertensão arterial, diabetes, uso de associação de quimioterápicos, radioterapia mediastinal e suscetibilidade genética^{11,12}.

Desenvolver ferramentas capazes de prever a evolução para disfunção miocárdica é fundamental, através da monitorização do paciente durante o tratamento específico^{13,14,15}.

Vale lembrar que qualquer droga quimioterápica pode levar a cardiotoxicidade, porém existem aquelas que sabidamente têm um potencial maior como as antraciclina. Este dado já é corroborado em estudos atuais, por exemplo, Van Nimwegen et al. (2017) demonstrou que o uso de antraciclina aumenta em três vezes o risco de disfunção cardíaca^{1, 16}.

A fisiopatologia pela qual as antraciclina podem causar a cardiotoxicidade ainda não é totalmente estabelecida, o que se sabe atualmente, é que temos uma combinação de diversos fatores, destacando-se: estresse oxidativo e peroxidação lipídica nos cardiomiócitos, além de síntese de DNA, RNA, proteínas e fatores transcricionais comprometidos. Levam ainda a desorganização em funções críticas na regulação dinâmica da função cardíaca, como alterações na função adrenérgica, na adenilato-ciclase e na homeostase do cálcio. Com isso, frente a uma capacidade

limitada de regeneração das células cardíacas, instala-se o processo de remodelação cardíaca^{1,17}.

1.3. Monitorização de cardiotoxicidade

A toxicidade cardíaca por antraciclinas pode variar desde de disfunção subclínica (grande maioria) até insuficiência cardíaca congestiva. Além de disfunção cardíaca, outras afecções também podem ser observadas, como: isquemia miocárdica, hipertensão, tromboembolismo, prolongamento do intervalo QT e bradicardia¹⁸.

O diagnóstico de cardiotoxicidade durante a terapia por antraciclinas é realizado por história/acompanhamento clínico e exame complementares, principalmente ecocardiograma (ECO) e ventriculografia radioisotópica (VR), os principais métodos de acompanhamento da FEVE¹⁹. Considera-se toxicidade cardíaca uma queda da fração de ejeção do VE superior 10 pontos percentuais em relação ao estudo inicial a valores inferiores à 50%,^{19,80}.

Segundo a Sociedade Europeia de Cardiologia em sua carta de posicionamento sobre tratamento do câncer e toxicidade cardiovascular (2016)⁸⁰, recomenda-se que o acompanhamento seja realizado do seguinte modo:

“A FEVE deve ser determinada antes e periodicamente durante o tratamento para detecção precoce de disfunção cardíaca em pacientes recebendo quimioterapia potencialmente cardiotoxica, com um método que forneça qualidade de imagem suficiente e, de preferência, usando a mesmo método durante o acompanhamento.”

Sendo que a "avaliação inicial da FEVE deve ser feita antes do início do tratamento quimioterápico para se excluir cardiopatia preexistente e, durante o seguimento, deve-se reavaliar a FEVE com três, seis e 12 meses. Após a conclusão do tratamento quimioterápico o exame deve ser repetido a cada dois anos" ¹.

Entretanto, a avaliação da FE apresenta limitações: 1. Sua medida varia com a técnica utilizada; 2. Não detecta mudanças precoces; 3. Não apresenta correlação com a função diastólica.

A redução manifesta da FE reflete um marcador de dano miocárdico avançado, acompanhado por pior prognóstico, com menor possibilidade de recuperação da função ventricular em 58% dos pacientes, apesar da intervenção com drogas cardioprotetoras. A disfunção cardíaca somente se torna evidente quando o dano

miocárdico é maior, por conseguinte, a sua ausência não exclui a cardiotoxicidade tardia^{20,21}.

Deste modo, cresce o interesse por marcadores precoces das alterações miocárdicas que possam predizer o desenvolvimento subsequente da redução da FE e evolução para IC. Uma vez detectadas, as estratégias de prevenção utilizando drogas cardioprotetoras poderiam ser iniciadas²².

A cardiotoxicidade causada pelo tratamento exerce um papel fundamental no impacto tanto da qualidade de vida quanto na sobrevida global. O prognóstico varia muito de acordo com o grau de disfunção miocárdica quando descoberto, portanto, o diagnóstico e tratamento precoce são de fundamental importância. Por conta disso o acompanhamento da Fração de Ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) através do Ecocardiograma (ECO) e Ventriculografia Radioisotópica (VR/MUGA) estão incluídos nos diferentes esquemas de quimioterapias com medicações cardiotoxícas, como no tratamento dos linfomas^{1, 18}.

Pacientes com disfunção leve, diagnosticados precocemente com exames de monitoramento e em fase subclínica, tem um melhor prognóstico em comparação com aqueles com disfunção plenamente manifesta^{1,18}.

Ao se tentar detectar as alterações cardíacas na fase inicial, buscam-se outros meios de avaliação como a cintilografia através do MIBG, a variabilidade da frequência cardíaca (VFC), a ecocardiografia e a análise da deformação miocárdica assim como os biomarcadores como a porção N-terminal do pro-Peptídeo Natriurético Tipo B (NT-proBNP), Troponina e a proteína C reativa.

1.3.1. Metaiodobenzilguanidina (MIBG)

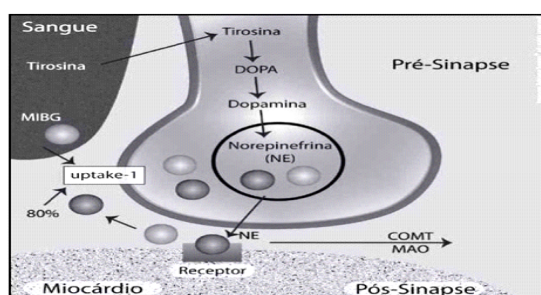
A inervação cardíaca é regulada pelo sistema nervoso autônomo (simpático e parassimpático) e desempenha um papel fundamental na função miocárdica, frequência cardíaca, resistência vascular e fluxo sanguíneo, tanto em indivíduos saudáveis, quanto em portadores de cardiopatias^{23,24}.

Pode-se avaliar a neurotransmissão adrenérgica cardíaca através da cintilografia com metaiodobenzilguanidina (MIBG), que nada mais é que um análogo

da norepinefrina (NE)²³. Ela atua como um falso neurotransmissor, sendo captada como a NE, mas não participando do metabolismo intracelular²⁴.

A captação do MIBG pelo músculo cardíaco acontece pelo mecanismo *uptake 1* ou *reuptake*, que consiste na recaptura da molécula de MIBG para dentro das vesículas neuronais pré-sinápticas. A MIBG não é metabolizada pelas enzimas monoamina-oxidase (MAO) e catecol-orto-metil-transferase (COMT), o que permite termos imagens da sua distribuição miocárdica e atividade simpática cardíaca (Figura1)^{24,25}. A captação é maior nas áreas de inervação normal e menor nas de denervação funcional e anatômica, por isso, a cintilografia com MIBG vem sendo usada para avaliar o papel do sistema nervoso simpático cardíaco, tanto em aspectos fisiológicos quanto em patológicos^{23,24}.

Figura1- Mecanismo de ação da MIBG no terminal nervoso simpático²³.



Na disfunção cardíaca, causada pelos quimioterápicos principalmente da família das antraciclinas, a alteração da inervação adrenérgica cardíaca observada pela MIBG precede as alterações clínicas e estruturais^{18,24,26}. Por conta disso, acredita-se que a cintilografia com MIBG pode representar um preditor de complicações cardíacas²⁷, como por exemplo Carrió et al. Identificou que a captação anormal do MIBG possui impacto direto no prognóstico na disfunção cardíaca²⁸.

A grande vantagem então do método seria a capacidade de observar alterações muito precoces, antes de apresentar alterações anatômicas e funcionais, que os métodos hoje preconizados no protocolo clínico do tratamento com antraciclinas dos linfomas, como ECO e MUGA não conseguem, visto que estes últimos baseiam-se em alterações da FEVE, que quando se apresenta já é tardia e muitas vezes irreversível.

Acredita-se que a cintilografia com MIBG, seja o método que consiga detectar a disfunção miocárdica antes das manifestações clínicas e anatômicas, principalmente por conta de suas características já esplanadas. Se confirmada sua capacidade de detecção precoce da injúria miocárdica antes das alterações anatômicas/estruturais, este se tornará um exame de ampla importância e impacto no tratamento e prognóstico das neoplasias com uso de antraciclina e quimioterápicos cardiotoxicos de maneira geral¹.

1.3.2. Variabilidade da frequência cardíaca (VFC)

A VFC é um método de análise da modulação do equilíbrio simpático e parassimpático nas flutuações da frequência cardíaca batimento a batimento, como um mecanismo de controle autonômico sobre a homeostase da função cardiovascular²⁹.

Estudos recentes apresentam a forte correlação da disfunção cardíaca com o aumento da hiperreatividade simpática em pacientes submetidos à quimioterapia^{26,30} e mostram que a atividade vagal é menor em pacientes com câncer, e diminui com o avanço da doença³¹. Adams et al apontam evidências de disfunção parassimpática relacionada ao câncer e quimioterapia como um possível contribuinte para a patogênese de doença cardiovascular em sobreviventes de câncer³².

O uso da análise da VFC tem demonstrado aplicabilidade clínica como preditora de mortalidade³³ e forte interação das variações autonômicas com incidência futura de falência cardíaca e disfunção ventricular têm sido demonstradas por associação da VFC como identificador precoce do risco cardíaco^{34,35}.

Essa proposta ganha força nos relatos de Caro-Morán et al que sugerem o uso da VFC como preditor precoce de doenças cardiovasculares em pacientes de câncer após o primeiro ano de tratamento anti-neoplásico³⁶.

Dentro desta perspectiva a identificação de alterações da VFC em indivíduos assintomáticos tem sido sugerida como um padrão de monitorização aplicável para decidir estratégias de proteção precoce da insuficiência cardíaca³⁷. Ainda neste contexto, o uso de medicamentos que melhorem a VFC, com aumento do tônus vagal

e redução da atividade simpática, promovem melhora da função cardíaca, reduz apontadores de riscos cardiovasculares e aumenta a qualidade de vida desses pacientes³⁸.

1.3.3. Ecocardiografia com Strain

O *strain* é uma técnica de ecocardiografia que mede o encurtamento e alongamento de um segmento, representando a deformidade miocárdica, conforme ilustrado na Figura 1. O *strain* (ϵ) é uma medida dada em percentuais através da fórmula: $\epsilon = \Delta L/L_0 = L-L_0/L_0$, onde ΔL é a alteração total do comprimento, e L_0 é o comprimento inicial³⁹.

O *strain* é um índice de deformidade miocárdica global ou regional que pode ser aferido pela técnica do *speckle tracking*, baseado em escalas de cinza e obtido por medida automática da distância entre dois *pixels* de um segmento do VE durante o ciclo cardíaco, independente do ângulo de insonação. O *frame rate* ideal está entre 50-70 fps (*frames* por segundo)^{40,41}.

Figura2: Ilustração da Deformidade Miocárdica em Diástole e Sístole



O *strain* é calculado para cada segmento do VE como a média relativa da deformação entre dois pontos. O *strain* sistólico é ligeiramente maior no ápice em relação aos segmentos basais. Ele pode ser avaliado para cada região do ventrículo e a sua média determina o *strain* global. O *strain rate* corresponde a velocidade com que a deformação ocorre, que equivale à diferença de velocidade por unidade de comprimento^{41,42}.

O *strain* derivado do *Doppler* tecidual, diferente do *strain* que utiliza a técnica do *Speckle Tracking*, foi introduzido há alguns anos e recebeu críticas em relação ao

ângulo dependente, interferência de ruídos, reverberação e maior variabilidade intra e interobservador⁴³.

Existem três padrões principais de deformação durante a sístole, formando um eixo perpendicular no sistema de coordenadas internas cardíacas: longitudinal, circunferencial e radial. O *strain* longitudinal (SL) e circunferencial apresentam valores negativos, enquanto o radial é positivo. Por convenção, o *strain* positivo reflete o alongamento do objeto, enquanto o valor negativo está relacionado ao seu encurtamento⁴³.

Os programas para realização do *strain* circunferencial e radial não estão disponíveis nos aparelhos de ECO, diferente do SL, sendo necessária uma estação de trabalho com os *softwares* instalados para seu cálculo, portanto sua avaliação é feita *offline*, aumentando o tempo de realização do exame. Além disso, são poucos os serviços que disponibilizam essa estrutura. Dados da literatura avaliando a correlação das medidas entre diferentes aparelhos sugerem uma melhor acurácia para o SL, sendo o radial a medida de menor reprodutibilidade⁴³.

A aplicação do *strain* pela técnica do *Speckle Tracking* para analisar a mecânica ventricular gradativamente está se estendendo a todas as cardiopatias. A possibilidade de detectar lesões subclínicas tem sido uma das grandes vantagens em sua utilização. Ele apresenta a habilidade de diferenciar movimento passivo do ativo de um segmento miocárdio causado, por exemplo, pelo infarto agudo do miocárdio. De um modo geral, embora a detecção precoce das mudanças seja conceitualmente importante, os valores dessas reais mudanças precisam se correlacionar com os desfechos.

O consenso realizado entre a Sociedade Americana e Européia de Imagem Cardiovascular demonstrou que as alterações de deformação precedem a disfunção ventricular. Uma redução de > 15% do SL, imediatamente após ou durante o tratamento com antracíclicos, foi o parâmetro mais útil em predizer cardiotoxicidade em relação a outros parâmetros ecocardiográficos como o *Doppler* tecidual, índice de Tei e FE, enquanto uma redução menor que 8% provavelmente excluiria o diagnóstico de cardiotoxicidade⁴⁴. Entretanto, existe uma zona cinzenta entre esses valores. Desta forma, o consenso atual não se compromete em definir qual o melhor ponto de corte do SL para o diagnóstico de cardiotoxicidade⁴⁵.

A definição de marcador precoce (disfunção ventrículo esquerdo subclínica) pelo ecocardiograma, no presente estudo, será definido como sugerido pelo Consenso de especialistas ASE/European Association of cardiovascular Imaging 2014: GLS alterado (Valor Basal normal: -19% - -20,5%), redução >15% em relação GLS prévio) ou elevação troponina⁴⁵.

1.3.4. Biomarcadores

Alguns biomarcadores, entre eles a porção N-terminal do pro-Peptídeo Natriurético Tipo B (NT-proBNP), têm sido utilizados para a avaliação não invasiva da função sistólica do VE durante o tratamento com antineoplásicos. Os seus níveis séricos aumentados ocorrem em resposta à sobrecarga de pressão e volume e estão fortemente relacionados a eventos cardiovasculares, sintomas de IC e mortalidade⁴⁶.

A troponina é outro importante marcador de detecção de lesão miocárdica de várias causas, como por exemplo, infarto agudo do miocárdio, síndrome de *takotsubo* e miocardite⁴⁷. Medidas de troponina têm sido usadas em pacientes recebendo altas doses de antracíclicos. A dosagem por um método ultrasensível da troponina I e T apresentam alta sensibilidade e especificidade como biomarcadores de dano miocárdico e suas concentrações estão associadas a severidade da injúria e desfecho clínico⁴⁸. Estudo de Sawaya e col. demonstrou que o aumento da troponina associado com o *strain* longitudinal foram preditores da queda da FEVE⁴⁹.

A proteína C reativa é liberada pelos hepatócitos na fase aguda em resposta a um processo inflamatório. Níveis elevados desse marcador se correlacionaram com a severidade da IC, sendo considerado um preditor independente de eventos cardiovasculares durante o seguimento desses pacientes⁵⁰.

Em paralelo aos biomarcadores, os parâmetros de deformidade miocárdica através do *strain global longitudinal* (GLS) estão sendo cada vez mais utilizados na detecção precoce de alterações da função ventricular em alguns cenários clínicos, principalmente com o uso de antracíclicos e trastuzumab⁵¹.

Diversos estudos tem mostrado que a avaliação associada dos valores da troponina I ultra-sensível e dos valores do GLS aumentam a especificidade para a detecção de cardiotoxicidade de 73% para 93%. Se ambos são normais, o valor preditivo negativo aumenta para 91%⁴⁵.

1.4. Tratamento farmacológico da cardiotoxicidade

Durante muito tempo, considerou-se que a disfunção ventricular pós-QT fosse uma situação clínica irreversível. Esse conceito se baseava em estudos antigos, nos quais o diagnóstico somente era feito em fases bastante avançadas da afecção. Atualmente, com os fármacos utilizados para insuficiência cardíaca, e com avanços diagnósticos, tornou-se possível identificar a doença em fases mais precoces e até mesmo proporcionar melhora da função ventricular, mesmo quando ela já está instalada⁵².

As drogas que efetivamente mudaram o prognóstico de pacientes com IC são aquelas que podem atuar no processo de remodelamento, proporcionando melhora de função e redução dos diâmetros ventriculares. Nesse contexto, os inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), bloqueadores de receptores AT₂, betabloqueadores e bloqueadores da aldosterona são drogas de primeira linha para o tratamento da IC, independentemente da etiologia. Uma vez que a discussão em questão é o tratamento da disfunção pós-QT, é racional que esses conceitos sejam extrapolados para essa população em especial⁵³.

O uso do IECA é indicado nas diferentes etiologias de IC, a partir do diagnóstico da disfunção ventricular, mesmo que os sintomas não estejam instalados ainda. Esse conceito é exatamente recomendado em pacientes submetidos a tratamento quimioterápico. Durante a monitorização periódica desses pacientes, ao detectar sinais de disfunção sistólica e ou diastólica, deve-se introduzir essa classe de medicamentos, na maior dose tolerada. Para pacientes que não podem receber IECA em razão de intolerância, indica-se o uso de bloqueadores do receptor AT₂ da angiotensina (BRA), para obtenção do efeito vasodilatador e de bloqueio neuro-hormonal⁵⁴.

A introdução dos betabloqueadores no tratamento farmacológico da IC constitui um dos maiores avanços dos últimos anos no manejo clínico dessa doença. Seu uso tem sido fundamentado na atenuação da hiperatividade simpática aumentada na IC, que contribui para a progressão da disfunção miocárdica. Seus efeitos benéficos incluem inibição da cardiotoxicidade das catecolaminas, redução do consumo energético pelo miocárdico e melhora do relaxamento diastólico. Além disso, inibe a

vasoconstricção periférica, reduz a frequência cardíaca, atua no remodelamento ventricular, e exerce efeitos anti-hipertensivos, antianginosos, antiarrítmicos e antiproliferativos⁵⁵.

Os antagonistas do receptor da aldosterona (espironolactona e eplerenone) também são drogas que se demonstram eficazes na redução da morbidade e mortalidade dos pacientes com disfunção ventricular em classes funcionais II a IV, com efeitos favoráveis também no processo de remodelação ventricular e, portanto, estão indicadas em todos os pacientes com disfunção ventricular sintomática⁵⁶.

1.5. Tratamento não farmacológico

Além da cardiotoxicidade, a literatura relata a sarcopenia como um indicador prognóstico para pacientes de câncer em tratamento oncológico. Sua alta associação com redução da sobrevida promove aumento da morbidade e mortalidade nesses pacientes^{57,58}.

Sintomas de sarcopenia, como perda de força, perda de massa muscular e diminuição da tolerância ao esforço e velocidade de marcha, são comuns em pacientes de linfoma tratados com quimioterapia e pode ser um fator de impacto sobre a funcionalidade e conseqüentemente pode interferir na continuidade do tratamento desses pacientes^{57,59}.

Com intuito em minimizar esses efeitos deletérios do tratamento oncológico, muitos estudos vêm encorajando a terapêutica com exercícios físicos como um recurso não farmacológico para controle dos declínios fisiológicos, metabólicos e funcionais provenientes do tratamento antineoplásico⁶⁰.

As recomendações de hábitos saudáveis de vida, com prática regular de atividade física, têm sido sugeridas com base nos benefícios dos exercícios nos processos biológicos que promovem diminuição de recidiva tumoral, melhora do sistema imunológico, redução da atividade inflamatória, atenuação dos efeitos metabólicos adversos da imobilidade e da quimioterapia e redução do risco de complicações cardiovasculares, resultando em melhora da autoestima e da qualidade de vida^{1,60,61}.

1.6. Considerações Finais

O foco principal deste estudo será o acompanhamento do tratamento dos pacientes de Linfoma de Hodgkin e Não-Hodgkin com a classe de quimioterápicos das antraciclinas, com o objetivo de observar e analisar o desenvolvimento de cardiotoxicidade, utilizando a cintilografia com MIBG e/ou Ecocardiograma com GLS como marcadores de detecção precoce de injúria cardíaca.

2. Objetivos

2.1. Objetivo Primário

Avaliar se a cintilografia cardíaca com MIBG, que não faz parte da rotina do INCA, pode ser considerado um exame preditor precoce de cardiotoxicidade em pacientes com linfoma tratados com antraciclinas.

2.2. Objetivos secundários

Avaliar o GLS do VE, que não faz parte da rotina do INCA, como preditor precoce de cardiotoxicidade em pacientes com linfoma tratados com antraciclinas.

Avaliar se a redução do GLS do VD e/ou AE, que não faz parte da rotina do INCA, precedem a redução do GLS do VE na detecção precoce de cardiotoxicidade em pacientes com linfoma tratados com antraciclinas.

Avaliar VFC, que não faz parte da rotina do INCA, como preditor precoce de cardiotoxicidade em pacientes com linfoma tratados com antraciclinas.

Avaliar e comparar o tempo para ocorrer alterações cardíacas entre os métodos (MIBG e MUGA).

Avaliar disfunção autonômica relacionada ao tratamento com antraciclinas

Descrever a incidência de cardiotoxicidade por antraciclinas e sua relação com a dose acumulada, em diferentes perfis demográficos e tipos de linfomas nos pacientes incluídos no estudo.

Correlacionar as alterações do GLS do VE com a cintilografia MIBG como marcador precoce de cardiotoxicidade.

Avaliar os valores encontrados da relação coração/mediastino e taxa de “washout” do MIBG em relação a cardiotoxicidade futura de acordo com a dose acumulada de antraciclinas.

Correlacionar a VFC com os outros marcadores precoce de cardiotoxicidade da pesquisa, como: Strain, MIBG e os biomarcadores.

Observar e comparar o tempo para detectar cardiotoxicidade pelos métodos MUGA e ECO.

3. Justificativa

Atualmente se discute, tanto em âmbito nacional quanto internacional, a respeito da cintilografia com MIBG, VFC e do GLS, sendo utilizados para detecção da injúria cardíaca no contexto da cardiotoxicidade. Porém nenhum trabalho ainda possui número expressivo de pacientes, a ponto de se propor um novo protocolo de acompanhamento de pacientes no uso de quimioterápicos. O INCA possui estrutura física e profissional capaz de ser o pioneiro neste estudo de importância científico-acadêmica.

4. Materiais e Métodos

Este estudo será realizado nos Hospital do Câncer (HC I e HCII) do INCA com a colaboração dos seguintes Serviços: Medicina Nuclear, Radiologia/Ecocardiografia, Hematologia Clínica, Oncologia Clínica, Cardiologia, Fisioterapia, Análises Clínicas e Pesquisa Clínica.

4.1. Critérios de Elegibilidade

4.1.1. Critérios de Inclusão

- Idade maior ou igual a 18 anos
- Diagnóstico histopatológico de Linfoma (Hodgkin e Não-Hodgkin)
- Indicação de tratamento com a utilização de antraciclinas
- Cintilografia com MIBG basal normal (relação coração/mediastino $> 1,8$ e taxa de *washout* $< 27\%$)
- MUGA basal com FEVE $\geq 50\%$
- ECO BASAL FEVE $\geq 53\%$.

4.1.2. Critérios de Exclusão

- Cardiopatia prévia conhecida (estrutural, Insuficiência Cardíaca Diagnosticada, Patologias valvares com graduação maior que leve)
- Pacientes em uso de β -bloqueadores e/ou inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) e bloqueadores do receptor da angiotensina (BRA).
- Impossibilidade de avaliação precisa do *strain* 2D devido à janela acústica inadequada.
- Presença de arritmias cardíacas e/ou ritmos não sinusais no momento do exame, que não permitissem a aquisição de ciclos regulares
- Doença Parkinson diagnosticada e documentada;
- Feocromocitoma diagnosticado e documentado;
- Diabetes Mellitus diagnosticada e documentada;
- Síndrome de Shy-Drager diagnosticado e documentado;
- Insuficiência Renal diagnosticada e documentada;
- Insuficiência Hepática diagnosticada e documentada;
- Ressecção de gânglio estrelado documentada;
- Pacientes sabidamente soropositivos (HIV)

- Pacientes em uso de opióides, cocaína, tramadol, antidepressivos tricíclicos, simpaticomiméticos, antipsicóticos e bloqueadores de canal de cálcio, a menos que possam ser suspensos 14 dias antes do estudo
- Pacientes que estejam participando em qualquer estudo investigacional de drogas cardiotoxícas;
- Pacientes que já tenham realizado quimioterapia anteriormente;
- Pacientes que realizaram radioterapia do mediastino;
- Gravidez
- Qualquer condição ou situação que na opinião do pesquisador impediria a participação neste estudo.

4.2. Plano do estudo

Estudo de coorte prospectivo a ser realizado em instituição única.

Triagem de participantes:

O médico identificará os Participantes potencialmente elegíveis (através de avaliação preliminar dos critérios de elegibilidade), discutirá a possibilidade de participação no estudo e oferecerá o TCLE de acordo com as Boas Práticas Clínicas. O paciente deverá ter tempo de ler esse documento e fazer perguntas sobre o estudo antes de seu consentimento e assinatura.

Após a assinatura do TCLE, iniciará o período de triagem que deverá ser concluído antes do início da quimioterapia, a contar da data da assinatura do TCLE. Neste período deverão ser feitas todas as avaliações de elegibilidade, conforme descrito abaixo:

- Ventriculografia radioisotópica (VR/MUGA)
- Cintilografia com MIBG
- Ecocardiografia com “strain”
- Variabilidade da Frequência Cardíaca (VFC)
- Avaliação Funcional

- Exames hematológicos: Troponina T e BNP, hemograma completo, proteína 'C' reativa (PCR)

Após a realização dos exames de triagem, deverá ser realizada consulta com o médico do estudo para a verificação dos critérios de elegibilidade. Caso cumpra com todos os critérios de inclusão e com nenhum critério de exclusão o participante será considerado como elegível para o estudo.

Os exames de ecocardiografia, laboratório (coleta de sangue para estudo de biomarcadores), MUGA e cintilografia com MIBG serão agendados em datas disponíveis antes do início da quimioterapia com antraciclinas, sendo que o agendamento e realização vão ser em 3 dias: um dia reservado para o MIBG, outro para o MUGA e outro para a realização do ecocardiograma, o exame de VFC e a avaliação funcional serão realizados no setor de fisioterapia após a realização do ecocardiograma no mesmo dia. A realização da coleta dos exames laboratoriais pode coincidir com as demais datas, devendo ocorrer apenas antes do início da quimioterapia. Importante ressaltar que a ordem de realização dos exames não é fator determinante e com exceção do primeiro MUGA e/ou ECO, os demais exames e procedimentos não são realizados de rotina.

No mesmo dia da realização de qualquer um dos exames (antes da primeira dose de quimioterapia) será ainda realizada a avaliação clínica (médico do estudo ou designado por ele), contemplando dados demográficos, anamnese dirigida a respeito de sintomas de insuficiência cardíaca como dispnéia, ortopnéia, dispnéia paroxística noturna, cansaço, fadiga, sintomas digestivos (anorexia, distensão abdominal e diarreia) e um cuidadoso exame físico, avaliando sinais que indiquem pressões de enchimento de ventrículo esquerdo (VE) aumentadas, congestão pulmonar e sistêmica. Entre os sinais de exame físico, aqueles com maior especificidade para IC são a presença de terceira bulha e a turgência jugular. Entretanto, a sensibilidade desses sinais é baixa e sua ausência não exclui o diagnóstico de IC. Outros sinais observados incluem edema de membros inferiores, hepatomegalia, ascite e taquicardia e sinais de baixo débito cardíaco, incluem hipotensão arterial, alterações do nível de consciência, oligúria, pulso filiforme e extremidades frias, além de peso e altura, sinais vitais e avaliação de performance status. Deverá ser feita ainda a coleta de variáveis essenciais ao estudo (data da visita e qual tipo de linfoma, Hodgkin ou Não-Hodgkin),

BIOMARCADORES (HEMOGRAMA, BNP, TROPONINA T, PCR)										
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

E – Procedimentos/exames que não estão incluídos no acompanhamento de rotina dos pacientes, são exclusivos do protocolo.

Deverá ser feita ainda a coleta das seguintes variáveis: data de cada visita, data da realização dos exames e data do início da quimioterapia. Ao final de cada ciclo da quimioterapia, deverá ser coletado o valor da dose acumulada da quimioterapia.

A realização do ECO, após início da quimioterapia deverá ocorrer sempre no mesmo período do ciclo da quimioterapia, já que mudanças de carga podem alterar o valor GLS.

Os procedimentos programados para o acompanhamento deverão ocorrer dentro de uma janela de +/-15 dias da data programada, sendo as visitas extras para realização dos procedimentos/exames alocadas junto a quimioterapia, que em média tem uma duração de 4 – 6 meses.

Atingindo-se o número 112 de pacientes incluídos, que assinaram o TCLE e não foram falhas de triagem, finaliza-se a inclusão de novos pacientes.

Após o primeiro ano que tem reavaliações trimestrais o seguimento dos pacientes continuará com reavaliações anuais através de avaliação clínica, ecocardiograma, coleta de sangue para estudo de biomarcadores, MIBG, MUGA, VFC e avaliação funcional pelos próximos 4 anos independentemente de recaídas e retratamentos, até completarem 5 anos de seguimento no total, sendo estas visitas consideradas extras, uma vez que são exclusivas do protocolo.

Importante ainda destacar, que após cada realização do ecocardiograma, MIBG, MUGA e coleta de sangue para estudo de biomarcadores, o paciente deve ser avaliado por cardiologista clínico e, havendo critérios de toxicidade cardíaca pelo MUGA ou pelo ECO (o que alterar primeiro), o paciente atinge o desfecho do estudo, porém o paciente seguirá em acompanhamento com cardiologista clínico do estudo, com realização apenas dos exames MUGA ou ECO (o exame que não tiver demonstrado alteração inicialmente) até que este demonstre alteração ou se complete o período de acompanhamento (5 anos). Ressalta-se que os resultados da

cintilografia com MIBG não serão utilizados para definição de conduta clínica dos pacientes e serão correlacionados com as demais variáveis.

4.3. Cintilografia com [^{123}I]MIBG

O estudo de MIBG será realizado e interpretado seguindo protocolo da sociedade europeia de medicina nuclear (EANM, 2010)¹⁷, do seguinte modo:

PREPARO: Pacientes em uso de opióides, cocaína, tramadol, antidepressivos tricíclicos, simpaticomiméticos, antipsicóticos e bloqueadores de canal de cálcio, devem ter seu uso suspenso 14 dias antes do estudo. O enfermeiro ou médico deve explicar ao paciente os detalhes do estudo.

DOSE: 3 – 10mCi (111–370 MBq) de ^{123}I -MIBG por via endovenosa.

APARELHO: Philips BrightView XCT (Cleveland, OH, EUA)

PARÂMETROS DE AQUISIÇÃO: Imagens planares do tórax serão adquiridas 15 minutos (imagens precoces) e 4 horas após a injeção do radiotraçador (MIBG). O tempo de cada aquisição é de 10 minutos em projeção anterior do tórax, com colimador de baixa energia e alta resolução (LEHR), janela de energia centrada simetricamente para 20% do pico de ^{123}I em 159keV, matriz de 128x128 ou 256x256.

Para os estudos SPECT utilizaremos sistema de detecção com dois detectores, realizando uma rotação de 180°, iniciando-se a 45° da projeção oblíqua anterior direita e prosseguindo no sentido anti-horário para a projeção oblíqua posterior de 45°. Os detectores duplos devem estar em uma configuração de 90° ou "L". As imagens em SPECT serão adquiridas na matriz de 64x64 e o tempo total de aquisição deve ser ≤ 25 minutos.

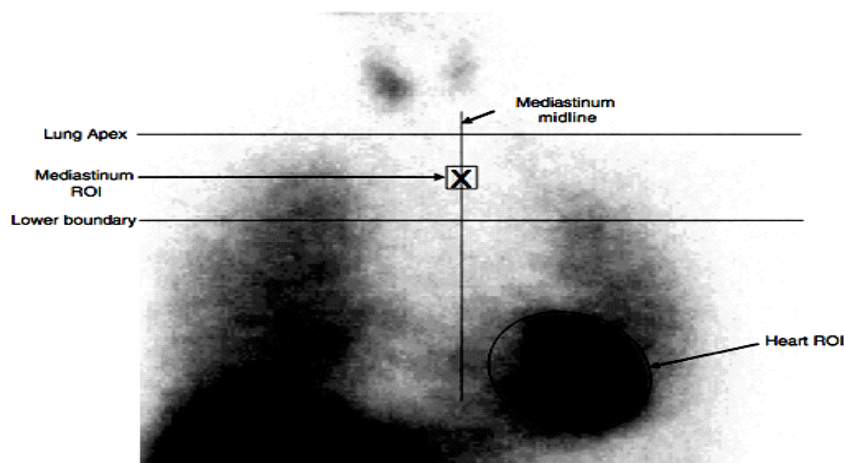
ANÁLISE:

As imagens serão analisadas tanto visualmente, quanto de forma semiquantitativa por médico nuclear.

A captação de MIBG é semiquantificada de duas maneiras, uma através do cálculo de uma relação coração / mediastino (H / M), que se dá após o desenho de uma área de interesse semiautomática oval (ROI) sobre o coração e o mediastino superior (evitando a glândula tireóide) na imagem planar anterior do tórax (FIGURA3 e FIGURA4), onde as contagens médias por pixel no miocárdio são divididas pelas contagens médias por pixel no mediastino. Outra é através do cálculo da Taxa de

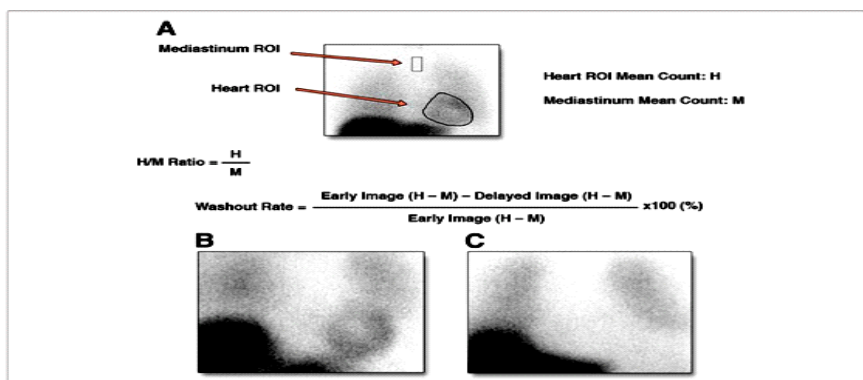
Washout, expressada em porcentagem e calculada através da fórmula matemática representada na FIGURA4 abaixo.

Figura3: Relação Coração/Mediastino (H/M)



FONTE: Eur J Nucl Med Mol Imaging (2009) 36:555–559

Figura4: Relação Coração/Mediastino (H/M) e Taxa de Washout



FONTE: Eur J Nucl Med Mol Imaging (2009) 36:555–559

Os valores de referência considerados normais neste exame serão: relação coração/mediastino > 1,8 e taxa de *washout* < 27%. Valores fora destes limites serão considerados anormais, como consequência o exame será classificado como alterado.

EVENTOS ADVERSOS: Muito raramente (<1%) pode causar eventos adversos leves como: tonturas, erupção cutânea, prurido e rubor⁶⁶.

4.4. Ventriculocintilografia Radioisotópica (VR/MUGA)

O estudo de será realizado e interpretado seguindo protocolo da Sociedade Europeia de Medicina Nuclear (EANM, 2010)¹⁸, do seguinte modo:

PREPARO: O enfermeiro ou médico deve explicar ao paciente os detalhes do estudo.

DOSE: Marcação in vivo com 10mg de PIROFOSFATO FRIO endovenoso, após 20-30 minutos administrar 15-30mCi de ^{99m}Tc-pertecnetato endovenoso.

APARELHO: *GE Medical Systems, Modelo: Millenium*

PARÂMETROS DE AQUISIÇÃO: As imagens serão adquiridas no modo *frame* com o mínimo de 16 *frames*/intervalo R-R tendo a janela de tolerância do intervalo R-R ajustada para 10-20%, colimador de baixa energia e alta resolução (LEHR) e matriz de 64x64. Recomenda-se que o coração ocupe aproximadamente 50% do campo de visão, e o tempo de aquisição seja de 10-15 minutos. O paciente é posicionado em decúbito dorsal e o detector fica posicionado de forma oblíqua anterior esquerda a 30-45°.

ANALISE: A fração de ejeção será gerada através do delineamento de uma área de interesse (ROI) semiautomático no ventrículo esquerdo. Diminuindo-se assim o fator operador dependente⁶⁷.

Os valores de referência considerados normais neste exame serão: FEVE maior e/ou igual a 50%, valores abaixo destes serão considerados anormais, como consequência o exame será classificado como alterado.

EVENTOS ADVERSOS: Muito raramente pode causar eventos adversos leves como: náuseas, prurido, dor de cabeça, calafrios e desconforto/dor no peito⁶⁸.

4.5. Exame Ecocardiográfico

Os exames de ecodopplercardiograma serão realizados no Rio de Janeiro, no Instituto Nacional do Câncer (HC II), em um ecocardiógrafo Affinity 50 da Philips e analisados por um experiente ecocardiografista, sem prévio conhecimento dos resultados dos demais exames. As imagens serão adquiridas na forma de cliques digitais utilizando uma média de três cliques consecutivos, armazenadas em HD (hard

drive) externo portátil e posteriormente transferidas para estação de trabalho Q-Station 3.5 (Philips Ultrasound).

O exame ecocardiográfico seguirá as orientações de plano de corte e imagem publicadas pelas Sociedades Americana e Europeia de Ecocardiografia⁴², assim como as recomendações quanto as medidas lineares, volumétricas e as medidas convencionais das imagens ao Doppler.

A quantificação das lesões valvares seguiram as recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia em colaboração com a sociedade de Ressonância Magnética⁶⁹ Cardiovascular, assim como a avaliação dos parâmetros de função diastólica do VE⁴⁴.

4.5.1. Uni e Bidimensional:

- Ventrículo esquerdo- dimensões, espessuras parietais, espessura relativa, índice de massa, fração de ejeção pelo método de Simpson, análise da deformação miocárdica (Speckle tracking) e análise segmentar.
- Átrio esquerdo- medida linear ao corte para-esternal, volume pelo método de Simpson uniplanar indexado para a área de superfície corporal e análise da deformação atrial (Speckle tracking).
- Ventrículo direito- dimensão basal e análise da deformação miocárdica do VD (speckle tracking).
- Átrio direito- medida do volume (Simpson) indexado pela área de superfície corporal.
- Aorta- diâmetro da raiz, dos seios de Valsalva e aorta ascendente correlacionado com a idade e área de superfície corporal.

4.5.2. **Quantificação Dopplerfluxométrica:**

- Medida do fluxo trans-mitral inicial (E), o tardio (A), a relação entre eles (E/A), com e sem manobra de Valsalva, e o tempo de desaceleração do fluxo transmitral inicial (TD).
- Doppler tecidual do anel mitral lateral com determinação do relaxamento do VE através da onda E' e relação E/E'.
- Fluxos de veias pulmonares com determinação das velocidades de pico das ondas sistólica (S), diastólica (D) e atrial reversa, assim como tempo de duração desta última (ARdur).
- Medida da velocidade sistólica tecidual do anel tricúspide (TDI VD S') e da velocidade de pico da regurgitação tricúspide e do tempo de aceleração na artéria pulmonar.

Todos os exames serão gravados e arquivados em mídia digital para futuras análises ou revisões.

4.6. **Variabilidade da Frequência Cardíaca (VFC)**

4.6.1. **Aquisição de intervalos RR**

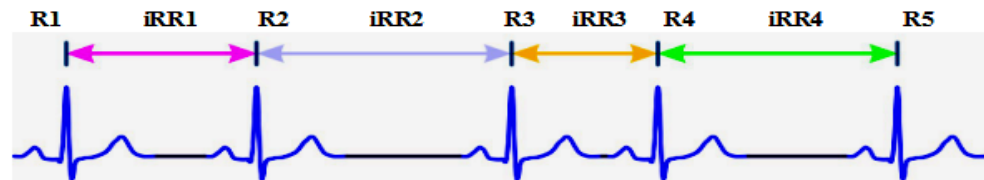
Será realizada a aquisição dos intervalos RR (iRR) com o paciente posicionado em uma maca na posição deitada em decúbito dorsal. Serão adaptados os dispositivos de aquisição do sinal, utilizando aquisição de eletrocardiograma (ECG) com Holter ou utilizando frequencímetro cardíaco Polar RS800CX.

O paciente permanecerá deitado em repouso absoluto por 5 minutos, após este período será iniciado o registro de 6 minutos de aferição dos sinais, Os intervalos RR serão registrados e armazenados no computador para posterior análise do processamento da VFC.

O cardiófrequencímetro Polar RS800CX consiste em adaptar uma uma cinta com eletrodos, posicionada no tórax do paciente avaliado e captar os impulsos elétricos do coração, transmitindo por um campo eletromagnético ao monitor. O sinal captado é enviado por uma interface ao *software* Polar no computador. Neste

equipamento, as unidades de tempo são fixadas em 1ms e as amostras dos intervalos RR são coletadas a uma frequência de 1000 Hz.

Figura5: Detecção dos intervalos RR (iRR):



4.6.2. Processamento da VFC

O sinal de intervalo RR registrado será tratado manualmente para retiradas de artefatos e processados matematicamente para análise da VFC nos domínios do tempo e frequência. A Tabela2 abaixo apresenta e explica os índices calculados pelo intervalo R-R para análise da VFC no domínio do tempo.

Tabela2: Índices de VFC no domínio do tempo.

ÍNDICE	UNIDADE	SIGNIFICADO
RR médio	ms	Média de todos os intervalos RR normais.
SDNN	ms	Desvio padrão de todos os intervalos RR normais.
RMSSD	ms	Raiz quadrada das diferenças sucessivas entre intervalos RR normais adjacentes ao quadrado.
PNN50	%	Percentual de intervalos RR normais que diferem mais que 50 ms de seu adjacente.

As siglas dos índices referem-se às abreviaturas dos Termos em inglês seguindo o padrão internacional

Para análise dos parâmetros espectral dinâmicos da VFC será utilizada pela análise no domínio da frequência com o método da transformada rápida de Fourier (TRF), sendo os parâmetros do domínio da frequência computados: energia total (TP),

muito baixa frequência (VLF), energia situada na banda de 0 - 0,04 Hz, baixa frequência (LF), situada na banda de 0,04 - 0,15 Hz, alta frequência (HF), situada na banda de 0,15 - 0,40 Hz e a taxa LF/HF²⁹.

4.7. Avaliação funcional

As pacientes serão encaminhadas para uma sala no ambulatório de fisioterapia do HCII, em ambiente tranquilo e serão submetidos a uma avaliação funcional de fisioterapia, que engloba análise de aptidão física, dinamometria, manovacuometria, manobra de valsalva, espirometria, composição corporal, teste cardiofuncional.

Todos os exames serão gravados e arquivados em mídia digital para futuras análises ou revisões. A avaliação foi elaborada para ter duração total de aproximadamente 45 minutos, conforme linha do tempo do protocolo da aplicação da avaliação funcional, na Figura 6.

Figura 6: Linha de tempo previsto para o protocolo de avaliação funcional



- **Protocolo da avaliação com descrição de cada teste no APÊNDICE I**

4.8. Quimioterapia

Da classe das antraciclina, a mais utilizada para tratamento dos linfomas é a doxorubicina. A dose acumulada geralmente varia de 100 a 400mg/m² e o número de ciclos varia de 2-6 para linfomas de Hodgkin e 6-8 para os não Hodgkin, com tempo total de terapia estimado em 4-6 meses.

Os pacientes entrarão no seguimento do estudo a partir da indicação de tratamento com antraciclina e prosseguirão independentemente da dose acumulada ao final do tratamento.

4.9. Radioterapia Mediastinal (RTM)

Devido ao potencial particular da radioterapia mediastinal em causar por si só cardiotoxicidade, os pacientes que necessitarem de RTM durante o curso de seguimento do estudo serão descontinuados do protocolo, esperando-se assim evitar no futuro fator de confundimento à análise dos dados finais.

4.10. Desfechos Clínicos

Serão considerados critérios de cardiotoxicidade:

- Queda da FEVE > 10 pontos percentuais em relação a FEVE basal ou FEVE < 50% ao MUGA e/ou <53% ao ECO, aquele que se alterar primeiro.
- Esta redução da FEVE deve ser confirmada pelo mesmo exame de imagem que se alterou em 2 a 3 semanas.

Serão considerados valores normais para a cintilografia com MIBG:

- Relação coração/mediastino > 1,8
- Taxa de washout < 27%

Serão considerados valores normais para o MUGA:

- FEVE ≥ 50%

Serão considerados valores normais para o ECO:

- FE Simpson: FE ≥ 53%.
- Strain : -19% a -20,5%

Serão considerados valores normais para coleta de sangue para estudo de biomarcadores:

- Hemograma Completo¹ - com valores de referência determinados pelo laboratório central
- BNP - com valores de referência determinados pelo kit

- Troponina T1 - com valores de referência determinados pelo laboratório central
- Proteína C reativa (PCR) 1 - com valores de referência determinados pelo laboratório central

¹ Exames já realizados pelo laboratório central, porém não realizados na rotina de acompanhamento, com exceção do hemograma completo inicial.

4.11. **Critérios de Descontinuação**

Os pacientes que apresentarem os critérios de descontinuação deverão ser descontinuados do protocolo e seguimento.

- Retirada do TCLE
- Não adesão ao protocolo
- Óbito
- Realização de radioterapia mediastinal em qualquer tempo do estudo
- Cardiotoxicidade confirmada

4.12. **Tamanho Amostral e Análise de Dados**

Serão incluídos 112 pacientes consecutivos entre 01 de março de 2019 e 28 de fevereiro de 2020, estimando-se um desfecho de 12% de pacientes com cardiotoxicidade com um intervalo de confiança de 95%.

De acordo com o desenho observacional deste protocolo, não estão previstos testes de hipóteses. As variáveis categóricas serão apresentadas por frequências absolutas e relativas e as variáveis numéricas pelas médias e respectivos desvio-padrão ou medianas e respectivas amplitudes.

Os participantes descontinuados do protocolo por não adesão ou retirada do TCLE serão excluídos das análises estatísticas.

4.13. **Variáveis coletadas:**

Idade, sexo, peso, altura, classificação do linfoma (Hodgkin ou Não Hodgkin) e seu tipo histológico, QT proposta, data de início QT, data término QT, dose acumulada QT, reinício de QT, estadiamento Inicial.

MIBG (C/M, washout), MUGA (FEVE, TTPF, PFR).

Variáveis ecocardiográficas: V.A.E.(ml); Índice VAE (ml/m²); VDF VE (ml); VSF VE (ml); Massa(g); Massa/sc (g/m²); FE simpson (%); Strain VE (%); Strain AE (%); Strain VD (%); Vps. IT (m/s); Pico E (m/s); Pico A (m/s); Rel. E/A; E' (m/s); S' (m/s); rel. E/E'; VTI vsve (cm); FC (bpm).

Parâmetros de VFC no domínio do tempo (RR médio,SDNN, RMSSD, PNN50) e domínio da frequência (HF, LF, VLF, HF/LF), testes autonômicos (Valsalva, "handgrip"(Δ FC, Δ PAS, Δ PAD), FC de recuperação (FC1min)), sinais e sintomas clínicos (Falta de ar, Ortopneia, Dispneia noturna paroxística, Redução da tolerância ao exercício, Inchaço do tornozelo, Pressão venosa jugular elevada, Ritmo de galope(B3), Impulso apical lateralmente deslocado, Ganho de peso (> 2 kg / semana), Pulso irregular, Taquipneia, Extremidades frias e Pulso filiforme).

Parâmetros da avaliação funcional: IMC, massa gordurosa (%) e massa muscular esquelética (kg), função pulmonar (valores avaliados e preditos de VEF1, CVF), questionários (DASI, FactG), manovacuometria (valores avaliados e preditos de Plmáx e PEmáx), dinamometria (mão D e mão E), teste sentar e levantar (TSL), teste cardiofuncional do degrau: FC submáx e parâmetros cardiovasculares (repouso (FCrep, PASrep, PADrep, SpO2rep, BORGrep), final do teste (FCfinal, PASfinal, PADfinal, SpO2final, BORGfinal), recuperação no 1º minuto (FC1min, PAS1min, PAD1min, SpO21min, BORG1min)).

5. Aspectos Éticos

5.1. Declaração de Helsinque

É missão do médico salvaguardar a saúde das pessoas. Seu conhecimento e consciência são dedicados ao cumprimento desta missão. A Declaração de Genebra, emitida pela Associação Médica Mundial, compromete o médico com o enunciado: "A saúde de meu paciente será meu principal objetivo", e o Código Internacional de Ética

Médica declara que: “O médico atuará apenas no interesse do seu paciente, ao proporcionar-lhe o atendimento, mesmo podendo ter o efeito de enfraquecer a condição física e mental da paciente”.

O propósito da pesquisa biomédica, envolvendo seres humanos, deve ser o de aprimorar os procedimentos diagnósticos, terapêuticos e profiláticos bem como a compreensão da etiologia e patogênese das doenças.

Na prática médica atual, a maioria dos procedimentos diagnósticos, terapêuticos ou profiláticos envolve situações de risco. Isto se aplica especialmente à pesquisa biomédica. O progresso da medicina está fundamentado na pesquisa, que, em última análise, deve basear-se, em parte, na experimentação envolvendo seres humanos.

No campo da pesquisa biomédica, deve-se reconhecer uma distinção fundamental entre a pesquisa médica direcionada a paciente, cujo objetivo é essencialmente diagnóstico ou terapêutica, e a pesquisa médica, cujo objetivo é puramente científico, sem implicar diretamente em valores diagnósticos ou terapêuticas para a pessoa a ela submetida.

Devem ser tomados cuidados especiais na condução de pesquisas que possam afetar o meio-ambiente e deve ser respeitado o bem-estar de animais empregados na experimentação.

Pelo fato de ser essencial que os resultados dos experimentos laboratoriais sejam aplicados a seres humanos para desenvolver o conhecimento científico e ajudar os seres humanos que sofrem, a Associação Médica Mundial preparou as 34 seguintes recomendações para orientar todos os médicos que estejam comprometidos com a pesquisa biomédica envolvendo seres humanos. Estas recomendações devem ser constantemente revistas. Deve ser salientado que os padrões emitidos são apenas um guia aos médicos a nível mundial. Os médicos não estão isentos de responsabilidades criminais, civis e éticas das leis de seus próprios países.

Princípios Básicos

- A pesquisa biomédica envolvendo seres humanos deve estar de acordo com os princípios científicos amplamente aceitos, devendo basear-se em experimentação laboratorial e animal adequadamente conduzida e no conhecimento profundo da literatura científica.

- O desenho e a realização do procedimento experimental envolvendo seres humanos deve ser formulado de forma clara, devendo ser elaborado um protocolo experimental a ser transmitido às comissões independentes, especialmente indicadas para as ponderações, comentários e instruções.

- A pesquisa biomédica envolvendo seres humanos deve ser conduzida apenas por pessoas com qualificações científicas e sob supervisão de um profissional médico com competência clínica. A responsabilidade pela pessoa humana deve sempre ser atribuída a um médico qualificado e nunca ao objeto da pesquisa, mesmo que a pessoa tenha dado o seu consentimento.

- A pesquisa biomédica envolvendo seres humanos não pode ser legitimamente conduzida, a menos que a importância do objetivo seja proporcional ao risco inerente para a paciente.

- Cada projeto de pesquisa médica envolvendo seres humanos deve ser precedida de avaliação cuidadosa dos riscos previsíveis em comparação aos benefícios previstos para a paciente ou aos outros. A preservação dos interesses da paciente deve sempre prevalecer sobre os interesses da ciência e da sociedade.

- O direito do objeto da pesquisa no sentido de salvaguardar sua integridade deve sempre ser respeitado. Devem ser tomadas todas as precauções para respeitar a privacidade do indivíduo e minimizar o impacto do estudo sobre a integridade física e mental, bem como sobre a personalidade da paciente.

- Os médicos devem abster-se de participar de projetos de pesquisa envolvendo seres humanos, a menos que estejam cientes de que os riscos envolvidos sejam previsíveis. Os médicos devem suspender qualquer investigação se verificarem que os aspectos nocivos estão superando os benefícios potenciais.

- Ao publicar os resultados de sua pesquisa, o médico é obrigado a preservar a exatidão dos resultados. Relatos de experimentação que não estejam de acordo com os princípios constantes desta Declaração não devem ser aceitos para publicação.

- Em qualquer pesquisa conduzida em seres humanos, cada paciente em potencial deve ser informado, de forma adequada, sobre os objetivos, métodos, benefícios previstos e perigos potenciais do estudo e do desconforto que ele pode representar. O paciente deve ser informado de que tem toda a liberdade para retirar-se ou retirar o seu consentimento de participação a qualquer momento. Portanto, o

médico deve obter da paciente o seu consentimento informado, dado de livre vontade, preferivelmente por escrito.

- Ao obter o consentimento informado para o projeto de pesquisa, o médico deve ser particularmente cuidadoso, se a paciente tiver, com ele, uma relação de dependência ou possa obter o consentimento sob coação. Nesse caso, o consentimento informado deve ser obtido por outro médico que não esteja envolvido nas investigações e que seja completamente independente desta relação oficial.

- Em caso de incompetência legal, o consentimento informado deve ser obtido do guardião legal de acordo com a legislação do país. Quando a incapacidade física ou mental torna impossível a obtenção do consentimento informado, ou quando a paciente é menor de idade, a permissão do parente responsável substitui o consentimento da paciente, de acordo com a legislação do país.

- Sempre que um menor de idade possa, de fato, dar o seu consentimento, este deve ser obtido, adicionalmente ao consentimento do guardião legal do menor.

- Protocolo de pesquisa deve sempre conter uma declaração com as considerações éticas envolvidas, devendo indicar que os princípios enunciados na presente declaração estão sendo cumpridos.

5.2. Responsabilidades do Investigador

O investigador responsável se responsabiliza por garantir que este estudo será conduzido em concordância com a Declaração de Helsinki e todas suas emendas; Resolução 466/12, e suas complementares; e do Documento das Américas. O protocolo foi desenhado e será conduzido de acordo com consensos de boa prática clínica. Este projeto será avaliado e deverá ser aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa antes da realização de qualquer procedimento relacionado.

O pesquisador será responsável pela guarda de informações suficientes sobre cada paciente (por exemplo: nome, endereço, número do telefone, CPF e número de identidade), de modo que os investigadores do estudo possam ter acesso a estas informações, quando se tornar necessário. Estes registros devem ser guardados de maneira confidencial, pelo período legal estabelecido pelas exigências locais.

5.3. Uso das informações e publicação

Os investigadores se comprometem a tornar público os resultados do estudo, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico integrante do projeto, de acordo com a resolução nº466/12. O estudo será publicado após a análise final ter sido feita pela Área Representativa de Pesquisa Clínica (ARPC/INCA).

5.4. Identificação do paciente

Para minimizar o risco potencial de quebra de confidencialidade, na visita inicial todos os pacientes selecionados para o estudo receberão um número de identificação. Este número será associado ao número de prontuário no INCA, às suas iniciais e à data de nascimento através de uma planilha que ficará sob responsabilidade do investigador. Na eventualidade de um paciente ser excluído de participação no estudo, a razão deve ser documentada no espaço apropriado neste formulário.

5.5. Formulário clínico

Uma ficha clínica eletrônica (eCRF) será criada através do aplicativo OpenClinica Enterprise®, já licenciado para uso no INCA. Este sistema é baseado em internet com o nível de segurança apropriado, garantindo a confidencialidade e a rastreabilidade dos dados conforme preconizado pelas Boas Práticas Clínicas.

Backups diários serão realizados pela equipe de infra-estrutura da Divisão de Informática do INCA, conforme seus procedimentos operacionais padrão.

Esta ficha clínica será customizada pelos gerentes de dados da ARPC/INCA. Os dados serão coletados através de prontuários médicos e outros documentos-fonte, tais como laudos laboratoriais e de imagem. A coleta de dados clínicos e inserção na eCRF será realizada pelo investigador principal ou profissional de sua equipe por ele delegado.

O investigador principal será o responsável pela precisão e veracidade dos dados clínicos coletados em sua instituição e deverá assinar eletronicamente as eCRFs ao final do preenchimento.

5.6. Arquivo de dados

As cópias de todas as informações pertinentes serão guardadas pelo pesquisador por um período de 5 anos após o término do estudo, conforme a Resolução 466/12. Todos os documentos do estudo serão guardados pela CPQ/INCA.

6. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

Antes da seleção para o estudo, o paciente será informado da natureza do tratamento, dos medicamentos em estudo, objetivos da pesquisa, do mecanismo de alocação dos pacientes, os possíveis benefícios e experiências adversas, assim como os procedimentos e possíveis riscos a que o paciente será exposto. Eles serão informados da confidencialidade em relação aos dados de cada paciente, sendo que os dados médicos pertinentes poderão ser revisados por indivíduos autorizados dentro do estudo clínico. Se o paciente concordar, será oferecido o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), que será lido em conjunto com o paciente para o esclarecimento de dúvidas. O termo de consentimento informado na língua portuguesa será submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa juntamente com este documento para aprovação (Anexo A).

O procedimento da entrega e assinatura do termo de consentimento deve estar em conformidade com os consensos da Conferência Internacional de Harmonização (ICH) para a Boa Prática Clínica. Isto implica que o termo deve ser assinado e datado pessoalmente pelo paciente ou pelo representante responsável do paciente.

Será enfatizado que a participação dos pacientes é voluntária e que o paciente é permitido a recusar sua participação sempre que quiser. Isto não prejudicará o cuidado subsequente ao paciente. O termo de consentimento informado deve ser obtido antes do registro no estudo. Esta regra deve ser seguida de acordo com os requerimentos regulatórios locais e nacionais.

6.1. Modificação do protocolo

Qualquer modificação no protocolo que possa trazer um benefício potencial para os pacientes ou afetar a segurança dos mesmos, incluindo mudança no desenho do estudo, tamanho da amostra, escalonamento de doses, procedimentos do estudo, ou aspectos administrativos importantes, exigirão uma emenda formal no protocolo. Esta emenda deverá ser aprovada pelo Comitê de Ética antes da implementação e notificação às autoridades de saúde de acordo com os regulamentos locais. O colaborador deve ser informado de quaisquer emendas que se fizerem necessárias. Alterações administrativas do protocolo são correções menores e/ou esclarecimentos que não tenham efeito na maneira que o estudo deve ser conduzido. Estas alterações administrativas serão feitas em acordo com o INCA e o investigador principal, e serão documentadas em um memorando. O Comitê de Ética será notificado das alterações administrativas, caso o pesquisador considere necessário.

7. Financiamento

Os recursos para custeio deste projeto serão provenientes do INCA, incluindo radiofármacos. O reembolso aos participantes, referente ao transporte para as visitas extras, assim como o material administrativo e os recursos humanos especializados em pesquisa ficarão a cargo da Divisão de Pesquisa Clínica do INCA

Este orçamento prevê os custos extras, ou seja, àqueles que não estão inicialmente previstos pelo acompanhamento de rotina institucional. Como a avaliação inicial com ECO e MUGA já é realizado de rotina no acompanhamento e as primeiras visitas (primeiros 4-6 meses) serão realizadas quando os pacientes vierem para a quimioterapia, estas estarão de fora da previsão deste orçamento.

Tabela 4 - Orçamento dos itens não contemplados na rotina do acompanhamento dos Linfomas

ITENS	VALOR UNITÁRIO	CUSTO ESTIMADO POR PACIENTE	CUSTO TOTAL (x112 pacientes)
Ventriculocintilografia Radioisotópica (MUGA) x8	R\$ 176,72	R\$ 1.413,76	R\$ 158.341,12

Cintilografia com MIBG x8	R\$ 128,50	R\$ 1.028,00	R\$ 115.136,00
Ecocardiograma x8	R\$ 39,94	R\$ 319,52	R\$ 35.786,24
Reembolso de pacientes para 18 visitas extras	R\$ 25,00	R\$ 450,00	R\$ 50.400,00
Hemograma x8	R\$ 4,11	R\$ 32,88	R\$ 3.682,56
PCR x8	R\$ 2,83	R\$ 22,64	R\$ 2.535,68
TROPONINA T x8	R\$ 9,00	R\$ 72,00	R\$ 8.064,00
BNP x8	R\$ 110,00	R\$ 880,00	R\$ 98.560,00
TOTAL GERAL DO PROTOCOLO ESTIMADO			R\$ 472.505,60

- Serão consideradas visitas extras os dias que os pacientes precisarem vir ao HC-1 e HC-2 realizar os exames de MUGA, MIBG, ECO, avaliação clínica, testes fisioterápicos e coleta de sangue para estudo de biomarcadores fora do acompanhamento de rotina e/ou período de quimioterapia (de 4 – 6 meses).
- Avaliação clínica e a coleta de biomarcadores serão realizados no mesmo dia do MIBG e/ou MUGA (HCI),
- ECO e testes fisioterápicos também deverão ser realizados no mesmo dia (HCII).
- Portanto assumimos que serão consideradas extras as visitas realizadas a partir do V2 (6 meses), visto que as visitas extras para todos os procedimentos anteriormente serão agendadas de forma a coincidirem com a rotina de quimioterapia e acompanhamento clínico já existente.

8. Cronograma:

Tabela 5: Cronograma

Cronograma	
Redação do Projeto	2º semestre 2017
Avaliação junto ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP)	2º semestre 2018
Inclusão dos Pacientes	1º semestre de 2019 até 1º semestre de 2020
Acompanhamento dos Pacientes	2º semestre 2024
Análise dos resultados Preliminares (1 Ano de Acompanhamento)	2º semestre 2020

Análise dos resultados	2º semestre de 2024
Elaboração de material para divulgação científica	2º semestre de 2024

9. Referências

1. **Erro! A sequência de caracteres da imagem contém aspas não coincidentes.** Kalil Filho R, Hajjar LA, Bacal F, Hoff PM, Diz M del P, Galas FRBG, et al. **I Diretriz Brasileira de Cardio-Oncologia da Sociedade Brasileira de Cardiologia.** Arq Bras Cardiol 2011; 96(2 supl.1): 1-52.
2. SEIDMAN, A.; HUDIS, C.; PIERRI, M.C.; SHAK, S.; PATON, V.; ASHBY, M.; et al. **Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience.** J Clin Oncol. 2002;20:1215-1221.
3. SCHIMMEL, K.J.; RICHEL, D.J.; VAN DEN BRINK, R.B.; GUCHELAAR, H.J. **Cardiotoxicity of cytotoxic drugs.** Cancer Treat Rev. 2004;30(2):181–191.
4. Albini A, Pennesi G, Donatelli F, Cammarota R, De Flora S, Noonan DM. **Cardiotoxicity of anticancer drugs: the need for cardio-oncology and cardio- oncological prevention.** J Natl Cancer Inst. 2009;102(1):14-25.
5. Dolci A, Dominici R, Cardinale D, Sandri MT, Panteghini M. **Biochemical markers for prediction of chemotherapy-induced cardiotoxicity: systematic review of the literature and recommendations for use.** Am J Clin Pathol. 2008;130(5):688-95.
6. FALLAH-RAD, N.; LYTWYN, M.; FANG, T.; KIRKPATRICK, I.; JASSAL, D.S. **Delayed contrast enhancement cardiac magnetic resonance imaging in trastuzumab induced cardiomyopathy.** J Cardiovasc Magn Reson. 2008;10:1-5.
7. KANG, Y.J. **Molecular and cellular mechanisms of cardiotoxicity.** Environ Health Perspect. 2001;109 (suppl 1):27–34
8. ADAMS, K.F.; DUNLAP, S.H.; SUETA, C.A.; CLARKE, S.W.; PATTERSON, J.H.; BLAUWET, M.B.; et al. **Relation between gender, etiology**

- and survival in patients with symptomatic heart failure.** J Am Coll Cardiol. 1996;28:1781-8.
9. FERRANS, V.J. **Overview of cardiac pathology in relation to anthracycline cardiotoxicity.** Cancer treat rep. 1978;62:955–961
 10. LEMMENS, K.; DOGGEN, K.; DE KEULENAER, G.W. **Role of neuregulin-1/ErbB signaling in cardiovascular physiology and disease: implications for therapy of heart failure.** Circulation. 2007;116:954–960.
 11. Singal PK, Iliskovic N. **Doxorubicin-induced cardiomyopathy.** N Engl J Med. 1998;339(13):900-5.
 12. Sengupta PP, Northfelt DW, Gentile F, Zamorano JL, Khandheria BK. **Trastuzumab-induced cardiotoxicity heart failure at the crossroads.** Mayo Clin Proc. 2008;83(2):197-203.
 13. EWER, M.S.; VOOLETICH, M.T.; DURAND, J.; WOODS, M.L.; DAVIS, J.R.; VALERO, V.; et al. **Reversibility of trastuzumab-related cardiotoxicity: new insights based on clinical course and response to medical treatment.** J Clin Oncol. 2005;23:7820-7826.
 14. JIJI, R.S.; KRAMER, C.M.; SALERNO, M. **Non-invasive imaging and monitoring cardiotoxicity of cancer therapeutic drugs.** J Nucl Cardiol. 2012;19:377-388
 15. EWER, S.M.; EWER, M.S. **Cardiotoxicity profile of trastuzumab.** Drug Saf 2008;31:459-467
 16. Van Nimwegen, F. A., Ntentas, G., Darby, S. C., Schaapveld, M., Hauptmann, M., Lugtenburg, P. J., Janus, C. P., Daniels, L., van Leeuwen, F. E., Cutter, D. J., & Aleman, B. M. (2017). **Risk of heart failure in survivors of Hodgkin lymphoma: effects of cardiac exposure to radiation and anthracyclines.** Blood, 129 (16), 2257-2265. Accessed June 28, 2017. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-09-740332>.
 17. Sawyer DB, Peng X, Chen B, Pentassuglia L, Lim CC. **Mechanisms of anthracycline cardiac injury: can we identify strategies for cardioprotection?** Prog Cardiovasc Dis. 2010;53(2):105-13.
 18. Stokkel MP, de Wit-van der Veen LJ, Boekhout A. **I-123-MIBG myocardial imaging in trastuzumab-based cardiotoxicity: the first experience.** Nucl Med Commun. 2013;34:19–24.
 19. **National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.03** [Accessed in 2010 Nov 12]. Available from: http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_8.5x11.pdf

20. EWER, M. S.; LENIHAN, D. J. **Left ventricular ejection fraction and cardiotoxicity: is our ear really to the ground?** J Clin Oncol 2008;26:1201-3.
21. EIDEM, B. W. **Identification of anthracycline cardiotoxicity: left ventricular ejection fraction is not enough.** J Am Soc Echocardiogr. 2008;21:1290-2.
22. GEYER, H.; CARACCILO, G.; ABE, H.; WILANSKY, S.; CAREJ, S.; GENTILE, F.; et al. **Assessment of myocardial mechanics using speckle tracking echocardiography: fundamentals and clinical applications.** J Am Soc Echocardiogr. 2010;23:351-69.
23. Brito et al. **Cintilografia Miocárdica com I123-MIBG na Avaliação da Insuficiência Cardíaca**, Rio de Janeiro, Rev SOCERJ. 2009; 22(4):243-248 julho/agosto.
24. Cintilografia miocárdica para estudo da inervação simpática. **Arq. Bras. Cardiol.**, São Paulo , v. 86, supl. 1, p. 18-20, abr. 2006 . Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2006000700007&lng=pt&nrm=iso>. acessos em 02 out. 2017. <http://dx.doi.org/10.1590/S0066-782X2006000700007>.
25. **Medicina Nuclear: princípios e aplicações**/editores Fausto Haruki Hironaka...[et al.]. São Paulo: Editora Atheneu, 2012.
26. GUIMARAES, Sarita Lígia Pessoa de Melo Machado et al . **Hiperatividade Simpática Cardíaca Após Quimioterapia: Sinal Precoce de Cardiotoxicidade?**. **Arq. Bras. Cardiol.**, São Paulo , v. 105, n. 3, p. 228-234, Sept. 2015. Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2015002200228&lng=en&nrm=iso>. access on 02 Oct. 2017. Epub July 03, 2015. <http://dx.doi.org/10.5935/abc.20150075>.
27. Jacobson AF, Senior R, Cerqueira MD, Wong ND, Thomas GS, Lopez VA, et al. ADMIRE-HF investigators. **Myocardial iodine- 123 meta-iodobenzylguanidine imaging and cardiac events in heart failure. Results of the prospective ADMIRE-HF (AdreView Myocardial Imaging for Risk Evaluation in Heart Failure) study.** J Am Coll Cardiol. 2010;55(20):2212–21.
28. Carrió I, Cowie MR, Yamazaki J, Udelson J, Camici PG. **Cardiac sympathetic imaging with mIBG in heart failure.** J Am Coll Cardiol Cardiovasc Imaging. 2010;3(1):92–100.
29. Task Force of the European Society of Cardiology. **"Heart rate variability standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use."** *Eur Heart J* 17 (1996): 354-381.

30. Lenneman, Carrie G., et al. **"Sympathetic nervous system alterations with HER2+ antagonism: an early marker of cardiac dysfunction with breast cancer treatment?."** *ecancermedicalsecience* 8 (2014).
31. De Couck, M., & Gidron, Y. **Norms of vagal nerve activity, indexed by Heart Rate Variability, in cancer patients.** *Cancer Epidemiology*, v. 37, n. 5, p. 737-741, 2013.
32. ADAMS, Scott C. et al. **Impact of cancer and chemotherapy on autonomic nervous system function and cardiovascular reactivity in young adults with cancer: a case-controlled feasibility study.** *BMC cancer*, v. 15, n. 1, p. 414, 2015.
33. HUIKURI, Heikki V. et al. **Power-law relationship of heart rate variability as a predictor of mortality in the elderly.** *Circulation*, v. 97, n. 20, p. 2031-2036, 1998.
34. Shah, Sidharth A., et al. **"Relation of short-term heart rate variability to incident heart failure (from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis)."** *The American journal of cardiology* 112.4 (2013): 533-540.
35. Huikuri, Heikki V., and Phyllis K. Stein. **"Heart rate variability in risk stratification of cardiac patients."** *Progress in cardiovascular diseases* 56.2 (2013): 153-159.
36. Caro-Morán, Elena, et al. **"Heart Rate Variability in Breast Cancer Survivors After the First Year of Treatments A Case-Controlled Study."** *Biological research for nursing* 18.1 (2016): 43-49.
37. PATEL, Vaiibhav N. et al. **Association of Holter-derived heart rate variability parameters with the development of congestive heart failure in the cardiovascular health study.** *JACC: Heart Failure*, v. 5, n. 6, p. 423-431, 2017.
38. CHEN, Long et al. **Effects of Remote Ischaemic Conditioning on Heart Rate Variability and Cardiac Function in Patients With Mild Ischaemic Heart Failure.** *Heart, Lung and Circulation*, 2017.
39. URHEIM, S.; EDVARDSEN, T.; TORP, H.; ANGELSEN, B.; SMISETH, O. A. **Myocardial strain by doppler echocardiography. Validation of a new method to quantify regional myocardial function.** *Circulation*. 2000;102(10):1158-64.
40. LEITMAN, M.; LYSYANSKY, P.; SIDENKO, S.; SHIR, V.; PELEG, E.; BINENBAUM, M.; et al. **Two-dimensional strain-a novel software for real-time quantitative echocardiographic assessment of myocardial function.** *J Am Soc Echocardiogr*. 2004;17(10):1021-9.

41. AMUNDSEN, B. H.; HELLE-VALLE, T.; EDVARDSENT, T.; TORP, H.; CROSBY, J.; LYSEGGEN, E.; et al. **Noninvasive myocardial strain measurement by speckle tracking echocardiography: validation against sonomicrometry and tagged magnetic resonance imaging.** J Am Coll Cardiol. 2006;47:789-93.
42. LANG, R. M.; BADANO, L. P.; MOR-AVI, V.; AFILALO, J.; ARMSTRONG, A.; ERNANDE, L.; et al. **Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging.** J Am Soc Echocardiogr 2015; 28:1-39.
43. CASTRO, P. L.; GREENBERG, N. L.; DRINKO, J.; GARCIA, M. J.; THOMAS, J. D. **Potential pitfalls of strain rate imaging: angle dependency.** Biomed Sci Instrum. 2000;36:197-202.
44. Nagueh, S. F.; Smiseth, O. A.; Appleton, C. P. **Recommendations for the evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging.** J Am Soc Echocardiogr 2016;29:277-314.
45. PLANA, J. C.; GALDERISI, M.; BARAC, A.; EWER, M. S.; BONNIE, KY, B.; SCHERRER-CROSBIE, M.; et al. **Expert Consensus for Multimodality Imaging Evaluation of Adult Patients during and after Cancer Therapy: A Report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging.** J Am Soc Echocardiogr 2014;27:911-39.
46. DAUGAARD, G.; LASSEN, U.; BIE, P.; PEDERSEN, E. B.; JENSEN, K.T.; ABILDGAARD, U.; et al. **Natriuretic peptides in the monitoring of antracycline induced reduction in left ventricular ejection fraction.** Eur J heart Fail 2005; 7(1): 87-93.
47. JURCUR, R.; WILDIERS, H.; GANANE, J.; D'HOOGHE, J.; PARIDAENS, R.; VOIGT, J. U. **Detection and monitoring of cardiotoxicity- what does modern cardiology offer ?** Support Care Cancer 2008; 16(5): 437-45.
48. CARDINALE, D.; SANDRI, M. T.; COLOMBO, A.; COLOMBO, N.; BOERI, M.; LAMANTIA, G.; et al. **Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy.** Circulation. 2004;109:2749-2754. 96.
49. SAWAYA, H.; SEBAG, I.A.; PLANA, J.C.; JANUZZI, J.L.; KY, B.; C. TAN, TC.; et al. **Assessment of Echocardiography and Biomarkers for the Extended Prediction of Cardiotoxicity in Patients Treated With Anthracyclines, Taxanes, and Trastuzumab.** Circ Cardiovasc Imaging. 2012;5:596–603.

50. ANAND, I. S.; LATINI, R.; FLOREA, V.G.; KUSKOWSKI, M.A.; RECTOR, T.; MASSON, S.; et al. **C-Reactive Protein in Heart Failure. Prognostic Value and the Effect of Valsartan.** Circulation. 2005;112:1428-1434
51. MOR-AVI, V; LANG, R. M.; BADANO, L. P.; BELOHLAVEK, M.; CARDIM, N. M; DERUMEAUX, G.; **Current and evolving echocardiographic techniques for the quantitative evaluation of cardiac mechanics: ASE/EAE consensus statement on methodology and indications endorsed by the Japanese Society of Echocardiography.** J Am Soc Echocardiogr. 2011;24(3):277-313
52. Rui Adão, Gilles de Keulenaer^b, Adelino Leite-Moreira^a, Carmen Brás-Silva. **Cardiotoxicidade associada à terapêutica oncológica: mecanismos fisiopatológicos e estratégias de prevenção.** Revista Portuguesa de Cardiologia. Vol 32, numero 5, maio de 2013.
53. **Diretriz assistencial para avaliação cardiológica do paciente oncológico do Hospital Albert Einstein.**
54. Cardinale D¹, Sandri MT. **Role of biomarkers in chemotherapy-induced cardiotoxicity.** Prog Cardiovasc Dis. 2010 Sep-Oct;53(2):121-9. doi: 10.1016/j.pcad.2010.04.002.
55. EWER, Michael S.; EWER, Steven M. **Cardiotoxicity of anticancer treatments: what the cardiologist needs to know.** Nature Reviews Cardiology, v. 7, n. 10, 2010.
56. Dolci A¹, Dominici R, Cardinale D, Sandri MT, Panteghini M. **Biochemical markers for prediction of chemotherapy-induced cardiotoxicity: systematic review of the literature and recommendations for use.** Am J Clin Pathol. 2008 Nov;130(5):688-95. doi: 10.1309/AJCPB66LR IIVMQDR.
57. LANIC, Hélène et al. **Sarcopenia is an independent prognostic factor in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with immunochemotherapy.** Leukemia & lymphoma, v. 55, n. 4, p. 817-823, 2014.
58. CUSHEN, Samantha J. et al. **Impact of body composition parameters on clinical outcomes in patients with metastatic castrate-resistant prostate cancer treated with docetaxel.** Clinical Nutrition ESPEN, v. 13, p. e39-e45, 2016.
59. VEGA, Maria Cecília Monteiro Dela; LAVIANO, Alessandro; PIMENTEL, Gustavo Duarte. **Sarcopenia e toxicidade mediada pela quimioterapia.** Einstein. 2016;14(4):580-4
60. YU, Anthony F.; JONES, Lee W. **Modulation of cardiovascular toxicity in Hodgkin lymphoma: potential role and mechanisms of aerobic training.** Future cardiology, v. 11, n. 4, p. 441-452, 2015.

61. PINTO, Bernardine M. et al. **Home-based physical activity intervention for breast cancer patients.** *Journal of Clinical Oncology*, v. 23, n. 15, p. 3577-3587, 2005.
62. Oldervoll, Line Merethe, et al. **"Exercise reduces fatigue in chronic fatigued Hodgkins disease survivors—results from a pilot study."** *European Journal of Cancer* 39.1 (2003): 57-63.
63. COURNEYA, Kerry S. et al. **Moderator effects in a randomized controlled trial of exercise training in lymphoma patients.** *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*, v. 18, n. 10, p. 2600-2607, 2009.
64. Flotats, A., Carrió, I., Agostini, D., Le Guludec, D., Marcassa, C., Schaffers, M., ... Verberne, H. J. (2010). **Proposal for standardization of 123I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) cardiac sympathetic imaging by the EANM Cardiovascular Committee and the European Council of Nuclear Cardiology.** *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 37(9), 1802–1812. <http://doi.org/10.1007/s00259-010-1491-4>
65. Hesse, B., Lindhardt, T. B., Acampa, W., Anagnostopoulos, C., Ballinger, J., Bax, J. J., ... Underwood, R. (2008). **EANM/ESC guidelines for radionuclide imaging of cardiac function.** *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* (Vol. 35). <http://doi.org/10.1007/s00259-007-0694-9>
66. Saha, G. B. (2010). **Fundamentals of nuclear pharmacy.** *Fundamentals of Nuclear Pharmacy*. <https://doi.org/10.1007/978-1-4419-5860-0>
67. Zoghbi, W. A.; Adams, D.; Bonow, R.O.; Sarano, M. E.; **Recommendations for Noninvasive Evaluation of Native Valvular Regurgitation. A Report from the American Society of Echocardiography Developed in Collaboration with the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance.** *J Am Soc Echocardiogr* 2017;30, 303–371.
68. COUTINHO-MYRRHA, Mariana A. et al. **Duke Activity Status Index em Doenças Cardiovasculares: Validação de Tradução em Português.** *Arq Bras Cardiol*, v. 102, n. 4, p. 383-90, 2014.
69. BRUSASCO, Edited V. et al. Series **"ATS/ERS task force: standardisation of lung function testing"**. 2005.
70. ARAÚJO, Claudio Gil Soares. **Teste de sentar-levantar: apresentação de um procedimento para avaliação em Medicina do Exercício e do Esporte.** *Rev Bras Med Esporte*, v. 5, n. 5, p. 179-82, 1999.
71. Jornal O Tempo, online- Publicado em 22/10/2013 - <http://www.otempo.com.br/interessa/sa%C3%BAde-e-ci%C3%A2ncia/teste-avalia-a-forma-de-sentar-e-levantar-e-calcula-a-mortalidade-1.734845>. Acesso em 27/10/2017.

72. LIRA, Victor A.; DE ARAÚJO, Claudio Gil Soares. **Teste de sentar-levantar: estudos de fidedignidade.** Revista Brasileira de Ciência e Movimento, v. 8, n. 2, p. 9-18, 2008.
73. American Thoracic Society/European Respiratory Society. **ATS/ERS statement on respiratory muscle testing.** *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:518–624.
74. LEVIN, Albert B. **A simple test of cardiac function based upon the heart rate changes induced by the Valsalva maneuver.** The American journal of cardiology, v. 18, n. 1, p. 90-99, 1966.
75. DE CASTRO, Claudia Lucia Barros; DA NÓBREGA, Antonio Claudio Lucas; DE ARAÚJO, Claudio Gil Soares. **Testes Autonômicos Cardiovasculares. Uma Revisão Crítica. Parte I.** Arq Bras Cardiol, v. 59, n. 2, p. 152, 1992.
76. ALOSCO, Michael L. et al. **The 2-minute step test is independently associated with cognitive function in older adults with heart failure.** Aging clinical and experimental research, v. 24, n. 5, p. 468-474, 2012.
77. HAAS, F. et al. **Validation of a 2 Minute Step Test for Assessing Functional Improvement.** Open Journal of Therapy and Rehabilitation, v. 5, n. 02, p. 71, 2017.
78. Generalized, Linear, and Mixed Models, Second Edition by Charles E. McCulloch, Shayle R. Searle, John M. Neuhaus
79. Reliable estimation of generalized linear mixed models using adaptive quadrature. Sophia Rabe-Hesketh
80. Sanson A, Smart D. Longitudinal research on mental health and behavioural problems of children and youth: New findings. Australian Journal of Psychology 2011; 63:1–5.
81. Frees EW. Longitudinal and Panel Data: Analysis and Applications in the Social Sciences. Cambridge University Press; 2004.
82. Core Team (2013). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <http://www.R-project.org/>.
83. Hintze, J. (2008). PASS 2008. NCSS, LLC. Kaysville, Utah, USA. www.ncss.com.
84. ZAMORANO, J.S.; LNCELLOTTI, P.; MUÑOZ, D.R.; ABOYANS, V.; **2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for practice Guidelines.** European Heart Journal 2016; 37:2768-2801.

Apêndice I

A avaliação foi elaborada para ter duração total de aproximadamente 45 minutos e serão avaliados os seguintes parâmetros:

Perfil: Paciente será orientado a ficar deitado na maca enquanto serão preenchidos seus dados de perfil: Idade, gênero, tipo de Linfoma, estadiamento, qual ciclo de QT, qual fármaco de tratamento e Dose acumulada.

DASI (*Duke Activity Status Index*) questionário⁷⁰

É um questionário de 12 itens que avalia atividades diárias como higiene pessoal, locomoção, tarefas domésticas, função sexual e recreação com os respectivos custos metabólicos. Cada item tem um peso específico com base no custo metabólico (MET). Os participantes serão convidados a identificar cada uma das atividades que eles eram capazes de fazer. A pontuação final varia entre zero e 58,2 pontos. Quanto maior a pontuação, melhor a capacidade funcional.

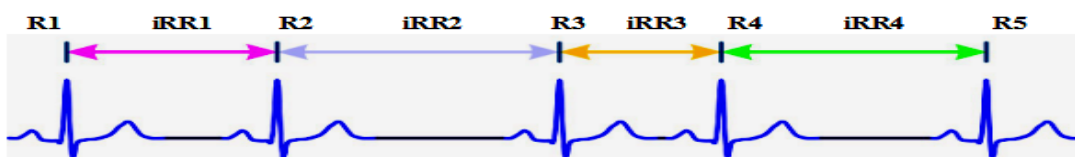
Figura7: Versão final brasileira do *Duke Activity Status Index*.

Duke Activity Status Index Versão Brasileira Coutinho-Myrrha MA et al			
Você consegue	Peso (MET)	Sim	Não
1. Cuidar de si mesmo, isto é, comer, vestir-se, tomar banho ou ir ao banheiro?	2,75		
2. Andar em ambientes fechados, como em sua casa?	1,75		
3. Andar um quarteirão ou dois em terreno plano?	2,75		
4. Subir um lance de escadas ou subir um morro?	5,50		
5. Correr uma distância curta?	8,00		
6. Fazer tarefas domésticas leves como tirar pó ou lavar a louça?	2,70		
7. Fazer tarefas domésticas moderadas como passar o aspirador de pó, varrer o chão ou carregar as compras de supermercado?	3,50		
8. Fazer tarefas domésticas pesadas como esfregar o chão com as mãos usando uma escova ou deslocar móveis pesados do lugar?	8,00		
9. Fazer trabalhos de jardinagem como recolher folhas, capinar ou usar um cortador elétrico de grama?	4,50		
10. Ter relações sexuais?	5,25		
11. Participar de atividades recreativas moderadas como vôlei, boliche, dança, tênis em dupla, andar de bicicleta ou fazer hidroginástica?	6,00		
12. Participar de esportes extenuantes como natação, tênis individual, futebol, basquetebol ou corrida?	7,50		
Pontuação total: _____			
<i>Pontuação DASI: o peso das respostas positivas são somados para se obter uma pontuação total que varia de 0 a 58.2. Quanto maior a pontuação, maior a capacidade funcional.</i>			

Fonte : COUTINHO-MYRRHA et al 2014.

Aquisição dos intervalos RR (iRR) para posterior processamento da VFC serão realizados com o paciente posicionado em uma maca na posição deitada em decúbito dorsal. O paciente permanecerá em repouso absoluto por 5 minutos, após este período será iniciado o registro de 6 minutos de aferição dos sinais de intervalos RR, utilizando aquisição de eletrocardiograma (ECG) com Holter ou utilizando frequencímetro cardíaco Polar RS800CX, os dados serão registrados e armazenados no computador para posterior análise do processamento da VFC.

Figura 8: Detecção dos intervalos RR (iRR):



Espirometria⁷¹ – O teste de função pulmonar será realizado com espirômetro modelo Microloop da Micro Medical, utilizando bocal descartável, clipe nasal e filtro antibacteriano para cada paciente testado. O paciente será posicionado sentado numa cadeira, cabeça na posição neutra e será aplicado teste de espirometria de sistema aberto, quando o indivíduo usando um clipe nasal realiza uma inspiração máxima até capacidade pulmonar total (CPT) fora do sistema, colocar então imediatamente o bocal descartável na boca e realizar uma expiração forçada. Durante expiração forçada o paciente deve ser estimulado vigorosamente para que o esforço seja “explosivo” no início da manobra, o avaliador deve observar o indivíduo e estimular positivamente para que o esforço seja mantido pelo tempo necessário (A imitação simultânea da manobra por parte do avaliador, a visualização do gráfico expirado por parte do indivíduo testado ou a utilização de telas de incentivo do aparelho podem servir de auxílio em casos mais difíceis). Registrar os maiores valores após 3 tentativas aceitáveis (curvas aceitáveis pelo aparelho).

Serão registrados CPT, VEF1, CVF, VEF1/CVF

Teste do senta e levanta⁷²

O TSL consiste, simplesmente, em quantificar quantos apoios (mãos e/ou joelhos ou, ainda, mãos ou antebraços em joelhos), o indivíduo utiliza para sentar e levantar do chão. Atribuem-se notas independentes para cada um dos dois atos – sentar e levantar. A nota máxima é 5 para cada um dos dois atos, perdendo-se um ponto para cada apoio ou ainda meio ponto para qualquer desequilíbrio perceptível.

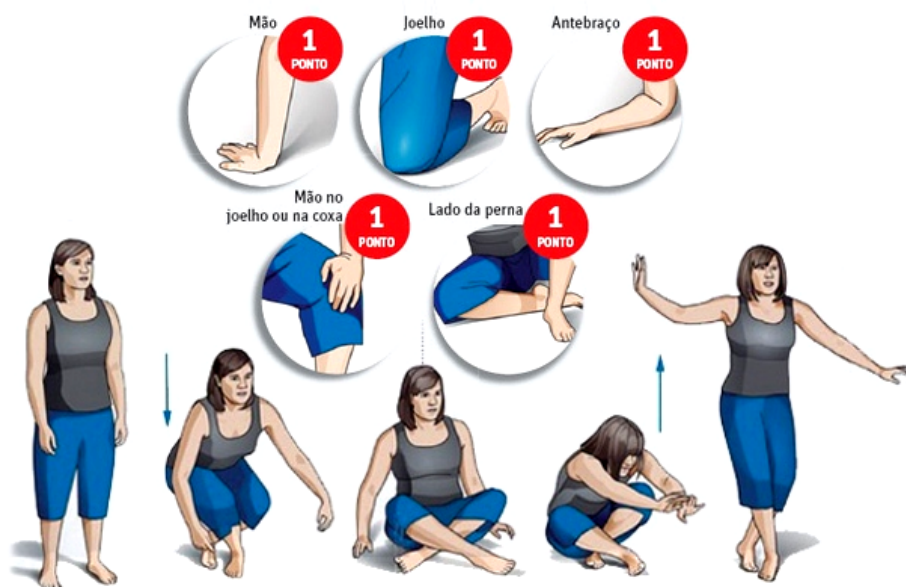
O TSL permite, em pouco tempo e em praticamente qualquer lugar, avaliar vários itens – flexibilidade das articulações dos membros inferiores, equilíbrio, coordenação motora e relação entre potência muscular e peso corporal.

Instrução: “Procure sentar e levantar, sem se desequilibrar, e utilizando o menor número de apoios que você consiga”

Na execução do procedimento, o indivíduo fica em pé, de costas para um colchonete fino ou tapete colocado no solo imediatamente atrás dele, e tenta sentar-

se lentamente, sem o apoio das mãos e sem desequilibrar-se. O avaliador fica próximo ao avaliado para oferecer-lhe segurança em caso de desequilíbrio, procurando posicionar-se em diagonal, de modo a ter melhor ângulo de visão para identificar o uso de apoios e a presença ou ausência de qualquer desequilíbrio.

Figura9: Ilustração do teste Sentar e levantar³²



Fonte: Jornal O Tempo PUBLICADO online EM 22/10/13 - 03h00

Figura10: Graduação do teste Sentar e levantar⁷³.

SENTAR:	LEVANTAR:
5 - sem apoios	5 - sem apoios
4 - com 1 apoio	4 - com 1 apoio
3 - com 2 apoios	3 - com 2 apoios
2 - com 3 apoios	2 - com 3 apoios
1 - com 4 apoios	1 - com 4 apoios
0 - com mais de 4 apoios ou com ajuda externa	0 - com mais de 4 apoios ou com ajuda externa
Havendo desequilíbrio: subtrai-se 0,5 ponto -4,5; 3,5; 2,5; 1,5; 0,5.	Havendo desequilíbrio: subtrai-se 0,5 ponto -4,5; 3,5; 2,5; 1,5; 0,5.

Fonte: Retirado de Lira, V.A. & Gil, C.; 2008.

Antropometria - O paciente será então encaminhado para avaliação em balança antropométrica mecânica Welmy de 0 a 150 Kg, para aferição de peso corporal e altura, que serão registrados para posterior cálculo do índice de massa corporal (IMC).

Composição corporal

A composição corporal será analisada por meio de um impedanciômetro portátil com eletrodo tátil de oito pólos (InBody R20, Biospace, Gateshead, Reino Unido). O dispositivo será utilizado para medir peso (kg), massa gordurosa (%) e massa muscular esquelética (kg), de forma corporal global e segmentada em segmentos apendiculares, membros superiores e inferiores, e tronco.

Figura11: Análise da composição corporal no impedanciômetro InbodyR20.

Composição Corporal

	Abaixo	Normal	Alto	Unidade%	Faixa normal
Peso	55 70 85 100	115 130 145 160 175	51,6 kg		44,0 ~ 59,6
MME Massa de Músculo Esquelético	70 80 80 100	110 120 130 140 150	21,2 kg		19,5 ~ 23,9
Massa de Gordura	40 60 80 100	160 220 280 340 400	12,5 kg		10,4 ~ 16,5
ACT Água Corporal Total	28,7 kg (26,4 ~ 32,2)		MLG Massa Livre de Gordura	39,0 kg (33,7 ~ 43,0)	

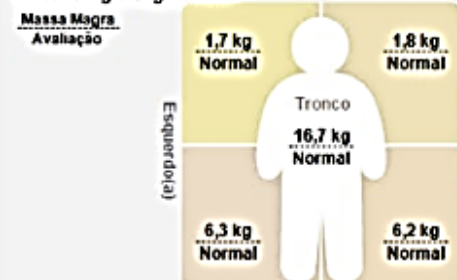
Diagnóstico da Obesidade

	Valores	Faixa normal	
BMC Índice de Massa Corporal (kg/m ²)	20,9	18,5 ~ 25,0	$BMC = \frac{\text{Peso,kg}}{(\text{Altura,m})^2}$
PGC Percentual de Gordura (%) Corporal	24,3	18,0 ~ 28,0	$PGC = \frac{\text{Gordura ,kg}}{\text{Peso,kg}} \times 100$
RCQ Relação Cintura-Quadril	0,82	0,75 ~ 0,85	$RCQ = \frac{\text{Circunferência do cintura,cm}}{\text{Circunferência do quadril,cm}}$
TMB Taxa de Metabolismo Basal (kcal)	1214	1142 ~ 1314	

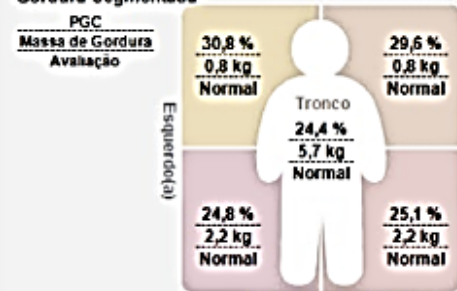
Controle Músculo-Gordura

Controle de músculo	+ 0,8 kg	Controle de gordura	- 0,6 kg
---------------------	----------	---------------------	----------

Massa magra segmentada



Gordura Segmentada



Impedância

Z	BD	BE	TR	PD	PE (Q)
20kHz	381,5	395,1	29,0	257,9	246,2
100kHz	341,6	353,4	25,4	231,9	221,3

* Use seus resultados como referência quando for consultar seu médico ou o preparador físico.

Manovacuometria⁷⁵

Verificação da PIMÁX: indivíduo sentado, com o tronco em um ângulo de 90° graus com as coxas, braços relaxados na lateral do tronco, e com o nariz ocluído por um clipe nasal. O indivíduo realiza expiração até alcançar o volume residual e, então o avaliador, conecta a peça bucal do manovacuômetro na boca do avaliado que realiza um esforço inspiratório máximo.

Verificação da PEMÁX: indivíduo sentado, onde o avaliado realiza inspiração até alcançar a capacidade pulmonar total e, então, conecta-se a peça bucal do manovacuômetro enquanto o indivíduo realiza uma expiração máxima.

São realizadas 3 (três) repetições em cada variável do teste onde as 3 devem ser aceitáveis (sem vazamentos). De cada manobra anota-se o resultado em cmH₂O, considerando o maior valor alcançado nas 3 tentativas.

Manobra de Valsalva^{76,77} – Teste autônomo que consiste do paciente em posição supina é instruído a expirar através de bocal conectado a manovacuômetro

durante 15 seg. após a inspiração profunda, soprar mantendo pressão de 40 mmHg, sendo obtida a taxa de Valsalva que é a relação entre o maior intervalo RR (após a manobra) e o menor intervalo RR (durante a manobra), sendo considerado anormal quando a diferença $< 1,1$.

Dinamometria de membros superiores (MMSS) - A força muscular de MMSS será medida com sujeitos mantendo seu ombro aduzido e girado de forma neutra, com o braço totalmente estendido e encorajando-o a exercer força máxima de preensão de mão, em um dinamômetro JAMAR modelo 5030J1 (JAMAR, IN, EUA). O valor mais alto em quilogramas (kg) foi determinado após 3 ensaios nas mãos dominantes e não-dominantes, previamente sinalizadas. A força relativa do punho (isto é, a força da preensão manual normalizada ao peso corporal e representada como a proporção do punho / peso) será registrada para análises futuras.

Handgrip teste – manter contração na mão dominante no dinamômetro em 30% da força máxima por 2 minutos e aferir FC, PAS e PAD antes do teste e após 1 minutos.

Escala FACTG –escala funcional de qualidade de vida, validade para pacientes com câncer.

(<http://www.facit.org/FACITOrg/Questionnaires>)

BEM-ESTAR FÍSICO		Nem um pouco	Um pouco	Mais ou menos	Muito	Muitíssimo
GP1	Estou sem energia	0	1	2	3	4
GP2	Fico enjoado(a)	0	1	2	3	4
GP3	Por causa do meu estado físico, tenho dificuldade em atender às necessidades da minha família	0	1	2	3	4
GP4	Tenho dores	0	1	2	3	4
GP5	Sinto-me incomodado(a) pelos efeitos secundários do tratamento	0	1	2	3	4
GP6	Sinto-me doente	0	1	2	3	4
GP7	Tenho que me deitar durante o dia	0	1	2	3	4
BEM-ESTAR SOCIAL/FAMILIAR		Nem um pouco	Um pouco	Mais ou menos	Muito	Muitíssimo
GS1	Sinto que tenho uma boa relação com os meus amigos	0	1	2	3	4
GS2	Recebo apoio emocional da minha família	0	1	2	3	4
GS3	Recebo apoio dos meus amigos	0	1	2	3	4
GS4	A minha família aceita a minha doença	0	1	2	3	4
GS5	Estou satisfeito(a) com a maneira como a minha família fala sobre a minha doença	0	1	2	3	4
GS6	Sinto-me próximo(a) do(a) meu (minha) parceiro(a) (ou da pessoa que me dá maior apoio)	0	1	2	3	4
Q1	<i>Independentemente do seu nível a(c)tual de a(c)tividade sexual, favor de responder à pergunta a seguir. Se preferir não responder, assinala o quadrículo [] e passe para a próxima seção</i>					
GS7	Estou satisfeito(a) com a minha vida sexual	0	1	2	3	4
BEM-ESTAR EMOCIONAL		Nem um pouco	Um pouco	Mais ou menos	Muito	Muitíssimo
GE1	Sinto-me triste	0	1	2	3	4
GE2	Estou satisfeito(a) com a maneira como enfrento a minha doença	0	1	2	3	4
GE3	Estou perdendo a esperança na luta contra a minha doença	0	1	2	3	4
GE4	Sinto-me nervoso(a)	0	1	2	3	4
GE5	Estou preocupado(a) com a ideia de morrer	0	1	2	3	4
GE6	Estou preocupado(a) que o meu estado venha a piorar	0	1	2	3	4
BEM-ESTAR FUNCIONAL		Nem um pouco	Um pouco	Mais ou menos	Muito	Muitíssimo
GF1	Sou capaz de trabalhar (inclusive em casa)	0	1	2	3	4
GF2	Sinto-me realizado(a) com o meu trabalho (inclusive em casa)	0	1	2	3	4
GF3	Sou capaz de sentir prazer em viver	0	1	2	3	4
GF4	Aceito a minha doença	0	1	2	3	4
GF5	Durmo bem	0	1	2	3	4
GF6	Gosto das coisas que normalmente faço para me divertir	0	1	2	3	4
GF7	Estou satisfeito(a) com a qualidade da minha vida neste momento	0	1	2	3	4

Teste de Degrau de 6min ^{79,80}

Consiste em subir e descer um degrau de 20 a 30cm o mais rápido possível por 6 minutos. A contagem considera 1 degrau, ato de subir os dois pés e descer os dois pés completo.

Antes de iniciar um teste, os pacientes devem ficar em repouso, em silêncio, durante 2 minutos enquanto frequência cardíaca (FC), saturação de oxigênio (SpO₂), pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD) e escala subjetiva de percepção do esforço (BORG) foram registrados. Essas mesmas variáveis serão avaliadas novamente imediatamente no término do teste, no 1º minuto após o teste e no 3º minuto de recuperação.

Orientações: “Você vai fazer um teste de degrau de 6 minutos. O objetivo deste teste é subir e descer quantas vezes você puder em 6 minutos. Você pode segurar o trilho para se equilibrar, mas não pode subir se segurando. Você pode diminuir a velocidade, parar ou descansar, conforme necessário, mas você deve retomar ao teste logo que você seja capaz. Enquanto você estiver subindo e descendo, será informado do momento a cada minuto de teste, neste momento serão aferidos FC, SpO₂, PAS, PAD e BORG, e será avisar quando houver 15 segundos restantes. Você será encorajado a fazer o seu melhor. Por favor, não fale durante o teste, a menos que você tenha dor torácica, falta de ar, ou tonturas. Quando terminarem 6 minutos, pedirei que você pare. Por favor pare imediatamente. Você tem alguma pergunta? Lembre-se de que o objetivo é subir e descer quantas vezes você puder em 6 minutos, então lembre-se de acelerar.”

Para limitação e interrupção do teste, será calculado a FC submáxima considerando 85% da fórmula de FC de reserva de Karvonen:

$$FC \text{ submáx} = 85\% * (220 - FC \text{ repouso}) + FC \text{ repouso}$$

O teste será interrompido se o paciente atingir FC submáxima predita e queda da SO₂ abaixo de 85%, PAS > 200 mmHg e/ou caso seja relatado algum sintoma de desconforto cardiorrespiratório como dor no peito, palpitação, falta de ar e/ou tonteira.