RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta tese será disponibilizado somente a partir de 12/03/2027.

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
FACULDADE DE MEDICINA

Raíssa Pierri Carvalho

Marcadores clínicos, nutricionais e bioquímicos relacionados à cardiotoxicidade após tratamento com antracíclicos em pacientes com neoplasia de mama.

Tese apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Campus de Botucatu, para obtenção do título de Doutora em Fisiopatologia em Clínica Médica.

Raíssa Pierri Carvalho

Marcadores clínicos, nutricionais e bioquímicos relacionados a cardiotoxicidade após tratamento com antracíclicos em pacientes com neoplasia de mama

Tese apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Campus de Botucatu, para defesa de Doutorado em Fisiopatologia em Clínica Médica.

Orientadora: Profa. Dra. Paula Schmidt Azevedo Gaiolla

Botucatu - SP

2025

C331m

Carvalho, Raíssa Pierri
Marcadores clínicos, nutricionais e bioquímicos relacionados à cardiotoxicidade após tratamento com antracíclicos em pacientes com neoplasia de mama. / Raíssa Pierri Carvalho. -- Botucatu, 2025
85 p. : tabs.

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Medicina, Botucatu
Orientadora: Paula Schmidt Azevedo Gaiolla

1. Medicina. 2. Nutrologia. 3. Oncologia. 4. Cardiologia. I. Título.

Sistema de geração automática de fichas catalográficas da Unesp.
Dados fornecidos pelo autor(a).

Impacto potencial desta pesquisa

A pesquisa identifica fatores simples e acessíveis, como Avaliação Subjetiva Global e força de preensão manual, para prever riscos cardíacos em pacientes com câncer de mama tratados com doxorrubicina, permitindo intervenção precoce e melhor monitoramento multidisciplinar.

Potential impact of this research

This study identifies simple and accessible tools, such as Global Subjective Assessment and handgrip strength, to predict cardiac risks in breast cancer patients treated with doxorubicin, enabling early intervention and better multidisciplinary monitoring.

Folha de aprovação

unesp

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

Câmpus de Botucatu

FMB

ATA DA DEFESA PÚBLICA DA TESE DE DOUTORADO DE RAÍSSA PIERRI CARVALHO, DISCENTE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FISIOPATOLOGIA EM CLÍNICA MÉDICA, DA FACULDADE DE MEDICINA.

Aos 12 dias do mês de março do ano de 2025, às 8h, no(a) Via sistemas de videoconferência e outras ferramentas para comunicação a distância (Google Meet), realizou-se a defesa de TESE DE DOUTORADO de RAÍSSA PIERRI CARVALHO, intitulada **Marcadores clínicos, nutricionais e bioquímicos relacionados à cardiotoxicidade após tratamento com antracíclicos em pacientes com neoplasia de mama** . A Comissão Examinadora foi constituída pelos seguintes membros: Profa. Dra. PAULA SCHMIDT AZEVEDO GAIOLLA (Orientador(a) - Participação Virtual) do(a) Depto. de Clínica Médica / FM/Botucatu - Unesp, Profa. Dra. CAMILLA AKEMI FELIZARDO YAMADA (Participação Virtual) do(a) Real e Benemérita Associação Portuguesa de Beneficência SP, Prof. Dr. DANIELISO RENATO FUSCO (Participação Virtual) do(a) Voluta Medical - Unidade Guanabara Pacioli., Profa. Dra. ANA PAULA MENA LOUSADA (Participação Virtual) do(a) Depto. de Clínica Médica / FM/Botucatu - Unesp, Profa. Dra. BERTHA FURLAN POLEGATO (Participação Virtual) do(a) Depto. de Clínica Médica / FM/Botucatu - Unesp. Após a exposição pela doutoranda e arguição pelos membros da Comissão Examinadora que participaram do ato, de forma presencial e/ou virtual, a discente recebeu o conceito final:_ _APROVADA_ _ _ . Nada mais havendo, foi lavrada a presente ata, que após lida e aprovada, foi assinada pelo(a) Presidente(a) da Comissão Examinadora.

Profa. Dra. PAULA SCHMIDT AZEVEDO GAIOLLA

Dedicatória

Dedico esta tese a minha mãe, Magda Lumena Pierri (in memorian) e minha avó Josephina Berstecher Carvalho (in memorian). Gostaria que vocês estivessem presentes neste momento tão importante para mim.

Agradecimentos

Agradeço à Profa. Dra. Paula Gaiolla pela orientação e pelos valiosos ensinamentos ao longo desta trajetória de intenso aprendizado.
À minha família, especialmente minha irmã Larissa, meu irmão Matheus e meu pai Venilton, por serem a base sólida do meu desenvolvimento, pelo amor incondicional e pelo apoio nos momentos desafiadores.
Aos meus queridos amigos, por tornarem o caminho mais leve e alegre.
Aos profissionais Ingrid, Marcelo, Thais e Victória, pelo auxílio essencial na execução deste projeto.
Ao Rafael, por seu amor, paciência e compreensão em cada fase desta jornada.
À equipe de Oncologia do Hospital Estadual de Botucatu, pela parceria e colaboração.
Aos meus colegas de trabalho da Beneficência Portuguesa, por seu apoio e compreensão ao longo do desenvolvimento deste trabalho.
Um agradecimento especial às Dras. Bertha e Ana Paula Lousada, cujas valiosas lições me ajudaram a chegar até aqui, e à Dra. Camilla Yamada, por seu auxílio inestimável.
Aos pacientes e seus familiares, pela participação e confiança — sem eles, esta pesquisa não seria possível.
A todos que, de alguma forma, contribuíram para a realização deste trabalho, meu sincero muito obrigada.

Resumo

A quimioterapia com antraciclinas, como a doxorrubicina, é amplamente utilizada no tratamento do câncer, mas pode causar danos cardíacos a longo prazo. Embora fatores como dose cumulativa e comorbidades sejam reconhecidos como preditores de cardiotoxicidade, o papel de variáveis nutricionais, funcionais e bioquímicas permanece pouco esclarecido. Este estudo avaliou se alterações no estado nutricional, força muscular e biomarcadores bioquímicos estão associadas à disfunção ventricular e ao remodelamento cardíaco um ano após o início do tratamento com doxorrubicina. Foram coletados dados clínicos, nutricionais, funcionais e bioquímicos em três momentos: basal (M0), três meses (M1) e um ano após o início da quimioterapia (M2). As comparações entre os momentos utilizaram testes t pareados ou de Wilcoxon, conforme a distribuição dos dados. A fração de ejeção do ventrículo esquerdo (LVEF) foi analisada como variável dicotômica (queda ≥10 pontos vs. sem queda), e preditores foram avaliados por regressão logística ajustada para idade e estadiamento. Análises de mediação e moderação investigaram o papel das alterações clínicas no remodelamento cardíaco. A LVEF média não se alterou entre M0 e M2; contudo, 28% das pacientes apresentaram queda ≥10 pontos percentuais. Alterações significativas foram observadas nos

escores da Avaliação Subjetiva Global (SGA), força de preensão manual (HG), ângulo de fase (PhA), razão entre água extracelular e total (EW/TW), albumina e hemoglobina. A SGA, isoladamente ou combinada à força muscular, associou-se à redução da LVEF. Esses achados sugerem que o declínio nutricional e funcional pode contribuir para a cardiotoxicidade, e seu monitoramento precoce pode auxiliar na prevenção de disfunção cardíaca em pacientes oncológicos.

Palavras-chave: cardiotoxicidade; estado nutricional; quimioterapia; fração de ejeção; câncer de mama.

Abstract

Anthracycline-based chemotherapy, such as doxorubicin, is widely used in cancer treatment, but is associated with long-term cardiac damage. Although cumulative dose and comorbidities are established predictors of cardiotoxicity, the role of nutritional, functional, and biochemical parameters remains unclear. This study investigated whether changes in nutritional status, muscle strength, and biochemical biomarkers are associated with cardiac dysfunction and remodeling one year after initiating doxorubicin therapy. Clinical, nutritional, functional, and biochemical data were collected at three time points: baseline (M0), three months (M1), and one year after chemotherapy (M2). Paired t-tests or Wilcoxon signed-rank tests were used for comparisons. Left ventricular ejection fraction (LVEF) was analyzed as a dichotomous variable (≥10-point decline vs. no decline) and predictors were assessed using logistic regression adjusted for age and cancer stage. Mediation and moderation analyses have explored the role of clinical changes in cardiac remodeling. Although the mean LVEF remained stable between M0 and M2, 28% of the participants experienced ≥10-point decline. Significant changes were observed in the Subjective Global Assessment (SGA), handgrip strength (HG), phase angle (PhA), extracellular-to-total water ratio (EW/TW),

albumin, and hemoglobin. SGA alone or in combination with HG was associated with a reduction in LVEF. These findings suggest that nutritional and functional decline may contribute to chemotherapy-related cardiac damage, and early monitoring of these parameters may help identify patients at a higher risk and guide preventive strategies.

Keywords: cardiotoxicity, nutritional status, chemotherapy, ejection fraction, breast cancer.

Lista de abreviações

AC	Abdominal Circumference (cm)
Age	Age (years)
Alb	Serum Albumin (g/dL)
AMMI	Appendicular Muscle Mass Index (kg/m²)
BMI	Body Mass Index (kg/m²)
Comorb	Presence of Comorbidities (Yes/No)
EF	Ejection Fraction (%)
EW/TW	Extracellular Water / Total Water (ratio)
FFMI	Fat-Free Mass Index (kg/m²)
FMI	Fat Mass Index (kg/m²)
Hb	Hemoglobin (g/dL)
HF	Heart Failure
HG	Handgrip Strength (kg)
LA	Left Atrium (mm)
LVEDD	Left Ventricular End-Diastolic Diameter (mm)
LVESD	Left Ventricular End-Systolic Diameter (mm)
LVMI	Left Ventricular Mass Index (g/m²)
PhA	Phase Angle (°)
RWT	Relative Posterior Wall Thickness (ratio)
SGA	Subjective Global Assessment (score)
SS	Sit-to-Stand Test (seconds)
Staging	Cancer Staging (Clinical Stage)
TG	Triglycerides (mg/dL)
TUG	Timed Up and Go Test (seconds)
UA	Uric Acid (mg/dL)
Ur	Urinary Urea (mg/dL)
Ur/alb	Urinary Albumin-to-Creatinine Ratio (mg/g)
VAT	Visceral Adipose Tissue (cm²)
Weight	Body Weight (kg)

Sumário

Impacto potencial desta pesquisa.....3
Potential impact of this research……...3
Folha de aprovação.....4
Dedicatória.....5
Agradecimentos.....6
Resumo.....7
Abstract.....9
Lista de abreviações.....11
Sumário.....12
Introdução.....13
Hipótese.....17
Objetivo.....17
Métodos.....18
Resultados, discussão e conclusão.....28
Referências (artigo) 59
Supplementary Appendix.....65
Referências.....69
Apêndices.....73
Anexos.....78

Introdução

As antraciclinas são quimioterápicos amplamente utilizados no tratamento de diversos tipos de câncer, sendo a doxorrubicina uma das primeiras a serem introduzidas e uma das mais eficazes dessa classe(1). Sua aplicabilidade abrange diversos tipos de neoplasias, incluindo câncer de bexiga, mama, estômago, pulmão, ovário, tireoide, sarcomas de tecidos moles, mieloma múltiplo e linfoma de Hodgkin.

A doxorrubicina foi desenvolvida a partir da daunorrubicina, um antibiótico isolado do Streptomyces peucetius, cuja eficácia antitumoral foi reconhecida na década de 1950. No entanto, a toxicidade cardíaca da daunorrubicina rapidamente se tornou um fator limitante. A modificação de sua estrutura levou ao desenvolvimento da doxorrubicina, também chamada de adriamicina, que apresentou maior atividade terapêutica, mas manteve o risco substancial de cardiotoxicidade.(2).

A despeito de medidas como o ajuste de dose por superfície corpórea e a definição de dose cumulativa máxima para uso deste quimioterápico, a cardiotoxicidade segue sendo a principal limitação clínica da doxorrubicina, sendo uma das maiores causas de morbidade e mortalidade entre os sobreviventes de câncer(3,4). A cardiomiopatia induzida por quimioterapia aumenta o risco de mortalidade em aproximadamente 3,5 vezes em comparação com as formas idiopáticas da doença(5). Manifestações precoces incluem arritmias, dilatação ventricular e disfunção sistólica e diastólica(6,7). Quando associada às antraciclinas, a cardiotoxicidade geralmente é irreversível (tipo I), ao contrário da cardiotoxicidade tipo II, tipicamente reversível e associada a drogas como o trastuzumabe, um anticorpo monoclonal anti-HER2 utilizado para tratamento câncer de mama(8).

O mecanismo de ação da doxorrubicina é complexo e amplamente discutido na literatura. Primariamente, ela se intercala no DNA, bloqueando a síntese macromolecular e inibindo a topoisomerase II. Essa inibição estabiliza o complexo clivável entre a topoisomerase II e o DNA, impedindo a religação das fitas de DNA e, consequentemente, interrompendo a replicação. Além disso, a doxorrubicina gera espécies reativas de oxigênio (*reactive oxygen species* - ROS), levando a danos oxidativos no DNA e nas membranas celulares (9). Os efeitos cardiotóxicos da doxorrubicina são bem documentados e decorrem principalmente do estresse oxidativo e da disfunção mitocondrial (10–12). A doxorrubicina induz a produção de ROS, que danificam o DNA, proteínas e lipídios, impactando a função mitocondrial ao prejudicar a fosforilação oxidativa e promover apoptose(13). Além disso, a medicação interfere na autofagia, inibindo a fusão entre auto fagossomos e lisossomos, resultando no acúmulo de mitocôndrias disfuncionais e no aumento do estresse oxidativo(14). A resposta inflamatória e a fibrose também desempenham papel importante, uma vez que a doxorrubicina ativa vias pró-inflamatórias que levam à infiltração de células imunes, promovendo inflamação e fibrose, agravando ainda mais a disfunção cardíaca (15). Ainda, a doxorrubicina afeta os neurônios simpáticos cardíacos, alterando a regulação autonômica e contribuindo para arritmias e insuficiência cardíaca(16).

Estratégias para prevenir a cardiotoxicidade induzida pela doxorrubicina estão sendo investigadas. Entre elas, destacam-se agentes cardioprotetores, como inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), betabloqueadores e estatinas, além do desenvolvimento de derivados de antraciclinas com menor toxicidade cardíaca. Terapias direcionadas às mitocôndrias, incluindo pequenas moléculas e transferência mitocondrial, também demonstram potencial e devem ser exploradas em futuro próximo (17).

O desenvolvimento de cardiotoxicidade varia de acordo com o esquema quimioterápico utilizado. O estudo CARDIOTOX, que avaliou terapias de moderado a alto risco de toxicidades cardíacas, evidenciou 37,5% de incidência desse desfecho(18).

A definição de cardiotoxicidade varia entre diferentes instituições regulatórias e sociedades médicas, dificultando a coleta de dados epidemiológicos. A American Society of Echocardiography e a European Association of Cardiovascular Imaging estabelecem o critério de redução de 10% na fração de ejeção do ventrículo esquerdo (LVEF), para um valor abaixo de 53%(11), enquanto a European Society of Cardiology adota como critério redução maior que 10%, com LVEF inferior a 50%(19). Contudo, a maioria dos estudos usa diferentes parâmetros e definições para o diagnóstico de cardiotoxicidade, visando otimizar o diagnóstico precoce. Um exemplo é a Breast Cancer International Research Group (BCIRG), que utiliza redução relativa em relação à linha de base de mais de 10% na última avaliação de acompanhamento para detectar insuficiência cardíaca congestiva ou perda subclínica assintomática sustentada da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) média (20). Além da função sistólica, a disfunção diastólica e anormalidades segmentares no movimento da parede do ventrículo esquerdo também foram identificadas como marcadores relevantes de cardiotoxicidade (21).

Fatores clínicos como hipertensão, diabetes, fibrilação atrial, insuficiência coronariana e insuficiência renal estão correlacionados a maior risco de cardiotoxicidade. Dranitsaris et al. (2008) desenvolveram um modelo preditivo para cardiotoxicidade em pacientes com câncer de mama tratados com doxorrubicina convencional em comparação com a doxorrubicina lipossomal peguilada, identificando fatores como maior peso, idade inferior a 50 anos e status funcional reduzido como preditores de maior risco.(14).

A composição corporal também desempenha papel na toxicidade cardíaca, embora parâmetros nutricionais não distingam massa magra e gordura. Estudos recentes (22) sugerem que a redução de massa muscular e o aumento da gordura corporal podem estar associados a pior prognóstico cardíaco em pacientes tratados com antraciclinas. Entretanto, ainda não está esclarecido se medidas como força muscular e velocidade de marcha podem prever cardiotoxicidade em coortes com status funcional preservado. O baixo desempenho funcional, avaliado pelo teste Time Up and Go (TUG), está correlacionado a maior risco cardiovascular e redução da massa muscular, mas sua relação com a cardiotoxicidade permanece pouco explorada. (23).

Atualmente, a dosagem da doxorrubicina é baseada na superfície corporal, calculada a partir do peso e da altura do paciente. Esse método não considera diferenças na composição corporal, como proporção entre massa magra e gordura, nem avalia de forma abrangente os parâmetros nutricionais e funcionais como preditores de remodelamento cardíaco ou quedas na fração de ejeção.

Diante disso, o presente estudo tem como objetivo avaliar a influência da massa magra, da gordura corporal, do desempenho físico e de fatores clínicos e nutricionais, incluindo exames laboratoriais, no desenvolvimento de cardiotoxicidade em pacientes tratados com doxorrubicina, contribuindo para melhor entendimento dos fatores que modulam essa toxicidade e auxiliando na identificação de possíveis marcadores para sua detecção precoce.

Referências

1. McGowan J V., Chung R, Maulik A, Piotrowska I, Walker JM, Yellon DM. Anthracycline Chemotherapy and Cardiotoxicity. Cardiovasc Drugs Ther. 2017 Feb 1;31(1):63–75.

2. Arcamone F, Cassinelli G, Fantini G, Grein A, Orezzi P, Pol C, et al. Adriamycin, 14-hydroxydaimomycin, a new antitumor antibiotic from *S. Peucetius* var. *caesius*. Biotechnol Bioeng. 1969 Nov 18;11(6):1101–10.

3. Ghigo A, Li M, Hirsch E. New signal transduction paradigms in anthracycline-induced cardiotoxicity. Vol. 1863, Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Cell Research. Elsevier B.V.; 2016. p. 1916–25.

4. Zheng W, Zhang S, Ma H, Chang X, Wang H. C1qTNF-related protein-6 protects against doxorubicin-induced cardiac injury. J Cell Biochem. 2019 Jun 5;120(6):10748–55.

5. Hamo CE, Bloom MW, Cardinale D, Ky B, Nohria A, Baer L, et al. Cancer therapy-related cardiac dysfunction and heart failure: Part 2: Prevention, treatment, guidelines, and future directions. Circ Heart Fail. 2016 Feb 1;9(2).

6. Yu J, Wang C, Kong Q, Wu X, Lu JJ, Chen X. Recent progress in doxorubicin-induced cardiotoxicity and protective potential of natural products. Vol. 40, Phytomedicine. Elsevier GmbH; 2018. p. 125–39.

7. Shabalala S, Louw J, Muller CJF, Johnson R. Polyphenols, autophagy and doxorubicin-induced cardiotoxicity. Vol. 180, Life Sciences. Elsevier Inc.; 2017. p. 160–70.

8. Tocchetti CG, Cadeddu C, Di Lisi D, Femminò S, Madonna R, Mele D, et al. From Molecular Mechanisms to Clinical Management of Antineoplastic Drug-Induced Cardiovascular Toxicity: A Translational Overview. Vol. 30, Antioxidants and Redox Signaling. Mary Ann Liebert Inc.; 2019. p. 2110–53.

9. Rivankar S. An overview of doxorubicin formulations in cancer therapy. J Cancer Res Ther. 2014;10(4):853.

10. Pein F, Sakiroglu O, Dahan M, Lebidois J, Merlet P, Shamsaldin A, et al. Cardiac abnormalities 15 years and more after adriamycin therapy in

229 childhood survivors of a solid tumour at the Institut Gustave Roussy. Br J Cancer. 2004 Jul 5;91(1):37–44.

11. Lancellotti P, Nkomo VT, Badano LP, Bergler-Klein J, Bogaert J, Davin L, et al. Expert consensus for multi-modality imaging evaluation of cardiovascular complications of radiotherapy in adults: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2013;14(8):721–40.

12. Bloom MW, Hamo CE, Cardinale D, Ky B, Nohria A, Baer L, et al. Cancer Therapy-Related Cardiac Dysfunction and Heart Failure: Part 1: Definitions, Pathophysiology, Risk Factors, and Imaging. Circ Heart Fail. 2016 Jan 1;9(1).

13. Wenningmann N, Knapp M, Ande A, Vaidya TR, Ait-Oudhia S. Insights into doxorubicin-induced cardiotoxicity: Molecular mechanisms, preventive strategies, and early monitoring. Vol. 96, Molecular Pharmacology. American Society for Pharmacology and Experimental Therapy; 2019. p. 219–32.

14. Dranitsaris G, Rayson D, Vincent M, Chang J, Gelmon K, Sandor D, et al. The development of a predictive model to estimate cardiotoxic risk for patients with metastatic breast cancer receiving anthracyclines. Breast Cancer Res Treat. 2008 Feb 3;107(3):443–50.

15. Vitale R, Marzocco S, Popolo A. Role of Oxidative Stress and Inflammation in Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity: A Brief Account. Vol. 25, International Journal of Molecular Sciences. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2024.

16. Song L, Qiu Q, Ju F, Zheng C. Mechanisms of doxorubicin-induced cardiac inflammation and fibrosis; therapeutic targets and approaches. Arch Biochem Biophys. 2024 Nov;761:110140.

17. Dempke WCM, Zielinski R, Winkler C, Silberman S, Reuther S, Priebe W. Anthracycline-induced cardiotoxicity — are we about to clear this hurdle? Eur J Cancer. 2023 May 1;185:94–104.

18. Pardo Sanz A, Zamorano JL. Cardiotoxicity': Time to define new targets? Vol. 41, European Heart Journal. Oxford University Press; 2020. p. 1730–2.

19. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines. Vol. 37, European Heart Journal. Oxford University Press; 2016. p. 2768–801.

20. Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, Martin M, Press M, et al. Adjuvant Trastuzumab in HER2-Positive Breast Cancer. New England Journal of Medicine [Internet]. 2011 Oct 6;365(14):1273–83. Available from: http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa0910383

21. de Barros MVL, Macedo AVS, Sarvari SI, Faleiros MH, Felipe PT, Silva JLP, et al. Left ventricular regional wall motion abnormality is a strong predictor of cardiotoxicity in breast cancer patients undergoing chemotherapy. Arq Bras Cardiol. 2019 Jan 1;112(1):50–6.

22. Merolillo K, Solari MIG, Cohen TP, Lutz A, de Carvalho P, Cañellas F, et al. Association of anthropometric variables with therapy-induced cardiotoxicity in women with breast cancer: a pilot study for a randomized clinical trial. Cardio-Oncology. 2024 Dec 1;10(1).

23. Liu MA, DuMontier C, Murillo A, Hshieh TT, Bean JF, Soiffer RJ, et al. Gait speed, grip strength, and clinical outcomes in older patients with hematologic malignancies. Blood. 2019 Jul 25;134(4):374–82.

24. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol. 1982 Dec;5(6):649–55.

25. Mitchell C, Rahko PS, Blauwet LA, Canaday B, Finstuen JA, Foster MC, et al. Guidelines for Performing a Comprehensive Transthoracic Echocardiographic Examination in Adults: Recommendations from the American Society of Echocardiography. Journal of the American Society of Echocardiography. 2019 Jan;32(1):1–64.

26. Burwash IG, Basmadjian A, Bewick D, Choy JB, Cujec B, Jassal DS, et al. 2010 Canadian Cardiovascular Society/Canadian Society of Echocardiography Guidelines for Training and Maintenance of Competency in Adult Echocardiography. Canadian Journal of Cardiology. 2011 Nov;27(6):862–4.

27. GONZALEZ MC et al. Validação da versão em português da avaliação subjetiva global produzida pelo paciente. Rev Bras Nutr Clin 2010; 25 (2): 102-8. 2010;

28. Eickemberg M, Oliveira CC de, Anna Karla Carneiro R, Sampaio LR. Bioimpedância elétrica e sua aplicação em avaliação nutricional. Revista de Nutrição. 2011 Dec;24(6):883–93.

29. Dodds RM, Syddall HE, Cooper R, Benzeval M, Deary IJ, Dennison EM, et al. Grip Strength across the Life Course: Normative Data from Twelve British Studies. PLoS One. 2014 Dec 4;9(12):e113637.

30. Muñoz-Bermejo L, Adsuar JC, Mendoza-Muñoz M, Barrios-Fernández S, Garcia-Gordillo MA, Pérez-Gómez J, et al. Test-Retest Reliability of Five Times Sit to Stand Test (FTSST) in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. Biology (Basel). 2021 Jun 9;10(6):510.

31. Bischoff HA. Identifying a cut-off point for normal mobility: a comparison of the timed “up and go” test in community-dwelling and institutionalised elderly women. Age Ageing. 2003 May 1;32(3):315–20.

32. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 2023 Oct 1;44(37):3627–39.